

Université de Montréal

**Les effets d'un traitement chronique aux
antipsychotiques sur la poursuite d'une récompense
conditionnée**

Par

Anne-Marie Bédard

Département de pharmacologie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du
grade de Maître ès Sciences (M. Sc.) en pharmacologie

Août 2011

© Anne-Marie Bédard, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Les effets d'un traitement chronique aux antipsychotiques sur la poursuite
d'une récompense conditionnée**

Présenté par :

Anne-Marie Bédard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Pierre-Paul Rompré
président-rapporteur

Dr Anne-Noël Samaha
directrice de recherche

Dr Louis-Éric Trudeau
membre du jury

RÉSUMÉ

Les problèmes de toxicomanie sont très communs chez les schizophrènes. L'administration chronique d'antipsychotiques pourrait être impliquée dans cette cooccurrence en induisant une hypersensibilisation du système dopaminergique. Précédemment, nous avons démontré chez le rat qu'un traitement continu (via une mini-pompe osmotique sous-cutanée), et non pas intermittent (via des injections journalières sous-cutanées), avec l'halopéridol a augmenté la capacité de l'amphétamine à potentialiser un comportement de recherche de récompense. Dans cette étude, nous avons étudié les effets d'un antipsychotique atypique soit l'olanzapine comparé à l'halopéridol. Un traitement continu avec l'halopéridol, et non pas l'olanzapine, a augmenté la capacité de l'amphétamine de potentialiser la poursuite d'une récompense conditionnée (lumière/son préalablement associés à l'eau). De plus, un traitement continu avec l'halopéridol a augmenté l'induction par l'amphétamine de l'activité locomotrice et l'expression d'ARNm pour le *c-fos* (marqueur fonctionnel d'activité cellulaire) dans le caudé-putamen. Donc, un traitement continu avec un antipsychotique typique, et non pas atypique, a augmenté les caractéristiques motivationnelles attribuées à un stimulus neutre. Ceci est potentiellement lié à au développement d'un état de sensibilisation comportementale aux effets de l'amphétamine et à une augmentation de la capacité de l'amphétamine de susciter la modulation de l'activité du caudé-putamen. Ainsi, un antipsychotique typique tel que l'halopéridol semble modifier les circuits de la récompense de façon à contribuer à des comportements caractérisés par une recherche et une consommation de drogues d'abus alors qu'un antipsychotique atypique tel que l'olanzapine aurait moins tendance à le faire. Nous suggérons que les antipsychotiques atypiques pourraient être une meilleure option chez les patients schizophrènes à risque d'avoir un trouble de consommation de drogues d'abus ou de toxicomanie.

Mots-clés : antipsychotiques; typique; atypique; récompense conditionnée; hypersensibilisation dopaminergique; gènes à expression précoce; caudé-putamen

ABSTRACT

Substance abuse problems are excessively common in schizophrenia. Chronic antipsychotic treatment might be involved in this co-morbidity by inducing supersensitivity in the brain's dopamine system. We have shown previously in the rat that continuous (via osmotic subcutaneous minipump), but not intermittent (via daily subcutaneous injection), treatment with haloperidol potentiates the ability of amphetamine to enhance the pursuit of a conditioned reward. Here, we assessed the effects of the atypical antipsychotic olanzapine. Continuous treatment with haloperidol, but not with olanzapine, enhanced the capacity of amphetamine to potentiate the pursuit of a conditioned reward (a light-tone stimulus previously paired with water). In addition, continuous haloperidol treatment augmented both amphetamine-induced locomotion and striatal *c-fos* mRNA expression. These effects were either absent or less pronounced following continuous olanzapine treatment. Thus, continuous treatment with a typical, but not with an atypical, antipsychotic enhanced the incentive motivational properties of a reward cue, and this was potentially linked to the development of behavioural supersensitivity to amphetamine and to a greater ability of amphetamine to engage the caudate-putamen. Thus, a typical antipsychotic like haloperidol appears to modify the brain's reward system in ways that could contribute to drug-seeking and drug-taking behaviour, but an atypical antipsychotic like olanzapine might be less likely to do so. We suggest that atypical antipsychotics might be a preferential option in schizophrenic patients at risk for drug abuse or addiction.

Keywords: antipsychotics; typical; atypical; conditioned reward; dopamine supersensitivity; immediate early gene; caudate-putamen

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	iv
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS	x
CITATION	xi
REMERCIEMENTS	xii
INTRODUCTION	1
1. La dopamine et ses fonctions	2
1.1 La dopamine.....	2
1.2 Les fonctions de la dopamine.....	3
1.3 Exemple de drogues modulant les niveaux de dopamine	4
2. Organisation du système dopaminergique	6
2.1 Les voies dopaminergiques.....	6
2.1.1 La voie nigro-striée.....	6
2.1.2 La voie méso-limbique et méso-corticale	7
2.1.3 Modulation et fonction du système dopaminergique	7
2.2 Les récepteurs dopaminergiques	8
3. La schizophrénie.....	10
3.1 Définition de la maladie	10
3.2 Historique	10
3.3 Causes possibles de la schizophrénie.....	12
3.3.1 L'environnement.....	12
3.3.2 Les bio-marqueurs génétiques.....	13
3.3.3 Des bio-marqueurs non-génétiques.....	14
3.4 Hypothèses possibles expliquant la schizophrénie	14
3.4.1 Hypothèse glutamatergique	15
3.4.2 Hypothèse neuro-développementale	15
3.4.3 Nouvelles visions sur la schizophrénie.....	15

3.5 Rétablissement.....	16
3.6 Les antipsychotiques	17
3.6.1 Fenêtre thérapeutique	18
3.6.2 Classe d'antipsychotiques.....	18
3.6.3 Particularités des antipsychotiques atypiques	19
4. La toxicomanie	21
4.1 Définition	21
4.2 Facteurs pouvant expliquer la toxicomanie	21
4.2.1 Changement neuronaux persistants	22
4.2.2 Prédispositions génétiques	23
4.3 Importance des stimuli environnementaux	25
4.3.1 Principe de conditionnement Pavlovien	25
4.3.2 Différents phénotypes dans l'attribution des caractéristiques motivationnelles : vulnérabilité génétique.....	26
4.3.3 Théorie de l'attribution pathologique d'une valeur motivationnelle à un stimulus : « Incentive Sensitization»	27
4.4 Régions du cerveau impliquées dans la toxicomanie	29
4.4.1 Noyau accumbens	30
4.4.2 Striatum dorsolatéral	30
4.4.3 Circuit amygdale-noyau accumbens-cortex préfrontal	31
4.5 Modèles animaux de la toxicomanie.....	31
4.5.1 Auto-administration	31
4.5.2 Test de préférence d'environnement.....	33
4.5.3 Conditionnement opérant.....	34
5. Modèles animaux/Paradigmes utilisés.....	35
5.1 Paradigme de comportement de recherche d'une récompense conditionnée	35
5.2 Locomotion induite par les psychostimulants	36
6. Donnée récentes et objectifs de l'étude.....	37

ARTICLE.....	42
TITLE PAGE AND ACKNOWLEDGEMENTS.....	43
CONTRIBUTION DES COAUTEURS.....	44
ACCORD DES COAUTEURS	45
ABSTRACT	46
INTRODUCTION	47
MATERIALS AND METHODS.....	49
RESULTS	55
DISCUSSION	57
REFERENCES	63
FIGURE LEGENDS	76
FIGURES.....	78
DISCUSSION.....	83
7. Résumé et importance des résultats	84
8. Hypersensibilisation dopaminergique: implication des antipsychotiques	86
8.1 Sensibilisation du système dopaminergique.....	86
8.2 L'hypersensibilisation dopaminergique chez l'humain	87
8.3 L'hypersensibilisation dopaminergique chez l'animal	88
8.4 L'impact du mode d'administration des antipsychotiques.....	88
8.4.1 Mode d'administration intermittent : animal versus humain.....	88
8.4.2 Mode d'administration continu : animal versus humain	89
8.4.3 Mode d'administration et hypersensibilisation dopaminergique	89
8.5 Antipsychotiques et toxicomanie	90
9. Modulation du système de récompense: implication dans la toxicomanie	91
9.1 Antipsychotique typique et récompense conditionnée.....	91
9.1.1 Résultats récents : traitement continu versus intermittent.....	91
9.1.2 Explications possibles	92
9.2 Antipsychotique atypique et récompense conditionnée.....	93
9.2.1 Résultats présents : traitement typique versus atypique	93

9.2.2 Explications possibles	93
9.3 Faut-il changer la façon d'administrer les antipsychotiques?	95
10. Facteurs modulants l'expression d'ARNm encodant le gène de réponse précoce <i>c-fos</i>	98
10.1 Expression de <i>c-fos</i> comme marqueur d'activité neuronale	98
10.2 Modulation de l'expression d'ARNm pour le <i>c-fos</i>	99
10.2.1 Environnement familial versus nouvel environnement	99
10.2.2 Dose d'amphétamine et expression de <i>c-fos</i>	100
10.3 Les antipsychotiques et la modulation de <i>c-fos</i>	101
10.3.1 Administration aiguë des antipsychotiques	101
10.3.2 Administration chronique des antipsychotiques	101
10.4 Mode d'administration des antipsychotiques : données récentes.....	103
10.4.1 Résultats récents : mode continu versus mode intermittent.....	103
10.4.2 Résultats de la présente étude : typique versus atypique	104
11. Limitations des modèles animaux.....	106
12. Conclusions	108
BIBLIOGRAPHIE	110

LISTE DES FIGURES

Figure 1.....	78
Figure 2.....	79
Figure 3.....	80
Figure 4.....	81
Figure 5.....	82

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-HT	5-hydroxytryptamine
6-OHDA	6-hydroxydopamine
^{35}S	Souffre radioactif
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ARNc	ARN complémentaire
<i>c-fos</i>	Gène à expression précoce codant pour la protéine Fos
COMT	Catéchol-O-méthyltransférase
CONT-HAL	Traitement continu avec l'halopéridol
CONT-OLZ	Traitement continu avec l'olanzapine
CR	Récompense conditionnée
CS	Stimulus conditionné
D2 ^{High}	Récepteur dopaminergique D2 sous sa forme de haute affinité
D2 ^{Low}	Récepteur dopaminergique D2 sous sa forme de faible affinité
DAT	Transporteur membranaire de la dopamine
DICS1	Disrupted in schizophrenia 1
DOPA	Dihydroxyphénylalanine
FR1/FR40	Auto-administration selon un ratio fixe 1/Ratio fixe 40
fMRI	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GT	Approche l'endroit où est reçu la récompense (<i>Goal trackers</i>)
GRM3	Récepteur métabotrope glutamatergique 3
INT-HAL	Traitement intermittent avec l'halopéridol
INT-OLZ	Traitement intermittent avec l'olanzapine
I.V.	Intra-veineux
MRI	Imagerie par résonance magnétique
NGFI-A	Gène à expression précoce (<i>Nerve Growth Factor Inducible A</i>)
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NRG1	Gènes pour la neuréguline 1
Nur77	Gène à expression précoce (<i>Nerve Growth Factor Inducible B</i>)
PCP	Phencyclidine
PET	Tomographie par émission de positrons
PPI	Inhibition par pré-stimuli du réflexe de sursaut
rCBF	Débit cérébral régional
S.C.	Sous-cutané
SERT	Transporteur de la sérotonine
ST	Approche/Contact avec la récompense conditionnée (<i>Sign trackers</i>)
UCS	Stimulus neutre (non-conditionné)
VMAT	Transporteur vésiculaire des monoamines

Je ne sais qu'une chose, c'est que je ne sais rien.

-Socrate

REMERCIEMENTS

Je tiens ici à remercier tous les gens qui de près ou de loin ont rendu possible la réalisation de ce projet. En tout premier lieu, je tiens à remercier ma directrice de maîtrise, Dr Anne-Noël Samaha, qui a été un mentor dans cette aventure. Elle a su se montrer attentive et à l'écoute tout en m'apportant son support rigoureux. Elle a su me pousser pour que je puisse me dépasser et atteindre mes objectifs. Dr Samaha a été ma superviseure de stage lors de mes études au baccalauréat en Sciences biomédicales et m'a toujours appuyée. C'est grâce à elle si j'ai eu le désir d'entreprendre une maîtrise en pharmacologie. Elle a cru en moi dès le début et ceci est sans prix dans l'accomplissement d'études supérieures. Maintenant, j'aimerais remercier ma collègue Ellie-Anna Minogianis qui a su être là pour moi dans les bons et les mauvais moments. Sans son aide et son écoute, je ne crois pas que cette aventure aurait été la même. Nos fous rires ont permis de rendre les périodes difficiles plus acceptables. Elle a été une des rares personnes à comprendre entièrement ce que je vivais au quotidien. J'aimerais également remercier Mariana Tzoneva pour son aide et ses encouragements dans la dernière partie de ma maîtrise qui a été ardue. Il me faut remercier le Dr Daniel Lévesque et Jérôme Maheux pour leur accueil chaleureux dans leur laboratoire lors de notre collaboration. Jérôme Maheux a été d'une aide indispensable et son souci du détail et du travail bien fait ont rendu mes expérimentations propices à l'obtention de beaux résultats. Il a été un enseignant hors pair lors de mon apprentissage des techniques d'hybridation *in situ*. De plus, il a su me faire rire constamment, rendant les longues heures à couper les cerveaux au cryostat beaucoup plus agréables. J'aimerais finalement remercier tout particulièrement mon entourage immédiat : mes parents, Wilfrid Bédard et Hélène Miller, mon frère, Pierre-Olivier Bédard ainsi que mon conjoint, Eric Charette. Ces derniers ont fait preuve de support et m'ont encouragé tout au long de mes études universitaires. Leur soutien a été vital à la réalisation de cette maîtrise.

INTRODUCTION

1. La dopamine et ses fonctions

1.1 La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur faisant parti des monoamines. Ceux-ci regroupent aussi la noradrénaline, l'adrénaline, la sérotonine et l'histamine. Quant à elles, les catécholamines forment une classe qui regroupe les neurotransmetteurs porteurs d'un groupement catéchol soit la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline (Meyer and Quenzer, 2005). La synthèse des catécholamines se fait en plusieurs étapes et commence par l'arrivé de la tyrosine au cerveau. Il y aura par la suite la conversion de ce précurseur en dihydroxyphénylalanine (DOPA), de la DOPA en dopamine et de la dopamine en noradrénaline. L'enzyme limitante de la synthèse des catécholamines est la tyrosine hydroxylase. Ainsi, la synthèse de la dopamine nécessite la présence de deux enzymes dans les neurones soit la tyrosine hydroxylase pour transformer la tyrosine en DOPA et la décarboxylase des acides aminés aromatiques pour transformer la DOPA en dopamine. Pour ce qui est de la noradrénaline, sa formation nécessite l'enzyme dopamine β -hydroxylase pour transformer la dopamine en noradrénaline. Le niveau d'activité enzymatique de la tyrosine hydroxylase est modulé par les concentrations dopamine et noradrénaline présentes dans la terminaison nerveuse. Une très haute concentration entraînera un *feedback* négatif qui inhibera l'activité de l'enzyme. De la même façon, une concentration trop faible des catécholamines va stimuler l'activité de l'enzyme. L'homéostasie fonctionnelle est aussi assurée par les autorécepteurs dopaminergiques et noradrénergiques qui sont situés sur le corps cellulaire et les dendrites du neurone (autorécepteur somato-dendritique) ainsi que sur la terminaison nerveuse de l'axone (autorécepteur terminal). Pour pouvoir agir et empêcher leur dégradation, les catécholamines doivent être mises dans des vésicules synaptiques dans la terminaison nerveuse. Suite à une stimulation nerveuse, la vésicule synaptique ira se loger à la membrane de la terminaison pré- et post-synaptiques, et par exocytose, il y aura une relâche de son contenu. Le

neurotransmetteur pourra alors se déverser dans le milieu cellulaire et ira se lier aux récepteurs post-synaptiques.

1.2 Les fonctions de la dopamine

Secrétée par les neurones dopaminergiques, la dopamine est essentielle à la régulation de l'activité motrice, de la cognition, des émotions, des renforcements positifs, de la motivation, de la faim, de la douleur et des situations stressantes (Herman et al., 1982, Thierry et al., 1976). Bien que le système dopaminergique ait pour fonction de gérer les mouvements, il est aussi à la base du système de récompense (Koob, 1992, Pierce and Kumaresan, 2006, Wise and Bozarth, 1987). Bien que ces deux fonctions paraissent bien différentes l'une de l'autre, le système dopaminergique semble être responsable de multiples fonctions reliées les unes aux autres. Lorsque l'on parle de récompense, il peut s'agir d'un objet ou d'un événement qui entraîne un comportement d'approche ou de consommation et qui enclenche un processus d'apprentissage menant à une prise de décision (Schultz, 2007). Les récompenses ont une place essentielle dans la survie car elles sous-tendent des fonctions de base telles que se nourrir, boire et se reproduire. Des déséquilibres du système de récompense sont impliqués dans des pathologies telles que l'obésité et la toxicomanie, entre autre.

L'importance du système dopaminergique est mise en évidence dans le contexte de certaines pathologies. Par exemple, dans la maladie de Parkinson, la destruction progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée entraîne les symptômes moteurs typiques de la maladie (Hallett and Khoshbin, 1980, Stelmach et al., 1986, Stern et al., 1983). Des modèles animaux avec des rongeurs et des singes ont permis de mieux comprendre les multiples déficits reliés à la maladie de Parkinson (Albin et al., 1989, DeLong, 1990). En effet, toutes les manipulations expérimentales (lésions, drogues...) menant à une diminution des effets de la dopamine dans le système dopaminergique entraînent des troubles moteurs sévères et ceux-ci sont associés à des changements dans les niveaux d'activité neuronale du striatum, globus pallidus et cortex moteur (Burns et

al., 1983, Carlsson et al., 1958, Doudet et al., 1990, Filion et al., 1988, Schultz et al., 1989). Sans trop s'attarder sur la maladie de Parkinson, il est intéressant de mentionner que la diminution de dopamine n'entraîne pas que des déficits moteurs, mais aussi des déficits cognitifs (Brozoski et al., 1979) et d'apprentissage (Saint-Cyr et al., 1988). Ceci permet de saisir l'ampleur des multiples fonctions exécutées par le système dopaminergique.

1.3 Exemple de drogues modulant les niveaux de dopamine

Les psychostimulants sont des drogues qui augmentent la vigilance, exacerbent les sens et provoquent une agitation (Meyer and Quenzer, 2005). Des modèles animaux d'exacerbation du système dopaminergique ont démontré que l'administration de psychostimulants tels que la cocaïne et l'amphétamine augmentent la concentration de dopamine dans le milieu extracellulaire (Di Chiara and Imperato, 1988, Hurd et al., 1989, Kuczenski and Segal, 1992). Du côté comportemental, ces drogues stimulent l'activité locomotrice lorsque comparées à un animal témoin. Toutefois, lorsque de fortes doses sont administrées, un phénomène appelé stéréotypie se produit (Sahakian et al., 1975). Les comportements stéréotypés se décrivent comme étant des mouvements répétés de la tête ou des membres, des reniflements incessants et l'animal peut se lécher et se mordre continuellement. Ainsi, à une certaine concentration, il y a un changement du type de comportements. À l'inverse, l'emploi d'antipsychotiques, qui sont des antagonistes des récepteurs de la dopamine, diminue cette activité locomotrice (Chintoh et al., 2008, Ericson et al., 1996, Morimoto et al., 2002, Zvezdochkina et al., 2006).

La cocaïne est un agoniste dopaminergique indirect qui empêche la recapture de la dopamine, noradrénaline et la sérotonine en se liant à leur transporteur et inhibe leur fonction (Ritz et al., 1990). Ceci augmente la concentration de ces neurotransmetteurs présents dans le milieu extracellulaire et pouvant se lier aux récepteurs pré et post-synaptiques. L'augmentation de la concentration de la dopamine entraîne une hyperactivité locomotrice (Gold et al.,

1989). L'amphétamine est un agoniste dopaminergique indirect qui en plus de bloquer les transporteurs de dopamine (DAT) comme la cocaïne, stimule également la relâche de dopamine de la terminaison nerveuse. Cette relâche se produit suite à la capture de l'amphétamine par les DAT. Une fois dans la terminaison pré-synaptique, l'amphétamine entraîne la relâche de la dopamine contenue dans les vésicules synaptiques. À ce moment, DAT agit de façon inverse où la dopamine est transportée du cytoplasme vers le milieu extracellulaire. Chez l'humain, des études d'imagerie cérébrale ont pu démontrer cette relâche massive de dopamine (Drevets et al., 2001).

2. Organisation du système dopaminergique

Les neurones dopaminergiques sont regroupés en îlots tels la substance noire pars compacta et l'aire tegmentale ventrale et sont situés à la base du mésencéphale. Ces régions projettent vers d'autres structures cérébrales éloignées et forment trois voies : la voie nigro-striée, la voie méso-limbique et la voie méso-corticale. Chacune de ces voies est importante dans le maintien de diverses fonctions. La voie nigro-striée est très importante dans le contrôle moteur, la voie méso-limbique est impliquée dans l'identification des stimuli environnementaux importants et module la réponse appropriée face à ceux-ci et la voie méso-corticale possède un rôle dans l'exécution motrice, la motivation et la cognition (Brozoski et al., 1979, Simon et al., 1980). Étant donné les nombreux recoupements entre la voie méso-limbique et méso-corticale, elles sont souvent nommées la voie méso-cortico-limbique (voir; Wise, 2004).

2.1 Les voies dopaminergiques

2.1.1 La voie nigro-striée

La voie nigro-striée prend son origine dans le noyau rétrobulbaire et la substance noire et projette, via le faisceau médian télencéphalique, jusqu'aux ganglions de la base, soit le noyau caudé-putamen (neurones striato-nigrés) et le globus pallidus (neurones striato-pallidaux) (Kawaguchi et al., 1990). Le globus pallidus et le striatum font partie des corps striés. Il est à mentionner que les noyaux caudé, putamen et accumbens forment ensemble le striatum. Les neurones striataux sont constitués à 90-95% de neurones de projections et ceux-ci peuvent être divisés en deux sous-types (Steiner and Gerfen, 1998). Les neurones striato-nigrés projettent vers la substance noire et/ou le noyau entopédoculaire et forment la voie directe (Kawaguchi et al., 1990). Quant à eux, les neurones striato-pallidaux projettent seulement vers le globus pallidus et forment la voie indirecte (Albin et al., 1989). Ces deux voies régulent les projections sortantes des noyaux des ganglions de la

base. Pour ce qui est de la distribution des ces deux sous-types de neurones, ils s'entremêlent dans le striatum et sont approximativement égaux en quantité (Gerfen and Young, 1988). De plus, chaque voie exprime principalement un seul type de récepteur dopaminergique et ont chacun leurs neuropeptides. Les neurones de la voie directe expriment préférentiellement les récepteurs D1 qui modulent les effets excitateurs de la dopamine sur l'expression de la dynorphine et la substance P et la voie indirecte exprime les récepteurs D2 et module l'expression de l'enképhaline (Gerfen et al., 1990, Gerfen, 1992, Le Moine et al., 1990, Le Moine et al., 1991). Ces projections dopaminergiques innervent majoritairement des neurones GABAergiques dans le caudé-putamen, qu'on appelle neurones épineux ainsi que des interneurones cholinergiques (Kita and Kitai, 1988).

2.1.2 La voie méso-limbique et méso-corticale

La voie méso-limbique a comme source l'aire tegmentale ventrale et projette, via le faisceau médian télencéphalique, vers différentes régions telles que le noyau accumbens, le septum, l'amygdale et l'hippocampe (voir; Wise, 2004). La voie méso-corticale a la même source que la voie méso-limbique, mais projette plutôt vers le cortex préfrontal, cingulaire et périrhinal (voir;Wise, 2004).

2.1.3 Modulation et fonction du système dopaminergique

Le système dopaminergique est activé ou inhibé par deux types de processus (*top-bottom/bottom-up activation*). La premier processus que l'on nomme *top-bottom activation* agit à partir de l'encéphale ou de la moelle et véhicule l'information vers la cible (e.g., effets d'une drogue sur l'inhibition/stimulation des neurones dopaminergiques). Le deuxième processus nommé *bottom-up activation* transporte l'information depuis la région innervée vers le système nerveux central ou vers les centres de la moelle et de l'encéphale (Purves et al., 2004).

Les projections au noyau accumbens et aux structures limbiques sont entre autre impliquées dans la régulation de la motivation, des émotions et des mouvements (Mogenson et al., 1980). Le noyau accumbens sous-tend plusieurs manifestations dont les phénomènes de récompense, de renforcement positif et les troubles de consommation de drogues d'abus. Par exemple, dans un paradigme d'auto-administration, des rats ayant appris à s'auto-administrer de l'amphétamine cessent complètement lorsque les terminaisons nerveuses du noyau accumbens sont détruites avec une micro-injection locale (dans le noyau accumbens) d'une neurotoxine; le 6-hydroxydopamine (6-OHDA) (Lyness et al., 1979). Ceci démontre de façon élégante la nécessité du noyau accumbens dans le maintien du comportement. L'implication de la voie préfrontale médiale dans les effets renforçateurs de la drogue a été démontrée dans une autre étude d'auto-administration où des rats avaient appris à s'auto-administrer de la cocaïne directement dans le cortex préfrontal (injections intracrâniennes). En effet, une lésion localisée du cortex préfrontal avec le 6-OHDA a supprimé le comportement d'auto-administration de la cocaïne (Goeders et al., 1986, Goeders and Smith, 1986). Il est à noter que les lésions du cortex préfrontal entraînent de multiples déficits tels que des altérations du contrôle moteur, de l'orientation spatiale et des interactions sociales (Le Moal and Simon, 1991).

En plus des modèles de lésion, certaines drogues modulent l'auto-administration. Un prétraitement avec un antipsychotique (Bergman et al., 1990) ou un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1 a diminué le niveau d'auto-administration de cocaïne (Hubner and Moreton, 1991, Woolverton, 1986). Ceci démontre l'importance des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 et l'implication possible des mécanismes post-synaptiques.

2.2 Les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques sont des récepteurs métabotropes couplés aux protéines G avec sept passages transmembranaires (Probst et al., 1992). Ils ont des propriétés pharmacologiques, biochimiques et physiologiques différentes

et ils peuvent être divisés en cinq sous-types (D1-D5) (Missale et al., 1998, Civelli et al., 1993). Certains récepteurs partagent une homologie dans leurs domaines transmembranaires et peuvent être divisés en deux grandes classes soit de type D1 (D1 et D5) et type D2 (D2, D3 et D4) (Garau et al., 1978, Keabian and Calne, 1979, Spano et al., 1978).

Les récepteurs dopaminergiques de la famille D1 sont majoritairement localisés sur la membrane post-synaptique et peu ou pas localisés sur les neurones dopaminergiques. Ils sont principalement présents dans le caudé-putamen, le noyau accumbens, le cortex préfrontal et le bulbe olfactif (Dearry et al., 1990, Fremeau et al., 1991). Pour ce qui est des récepteurs de la famille D2, ils sont situés dans le caudé-putamen, le noyau accumbens, le tubercule olfactif, la substance noire, l'aire tegmentale ventral, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, le cortex temporal, le cortex entorhinal, l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus (Bouthenet et al., 1991, Weiner et al., 1991). Les récepteurs de la famille D1 et D2 ont des effets opposés sur l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). En effet, les récepteurs de la famille D1 stimule l'adénylate cyclase via le complexe Gs, ce qui en retour entraîne la synthèse de l'AMPC (Civelli et al., 1993). Inversement, les récepteurs de la famille D2 inhibent l'adénylate cyclase via le complexe Gi et inhibent la synthèse de l'AMPC.

3. La schizophrénie

3.1 Définition de la maladie

La schizophrénie est une maladie psychiatrique hétérogène dont l'étiologie est multifactorielle (Risch, 1990). Elle touche invariablement 1% de la population mondiale (Gottesman, 1991). Elle est caractérisée principalement par des symptômes positifs et négatifs (Andreasen, 1990, Dutta et al., 2007). Les symptômes positifs comprennent les hallucinations (auditives, visuelles, sensorielles et olfactives) (Bentall, 1990, David, 1999), les délusions (Roberts, 1992), un discours désorganisé et des comportements irréguliers. Les symptômes négatifs se définissent par un affect plat, de l'apathie, de l'anhédonie (Buchanan, 2007) et de l'isolement social (Miller et al., 2002). Également, des symptômes cognitifs tels des troubles de l'attention et de mémoire (Elvevag and Goldberg, 2000) ainsi que des symptômes affectifs (Gur, 2011) tels des troubles dépressifs font partis de l'éventail des conséquences de la maladie.

3.2 Historique

Les premières hypothèses tentant d'expliquer la schizophrénie ont supposé des déséquilibres dans le système dopaminergique. L'hypothèse monoaminergique provient d'une découverte où l'administration de réserpine, un inhibiteur des transporteurs vésiculaires des monoamines (*VMAT*), diminue de façon drastique les concentrations de monoamines traitant ainsi la psychose (Carlsson et al., 1957). Or, la réserpine n'est pas employée en clinique, car elle inhibe la recapture des monoamines dont la dopamine et la noradrénaline et entraîne des troubles dépressifs. L'hypothèse hyperdopaminergique stipule qu'une trop grande concentration de dopamine dans le striatum est responsable de la schizophrénie (Dao-Castellana et al., 1997, Hietala et al., 1995, Reith et al., 1994). Ceci découle de l'arrivée des antipsychotiques qui ont pour action de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2 et diminuent les symptômes

psychotiques (Anden et al., 1970, Carlsson and Lindqvist, 1963, Delay et al., 1952, Seeman et al., 1975, Seeman et al., 1976). L'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs D2/3 a permis de démontrer l'implication de la dopamine dans les symptômes de la schizophrénie (Creese et al., 1976, Seeman and Lee, 1975, Seeman et al., 1976). Dans les situations normales, la dopamine permet d'attribuer de l'importance aux stimuli qui sont associés à une récompense ou une punition (Berridge and Robinson, 1998). Cette fonction est importante car elle permet de porter attention à ce qui est pertinent pour la survie. Chez le schizophrène n'ayant pas encore vécu ses premiers symptômes psychotiques, la concentration anormalement élevée de dopamine représente un terrain propice à l'attribution erronée d'importance aux stimuli internes et externes (Kapur, 2003). En retour, ceci a pour conséquence de persister et d'entraîner une importance exagérée à certaines pensées ou idées.

Par la suite, avec l'arrivée de la tomographie par émission de positrons (*PET*), de nouvelles hypothèses ont tenté de cerner les régions spécifiques impliquées dans le développement de la maladie. En effet, l'explication de la schizophrénie ne pouvait pas seulement se baser sur une trop grande neurotransmission dopaminergique. Davis et al. (1991) suggéra plutôt que la maladie est causée par un déséquilibre dopaminergique; état hypodopaminergique dans le cortex préfrontal et état hyperdopaminergique dans les régions sous-corticales. À cet effet, le cortex préfrontal serait impliqué dans les symptômes négatifs et le striatum dans les symptômes positifs (Davis et al., 1991). Toutefois, ces conclusions proviennent principalement d'études effectuées à l'aide de modèles animaux et les liens directs vers l'humain sont difficiles à établir. Elles ne tiennent en compte qu'une seule voie, soit la voie dopaminergique.

Plus récemment, les avancées en imagerie cérébrale ont permis d'examiner ce qui se produit au niveau pré- et post-synaptique des neurones dopaminergiques. Plusieurs études chez les schizophrènes ont démontré une concentration élevée de dopamine pré-synaptique dans le striatum (Hietala et al., 1995, McGowan et al., 2004, Meyer-Lindenberg et al., 2002). Au niveau des récepteurs dopaminergiques, les schizophrènes auraient une densité plus élevée

des D2/D3, mais une densité normale de D1 (Kestler et al., 2001, Laruelle, 1998, Zakzanis and Hansen, 1998). Bien qu'une trop grande concentration de dopamine soit impliquée dans la psychose (symptôme positif), d'autres neurotransmetteurs et mécanismes sont possibles pour expliquer les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie. De plus, des études d'imagerie par résonance magnétique (*MRI*) ont permis de démontrer certaines altérations neuroanatomiques. En effet, le volume du cerveau et de la matière grise sont réduits (Steen et al., 2006, Ward et al., 1996) et celui des ventricules est augmenté (Daniel et al., 1991, Shenton et al., 2001).

3.3 Causes possibles de la schizophrénie

Typiquement, la maladie débute dans la jeunesse et cette période initiale se nomme le prodrome (Yung and McGorry, 1996). À ce stade, l'individu n'a pas encore développé la maladie, mais serait à haut risque de la développer dans les années suivantes (Cannon et al., 2008). Il s'en suivra différents stades de changements dans les perceptions et sens jusqu'à la première psychose qui est le signe clinique du début de la maladie. Plusieurs facteurs semblent être en cause tel que l'hérédité et divers facteurs environnementaux. Il faut surtout comprendre que ces facteurs n'agissent pas de façon isolée et ils peuvent s'additionner pour amplifier le risque de développer de la maladie.

3.3.1 L'environnement

L'environnement fait partie des facteurs pouvant précipiter la maladie. Il a été rapporté que l'isolement social, la migration, la vie urbaine et les abus dans l'enfance augmentent les risques de développer la maladie (Cantor-Graae, 2007). À titre d'exemple chez l'humain, les concentrations de dopamine dans le striatum sont plus élevées en réponse au stress chez ceux ayant reçu peu de soin maternel dans l'enfance (Pruessner et al., 2004). De plus, des complications obstétriques telles que des difficultés durant la grossesse, des anomalies développementales

du fœtus et des complications lors de l'accouchement ont été liés à une forte augmentation du risque d'être atteint de la schizophrénie (Cannon et al., 2002, Geddes and Lawrie, 1995, Kunugi et al., 2001). L'implication de l'environnement a été démontrée dans des modèles animaux de lésions cérébrales néonatales de l'hippocampe (Lipska et al., 1993) ou du cortex préfrontal (Flores et al., 1996), d'exposition à des toxines (Fortier et al., 2004) et de stress prénatal (Diaz et al., 1995) et néonatal (Kehoe et al., 1996). Certaines drogues peuvent augmenter le risque de développer la schizophrénie. Parmi ces drogues, citons les psychostimulants (Angrist and Gershon, 1970, Lieberman et al., 1987), le cannabis (Arseneault et al., 2004, Moore et al., 2007) et la kétamine (Kegeles et al., 2000).

3.3.2 Les bio-marqueurs génétiques

Plusieurs bio-marqueurs génétiques ont été identifiés comme des facteurs prédisposant aux psychoses et à la schizophrénie. Différentes études de *pedigree* ont identifié 10 à 20 régions chromosomiques comme étant reliées à la schizophrénie (Lewis et al., 2003). De ces régions, plusieurs gènes candidats pourraient jouer un rôle dans la maladie tels que les gènes pour la neuréguline 1 (NRG1) (Stefansson et al., 2002), DISC1 (*disrupted in schizophrenia 1*) (Nicodemus et al., 2007), catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (Weinberger et al., 2001) et le récepteur métabotrope glutamatergique 3 (GRM3) (Egan et al., 2004). Ce ne sont ici que quelques-uns des gènes parmi un nombre très élevé de candidats qui s'élève à près de 6000 gènes. De plus, certains loci (22q11-13, 6p, 13q et 1q21-22) ont été reliés à la schizophrénie (Brzustowicz et al., 2000, Pulver, 2000). L'hérédité est importante dans la schizophrénie car le premier et le deuxième degré de parenté avec le malade augmente de 6-17% et de 2-6% les chances de développer la maladie respectivement (Gottesman, 1991). Les études sur les jumeaux monozygotes et dizygotes permettent de mieux comprendre l'implication des gènes dans la maladie (Cannon et al., 1998, Gottesman and Bertelsen, 1989, Kendler et al., 1993). Bien que les jumeaux monozygotes partagent 100% de leurs gènes, si un des jumeaux développe la maladie, l'autre jumeau n'a que 48% de chance de la développer aussi. Ceci démontre que la

schizophrénie ne peut pas s'expliquer que par l'hérédité et que d'autres facteurs doivent jouer un rôle. Pour ce qui des jumeaux dizygotes qui partagent 50% de leurs gènes, les chances de développer la maladie chez un jumeau si l'autre est schizophrène est de 17%. Il est intéressant de noter que ceci se produit même si les jumeaux n'ont pas grandi ensemble; dans le cas d'adoption par exemple (Heston, 1966, Kety et al., 1971).

3.3.3 Des bio-marqueurs non-génétiques

Des bio-marqueurs non-génétiques peuvent être présents chez les schizophrènes. De multiples particularités sont présentes chez les malades : anomalie lors de la poursuite d'une cible visuelle (Holzman et al., 1988), ventricules élargis (Egan and Weinberger, 1997), pathomorphologie du lobe temporal (Arnold et al., 1995) et cortex entorhinal (Arnold et al., 1991) et déficit de l'inhibition par pré-stimuli du réflexe de sursaut (*PPI*) (Duncan et al., 2003). Ces bio-marqueurs non-génétiques ne permettent pas de faire un diagnostic, mais permettent de mieux comprendre les différences structurelles, fonctionnelles et psychophysiologiques présentes chez les schizophrènes. Il est intéressant de mentionner que les frères et sœurs de schizophrène ont aussi le déficit du *PPI* (Wynn et al., 2004). Dans ce cas-ci, il semblerait que ce déficit soit une zone de vulnérabilité de la maladie, mais ne prédit pas le développement de celle-ci.

