AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Nancy-Université
Université Henri Poincaré

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Université Henri Poincaré-Nancy I
ECOLE DOCTORALE BioSE
(ED n° 0266 Biologie-Santé-Environnement)

Thèse
Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARE
Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par Jérôme LEROND

Système sérotoninergique 5-HT_{1A} et schizophrénie : Etude par tomographie par émission de positons au p-[^{18}F]MPPF chez des patients schizophrènes traités par antipsychotiques

Date de soutenance : le 15 novembre 2011

Membres du jury :

- Rapporteurs : Pr Emmanuel HAFFEN, PU-PH Université de Franche-Comté, Besançon
  Dr Dominique SAPPEY-MARINIER M.D., U630 Inserm-Université Claude Bernard-Lyon I

- Examinateurs : Pr Raymund SCHWAN, PU-PH, Laboratoire IADI, Nancy Université, directeur de thèse
  Pr Marc BRAUN, PU-PH, Laboratoire IADI, Nancy Université, co-directeur de thèse
  Dr Louis MAILLARD, service de Neurologie, CHU de Nancy

- Membre invité : Mme Amélie LOTHE, PhD, Inserm U1028 et CNRS (UMR 5292), Institut des Neurosciences, Université Claude Bernard-Lyon I

Laboratoire d'accueil :
UMR S 947 : Imagerie adaptative, diagnostique et interventionnelle (IADI)
Responsable : Pr J. Felblinger
Tour Drouet
CHU de Nancy Brabois 54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy

Thèse réalisée en cotutelle dans les équipes d'accueil:

- EA 4166 : (EA) 4166 : « Vulnérabilité à la Schizophrénie : des bases neurobiologiques à la thérapeutique » dirigée par le Pr.d'Amato, Centre Hospitalier Le Vinatier, 95 Bld Pinel, 69677 BRON CEDEX, Université Claude Bernard, Lyon I.

- UMR S 947 : Imagerie adaptative, diagnostique et interventionnelle (IADI), responsable : Pr J. Felblinger ; Université Henri Poincaré-INSERM (ERI 13) CHU de Nancy Brabois, Tour Drouet 4ème étage, 54511 Vandoeuvre lès Nancy Cedex.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en tout premier lieu mon directeur de thèse, le Professeur Raymund SCHWAN, sans l'aide de qui je n'aurais pu terminer mes travaux. Je le remercie tout particulièrement de m'avoir permis de m'intégrer rapidement au sein de son laboratoire après mon départ de LYON.

Je remercie aussi le Professeur Jacques FELBLINGER, de m'avoir accueilli en cours de thèse dans son laboratoire, dans des conditions qui étaient pour moi difficiles. Sans son aide, je n'aurais pas pu conclure mon travail.

Je tiens à remercier également le Professeur Marc BRAUN, qui a accepté avec gentillesse d'être co-directeur de cette thèse.

Je remercie également les rapporteurs de mes travaux, le Professeur Emmanuel HAFFEN, qui a accepté avec enthousiasme ce travail, et le Docteur Dominique SAPPEY-MARINIER qui m'a fait l'honneur d'accepter d'examiner mon travail.

Un grand merci aussi au Professeur Louis MAILLARD d'avoir accepté d'être un des examinateurs de ma thèse.

Un grand merci aussi à Mademoiselle Amélie LOTHE, qui m'a formé aux techniques de la tomographie par émission de positons, d'abord pendant mon Master-Recherche, puis pendant toutes ces années de thèse. Une bonne partie des données de mes travaux sont issus de son activité au sein du CERMEP.

Un grand merci aussi au Docteur Carolina CIUMAS pour son aide lors des calculs Voxel-Based Morphometery.

Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement le Professeur Mohamed SAOUD qui pendant mon internat et mon clinicat m'a initié à la problématique des troubles cognitifs dans la schizophrénie. C'est sous sa direction que j'ai débuté ces travaux de thèse et je l'en remercie encore.

Je remercie toute l'équipe du CERMEP pour son aide et son accueil bienveillant.

Je remercie enfin mon épouse Sandrine pour son soutien pendant toutes ces années.