3.4 Hypothèses possibles expliquant la schizophrénie

Plusieurs modèles pathophysiologiques tentent d'expliquer la schizophrénie et amènent sujet à discussion. Il est important d'explorer d'autres voies car les antipsychotiques sur le marché sont souvent mal utilisés et les nouveaux traitements sont limités à être des copies légèrement améliorées des anciennes molécules (Insel and Scolnick, 2006).

3.4.1 Hypothèse glutamatergique

D'autres neurotransmetteurs sont importants dans la schizophrénie tel le glutamate (Carlsson et al., 1999, Grace, 1992, Kim et al., 1980). Un déficit glutamatergique via une perte de cellules corticales ou une hypofonction des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Olney and Farber, 1995) entraînent des variations subséquentes de sérotonine, noradrénaline et acétylcholine (Carlsson et al., 1997). L'implication des récepteurs NMDA vient du fait que les symptômes psychotiques sont aggravés par des antagonistes glutamatergiques tels la phencyclidine (PCP) et la kétamine (Javitt and Zukin, 1991). Bien que les données sur le rôle du glutamate dans la schizophrénie soient intéressantes, elles ne peuvent à elles seules expliquer tous les symptômes impliqués dans cette maladie.

3.4.2 Hypothèse neuro-développementale

La théorie neuro-développementale de la schizophrénie propose que les lésions apparaîtraient dans la période prénatale et périnatale et favoriseraient plus tard le développement de la schizophrénie (Weinberger, 1987). Ceci laisse entendre que les événements biologiques pathologiques seraient présents bien avant les premiers symptômes caractéristiques (e.g. psychose) nécessaires pour un diagnostic clinique de la maladie (Chua and Murray, 1996). Une autre théorie neuro-développementale sur les processus de maturation (*synaptic pruning*) suggère que des changements corticaux se produiraient dans l'adolescence (Feinberg, 1982, Keshavan et al., 1994). Toute ces anomalies occasionneraient des déséquilibres des fonctions excitatrices/inhibitrices des systèmes neuronaux menant à des changements de plasticité.

3.4.3 Nouvelles visions sur la schizophrénie

Des études post-mortem récentes ont permis de démontrer l'implication possible de divers autres neurotransmetteurs et récepteurs tentant d'expliquer la schizophrénie et ses symptômes. Des réductions de la concentration d'acide

gamma-aminobutyrique (GABA) dans le cortex préfrontal ont été démontrées et ceci a pour conséquence de causer des troubles cognitifs et d'entraver la mémoire de travail (Lewis et al., 2005). De plus, d'autres études ont suggéré une réduction du nombre de récepteurs muscariniques (Raedler et al., 2007) et une mutation du gène du récepteur nicotinique A7 (Freedman et al., 2003). Ceci pourrait expliquer en partie pourquoi les schizophrènes ont cinq fois plus de chance de fumer la cigarette que la population générale (de Leon and Diaz, 2005). Le rôle de la sérotonine et son interaction avec la dopamine ont été étudiés dans l'établissement des mécanismes pathologiques de la schizophrénie (Kapur and Remington, 1996). D'autres études seront nécessaires pour déterminer le rôle complet de la sérotonine dans le développement et le maintien de la maladie.

3.5 Rétablissement

La schizophrénie est caractérisée par des périodes d'exacerbations des symptômes en alternance avec des périodes de rémission (Andreasen et al., 2005). Certaines études parlent de rétablissement chez certains patients où ceux-ci peuvent vivre de façon raisonnablement normale (fonctionnement psychosocial) bien qu'ils restent toujours vulnérables à la rechute (Harrison et al., 2001, Liberman and Kopelowicz, 2005). Il a été rapporté que 35-45% des patients ont un potentiel de rétablissement, mais la durée de cette période de rétablissement varie d'un patient à l'autre (Harrow et al., 2005). Ceci est d'importance car l'issue de la maladie est souvent très négatif et affecte tous les secteurs de la vie du malade. Bien que les antipsychotiques aident à contenir les symptômes de la maladie, les schizophrènes ont des taux de mortalité plus élevés que la population normale (Brown, 1997, Harris and Barraclough, 1998, Saha et al., 2007). Les causes peuvent être naturelles (e.g., troubles cardio-vasculaires) et non-naturelles (e.g., suicide). Près du quart des causes de mortalités sont dues au suicide et près de 10% sont reliées à des accidents (Brown et al., 2000). L'augmentation des troubles cardio-vasculaires peut être due à plusieurs facteurs de risque comme l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète, la fumée de tabac, la sédentarité et les effets

secondaires de certains antipsychotiques (Dixon et al., 1999, Newcomer and Hennekens, 2007).

3.6 Les antipsychotiques

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de première ligne de la schizophrénie. Leur arrivée dans les années 1950 a permis d'améliorer grandement les traitements de l'époque (e.g., lobotomie) (Swayze, 1995). Ils ont tous pour caractéristique commune de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2 (Johnstone et al., 1978) et leur efficacité clinique est en lien direct avec leur affinité pour le récepteur D2 (Creese et al., 1976, Seeman et al., 1976). En effet, tous les antipsychotiques se lient 10-10 000 fois plus sur le récepteur D2 que le récepteur D1 (Seeman and Grigoriadis, 1987).

Chez l'humain, les antipsychotiques, en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 entraînent des effets secondaires extra-pyramidaux et de dyskinésie tardive (conséquence moteur) (Gunne and Barany, 1976, Tarsy and Baldessarini, 1977) et de l'hyperprolactinémie (conséquence endocrine) (Gruen et al., 1978, Sedvall et al., 1978). La dyskinésie tardive se caractérise par des mouvements désordonnés et sans but du visage et elle apparaît après 1-2 ans de traitement chez environ 15-25% des patients sous antipsychotiques (Ossowska, 2002). Elle persiste après l'arrêt des antipsychotiques et dans certains cas, les symptômes sont permanents.

Chez l'animal, une administration aiguë d'antipsychotiques cause de la catalepsie (Erzin-Waters et al., 1976, Wadenberg et al., 2000) et diminue une variété de comportements stimulés par des psychostimulants tels la locomotion et la stéréotypie (Costall and Naylor, 1974, Niemegeers and Janssen, 1979). Après une administration chronique, une hypersensibilisation dopaminergique aux effets des psychostimulants se développe (Tarsy and Baldessarini, 1974).

3.6.1 Fenêtre thérapeutique

Une étude clinique avec l'halopéridol, un antipsychotique typique, a démontré que les effets secondaires étaient directement en lien avec l'occupation des récepteurs D2 (Kapur et al., 2000). De façon générale, une occupation d'au moins 65% assure l'efficacité clinique tandis que plus de 72% d'occupation cause l'hyperprolactinémie et plus de 78% entraîne les symptômes extrapyramidaux. Les travaux de Kapur et al. (2000a) font suite à des données antécédentes sur le raclopride où un lien entre l'occupation des récepteurs et l'efficacité clinique/effets secondaires avait été démontré (Nordstrom et al., 1993). Ceci démontre que la fenêtre thérapeutique est très étroite et il est très difficile de trouver la bonne dose compte tenu des différences interindividuelles. Le fait de bloquer chroniquement les récepteurs dopaminergiques D2 entraîne un phénomène d'adaptation associé à une augmentation du nombre de ces récepteurs. Ceux-ci deviennent hypersensibles aux agonistes dopaminergiques en entraînant une réponse comportementale exagérée (Davis et al., 1978, Murugaiah et al., 1982).

3.6.2 Classe d'antipsychotiques

Il existe deux classes d'antipsychotiques que l'on nomme typique (première génération) et atypique (deuxième génération). Les deux classes sont efficaces pour réduire les symptômes positifs comme les hallucinations et délusions (Mazure et al., 1992), mais leur efficacité contre les symptômes négatifs et cognitifs est plus modérée (Wyatt et al., 1988). Le fait de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2 entraîne des effets secondaires de type moteur et une élévation de prolactine. Les troubles moteurs incluent des symptômes de parkinsonisme, d'akathisie et de dyskinésie tardive (Tarsy and Baldessarini, 2006). Ce dernier est rencontré chez 25% des patients traités chroniquement. Toutefois, la clozapine, le premier antipsychotique de la deuxième génération, est reconnue pour ne pas causer d'hyperprolactinémie et permet de diminuer la fréquence des effets secondaires extrapyramidaux et de dyskinésie tardive (Iqbal et al., 2003). Bien que ceci soit un grand avantage, la clozapine entraîne de l'agranulocytose (absence de

polynucléaires neutrophiles circulants ou réduction majeure de leur taux circulant) qui peut être potentiellement fatale et le patient doit être fréquemment suivi pour des évaluations de formule sanguine (Idanpaan-Heikkila et al., 1975). La clozapine permettrait de mieux traiter les symptômes négatifs et est surtout prescrite chez les patients réfractaires (Kane et al., 1988). Dans un effort pour trouver des traitements plus sécuritaires que la clozapine, 12 autres antipsychotiques atypiques ont été introduits sur le marché dont l'olanzapine, la quétiapine, l'aripiprazole et la risperidone. Toutefois, certains antipsychotiques de cette classe causent des gains de poids et des troubles métaboliques (Geddes et al., 2000). Il est à mentionner que la clozapine est une molécule atypique dans la classe des atypiques, car c'est le seul traitement qui est réellement supérieur chez les patients réfractaires. Il faut comprendre que ce n'est pas le traitement miracle car certains patients y sont réfractaires aussi. Il reste encore à élucider son mécanisme d'action dans cette classe de patients.

3.6.3 Particularités des antipsychotiques atypiques

Plusieurs antipsychotiques atypiques ont une affinité plus élevée pour les récepteurs sérotoninergiques, adrénnergiques et histaminergiques que pour les dopaminergiques D2 (Meltzer et al., 1989, Schotte et al., 1996). L'implication des ces autres récepteurs pourrait être responsables de l'efficacité supérieure reconnue des antipsychotiques atypiques (Prinssen et al., 1994, Wadenberg et al., 1996) et pourrait contribuer à une réduction des effets secondaires (Gerlach and Peacock, 1995, Kapur and Remington, 1996). Bien que ces récepteurs aient reçu beaucoup d'attention dans les dernières années, leur efficacité clinique en tant qu'antipsychotiques reste toujours à être démontrée. Plusieurs recherches tentent de développer de nouvelles molécules qui viseraient ces autres récepteurs. Mentionnons des agonistes (George et al., 2007) et des antagonistes (de Beaupaire et al., 1995) des récepteurs dopaminergiques D1, des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D3 (Reavill et al., 2000), des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D4 (Kramer et al., 1997), des modulateurs allostériques des récepteurs NMDA (Buchanan et al., 2007), des agonistes des

récepteurs métabotropes glutamatergiques (Patil et al., 2007), des antagonistes des récepteurs AMPA/kainate (Marengo and Weinberger, 2006), des inhibiteurs de la recapture de la glycine (Lane et al., 2005), des agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A (Bantick et al., 2001), des agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2 (Arnsten et al., 1988), des agonistes partiels des récepteurs nicotiques alpha-7 (Olincy and Stevens, 2007), des agonistes des récepteurs muscariniques M1 (Bodick et al., 1997), des antagonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1 (Poncelet et al., 1999) et des antagonistes des récepteurs aux neurokinines 3 (Meltzer et al., 2004). Cette vaste énumération permet de constater que de nombreux efforts sont présentement déployés pour trouver des alternatives aux traitements classiques qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D2. Les recherches visent de nouvelles molécules en monothérapie ou comme traitement adjuvant aux traitements classiques.

4. La toxicomanie

4.1 Définition

La toxicomanie se développe en passant par plusieurs transitions chronologiques qui commencent par un usage récréatif, en passant par des patrons de consommation caractéristiques à la toxicomanie, en terminant par la compulsion de consommer, et ce, malgré des conséquences négatives. Au départ, la drogue peut être consommée pour ses effets hédoniques (renforçateurs) et par la suite, il se produit une perte de contrôle sur la consommation de sorte qu'elle se transforme en une habitude (*drug habit*) (Everitt and Robbins, 2005). La recherche et la prise compulsive de drogue sont toutefois les pré-requis pour parler de problème de toxicomanie. Dans ce cas-ci, il s'agit d'un comportement inadéquat découlant d'un pairage d'un stimulus à une réponse (habitude) qui n'est plus sous le contrôle du but premier (Everitt et al., 2001, Robbins and Everitt, 1999).

4.2 Facteurs pouvant expliquer la toxicomanie

Il reste toujours à savoir pourquoi certains individus sont plus enclins à consommer et plus sensibles aux effets renforçateurs des drogues d'abus. Les toxicomanes ont une vulnérabilité à la rechute, et ce, même après plusieurs années d'abstinence (O'Brien, 1997). Ceci peut être dû à plusieurs facteurs tels que des changements neuronaux persistants provenant de la consommation répétée de drogues d'abus, de prédispositions génétiques et d'associations de la drogue à l'environnement où elle est consommée (Kalivas and Volkow, 2005). Il est même fort probable qu'il s'agisse d'une interaction entre tous ces facteurs qui soit en cause.

4.2.1 Changement neuronaux persistants

La progression de la consommation de la drogue vers la toxicomanie cause la dérégulation du circuit de la récompense par différents processus neuroadaptatifs et changements neurochimiques. Ceux-ci pourraient être en cause dans la vulnérabilité des toxicomanes à la rechute même après une longue période d'arrêt de la consommation. Au début de la consommation, il se produit une augmentation massive des concentrations de dopamine dans le système dopaminergique. Les effets récompensants des drogues sont dus à cette augmentation supra-physiologique de la dopamine dans les régions du système limbique (Di Chiara and Imperato, 1988, Koob and Bloom, 1988). Suivant une administration répétée de multiples drogues (e.g., cocaïne, héroïne, alcool, méthamphétamine), il se produit une diminution de disponibilité des récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum et ce changement persiste après une période de détoxification (Volkow et al., 2004). Il est soupçonné que les toxicomanes ayant cette baisse de disponibilité seront moins sensibles aux récompenses naturelles et leur attention sera plutôt captée par la drogue. Des études avec PET et le débit cérébral régional (rCBF) ont démontré qu'après la présentation de récompenses naturelles, les toxicomanes ont une diminution de l'activité dans les régions limbiques lorsque comparé à des sujets sains (Martin-Soelch et al., 2001). Après la présentation d'un stimulus associé à la drogue, il y a eu une augmentation de l'activité dans les régions limbiques des toxicomanes lorsque comparé au sujet sain.

Bien que des différences dans l'activité cérébrale des toxicomanes aient été démontrées, il est parfois difficile de savoir si elles étaient présentes avant le développement de la toxicomanie ou si elles en sont la conséquence. Des études précliniques, qui évaluent le développement d'une sensibilisation comportementale aux effets des drogues d'abus, ont permis de cerner des changements dans les neurotransmetteurs et leur transporteur qui sous-tendent la prédisposition à consommer la drogue. Par exemple, une administration répétée de cocaïne entraînera une sensibilisation comportementale qui se manifeste par une augmentation de la capacité d'un psychostimulant de potentialiser l'activité

locomotrice. Cet état de sensibilisation peut durer des semaines et même des mois après la dernière administration de drogue. Ceci démontre que l'administration répétée de drogue induit des changements neuronaux persistants. En effet, la dopamine, les DAT, la noradrénaline et les transporteurs de sérotonine (SERT) ont démontré leur implication dans la neuroadaptation persistante (Laakso et al., 2002).

L'administration répétée de drogue induit aussi des changements plastiques dans la transmission dopaminergique. La relâche de dopamine est maintenue face à un stimulus conditionné qui prédit un événement connu (e.g., une habitude) (Phillips et al., 2003, Sutton and Beninger, 1999, Winder et al., 2002) alors que chez un individu normal, la dopamine n'est plus relâchée lors de la présentation de cet événement répété et familier, (Schultz, 1998).

4.2.2 Prédispositions génétiques

Les prédispositions à développer un problème de toxicomanie peuvent provenir de certains traits de personnalité tels qu'une propension à prendre des risques et une recherche de sensations fortes ainsi que des comportements impulsifs (Ball, 2005, Dawe et al., 2004). Il est proposé que le développement de ces traits débute dans l'enfance (Masse and Tremblay, 1997).

Un facteur important dans la toxicomanie est le développement d'une sensibilisation aux effets récompensants de la drogue d'abus. Il a été démontré que ce phénomène est caractérisé par de multiples distinctions entre les individus qui sont susceptibles de développer cette sensibilisation. Des études animales ont permis de démontrer l'implication de facteurs génétiques (Glick et al., 1986, Leith and Kuczenski, 1982, Phillips et al., 1997) et hormonaux dans ces différences (Glick and Hinds, 1984, Robinson, 1984). De plus, Flagel et al. (2010) ont étudié les caractéristiques de deux souches de rats nommées forts ou faibles répondants. Lorsque comparé à la souche de faibles répondants, la souche de forts répondants présente 1) une augmentation de l'activité locomotrice exploratoire lorsque dans un nouvel environnement, 2) une augmentation du niveau de corticostérone en

réponse à un léger stress et 3) une diminution du nombre de récepteurs glucocorticoïdes dans la région de l'hippocampe (Piazza et al., 1989, Kabbaj et al., 2000). De plus, les hauts répondants apprennent plus facilement à s'auto-administrer de la drogue que les faibles répondants (Davis et al., 2008). L'emploi de ces souches de rats est fort intéressant car leur génotype et phénotype est très fortement prédictible (Flagel et al., 2010, Stead et al., 2006). Ce qui ressort de l'étude de Flagel et al. (2010) est que les animaux forts répondants, et non pas les faibles répondants, ont une hypersensibilisation du système dopaminergique (augmentation de la proportion des récepteurs dans un état haute affinité (D2^{High})), une tendance à attribuer des caractéristiques motivationnelles à un stimulus neutre associé à une récompense (nourriture ou cocaïne) et sont sensibles aux effets psychomoteurs d'un agoniste direct des récepteurs dopaminergiques D2/D3. Ensemble, les caractéristiques des forts répondants permettent de démontrer que des différences dans le génotype d'un animal peuvent sous-tendre un état de vulnérabilité à être attiré par les drogues d'abus. Il est à supposé que de telles différences peuvent être présentes chez l'humain et peuvent favoriser le développement de la toxicomanie.

Des études sur les individus ayant certains polymorphismes ont permis de constater une vulnérabilité accrue de développer des problèmes de toxicomanie chez les porteurs. En effet, un polymorphisme fonctionnel du gène COMT (val¹⁵⁸-met) entraînent des variations individuelles dans la réponse à l'amphétamine via le cortex préfrontal (Mattay et al., 2003). Un polymorphisme de l'allèle TaqIA du récepteur dopaminergique D2 semble impliqué dans le phénomène de rechute chez des alcooliques (Dahlgren et al., 2011). Une autre étude a établi un lien entre le polymorphisme de l'enzyme aldéhyde déshydrogénase 2 et un trouble de consommation d'héroïne (Wang et al., 2011). Ces exemples récents ne sont qu'un très petit échantillon de tous les travaux qui ont été réalisés. Bien que ces études soient importantes, il est peu probable que le simple fait d'être porteur d'un polymorphisme puisse expliquer le développement de la toxicomanie. L'importance de l'environnement dans la modulation de la consommation de drogue d'abus ne peut pas être mise de côté. Toutefois, le génotypage précoce peut être une façon de prévenir, chez les individus à risque, les facteurs extérieurs pouvant favoriser la

prise de drogue d'abus. En effet, les premières expériences avec la drogue se font souvent durant l'adolescence et chez un individu vulnérable, ces essais naïfs peuvent avoir de graves conséquences et enclencher un phénomène très difficile à contrôler par la suite. À titre d'exemple de l'importance de l'environnement, des adolescents homozygotes pour l'allèle Met (un polymorphisme fonctionnel du gène COMT) ont démontré un taux de consommation d'alcool plus élevé si leur parent étaient absents ou ne les encadraient pas correctement (Laucht et al., 2011). Ceci n'était pas le cas chez les adolescents ayant eu des conditions adéquate avec leurs parents.

4.3 Importance des stimuli environnementaux

4.3.1 Principe de conditionnement Pavlovien

Chez les toxicomanes, les stimuli associés à la drogue d'abus ont un fort pouvoir d'attraction (biais attentionnel) en étant imprégnés d'une motivation exagérée qui favorise 1) la recherche et la consommation de la drogue, 2) l'envie de consommer et 3) la rechute après de longue période d'abstinence (Ehrman et al., 1992, Field and Cox, 2008, O'Brien et al., 1998). Les toxicomanes ont beaucoup de difficulté à résister à de tels stimuli. L'impact d'un stimulus conditionné peut même être en dehors de la reconnaissance consciente du toxicomane le rendant ainsi plus vulnérable dans sa consommation de drogue (Childress et al., 2008). Concrètement, l'association entre la vue et l'odeur d'un breuvage alcoolisé et les effets récompensants de l'alcool va entraîner une augmentation de la valeur motivationnelle du stimulus vue/odeur. Se faisant, la présentation seule du stimulus vue/odeur causera une forte réponse chez un alcoolique.

Dans un modèle animal de conditionnement opérant de type Pavlovien, il est possible de changer les propriétés motivationnelles d'un stimulus. Lorsqu'un stimulus neutre (CS; stimulus conditionné) est associé de façon contingente avec une récompense primaire (UCS; stimulus neutre ou non-conditionné), le stimulus neutre devient une récompense secondaire (CR; récompense conditionnée). En

retour, le CR entraînera un comportement caractérisé par une motivation exagérée envers celui-ci. Ce type de paradigme permet d'évaluer plusieurs caractéristiques partagées par les toxicomanes. En effet, les stimuli associés à une drogue vont 1) être approchés (Uslaner et al., 2006), 2) favoriser la recherche et la prise de drogue (Arroyo et al., 1998, Panlilio et al., 1996) et 3) vont favoriser la rechute après une période d'arrêt (O'Brien et al., 1998, de Wit and Stewart, 1981, Shaham et al., 2003). Il est intéressant de mentionner que dans des études d'auto-administration, la livraison de la drogue est souvent associée à un stimulus tel une lumière et/ou un son, et que la présentation seule de ce stimulus peut maintenir le comportement d'auto-administration sans obtenir la drogue pendant de longue période (Everitt and Robbins, 2000). De plus, une autre étude d'auto-administration a démontré que l'association entre la drogue et le stimulus au cours d'une seule séance a été suffisante pour que l'animal s'auto-administre à nouveau un an plus tard sans avoir été en contact avec la drogue pendant ce temps (Ciccocioppo et al., 2004). Ceci démontre le pouvoir que peut avoir un stimulus sur le comportement.

4.3.2 Différents phénotypes dans l'attribution des caractéristiques motivationnelles : vulnérabilité génétique

Chez les animaux, lorsqu'un stimulus neutre acquiert des caractéristiques motivationnelles, il peut entraîner deux types de comportements même s'ils reçoivent le même traitement/conditionnement et apprennent leur association au même rythme. Certains animaux auront une tendance naturelle à rechercher et/ou entrer en contact avec la récompense conditionnée (ST; *sign trackers*) alors que d'autres vont préférer aller directement à l'endroit où sera reçu la récompense qui est prédit par la récompense conditionnée (GT; *goal trackers*) (Flagel et al., 2007). La valeur motivationnelle du stimulus neutre sera plus grande chez les animaux ST que les animaux GT (Robinson and Flagel, 2009) et les animaux ST seront plus vulnérables à développer une sensibilisation aux effets des psychostimulants (Flagel et al., 2008, Flagel et al., 2010). Ce qui supporte cette différenciation comportementale vient de possibles variations des systèmes cérébraux tels que le

système mésolimbique qui attribue la valeur motivationnelle aux stimuli (Di Chiara, 1998, Saunders and Robinson, 2010). Des différences dans le système dopaminergique ont été identifiées. Lorsque comparés aux animaux GT, les animaux ST ont un niveau plus élevé de récepteurs D1 et un plus faible niveau de récepteurs D2 dans le noyau accumbens (Flagel et al., 2007). De plus, les animaux ST ont une plus grande proportion de récepteurs dopaminergiques D2^{High} dans le striatum dorsal que les animaux GT, ce qui démontre qu'ils ont développé une hypersensibilisation dopaminergique (Flagel et al., 2010). Ces résultats permettent de penser que les animaux ST et GT ont des différences fonctionnelles de leur système dopaminergique et ceci pourrait expliquer les différences comportementales entre les deux groupes. Du côté clinique, les interprétations pouvant être tirées sont qu'un humain qui a un phénotype qui partage les caractéristiques d'un animal ST, aura une propension plus élevée à attribuer des caractéristiques motivationnelles à un stimulus neutre et donc sera plus vulnérable à devenir toxicomane.

4.3.3 Théorie de l'attribution pathologique d'une valeur motivationnelle à un stimulus : « Incentive Sensitization »

Lorsque l'on parle de toxicomanie, il est important de parler de la théorie mise au point par Robinson et Berridge en 1993. En 2009, Vanderschuren et Pierce ont confirmé l'impact de cette théorie dans le monde de la recherche. En effet, ils soulignent que le papier original a été cité 2277 fois et les versions subséquentes de 2000, 2001 et 2003 ont été citées 274, 297 et 365 fois, respectivement (Robinson and Berridge, 2000, Robinson and Berridge, 2001, Robinson and Berridge, 2003, Vanderschuren and Pierce, 2010).

La logique voudrait que le but derrière une consommation effrénée de drogue provienne d'une recherche de plaisir ou de l'évitement des effets désagréables de sevrage. Mais comment expliquer que les toxicomanes consomment malgré des conséquences négatives ou même quand il n'y a pas de symptômes de sevrage? Pourtant, il est étonnant de constater que l'envie de la

drogue est à son plus élevé juste après l'avoir consommée (Robinson and Berridge, 1993). La théorie de Robinson et Berridge (1993) est toujours actuelle et a pour but d'expliquer comment une consommation occasionnelle de drogue d'abus chez certains peut se transformer en toxicomanie chez d'autres. La toxicomanie viendrait de la consommation de drogue de façon répétée qui cause une sensibilisation des systèmes méso-cortico-limbiques. Ces systèmes attribuent une valeur motivationnelle exagérée et pathologique aux stimuli associés aux drogues. Puisque l'établissement d'une relation entre un stimulus et la drogue pourrait se produire dès la première consommation, ce serait peut-être le premier pas vers la toxicomanie chez les individus vulnérables. Une fois les systèmes sensibilisés, les associations stimulus neutre-récompense peuvent durer des années après l'arrêt de la consommation ce qui permettrait de comprendre le phénomène de rechute après de longue période d'abstinence. Dans un modèle animal d'extinction/réintégration de l'auto-administration de la drogue d'abus, l'importance de la présentation d'un stimulus préalablement associé à la drogue est évidente (de Wit and Stewart, 1981, Shaham et al., 2003). En effet, l'animal apprend en premier lieu à s'auto-administrer la drogue et fait l'association stimulus-drogue. Dans ce cas, le stimulus peut être distinct (CS; lumière et/ou son) (See, 2002), discriminant (indicateur de la disponibilité de la drogue) (Weiss et al., 2000) ou contextuel (ventilateur dans la cage de test ou son du pousse-seringue) (Crombag and Shaham, 2002). Dans un deuxième temps, la drogue est retirée. Dans la phase de rechute, l'animal qui est exposé soit à une dose seule de la drogue, au stimulus associé à la drogue ou à un stress reprendra l'auto-administration. Ceci permet de démontrer l'importance de l'association stimulus-drogue durant la phase de sensibilisation et que cette association est assez puissante pour causer une réintégration d'un comportement d'auto-administration.

Il a été démontré qu'une administration répétée d'agonistes dopaminergiques tels que la cocaïne et l'amphétamine induit une hypersensibilisation comportementale à leur effet (Robinson and Becker, 1986, Robinson and Berridge, 1993) et intensifie l'effet des stimuli environnementaux en augmentant leur valeur motivationnelle (Sahakian and Robbins, 1975). Cela démontre que le phénomène d'hypersensibilisation comportementale est modulé

par les effets pharmacologiques de la drogue, mais également par les associations apprises lors de la consommation de celle-ci. Ainsi, cette administration répétée permet d'établir l'association avec un stimulus ce qui entraîne une attribution de caractéristiques motivationnelles erronées à ce stimulus qui en retour le rend très attirant et désiré (Robinson and Berridge, 1993). Le système méso-cortico- limbique est connu pour son implication dans la modulation de l'hyperactivité comportementale (Pierce and Kalivas, 1997) et de la poursuite de récompense conditionnée (Berridge, 2007). Chez l'humain (Sato, 1986) et le singe (Castner and Goldman-Rakic, 1999), le phénomène de sensibilisation suivant une administration répétée de psychostimulants peut induire un état de psychose; c'est-à-dire qu'il se produit une augmentation des effets psychotomimétiques de la drogue. Une étude chez des humains normaux a démontré que le développement de la sensibilisation comportementale aux effets psychomoteurs de l'amphétamine apparaissait dès la deuxième dose (Strakowski et al., 1996). En effet, cette deuxième dose a augmenté l'activité/énergie, l'humeur, la rapidité et la quantité du discours et le taux de clignement des paupières.

4.4 Régions du cerveau impliquées dans la toxicomanie

Une étude employant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) a pu cerner l'implication de plusieurs régions du cerveau suivant une injection de cocaïne chez des toxicomanes lorsque comparée à une injection de solution saline (Breiter et al., 1997). Parmi les régions qui ont démontré une augmentation du signal, on note le noyau accumbens, le caudé-putamen et l'aire tegmentale ventrale. Une diminution du signal a été rapportée dans l'amygdale, le cortex frontal médian et le pôle temporal. Ceci étant dit, plusieurs travaux tentent d'identifier les régions pouvant sous-tendre la toxicomanie.

4.4.1 *Noyau accumbens*

Parmi les multiples régions identifiées à ce jour, il a été démontré que le noyau accumbens est une structure importante dans le développement et maintien de la toxicomanie (Everitt and Robbins, 2005, Kalivas et al., 2005). En effet, la majorité des drogues d'abus augmentent la relâche de dopamine dans le noyau accumbens (Koob and Le Moal, 2001, Wise and Rompre, 1989). Cette région contient deux sous-régions qui ont des fonctions distinctes soit le *core* et le *shell*. Le noyau accumbens *shell* est interconnecté à l'hypothalamus et à l'aire tegmentale ventrale et sous-tend les activités de consommation de nourriture (Kelley, 2004). Le noyau accumbens *core* est interconnecté aux cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal et sous-tend les comportements acquis en réponse à des stimuli qui prédisent une récompense primaire (Di Ciano and Everitt, 2001). Ainsi, le noyau accumbens *core* module les comportements de nature adaptative. Du côté des études comportementales, une micro-injection d'amphétamine directement dans le noyau accumbens a permis d'augmenter le comportement de recherche de récompense; récompense préalablement associée à de la nourriture (Taylor and Robbins, 1984). Les stimuli environnementaux (stimuli conditionnés) qui sont préalablement associés à l'administration de drogue sont pourvus d'un pouvoir attractif et motivationnel et ceci se produit par un conditionnement de type pavlovien (Everitt and Robbins, 2005).

4.4.2 *Striatum dorsolatéral*

En plus de l'implication du noyau accumbens dans le développement de la toxicomanie, le striatum dorsolatéral est nécessaire dans la formation de l'habitude de consommation de drogues via l'association d'un stimulus à un comportement (Yin et al., 2004). Les récompenses conditionnées entraînent une augmentation de la relâche de dopamine dans le striatum dorsal (Ito et al., 2002).

4.4.3 Circuit amygdale-noyau accumbens-cortex préfrontal

Il semblerait qu'un circuit neuronal reliant l'amygdale, le noyau accumbens et le cortex préfrontal soit impliqué dans l'activation d'un comportement inadéquat dans la recherche et la consommation de drogues d'abus (Cardinal et al., 2002, Goldstein and Volkow, 2002). En effet, ceci permet d'impliquer les processus cognitifs et émotionnels dans l'attribution d'un pouvoir attractif erroné aux effets récompensants des drogues d'abus. Il est intéressant de mentionner que la relâche de dopamine dans le noyau accumbens est requise pour la sensation de plaisir (*high*) dans le stade initial de la toxicomanie, mais lorsqu'il y a une progression de la consommation, c'est plutôt la relâche de glutamate via les projections du cortex préfrontal vers le noyau accumbens qui est impliquée (Kalivas and Volkow, 2005). Quant à elle, l'amygdale est nécessaire dans l'établissement des associations entre des récompenses primaires (e.g., nourriture et sexe) à des stimuli neutres pouvant prédire l'apparition d'un événement (Everitt et al., 2003). Tout comme l'amygdale, le cortex préfrontal favorise les associations récompense primaire-stimuli neutre, mais il contribue également à moduler l'expression du comportement s'en suivant (Bush et al., 2002).

4.5 Modèles animaux de la toxicomanie

4.5.1 Auto-administration

Dans les études précliniques, le modèle le plus utilisé pour étudier le phénomène de toxicomanie est l'auto-administration intraveineuse (i.v.) de drogues d'abus (Shalev et al., 2002, Woolverton et al., 1984). L'animal apprend facilement à s'auto-administrer les mêmes drogues consommées par les humains. Il a été démontré que le singe apprend à s'auto-administrer des stimulants du système nerveux central (cocaïne, amphétamine, méthylphénidate, nicotine et caféine), des opiacés (morphine, méthadone, codéine) et des déprimeurs du système nerveux central (pentobarbital, amobarbital, chlordiazépoxide et alcool) (Meyer and Quenzer, 2005). Également, il est intéressant de mentionner que l'animal ne s'auto-administre pas les antidépresseurs et les antipsychotiques, et

ce, tout comme les humains. L'animal doit appuyer sur un levier actif pour recevoir la livraison de la drogue. Pour connaître à quel point une drogue a des propriétés récompensantes, on peut faire varier le patron de livraison où un appui sur le levier donne une infusion (FR1; *fixed ratio 1*) ou 40 (FR40; *fixed ratio 40*) appuis sur le levier donnent la même infusion. De cette façon, on peut mesurer à quel point l'animal est prêt à travailler pour recevoir la drogue. Lorsque l'animal cesse d'appuyer, on nomme ce moment le point de rupture (*break point*). Il est alors logique que plus le point de rupture d'une drogue est élevé, plus le potentiel d'abus est élevé. Également, dans ce type de modèle, on peut inclure des phases où il n'y a plus de drogue et l'animal est en période d'abstinence telle que chez l'humain. Il est alors intéressant de voir si, dans cette période d'abstinence, l'animal reprendra l'auto-administration s'il est exposé soit à un stimulus qui avait préalablement été associé à la livraison de la drogue, à un léger stress ou soit à une dose de la drogue. Ici, la reprise d'auto-administration nécessite la relâche de dopamine dans le cortex préfrontal et l'amygdale (Capriles et al., 2003, McFarland et al., 2004, McFarland and Kalivas, 2001, See et al., 2001) et la relâche de glutamate dans le noyau accumbens (Cornish and Kalivas, 2000). Lorsque l'environnement est préalablement associé à la prise d'opiacés (O'Brien et al., 1992, Wikler, 1973), il peut provoquer une rechute durant une période d'abstinence.

L'importance du phénomène de sensibilisation comportementale aux effets récompensants de la drogue a été démontrée dans plusieurs études. Il est à mentionner que lorsqu'un animal est exposé préalablement à une drogue d'abus, il se produit une augmentation de son auto-administration. Lorsque comparé aux animaux témoins, ceux qui ont été pré-exposés à la drogue d'abus apprennent plus facilement (Valadez and Schenk, 1994), répondent à des doses plus faibles (Horger et al., 1990), développent un patron d'administration plus rapidement et le maintiennent (Pierre and Vezina, 1997) et travaillent plus fort pour obtenir la drogue (Piazza et al., 1989).