TABLE DES MATIERES

Introduction générale et objectifs de nos travaux 9

Chapitre I : Conception actuelle de la schizophrénie 13

I.1. Définition et rappel historique 14

I 2. Epidémiologie 15

I.3.Aspects cliniques 15

-Le modèle « dimensionnel » 16

-Formes cliniques 19

I.4. Aspects évolutifs 20

I.5.Etiopathogénie 21

I.6.Aspects neurobiologiques 23

I.7.Prise en charge thérapeutique. 27

-Les traitements biologiques 28

-La prise en charge psychologique 32

-La prise en charge sociale 33

Chapitre II : Sérotonine et schizophrénie 34

II.1.Rappels généraux sur la sérotonine 35

II.1.1. Historique 35

II.1.2.Localisation cérébrale 36

II.1.3.Récepteurs et mécanismes d'action 37

II.1.4. Effets biologiques 38

II.1.5. Sérotonine et pathologies psychiatriques 38

II.2.Implication de la sérotonine dans la schizophénie 39

II.2.1.Implicaion des récepteurs 5-HT_{2A} 40

II.2.2.Implication des récepteurs 5-HT_{1A} 40

a) Mécanismes d'action 41

b) Localisation neuroanatomique 42

c) Relations avec la Dopamine 43

d) Relations avec le Glutamate 43

e) Relations avec l'Acétylcholine 44

II.2.2.2.Système sérotoninergique 5-HT_{1A} et schizophrénie 44

Chapitre III. Développement de nos travaux : Taux d'occupation des récepteurs 5-HT1A mesuré par tomographie par émission de positons au p-[^{18}F]MPPF chez des patients schizophrènes traités par antipsychotique

47

III.1 Méthodes d'exploration du système sérotoninergique 5-HT1A 48
III.2 Matériels et Méthodes 59
III.2.1. Contraintes et problèmes des examens TEP dans la schizophrénie 59
III.2.2. Recrutement des patients et des témoins 60
III.3 Protocole d'étude 65
III.3.1. Déroulement du protocole 65
III.3.2. IRM 66
III.3.3. Analyse VBM 66
III.3.4. Procédure TEP 68
III.4 Résultats 83
III.4.1. Données cliniques 83
III.4.2. Résultats de l'analyse VBM 86
III.4.3. Résultats des analyses de valeurs de BP_{ND} 90
III.4.4. Résultats des analyses par ROI 90
III.4.5. Résultats des analyses voxel par voxel 91
III.5 Discussion 95
III.6.Conclusions et perspectives 103

Chapitre IV : Annexes 104

Chapitre V : Bibliographie 107

Liste des abréviations

- AADC : L-amino acid décarboxylase
- ADG : antipsychotiques de 2ème génération
- AMPA : a-amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole
- AMPc : adénosine monophosphate cyclique
- ANCOVA : analyse de covariance
- APG : antipsychotiques de 1ère génération
- ATG : antipsychotiques de 3ème génération
- BHE : barrière hémato-encéphalique
- BP : *binding potential* : potentiel de liaison du radioligand sur le récepteur
- Bq : Becquerel
- CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales
- CERMEP-Imagerie du vivant : Centre d'Etude et de Recherche Multimodal et Pluridisciplinaire en imagerie du vivant, à Lyon
- 5-HIAA : acide-5-hydroxyindolacétique
- 5-HT: 5-hydroxytryptamine ou sérotonine
- 5-HTP : 5-hydroxytryptophane
- CPF : cortex préfrontal
- CSR: Conseil Scientifique de la Recherche (CH Le Vinatier)
- DLPFC : cortex préfrontal dorsolatéral
- DSM-IV: Diagnostic and statistical Manual of mental disorders, 4éme édition
- ECT : électroconvulsivothérapie
- GABA: acide γ-amino-butyrique
- GAD : Glutamic Acid Decarboxylase
- GPCR : "G protein coupled receptors" en anglais (récepteurs couplés aux protéines G)
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

- ISRS : Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine
- KA : récepteur kaïnate
- Kd : constante d'association à l'équilibre
- Ki : constante d'inhibition à l'équilibre
- LCR : liquide céphalo-rachidien
- LSD : acide lysergique diéthylamide
- MEG : MagnétoEncéphaloGraphie
- NA : noradrénaline
- NL : neuroleptique
- NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- NRD : Noyaux du raphé dorsal
- OFC : cortex orbitofrontal
- PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale
- PCP : phencyclidine
- p-[^{18}F]MPPF : [^{18}F]-(2'-Methoxyphenyl-(N-2"-pyridinyl)-p-Fluoro-benzamido-ethyl-piperazine marqué au fluor 18
- p-MPPI : phényl-piperazine iodée
- p-MPPF : fluorobenzamido[ethyl]piperazine
- ROI: Region Of Interest : analyse par région d'intérêt
- rTMS : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée
- SB : substance blanche
- SD : standard deviation : écart-type
- SG : substance grise
- SNC : système nerveux central
- SPM: Statistical Parametrical Mapping, logiciel d'analyse statistique paramétrique
- SRTM : Simple Reference Tissu Model
- TAC : courbe temps-activité
- TdE: Théorie de l'Esprit - Theory of Mind (ToM)