4.5.2 Test de préférence d'environnement

L'importance des stimuli associés aux effets renforçateurs des drogues d'abus a pu être démontrée dans un test de préférence d'environnement en employant un conditionnement classique entre l'effet d'une drogue et l'environnement (*conditioned place preference*) (Mucha et al., 1982, Sherman et al., 1980). Dans ce test, les psychostimulants, qui favorisent l'auto-administration, incitent l'animal à aller vers le compartiment associé à la drogue. Durant la phase de conditionnement qui dure plusieurs jours, l'animal reçoit une injection de salin (contrôle) ou de drogue et est placé de façon répétée dans un des deux compartiments de façon à ce qu'il se crée une association entre l'environnement et l'effet de la drogue (Meyer and Quenzer, 2005). Ici, les deux compartiments ont un environnement distinctif tel que différents grillages, différentes couleurs et différentes odeurs. De cette façon, lorsque l'animal reçoit une dose de drogue, il apprend à associer positivement ou négativement le stimulus inconditionné (la drogue) à l'endroit où il l'a reçu. Lors du jour de test, l'animal a désormais accès aux deux compartiments et le temps qu'il passe dans chacun est mesuré. Lorsque placé à nouveau après un certain intervalle et sans injection de drogue, l'animal ira vers l'environnement associé à la drogue si celle-ci avait produit des effets positifs ou n'ira pas vers l'environnement associé à la drogue si celle-ci avait des effets aversifs. Dans ce dernier cas, l'animal ira dans l'autre compartiment. Des lésions du noyau accumbens avec une micro-injection de 6-OHDA ont permis de démontrer l'importance de cette région dans la modulation des effets renforçateurs des psychostimulants dans le test de préférence d'environnement. En effet, après la lésion, l'amphétamine n'arrivait plus à induire une préférence pour le compartiment associé à celle-ci (Spyraki et al., 1982).

4.5.3 Conditionnement opérant

Les techniques de conditionnement opérant permettent d'évaluer l'effet des drogues et l'implication des stimuli. Dans ce type de conditionnement, l'animal doit effectuer un comportement pour avoir une récompense ou éviter une punition (Meyer and Quenzer, 2005). Lorsqu'un stimulus conditionné prédit un renforçateur naturel (e.g., une lumière qui prédit de la nourriture), il entraîne un comportement d'approche et de consommation. Avec un pairage répété entre le stimulus conditionné-lumière et la récompense primaire-nourriture, le stimulus conditionné se transforme en un renforçateur conditionné. Dans ce cas, la lumière qui était un stimulus neutre au départ devient récompensante de par l'association à la récompense primaire-nourriture. (Everitt and Robbins, 2005). Dans le cas de la toxicomanie, la récompense primaire est la drogue, c'est donc un stimulus inconditionné. Lorsque la drogue est associée à un stimulus neutre tel une seringue, elle devient un stimulus conditionné et elle peut engendrer à elle seule (sans la présence de la drogue) une réponse conditionnée. Ce paradigme permet de déterminer l'importance des stimuli associés à des récompenses. Plusieurs études précliniques ont pu démontrer que l'administration de psychostimulants potentialise un comportement de recherche de récompense conditionnée (Kelley and Delfs, 1991, Taylor and Robbins, 1984, Taylor and Horger, 1999).

5. Modèles animaux/Paradigmes utilisés

5.1 Paradigme de comportement de recherche d'une récompense conditionnée

Dans ce type d'expérimentation, un stimulus neutre (son et/ou lumière) est jumelé de façon répétée à une récompense primaire (nourriture/eau) de façon à ce que le stimulus neutre devienne une récompense conditionnée. Une fois l'association apprise, un levier actif donnant la présentation de la récompense conditionnée est introduit. Le nombre d'appuis sur le levier actif permet d'évaluer la robustesse de la récompense conditionnée. Un levier inactif servant de contrôle est également présent et n'entraîne pas de conséquence. Ce type de paradigme permet de démontrer l'importance des stimuli lorsqu'ils sont associés à des récompenses primaires. Faisant suite aux premières hypothèses de Stein en 1964 et Hill en 1967, Robbins et ses collègues ont démontré que le fait d'injecter une dose de psychostimulant a pour effet de potentialiser le nombre d'appuis sur le levier actif pour recevoir la récompense conditionnée (Robbins, 1975, Robbins, 1978, Robbins et al., 1983). Cet effet est spécifique au levier actif, car les appuis sur le levier inactif ne sont que minimes. En voulant connaître les régions pouvant être à la source de l'effet des psychostimulants sur ce comportement, des travaux ont démontré que lorsque le striatum ventral et dorsal sont lésés avec le 6-OHDA, le comportement cesse (Robbins and Everitt, 1982). Faisant suite à ces derniers résultats, un autre étude a permis de cerner plus finement l'implication du noyau accumbens dans l'établissement d'un comportement de recherche de récompenses en injectant directement le psychostimulant dans cette région précise (Taylor and Robbins, 1984). L'amphétamine a potentialisé le comportement après l'injection dans le noyau accumbens. De la même façon, une lésion du noyau accumbens avec le 6-OHDA a inhibé la capacité de l'amphétamine, injectée directement dans le noyau accumbens, de potentialiser le comportement de recherche de récompenses conditionnée (Taylor and Robbins, 1986).

5.2 Locomotion induite par les psychostimulants

Il a été démontré que lorsque qu'un humain ou un animal reçoit une dose de psychostimulant, il y a une augmentation de son niveau d'activité (Di Chiara and Imperato, 1988). Chez l'animal, ceci se traduit par une augmentation de l'activité locomotrice (Swerdlow et al., 1986). Dans ce test, les mouvements de l'animal sont captés par des cellules photosensibles autour d'une cage en Plexiglas. Ce type de test permet de déterminer le développement d'hypersensibilité comportementale aux effets des psychostimulants. Lorsque ceci se produit, on peut avancer un déséquilibre du système de récompense qui recoupe les effets moteurs des psychostimulants. En effet, l'étude de la sensibilisation psychomotrice permet de mesurer de façon indirecte la sensibilisation aux effets récompensants car les circuits neuronaux régissant les effets psychomoteurs recouper ceux qui régissent les effets récompensants (Koob, 1992, Pierce and Kumaresan, 2006, Wise and Bozarth, 1987).

6. Donnée récentes et objectifs de l'étude

Près de 50% des patients schizophrènes répondent aux critères pour une cooccurrence de problèmes de consommation de drogue et ils ont 4.6 fois plus de risque d'avoir un problème de toxicomanie que la population générale (Regier et al., 1990). Également, les schizophrènes ont une propension à consommer des psychostimulants (cocaïne, amphétamine...) plutôt que des drogues aux propriétés sédatives (alcool, opiacées, barbituriques) (Dixon et al., 1990, LeDuc and Mittleman, 1995, Schneier and Siris, 1987). Plusieurs hypothèses ont tenté d'expliquer les troubles de consommation de drogues chez les schizophrènes dont 1) l'automédication pour soulager les symptômes désagréables de la maladie (Khantzian, 1985), 2) l'automédication pour soulager les effets secondaires des antipsychotiques (Schneier and Siris, 1987) et 3) des changements neuronaux responsables autant de la schizophrénie que des troubles de consommation de drogues rendraient les schizophrènes plus sensibles aux effets récompensants des drogues (Chambers et al., 2001, Green et al., 1999). Toutefois, ces hypothèses ne peuvent expliquer à elles seules le phénomène. L'hypothèse d'automédication n'est pas supportée par des évidences empiriques solides (Gregg et al., 2007) et la corrélation entre la consommation de drogue et la schizophrénie est inconsistante (Brunette et al., 1997). De plus, la consommation de drogue aggrave souvent la maladie en augmentant les symptômes dépressifs négatifs (Drake and Wallach, 1989) ou les symptômes psychotiques positifs (Curran et al., 2004, Shaner et al., 1995). L'hypothèse de neuropathologie est peu probable, car puisque la schizophrénie est une maladie hétérogène, un seul changement ne peut à lui seul expliquer le phénomène de consommation de drogue chez les schizophrènes (Keshavan et al., 2008, Mueser et al., 1998). Il reste encore à démontrer la relation génétique unissant la toxicomanie à la schizophrénie. À l'inverse des dernières hypothèses où la schizophrénie entraîne la consommation de drogue, certains ont émis l'hypothèse que la prise de drogue pourrait être responsable du développement de la schizophrénie (Andreasson et al., 1987). Bien que plusieurs études aient tenté de démontrer l'implication des

drogues dans le développement de la schizophrénie, aucun lien de causalité n'a pu être prouvé (Arseneault et al., 2002, Manrique-Garcia et al.). La drogue, en agissant comme un élément créant un stress chez un individu présentant des caractéristiques schizotypiques pré-morbides, pourrait ajouter un élément de vulnérabilité pouvant précipiter le développement de la maladie (Zubin and Spring, 1977). Une autre hypothèse stipule que ce serait plutôt le traitement antipsychotique chronique qui entraînerait la propension à consommer des drogues d'abus en entraînant des changements dans le système de récompense (Bedard et al., 2011, Kosten et al., 1996, LeDuc and Mittleman, 1995). Un fait intéressant est que les patients schizophrènes et non-schizophrènes souffrant de troubles psychotiques qui sont traité chroniquement avec des antipsychotiques expriment un taux d'abus de psychostimulants plus élevé que la population générale (Hollister, 1991, LeDuc and Mittleman, 1995). Des études précliniques ont démontré que des animaux traités chroniquement avec des antipsychotiques vont plus dans le compartiment préalablement associé à la cocaïne dans le test de préférence d'environnement (Fukushiro et al., 2007, Kosten et al., 1996), s'auto-administrent plus de drogues d'abus (Howell and Byrd, 1992, Richardson et al., 1994, Roberts and Vickers, 1987, Stinus et al., 1989) et augmentent leur autostimulation intracérébrale (Seeger and Gardner, 1979). Ces données sont importantes car elles démontrent qu'un traitement chronique change la valeur motivationnelle attribuée à la drogue.

Il est alors logique de se demander pourquoi, malgré les conséquences négatives, les schizophrènes continuent de consommer de façon excessive des drogues d'abus. Un mécanisme possible serait les changements induits par les antipsychotiques en occupant constamment les récepteurs dopaminergiques D2. En effet, tous les antipsychotiques mènent à une élévation de 2-4 fois du récepteur D2^{High}; l'état physiologique fonctionnel du récepteur (Seeman et al., 2005a). Il est à mentionner que les différents antipsychotiques induisent des niveaux différents de récepteurs D2^{High}. Chez l'humain, une petite dose de psychostimulant, ne causant pas de symptômes psychotiques chez un sujet sain, est suffisante pour entraîner des symptômes psychotiques chez un schizophrène sous antipsychotiques; ce qui peut être décrit comme une hypersensibilité aux psychostimulants (Curran et al.,

2004, Lieberman et al., 1987). L'hypersensibilisation dopaminergique est également rencontrée chez les animaux et se traduit par une hypersensibilité comportementale aux effets des psychostimulants. En effet, il a été démontré qu'un traitement antipsychotique chronique augmente la capacité des psychostimulants à potentialiser l'activité locomotrice (Bedard et al., 2011, Samaha et al., 2007, Samaha et al., 2008, Seeger et al., 1982). Samaha et al. (2007) a démontré que l'élévation des récepteurs D2^{High} par un traitement chronique avec l'halopéridol prédit une activité locomotrice supérieure suivant une injection d'amphétamine. Une fois le système dopaminergique dans un état d'hypersensibilité causé par la prise chronique d'antipsychotiques, il peut se produire une attribution motivationnelle démesurée aux stimuli associés à la drogue. L'importance des stimuli associés à une récompense a été démontrée par la potentialisation de la réponse pour une récompense conditionnée suivant l'administration de psychostimulants (Kelley and Delfs, 1991, Taylor and Robbins, 1984, Taylor and Horger, 1999).

Des résultats récents ont démontré qu'un traitement chronique continu, et non pas intermittent, avec l'antipsychotique typique halopéridol augmente la capacité de l'amphétamine de potentialiser la poursuite d'une récompense conditionnée (Bedard et al., 2011). Sahakian and Robbins (1975) ont démontré que les agonistes dopaminergiques intensifient l'effet des stimuli environnementaux en augmentant leur valeur motivationnelle. Suivant une injection d'amphétamine, les animaux traités en continu avec l'halopéridol ont eu un comportement de recherche de récompense significativement exagéré comparé aux animaux naïfs n'ayant pas reçu d'antipsychotiques mais qui ont reçu la même dose d'amphétamine. Le traitement continu avec l'halopéridol (CONT-HAL; via une mini-pompe osmotique sous-cutanée [s.c.]) a entraîné des changements dans l'attribution de la valeur du stimulus (lumière-son) associé à la récompense primaire (eau), alors que le traitement intermittent (INT-HAL; via des injections s.c. journalières) se compare au groupe témoin qui n'a pas reçu d'antipsychotiques.

Dans le contexte des expérimentations, l'emploi d'une mini-pompe osmotique permet d'obtenir des taux d'occupation des récepteurs D2 similaires à

ce que l'on obtient en clinique. Les rats métabolisent de 4-6 fois plus rapidement les antipsychotique que les humains. À titre d'exemple, la demi-vie de l'halopéridol chez l'humain est de 12-36 heures contre 1.5 h chez les rongeurs et celle de l'olanzapine est de 21-54 heures chez l'humain versus 2.5 heures chez le rongeur (Aravagiri et al., 1997, Bezchlibnyk-Butler and Jeffries, 1999, Cheng and Paalzow, 1992). Si l'on administre chroniquement le traitement via une injection s.c., le taux d'occupation des récepteur dopaminergiques D2 sera nettement inférieur à ce qui est rencontré chez l'humain. Il faudrait alors injecter l'animal jusqu'à 8 fois par jour (et même la nuit) pour arriver à être représentatif de la clinique. Kapur et al. (2003) a évalué les dosages appropriés de plusieurs antipsychotiques chez le rat en se basant sur des résultats d'imagerie cérébrale qui détermine, in vivo, les taux d'occupation des D2. Il faut garder en tête que la fenêtre thérapeutique des antipsychotiques est très étroite et un certain pourcentage d'occupation doit être atteint pour obtenir les effets thérapeutiques. La fenêtre d'occupation des récepteurs D2 chez l'humain et l'animal pour les antipsychotiques est entre 65-75%; alors que les effets secondaires extra-pyramidaux apparaissent au-dessus de cette plage (Farde et al., 1992, Kapur et al., 2000, Natesan et al., 2006, Wadenberg et al., 2001). Cette plage semblerait être plus basse (40-60%) pour les antipsychotiques atypiques (Abi-Dargham and Laruelle, 2005). Pour toutes les expérimentations dans ce mémoire, le choix des doses et des modes d'administration ont pris en compte toutes ces considérations et ciblent la fenêtre thérapeutique qui représente ce qui est rencontré en clinique. De plus, les tests comportementaux ont été faits environ une semaine après l'arrêt des traitements et l'antipsychotique a été éliminé du système (n'est plus lié aux récepteurs dopaminergiques). Ceci représente une réalité clinique où une majorité de schizophrènes cessent occasionnellement ou fréquemment leur traitement antipsychotique sur différentes périodes de temps (Perkins, 1999). Il est important de mentionner que la non observance des traitements antipsychotiques est usuelle chez les schizophrènes ayant un trouble de toxicomanie (Owen et al., 1996). Sachant que l'arrêt d'un traitement chronique aux antipsychotiques cause une hypersensibilisation comportementale aux agonistes dopaminergiques (Gianutsos et al., 1974, Montanaro et al., 1982, Rebec et al., 1982, Smith and Davis, 1975),

nos travaux permettent de mesurer le comportement de recherche de récompense conditionnée dans cette situation d'arrêt de traitement chronique.

Pour faire suite aux travaux de Bedard et al. (2011) avec l'halopéridol, nous avons voulu comparer l'effet de l'olanzapine administré en continu (CONT-OLZ) ou de façon intermittente (INT-OLZ) à celui de l'halopéridol administré en continu (CONT-HAL) sur 1) le comportement de recherche de récompense conditionnée 2) la locomotion et 3) l'expression de gènes précoces pour l'ARNm *c-fos*. Nous avons voulu inclure un groupe qui reçoit l'olanzapine de façon intermittente (via des injections s.c. journalières), car il a été démontré qu'un traitement antipsychotique continu induit une sensibilisation comportementale aux effets des agonistes dopaminergiques alors qu'un traitement intermittent ne le fait pas (Bedard et al., 2011, Ericson et al., 1996, Samaha et al., 2008). Nos résultats démontrent qu'un traitement chronique continu avec l'halopéridol augmente la capacité d'une dose d'amphétamine de potentialiser la recherche de récompense conditionnée, la locomotion et l'expression de *c-fos* lorsque comparé au groupe témoin. Suite à un traitement chronique continu avec l'olanzapine, l'amphétamine ne potentialise pas le comportement de recherche de récompense et la locomotion. Toutefois, ce traitement a eu un léger effet sur l'expression de *c-fos* lorsque comparé au groupe témoin en augmentant son niveau dans une seule sous-division du caudé-putamen (quadrant ventrolatéral). Ceci permet de supposer que l'olanzapine affecte de façon beaucoup plus modérée le système dopaminergique.

ARTICLE

CHRONIC TREATMENT WITH A TYPICAL, BUT NOT WITH AN ATYPICAL, ANTIPSYCHOTIC DRUG ENHANCES THE PURSUIT OF REWARD CUES

Anne-Marie Bédard¹, Jérôme Maheux², Daniel Lévesque² et Anne-Noël Samaha^{1,3}

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Université de Montréal,

²Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, ³CNS Research Group, Faculty of Medicine, Université de Montréal

Abbreviated title: Antipsychotic treatment enhances reward

Corresponding author: Anne-Noël Samaha, Ph.D

*Department of pharmacology, Faculty of Medicine
Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central*

Number of text pages: 31

Number of figures and tables: 5, 0

Keywords: antipsychotics; treatment mode; conditioned reward; dopamine supersensitivity; immediate early gene

Acknowledgments: This research was supported by a grant from the National Science and Engineering Research Council to ANS and salary award from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec to ANS.

CONTRIBUTION DES COAUTEURS

En tant que premier auteur de cet article, j'ai effectué l'ensemble des travaux nécessaires à la publication de ce travail. J'ai obtenu les données brutes et je les ai analysées pour les présenter sous forme d'un article scientifique, que j'ai rédigé avec le Dr. Anne-Noël Samaha. Par ailleurs, cette dernière a supervisée mes travaux en tous temps et a contribué majoritairement à la mise au point du protocole expérimental. Pour ce qui est de la portion des hybridations *in situ*, j'ai été sous la supervision du Dr. Daniel Lévesque et de son étudiant au doctorat Jérôme Maheux. Jérôme Maheux a contribué à l'obtention des données brutes de cette section de mon travail.

ACCORD DES COAUTEURS

1) Identification de l'étudiant et du programme

Anne-Marie Bédard

Maîtrise en pharmacologie

Département de pharmacologie, Faculté de médecine

2) Description de l'article

Bédard A-M, Maheux J, Lévesque D, Samaha A-N

CHRONIC TREATMENT WITH A TYPICAL, BUT NOT WITH AN ATYPICAL, ANTIPSYCHOTIC DRUG ENHANCES THE PURSUIT OF REWARD CUES

L'article sera soumis à Schizophrenia Bulletin.

3) Déclaration des coauteurs

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu'Anne-Marie Bédard inclue cet article dans son mémoire de maîtrise, qui a pour titre Les effets d'un traitement chronique aux antipsychotiques sur la poursuite d'une récompense conditionnée.

Jérôme Maheux

Date

Dr. Daniel Lévesque

Date

Dr. Anne-Noël Samaha

Date

ABSTRACT

Substance abuse problems are excessively common in schizophrenia. Chronic antipsychotic treatment might be involved in this co-morbidity by inducing supersensitivity in the brain's dopamine system. We have shown previously in the rat that continuous (via osmotic subcutaneous minipump), but not intermittent (via daily subcutaneous injection), treatment with haloperidol potentiates the ability of amphetamine to enhance the pursuit of a conditioned reward. Here, we assessed the effects of the atypical antipsychotic olanzapine. Continuous treatment with haloperidol, but not with olanzapine, enhanced the capacity of amphetamine to potentiate the pursuit of a conditioned reward (a light-tone stimulus previously paired with water). In addition, continuous haloperidol treatment augmented both amphetamine-induced locomotion and striatal *c-fos* mRNA expression. These effects were either absent or less pronounced following continuous olanzapine treatment. Thus, continuous treatment with a typical, but not with an atypical, antipsychotic enhanced the incentive motivational properties of a reward cue, and this was potentially linked to the development of behavioural supersensitivity to amphetamine and to a greater ability of amphetamine to engage the caudate-putamen. Thus, a typical antipsychotic like haloperidol appears to modify the brain's reward system in ways that could contribute to drug-seeking and drug-taking behaviour, but an atypical antipsychotic like olanzapine might be less likely to do so. We suggest that atypical antipsychotics might be a preferential option in schizophrenic patients at risk for drug abuse or addiction.

Keywords: antipsychotics; typical; atypical; conditioned reward; dopamine supersensitivity; immediate early gene; caudate-putamen

INTRODUCTION

Of all individuals with a lifetime diagnosis of schizophrenia, 47% have a substance abuse problem (Regier et al., 1990). This subpopulation of schizophrenia patients are more difficult to treat (Owen et al., 1996) and have a poorer long-term outcome (Lieberman et al., 1989, Sokolski et al., 1994, Drake and Wallach, 1989, Haywood et al., 1995). It has been proposed that schizophrenia patients take drugs to self-medicate (Khantzian, 1997, Schneier and Siris, 1987) and/or because the neuropathology of schizophrenia includes neural changes that increase the sensitivity to the addictive properties of drugs of abuse (Chambers et al., 2001, Green et al., 1999). An additional hypothesis that is drawing increasing empirical support is the idea that chronic antipsychotic treatment might alter brain reward circuits in ways that could contribute to the abnormally high rates of drug abuse and addiction in schizophrenia (Bedard et al., 2011, Kosten et al., 1996, LeDuc and Mittleman, 1995). This idea is supported by a number of observations. First, in humans, both schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients treated with antipsychotic compounds exhibit a higher rate of psychostimulant addiction than the general population (Hollister, 1991, LeDuc and Mittleman, 1995). Second, in laboratory animals chronic antipsychotic treatment increases sensitivity to the place conditioning effects of cocaine (Fukushiro et al., 2007, Kosten et al., 1996) and heroin (Stinus et al., 1989), increases cocaine self-administration (Howell and Byrd, 1992, Richardson et al., 1994, Roberts and Vickers, 1987) and enhances brain self-stimulation (Seeger and Gardner, 1979).

It is not known how prolonged exposure to antipsychotic medication might enhance reward function. One potential mechanism is by making dopamine receptors supersensitive to agonist stimulation. Chronic antipsychotic drug treatment can induce a state of dopamine receptor supersensitivity in both humans and non-human animals. For example, when medicated schizophrenic patients receive a dose of psychostimulants that is subpsychotogenic in normal individuals, they show an increase in the occurrence of psychosis when compared to untreated

schizophrenics (Lieberman et al., 1987). Withdrawal from chronic antipsychotic treatment can also induce supersensitivity psychosis—an acute worsening of psychotic symptoms thought to be related to mesolimbic dopamine supersensitivity (Chouinard and Jones, 1980). In laboratory animals, chronic antipsychotic treatment can also lead to an augmented psychomotor response to dopamine agonists (Bedard et al., 2011, Halperin et al., 1983, Montanaro et al., 1982, Rebec et al., 1982, Samaha et al., 2007, Samaha et al., 2008, Smith and Davis, 1975).

A supersensitive dopamine system can increase sensitivity to the psychomotor activating effects of drugs, but also to the motivational properties of Pavlovian reward cues. Such cues can play a very important role in the progression and maintenance of drug addiction by generating motivational states that can elicit or energize drug-seeking behaviours (Arroyo et al., 1999, Panlilio et al., 1996) and precipitate drug craving and relapse to drug use following abstinence (O'Brien et al., 1998, de Wit and Stewart, 1981, Shaham et al., 2003). We have shown previously that withdrawal from continuous [via subcutaneous (SC) osmotic minipumps], but not from intermittent (via daily SC injections) haloperidol treatment enhances the ability of a small dose of amphetamine (AMPH) to potentiate the operant pursuit of reward cues (Bedard et al., 2011). A question that arises from this work is whether chronic treatment with an atypical antipsychotic drug would produce similar effects. This is an important issue to address for two principal reasons. First, atypical antipsychotics are now more widely used in the management of schizophrenia. Second, it is thought that atypical antipsychotics are less likely to induce dopamine receptor supersensitivity (Creese and Snyder, 1980, Kobayashi et al., 1978, Rupniak et al., 1985, Seeman et al., 2006, Severson et al., 1984, Tadokoro et al., 2011). Our findings show that a history of continuous haloperidol exposure augments the ability of AMPH to potentiate conditioned reward, to elicit psychomotor activity and to induce *c-fos* mRNA within the caudate-putamen, and that these effects are not seen or are much less pronounced following a history of continuous olanzapine exposure.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Male Sprague-Dawley rats (Charles River Laboratories, Montréal, Qc, Canada) weighing 200-225 g at the beginning of the experiment were housed two per cage in a climate-controlled colony room with a 12-hour reverse light/dark cycle (lights off at 8:00 AM). Food and water were available *ad libitum* except where noted otherwise. All testing was conducted during the dark phase of the animal's circadian cycle and was in compliance with the Université de Montréal's animal care committee.

Drugs

Haloperidol (HAL; Sabex, Boucherville, Canada) was dissolved in a 0.5% glacial acetic acid/distilled water solution (pH adjusted to ~5 with sodium hydroxide [1M NaOH]) for treatment via minipump (Alzet model 2ML2, 19-day drug delivery according to the manufacturer, Durect Corporation, Cupertino, California). Olanzapine (OLZ; Toronto Research Chemicals, Toronto, ON, Canada) was dissolved in a 2% glacial acetic acid/distilled water solution (pH adjusted to ~5 with 1M NaOH) for treatment via minipump and in 20 mmol/L phosphate-buffered saline (PBS) for treatment via subcutaneous (SC) injection. The OLZ/PBS solution was prepared fresh each day. The pH of the OLZ/PBS solution was first adjusted to ~4 with 1M hydrochloric acid to ease dissolution. It was then sonicated for 5 min to speed up dissolution and adjusted back to a final pH of ~7 with 1M NaOH. The HAL/acetic acid/water formulation has been shown to produce stable D2 receptor occupancy levels for at least two weeks when delivered via minipump (Samaha et al., 2007). Although an OLZ/acetic acid/water formulation delivered via minipump can lead to declining plasma levels of the antipsychotic 14 days into treatment (van der Zwaal et al., 2008, McCormick et al., 2010), striatal D2 occupancy remains within the clinical range ($74\% \pm 7\%$) at the 14-day time point (McCormick et al., 2010). PBS instead of a glacial/acetic acid solution was used as a vehicle to administer OLZ via daily injection. This is because the rats were injected daily for

17 days (see below) and a glacial acetic/water solution is very acidic. D-amphetamine sulfate (AMPH; Sigma-Aldrich, Dorset, UK) was dissolved in 0.9% saline and given SC. All injections were given in a volume of 1ml/kg.

Antipsychotic Treatment & Groups

Our goal was to compare the effects of chronic HAL vs. OLZ treatment using equivalent and clinically representative doses and modes of administration. As regards dosage, clinical, brain imaging and pre-clinical studies support the idea that for typical antipsychotics, doses that produce 65-75% D2 receptor occupancy within the striatum are therapeutic and unlikely to produce extra-pyramidal side effects (Farde et al., 1992, Kapur et al., 2000, Natesan et al., 2006, Wadenberg et al., 2001, Wadenberg et al., 2000). We chose a dose of 0.5 mg/kg/day HAL for administration via minipump as this dose produces 73% D2 occupancy (± 14 SD, unpublished results). We chose a dose of 10 mg/kg/day OLZ for administration via minipump based on our previous work (Samaha et al., 2007) and on work showing that a similar dose (7.5 mg/kg/day) produces 74% ($\pm 7\%$) D2 receptor occupancy 2 weeks into treatment (McCormick et al., 2010). We chose a dose of 1 mg/kg/day OLZ for administration via daily SC injection as this dose yields peak levels of 74% ($\pm 4.6\%$) D2 occupancy (Wadenberg et al., 2001).

The rationale for our choice of mode of administration is laid out here. In humans, a single dose of antipsychotic can lead to striatal D2 receptor occupancy levels that remain high for several days (Farde et al., 1989, Tauscher et al., 2002). However, because antipsychotics have a much shorter half-life in rodents than in humans (Aravagiri et al., 1997, Bezchlibnyk-Butler and Jeffries, 1999, Cheng and Paalzow, 1992), D2 occupancy levels in rat striatum decline significantly 24 hours following a SC injection (Kapur et al., 2003). In contrast, D2 occupancy in rat striatum is continuous if antipsychotics are given via SC osmotic minipump (Kapur et al., 2003). As such, in order to achieve the relatively continuous D2 receptor occupancy that is produced by standard antipsychotic treatment regimens in the clinic, we administered HAL or OLZ via minipump.

Thus, four groups were generated; one group receiving 0.5 mg/kg/day HAL via SC minipump (CONT-HAL), one group receiving 10 mg/kg/day OLZ via SC minipump (CONT-OLZ), one group receiving daily SC injections of 1 mg/kg OLZ (INT-OLZ) and a control group receiving daily SC injections of PBS (VEH). Under 1.5% isoflurane anesthesia, CONT-HAL and CONT-OLZ rats were implanted with minipumps using procedures described in (Samaha et al., 2007). The INT-OLZ and VEH animals received sham surgery, which consisted of an incision that was then closed with wound clips. Starting on the next day, animals in the INT-OLZ group were injected with OLZ once a day. All remaining animals were injected with PBS once a day. Thus, all animals were subjected to equivalent surgical, handling and injection procedures. The treatments lasted for 17 consecutive days. On the 18th day, under 1.5% isoflurane anesthesia, the minipumps were removed from the CONT-HAL and CONT-OLZ groups. INT-OLZ and VEH animals received a sham surgery.

Experiment 1: Effects of HAL and OLZ Treatment on Responding for Conditioned Reward and AMPH-induced Locomotion

Here we determined the effects of chronic HAL or OLZ treatment on operant responding for a conditioned reward (CR). We also assessed the locomotor response to AMPH in order to determine whether the operant pursuit of a CR was linked to the development of supersensitivity to dopamine receptor stimulation.

Pavlovian conditioning and operant responding for conditioned reward. Figure 1A shows the sequence of experimental manipulations. Rats were restricted to 2 h/day of access to water. For 10 daily sessions lasting ~35 min each, the rats were individually placed in standard operant cages (MED Associates, St. Albans, VT, USA) and learned to associate an unconditioned stimulus (UCS; delivery of 0.1 ml tap water into a receptacle) with a conditioned stimulus [CS; 5-s illumination of two stimulus lights accompanied by extinction of the houselights and for the last 0.5 s of the light stimuli, a tone (2900 Hz; 85 dB) sounded, as in (Fletcher, 1995, Bedard et al., 2011)]. During this conditioning phase, a computer program recorded each nose-poke into the receptacle during the 5-s CS presentation (CSR) and during the 5-s period preceding CS presentation (PCSR). A CSR/PCSR ratio was computed

and served as an index of the learning of the CS-UCS association. Following conditioning, animals were assigned to the VEH, CONT-HAL, CONT-OLZ and INT-OLZ groups in order to achieve equivalent average CSR/PCSR ratios across the groups. Following the cessation of antipsychotic/PBS treatment, rats received an additional CS-UCS training session and the next day, they were given a lever habituation session during which two levers were present. Pressing the left (active) lever produced the CS (now the CR) according to a random-ratio 2 schedule. Pressing the right lever (NCR) had no programmed consequences. The session lasted for a maximum of 40 min or following 10 active lever presses. No water was delivered during this or any of the following sessions. Next, two conditioned reward tests were given under the same conditions, except that the number of active lever presses was not limited. On the first test, the rats were injected SC with 0.9% saline immediately before being placed in the operant cages. On the second test, given the next day, the rats were injected SC with 0.5 mg/kg AMPH. Responses on the CR and NCR levers were recorded.

AMPH-induced locomotion. One day following CR testing, locomotor activity was measured for 30 min before and for 60 min after an injection of AMPH (1.5 mg/kg, SC). Locomotion was recorded in Plexiglas cages as described in (Samaha et al., 2007).

Experiment 2: Effects of HAL and OLZ Treatment on *c-fos* mRNA Expression

In Experiment 2, we examined the influence of continuous HAL and OLZ treatment on the neural cells and circuits engaged by AMPH. To this end, we mapped AMPH-induced *c-fos* mRNA expression in cortical and striatal regions following antipsychotic treatment. We decided not to include the INT-OLZ group since it showed similar AMPH-induced responding for a CR and locomotor activity when compared to the VEH group (Figures 2 and 3).

Antipsychotic treatment and in situ hybridization. The sequence of events is illustrated in Figure 1B. Antipsychotic treatment was administered as above and three groups were generated; VEH, CONT-OLZ and CONT-HAL.

On the 9th and 10th day following treatment cessation, rats from each group received a SC injection of saline, 0.5 or 1.5 mg/kg AMPH in their home cages. The 0.5 and 1.5 mg/kg AMPH doses were chosen because they were used in the operant responding for conditioned reward and locomotor activity tests, respectively. Rats were sacrificed 1 h following the injection. Brains were rapidly extracted and plunged into cold isopentane (-50°C) for 7 seconds. The brains were then stored at -80°C until processing. Using procedures described previously (Tremblay et al., 1999), *c-fos* mRNA expression was labelled on 12-µm thick coronal brain sections using a [³⁵S]-UTP labeled riboprobe complementary to *c-fos*. The tissue sections were then apposed against x-ray film (Kodak Biomax-MR; Kodak, New Haven, CT., USA) for 4 days. Quantification of mRNA was carried out on autoradiographs using ImageJ software (NIH, Bethesda, MD, USA). ImageJ translates optical gray densities into µCi/g of tissue using a ¹⁴C standard curve (ARC-146A, American Radiolabeled Chemicals, St-Louis, MI, USA). A background value was obtained from the corpus callosum of each quantified section and was subtracted from analysis. AMPH-induced *c-fos* mRNA levels were measured in the dorsomedial (DM), dorsolateral (DL), ventromedial (VM) and ventrolateral (VL) quadrants of the caudate-putamen at +1.6, +1.2, +0.8, +0.4 and 0.0 mm relative to Bregma, in the core (AcbC) and shell (AcbSh) of the nucleus accumbens at +1.6, +1.2 and +0.8 mm relative to bregma, in the anterior cingulate (Cg1 and Cg3) and infralimbic (IL) cortices at + 2.6 mm relative to bregma, and in the ventrolateral (VLO) and lateral (LO) orbitofrontal cortices at +3.0 mm relative to bregma. Anatomical regions were identified according to the atlas of Paxinos and Watson (Paxinos and Watson, 1986). Sections were analyzed without awareness of group membership.

Statistics

In Experiment 1, a three-way ANOVA was used to analyse lever presses. The Bonferonni test was used to investigate significant interactions. AMPH-induced locomotion and *c-fos* mRNA levels in the caudate-putamen and nucleus accumbens were analyzed using two-way ANOVAs. *C-fos* mRNA levels in the orbitofrontal and prefrontal cortices were analyzed with one-way ANOVAs followed by Tukey's Multiple Comparison Test.

RESULTS

Experiment 1: Effects of HAL and OLZ Treatment on Responding for Conditioned Reinforcement and AMPH-induced Locomotion

All rats were given an additional Pavlovian conditioning session three days following antipsychotic treatment cessation. During this session, all animals nose-poked more into the magazine containing the water receptacle during the 5-s CS period (CSR) than in the 5-s period before the onset on the CS (PCSR), and there were no group differences in this behavior (data not shown; one-way ANOVA on average CSR/PCSR ratios; $F(3,52) = 0.00001$, $p = 1.00$). Thus, all groups retained the CS-UCS contingency during the 17-d antipsychotic or VEH treatment period.

Figure 2 shows active (A) and inactive (B) lever presses during the tests for conditioned reward. All rats pressed more on the active than on the inactive lever ($F(1,52) = 122.19$, $p = 0.000$). Thus, all groups showed lever discrimination and spontaneously learned a novel operant response reinforced only by the conditioned reward. There was a significant Group x Injection x Lever interaction ($F(3, 52) = 3.90$, $p = 0.14$). *Post hoc* analysis of this interaction revealed that following an injection of AMPH, CONT-HAL rats pressed significantly more on the active lever compared to VEH ($p = 0.043$) or INT-OLZ rats ($p = 0.044$). There were no other group differences following AMPH. In all groups, AMPH did not affect inactive lever presses (all P 's > 0.05). There were no group differences in the effects of saline on either active or inactive lever pressing (all P 's > 0.05).

As illustrated in Figure 3, CONT-HAL rats had a greater locomotor response to AMPH than VEH rats (Main effect of Group on minutes 40-90 min; $F(1,26) = 24.04$, $p < 0.0001$). CONT-OLZ and INT-OLZ rats were similar to VEH rats (all P 's > 0.05).

Experiment 2 : Effects of HAL and OLZ Treatment on *c-fos* mRNA Expression

In all groups examined, 0.5 mg/kg AMPH did not increase *c-fos* mRNA levels above an injection of saline in the DM, DL, VM or VL quadrants of the caudate-putamen at +0.8, +0.4 or 0.0 mm relative to Bregma (data not shown; all P 's $>$

0.05). This is consistent with previous work showing that this dose does not increase the density of *c-fos* immunoreactive cells in striatal subregions when compared to saline (Vanderschuren et al., 2002)

In the caudate-putamen, nucleus accumbens and cortical regions analysed, saline induced similar *c-fos* mRNA levels in VEH, CONT-OLZ and CONT-HAL rats (data not shown; all P 's > 0.05). Thus, for each striatal and cortical region (figures 4A-D and figures 5A-D), we pooled all saline-treated animals together to form a single control (CTRL) group. In all quadrants of the caudate-putamen (figures 4A-D) and in the nucleus accumbens shell (figure 4E) and core (figure 4F), all AMPH-treated groups had greater *c-fos* mRNA expression compared to CTRL rats (all P 's < 0.0005). In addition, antipsychotic treatment altered the *c-fos* mRNA response to AMPH in the caudate-putamen but not in the nucleus accumbens. In all quadrants of the caudate-putamen (figures 4A-D) and at all rostro-caudal levels, CONT-HAL treatment potentiated AMPH-induced *c-fos* mRNA expression relative to VEH treatment (A, $F(1,11) = 43.01$; B, $F(1,11) = 54.87$; C, $F(1,11) = 19.28$; D, $F(1,11) = 12.32$; all P 's < 0.005). In addition, in all quadrants of the caudate-putamen but the VL quadrant (figures 4A-C), the *c-fos* mRNA response to AMPH was similar in CONT-OLZ and VEH rats (all P 's > 0.05). In the VL quadrant (figure 4D), CONT-OLZ rats had greater *c-fos* mRNA levels than VEH rats ($F(1,11) = 7.16$, $p = 0.02$). There were no group differences in the *c-fos* mRNA response to AMPH in the nucleus accumbens shell (figure 4E) or core (figure 4F; all P 's > 0.05).

Figure 5 shows *c-fos* mRNA levels in the ventrolateral (A; VLO) and lateral (B; LO) orbitofrontal cortex, as well as in the infralimbic (C; IL) and anterior cingulate (D; Cg1 + Cg3) cortices. In all of these cortical areas, AMPH increased *c-fos* mRNA expression above CTRL levels only in CONT-HAL and CONT-OLZ rats (A, $F(3,22) = 5.03$; B, $F(3,22) = 5.10$; C, $F(3,23) = 5.45$; D, $F(3,23) = 5.96$; all P 's < 0.01). *C-fos* mRNA levels in these cortical areas were similar in the VEH and CTRL groups (all P 's > 0.05). No other comparisons were significant.

DISCUSSION

We have shown recently that a history of continuous exposure to haloperidol enhances the ability of amphetamine to potentiate the operant pursuit of a conditioned reward, to produce psychomotor activation and to augment immediate early gene expression in the caudate-putamen (Bedard et al., 2011). Here we asked whether a history of exposure to a clinically pertinent dose of the atypical antipsychotic olanzapine would have the same effects. We found that it does not. Consistent with our previous work (Bedard et al., 2011), a history of continuous treatment with haloperidol augmented the ability of amphetamine to potentiate instrumental responding for a reward cue (a discrete cue associated with water), to elicit locomotor activity and to induce *c-fos* mRNA expression across the rostro-caudal axis of the caudate putamen. These effects were either absent or much less pronounced following a history of continuous or intermittent treatment with olanzapine. Haloperidol and olanzapine led to different outcomes in spite of the fact that we used comparable and clinically representative doses (as measured by striatal D2 occupancy levels), the same route of administration and the same total duration of antipsychotic drug exposure. Thus, our findings suggest that continuous exposure to a typical antipsychotic such as haloperidol, but not to an atypical antipsychotic such as olanzapine, can produce sensitization-like changes in incentive motivation and conditioned reward processes that persist after the discontinuation of antipsychotic treatment.

What implications might the current findings have for understanding the exceptionally high rates of drug abuse and addiction in schizophrenia? This question can begin to be addressed by considering the role of reward cues in drug seeking and drug taking behaviour. Environmental and interoceptive cues that predict drug reward contribute in powerful ways to the initiation and persistence of drug addiction (O'Brien et al., 1992). As stated by Levison (Levison, 1981) 30 years ago, '*When stimuli in the environment indicate availability to the addict, steps to taking a substance or engaging in an activity appear to be inexorable*' (p. 29). In support of this idea, clinical observations suggest that compulsive drug use can be

highly stimulus bound (Tiffany and Carter, 1998). Although many psychological mechanisms contribute to the ability of reward cues to control behaviour, reward cues can elicit strong incentive motivational states that can in turn drive drug seeking and drug taking behaviour. For example, in addicts, stimuli that have come to predict drug availability elicit attention and approach (Duka and Townshend, 2004, Field and Cox, 2008, Schoenmakers et al., 2008) and invoke states (e.g., conditioned craving) that can support compulsive drug seeking and induce relapse during abstinence (O'Brien et al., 1992, Ehrman et al., 1992). In laboratory animals, drug-associated cues also elicit attention and approach (Uslaner et al., 2006), precipitate the reinstatement of previously extinguished drug-seeking behaviours (de Wit and Stewart, 1981, Shaham et al., 2003, Wise et al., 2008), hasten the initiation of drug taking behaviour and increase drug intake (Alderson et al., 2000, Arroyo et al., 1998). The current findings show that a history of continuous treatment with haloperidol, but not with olanzapine, can markedly enhance the ability of reward cues to gain control over behaviour. Thus, combined with our previous work (Bedard et al., 2011), these results suggest that prolonged exposure to haloperidol can alter incentive motivational processes in ways that could contribute to the persistent and compulsive nature of drug addiction, and that exposure to olanzapine might be less likely to induce such plasticity.

An implication of the work presented here is that the likelihood and/or severity of drug addiction would be less in individuals treated with atypical antipsychotics such as olanzapine than in individuals treated with typical antipsychotics such as haloperidol. Is there evidence for this? This question has important implications for interpreting the findings reported here, but it is a difficult question to address because in the real world, antipsychotic treatment is an exceptionally dynamic process. Many schizophrenia patients frequently switch medications, take more than one medication at a time and will have been exposed to both typical and atypical antipsychotics throughout the course of their disease (Sernyak et al., 2005, Leslie and Rosenheck, 2002). These limitations in mind, a number of clinical observations are worthy to note. In a small but rigorous double-blind study, it was found that olanzapine-treated schizophrenic individuals have significantly lower scores on the energy subcomponent of cue-elicited cocaine

craving compared to haloperidol-treated individuals (Smelson et al., 2006). In a study examining the outcome of schizophrenia patients before and following a switch from a typical antipsychotic to olanzapine, it was found that compared to baseline (but not to a group of patients who remained on typical antipsychotics) both alcohol and non-alcohol drug use decreased following the medication switch (Noordsy et al., 2001). Patients on atypical vs. typical antipsychotics also show greater rates of cigarette smoking cessation when co-treated with a nicotine transdermal patch (George et al., 2000). Typical antipsychotics can also worsen substance abuse (Green et al., 2002, McEvoy et al., 1995). Finally, both schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients prescribed chronic treatment with typical antipsychotics exhibit high rates of psychostimulant drug abuse, suggesting a link between exposure to typical antipsychotics and vulnerability to psychostimulant drug use (LeDuc and Mittleman, 1995). In animal studies, chronic exposure to a typical vs. atypical antipsychotic is more likely to potentiate the psychomotor activating effects of dopaminergic agonists such as methamphetamine (Tadokoro et al., 2011), amphetamine ((Samaha et al., 2007, Bedard et al., 2011); and present results) and apomorphine (Rupniak et al., 1985, Carvalho et al., 2009), and to upregulate striatal dopamine D2 receptors (Severson et al., 1984, Rupniak et al., 1985, Tadokoro et al., 2011, Inoue et al., 1997). Long-term exposure to typical antipsychotics also facilitates the development of conditioned preference for an environment paired with cocaine (Fukushiro et al., 2007, Kosten et al., 1996) or heroin (Stinus et al., 1989), increases cocaine self-administration behaviour (Howell and Byrd, 1992, Richardson et al., 1994, Roberts and Vickers, 1987), promotes the acquisition of heroin self-administration at low doses of the drug (Stinus et al., 1989), and enhances amphetamine-induced potentiation of conditioned reward ((Bedard et al., 2011); and present results). Collectively, this work suggests that prolonged exposure to typical antipsychotics such as haloperidol can change the brain's reward system in ways that could contribute to drug seeking and drug taking behaviour.

Why does a history of haloperidol, but not olanzapine, treatment enhance the ability of amphetamine to potentiate conditioned reward? We have taken care to select doses of olanzapine and haloperidol that would produce similar levels of

D2 occupancy, and when administered to rats via minipump, both haloperidol (Samaha et al., 2007) and olanzapine (McCormick et al., 2010) maintain high striatal D2 receptor occupancy for the duration of the ~ 2-week treatment used here. Thus, both treatment types likely produce long-term disruption of D2 receptor-mediated dopamine neurotransmission. However, one possibility is that the degree of dopaminergic disruption is different under the two treatment conditions. Compared to typical antipsychotics, which bind to D2 receptors like 'glue', atypical antipsychotics including olanzapine are more loosely bound to the D2 receptor (Seeman et al., 1997). The implication is that olanzapine might be more easily displaced from the receptor by endogenous dopamine, and therefore allow a greater degree of normal dopaminergic stimulation (Seeman et al., 1997). This in turn would reduce the likelihood or magnitude of compensatory neuroadaptations within the dopamine system following prolonged exposure. As the present findings suggest, the functional consequences of such neuroadaptations could include hypersensitivity to reward and locomotor activation following dopaminergic stimulation (achieved with an amphetamine challenge) and altered amphetamine-induced gene regulation within the caudate-putamen. Alternatively, the present findings might be explained by the ability of olanzapine to occupy 5-HT₂ receptors at clinically relevant doses (Kapur et al., 1998). In vitro studies show that olanzapine has potent inverse agonist/antagonist actions at the 5-HT_{2C} receptor, whereas haloperidol does not (Rauser et al., 2001, Zhang et al., 2006). 5-HT_{2C} receptor antagonists/inverse agonists enhance striatal dopamine release in vivo (Egerton et al., 2008, Alex et al., 2005). As such, olanzapine could increase endogenous striatal dopamine levels via its actions at 5-HT_{2C} receptors. This in turn would displace some of the olanzapine that is bound to D2 receptors, thereby partially restoring D2-mediated dopamine neurotransmission during continuous antipsychotic treatment and preventing or minimizing compensatory neuroadaptations within the dopamine system. In addition, a number of other pharmacological differences distinguish olanzapine from typical neuroleptics. For example, olanzapine has effects on D4, D1, muscarinic as well as histaminergic receptors (Bymaster et al., 1996), and any of these actions could contribute to the effects we report here.

A number of limitations must be considered when interpreting the current findings. First, we have evaluated the effects of haloperidol or olanzapine treatment on conditioned reward in neurologically healthy animals. This has allowed us to better understand the impact of chronic antipsychotic treatment on an otherwise unaltered reward system. However, if the ultimate goal is to understand how antipsychotic treatment changes reward function in schizophrenia, then the current work must eventually be extended to animal models of schizophrenia-like symptoms. Second, we have only assessed one effect of a reward cue on motivated behaviour—the ability to support the spontaneous learning of a new action. Reward cues have several other properties that are relevant to addiction, including the ability to elicit approach and invigorate or trigger reward-seeking behaviour. Additional work is needed to determine whether and how chronic exposure to typical or atypical antipsychotics might influence these effects. Third, we have assessed the effects of a systemic injection of amphetamine on conditioned reward in antipsychotic-exposed animals. This leaves open the question of where in the brain a history of exposure to antipsychotic and an acute exposure to amphetamine might interact to potentiate the conditioned reinforcing properties of a reward cue. A number of studies examining the neural circuitry involved in amphetamine-induced potentiation of responding for conditioned reward have confirmed the role of dopamine in the nucleus accumbens and in the caudate-putamen (Taylor and Horger, 1999, Kelley and Delfs, 1991, Parkinson et al., 1999, Beninger, 1983). Our data show a correspondence in the ability of amphetamine to potentiate conditioned reward and to elicit *c-fos* mRNA activation in the caudate-putamen (but not in the nucleus accumbens). This prompts the speculation that amphetamine might be acting in the caudate-putamen to potentiate conditioned reward following chronic haloperidol treatment. This hypothesis can be evaluated in the future using intra-cerebral infusion techniques.

In summary, the present findings show that (a) a history of exposure to a clinically pertinent dose and mode of haloperidol treatment markedly enhances the operant pursuit of a reward cue following an amphetamine challenge, (b) this is potentially related to the development of dopamine receptor supersensitivity (as indicated by enhanced amphetamine-induced locomotion) and an enhanced ability

of amphetamine to recruit caudate-putamen cells (as indicated by *c-fos* mRNA activation), and (c) these changes in brain and behaviour are either absent or much more modest following a history of exposure to olanzapine. The implication of this work is that typical antipsychotics might modify the brain's reward system in ways that could exacerbate drug-seeking and drug-taking behaviour, but atypical antipsychotics might be less likely to do so. Therefore, the possibility that atypical antipsychotics might be a better option in schizophrenic patients at risk for drug addiction should be investigated.

REFERENCES

- ALDERSON, H. L., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (2000) Heroin self-administration under a second-order schedule of reinforcement: acquisition and maintenance of heroin-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 153, 120-33.
- ALEX, K. D., YAVANIAN, G. J., MCFARLANE, H. G., PLUTO, C. P. & PEHEK, E. A. (2005) Modulation of dopamine release by striatal 5-HT_{2C} receptors. *Synapse*, 55, 242-51.
- ARAVAGIRI, M., AMES, D., WIRSHING, W. C. & MARDER, S. R. (1997) Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *The Drug Monit*, 19, 307-13.
- ARROYO, M., MARKOU, A., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (1998) Acquisition, maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration under a second-order schedule of reinforcement in rats: effects of conditioned cues and continuous access to cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 140, 331-44.
- ARROYO, M., MARKOU, A., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (1999) Acquisition, maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration under a second-order schedule of reinforcement in rats: Effects of conditioned cues and continuous access to cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 140, 331-44.

- BEDARD, A. M., MAHEUX, J., LEVESQUE, D. & SAMAHA, A. N. (2011) Continuous, but not intermittent, antipsychotic drug delivery intensifies the pursuit of reward cues. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1248-59.
- BENINGER, R. J. (1983) The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res*, 287, 173-96.
- BEZCHLIBNYK-BUTLER, K. Z. & JEFFRIES, J. J. (1999) *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, Hogrefe & Huber Publishers, Toronto.
- BYMASTER, F. P., HEMRICK-LUECKE, S. K., PERRY, K. W. & FULLER, R. W. (1996) Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 124, 87-94.
- CARVALHO, R. C., FUKUSHIRO, D. F., HELFER, D. C., CALLEGARO-FILHO, D., TROMBIN, T. F., ZANLORENCI, L. H., SANDAY, L., SILVA, R. H. & FRUSSA-FILHO, R. (2009) Long-term haloperidol treatment (but not risperidone) enhances addiction-related behaviors in mice: role of dopamine D2 receptors. *Addict Biol*, 14, 283-93.
- CHAMBERS, R. A., KRYSTAL, J. H. & SELF, D. W. (2001) A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50, 71-83.
- CHENG, Y. F. & PAALZOW, L. K. (1992) Linear pharmacokinetics of haloperidol in the rat. *Biopharm Drug Dispos*, 13, 69-76.
- CHOUINARD, G. & JONES, B. D. (1980) Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry*, 137, 16-21.

- CREESE, I. & SNYDER, S. H. (1980) Chronic neuroleptic treatment and dopamine receptor regulation. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 24, 89-94.
- DE WIT, H. & STEWART, J. (1981) Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 75, 134-43.
- DRAKE, R. E. & WALLACH, M. A. (1989) Substance abuse among the chronic mentally ill. *Hosp Community Psychiatry*, 40, 1041-6.
- DUKA, T. & TOWNSHEND, J. M. (2004) The priming effect of alcohol pre-load on attentional bias to alcohol-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*, 176, 353-61.
- EGERTON, A., AHMAD, R., HIRANI, E. & GRASBY, P. M. (2008) Modulation of striatal dopamine release by 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists: [¹¹C]raclopride PET studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 200, 487-96.
- EHRMAN, R. N., ROBBINS, S. J., CHILDRESS, A. R. & O'BRIEN, C. P. (1992) Conditioned responses to cocaine-related stimuli in cocaine abuse patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 107, 523-9.
- FARDE, L., NORDSTROM, A. L., WIESEL, F. A., PAULI, S., HALLDIN, C. & SEDVALL, G. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 538-44.
- FARDE, L., WIESEL, F. A., NORDSTROM, A. L. & SEDVALL, G. (1989) D₁- and D₂-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*, 99 Suppl, S28-31.

- FIELD, M. & COX, W. M. (2008) Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend*, 97, 1-20.
- FLETCHER, P. J. (1995) Effects of d-fenfluramine and metergoline on responding for conditioned reward and the response potentiating effect of nucleus accumbens d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 118, 155-63.
- FUKUSHIRO, D. F., ALVAREZ JDO, N., TATSU, J. A., DE CASTRO, J. P., CHINEN, C. C. & FRUSSA-FILHO, R. (2007) Haloperidol (but not ziprasidone) withdrawal enhances cocaine-induced locomotor activation and conditioned place preference in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 867-72.
- GEORGE, T. P., ZIEDONIS, D. M., FEINGOLD, A., PEPPER, W. T., SATTERBURG, C. A., WINKEL, J., ROUNSAVILLE, B. J. & KOSTEN, T. R. (2000) Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 1835-42.
- GREEN, A. I., SALOMON, M. S., BRENNER, M. J. & RAWLINS, K. (2002) Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 1, 129-39.
- GREEN, A. I., ZIMMET, S. V., STROUS, R. D. & SCHILDKRAUT, J. J. (1999) Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry*, 6, 287-96.
- HALPERIN, R., GUERIN, J. J., JR. & DAVIS, K. L. (1983) Chronic administration of three neuroleptics: effects of behavioral supersensitivity mediated by two different brain regions in the rat. *Life Sci*, 33, 585-92.

- HAYWOOD, T. W., KRAVITZ, H. M., GROSSMAN, L. S., CAVANAUGH, J. L., JR., DAVIS, J. M. & LEWIS, D. A. (1995) Predicting the "revolving door" phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry*, 152, 856-61.
- HOLLISTER, L. E. (1991) *AMA Drug Evaluations Annual 1991*. American Medical Association, Illinois, 2043 p.
- HOWELL, L. L. & BYRD, L. D. (1992) Enhanced sensitivity to the behavioral effects of cocaine after chronic administration of D2-selective dopamine antagonists in the squirrel monkey. *J Pharmacol Exp Ther*, 262, 907-15.
- INOUE, A., MIKI, S., SETO, M., KIKUCHI, T., MORITA, S., UEDA, H., MISU, Y. & NAKATA, Y. (1997) Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *Eur J Pharmacol*, 321, 105-11.
- KAPUR, S., VANDERSPEK, S. C., BROWNLEE, B. A. & NOBREGA, J. N. (2003) Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: a suggested solution based on in vivo occupancy. *J Pharmacol Exp Ther*, 305, 625-31.
- KAPUR, S., ZIPURSKY, R., JONES, C., REMINGTON, G. & HOULE, S. (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 514-20.
- KAPUR, S., ZIPURSKY, R. B., REMINGTON, G., JONES, C., DASILVA, J., WILSON, A. A. & HOULE, S. (1998) 5-HT₂ and D2 receptor occupancy of

olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*, 155, 921-8.

KELLEY, A. E. & DELFS, J. M. (1991) Dopamine and conditioned reinforcement. I. Differential effects of amphetamine microinjections into striatal subregions. *Psychopharmacology (Berl)*, 103, 187-96.

KHANTZIAN, E. J. (1997) The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*, 4, 231-44.

KOBAYASHI, R. M., FIELDS, J. X., HRUSKA, R. E. & YAMAMURA, H. I. (1978) *Brain neurotransmitter receptors and chronic antipsychotic drug treatment: A model for tardive dyskinesia*, Animal Models in Psychiatry, Pergamon Press, New York.

KOSTEN, T. A., DECAPRIO, J. L. & NESTLER, E. J. (1996) Long-term haloperidol administration enhances and short-term administration attenuates the behavioral effects of cocaine in a place conditioning procedure. *Psychopharmacology (Berl)*, 128, 304-12.

LEDUC, P. A. & MITTLEMAN, G. (1995) Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology (Berl)*, 121, 407-27.

LESLIE, D. L. & ROSENHECK, R. A. (2002) From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry*, 159, 1534-40.

LEVISON, P. K. (1981) An analysis of commonalities in substance abuse and habitual behavior. *NIDA Res Monogr*, 37, 27-41.

- LIEBERMAN, J., JODY, D., GEISLER, S., VITAL-HERNE, J., ALVIR, J. M., WALSLEBEN, J. & WOERNER, M. G. (1989) Treatment outcome of first episode schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 25, 92-6.
- LIEBERMAN, J. A., KANE, J. M. & ALVIR, J. (1987) Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 91, 415-33.
- MCCORMICK, P. N., KAPUR, S., GRAFF-GUERRERO, A., RAYMOND, R., NOBREGA, J. N. & WILSON, A. A. (2010) The antipsychotics olanzapine, risperidone, clozapine, and haloperidol are D2-selective ex vivo but not in vitro. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1826-35.
- MCEVOY, J. P., FREUDENREICH, O., LEVIN, E. D. & ROSE, J. E. (1995) Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 119, 124-6.
- MONTANARO, N., DALL'OLIO, R., GANDOLFI, O. & VACCHERI, A. (1982) Differential enhancement of behavioral sensitivity to apomorphine following chronic treatment of rats with (-)-sulpiride and haloperidol. *Eur J Pharmacol*, 81, 1-9.
- NATESAN, S., RECKLESS, G. E., NOBREGA, J. N., FLETCHER, P. J. & KAPUR, S. (2006) Dissociation between in vivo occupancy and functional antagonism of dopamine D2 receptors: comparing aripiprazole to other antipsychotics in animal models. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1854-63.
- NOORDSY, D. L., O'KEEFE, C., MUESER, K. T. & XIE, H. (2001) Six-month outcomes for patients who switched to olanzapine treatment. *Psychiatr Serv*, 52, 501-7.

- O'BRIEN, C. P., CHILDRESS, A. R., EHRMAN, R. & ROBBINS, S. J. (1998) Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *J Psychopharmacol*, 12, 15-22.
- O'BRIEN, C. P., CHILDRESS, A. R., MCLELLAN, A. T. & EHRMAN, R. (1992) Classical conditioning in drug-dependent humans. *Ann N Y Acad Sci*, 654, 400-15.
- OWEN, R. R., FISCHER, E. P., BOOTH, B. M. & CUFFEL, B. J. (1996) Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 47, 853-8.
- PANLILIO, L. V., WEISS, S. J. & SCHINDLER, C. W. (1996) Cocaine self-administration increased by compounding discriminative stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*, 125, 202-8.
- PARKINSON, J. A., OLMSTEAD, M. C., BURNS, L. H., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (1999) Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *J Neurosci*, 19, 2401-11.
- PAXINOS, G. & WATSON, C. (1986) The rat brain in stereotaxic coordinates, 2nd edition. *New York: Academic Press*.
- RAUSER, L., SAVAGE, J. E., MELTZER, H. Y. & ROTH, B. L. (2001) Inverse agonist actions of typical and atypical antipsychotic drugs at the human 5-hydroxytryptamine(2C) receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 299, 83-9.

- REBEC, G. V., PEIRSON, E. E., MCPHERSON, F. A. & BRUGGE, K. (1982) Differential sensitivity to amphetamine following long-term treatment with clozapine or haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)*, 77, 360-6.
- 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, 2511-8.
- RICHARDSON, N. R., SMITH, A. M. & ROBERTS, D. C. (1994) A single injection of either flupenthixol decanoate or haloperidol decanoate produces long-term changes in cocaine self-administration in rats. *Drug Alcohol Depend*, 36, 23-5.
- ROBERTS, D. C. & VICKERS, G. (1987) The effect of haloperidol on cocaine self-administration is augmented with repeated administrations. *Psychopharmacology (Berl)*, 93, 526-8.
- RUPNIAK, N. M., HALL, M. D., MANN, S., FLEMINGER, S., KILPATRICK, G., JENNER, P. & MARSDEN, C. D. (1985) Chronic treatment with clozapine, unlike haloperidol, does not induce changes in striatal D-2 receptor function in the rat. *Biochem Pharmacol*, 34, 2755-63.
- SAMAHA, A. N., RECKLESS, G. E., SEEMAN, P., DIWAN, M., NOBREGA, J. N. & KAPUR, S. (2008) Less is more: antipsychotic drug effects are greater with transient rather than continuous delivery. *Biol Psychiatry*, 64, 145-52.
- SAMAHA, A. N., SEEMAN, P., STEWART, J., RAJABI, H. & KAPUR, S. (2007) "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci*, 27, 2979-86.

- SCHNEIER, F. R. & SIRIS, S. G. (1987) A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis*, 175, 641-52.
- SCHOENMAKERS, T., WIERS, R. W. & FIELD, M. (2008) Effects of a low dose of alcohol on cognitive biases and craving in heavy drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*, 197, 169-78.
- SEEGER, T. F. & GARDNER, E. L. (1979) Enhancement of self-stimulation behavior in rats and monkeys after chronic neuroleptic treatment: evidence for mesolimbic supersensitivity. *Brain Res*, 175, 49-57.
- SEEMAN, P., CORBETT, R. & VAN TOL, H. H. (1997) Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D2 receptors or are selective for D4 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 16, 93-110; discussion 111-35.
- SEEMAN, P., SCHWARZ, J., CHEN, J. F., SZECHTMAN, H., PERREAULT, M., MCKNIGHT, G. S., RODER, J. C., QUIRION, R., BOKSA, P., SRIVASTAVA, L. K., YANAI, K., WEINSHENKER, D. & SUMIYOSHI, T. (2006) Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*, 60, 319-46.
- SERNYAK, M. J., LESLIE, D. & ROSENHECK, R. (2005) Predictors of antipsychotic medication change. *J Behav Health Serv Res*, 32, 85-94.
- SEVERSON, J. A., ROBINSON, H. E. & SIMPSON, G. M. (1984) Neuroleptic-induced striatal dopamine receptor supersensitivity in mice: relationship to dose and drug. *Psychopharmacology (Berl)*, 84, 115-9.

- SHAHAM, Y., SHALEV, U., LU, L., DE WIT, H. & STEWART, J. (2003) The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)*, 168, 3-20.
- SMELSON, D. A., ZIEDONIS, D., WILLIAMS, J., LOSONCZY, M. F., STEINBERG, M. L. & KAUNE, M. (2006) The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol*, 26, 9-12.
- SMITH, R. C. & DAVIS, J. M. (1975) Behavioral supersensitivity to apomorphine and amphetamine after chronic high dose haloperidol treatment. *Psychopharmacol Commun*, 1, 285-93.
- SOKOLSKI, K. N., CUMMINGS, J. L., ABRAMS, B. I., DEMET, E. M., KATZ, L. S. & COSTA, J. F. (1994) Effects of substance abuse on hallucination rates and treatment responses in chronic psychiatric patients. *J Clin Psychiatry*, 55, 380-7.
- STINUS, L., NADAUD, D., DEMINIERE, J. M., JAUREGUI, J., HAND, T. T. & LE MOAL, M. (1989) Chronic flupentixol treatment potentiates the reinforcing properties of systemic heroin administration. *Biol Psychiatry*, 26, 363-71.
- TADOKORO, S., OKAMURA, N., SEKINE, Y., KANAHARA, N., HASHIMOTO, K. & IYO, M. (2011) Chronic Treatment With Aripiprazole Prevents Development of Dopamine Supersensitivity and Potentially Supersensitivity Psychosis. *Schizophr Bull*.
- TAUSCHER, J., JONES, C., REMINGTON, G., ZIPURSKY, R. B. & KAPUR, S. (2002) Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Mol Psychiatry*, 7, 317-21.

- TAYLOR, J. R. & HORGER, B. A. (1999) Enhanced responding for conditioned reward produced by intra-accumbens amphetamine is potentiated after cocaine sensitization. *Psychopharmacology (Berl)*, 142, 31-40.
- TIFFANY, S. T. & CARTER, B. L. (1998) Is craving the source of compulsive drug use? *J Psychopharmacol*, 12, 23-30.
- TREMBLAY, M., ROUILLARD, C. & LEVESQUE, D. (1999) Dopamine D3 receptor antisense administration reduces basal c-fos and NGFI-B mRNA levels in the rat forebrain. *Synapse*, 32, 51-7.
- USLANER, J. M., ACERBO, M. J., JONES, S. A. & ROBINSON, T. E. (2006) The attribution of incentive salience to a stimulus that signals an intravenous injection of cocaine. *Behav Brain Res*, 169, 320-4.
- VAN DER ZWAAL, E. M., LUIJENDIJK, M. C., ADAN, R. A. & LA FLEUR, S. E. (2008) Olanzapine-induced weight gain: Chronic infusion using osmotic minipumps does not result in stable plasma levels due to degradation of olanzapine in solution. *Eur J Pharmacol*, 585, 130-6.
- VANDERSCHUREN, L. J., SCHOFFELMEER, A. N., VAN LEEUWEN, S. D., HOF, L., JONKER, A. J. & VOORN, P. (2002) Compartment-specific changes in striatal neuronal activity during expression of amphetamine sensitization are the result of drug hypersensitivity. *Eur J Neurosci*, 16, 2462-8.
- WADENBERG, M. L., KAPUR, S., SOLIMAN, A., JONES, C. & VACCARINO, F. (2000) Dopamine D2 receptor occupancy predicts catalepsy and the suppression of conditioned avoidance response behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 150, 422-9.

- WADENBERG, M. L., SOLIMAN, A., VANDERSPEK, S. C. & KAPUR, S. (2001) Dopamine D(2) receptor occupancy is a common mechanism underlying animal models of antipsychotics and their clinical effects. *Neuropsychopharmacology*, 25, 633-41.
- WISE, R. A., WANG, B. & YOU, Z. B. (2008) Cocaine serves as a peripheral interoceptive conditioned stimulus for central glutamate and dopamine release. *PLoS One*, 3, e2846.
- ZHANG, J. Y., KOWAL, D. M., NAWOSCHIK, S. P., LOU, Z. & DUNLOP, J. (2006) Distinct functional profiles of aripiprazole and olanzapine at RNA edited human 5-HT_{2C} receptor isoforms. *Biochem Pharmacol*, 71, 521-9.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Timeline of behavioral training, testing and antipsychotic treatment for Experiment 1 (A), where operant responding for a conditioned reward was assessed following HAL/OLZ treatment cessation, and Experiment 2 (B) where AMPH-induced *c-fos* mRNA expression was measured. HAL, haloperidol; OLZ, olanzapine; VEH, vehicle; AMPH, amphetamine; Loco, locomotion.

Figure 2. Continuous haloperidol (CONT-HAL), but not continuous (CONT-OLZ) or intermittent (INT-OLZ) olanzapine treatment enhanced the ability of amphetamine to potentiate operant responding for a conditioned reward.. The left panel (A) represents active lever presses and the right panel (B) represents inactive lever presses. The CONT-HAL group was treated with 0.5 mg/kg/d haloperidol via osmotic minipump; the CONT-OLZ group was treated with 10 mg/kg/d olanzapine via osmotic minipump; the INT-OLZ group was treated with 1 mg/kg olanzapine via daily subcutaneous injection and the VEH group was treated with 1 ml/kg PBS via daily subcutaneous injection. n 's = 14/condition. * $p < 0.05$ compared to vehicle (VEH).

Figure 3. Continuous haloperidol (CONT-HAL), but not continuous (CONT-OLZ) or intermittent (INT-OLZ) olanzapine treatment enhanced the ability of amphetamine to potentiate psychomotor activity. The CONT-HAL group was treated with 0.5 mg/kg/d haloperidol via osmotic minipump; the CONT-OLZ group was treated with 10 mg/kg/d olanzapine via osmotic minipump; the INT-OLZ group was treated with 1 mg/kg olanzapine via daily subcutaneous injection and the VEH group was treated with 1 ml/kg PBS via daily subcutaneous injection. n 's = 14/condition. * $p < 0.05$ compared to vehicle (VEH). AMPH, amphetamine.

Figure 4. Relative to vehicle (VEH), continuous haloperidol (CONT-HAL) treatment enhanced the ability of amphetamine to potentiate *c-fos* mRNA expression across the rostro-caudal axis of the caudate-putamen (A-D) but not in the nucleus accumbens shell (E) or core (F). The CONT-HAL group was treated with 0.5 mg/kg/d haloperidol via osmotic minipump; the CONT-OLZ group was treated with 10 mg/kg/d olanzapine via osmotic minipump; the VEH group was treated with 1 ml/kg PBS via daily subcutaneous injection; CTRL combined control group receiving saline. n 's = 6-9/condition. * $p < 0.05$ compared to the vehicle group (VEH). AMPH, amphetamine; AcbSh, nucleus accumbens shell; AcbC, nucleus accumbens core; DM, dorsomedial; DL, dorsolateral; VM, ventrolateral; VL, ventrolateral.

Figure 5. Continuous treatment with either haloperidol (CONT-HAL) or olanzapine (CONT-OLZ) enhanced amphetamine-induced *c-fos* mRNA expression in the ventrolateral (A; VLO) and lateral (B; LO) orbitofrontal cortices and in the infralimbic (C; IL) and anterior cingulate (D; Cg1 + Cg3) cortices when compared to the CTRL group. The CONT-HAL group was treated with 0.5 mg/kg/d haloperidol via osmotic minipump; the CONT-OLZ group was treated with 10 mg/kg/d olanzapine via osmotic minipump; the VEH group was treated with 1ml/kg PBS via daily subcutaneous injection; CTRL combined control group receiving saline. n 's = 6-9 per condition. $\alpha p < 0.05$ compared to the control group (CTRL). AMPH, amphetamine; VLO, ventrolateral orbitofrontal cortex; LO, lateral orbitofrontal cortex; IL, infralimbic cortex; Cg1 + Cg3; anterior cingulate cortex.