- TEMP : Tomographie par émission de simples photons (ou Single-photon emission computed tomography: SPECT en anglais)
- TEP : tomographie par émission de positons
- TOC : Trouble Obsessionnel et Compulsif
- TPH : tryptophane hydroxylase
- VBM : Voxel-Based Morphometry

Introduction générale et objectifs de nos travaux:

La schizophrénie est une pathologie exclusivement humaine qui affecte les fonctions supérieures du cerveau et se caractérise essentiellement par des troubles du comportement. Ceux-ci sont principalement représentés par la présence d'hallucinations (en particulier auditives), de délire, d'une dissociation mentale et d'affects émoussés ou inappropriés.

Chez le patient schizophrène, l'ensemble de ces symptômes se traduit au niveau clinique par un comportement bizarre ou inadapté. La prévalence de la maladie dans la population générale est estimée à environ 1%, ce qui représente plus de 600 000 patients en France.

La schizophrénie représente donc un problème majeur de Santé Publique en raison des troubles du comportement et des conduites qu'elle engendre :

- Une prévalence élevée des suicides : environ 10% des patients schizophrènes meurent de suicide (Nyman & Jonsson, 1986; Meltzer, 1998).
- Une comorbidité importante avec les conduites toxicomaniaques : on estime qu'environ 47% des patients schizophrènes ont présenté au cours de leur vie un épisode d'abus ou une dépendance à l'alcool ou à une drogue (Regier *et al.*, 1990).
- Un risque accru de comportements hétéroagressifs (pour revue (Fazel *et al.*, 2009).

L'origine de la maladie est complexe. Elle associe des anomalies structurelles (anomalies de migration neuronale dans certaines régions cérébrales par exemple) et des anomalies fonctionnelles, représentées en particulier par des perturbations de la transmission de plusieurs neuromédiateurs. C'est sur ce dernier point que les médicaments essaient d'agir.

L'apparition des traitements neuroleptiques au début des années 1950 a permis de limiter la durée des internements des patients, mais leur prise en charge reste cependant très lourde. Elle nécessite un suivi psychiatrique chronique avec souvent de nombreuses hospitalisations, pour des résultats à long terme encore imparfaits (seulement 20% des malades exercent une activité professionnelle).

La découverte ces dernières décennies de médicaments antipsychotiques de nouvelle génération a permis d'envisager des progrès dans la prise en charge thérapeutique des malades.

Une des raisons invoquées pour expliquer l'efficacité et la tolérance accrues de ces nouveaux médicaments, est le profil réceptologique complexe de ces molécules, en comparaison avec l'action antidopaminergique « pure » des neuroleptiques classiques.

En particulier, l'implication du système sérotoninergique dans la schizophrénie (la sérotonine avait jusqu'alors suscité l'attention des psychiatres pour son rôle dans les troubles de l'humeur et la dépression), semble être, depuis ces dernières années, une voie de recherche prometteuse pour la mise au point de nouveaux traitements antipsychotiques.

Il existe plusieurs sous-types de récepteurs à la sérotonine, et les récepteurs 5-HT_{1A} focalisent actuellement l'attention des chercheurs en raison de plusieurs facteurs.

Premièrement, des études autoradiographiques *post mortem* réalisées chez des patients schizophrènes ont montré une augmentation importante de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} au niveau du cortex préfrontal (CPF) comparés aux témoins.

Deuxièmement, les médicaments possèdant une action agonsite 5-HT_{1A} (dont certains antispychotiques) améliorent de manière significative les fonctions cognitives des patients schizophrènes. Cette dernière donnée est d'autant plus importante que les troubles cognitifs sont considérés par de nombreux auteurs comme faisant partie du « noyau dur » de la maladie schizophrénique.