FIGURES

Figure 1

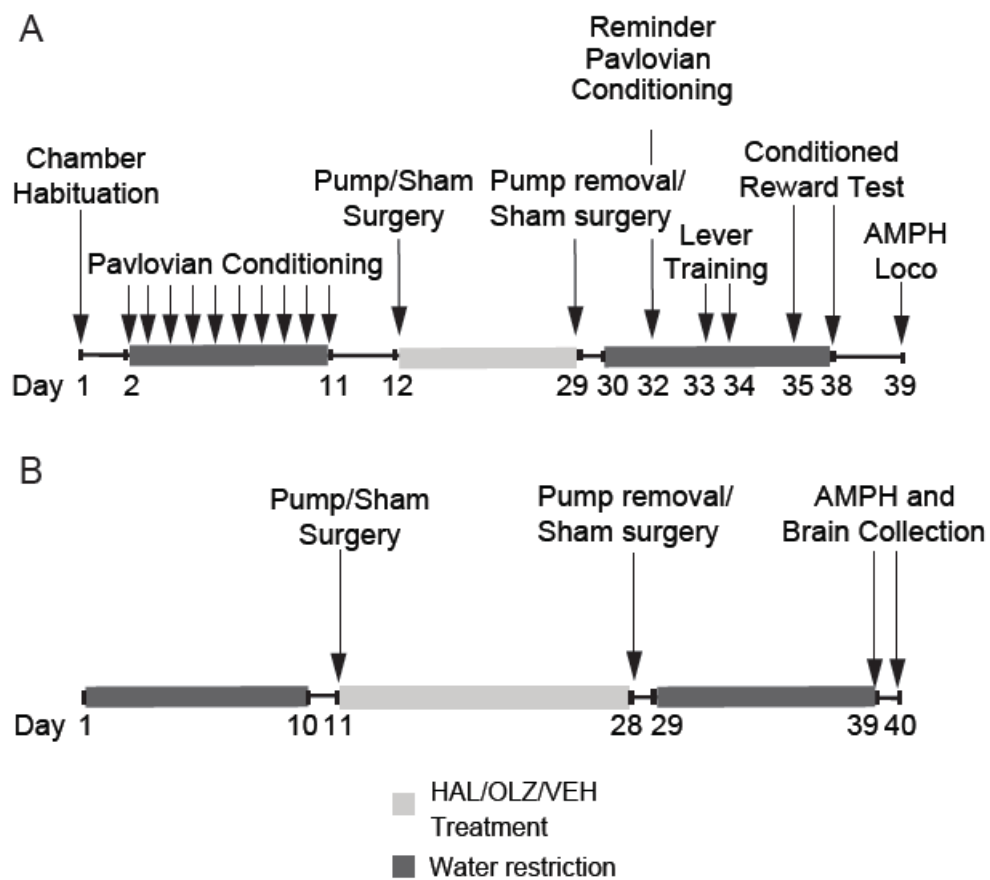


Figure 2

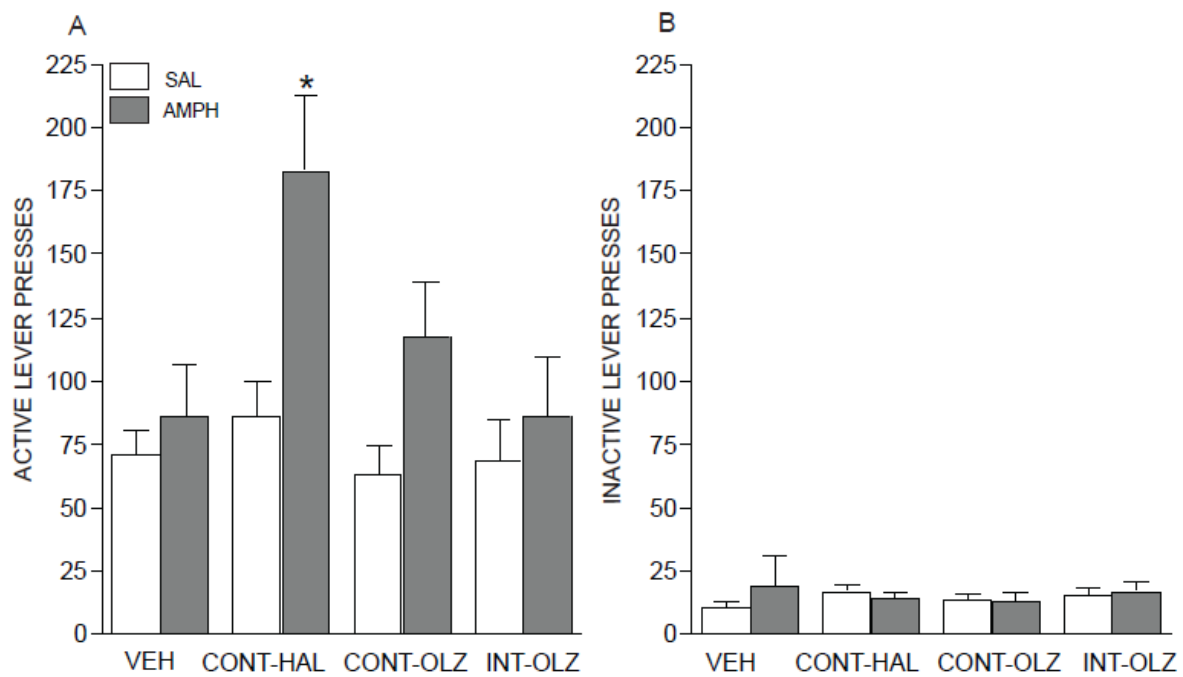


Figure 3

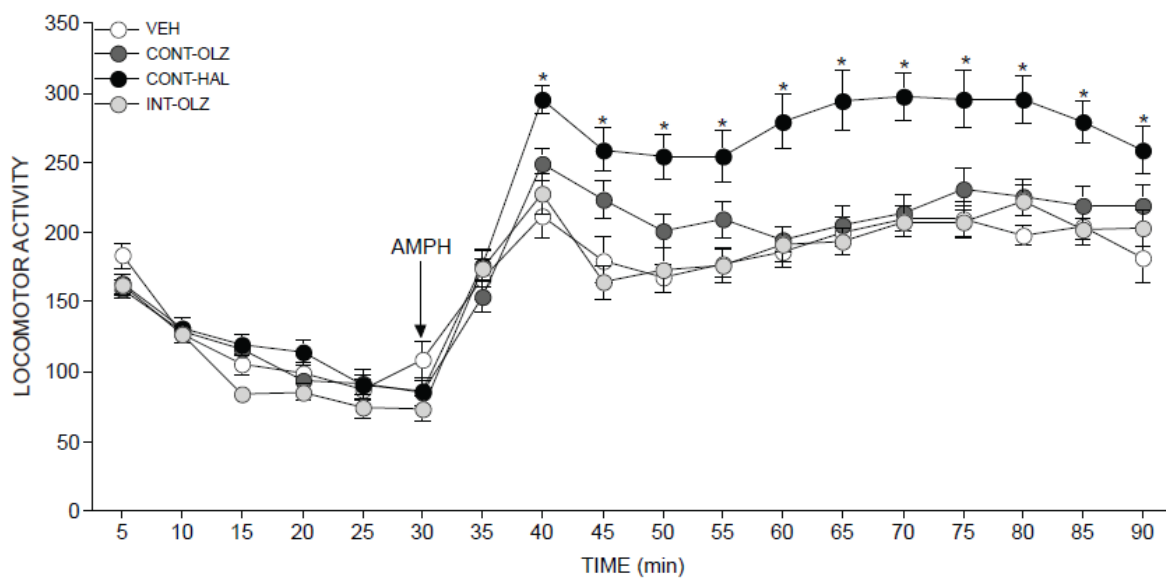


Figure 4

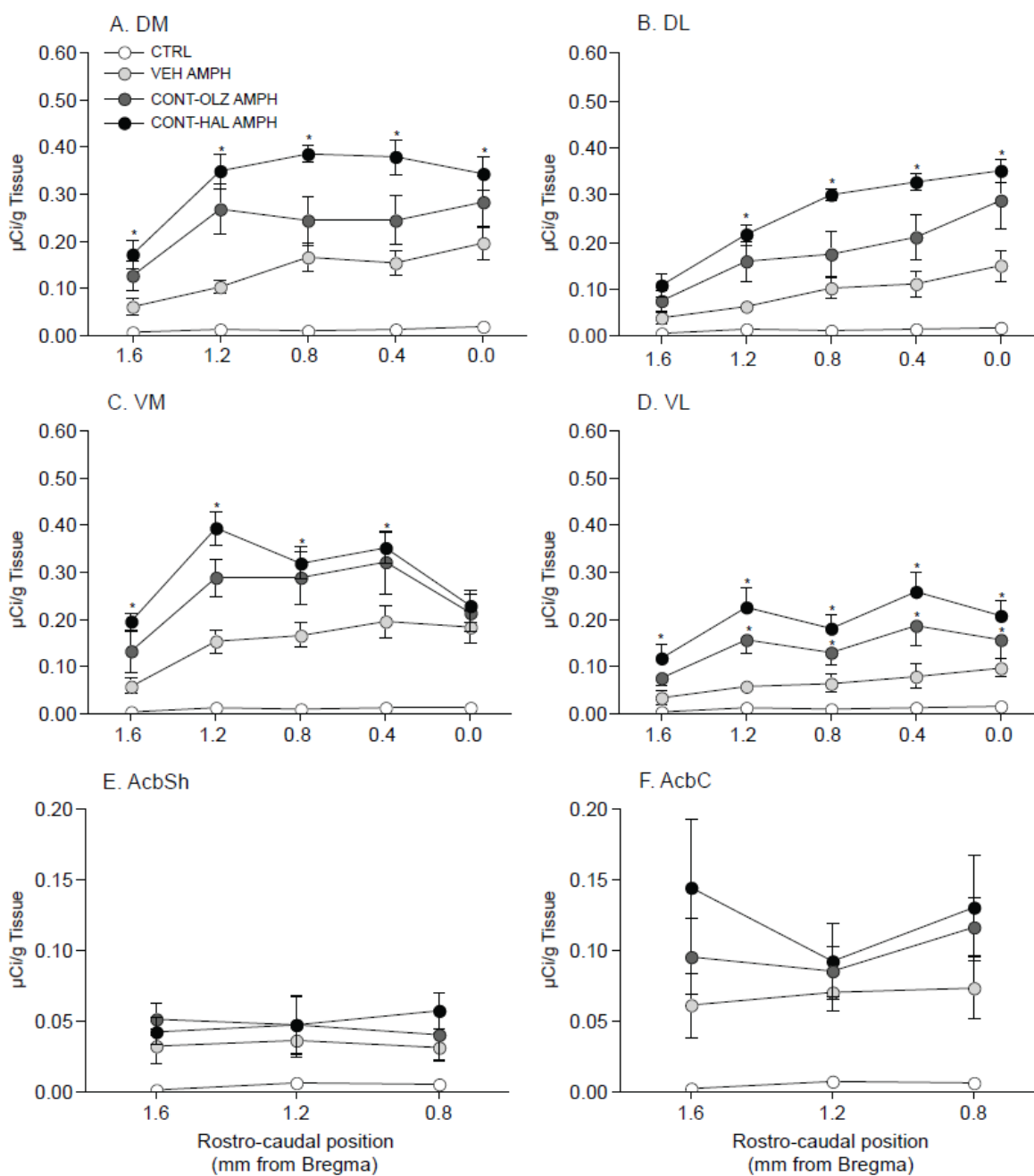
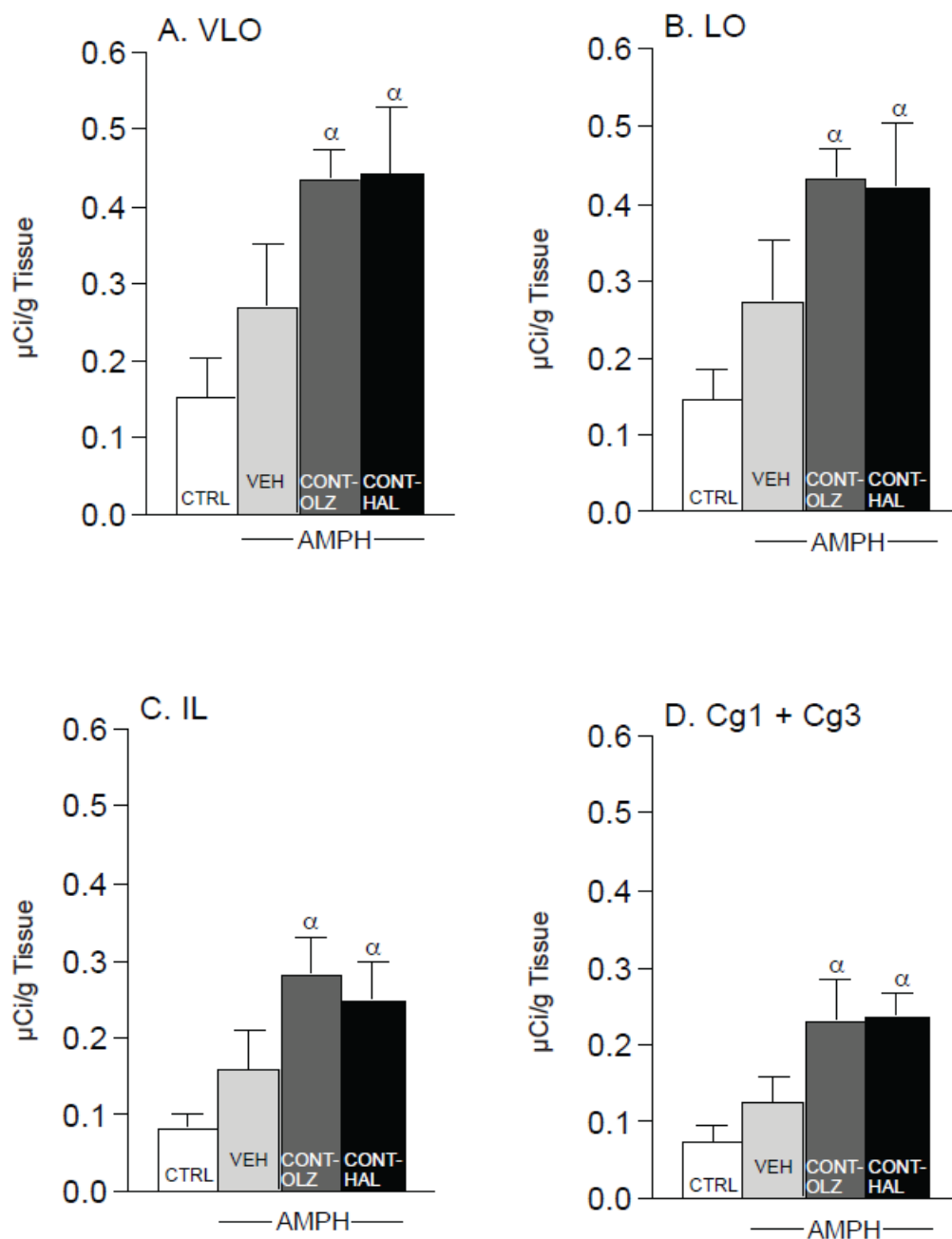


Figure 5



DISCUSSION

7. Résumé et importance des résultats

La schizophrénie est une maladie psychiatrique débilite touchant 1% de la population mondiale, et près de 1 patient sur 2 souffre d'un problème comorbide de consommation de drogue d'abus (Regier et al., 1990). Une explication de ce phénomène viendrait d'une exposition chronique aux antipsychotiques induisant une hypersensibilisation dopaminergique. En plus d'être la cible thérapeutique des antipsychotiques, le système dopaminergique module les effets récompensants des drogues d'abus. Une fois le système de récompense sensibilisé, il se crée un phénomène où il y a l'attribution d'un pouvoir d'attraction à un stimulus et celui-ci induira alors des comportements caractérisés par une motivation exagérée. Une façon de mesurer cela chez l'animal est en mesurant le comportement de recherche de récompense où un stimulus neutre est associé à une récompense primaire afin que ce stimulus neutre devienne une récompense conditionnée.

Les objectifs de la présente étude font suite à de récentes données de notre laboratoire où nous avons démontré qu'un traitement chronique continu (CONT-HAL), et non pas intermittent (INT-HAL), avec l'halopéridol accroît la capacité de l'amphétamine de potentialiser 1) un comportement de recherche de récompense conditionnée, 2) le développement d'une hypersensibilisation comportementale aux effets des psychostimulants via une augmentation de l'activité locomotrice et 3) l'expression de gènes précoces pour l'ARNm de *c-fos* dans le caudé-putamen (Bedard et al., 2011). Sachant que les antipsychotiques atypiques sont beaucoup plus prescrits, nous avons voulu savoir si un traitement chronique continu avec l'olanzapine pourrait aussi altérer le système de récompense et l'expression de gènes.

Nous avons voulu comparer l'effet de l'olanzapine administré en continu (CONT-OLZ) ou de façon intermittente (INT-OLZ) sur le comportement de recherche de récompense conditionnée, la locomotion et l'expression de gènes précoces pour l'ARNm *c-fos*. Nous avons voulu inclure un groupe qui reçoit

l'olanzapine de façon intermittente (via des injections s.c. journalières), car il a été démontré qu'un traitement antipsychotique continu induit une sensibilisation comportementale aux effets des agonistes dopaminergiques alors qu'un traitement intermittent ne le fait pas (Bedard et al., 2011, Ericson et al., 1996, Samaha et al., 2008). Nos présents résultats ont permis de dupliquer ceux de notre dernière étude où un traitement chronique continu avec l'halopéridol a augmenté la capacité d'une dose d'amphétamine de potentialiser la recherche de récompense conditionnée, la locomotion et l'expression de *c-fos* (Bedard et al., 2011). Toutefois, suite à un traitement chronique continu avec l'olanzapine, l'amphétamine n'a pas potentialisé un comportement de recherche de récompense et la locomotion, mais a eu un léger effet sur l'expression de *c-fos* lorsque comparé au groupe témoins en augmentant son niveau dans une sous-division du caudé-putamen (quadrant ventrolatéral). Ceci permet de penser que l'olanzapine affecte de façon beaucoup plus modérée le système dopaminergique et posséderait des propriétés uniques qui préviennent l'hypersensibilisation dopaminergique. Si on revient à la situation clinique, un traitement chronique et continu avec un antipsychotique typique pourrait donc contribuer à l'incidence plus élevée de consommation de drogues d'abus chez les patients schizophrènes en rendant ces individus plus sensibles aux effets récompensants des stimuli associés aux drogues. Puisque les antipsychotiques atypiques sembleraient moins aptes à dérégler le système de récompense (vs. typiques), ils sont à considérer dans la planification du traitement de patients schizophrènes souffrant également de troubles d'addiction.

8. Hypersensibilisation dopaminergique: implication des antipsychotiques

8.1 Sensibilisation du système dopaminergique

Il est connu qu'un traitement chronique avec un antipsychotique entraîne une légère augmentation (10-40%) de la densité des récepteurs dopaminergiques D2 (Seeman, 1980). Toutefois, cette augmentation ne permet pas d'expliquer le développement de la sensibilisation comportementale aux effets des psychostimulants (Mandel et al., 1993). Il est à mentionner que le récepteur dopaminergique D2 peut exister sous deux formes; soit dans un état de faible affinité (D2^{Low}) ou de haute affinité (D2^{High}) (George et al., 1985, McDonald et al., 1984). Plusieurs manipulations telles qu'un traitement chronique aux antipsychotiques (Seeman et al., 2005b, Seeman et al., 2006) et une administration répétée de psychostimulants peuvent sensibiliser le système dopaminergique (Briand et al., 2008, Seeman et al., 2005b, Seeman et al., 2007) et ceci entraîne une hypersensibilisation aux effets psychomoteurs des agonistes dopaminergiques (Bailey and Jackson, 1978, Robinson and Becker, 1986). Seeman et al. (2005b) ont démontré que lorsque l'hypersensibilisation dopaminergique se développe, elle est toujours liée à une élévation des récepteurs dopaminergiques D2^{High}. Ainsi, il est proposé qu'une augmentation de la proportion des récepteurs D2^{High} pourrait peut-être expliquer pourquoi des animaux sensibilisés sont plus sensibles aux effets psychomoteurs des psychostimulants. À titre d'exemple, suivant un traitement chronique avec l'halopéridol, le développement de l'hypersensibilisation comportementale (i.e., potentialisation de l'activité locomotrice par l'amphétamine) a concordé avec l'augmentation de la proportion des récepteurs D2^{High} (Samaha et al., 2007, Samaha et al., 2008).

8.2 L'hypersensibilisation dopaminergique chez l'humain

L'administration d'antipsychotiques entraîne le développement de l'hypersensibilisation dopaminergique. Ce phénomène a été démontré par plusieurs équipes tant chez l'humain que chez l'animal et a été lié à des symptômes de type moteur tels que la dyskinésie tardive et d'hypersensibilisation comportementale aux effets des psychostimulants.

Chez l'humain, une petite dose de psychostimulant, ne causant pas de symptômes psychotiques chez un sujet sain, est suffisante pour entraîner des symptômes psychotiques chez un schizophrène sous antipsychotiques; ce qui peut être décrit comme une hypersensibilité aux psychostimulants (Curran et al., 2004, Lieberman et al., 1987). Il est intéressant de mentionner que lors de l'arrêt des antipsychotiques, il peut se produire un phénomène que l'on nomme psychose d'hypersensibilité aux antipsychotiques (*neuroleptic-induced supersensitivity psychosis*) (Chouinard et al., 1978, Hunt et al., 1988, Lu et al., 2002). Dans cette situation causée par le développement d'une hypersensibilisation dopaminergique, le patient qui cesse le traitement antipsychotique aura des épisodes psychotiques avec des hallucinations/délusions ainsi que le développement ou la progression de la dyskinésie tardive (Chouinard and Jones, 1980). Les antipsychotiques atypiques sont reconnus pour causer moins d'effets secondaires extra-pyramidaux, mais après l'arrêt du traitement, ils entraînent aussi la psychose d'hypersensibilité aux antipsychotiques (Ekblom et al., 1984, Llorca et al., 2001). Le développement de la dyskinésie tardive n'est pas causé par la schizophrénie, mais bien par les antipsychotiques. En effet, le métoclopramide, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 qui est prescrit pour traiter les troubles gastro-intestinaux, peut induire après l'arrêt du traitement de la dyskinésie tardive (Parkman et al., 2004, Rao and Camilleri, 2010) et causer la psychose d'hypersensibilité aux antipsychotiques (Lu et al., 2002). Ces symptômes ce sont produits chez des patients n'ayant pas d'historique de troubles psychiatriques.

8.3 L'hypersensibilisation dopaminergique chez l'animal

Dans un modèle animal, la dyskinésie tardive a été démontrée après l'arrêt d'un traitement antipsychotique où il y a une augmentation des mouvements du visage (Sant and Ellison, 1984, Waddington et al., 1983). Pour ce qui est de la psychose d'hypersensibilité aux antipsychotiques chez l'humain, elle s'exprime par une sensibilité accrue aux effets des psychostimulants après l'arrêt du traitement chez l'animal (Halperin et al., 1983, Montanaro et al., 1982, Rebec et al., 1982, Smith and Davis, 1975). Sachant que ces conséquences font suite à l'arrêt des antipsychotiques, Samaha et al. (2007) a démontré que le développement de l'hypersensibilisation dopaminergique se produit durant le traitement avec un antipsychotique typique. Le développement de cet état est relié à la perte d'efficacité du traitement et se traduit chez les patients par une rechute avec une réapparition des symptômes psychotiques même s'ils sont observants à leur traitement ou s'ils le reçoivent par injection intramusculaire (Schooler, 2003).

8.4 L'impact du mode d'administration des antipsychotiques

8.4.1 Mode d'administration intermittente : animal versus humain

En débutant, il est important de préciser qu'un mode d'administration intermittent chez l'animal et chez l'humain est bien différent. En effet, dans le passé lorsque l'on parlait de traitement intermittent chez l'humain, on faisait référence à des temps d'arrêt pouvant varier de plusieurs semaines à plusieurs mois (Prien et al., 1973). Or, ces très longues périodes sans traitement ont été reliées à des rechutes et des réhospitalisations (Gaebel, 1994). Des travaux plus récents ont démontré qu'une administration du traitement toutes les 48-72 heures (Remington et al., 2005) et une administration un jour sur deux (Remington et al., 2010) seraient une alternative plus viable au mode dit intermittent. Ainsi, l'intervalle entre les doses est beaucoup plus court et n'a pas été lié à l'aggravation de la schizophrénie. Dans un modèle animal, le mode d'administration intermittente est représenté via une injection s.c. journalière. Ceci permet un pic d'occupation des

récepteurs dopaminergiques D2 avec une diminution graduelle au cours de la journée (Kapur et al., 2003).

8.4.2 Mode d'administration continu : animal versus humain

Pour ce qui est du mode de traitement continu chez l'humain, il est administré oralement 1-2 fois par jour ou par un dépôt intramusculaire. Ce type d'administration entraîne une occupation constante des récepteurs dopaminergiques D2. En effet, il a été démontré qu'une dose d'antipsychotique peut garder des niveaux d'occupation des récepteurs D2 très élevés pendant quelques jours (Farde et al., 1989, Tauscher et al., 2002). Dans un modèle animal, pour reproduire ce mode d'administration continue, il faut employer une mini-pompe osmotique s.c. qui permet une libération et une occupation constante des récepteurs D2 (Kapur et al., 2003). Sachant que les rongeurs métabolisent de 4-6 fois plus rapidement les antipsychotiques que les humains, l'emploi de la mini-pompe permet de reproduire l'occupation des récepteurs telle que chez l'humain.

8.4.3 Mode d'administration et hypersensibilisation dopaminergique

Des résultats laissent entendre que l'efficacité thérapeutique des antipsychotiques pourrait être maintenue et même supérieure en s'assurant de ne pas toujours occuper les récepteurs D2; c'est-à-dire d'avoir une occupation intermittente. Un traitement chronique continu, et non pas intermittent, avec l'halopéridol a entraîné une augmentation du nombre de récepteurs D2 et une tolérance (perte d'efficacité) à l'antagonisme des récepteurs (Csernansky et al., 1990, Kashihara et al., 1986) ainsi que le développement de mouvements incontrôlés du visage (paradigme de dyskinésie tardive) (See and Ellison, 1990, Turrone et al., 2003).

Les deux modes d'administration ont des conséquences complètement différentes sur la régulation du système dopaminergique. Il a été démontré qu'un traitement antipsychotique chronique continu, et non pas intermittent, augmente la

capacité des psychostimulants de potentialiser l'activité locomotrice (Bedard et al., 2011, Ericson et al., 1996, Samaha et al., 2007, Samaha et al., 2008). Le développement de l'hypersensibilisation dopaminergique par les antipsychotiques est systématiquement relié à une élévation des récepteurs dopaminergiques D2^{High} (Seeman et al., 2005b). Ainsi, il est présumé que cette hypersensibilisation dopaminergique soit causée par une augmentation du ratio des récepteurs D2^{High}. Ceci doit être démontré chez l'humain, car les ligands présentement utilisés dans les études d'imagerie cérébrale ne font pas la distinction entre les récepteurs dopaminergiques D2^{Low} et D2^{High}.

8.5 Antipsychotiques et toxicomanie

Le fait qu'un traitement antipsychotique chronique sensibilise le système dopaminergique est particulièrement intéressant sachant que l'incidence d'abus de drogue est anormalement élevée chez les patients schizophrènes. Il est connu que des traitements ou manipulations qui sensibilisent le système dopaminergique augmentent le potentiel d'abus des drogues. Donc, l'hypersensibilisation du système dopaminergique par les antipsychotiques pourrait jouer un rôle dans les problèmes d'abus de drogue chez les patients schizophrènes.

9. Modulation du système de récompense: implication dans la toxicomanie

Le système dopaminergique est important car il régule plusieurs fonctions et est la cible thérapeutique des antipsychotiques. Cependant, une autre raison de s'intéresser à ce système est qu'il module également les effets récompensants de plusieurs drogues d'abus. En effet, le fait que les drogues soient recherchées et consommées compulsivement chez les toxicomanes est dû en très grande partie à l'action des drogues sur le système dopaminergique. Lorsque le système méso-cortico-limbique se retrouve sensibilisé, il aura tendance à attribuer des caractéristiques motivationnelles aux stimuli associés à la consommation de drogue. Les stimuli associés à une drogue d'abus entraînent une réponse conditionnée et ceci est un facteur important dans le phénomène d'envie de consommer et de rechute chez le toxicomane.

Les antipsychotiques sensibilisent le système dopaminergique et augmentent la proportion des récepteurs dopaminergiques D2^{High}. Sachant que le système dopaminergique sous-tend l'attribution des caractéristiques motivationnelles aux stimuli associés à la consommation de drogue, il est proposé que les antipsychotiques changent le système de récompense qui en retour pourrait favoriser le développement de la toxicomanie (Bedard et al., 2011, Kosten et al., 1996, LeDuc and Mittleman, 1995).

9.1 Antipsychotique typique et récompense conditionnée

9.1.1 Résultats récents : traitement continu versus intermittent

Des résultats récents ont démontré qu'un traitement chronique continu, et non pas intermittent, avec l'antipsychotique typique halopéridol augmente la capacité de l'amphétamine de potentialiser la poursuite d'une récompense conditionnée (Bedard et al., 2011). Suivant une injection d'amphétamine, les

animaux traités en continu avec l'halopéridol ont eu un comportement de recherche de récompense significativement augmenté comparé aux animaux naïfs n'ayant pas reçu d'antipsychotiques (animaux témoins). Le traitement continu a entraîné des changements dans l'attribution de la valeur du stimulus (lumière-son) associé à la récompense primaire (eau) alors que le groupe ayant subi un traitement intermittent était comparable au groupe témoin. De plus, nous avons démontré que la différence du comportement opérant entre les deux modes d'administration de l'halopéridol n'est pas causée par l'altération de la capacité à approcher le stimulus conditionné.

9.1.2 Explications possibles

Suivant une administration continue de l'halopéridol, les récepteurs dopaminergiques D2 se trouvent à être constamment occupés. Se faisant, un processus de neuroadaptation menant à une augmentation de la densité des récepteurs D2^{High} rend le système hypersensibilisé. Une fois le système dans cet état, il se créera une attribution erronée des caractéristiques motivationnelles d'un stimulus neutre. Ceci a pour conséquence d'entraîner un comportement stimulé par une motivation exagérée. Dans le cadre de l'expérience, ceci se traduit par une augmentation des appuis sur le levier actif qui permet d'obtenir la lumière et le son qui ont été préalablement associés à une récompense primaire (eau). Cette association stimulus neutre et récompense primaire permet l'apprentissage d'un nouveau comportement opérant; soit l'appui sur le levier actif pour obtenir la présentation seule de la lumière/son. Ce comportement vise spécifiquement le levier actif, car suivant l'injection de l'amphétamine, les animaux n'appuient presque pas sur le levier inactif et aucune différence n'a été remarquée entre tous les groupes. Le levier inactif n'entraîne aucune conséquence et permet de démontrer que les appuis sur les leviers ne sont pas dus seulement à l'augmentation de l'activité générale des animaux suivant l'administration de l'amphétamine. Pour ce qui est du mode d'administration intermittent, il cause un pic d'occupation des récepteurs D2 suivi une diminution graduelle jusqu'à la prochaine dose. De cette façon, cette cinétique préviendrait le développement de

l'hypersensibilisation du système dopaminergique, et par le fait même, empêcherait l'attribution erronée des caractéristiques motivationnelles à un stimulus neutre associé à une récompense primaire.

9.2 Antipsychotique atypique et récompense conditionnée

9.2.1 Résultats présents : traitement typique versus atypique

Pour faire suite aux travaux avec l'halopéridol tel que dans Bedard et al. (2011), nous avons comparé l'effet de l'olanzapine à l'halopéridol lorsqu'administré en continu (CONT-OLZ) ou de façon intermittente (INT-OLZ) sur le comportement de recherche de récompense conditionnée. Nos résultats ont permis de confirmer à nouveau qu'un traitement chronique continu avec l'halopéridol augmente la capacité d'une dose d'amphétamine de potentialiser la recherche de récompense conditionnée lorsque comparé au groupe témoin. La nouveauté de cette étude démontre que suite à un traitement chronique continu et intermittent avec l'olanzapine, l'amphétamine ne potentialise pas un comportement de recherche de récompense ni l'activité locomotrice tout en ayant un effet modeste sur l'expression de *c-fos*.

9.2.2 Explications possibles

Sachant que les traitements avec l'olanzapine (CONT-OLZ et INT-OLZ) n'ont pas augmenté la capacité de l'amphétamine à potentialiser l'activité locomotrice lorsque comparé au groupe témoin, on peut conclure qu'il n'y a pas eu de sensibilisation comportementale aux effets psychomoteurs de l'amphétamine. Sur cette base, on peut supposer que la proportion de récepteurs D2^{High} est moins élevée qu'avec l'administration d'halopéridol. De la sorte, les antipsychotiques atypiques induiraient, dans une proportion plus faible, les récepteurs dopaminergiques D2^{High} comparativement aux antipsychotiques typiques.

Une explication de cette différence pourrait provenir de leurs propriétés pharmacologiques distinctes. En effet, les antipsychotiques atypiques sont reconnus pour avoir une constante de dissociation des récepteurs D2 plus rapide que les antipsychotiques typiques (Kapur and Seeman, 2001). Il est à mentionner que plusieurs antipsychotiques atypiques ont une affinité plus élevée pour les récepteurs sérotoninergiques, adrénnergiques et histaminergiques que pour les dopaminergiques D2 (Meltzer et al., 1989, Schotte et al., 1996). L'implication de ces autres récepteurs pourraient être responsable de l'efficacité supérieure reconnue des antipsychotiques atypiques (Prinssen et al., 1994, Wadenberg et al., 1996) et pourraient contribuer à une réduction des effets secondaires (Gerlach and Peacock, 1995, Kapur and Remington, 1996). En effet, les antipsychotiques atypiques agissent différemment des typiques car ils induisent moins d'effets secondaires extra-pyramidaux, mais causent fréquemment un gain pondéral, des troubles métaboliques et de la dyslipidémie. Le fait que certains antipsychotiques atypiques aient une efficacité clinique tout en occupant moins longtemps les récepteurs D2 démontre qu'une occupation constante des récepteurs n'est pas nécessaire pour atteindre l'efficacité clinique.

Sachant que les antipsychotiques atypiques pourraient induire une proportion plus faible les récepteurs dopaminergiques D2^{High}, il est permis de penser qu'ils empêchent le développement d'une hypersensibilisation dopaminergique. Se faisant, ils pourraient empêcher ou réduire l'attribution de caractéristiques motivationnelles à un stimulus neutre associé à une récompense primaire. Nos résultats supportent cette hypothèse en démontrant qu'un traitement atypique chronique et intermittent n'augmente pas la capacité de l'amphétamine de potentialiser un comportement de recherche de récompense conditionnée. En effet, suivant une injection d'amphétamine, les deux groupes d'animaux traités avec l'olanzapine (CONT-OLZ et INT-OLZ) n'ont pas plus appuyé sur le levier actif que le groupe témoin. De plus, les groupes CONT-OLZ et INT-OLZ n'ont pas démontré de sensibilisation comportementale aux effets psychomoteurs de l'amphétamine; démontrant que leur système n'a pas été sensibilisé des suites du traitement avec l'olanzapine. Pour ce qui est du traitement intermittent avec l'olanzapine, il ne s'est pas différencié du traitement continu. Toutefois, dans notre

étude avec l'halopéridol, une nette distinction a pu être faite entre le traitement intermittent et continu. Une explication possible peut venir du fait que même quand le traitement atypique est donné de façon continue, il occupe déjà moins les récepteurs D2 que les antipsychotiques typiques et que ceci pourrait déjà prévenir le développement d'un état d'hypersensibilisation.

9.3 Faut-il changer la façon d'administrer les antipsychotiques?

Des études cliniques suggèrent que les antipsychotiques typiques ne seraient pas utiles pour traiter les schizophrènes ayant un trouble de consommation de drogue d'abus et pourraient même empirer la situation (Green et al., 2002, McEvoy et al., 1995, Siris, 1990). De plus, il a été démontré qu'un prétraitement avec un antipsychotique atypique diminue 1) la capacité de la cocaïne à favoriser le compartiment associé à la drogue dans un test de préférence d'environnement (Meil and Schechter, 1997), 2) l'auto-administration de cocaïne (Bourland and French, 1995, Meil and Schechter, 1997), 3) l'autostimulation du cerveau (Gallo et al.) et 4) la tendance à la rechute (Feltenstein et al., 2007). Nos résultats ajoutent de nouvelles évidences en démontrant que l'administration chronique avec l'olanzapine n'entraîne pas une attribution de caractéristiques motivationnelles à un stimulus neutre. Sachant que les rats ayant été traités avec l'olanzapine ne poursuivent pas plus la récompense conditionnée que les animaux du groupe témoin, ces traitements pourraient peut-être prévenir l'établissement du comportement de recherche de récompense. Il est connu que dans ce type de comportement, les récompenses conditionnées jouent un rôle primordial dans la consommation de drogues d'abus. L'emploi d'antipsychotiques atypiques chez les patients schizophrènes souffrant de toxicomanie pourrait être une option préférable lors du choix du traitement.

Chez l'humain, certaines études ont démontré que les antipsychotiques atypiques induiraient moins des troubles de consommation de drogues d'abus que les antipsychotiques typiques. Une première étude a montré que des patients traités avec l'olanzapine disaient avoir moins envie de consommer la cocaïne

après la présentation de stimuli associé à la drogue lorsque comparés aux patients traités avec l'halopéridol (*Voris Cocaine Craving Scale*) (Smelson et al., 2006). Une deuxième étude a évalué l'impact d'un changement de médication. Des patients sous halopéridol ont changé pour l'olanzapine alors que d'autres sont restés avec l'halopéridol. Les résultats ont démontrés que les patients qui ont changé pour l'olanzapine (comparé à leur résultats sous halopéridol du début) ont diminué leur consommation d'alcool et de drogues lorsque comparés aux patients qui sont restés sous halopéridol (Noordsy et al., 2001). En terminant, une dernière étude a démontré que des patients sous antipsychotiques atypiques, et non pas typiques, ont eu un taux d'arrêt de consommation de cigarettes plus élevé lorsque l'antipsychotique atypique est co-administré avec un timbre transdermique de nicotine (George et al., 2000). De plus, les antipsychotiques atypiques sont souvent considérés comme supérieurs aux antipsychotiques typiques lorsque vient le temps de traiter un schizophrène avec un problème de toxicomanie (Casey, 2000, McEvoy et al., 1999). En effet, la clozapine est le traitement le plus efficace pour traiter cette cooccurrence (McEvoy et al., 2006). Elle a démontré son efficacité dans la réduction de l'envie de consommer et la consommation de la drogue (Drake et al., 2000) et a diminué le taux de rechute (Zimmet et al., 2000). Il a été proposé que par son mécanisme d'action unique, la clozapine pourrait « normaliser » le système de récompense des schizophrènes qui consomment des drogues d'abus (Green et al., 1999, Roth et al., 2005). D'autres antipsychotiques atypiques tels l'olanzapine sont efficaces dans le traitement des ces patients (Conley et al., 1998). L'olanzapine a diminué l'envie de consommer (Tsuang et al., 2002) et la consommation de drogue (Littrell et al., 2001). D'autres données ont démontré que la rispéridone (Smelson et al., 2002), la quétiapine (Brown et al., 2003, Potvin et al., 2004) et l'aripiprazole (Beresford et al., 2005) ont permis de diminuer l'envie de consommer. Ceci démontre que le choix de l'antipsychotique peut avoir différentes conséquences sur la consommation de drogues d'un patient schizophrène et qu'un traitement avec un antipsychotique atypique pourrait améliorer l'état de ces patients.

Pourquoi ne pas donner un traitement atypique à tous les schizophrènes? Les antipsychotiques atypiques ne sont pas prescrits à tout coup comme première

ligne de traitement car leurs effets secondaires ne sont pas négligeables (troubles métaboliques, agranulocytose...) et la clozapine, par exemple, est réservée pour traiter les patients réfractaires. Les antipsychotiques atypiques traitent de façon similaire les symptômes positifs et ont un impact modeste sur les symptômes négatifs (Agid et al., 2008). Il faut se rappeler que le traitement des patients est un processus dynamique et est caractérisé par des ajustements constants de leur traitement (Mahmoud et al., 2004, Ziedonis et al., 2005). Ceci peut être relié au manque d'efficacité ou à un manque de tolérance aux effets secondaires propres à chaque antipsychotique (Tandon et al., 2010). Ainsi, chez des patients sous traitement antipsychotique typique qui sont bien contrôlés, il n'est pas conseillé de changer leur médication pour un traitement antipsychotique atypique (Masand, 2005). Il faut comprendre que l'attribution d'un antipsychotique se fait par une évaluation du type « cas par cas » et les pour et les contres de chaque option thérapeutique sont pesés pour avoir plus de bénéfices que de coûts. En terminant, le fait de prescrire un traitement atypique à tous les schizophrènes n'éliminerait pas tous les troubles de toxicomanie car une proportion de patients a des problèmes de drogues même avant de commencer un traitement antipsychotique (Green et al., 2004). Des données démontrent que chez cette population précise de schizophrènes avec un trouble de toxicomanie, les antipsychotiques typiques n'aident que très modestement (Bowers et al., 1990) et pourraient même exacerber les problèmes de toxicomanie (McEvoy et al., 1995). Ainsi, les antipsychotiques atypiques seraient une meilleure option pour ces patients.

10. Facteurs modulants l'expression d'ARNm encodant le gène de réponse précoce *c-fos*

Nous connaissons beaucoup de choses en ce qui concerne les phénomènes de sensibilisation, conditionnement et apprentissage associatif chez les animaux. Toutefois, très peu d'informations sont disponibles sur les événements cellulaires et moléculaires sous-tendant les données comportementales. Il est alors important d'étudier les cascades de signalisation afin de mieux cerner les fonctions des neurones et multiples neurotransmetteurs.

10.1 Expression de *c-fos* comme marqueur d'activité neuronale

À l'aide de techniques biochimiques, il est possible d'aller apprécier au niveau moléculaire et cellulaire les changements qui se produisent dans le système dopaminergique lors de diverses modifications ou type de comportement. L'activation des récepteurs dopaminergiques entraîne une modulation des peptides et d'ARNm pour des gènes de réponse précoces. La technique d'hybridation *in situ* permet de connaître l'activité neuronale à l'aide des marqueurs tels le *c-fos* et Nur77 (*nerve growth factor inducible B*) (Sheng and Greenberg, 1990, Zetterstrom et al., 1996). Ces derniers sont d'intérêt car ils sont impliqués dans les changements à plus long terme dans l'expression de gènes et sont retrouvés dans les dernières étapes de la cascade de signalisation des récepteurs dopaminergiques (Beaudry et al., 2000, Robertson et al., 1992). De façon basale, l'expression de *c-fos* est très basse dans le striatum, mais elle est augmentée après l'administration aigue d'halopéridol (Nguyen et al., 1992, Robertson and Fibiger, 1992), de cocaïne et d'amphétamine (Graybiel et al., 1990, Jaber et al., 1995, Nestler, 2001, Nguyen et al., 1992, Robertson et al., 1991). Nous savons qu'une injection aigue de psychostimulants augmente l'expression de l'ARNm pour les gènes précoces tels que *c-fos* et NGFI-A (*nerve growth factor inducible A*) dans le striatum (Graybiel et al., 1990, Nestler, 2001, Robertson et al., 1991). Cette

augmentation est passagère et ne dure que quelques heures à quelques jours, ce qui rend les changements de plasticité de courte durée (Lanahan and Worley, 1998).

10.2 Modulation de l'expression d'ARNm pour le *c-fos*

L'administration de différentes substances pharmacologiques permet de mieux comprendre l'activité de *c-fos*, mais d'autres facteurs peuvent influencer son expression. En effet, il a été démontré que le fait de restreindre la consommation d'eau entraîne un léger stress et ceci se traduit par une augmentation de l'expression de d'ARNm pour le *c-fos* (Zhu et al., 2006). De plus, les associations d'un stimulus à une récompense entraînent l'augmentation de *c-fos* dans le colliculus supérieur (Igelstrom et al., 2010).

10.2.1 Environnement familier versus nouvel environnement

L'environnement dans lequel un animal reçoit une injection module l'expression de *c-fos* que ce soit un environnement familier (e.g., le vivarium de l'animal) ou nouveau. Il a été rapporté que si une dose d'amphétamine de 1 mg/kg est donnée dans le vivarium de l'animal, elle n'augmente pas le niveau de d'ARNm pour le *c-fos* au-dessus du niveau de base, mais lorsque la même dose est administrée dans un environnement qui n'est pas familier, elle produit une augmentation significative au-delà du niveau de base (Uslaner et al., 2003). De plus, lorsque l'amphétamine est administrée dans le vivarium de l'animal, il se produit une augmentation de *c-fos* des suites de l'activation des neurones striataux qui expriment préférentiellement l'ARNm pour les récepteurs dopaminergiques D1. Toutefois, lorsque la même dose d'amphétamine est administrée dans un nouvel environnement, elle augmente l'expression de *c-fos* suivant l'activation des neurones striataux qui expriment préférentiellement l'ARNm pour les récepteurs D1 et ceux qui expriment préférentiellement l'ARNm pour les récepteurs D2 (Badiani et al., 1999). Il semblerait que différents circuits agissent en fonction du

contexte (Gerfen et al., 1990). Ce ne sont pas seulement les propriétés pharmacologiques de la drogue qui influencent son effet, mais aussi le contexte dans lequel la drogue est consommée. Il a été démontré que des variations subjectives vont entraîner différents patrons de consommation en fonction des circonstances et de l'environnement qui l'entourent (Falk and Feingold, 1987). L'importance de l'environnement a aussi été démontrée dans un paradigme où l'amphétamine a potentialisé les effets psychomoteurs de la drogue lorsque celle-ci est administrée dans un nouvel environnement (Badiani et al., 1995, Crombag et al., 1996).

10.2.2 Dose d'amphétamine et expression de *c-fos*

Lors des expérimentations d'hybridations *in situ* réalisées dans le cadre de ce mémoire, certains des rats ont reçu une dose de 0.5 mg/kg d'amphétamine. Or, aucun de nos groupes d'animaux n'a exprimé d'ARNm pour le *c-fos* au-dessus du niveau de base dans le caudé-putamen et le noyau accumbens. En accord avec nos résultats, il a été démontré qu'une faible dose (0.5 mg/kg) n'augmente pas la densité de cellules *c-fos* immunoréactives dans diverses sous-régions du striatum et du noyau accumbens (Vanderschuren et al., 2002). C'est seulement avec des doses plus élevées d'amphétamine (2.5 et 5 mg/kg) qu'il y a eu une augmentation de la densité des cellules *c-fos* immunoréactives dans le noyau accumbens. Bien que la dose d'amphétamine de 0.5 mg/kg n'ait pas induit de *c-fos*, cette dose a pourtant été suffisante pour potentialiser un comportement de récompense dans notre groupe traité en continu avec l'halopéridol. Ainsi, il est proposé que les mécanismes qui sous-tendent les effets des psychostimulants sur le comportement et sur l'activité du *c-fos* ne sont pas nécessairement corrélés (Hotsenpiller et al., 2002). Il est toutefois permis de penser que certaines caractéristiques des psychostimulants qui augmentent l'expression d'ARNm pour le *c-fos* et produisent une neuroadaptation de longue durée pourraient aussi entraîner la sensibilisation comportementale à leurs effets psychomoteurs.

10.3 Les antipsychotiques et la modulation de *c-fos*

Il est connu que les antipsychotiques ont des profils pharmacologiques différents et leur impact sur les gènes ne fait pas exception. Une administration aiguë ou chronique modulera différemment l'expression de *c-fos*.

10.3.1 Administration aiguë des antipsychotiques

En effet, une administration aiguë d'un antipsychotique typique augmente considérablement l'expression de *c-fos* dans le caudé-putamen dorsolatéral, alors que les antipsychotiques atypiques n'induisent qu'au mieux une légère augmentation (MacGibbon et al., 1994, Nguyen et al., 1992, Semba et al., 1999). Pour ce qui est du noyau accumbens, un traitement en aiguë avec les antipsychotiques typiques et atypiques n'augmente pas l'expression de *c-fos* dans le noyau accumbens *shell* (Merchant and Dorsa, 1993). Toutefois, certains ont démontré une augmentation de cellules *c-fos* immunoréactives (Robertson and Fibiger, 1992) et de *c-fos* (Semba et al., 1996) dans le noyau accumbens *shell* et le *core* suivant un traitement aiguë avec des antipsychotiques typiques et atypiques. Cette divergence pourrait provenir de différences de sensibilité entre les techniques d'hybridation *in situ* et pourraient être en cause dans les variations de résultats.

10.3.2 Administration chronique des antipsychotiques

Puisque les antipsychotiques sont prescrits de façon chronique pour traiter la schizophrénie, il est important de d'étudier ce mode d'administration représentatif de la clinique. Suivant un traitement chronique avec des antipsychotiques typiques, une baisse de l'ordre de 90-95% (versus un traitement aiguë) du nombre de cellules *c-fos* immunoréactives dans le caudé-putamen dorsolatéral a été remarquée (Semba et al., 1999). Dans le noyau accumbens

shell, un traitement chronique avec des antipsychotiques typiques et atypiques a diminué de 20-30% (versus un traitement aigu) le nombre des cellules *c-fos* immunoréactives. Seule la clozapine en aigu a augmenté le nombre de cellules *c-fos* immunoréactives dans le cortex préfrontal et le traitement chronique l'a diminué jusqu'au niveau de base (Semba et al., 1999). Une autre étude a démontré qu'un traitement chronique avec un antipsychotique typique n'a pas modifié l'expression de *c-fos* dans le noyau accumbens *core* et *shell* lorsque comparé au groupe témoin (Bedard et al., 2011).

Les différences entre les résultats obtenus par ces équipes peuvent provenir de différences dans le temps et le mode d'administration ainsi que le dosage des antipsychotiques. Bedard et al. (2011) ont travaillé avec des doses qui représentent les niveaux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 tels que ceux rencontrés chez les patients sous antipsychotiques. Quant à eux, Semba et al. (1999) ont administré leurs antipsychotiques via des injections intrapéritonéales (une injection par jour). Or, sachant que les rongeurs métabolisent de 4-6 fois plus rapidement les antipsychotiques que les humains, les récepteurs ont été occupés de façon intermittente et non continu (Kapur et al., 2003). À titre d'exemple, dans leur étude Semba et al (1999) ont utilisé une dose de clozapine de 20 mg/kg. Or Kapur et al. (2003) a démontré qu'une dose clozapine de 15 mg/kg occupe $60 \pm 12\%$ des récepteurs dopaminergiques dans le pic de l'injection et cette occupation baisse jusqu'à $0.2 \pm 20\%$. Le mode d'administration et la dose de clozapine de Semba et al. (1999) ne sont pas représentatif de la clinique. De plus, des différences méthodologiques peuvent être responsables des différents résultats obtenus par différentes équipes. Par exemple, certains utilisent une technique d'hybridation *in situ* non-radioactive très sélective avec des sondes d'ARN complémentaire (ARNc) alors que d'autres emploient une technique d'hybridation *in situ* radioactive avec des sondes marquée au 35^S .

10.4 Mode d'administration des antipsychotiques : données récentes

10.4.1 Résultats récents : mode continu versus mode intermittent

Samaha et al. (2008) ont démontré qu'un traitement chronique avec l'halopéridol administré de façon intermittente (INT-HAL; via des injections s.c journalières), et non pas continu (CONT-HAL; via une mini-pompe osmotique s.c), augmente l'expression de *c-fos* dans le caudé-putamen lorsque comparé aux animaux du groupe témoin. Sachant que ces deux modes d'administration induisent différents niveaux d'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2; où le mode intermittent induit un pic d'occupation qui diminue graduellement dans la journée et le mode continu induit une occupation constante (Kapur et al., 2003), il est intéressant de constater que ces différentes cinétiques se traduisent par des niveaux d'expression de *c-fos* différents. Une différence a également été remarquée dans l'expression des récepteurs dopaminergiques D2^{High} où les deux traitements induisent une augmentation, mais celle-ci est nettement plus élevée chez le groupe CONT-HAL lorsque comparé au groupe témoin. Du côté comportemental, suite à la cessation du traitement antipsychotique, une petite dose d'amphétamine a potentialisé l'activité locomotrice du groupe CONT-HAL, et non pas INT-HAL, lorsque comparé au groupe témoin. Ces données permettent de conclure que le mode de traitement des antipsychotiques administrés de façon chronique entraîne des changements dans le ratio de récepteurs dopaminergiques D2^{High} et sur l'expression de *c-fos*.

Faisant suite à ces travaux, une question restait sans réponse : Est-ce que la même dose d'amphétamine, qui a potentialisé l'activité locomotrice du groupe CONT-HAL, induira un changement dans l'expression de *c-fos*? Pour se faire, Bedard et al. (2011) ont utilisé les mêmes doses d'antipsychotiques et les mêmes groupes (CONT-HAL; 0.5 mg/kg/jour et INT-HAL; 0.05 mg/kg/jour) que dans l'étude de Samaha et al. (2008). Ils ont étudié l'expression de *c-fos* après l'arrêt du traitement. Les résultats ont démontré que, suivant un traitement continu, et non pas intermittent avec l'halopéridol, l'amphétamine a potentialisé l'expression de *c-fos* et Nur77 dans le caudé-putamen lorsque comparé au groupe témoin. Cette étude réplique également les résultats de Samaha et al. (2008) où l'arrêt d'un

traitement chronique continu, et non pas intermittent, avec l'halopéridol augmente la capacité d'une dose d'amphétamine de potentialiser l'activité locomotrice lorsque comparé au groupe témoin; démontrant le développement d'une hypersensibilisation comportementale aux effets des psychostimulants. Ces résultats permettent de conclure qu'une exposition chronique continue à un antipsychotique typique module différemment les effets de l'amphétamine sur le caudé-putamen et sur le comportement.

10.4.2 Résultats de la présente étude : typique versus atypique

Avec la présente étude, l'objectif était de comparer un antipsychotique atypique avec les résultats obtenus précédemment dans Bedard et al. (2011) qui avait utilisé un antipsychotique typique (halopéridol). En utilisant des doses et des modes d'administration représentatifs des patients traités avec des antipsychotiques, nous avons répliqué les résultats de Bedard et al. (2011) où suivant une dose d'amphétamine le groupe CONT-HAL a augmenté le niveau d'expression de *c-fos* dans le caudé-putamen lorsque comparé au groupe témoin. Nos résultats ont démontré des patrons de niveau d'expression de *c-fos* différents selon que ce soit un traitement typique ou atypique. Suivant une injection aigue d'amphétamine, le traitement atypique n'a que très peu ou pas augmenté le niveau d'expression de *c-fos* dans le caudé-putamen lorsque comparé au groupe témoin. Un traitement continu avec l'olanzapine (CONT-OLZ) a seulement augmenté l'expression de *c-fos* dans le quadrant ventrolatéral du caudé-putamen lorsque comparé au groupe témoin alors que le groupe intermittent (INT-OLZ) est semblable au groupe témoin.

Également, il est intéressant de noter que les groupes CONT-OLZ et INT-OLZ n'ont pas développé d'hypersensibilisation comportementale aux effets des psychostimulants. Ceci est démontré par une activité locomotrice semblable au groupe témoin suivant une injection d'amphétamine. Ceci est en accord avec les résultats de Samaha et al. (2007) où la même dose et le même mode d'administration en continu de l'olanzapine n'a pas augmenté la capacité de

l'amphétamine de potentialiser la locomotion versus le groupe témoin. La présente étude avait un groupe INT-OLZ, où ce traitement a eu le même impact sur la locomotion que le traitement continu. Pourtant, dans Bedard et al. (2011), on pouvait noter une différence entre le traitement continu et intermittent avec l'halopéridol sur la capacité de l'amphétamine de potentialiser l'activité locomotrice. Tel que mentionné précédemment, le traitement atypique donné de façon continue occupe déjà moins les récepteurs D2 que les antipsychotiques typiques et ceci pourrait prévenir le développement d'un état d'hypersensibilisation.

Il est permis de penser que les traitements typiques et atypiques ont des effets différents sur le développement d'une hypersensibilisation comportementale aux effets des psychostimulants. Les résultats sur l'expression de *c-fos* soutiennent également ceci en démontrant différents niveaux d'expression causant des différences dans les processus sous-tendant les neuroadaptations. Il est soupçonné que les différences pharmacologiques intrinsèques entre les antipsychotiques, telles la constante de dissociation du récepteur dopaminergique D2 et l'affinité envers divers autres récepteurs, peuvent être impliquées dans les différences au niveau comportemental et neurobiologique.

11. Limitations des modèles animaux

Plusieurs modèles animaux peuvent être utilisés pour étudier la schizophrénie sous toutes ses facettes. Des modèles pharmacologiques, neuro-développementaux et d'inactivation génique. Un modèle animal valide capturerait tous les symptômes de la maladie. Toutefois, aucun modèle animal ne peut saisir toute la complexité de la schizophrénie. Cette maladie n'est même pas encore bien comprise chez l'humain, alors il est difficile de créer un bon modèle. Beaucoup de symptômes de la schizophrénie (e.g., hallucinations, affect plat, délusion) ne peuvent être reproduits dans un modèle animal, laissant derrière une portion importante de la maladie. Il va sans dire que le système nerveux central d'un animal et d'un humain est différent. On ne peut pas transférer intégralement les résultats d'études précliniques vers l'humain. Ceci rend l'interprétation des données difficiles et il faut toujours rester prudent dans les affirmations. En ce qui concerne les modèles comportementaux, ils sont importants car ils permettent de constater les effets d'un traitement sur les agissements d'un animal.

Dans le cadre des expérimentations réalisées dans le cadre de ce mémoire, nous avons étudié l'impact d'un traitement antipsychotique sur la poursuite d'une récompense conditionnée. Ceci nous a permis de connaître les changements qu'induisent deux antipsychotiques sur un comportement opérant. Toutefois, les animaux étaient sains avant d'être traités et ne rendent pas compte des processus neuro-développementaux causés par la schizophrénie. Nos animaux sains ont permis de déterminer les effets de l'antipsychotique sur l'expression de *c-fos* sans qu'il y ait une confusion à savoir si les effets provenaient du médicament en tant que tel ou d'anomalies morphologiques ou des dérèglements des neurotransmetteurs du cerveau. Chez l'humain, il est proposé que les lésions apparaissent dans la période prénatale et périnatale et favorisent plus tard le développement de la schizophrénie (Weinberger, 1987). Par ailleurs, il pourrait être intéressant de tester notre hypothèse dans un modèle de lésions dans la période prénatale et périnatale. Un dernier modèle d'intérêt pour nos

expérimentations serait de tester notre hypothèse dans un modèle d'animaux traités au PCP. Sachant que le PCP induit des symptômes (positifs et négatifs) ressemblant à la schizophrénie chez des patients sains (Javitt and Zukin, 1991, Snyder, 1980), son administration chez les animaux est un modèle couramment utilisé pour représenter la symptomatologie de la maladie (Jentsch and Roth, 1999, Morris et al., 2005). De plus, nos expérimentations nous ont permis de voir comment un traitement antipsychotique peut moduler l'attribution de valeur motivationnelle à un stimulus neutre. Or, il serait de mise d'évaluer l'impact de nos traitements dans des modèles différents qui impliquent aussi les associations stimulus neutre-récompense. Il est connu que les stimuli associés à une drogue vont 1) être approchés (Uslaner et al., 2006), 2) favoriser la recherche et la prise de drogue (Arroyo et al., 1998, Panlilio et al., 1996) et 3) vont favoriser la rechute après une période d'arrêt (O'Brien et al., 1998, de Wit and Stewart, 1981, Shaham et al., 2003). De plus, dans des études d'auto-administration, la livraison de la drogue est souvent associée à un stimulus tel une lumière et/ou un son, et que la présentation seule de ce stimulus peut maintenir le comportement d'auto-administration sans obtenir la drogue pendant de longue période (Everitt and Robbins, 2000). Tous ces paradigmes sont alors d'intérêt pour confirmer l'impact de traitements avec des antipsychotiques sur ces comportements liés à des troubles de consommation de drogues d'abus.

En terminant, nous pourrions tenter de cerner l'implication directe d'une région du cerveau dans l'établissement du comportement de recherche de récompense. Pour se faire, nous pourrions comparer nos présents résultats où le système dopaminergique fut stimulé par une injection d'amphétamine systémique en l'injectant plutôt directement dans une région précise du cerveau. Des études précliniques ont confirmé les rôles du noyau accumbens et du caudé-putamen dans la capacité de l'amphétamine de potentialiser un comportement opérant pour une récompense conditionnée (Taylor and Horger, 1999, Kelley and Delfs, 1991, Parkinson et al., 1999, Beninger, 1983). Ainsi, en injectant l'amphétamine directement dans une région d'intérêt, nous pourrions confirmer si cette région est suffisante à elle seule pour permettre l'établissement du comportement de recherche de récompense.

12. Conclusions

Un traitement chronique et continu avec un antipsychotique typique, et non pas atypique, amène un dérèglement du système de récompense. Un traitement chronique et continu avec un antipsychotique typique pourrait donc contribuer à l'incidence plus élevée de consommation de drogues d'abus chez les patients schizophrènes. Ces conclusions sont d'importance car elles ont des répercussions cliniques. En effet, la pertinence de nos travaux vient du fait que nous avons employé des doses et des modes d'administration qui sont fidèles aux traitements antipsychotiques prescrits aux patients schizophrènes. Nous avons utilisé des mini-pompes osmotiques qui permettent d'avoir une libération constante (24h/24) de l'antipsychotique et donc une occupation constante des récepteurs dopaminergiques D2, ce qui est comparable à ce qui est atteint chez des patients sous traitement antipsychotique. De plus, il est connu que des traitements ou manipulations qui sensibilisent le système dopaminergique augmentent le potentiel d'abus des drogues et nous croyons que le développement de l'hypersensibilisation du système dopaminergique par les antipsychotiques pourrait jouer un rôle dans les problèmes de toxicomanie chez les patients schizophrènes.

En terminant, puisque les antipsychotiques atypiques sembleraient moins aptes à dérégler le système de récompense (vs. typiques), ils sont à considérer particulièrement dans la planification du traitement de patients schizophrènes souffrant également de troubles de toxicomanie. Pourquoi ne pas donner un traitement atypique à tous les patients? Le traitement des patients est un processus dynamique qui est caractérisé par des évaluations de type « cas par cas » sujet à des ajustements constants de dose ou de type de traitement. Les antipsychotiques atypiques ne sont pas toujours prescrits comme première ligne de traitement car leurs effets secondaires ne sont pas négligeables (troubles métaboliques, agranulocytose...) et ils doivent comporter plus d'avantages que d'inconvénients pour le patient. Également, le fait de prescrire un traitement atypique à tous les schizophrènes n'éliminerait pas tous les troubles de

toxicomanie car une proportion de patients a des problèmes de drogues même avant de commencer un traitement antipsychotique.

BIBLIOGRAPHIE

- ABI-DARGHAM, A. & LARUELLE, M. (2005) Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry*, 20, 15-27.
- AGID, O., KAPUR, S. & REMINGTON, G. (2008) Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs*, 13, 479-95.
- ALBIN, R. L., YOUNG, A. B. & PENNEY, J. B. (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 12, 366-75.
- ALDERSON, H. L., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (2000) Heroin self-administration under a second-order schedule of reinforcement: acquisition and maintenance of heroin-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 153, 120-33.
- ALEX, K. D., YAVANIAN, G. J., MCFARLANE, H. G., PLUTO, C. P. & PEHEK, E. A. (2005) Modulation of dopamine release by striatal 5-HT_{2C} receptors. *Synapse*, 55, 242-51.
- ANDEN, N. E., BUTCHER, S. G., CORRODI, H., FUXE, K. & UNGERSTEDT, U. (1970) Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *Eur J Pharmacol*, 11, 303-14.
- ANDREASEN, N. C. (1990) Positive and negative symptoms: historical and conceptual aspects. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, 24, 1-42.
- ANDREASEN, N. C., CARPENTER, W. T., JR., KANE, J. M., LASSER, R. A., MARDER, S. R. & WEINBERGER, D. R. (2005) Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*, 162, 441-9.

- ANDREASSON, S., ALLEBECK, P., ENGSTROM, A. & RYDBERG, U. (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2, 1483-6.
- ANGRIST, B. M. & GERSHON, S. (1970) The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis--preliminary observations. *Biol Psychiatry*, 2, 95-107.
- ARAVAGIRI, M., AMES, D., WIRSHING, W. C. & MARDER, S. R. (1997) Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ther Drug Monit*, 19, 307-13.
- ARNOLD, S. E., FRANZ, B. R., GUR, R. C., GUR, R. E., SHAPIRO, R. M., MOBERG, P. J. & TROJANOWSKI, J. Q. (1995) Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry*, 152, 738-48.
- ARNOLD, S. E., HYMAN, B. T., VAN HOESEN, G. W. & DAMASIO, A. R. (1991) Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 625-32.
- ARNSTEN, A. F., CAI, J. X. & GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1988) The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: evidence for alpha-2 receptor subtypes. *J Neurosci*, 8, 4287-98.
- ARROYO, M., MARKOU, A., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (1998) Acquisition, maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration under a second-order schedule of reinforcement in rats: effects of conditioned cues and continuous access to cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 140, 331-44.

- ARROYO, M., MARKOU, A., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (1999) Acquisition, maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration under a second-order schedule of reinforcement in rats: Effects of conditioned cues and continuous access to cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 140, 331-44.
- ARSENEAULT, L., CANNON, M., POULTON, R., MURRAY, R., CASPI, A. & MOFFITT, T. E. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, 325, 1212-3.
- ARSENEAULT, L., CANNON, M., WITTON, J. & MURRAY, R. M. (2004) Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*, 184, 110-7.
- BADIANI, A., ANAGNOSTARAS, S. G. & ROBINSON, T. E. (1995) The development of sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine is enhanced in a novel environment. *Psychopharmacology (Berl)*, 117, 443-52.
- BADIANI, A., OATES, M. M., DAY, H. E., WATSON, S. J., AKIL, H. & ROBINSON, T. E. (1999) Environmental modulation of amphetamine-induced c-fos expression in D1 versus D2 striatal neurons. *Behav Brain Res*, 103, 203-9.
- BAILEY, R. C. & JACKSON, D. M. (1978) A pharmacological study of changes in central nervous system receptor responsiveness after long-term dexamphetamine and apomorphine administration. *Psychopharmacology (Berl)*, 56, 317-26.
- BALL, S. (2005) Personality traits, problems and disorders: clinical applications to substance use disorders. *J Res Personality*, 39, 84-102.

- BANTICK, R. A., DEAKIN, J. F. & GRASBY, P. M. (2001) The 5-HT_{1A} receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol*, 15, 37-46.
- BEAUDRY, G., LANGLOIS, M. C., WEPPE, I., ROUILLARD, C. & LEVESQUE, D. (2000) Contrasting patterns and cellular specificity of transcriptional regulation of the nuclear receptor nerve growth factor-inducible B by haloperidol and clozapine in the rat forebrain. *J Neurochem*, 75, 1694-702.
- BEDARD, A. M., MAHEUX, J., LEVESQUE, D. & SAMAHA, A. N. (2011) Continuous, but not intermittent, antipsychotic drug delivery intensifies the pursuit of reward cues. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1248-59.
- BENINGER, R. J. (1983) The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res*, 287, 173-96.
- BENTALL, R. P. (1990) The illusion of reality: a review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychol Bull*, 107, 82-95.
- BERESFORD, T. P., CLAPP, L., MARTIN, B., WIBERG, J. L., ALFERS, J. & BERESFORD, H. F. (2005) Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 25, 363-6.
- BERGMAN, J., KAMIEN, J. B. & SPEALMAN, R. D. (1990) Antagonism of cocaine self-administration by selective dopamine D(1) and D(2) antagonists. *Behav Pharmacol*, 1, 355-363.
- BERRIDGE, K. C. (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*, 191, 391-431.

- BERRIDGE, K. C. & ROBINSON, T. E. (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*, 28, 309-69.
- BEZCHLIBNYK-BUTLER, K. Z. & JEFFRIES, J. J. (1999) *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, Hogrefe & Huber Publishers, Toronto.
- BODICK, N. C., OFFEN, W. W., LEVEY, A. I., CUTLER, N. R., GAUTHIER, S. G., SATLIN, A., SHANNON, H. E., TOLLEFSON, G. D., RASMUSSEN, K., BYMASTER, F. P., HURLEY, D. J., POTTER, W. Z. & PAUL, S. M. (1997) Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 54, 465-73.
- BOURLAND, J. A. & FRENCH, E. D. (1995) Effects of remoxipride, an atypical antipsychotic, on cocaine self-administration in the rat using fixed- and progressive-ratio schedules of reinforcement. *Drug Alcohol Depend*, 40, 111-4.
- BOUTHENET, M. L., SOUIL, E., MARTRES, M. P., SOKOLOFF, P., GIROS, B. & SCHWARTZ, J. C. (1991) Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Res*, 564, 203-19.
- BOWERS, M. B., JR., MAZURE, C. M., NELSON, J. C. & JATLOW, P. I. (1990) Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull*, 16, 81-5.
- BREITER, H. C., GOLLUB, R. L., WEISSKOFF, R. M., KENNEDY, D. N., MAKRIS, N., BERKE, J. D., GOODMAN, J. M., KANTOR, H. L., GASTFRIEND, D. R., RIORDEN, J. P., MATHEW, R. T., ROSEN, B. R. & HYMAN, S. E. (1997) Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19, 591-611.

- BRIAND, L. A., FLAGEL, S. B., SEEMAN, P. & ROBINSON, T. E. (2008) Cocaine self-administration produces a persistent increase in dopamine D2 High receptors. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18, 551-6.
- BROWN, E. S., NEJTEK, V. A., PERANTIE, D. C., RAJAN THOMAS, N. & RUSH, A. J. (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, S. (1997) Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 171, 502-8.
- BROWN, S., INSKIP, H. & BARRACLOUGH, B. (2000) Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 177, 212-7.
- BROZOSKI, T. J., BROWN, R. M., ROSVOLD, H. E. & GOLDMAN, P. S. (1979) Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205, 929-32.
- BRUNETTE, M. F., MUESER, K. T., XIE, H. & DRAKE, R. E. (1997) Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis*, 185, 13-20.
- BRZUSTOWICZ, L. M., HODGKINSON, K. A., CHOW, E. W., HONER, W. G. & BASSETT, A. S. (2000) Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science*, 288, 678-82.
- BUCHANAN, R. W. (2007) Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*, 33, 1013-22.

- BUCHANAN, R. W., JAVITT, D. C., MARDER, S. R., SCHOOLER, N. R., GOLD, J. M., MCMAHON, R. P., HERESCO-LEVY, U. & CARPENTER, W. T. (2007) The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*, 164, 1593-602.
- BURNS, R. S., CHIUEH, C. C., MARKEY, S. P., EBERT, M. H., JACOBOWITZ, D. M. & KOPIN, I. J. (1983) A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 80, 4546-50.
- BUSH, G., VOGT, B. A., HOLMES, J., DALE, A. M., GREVE, D., JENIKE, M. A. & ROSEN, B. R. (2002) Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 523-8.
- BYMASTER, F. P., HEMRICK-LUECKE, S. K., PERRY, K. W. & FULLER, R. W. (1996) Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 124, 87-94.
- CANNON, M., JONES, P. B. & MURRAY, R. M. (2002) Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 159, 1080-92.
- CANNON, T. D., CADENHEAD, K., CORNBLATT, B., WOODS, S. W., ADDINGTON, J., WALKER, E., SEIDMAN, L. J., PERKINS, D., TSUANG, M., MCGLASHAN, T. & HEINSEN, R. (2008) Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 28-37.

- CANNON, T. D., KAPRIO, J., LONNQVIST, J., HUTTUNEN, M. & KOSKENVUO, M. (1998) The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 67-74.
- CANTOR-GRAAE, E. (2007) The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. *Can J Psychiatry*, 52, 277-86.
- CAPRILES, N., RODAROS, D., SORGE, R. E. & STEWART, J. (2003) A role for the prefrontal cortex in stress- and cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 168, 66-74.
- CARDINAL, R. N., PARKINSON, J. A., HALL, J. & EVERITT, B. J. (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*, 26, 321-52.
- CARLSSON, A., HANSSON, L. O., WATERS, N. & CARLSSON, M. L. (1997) Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives and therapeutic implications. *Life Sci*, 61, 75-94.
- CARLSSON, A., HANSSON, L. O., WATERS, N. & CARLSSON, M. L. (1999) A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 2-6.
- CARLSSON, A. & LINDQVIST, M. (1963) Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20, 140-4.
- CARLSSON, A., LINDQVIST, M. & MAGNUSSON, T. (1957) 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180, 1200.
- CARLSSON, A., LINDQVIST, M., MAGNUSSON, T. & WALDECK, B. (1958) On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 127, 471.

- CARVALHO, R. C., FUKUSHIRO, D. F., HELFER, D. C., CALLEGARO-FILHO, D., TROMBIN, T. F., ZANLORENCI, L. H., SANDAY, L., SILVA, R. H. & FRUSSA-FILHO, R. (2009) Long-term haloperidol treatment (but not risperidone) enhances addiction-related behaviors in mice: role of dopamine D2 receptors. *Addict Biol*, 14, 283-93.
- CASEY, D. E. (2000) Antipsychotic standard of care: redefining the definition of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 61 (suppl 3), 3.
- CASTNER, S. A. & GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1999) Long-lasting psychotomimetic consequences of repeated low-dose amphetamine exposure in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 20, 10-28.
- CHAMBERS, R. A., KRYSTAL, J. H. & SELF, D. W. (2001) A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50, 71-83.
- CHENG, Y. F. & PAALZOW, L. K. (1992) Linear pharmacokinetics of haloperidol in the rat. *Biopharm Drug Dispos*, 13, 69-76.
- CHILDRESS, A. R., EHRMAN, R. N., WANG, Z., LI, Y., SCIORTINO, N., HAKUN, J., JENS, W., SUH, J., LISTERUD, J., MARQUEZ, K., FRANKLIN, T., LANGLEBEN, D., DETRE, J. & O'BRIEN, C. P. (2008) Prelude to passion: limbic activation by "unseen" drug and sexual cues. *PLoS One*, 3, e1506.
- CHINTOH, A. F., MANN, S. W., LAM, T. K., GIACCA, A. & REMINGTON, G. (2008) Insulin resistance following continuous, chronic olanzapine treatment: an animal model. *Schizophr Res*, 104, 23-30.
- CHOUINARD, G. & JONES, B. D. (1980) Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry*, 137, 16-21.

- CHOUINARD, G., JONES, B. D. & ANNABLE, L. (1978) Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry*, 135, 1409-10.
- CHUA, S. E. & MURRAY, R. M. (1996) The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. *Ann Med*, 28, 547-55.
- CICCOCIOPPO, R., MARTIN-FARDON, R. & WEISS, F. (2004) Stimuli associated with a single cocaine experience elicit long-lasting cocaine-seeking. *Nat Neurosci*, 7, 495-6.
- CIVELLI, O., BUNZOW, J. R. & GRANDY, D. K. (1993) Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 33, 281-307.
- CONLEY, R. R., KELLY, D. L. & GALE, E. A. (1998) Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res*, 33, 95-101.
- CORNISH, J. L. & KALIVAS, P. W. (2000) Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *J Neurosci*, 20, RC89.
- COSTALL, B. & NAYLOR, R. J. (1974) A role for the amygdala in the development of the cataleptic and stereotypic actions of the narcotic agonists and antagonists in the rat. *Psychopharmacologia*, 35, 203-13.
- CREESE, I., BURT, D. R. & SNYDER, S. H. (1976) Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192, 481-3.
- CREESE, I. & SNYDER, S. H. (1980) Chronic neuroleptic treatment and dopamine receptor regulation. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 24, 89-94.

- CROMBAG, H. S., BADIANI, A. & ROBINSON, T. E. (1996) Signalled versus unsignalled intravenous amphetamine: large differences in the acute psychomotor response and sensitization. *Brain Res*, 722, 227-31.
- CROMBAG, H. S. & SHAHAM, Y. (2002) Renewal of drug seeking by contextual cues after prolonged extinction in rats. *Behav Neurosci*, 116, 169-73.
- CSERNANSKY, J. G., BELLOWS, E. P., BARNES, D. E. & LOMBROZO, L. (1990) Sensitization versus tolerance to the dopamine turnover-elevating effects of haloperidol: the effect of regular/intermittent dosing. *Psychopharmacology (Berl)*, 101, 519-24.
- CURRAN, C., BYRAPPA, N. & MCBRIDE, A. (2004) Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*, 185, 196-204.
- DAHLGREN, A., WARGELIUS, H. L., BERGLUND, K. J., FAHLKE, C., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H., ORELAND, L., BERGGREN, U. & BALLDIN, J. (2011) Do Alcohol-dependent Individuals with DRD2 A1 Allele Have an Increased Risk of Relapse? A Pilot Study. *Alcohol Alcohol*, 46, 509-13.
- DANIEL, D. G., GOLDBERG, T. E., GIBBONS, R. D. & WEINBERGER, D. R. (1991) Lack of a bimodal distribution of ventricular size in schizophrenia: a Gaussian mixture analysis of 1056 cases and controls. *Biol Psychiatry*, 30, 887-903.
- DAO-CASTELLANA, M. H., PAILLERE-MARTINOT, M. L., HANTRAYE, P., ATTAR-LEVY, D., REMY, P., CROUZEL, C., ARTIGES, E., FELINE, A., SYROTA, A. & MARTINOT, J. L. (1997) Presynaptic dopaminergic function in the striatum of schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 23, 167-74.

- DAVID, A. S. (1999) Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 395, 95-104.
- DAVIS, B. A., CLINTON, S. M., AKIL, H. & BECKER, J. B. (2008) The effects of novelty-seeking phenotypes and sex differences on acquisition of cocaine self-administration in selectively bred High-Responder and Low-Responder rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 90, 331-8.
- DAVIS, K. L., HOLLISTER, L. E. & FRITZ, W. C. (1978) Induction of dopaminergic mesolimbic receptor supersensitivity by haloperidol. *Life Sci*, 23, 1543-8.
- DAVIS, K. L., KAHN, R. S., KO, G. & DAVIDSON, M. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148, 1474-86.
- DAWE, S., GULLO, M. J. & LOXTON, N. J. (2004) Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of impulsivity: implications for substance misuse. *Addict Behav*, 29, 1389-405.
- DE BEAUREPAIRE, R., LABELLE, A., NABER, D., JONES, B. D. & BARNES, T. R. (1995) An open trial of the D1 antagonist SCH 39166 in six cases of acute psychotic states. *Psychopharmacology (Berl)*, 121, 323-7.
- DE LEON, J. & DIAZ, F. J. (2005) A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*, 76, 135-57.
- DE WIT, H. & STEWART, J. (1981) Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 75, 134-43.

- DEARRY, A., GINGRICH, J. A., FALARDEAU, P., FREMEAU, R. T., JR., BATES, M. D. & CARON, M. G. (1990) Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptor. *Nature*, 347, 72-6.
- DELAY, J., DENIKER, P. & HARL, J. M. (1952) [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Ann Med Psychol (Paris)*, 110, 112-7.
- DELONG, M. R. (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 13, 281-5.
- DI CHIARA, G. (1998) A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J Psychopharmacol*, 12, 54-67.
- DI CHIARA, G. & IMPERATO, A. (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85, 5274-8.
- DI CIANO, P. & EVERITT, B. J. (2001) Dissociable effects of antagonism of NMDA and AMPA/KA receptors in the nucleus accumbens core and shell on cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology*, 25, 341-60.
- DIAZ, R., OGREN, S. O., BLUM, M. & FUXE, K. (1995) Prenatal corticosterone increases spontaneous and d-amphetamine induced locomotor activity and brain dopamine metabolism in prepubertal male and female rats. *Neuroscience*, 66, 467-73.
- DIXON, L., HAAS, G., WEIDEN, P., SWEENEY, J. & FRANCES, A. (1990) Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophr Bull*, 16, 69-79.

- DIXON, L., POSTRADO, L., DELAHANTY, J., FISCHER, P. J. & LEHMAN, A. (1999) The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis*, 187, 496-502.
- DOUDET, D. J., GROSS, C., ARLUISON, M. & BIOULAC, B. (1990) Modifications of precentral cortex discharge and EMG activity in monkeys with MPTP-induced lesions of DA nigral neurons. *Exp Brain Res*, 80, 177-88.
- DRAKE, R. E. & WALLACH, M. A. (1989) Substance abuse among the chronic mentally ill. *Hosp Community Psychiatry*, 40, 1041-6.
- DRAKE, R. E., XIE, H., MCHUGO, G. J. & GREEN, A. I. (2000) The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26, 441-9.
- DREVETS, W. C., GAUTIER, C., PRICE, J. C., KUPFER, D. J., KINAHAN, P. E., GRACE, A. A., PRICE, J. L. & MATHIS, C. A. (2001) Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry*, 49, 81-96.
- DUKA, T. & TOWNSHEND, J. M. (2004) The priming effect of alcohol pre-load on attentional bias to alcohol-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*, 176, 353-61.
- DUNCAN, E. J., SZILAGYI, S., EFFEREN, T. R., SCHWARTZ, M. P., PARWANI, A., CHAKRAVORTY, S., MADONICK, S. H., KUNZOVA, A., HARMON, J. W., ANGRIST, B., GONZENBACH, S. & ROTROSEN, J. P. (2003) Effect of treatment status on prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 167, 63-71.

- DUTTA, R., GREENE, T., ADDINGTON, J., MCKENZIE, K., PHILLIPS, M. & MURRAY, R. M. (2007) Biological, life course, and cross-cultural studies all point toward the value of dimensional and developmental ratings in the classification of psychosis. *Schizophr Bull*, 33, 868-76.
- EGAN, M. F., STRAUB, R. E., GOLDBERG, T. E., YAKUB, I., CALLICOTT, J. H., HARIRI, A. R., MATTAY, V. S., BERTOLINO, A., HYDE, T. M., SHANNON-WEICKERT, C., AKIL, M., CROOK, J., VAKKALANKA, R. K., BALKISSOON, R., GIBBS, R. A., KLEINMAN, J. E. & WEINBERGER, D. R. (2004) Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 12604-9.
- EGAN, M. F. & WEINBERGER, D. R. (1997) Neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, 7, 701-7.
- EGERTON, A., AHMAD, R., HIRANI, E. & GRASBY, P. M. (2008) Modulation of striatal dopamine release by 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists: [¹¹C]raclopride PET studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 200, 487-96.
- EHRMAN, R. N., ROBBINS, S. J., CHILDRESS, A. R. & O'BRIEN, C. P. (1992) Conditioned responses to cocaine-related stimuli in cocaine abuse patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 107, 523-9.
- EKBLOM, B., ERIKSSON, K. & LINDSTROM, L. H. (1984) Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*, 83, 293-4.
- ELVEVAG, B. & GOLDBERG, T. E. (2000) Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol*, 14, 1-21.

- ERICSON, H., RADESATER, A. C., SERVIN, E., MAGNUSSON, O. & MOHRINGE, B. (1996) Effects of intermittent and continuous subchronic administration of raclopride on motor activity, dopamine turnover and receptor occupancy in the rat. *Pharmacol Toxicol*, 79, 277-86.
- ERZIN-WATERS, C., MULLER, P. & SEEMAN, P. (1976) Catalepsy induced by morphine or haloperidol: effects of apomorphine and anticholinergic drugs. *Can J Physiol Pharmacol*, 54, 516-9.
- EVERITT, B. J., CARDINAL, R. N., PARKINSON, J. A. & ROBBINS, T. W. (2003) Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. *Ann N Y Acad Sci*, 985, 233-50.
- EVERITT, B. J., DICKINSON, A. & ROBBINS, T. W. (2001) The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Brain Res Rev*, 36, 129-38.
- EVERITT, B. J. & ROBBINS, T. W. (2000) Second-order schedules of drug reinforcement in rats and monkeys: measurement of reinforcing efficacy and drug-seeking behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*, 153, 17-30.
- EVERITT, B. J. & ROBBINS, T. W. (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 8, 1481-9.
- FALK, J. L. & FEINGOLD, D. A. (1987) Environmental and cultural factors in the behavioral actions of drug. In Meltzer, H.Y. (ed.), *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*, Raven Press, New York, pp. 1503-1510.

- FARDE, L., NORDSTROM, A. L., WIESEL, F. A., PAULI, S., HALLDIN, C. & SEDVALL, G. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 538-44.
- FARDE, L., WIESEL, F. A., NORDSTROM, A. L. & SEDVALL, G. (1989) D1- and D2-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*, 99 Suppl, S28-31.
- FEINBERG, I. (1982) Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17, 319-34.
- FELTENSTEIN, M. W., ALTAR, C. A. & SEE, R. E. (2007) Aripiprazole blocks reinstatement of cocaine seeking in an animal model of relapse. *Biol Psychiatry*, 61, 582-90.
- FIELD, M. & COX, W. M. (2008) Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend*, 97, 1-20.
- FILION, M., TREMBLAY, L. & BEDARD, P. J. (1988) Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res*, 444, 165-76.
- FLAGEL, S. B., ROBINSON, T. E., CLARK, J. J., CLINTON, S. M., WATSON, S. J., SEEMAN, P., PHILLIPS, P. E. & AKIL, H. (2010) An animal model of genetic vulnerability to behavioral disinhibition and responsiveness to reward-related cues: implications for addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35, 388-400.

- FLAGEL, S. B., WATSON, S. J., AKIL, H. & ROBINSON, T. E. (2008) Individual differences in the attribution of incentive salience to a reward-related cue: influence on cocaine sensitization. *Behav Brain Res*, 186, 48-56.
- FLAGEL, S. B., WATSON, S. J., ROBINSON, T. E. & AKIL, H. (2007) Individual differences in the propensity to approach signals vs goals promote different adaptations in the dopamine system of rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 191, 599-607.
- FLETCHER, P. J. (1995) Effects of d-fenfluramine and metergoline on responding for conditioned reward and the response potentiating effect of nucleus accumbens d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 118, 155-63.
- FLORES, G., WOOD, G. K., LIANG, J. J., QUIRION, R. & SRIVASTAVA, L. K. (1996) Enhanced amphetamine sensitivity and increased expression of dopamine D2 receptors in postpubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex. *J Neurosci*, 16, 7366-75.
- FORTIER, M. E., JOOBER, R., LUHESHI, G. N. & BOKSA, P. (2004) Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring. *J Psychiatr Res*, 38, 335-45.
- FREEDMAN, R., OLINCY, A., ROSS, R. G., WALDO, M. C., STEVENS, K. E., ADLER, L. E. & LEONARD, S. (2003) The genetics of sensory gating deficits in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 5, 155-61.
- FREMEAU, R. T., JR., DUNCAN, G. E., FORNARETTO, M. G., DEARRY, A., GINGRICH, J. A., BREESE, G. R. & CARON, M. G. (1991) Localization of D1 dopamine receptor mRNA in brain supports a role in cognitive, affective, and neuroendocrine aspects of dopaminergic neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 3772-6.

- FUKUSHIRO, D. F., ALVAREZ JDO, N., TATSU, J. A., DE CASTRO, J. P., CHINEN, C. C. & FRUSSA-FILHO, R. (2007) Haloperidol (but not ziprasidone) withdrawal enhances cocaine-induced locomotor activation and conditioned place preference in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 867-72.
- GAEBEL, W. (1994) Intermittent medication--an alternative? *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 382, 33-8.
- GALLO, A., LAPOINTE, S., STIP, E., POTVIN, S. & ROMPRE, P. P. Quetiapine blocks cocaine-induced enhancement of brain stimulation reward. *Behav Brain Res*, 208, 163-8.
- GARAU, L., GOVONI, S., STEFANINI, E., TRABUCCHI, M. & SPANO, P. F. (1978) Dopamine receptors: pharmacological and anatomical evidences indicate that two distinct dopamine receptor populations are present in rat striatum. *Life Sci*, 23, 1745-50.
- GEDDES, J., FREEMANTLE, N., HARRISON, P. & BEBBINGTON, P. (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*, 321, 1371-6.
- GEDDES, J. R. & LAWRIE, S. M. (1995) Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 167, 786-93.
- GEORGE, M. S., MOLNAR, C. E., GRENEKO, E. L., ANDERSON, B., MU, Q., JOHNSON, K., NAHAS, Z., KNABLE, M., FERNANDES, P., JUNCOS, J., HUANG, X., NICHOLS, D. E. & MAILMAN, R. B. (2007) A single 20 mg dose of dihydrexidine (DAR-0100), a full dopamine D1 agonist, is safe and tolerated in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 93, 42-50.

- GEORGE, S. R., WATANABE, M., DI PAOLO, T., FALARDEAU, P., LABRIE, F. & SEEMAN, P. (1985) The functional state of the dopamine receptor in the anterior pituitary is in the high affinity form. *Endocrinology*, 117, 690-7.
- GEORGE, T. P., ZIEDONIS, D. M., FEINGOLD, A., PEPPER, W. T., SATTERBURG, C. A., WINKEL, J., ROUNSAVILLE, B. J. & KOSTEN, T. R. (2000) Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 1835-42.
- GERFEN, C. R. (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci*, 15, 133-9.
- GERFEN, C. R., ENGBER, T. M., MAHAN, L. C., SUSEL, Z., CHASE, T. N., MONSMA, F. J., JR. & SIBLEY, D. R. (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, 250, 1429-32.
- GERFEN, C. R. & YOUNG, W. S., 3RD (1988) Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Res*, 460, 161-7.
- GERLACH, J. & PEACOCK, L. (1995) New antipsychotics: the present status. *Int Clin Psychopharmacol*, 10 Suppl 3, 39-48.
- GIANUTSOS, G., DRAWBAUGH, R. B., HYNES, M. D. & LAL, H. (1974) Behavioral evidence for dopaminergic supersensitivity after chronic haloperidol. *Life Sci*, 14, 887-98.
- GLICK, S. D. & HINDS, P. A. (1984) Sex differences in sensitization to cocaine-induced rotation. *Eur J Pharmacol*, 99, 119-21.

- GLICK, S. D., SHAPIRO, R. M., DREW, K. L., HINDS, P. A. & CARLSON, J. N. (1986) Differences in spontaneous and amphetamine-induced rotational behavior, and in sensitization to amphetamine, among Sprague-Dawley derived rats from different sources. *Physiol Behav*, 38, 67-70.
- GOEDERS, N. E., DWORKIN, S. I. & SMITH, J. E. (1986) Neuropharmacological assessment of cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav*, 24, 1429-40.
- GOEDERS, N. E. & SMITH, J. E. (1986) Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. *Pharmacol Biochem Behav*, 25, 191-9.
- GOLD, L. H., GEYER, M. A. & KOOB, G. F. (1989) Neurochemical mechanisms involved in behavioral effects of amphetamines and related designer drugs. *NIDA Res Monogr*, 94, 101-26.
- GOLDSTEIN, R. Z. & VOLKOW, N. D. (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159, 1642-52.
- GOTTESMAN, II & BERTELSEN, A. (1989) Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*, 46, 867-72.
- GOTTESMAN, I. I. (1991) *Schizophrenia Genesis*, W.H. Freeman, New York.
- GRACE, A. A. (1992) The depolarization block hypothesis of neuroleptic action: implications for the etiology and treatment of schizophrenia. *J Neural Transm Suppl*, 36, 91-131.

- GRAYBIEL, A. M., MORATALLA, R. & ROBERTSON, H. A. (1990) Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the c-fos gene in striosome-matrix compartments and limbic subdivisions of the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 6912-6.
- GREEN, A. I., SALOMON, M. S., BRENNER, M. J. & RAWLINS, K. (2002) Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 1, 129-39.
- GREEN, A. I., TOHEN, M. F., HAMER, R. M., STRAKOWSKI, S. M., LIEBERMAN, J. A., GLICK, I. & CLARK, W. S. (2004) First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*, 66, 125-35.
- GREEN, A. I., ZIMMET, S. V., STROUS, R. D. & SCHILDKRAUT, J. J. (1999) Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry*, 6, 287-96.
- GREGG, L., BARROWCLOUGH, C. & HADDOCK, G. (2007) Reasons for increased substance use in psychosis. *Clin Psychol Rev*, 27, 494-510.
- GRUEN, P. H., SACHAR, E. J., LANGER, G., ALTMAN, N., LEIFER, M., FRANTZ, A. & HALPERN, F. S. (1978) Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 35, 108-16.
- GUNNE, L. M. & BARANY, S. (1976) Haloperidol-induced tardive dyskinesia in monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*, 50, 237-40.
- GUR, R. E. (2011) Neuropsychiatric aspects of schizophrenia. *CNS Neurosci Ther*, 17, 45-51.

- HALLETT, M. & KHOSHBIN, S. (1980) A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*, 103, 301-14.
- HALPERIN, R., GUERIN, J. J., JR. & DAVIS, K. L. (1983) Chronic administration of three neuroleptics: effects of behavioral supersensitivity mediated by two different brain regions in the rat. *Life Sci*, 33, 585-92.
- HARRIS, E. C. & BARRACLOUGH, B. (1998) Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*, 173, 11-53.
- HARRISON, G., HOPPER, K., CRAIG, T., LASKA, E., SIEGEL, C., WANDERLING, J., DUBE, K. C., GANEV, K., GIEL, R., AN DER HEIDEN, W., HOLMBERG, S. K., JANCA, A., LEE, P. W., LEON, C. A., MALHOTRA, S., MARSELLA, A. J., NAKANE, Y., SARTORIUS, N., SHEN, Y., SKODA, C., THARA, R., TSIRKIN, S. J., VARMA, V. K., WALSH, D. & WIERSMA, D. (2001) Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*, 178, 506-17.
- HARROW, M., GROSSMAN, L. S., JOBE, T. H. & HERBENER, E. S. (2005) Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull*, 31, 723-34.
- HAYWOOD, T. W., KRAVITZ, H. M., GROSSMAN, L. S., CAVANAUGH, J. L., JR., DAVIS, J. M. & LEWIS, D. A. (1995) Predicting the "revolving door" phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry*, 152, 856-61.
- HERMAN, J. P., GUILLONNEAU, D., DANTZER, R., SCATTON, B., SEMERDJIAN-ROUQUIER, L. & LE MOAL, M. (1982) Differential effects of inescapable footshocks and of stimuli previously paired with inescapable footshocks on dopamine turnover in cortical and limbic areas of the rat. *Life Sci*, 30, 2207-14.

- HESTON, L. L. (1966) Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry*, 112, 819-25.
- HIETALA, J., SYVALAHTI, E., VUORIO, K., RAKKOLAINEN, V., BERGMAN, J., HAAPARANTA, M., SOLIN, O., KUOPPAMAKI, M., KIRVELA, O., RUOTSALAINEN, U. & ET AL. (1995) Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Lancet*, 346, 1130-1.
- HOLLISTER, L. E. (1991) *AMA Drug Evaluations Annual 1991*. American Medical Association, Illinois, 2043 p.
- HOLZMAN, P. S., KRINGLEN, E., MATTHYSSE, S., FLANAGAN, S. D., LIPTON, R. B., CRAMER, G., LEVIN, S., LANGE, K. & LEVY, D. L. (1988) A single dominant gene can account for eye tracking dysfunctions and schizophrenia in offspring of discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 641-7.
- HORGER, B. A., SHELTON, K. & SCHENK, S. (1990) Preexposure sensitizes rats to the rewarding effects of cocaine. *Pharmacol Biochem Behav*, 37, 707-11.
- HOTSENPILLER, G., HORAK, B. T. & WOLF, M. E. (2002) Dissociation of conditioned locomotion and Fos induction in response to stimuli formerly paired with cocaine. *Behav Neurosci*, 116, 634-45.
- HOWELL, L. L. & BYRD, L. D. (1992) Enhanced sensitivity to the behavioral effects of cocaine after chronic administration of D2-selective dopamine antagonists in the squirrel monkey. *J Pharmacol Exp Ther*, 262, 907-15.
- HUBNER, C. B. & MORETON, J. E. (1991) Effects of selective D1 and D2 dopamine antagonists on cocaine self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 105, 151-6.

- HUNT, J. I., SINGH, H. & SIMPSON, G. M. (1988) Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: retrospective study of schizophrenic inpatients. *J Clin Psychiatry*, 49, 258-61.
- HURD, Y. L., WEISS, F., KOOB, G. F., AND, N. E. & UNGERSTEDT, U. (1989) Cocaine reinforcement and extracellular dopamine overflow in rat nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *Brain Res*, 498, 199-203.
- IDANPAAN-HEIKKILA, J., ALHAVA, E., OLKINUORA, M. & PALVA, I. (1975) Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet*, 2, 611.
- IGELSTROM, K. M., HERBISON, A. E. & HYLAND, B. I. (2010) Enhanced c-Fos expression in superior colliculus, paraventricular thalamus and septum during learning of cue-reward association. *Neuroscience*, 168, 706-14.
- INOUE, A., MIKI, S., SETO, M., KIKUCHI, T., MORITA, S., UEDA, H., MISU, Y. & NAKATA, Y. (1997) Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *Eur J Pharmacol*, 321, 105-11.
- INSEL, T. R. & SCOLNICK, E. M. (2006) Cure therapeutics and strategic prevention: raising the bar for mental health research. *Mol Psychiatry*, 11, 11-7.
- IQBAL, M. M., RAHMAN, A., HUSAIN, Z., MAHMUD, S. Z., RYAN, W. G. & FELDMAN, J. M. (2003) Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry*, 15, 33-48.
- ITO, R., DALLEY, J. W., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (2002) Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci*, 22, 6247-53.

- JABER, M., CADOR, M., DUMARTIN, B., NORMAND, E., STINUS, L. & BLOCH, B. (1995) Acute and chronic amphetamine treatments differently regulate neuropeptide messenger RNA levels and Fos immunoreactivity in rat striatal neurons. *Neuroscience*, 65, 1041-50.
- JAVITT, D. C. & ZUKIN, S. R. (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148, 1301-8.
- JENTSCH, J. D. & ROTH, R. H. (1999) The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20, 201-25.
- JOHNSTONE, E. C., CROW, T. J., FRITH, C. D., CARNEY, M. W. & PRICE, J. S. (1978) Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet*, 1, 848-51.
- KABBAJ, M., DEVINE, D. P., SAVAGE, V. R. & AKIL, H. (2000) Neurobiological correlates of individual differences in novelty-seeking behavior in the rat: differential expression of stress-related molecules. *J Neurosci*, 20, 6983-8.
- KALIVAS, P. W., VOLKOW, N. & SEAMANS, J. (2005) Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, 45, 647-50.
- KALIVAS, P. W. & VOLKOW, N. D. (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 162, 1403-13.
- KANE, J. M., HONIGFELD, G., SINGER, J. & MELTZER, H. (1988) Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*, 24, 62-7.

- KAPUR, S. (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160, 13-23.
- KAPUR, S. & REMINGTON, G. (1996) Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153, 466-76.
- KAPUR, S. & SEEMAN, P. (2001) Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*, 158, 360-9.
- KAPUR, S., VANDERSPEK, S. C., BROWNLEE, B. A. & NOBREGA, J. N. (2003) Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: a suggested solution based on in vivo occupancy. *J Pharmacol Exp Ther*, 305, 625-31.
- KAPUR, S., ZIPURSKY, R., JONES, C., REMINGTON, G. & HOULE, S. (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 514-20.
- KAPUR, S., ZIPURSKY, R. B., REMINGTON, G., JONES, C., DASILVA, J., WILSON, A. A. & HOULE, S. (1998) 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*, 155, 921-8.
- KASHIHARA, K., SATO, M., FUJIWARA, Y., HARADA, T., OGAWA, T. & OTSUKI, S. (1986) Effects of intermittent and continuous haloperidol administration on the dopaminergic system in the rat brain. *Biol Psychiatry*, 21, 650-6.

- KAWAGUCHI, Y., WILSON, C. J. & EMSON, P. C. (1990) Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *J Neurosci*, 10, 3421-38.
- KEBABIAN, J. W. & CALNE, D. B. (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277, 93-6.
- KEGELES, L. S., ABI-DARGHAM, A., ZEA-PONCE, Y., RODENHISER-HILL, J., MANN, J. J., VAN HEERTUM, R. L., COOPER, T. B., CARLSSON, A. & LARUELLE, M. (2000) Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 48, 627-40.
- KEHOE, P., CLASH, K., SKIPSEY, K. & SHOEMAKER, W. J. (1996) Brain dopamine response in isolated 10-day-old rats: assessment using D2 binding and dopamine turnover. *Pharmacol Biochem Behav*, 53, 41-9.
- KELLEY, A. E. (2004) Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 27, 765-76.
- KELLEY, A. E. & DELFS, J. M. (1991) Dopamine and conditioned reinforcement. I. Differential effects of amphetamine microinjections into striatal subregions. *Psychopharmacology (Berl)*, 103, 187-96.
- KENDLER, K. S., MCGUIRE, M., GRUENBERG, A. M., O'HARE, A., SPELLMAN, M. & WALSH, D. (1993) The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 527-40.

- KESHAVAN, M. S., ANDERSON, S. & PETTEGREW, J. W. (1994) Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*, 28, 239-65.
- KESHAVAN, M. S., TANDON, R., BOUTROS, N. N. & NASRALLAH, H. A. (2008) Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res*, 106, 89-107.
- KESTLER, L. P., WALKER, E. & VEGA, E. M. (2001) Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta-analysis of the findings. *Behav Pharmacol*, 12, 355-71.
- KETY, S. S., ROSENTHAL, D., WENDER, P. H. & SCHULSINGER, F. (1971) Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *Am J Psychiatry*, 128, 302-6.
- KHANTZIAN, E. J. (1985) The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*, 142, 1259-64.
- KHANTZIAN, E. J. (1997) The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*, 4, 231-44.
- KIM, J. S., KORNHUBER, H. H., SCHMID-BURGK, W. & HOLZMULLER, B. (1980) Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 20, 379-82.
- KITA, H. & KITAI, S. T. (1988) Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: their morphological types and populations. *Brain Res*, 447, 346-52.

- KOBAYASHI, R. M., FIELDS, J. X., HRUSKA, R. E. & YAMAMURA, H. I. (1978) *Brain neurotransmitter receptors and chronic antipsychotic drug treatment: A model for tardive dyskinesia*, Animal Models in Psychiatry, Pergamon Press, New York.
- KOOB, G. F. (1992) Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*, 13, 177-84.
- KOOB, G. F. & BLOOM, F. E. (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242, 715-23.
- KOOB, G. F. & LE MOAL, M. (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, 97-129.
- KOSTEN, T. A., DECAPRIO, J. L. & NESTLER, E. J. (1996) Long-term haloperidol administration enhances and short-term administration attenuates the behavioral effects of cocaine in a place conditioning procedure. *Psychopharmacology (Berl)*, 128, 304-12.
- KRAMER, M. S., LAST, B., GETSON, A. & REINES, S. A. (1997) The effects of a selective D4 dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. D4 Dopamine Antagonist Group. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 567-72.
- KUCZENSKI, R. & SEGAL, D. S. (1992) Differential effects of amphetamine and dopamine uptake blockers (cocaine, nomifensine) on caudate and accumbens dialysate dopamine and 3-methoxytyramine. *J Pharmacol Exp Ther*, 262, 1085-94.
- KUNUGI, H., NANKO, S. & MURRAY, R. M. (2001) Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *Br J Psychiatry Suppl*, 40, s25-9.

- LAAKSO, A., MOHN, A. R., GAINETDINOV, R. R. & CARON, M. G. (2002) Experimental genetic approaches to addiction. *Neuron*, 36, 213-28.
- LANAHAN, A. & WORLEY, P. (1998) Immediate-early genes and synaptic function. *Neurobiol Learn Mem*, 70, 37-43.
- LANE, H. Y., CHANG, Y. C., LIU, Y. C., CHIU, C. C. & TSAI, G. E. (2005) Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 1196-204.
- LARUELLE, M. (1998) Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*, 42, 211-21.
- LAUCHT, M., BLOMEYER, D., BUCHMANN, A. F., TREUTLEIN, J., SCHMIDT, M. H., ESSER, G., JENNEN-STEINMETZ, C., RIETSCHEL, M., ZIMMERMANN, U. S. & BANASCHEWSKI, T. (2011) Catechol-O-methyltransferase Val(158) Met genotype, parenting practices and adolescent alcohol use: testing the differential susceptibility hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry*.
- LE MOAL, M. & SIMON, H. (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*, 71, 155-234.
- LE MOINE, C., NORMAND, E. & BLOCH, B. (1991) Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing the D1 dopamine receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 4205-9.
- LE MOINE, C., NORMAND, E., GUITTENY, A. F., FOUQUE, B., TEOULE, R. & BLOCH, B. (1990) Dopamine receptor gene expression by enkephalin neurons in rat forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 230-4.

- LEDUC, P. A. & MITTLEMAN, G. (1995) Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology (Berl)*, 121, 407-27.
- LEITH, N. J. & KUCZENSKI, R. (1982) Two dissociable components of behavioral sensitization following repeated amphetamine administration. *Psychopharmacology (Berl)*, 76, 310-5.
- LESLIE, D. L. & ROSENHECK, R. A. (2002) From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry*, 159, 1534-40.
- LEVISON, P. K. (1981) An analysis of commonalities in substance abuse and habitual behavior. *NIDA Res Monogr*, 37, 27-41.
- LEWIS, C. M., LEVINSON, D. F., WISE, L. H., DELISI, L. E., STRAUB, R. E., HOVATTA, I., WILLIAMS, N. M., SCHWAB, S. G., PULVER, A. E., FARAONE, S. V., BRZUSTOWICZ, L. M., KAUFMANN, C. A., GARVER, D. L., GURLING, H. M., LINDHOLM, E., COON, H., MOISES, H. W., BYERLEY, W., SHAW, S. H., MESEN, A., SHERRINGTON, R., O'NEILL, F. A., WALSH, D., KENDLER, K. S., EKELUND, J., PAUNIO, T., LONNQVIST, J., PELTONEN, L., O'DONOVAN, M. C., OWEN, M. J., WILDENAUER, D. B., MAIER, W., NESTADT, G., BLOUIN, J. L., ANTONARAKIS, S. E., MOWRY, B. J., SILVERMAN, J. M., CROWE, R. R., CLONINGER, C. R., TSUANG, M. T., MALASPINA, D., HARKAVY-FRIEDMAN, J. M., SVRAKIC, D. M., BASSETT, A. S., HOLCOMB, J., KALSI, G., MCQUILLIN, A., BRYNJOLFSON, J., SIGMUNDSSON, T., PETURSSON, H., JAZIN, E., ZOEGA, T. & HELGASON, T. (2003) Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 73, 34-48.

- LEWIS, D. A., HASHIMOTO, T. & VOLK, D. W. (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 6, 312-24.
- LIBERMAN, R. P. & KOPELOWICZ, A. (2005) Recovery from schizophrenia: a concept in search of research. *Psychiatr Serv*, 56, 735-42.
- LIEBERMAN, J., JODY, D., GEISLER, S., VITAL-HERNE, J., ALVIR, J. M., WALSLEBEN, J. & WOERNER, M. G. (1989) Treatment outcome of first episode schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 25, 92-6.
- LIEBERMAN, J. A., KANE, J. M. & ALVIR, J. (1987) Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 91, 415-33.
- LIPSKA, B. K., JASKIW, G. E. & WEINBERGER, D. R. (1993) Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9, 67-75.
- LITTRELL, K. H., PETTY, R. G., HILLIGOSS, N. M., PEABODY, C. D. & JOHNSON, C. G. (2001) Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat*, 21, 217-21.
- LLORCA, P. M., VAIVA, G. & LANCON, C. (2001) Supersensitivity psychosis in patients with schizophrenia after sudden olanzapine withdrawal. *Can J Psychiatry*, 46, 87-8.
- LU, M. L., PAN, J. J., TENG, H. W., SU, K. P. & SHEN, W. W. (2002) Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. *Ann Pharmacother*, 36, 1387-90.

- LYNESS, W. H., FRIEDLE, N. M. & MOORE, K. E. (1979) Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav*, 11, 553-6.
- MACGIBBON, G. A., LAWLOR, P. A., BRAVO, R. & DRAGUNOW, M. (1994) Clozapine and haloperidol produce a differential pattern of immediate early gene expression in rat caudate-putamen, nucleus accumbens, lateral septum and islands of Calleja. *Brain Res Mol Brain Res*, 23, 21-32.
- MAHMOUD, R. A., ENGELHART, L. M., JANAGAP, C. C., OSTER, G. & OLLENDORF, D. (2004) Risperidone versus Conventional Antipsychotics for Schizophrenia and Schizoaffective Disorder : Symptoms, Quality of Life and Resource Use under Customary Clinical Care. *Clin Drug Investig*, 24, 275-86.
- MANDEL, R. J., HARTGRAVES, S. L., SEVERSON, J. A., WOODWARD, J. J., WILCOX, R. E. & RANDALL, P. K. (1993) A quantitative estimate of the role of striatal D-2 receptor proliferation in dopaminergic behavioral supersensitivity: the contribution of mesolimbic dopamine to the magnitude of 6-OHDA lesion-induced agonist sensitivity in the rat. *Behav Brain Res*, 59, 53-64.
- MANRIQUE-GARCIA, E., ZAMMIT, S., DALMAN, C., HEMMINGSSON, T., ANDREASSON, S. & ALLEBECK, P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med*, 1-8.
- MARENCO, S. & WEINBERGER, D. R. (2006) Therapeutic potential of positive AMPA receptor modulators in the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Drugs*, 20, 173-85.

- MARTIN-SOELCH, C., CHEVALLEY, A. F., KUNIG, G., MISSIMER, J., MAGYAR, S., MINO, A., SCHULTZ, W. & LEENDERS, K. L. (2001) Changes in reward-induced brain activation in opiate addicts. *Eur J Neurosci*, 14, 1360-8.
- MASAND, P. S. (2005) A review of pharmacologic strategies for switching to atypical antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 7, 121-9.
- MASSE, L. C. & TREMBLAY, R. E. (1997) Behavior of boys in kindergarten and the onset of substance use during adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 62-8.
- MATTAY, V. S., GOLDBERG, T. E., FERA, F., HARIRI, A. R., TESSITORE, A., EGAN, M. F., KOLACHANA, B., CALLICOTT, J. H. & WEINBERGER, D. R. (2003) Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 6186-91.
- MAZURE, C. M., NELSON, J. C., JATLOW, P. I. & BOWERS, M. B., JR. (1992) Drug-responsive symptoms during early neuroleptic treatment. *Psychiatry Res*, 41, 147-54.
- MCCORMICK, P. N., KAPUR, S., GRAFF-GUERRERO, A., RAYMOND, R., NOBREGA, J. N. & WILSON, A. A. (2010) The antipsychotics olanzapine, risperidone, clozapine, and haloperidol are D2-selective ex vivo but not in vitro. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1826-35.
- MCDONALD, W. M., SIBLEY, D. R., KILPATRICK, B. F. & CARON, M. G. (1984) Dopaminergic inhibition of adenylate cyclase correlates with high affinity agonist binding to anterior pituitary D2 dopamine receptors. *Mol Cell Endocrinol*, 36, 201-9.

- MCEVOY, J. P., FREUDENREICH, O., LEVIN, E. D. & ROSE, J. E. (1995) Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 119, 124-6.
- MCEVOY, J. P., LIEBERMAN, J. A., STROUP, T. S., DAVIS, S. M., MELTZER, H. Y., ROSENHECK, R. A., SWARTZ, M. S., PERKINS, D. O., KEEFE, R. S., DAVIS, C. E., SEVERE, J. & HSIAO, J. K. (2006) Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 163, 600-10.
- MCEVOY, J. P., SCHEIFLER, P. L. & FRANCES, A. (1999) The expert consensus guidelines series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 60 (suppl. 11), 1-80.
- MCFARLAND, K., DAVIDGE, S. B., LAPISH, C. C. & KALIVAS, P. W. (2004) Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *J Neurosci*, 24, 1551-60.
- MCFARLAND, K. & KALIVAS, P. W. (2001) The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci*, 21, 8655-63.
- MCGOWAN, S., LAWRENCE, A. D., SALES, T., QUESTED, D. & GRASBY, P. (2004) Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [¹⁸F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 134-42.
- MEIL, W. M. & SCHECHTER, M. D. (1997) Olanzapine attenuates the reinforcing effects of cocaine. *Eur J Pharmacol*, 340, 17-26.

- MELTZER, H. Y., ARVANITIS, L., BAUER, D. & REIN, W. (2004) Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 161, 975-84.
- MELTZER, H. Y., MATSUBARA, S. & LEE, J. C. (1989) The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull*, 25, 390-2.
- MERCHANT, K. M. & DORSA, D. M. (1993) Differential induction of neurotensin and c-fos gene expression by typical versus atypical antipsychotics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90, 3447-51.
- MEYER-LINDENBERG, A., MILETICH, R. S., KOHN, P. D., ESPOSITO, G., CARSON, R. E., QUARANTELLI, M., WEINBERGER, D. R. & BERMAN, K. F. (2002) Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*, 5, 267-71.
- MEYER, J. S. & QUENZER, L. F. (2005) *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*, Sinauer Associates, Massachusetts, 555 p.
- MILLER, P., BYRNE, M., HODGES, A., LAWRIE, S. M., OWENS, D. G. & JOHNSTONE, E. C. (2002) Schizotypal components in people at high risk of developing schizophrenia: early findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry*, 180, 179-84.
- MISSALE, C., NASH, S. R., ROBINSON, S. W., JABER, M. & CARON, M. G. (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 78, 189-225.
- MOGENSON, G. J., JONES, D. L. & YIM, C. Y. (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol*, 14, 69-97.

- MONTANARO, N., DALL'OLIO, R., GANDOLFI, O. & VACCHERI, A. (1982) Differential enhancement of behavioral sensitivity to apomorphine following chronic treatment of rats with (-)-sulpiride and haloperidol. *Eur J Pharmacol*, 81, 1-9.
- MOORE, T. H., ZAMMIT, S., LINGFORD-HUGHES, A., BARNES, T. R., JONES, P. B., BURKE, M. & LEWIS, G. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370, 319-28.
- MORIMOTO, T., HASHIMOTO, K., YASUMATSU, H., TANAKA, H., FUJIMURA, M., KURIYAMA, M., KIMURA, K., TAKEHARA, S. & YAMAGAMI, K. (2002) Neuropharmacological profile of a novel potential atypical antipsychotic drug Y-931 (8-fluoro-12-(4-methylpiperazin-1-yl)-6H-[1]benzothieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine maleate). *Neuropsychopharmacology*, 26, 456-67.
- MORRIS, B. J., COCHRAN, S. M. & PRATT, J. A. (2005) PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol*, 5, 101-6.
- MUCHA, R. F., VAN DER KOOY, D., O'SHAUGHNESSY, M. & BUCENIEKS, P. (1982) Drug reinforcement studied by the use of place conditioning in rat. *Brain Res*, 243, 91-105.
- MUESER, K. T., DRAKE, R. E. & WALLACH, M. A. (1998) Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav*, 23, 717-34.
- MURUGAIAH, K., THEODOROU, A., MANN, S., CLOW, A., JENNER, P. & MARSDEN, C. D. (1982) Chronic continuous administration of neuroleptic drugs alters cerebral dopamine receptors and increases spontaneous dopaminergic action in the striatum. *Nature*, 296, 570-2.

- NATESAN, S., RECKLESS, G. E., NOBREGA, J. N., FLETCHER, P. J. & KAPUR, S. (2006) Dissociation between in vivo occupancy and functional antagonism of dopamine D2 receptors: comparing aripiprazole to other antipsychotics in animal models. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1854-63.
- NESTLER, E. J. (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2, 119-28.
- NEWCOMER, J. W. & HENNEKENS, C. H. (2007) Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA*, 298, 1794-6.
- NGUYEN, T. V., KOSOFKY, B. E., BIRNBAUM, R., COHEN, B. M. & HYMAN, S. E. (1992) Differential expression of c-fos and zif268 in rat striatum after haloperidol, clozapine, and amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 4270-4.
- NICODEMUS, K. K., KOLACHANA, B. S., VAKKALANKA, R., STRAUB, R. E., GIEGLING, I., EGAN, M. F., RUJESCU, D. & WEINBERGER, D. R. (2007) Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Hum Genet*, 120, 889-906.
- NIEMEGEREERS, C. J. & JANSSEN, P. A. (1979) A systematic study of the pharmacological activities of dopamine antagonists. *Life Sci*, 24, 2201-16.
- NOORDSY, D. L., O'KEEFE, C., MUESER, K. T. & XIE, H. (2001) Six-month outcomes for patients who switched to olanzapine treatment. *Psychiatr Serv*, 52, 501-7.

- NORDSTROM, A. L., FARDE, L., WIESEL, F. A., FORSLUND, K., PAULI, S., HALLDIN, C. & UPPFELDT, G. (1993) Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 33, 227-35.
- O'BRIEN, C. P. (1997) A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science*, 278, 66-70.
- O'BRIEN, C. P., CHILDRESS, A. R., EHRMAN, R. & ROBBINS, S. J. (1998) Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *J Psychopharmacol*, 12, 15-22.
- O'BRIEN, C. P., CHILDRESS, A. R., MCLELLAN, A. T. & EHRMAN, R. (1992) Classical conditioning in drug-dependent humans. *Ann N Y Acad Sci*, 654, 400-15.
- OLINCY, A. & STEVENS, K. E. (2007) Treating schizophrenia symptoms with an alpha7 nicotinic agonist, from mice to men. *Biochem Pharmacol*, 74, 1192-201.
- OLNEY, J. W. & FARBER, N. B. (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52, 998-1007.
- OSSOWSKA, K. (2002) Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol J Pharmacol*, 54, 299-312.
- OWEN, R. R., FISCHER, E. P., BOOTH, B. M. & CUFFEL, B. J. (1996) Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 47, 853-8.

- PANLILIO, L. V., WEISS, S. J. & SCHINDLER, C. W. (1996) Cocaine self-administration increased by compounding discriminative stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*, 125, 202-8.
- PARKINSON, J. A., OLMSTEAD, M. C., BURNS, L. H., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (1999) Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *J Neurosci*, 19, 2401-11.
- PARKMAN, H. P., HASLER, W. L. & FISHER, R. S. (2004) American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*, 127, 1592-622.
- PATIL, S. T., ZHANG, L., MARTENYI, F., LOWE, S. L., JACKSON, K. A., ANDREEV, B. V., AVEDISOVA, A. S., BARDENSTEIN, L. M., GUROVICH, I. Y., MOROZOVA, M. A., MOSOLOV, S. N., NEZANOV, N. G., REZNIK, A. M., SMULEVICH, A. B., TOCHILOV, V. A., JOHNSON, B. G., MONN, J. A. & SCHOEPP, D. D. (2007) Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*, 13, 1102-7.
- PAXINOS, G. & WATSON, C. (1986) The rat brain in stereotaxic coordinates, 2nd edition. *New York: Academic Press*.
- PERKINS, D. O. (1999) Adherence to antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 21, 25-30.
- PHILLIPS, P. E., STUBER, G. D., HEIEN, M. L., WIGHTMAN, R. M. & CARELLI, R. M. (2003) Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*, 422, 614-8.

- PHILLIPS, T. J., ROBERTS, A. J. & LESSOV, C. N. (1997) Behavioral sensitization to ethanol: genetics and the effects of stress. *Pharmacol Biochem Behav*, 57, 487-93.
- PIAZZA, P. V., DEMINIÈRE, J. M., LE MOAL, M. & SIMON, H. (1989) Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science*, 245, 1511-3.
- PIERCE, R. C. & KALIVAS, P. W. (1997) A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev*, 25, 192-216.
- PIERCE, R. C. & KUMARESAN, V. (2006) The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev*, 30, 215-38.
- PIERRE, P. J. & VEZINA, P. (1997) Predisposition to self-administer amphetamine: the contribution of response to novelty and prior exposure to the drug. *Psychopharmacology (Berl)*, 129, 277-84.
- PONCELET, M., BARNOUIN, M. C., BRELIÈRE, J. C., LE FUR, G. & SOUBRIÈ, P. (1999) Blockade of cannabinoid (CB1) receptors by 141716 selectively antagonizes drug-induced reinstatement of exploratory behaviour in gerbils. *Psychopharmacology (Berl)*, 144, 144-50.
- POTVIN, S., STIP, E. & ROY, J. Y. (2004) The effect of quetiapine on cannabis use in 8 psychosis patients with drug dependency. *Can J Psychiatry*, 49, 711.
- PRIEN, R. F., GILLIS, R. D. & CAFFEY, E. M., JR. (1973) Intermittent pharmacotherapy in chronic schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*, 24, 317-22.

- PRINSSEN, E. P., ELLENBROEK, B. A. & COOLS, A. R. (1994) Combined antagonism of adrenoceptors and dopamine and 5-HT receptors underlies the atypical profile of clozapine. *Eur J Pharmacol*, 262, 167-70.
- PROBST, W. C., SNYDER, L. A., SCHUSTER, D. I., BROSIUS, J. & SEALFON, S. C. (1992) Sequence alignment of the G-protein coupled receptor superfamily. *DNA Cell Biol*, 11, 1-20.
- PRUESSNER, J. C., CHAMPAGNE, F., MEANEY, M. J. & DAGHER, A. (2004) Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. *J Neurosci*, 24, 2825-31.
- PULVER, A. E. (2000) Search for schizophrenia susceptibility genes. *Biol Psychiatry*, 47, 221-30.
- PURVES, D., AUGUSTINE, G. J., FITZPATRICK, D., HALL, W. C., LAMANTIA, A.-S., MCNAMARA, J. O. & WILLIAMS, S. M. (2004) *Neurosciences*, 3e édition, Éditions De Boeck Université, Bruxelles, 811 p.
- RAEDLER, T. J., BYMASTER, F. P., TANDON, R., COPOLOV, D. & DEAN, B. (2007) Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 12, 232-46.
- RAO, A. S. & CAMILLERI, M. (2010) Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*, 31, 11-9.
- RAUSER, L., SAVAGE, J. E., MELTZER, H. Y. & ROTH, B. L. (2001) Inverse agonist actions of typical and atypical antipsychotic drugs at the human 5-hydroxytryptamine(2C) receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 299, 83-9.

- REAVILL, C., TAYLOR, S. G., WOOD, M. D., ASHMEADE, T., AUSTIN, N. E., AVENELL, K. Y., BOYFIELD, I., BRANCH, C. L., CILIA, J., COLDWELL, M. C., HADLEY, M. S., HUNTER, A. J., JEFFREY, P., JEWITT, F., JOHNSON, C. N., JONES, D. N., MEDHURST, A. D., MIDDLEMISS, D. N., NASH, D. J., RILEY, G. J., ROUTLEDGE, C., STEMPEL, G., THEWLIS, K. M., TRAIL, B., VONG, A. K. & HAGAN, J. J. (2000) Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D(3) receptor antagonist, SB-277011-A. *J Pharmacol Exp Ther*, 294, 1154-65.
- REBEC, G. V., PEIRSON, E. E., MCPHERSON, F. A. & BRUGGE, K. (1982) Differential sensitivity to amphetamine following long-term treatment with clozapine or haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)*, 77, 360-6.
- 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, 2511-8.
- REITH, J., BENKELFAT, C., SHERWIN, A., YASUHARA, Y., KUWABARA, H., ANDERMANN, F., BACHNEFF, S., CUMMING, P., DIKSIC, M., DYVE, S. E., ETIENNE, P., EVANS, A. C., LAL, S., SHEVELL, M., SAVARD, G., WONG, D. F., CHOUINARD, G. & GJEDDE, A. (1994) Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 11651-4.
- REMYNTOON, G., SEEMAN, P., FEINGOLD, A., MANN, S., SHAMMI, C. & KAPUR, S. (2010) "Extended" antipsychotic dosing in the maintenance treatment of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*.

- REMINGTON, G., SEEMAN, P., SHAMMI, C., MANN, S. & KAPUR, S. (2005) "Extended" antipsychotic dosing: rationale and pilot data. *J Clin Psychopharmacol*, 25, 611-3.
- RICHARDSON, N. R., SMITH, A. M. & ROBERTS, D. C. (1994) A single injection of either flupenthixol decanoate or haloperidol decanoate produces long-term changes in cocaine self-administration in rats. *Drug Alcohol Depend*, 36, 23-5.
- RISCH, N. (1990) Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet*, 46, 222-8.
- RITZ, M. C., CONE, E. J. & KUCHAR, M. J. (1990) Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study. *Life Sci*, 46, 635-45.
- ROBBINS, T. W. (1975) The Potentiation of Conditioned Reinforcement by Psychomotor Stimulant Drugs. A Test of Hill's Hypothesis. *Psychopharmacologia*, 45, 103-114.
- ROBBINS, T. W. (1978) The acquisition of responding with conditioned reinforcement: effects of pipradrol, methylphenidate, d-amphetamine, and nomifensine. *Psychopharmacology (Berl)*, 58, 79-87.
- ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (1982) Functional studies of the central catecholamines. *Int Rev Neurobiol*, 23, 303-65.
- ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (1999) Drug addiction: bad habits add up. *Nature*, 398, 567-70.

- ROBBINS, T. W., WATSON, B. A., GASKIN, M. & ENNIS, C. (1983) Contrasting interactions of pipradrol, d-amphetamine, cocaine, cocaine analogues, apomorphine and other drugs with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)*, 80, 113-9.
- ROBERTS, D. C. & VICKERS, G. (1987) The effect of haloperidol on cocaine self-administration is augmented with repeated administrations. *Psychopharmacology (Berl)*, 93, 526-8.
- ROBERTS, G. (1992) The origins of delusion. *Br J Psychiatry*, 161, 298-308.
- ROBERTSON, G. S. & FIBIGER, H. C. (1992) Neuroleptics increase c-fos expression in the forebrain: contrasting effects of haloperidol and clozapine. *Neuroscience*, 46, 315-28.
- ROBERTSON, G. S., VINCENT, S. R. & FIBIGER, H. C. (1992) D1 and D2 dopamine receptors differentially regulate c-fos expression in striatonigral and striatopallidal neurons. *Neuroscience*, 49, 285-96.
- ROBERTSON, H. A., PAUL, M. L., MORATALLA, R. & GRAYBIEL, A. M. (1991) Expression of the immediate early gene c-fos in basal ganglia: induction by dopaminergic drugs. *Can J Neurol Sci*, 18, 380-3.
- ROBINSON, T. E. (1984) Behavioral sensitization: characterization of enduring changes in rotational behavior produced by intermittent injections of amphetamine in male and female rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 84, 466-75.
- ROBINSON, T. E. & BECKER, J. B. (1986) Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res*, 396, 157-98.

- ROBINSON, T. E. & BERRIDGE, K. C. (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18, 247-91.
- ROBINSON, T. E. & BERRIDGE, K. C. (2000) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, 95 Suppl 2, S91-117.
- ROBINSON, T. E. & BERRIDGE, K. C. (2001) Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 96, 103-14.
- ROBINSON, T. E. & BERRIDGE, K. C. (2003) Addiction. *Annu Rev Psychol*, 54, 25-53.
- ROBINSON, T. E. & FLAGEL, S. B. (2009) Dissociating the predictive and incentive motivational properties of reward-related cues through the study of individual differences. *Biol Psychiatry*, 65, 869-73.
- ROTH, R. M., BRUNETTE, M. F. & GREEN, A. I. (2005) Treatment of substance use disorders in schizophrenia: a unifying neurobiological mechanism? *Curr Psychiatry Rep*, 7, 283-91.
- RUPNIAK, N. M., HALL, M. D., MANN, S., FLEMINGER, S., KILPATRICK, G., JENNER, P. & MARSDEN, C. D. (1985) Chronic treatment with clozapine, unlike haloperidol, does not induce changes in striatal D-2 receptor function in the rat. *Biochem Pharmacol*, 34, 2755-63.
- SAHA, S., CHANT, D. & MCGRATH, J. (2007) A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64, 1123-31.

- SAHAKIAN, B. J. & ROBBINS, T. W. (1975) Potentiation of locomotor activity and modification of stereotypy by starvation in adomorphine treated rats. *Neuropharmacology*, 14, 251-7.
- SAHAKIAN, B. J., ROBBINS, T. W., MORGAN, M. J. & IVERSEN, S. D. (1975) The effects of psychomotor stimulants on stereotypy and locomotor activity in socially-deprived and control rats. *Brain Res*, 84, 195-205.
- SAINT-CYR, J. A., TAYLOR, A. E. & LANG, A. E. (1988) Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111 (Pt 4), 941-59.
- SAMAHA, A. N., RECKLESS, G. E., SEEMAN, P., DIWAN, M., NOBREGA, J. N. & KAPUR, S. (2008) Less is more: antipsychotic drug effects are greater with transient rather than continuous delivery. *Biol Psychiatry*, 64, 145-52.
- SAMAHA, A. N., SEEMAN, P., STEWART, J., RAJABI, H. & KAPUR, S. (2007) "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci*, 27, 2979-86.
- SANT, W. W., 3RD & ELLISON, G. (1984) Drug holidays alter onset of oral movements in rats following chronic haloperidol. *Biol Psychiatry*, 19, 95-9.
- SATO, M. (1986) Acute exacerbation of methamphetamine psychosis and lasting dopaminergic supersensitivity--a clinical survey. *Psychopharmacol Bull*, 22, 751-6.
- SAUNDERS, B. T. & ROBINSON, T. E. (2010) A cocaine cue acts as an incentive stimulus in some but not others: implications for addiction. *Biol Psychiatry*, 67, 730-6.

- SCHNEIER, F. R. & SIRIS, S. G. (1987) A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis*, 175, 641-52.
- SCHOENMAKERS, T., WIERS, R. W. & FIELD, M. (2008) Effects of a low dose of alcohol on cognitive biases and craving in heavy drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*, 197, 169-78.
- SCHOOLER, N. R. (2003) Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 16, 14-7.
- SCHOTTE, A., JANSSEN, P. F., GOMMEREN, W., LUYTEN, W. H., VAN GOMPEL, P., LESAGE, A. S., DE LOORE, K. & LEYSEN, J. E. (1996) Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)*, 124, 57-73.
- SCHULTZ, W. (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*, 80, 1-27.
- SCHULTZ, W. (2007) Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, 30, 259-88.
- SCHULTZ, W., STUDER, A., ROMO, R., SUNDSTROM, E., JONSSON, G. & SCARNATI, E. (1989) Deficits in reaction times and movement times as correlates of hypokinesia in monkeys with MPTP-induced striatal dopamine depletion. *J Neurophysiol*, 61, 651-68.
- SEDVALL, G., BJERKENSTEDT, L., LINDSTROM, L. & WODE-HELGODT, B. (1978) Clinical assessment of dopamine receptor blockade. *Life Sci*, 23, 425-9.

- SEE, R. E. (2002) Neural substrates of conditioned-cued relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav*, 71, 517-29.
- SEE, R. E. & ELLISON, G. (1990) Intermittent and continuous haloperidol regimens produce different types of oral dyskinesias in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 100, 404-12.
- SEE, R. E., KRUZICH, P. J. & GRIMM, J. W. (2001) Dopamine, but not glutamate, receptor blockade in the basolateral amygdala attenuates conditioned reward in a rat model of relapse to cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 154, 301-10.
- SEEGER, T. F. & GARDNER, E. L. (1979) Enhancement of self-stimulation behavior in rats and monkeys after chronic neuroleptic treatment: evidence for mesolimbic supersensitivity. *Brain Res*, 175, 49-57.
- SEEGER, T. F., THAL, L. & GARDNER, E. L. (1982) Behavioral and biochemical aspects of neuroleptic-induced dopaminergic supersensitivity: studies with chronic clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)*, 76, 182-7.
- SEEMAN, P. (1980) Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev*, 32, 229-313.
- SEEMAN, P., CHAU-WONG, M., TEDESCO, J. & WONG, K. (1975) Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 72, 4376-80.
- SEEMAN, P., CORBETT, R. & VAN TOL, H. H. (1997) Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D2 receptors or are selective for D4 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 16, 93-110; discussion 111-35.
- SEEMAN, P. & GRIGORIADIS, D. (1987) Dopamine receptors in brain and periphery. *Neurochem Int*, 10, 1-25.

- SEEMAN, P., KO, F. & TALLERICO, T. (2005a) Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry*, 10, 877-83.
- SEEMAN, P. & LEE, T. (1975) Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, 188, 1217-9.
- SEEMAN, P., LEE, T., CHAU-WONG, M. & WONG, K. (1976) Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261, 717-9.
- SEEMAN, P., MCCORMICK, P. N. & KAPUR, S. (2007) Increased dopamine D2(High) receptors in amphetamine-sensitized rats, measured by the agonist [(3)H](+)PHNO. *Synapse*, 61, 263-7.
- SEEMAN, P., SCHWARZ, J., CHEN, J. F., SZECHTMAN, H., PERREAULT, M., MCKNIGHT, G. S., RODER, J. C., QUIRION, R., BOKSA, P., SRIVASTAVA, L. K., YANAI, K., WEINSHENKER, D. & SUMIYOSHI, T. (2006) Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*, 60, 319-46.
- SEEMAN, P., WEINSHENKER, D., QUIRION, R., SRIVASTAVA, L. K., BHARDWAJ, S. K., GRANDY, D. K., PREMONT, R. T., SOTNIKOVA, T. D., BOKSA, P., EL-GHUNDI, M., O'DOWD B, F., GEORGE, S. R., PERREAULT, M. L., MANNISTO, P. T., ROBINSON, S., PALMITER, R. D. & TALLERICO, T. (2005b) Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 3513-8.

- SEMBA, J., SAKAI, M., MIYOSHI, R., MATAGA, N., FUKAMAUCHI, F. & KITO, S. (1996) Differential expression of c-fos mRNA in rat prefrontal cortex, striatum, N. accumbens and lateral septum after typical and atypical antipsychotics: an in situ hybridization study. *Neurochem Int*, 29, 435-42.
- SEMBA, J., SAKAI, M. W., SUHARA, T. & AKANUMA, N. (1999) Differential effects of acute and chronic treatment with typical and atypical neuroleptics on c-fos mRNA expression in rat forebrain regions using non-radioactive in situ hybridization. *Neurochem Int*, 34, 269-77.
- SERNYAK, M. J., LESLIE, D. & ROSENHECK, R. (2005) Predictors of antipsychotic medication change. *J Behav Health Serv Res*, 32, 85-94.
- SEVERSON, J. A., ROBINSON, H. E. & SIMPSON, G. M. (1984) Neuroleptic-induced striatal dopamine receptor supersensitivity in mice: relationship to dose and drug. *Psychopharmacology (Berl)*, 84, 115-9.
- SHAHAM, Y., SHALEV, U., LU, L., DE WIT, H. & STEWART, J. (2003) The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)*, 168, 3-20.
- SHALEV, U., GRIMM, J. W. & SHAHAM, Y. (2002) Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacol Rev*, 54, 1-42.
- SHANER, A., ECKMAN, T. A., ROBERTS, L. J., WILKINS, J. N., TUCKER, D. E., TSUANG, J. W. & MINTZ, J. (1995) Disability income, cocaine use, and repeated hospitalization among schizophrenic cocaine abusers--a government-sponsored revolving door? *N Engl J Med*, 333, 777-83.
- SHENG, M. & GREENBERG, M. E. (1990) The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron*, 4, 477-85.

- SHENTON, M. E., DICKEY, C. C., FRUMIN, M. & MCCARLEY, R. W. (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49, 1-52.
- SHERMAN, J. E., ROBERTS, T., ROSKAM, S. E. & HOLMAN, E. W. (1980) Temporal properties of the rewarding and aversive effects of amphetamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 13, 597-9.
- SIMON, H., SCATTON, B. & MOAL, M. L. (1980) Dopaminergic A10 neurones are involved in cognitive functions. *Nature*, 286, 150-1.
- SIRIS, S. G. (1990) Pharmacological treatment of substance-abusing schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 16, 111-22.
- SMELSON, D. A., LOSONCZY, M. F., DAVIS, C. W., KAUNE, M., WILLIAMS, J. & ZIEDONIS, D. (2002) Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry*, 47, 671-5.
- SMELSON, D. A., ZIEDONIS, D., WILLIAMS, J., LOSONCZY, M. F., STEINBERG, M. L. & KAUNE, M. (2006) The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol*, 26, 9-12.
- SMITH, R. C. & DAVIS, J. M. (1975) Behavioral supersensitivity to apomorphine and amphetamine after chronic high dose haloperidol treatment. *Psychopharmacol Commun*, 1, 285-93.
- SNYDER, S. H. (1980) Phencyclidine. *Nature*, 285, 355-6.

- SOKOLSKI, K. N., CUMMINGS, J. L., ABRAMS, B. I., DEMET, E. M., KATZ, L. S. & COSTA, J. F. (1994) Effects of substance abuse on hallucination rates and treatment responses in chronic psychiatric patients. *J Clin Psychiatry*, 55, 380-7.
- SPANO, P. F., GOVONI, S. & TRABUCCHI, M. (1978) Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 19, 155-65.
- SPYRAKI, C., FIBIGER, H. C. & PHILLIPS, A. G. (1982) Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. *Brain Res*, 253, 185-93.
- STEAD, J. D., CLINTON, S., NEAL, C., SCHNEIDER, J., JAMA, A., MILLER, S., VAZQUEZ, D. M., WATSON, S. J. & AKIL, H. (2006) Selective breeding for divergence in novelty-seeking traits: heritability and enrichment in spontaneous anxiety-related behaviors. *Behav Genet*, 36, 697-712.
- STEEN, R. G., MULL, C., MCCLURE, R., HAMER, R. M. & LIEBERMAN, J. A. (2006) Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 188, 510-8.

STEFANSSON, H., SIGURDSSON, E., STEINTHORSDOTTIR, V., BJORNSDOTTIR, S., SIGMUNDSSON, T., GHOSH, S., BRYNJOLFSSON, J., GUNNARSDOTTIR, S., IVARSSON, O., CHOU, T. T., HJALTASON, O., BIRGISDOTTIR, B., JONSSON, H., GUDNADOTTIR, V. G., GUDMUNDSDOTTIR, E., BJORNSSON, A., INGVARSSON, B., INGASON, A., SIGFUSSON, S., HARDARDOTTIR, H., HARVEY, R. P., LAI, D., ZHOU, M., BRUNNER, D., MUTEL, V., GONZALO, A., LEMKE, G., SAINZ, J., JOHANNESSEN, G., ANDRESSON, T., GUDBJARTSSON, D., MANOLESCU, A., FRIGGE, M. L., GURNEY, M. E., KONG, A., GULCHER, J. R., PETURSSON, H. & STEFANSSON, K. (2002) Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71, 877-92.

STEINER, H. & GERFEN, C. R. (1998) Role of dynorphin and enkephalin in the regulation of striatal output pathways and behavior. *Exp Brain Res*, 123, 60-76.

STELMACH, G. E., WORRINGHAM, C. J. & STRAND, E. A. (1986) Movement preparation in Parkinson's disease. The use of advance information. *Brain*, 109 (Pt 6), 1179-94.

STERN, Y., MAYEUX, R., ROSEN, J. & ILSO, J. (1983) Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: a deficit in sequential and predictive voluntary movement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46, 145-51.

STINUS, L., NADAUD, D., DEMINIERE, J. M., JAUREGUI, J., HAND, T. T. & LE MOAL, M. (1989) Chronic flupentixol treatment potentiates the reinforcing properties of systemic heroin administration. *Biol Psychiatry*, 26, 363-71.

STRAKOWSKI, S. M., SAX, K. W., SETTERS, M. J. & KECK, P. E., JR. (1996) Enhanced response to repeated d-amphetamine challenge: evidence for behavioral sensitization in humans. *Biol Psychiatry*, 40, 872-80.

- SUTTON, M. A. & BENINGER, R. J. (1999) Psychopharmacology of conditioned reward: evidence for a rewarding signal at D1-like dopamine receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 144, 95-110.
- SWAYZE, V. W., 2ND (1995) Frontal leukotomy and related psychosurgical procedures in the era before antipsychotics (1935-1954): a historical overview. *Am J Psychiatry*, 152, 505-15.
- SWERDLOW, N. R., VACCARINO, F. J., AMALRIC, M. & KOOB, G. F. (1986) The neural substrates for the motor-activating properties of psychostimulants: a review of recent findings. *Pharmacol Biochem Behav*, 25, 233-48.
- TADOKORO, S., OKAMURA, N., SEKINE, Y., KANAHARA, N., HASHIMOTO, K. & IYO, M. (2011) Chronic Treatment With Aripiprazole Prevents Development of Dopamine Supersensitivity and Potentially Supersensitivity Psychosis. *Schizophr Bull*.
- TANDON, R., NASRALLAH, H. A. & KESHAVAN, M. S. (2010) Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res*, 122, 1-23.
- TARZY, D. & BALDESSARINI, R. J. (1974) Behavioural supersensitivity to apomorphine following chronic treatment with drugs which interfere with the synaptic function of catecholamines. *Neuropharmacology*, 13, 927-40.
- TARZY, D. & BALDESSARINI, R. J. (1977) The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry*, 12, 431-50.
- TARZY, D. & BALDESSARINI, R. J. (2006) Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*, 21, 589-98.

- TAUSCHER, J., JONES, C., REMINGTON, G., ZIPURSKY, R. B. & KAPUR, S. (2002) Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Mol Psychiatry*, 7, 317-21.
- TAYLOR, J. R. & HORGER, B. A. (1999) Enhanced responding for conditioned reward produced by intra-accumbens amphetamine is potentiated after cocaine sensitization. *Psychopharmacology (Berl)*, 142, 31-40.
- TAYLOR, J. R. & ROBBINS, T. W. (1984) Enhanced behavioural control by conditioned reinforcers following microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*, 84, 405-12.
- TAYLOR, J. R. & ROBBINS, T. W. (1986) 6-Hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens, but not of the caudate nucleus, attenuate enhanced responding with reward-related stimuli produced by intra-accumbens d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 90, 390-7.
- THIERRY, A. M., TASSIN, J. P., BLANC, G. & GLOWINSKI, J. (1976) Selective activation of mesocortical DA system by stress. *Nature*, 263, 242-4.
- TIFFANY, S. T. & CARTER, B. L. (1998) Is craving the source of compulsive drug use? *J Psychopharmacol*, 12, 23-30.
- TREMBLAY, M., ROUILLARD, C. & LEVESQUE, D. (1999) Dopamine D3 receptor antisense administration reduces basal c-fos and NGFI-B mRNA levels in the rat forebrain. *Synapse*, 32, 51-7.
- TSUANG, J., MARDER, S. R., HAN, A. & HSIEH, W. (2002) Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse. *J Clin Psychiatry*, 63, 1180 -1.

- TURRONE, P., REMINGTON, G., KAPUR, S. & NOBREGA, J. N. (2003) Differential effects of within-day continuous vs. transient dopamine D2 receptor occupancy in the development of vacuous chewing movements (VCMs) in rats. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1433-9.
- USLANER, J. M., ACERBO, M. J., JONES, S. A. & ROBINSON, T. E. (2006) The attribution of incentive salience to a stimulus that signals an intravenous injection of cocaine. *Behav Brain Res*, 169, 320-4.
- USLANER, J. M., NORTON, C. S., WATSON, S. J., AKIL, H. & ROBINSON, T. E. (2003) Amphetamine-induced c-fos mRNA expression in the caudate-putamen and subthalamic nucleus: interactions between dose, environment, and neuronal phenotype. *J Neurochem*, 85, 105-14.
- VALADEZ, A. & SCHENK, S. (1994) Persistence of the ability of amphetamine preexposure to facilitate acquisition of cocaine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav*, 47, 203-5.
- VAN DER ZWAAL, E. M., LUIJENDIJK, M. C., ADAN, R. A. & LA FLEUR, S. E. (2008) Olanzapine-induced weight gain: Chronic infusion using osmotic minipumps does not result in stable plasma levels due to degradation of olanzapine in solution. *Eur J Pharmacol*, 585, 130-6.
- VANDERSCHUREN, L. J. & PIERCE, R. C. (2010) Sensitization processes in drug addiction. *Curr Top Behav Neurosci*, 3, 179-95.
- VANDERSCHUREN, L. J., SCHOFFELMEER, A. N., VAN LEEUWEN, S. D., HOF, L., JONKER, A. J. & VOORN, P. (2002) Compartment-specific changes in striatal neuronal activity during expression of amphetamine sensitization are the result of drug hypersensitivity. *Eur J Neurosci*, 16, 2462-8.

- VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S. & WANG, G. J. (2004) The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 47 Suppl 1, 3-13.
- WADDINGTON, J. L., CROSS, A. J., GAMBLE, S. J. & BOURNE, R. C. (1983) Spontaneous orofacial dyskinesia and dopaminergic function in rats after 6 months of neuroleptic treatment. *Science*, 220, 530-2.
- WADENBERG, M. L., KAPUR, S., SOLIMAN, A., JONES, C. & VACCARINO, F. (2000) Dopamine D2 receptor occupancy predicts catalepsy and the suppression of conditioned avoidance response behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 150, 422-9.
- WADENBERG, M. L., SALMI, P., JIMENEZ, P., SVENSSON, T. & AHLENIUS, S. (1996) Enhancement of antipsychotic-like properties of the dopamine D2 receptor antagonist, raclopride, by the additional treatment with the 5-HT2 receptor blocking agent, ritanserin, in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol*, 6, 305-10.
- WADENBERG, M. L., SOLIMAN, A., VANDERSPEK, S. C. & KAPUR, S. (2001) Dopamine D(2) receptor occupancy is a common mechanism underlying animal models of antipsychotics and their clinical effects. *Neuropsychopharmacology*, 25, 633-41.
- WANG, T. Y., LEE, S. Y., CHEN, S. L., CHEN, S. H., CHU, C. H., HUANG, S. Y., TZENG, N. S., CHANG, Y. H., WANG, C. L., LEE, I. H., YEH, T. L., YANG, Y. K. & LU, R. B. (2011) The aldehyde dehydrogenase 2 gene is associated with heroin dependence. *Drug Alcohol Depend*.
- WARD, K. E., FRIEDMAN, L., WISE, A. & SCHULZ, S. C. (1996) Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res*, 22, 197-213.

- WEINBERGER, D. R. (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 660-9.
- WEINBERGER, D. R., EGAN, M. F., BERTOLINO, A., CALLICOTT, J. H., MATTAY, V. S., LIPSKA, B. K., BERMAN, K. F. & GOLDBERG, T. E. (2001) Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50, 825-44.
- WEINER, D. M., LEVEY, A. I., SUNAHARA, R. K., NIZNIK, H. B., O'DOWD, B. F., SEEMAN, P. & BRANN, M. R. (1991) D1 and D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 1859-63.
- WEISS, F., MALDONADO-VLAAR, C. S., PARSONS, L. H., KERR, T. M., SMITH, D. L. & BEN-SHAHAR, O. (2000) Control of cocaine-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats: effects on recovery of extinguished operant-responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 4321-6.
- WIKLER, A. (1973) Dynamics of drug dependence. Implications of a conditioning theory for research and treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 28, 611-6.
- WINDER, D. G., EGLI, R. E., SCHRAMM, N. L. & MATTHEWS, R. T. (2002) Synaptic plasticity in drug reward circuitry. *Curr Mol Med*, 2, 667-76.
- WISE, R. A. (2004) Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 5, 483-94.
- WISE, R. A. & BOZARTH, M. A. (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*, 94, 469-92.
- WISE, R. A. & ROMPRE, P. P. (1989) Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol*, 40, 191-225.

- WISE, R. A., WANG, B. & YOU, Z. B. (2008) Cocaine serves as a peripheral interoceptive conditioned stimulus for central glutamate and dopamine release. *PLoS One*, 3, e2846.
- WOOLVERTON, W. L. (1986) Effects of a D1 and a D2 dopamine antagonist on the self-administration of cocaine and piribedil by rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav*, 24, 531-5.
- WOOLVERTON, W. L., GOLDBERG, L. I. & GINOS, J. Z. (1984) Intravenous self-administration of dopamine receptor agonists by rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, 230, 678-83.
- WYATT, R. J., ALEXANDER, R. C., EGAN, M. F. & KIRCH, D. G. (1988) Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it? *Schizophr Res*, 1, 3-18.
- WYNN, J. K., DAWSON, M. E., SCHELL, A. M., MCGEE, M., SALVESON, D. & GREEN, M. F. (2004) Prepulse facilitation and prepulse inhibition in schizophrenia patients and their unaffected siblings. *Biol Psychiatry*, 55, 518-23.
- YIN, H. H., KNOWLTON, B. J. & BALLEINE, B. W. (2004) Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *Eur J Neurosci*, 19, 181-9.
- YUNG, A. R. & MCGORRY, P. D. (1996) The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*, 22, 353-70.
- ZAKZANIS, K. K. & HANSEN, K. T. (1998) Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res*, 32, 201-6.

- ZETTERSTROM, R. H., WILLIAMS, R., PERLMANN, T. & OLSON, L. (1996) Cellular expression of the immediate early transcription factors Nurr1 and NGFI-B suggests a gene regulatory role in several brain regions including the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res Mol Brain Res*, 41, 111-20.
- ZHANG, J. Y., KOWAL, D. M., NAWOSCHIK, S. P., LOU, Z. & DUNLOP, J. (2006) Distinct functional profiles of aripiprazole and olanzapine at RNA edited human 5-HT_{2C} receptor isoforms. *Biochem Pharmacol*, 71, 521-9.
- ZHU, Z. H., WANG, B. R., TAN, Q. R., DUAN, X. L., KUANG, F., XU, Z. & JU, G. (2006) Effects of water restrictions on the physiological parameters, psychological behavior and brain c-Fos expression in rats. *Neurosci Bull*, 22, 144-50.
- ZIEDONIS, D. M., SMELSON, D., ROSENTHAL, R. N., BATKI, S. L., GREEN, A. I., HENRY, R. J., MONTOYA, I., PARKS, J. & WEISS, R. D. (2005) Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. *J Psychiatr Pract*, 11, 315-39.
- ZIMMET, S. V., STROUS, R. D., BURGESS, E. S., KOHNSTAMM, S. & GREEN, A. I. (2000) Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol*, 20, 94-8.
- ZUBIN, J. & SPRING, B. (1977) Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86, 103-26.
- ZVEZDOCHKINA, N. V., MURANOVA, L. N., ANDRIANOV, V. V., ARKHIPOVA, S. S., GAINUTDINOV KH, L., GOLUBEV, A. I. & PLESHCHINSKII, I. N. (2006) Locomotor responses and neuron excitability in conditions of haloperidol blockade of dopamine in invertebrates and vertebrates. *Neurosci Behav Physiol*, 36, 21-7.