L'exploration *in vivo* du système sérotoninergique 5-HT_{1A} chez les patients schizophrènes reste compliquée et utilise la technique de la tomographie par émission de positons (TEP). D'une part la littérature dans ce domaine reste pauvre (à peine 6 références) et les résultats des études sont très hétérogènes voire contradictoires. D'autre part, le radioligand utilisé jusqu'aujourd'hui, le WAY, ne permet pas la réalisation d'études de compétition entre le radiotraceur et la sérotonine endogène du fait de sa très grande affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

C'est pourquoi l'intérêt des radiochimistes s'est porté sur de nouveaux dérivés présentant une bonne sélectivité et une affinité moyenne pour les récepteurs 5-HT_{1A}, comme le p-[^{18}F]MPPF.

Les premières études de bio-distribution de ce traceur ont été réalisées par les équipes du CERMEP-Imagerie du vivant de Lyon, et ont donné des résultats conformes à la répartition cérébrale connue des récepteurs 5-HT_{1A}.

Présentation de notre travail :

- **Origine du projet :**

En tant que membre depuis 2006 de l'Equipe d'Accueil 4166 de l'Université Lyon 1 « Vulnérabilité à la schizophrénie: des bases neurobiologiques à la thérapeutique » dirigée par le Pr T. d'Amato, nous avons été amené à nous intéresser aux bases neurobiologiques des troubles cognitifs rencontrés dans la schizophrénie. Depuis le début des années 2000, de nombreux travaux ont montré l'implication de la sérotonine, et en particulier des récepteurs 5-HT_{1A} dans la physiopathologie de ces troubles. La volonté de l'EA 4166 de développer des études d'imagerie chez des patients schizophrènes, nous a amené à prendre contact avec le CERMEP-Imagerie du vivant (Centre d'Etude et de Recherche Multimodal et Pluridisciplinaire en imagerie du vivant) situé sur le site du Groupement Hospitalier Est à Lyon. Ce centre venait de développer, en collaboration avec le Centre de Recherches du Cyclotron (CRC) de Liège, un des radiotraceurs les plus originaux de sa catégorie, le p-[^{18}F]MPPF, qui permet l'exploration des récepteurs 5-HT_{1A} *in vivo*. Le projet d'utiliser ce nouveau radioligand chez nos patients schizophrènes a donc vu jour. Dans ce cadre, nous avons pu bénéficier de l'expérience de nos confrères neurologues de l'Equipe d'Accueil 1880 dirigée par les Prs Mauguière et Ryvlin. En effet, cette équipe avait déjà une bonne expérience de l'utilisation du p-[^{18}F]MPPF dans différents protocoles de recherches (concernant les épilepsies partielles pharmaco-résistantes ou la migraine par exemple).

L'objectif de nos travaux a été d'explorer le système sérotoninergique 5-HT_{1A} de patients schizophrènes traités par des médicaments antipsychotiques (avec ou sans action agoniste 5-HT_{1A}), afin de mieux comprendre et de préciser l'implication de ces récepteurs dans la physiopathologie de maladie.

Ce travail comprend 4 parties.

Nous commencerons tout d'abord par faire une synthèse des dernières données scientifiques concernant la schizophrénie, en abordant en particulier les aspects cliniques, évolutifs, les facteurs étiopathogéniques et les grandes lignes de la prise en charge thérapeutique (chapitre I). Nous étudierons ensuite (chapitre II) les différents éléments suggérant une implication du système sérotoninergique dans la physiopathologie de la maladie. Après avoir passé en revue les aspects biochimiques, neuroanatomiques et réceptologiques de la sérotonine, le rôle des récepteurs 5-HT_{1A} dans la physiopathologie de la maladie sera discuté.

Le chapitre III sera consacré à nos travaux débutés au sein de l'Equipe d'Accueil 4166 de l'Université Lyon 1 et poursuivis à Nancy à l'UMR 947: Imagerie adaptative, diagnostique et interventionnelle (IADI) du Pr J. Felblinger. Ces travaux s'intéressent à l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) de la neurotransmission sérotoninergique 5-HT_{1A} dans la schizophrénie. Le paragraphe « Matériels et Méthodes » décrira le recrutement des patients et des témoins et le déroulement du protocole : examens IRM, TEP, analyse VBM.

Ensuite, les résultats seront présentés puis discutés selon les hypothèses de travail.

Enfin, le chapitre III.6 permettra de conclure et de discuter des différentes perspectives thérapeutiques que les résultats de nos travaux permettent d'envisager.

CHAPITRE I

Conception actuelle de la schizophrénie

I.1 Définition et rappel historique:

- **Définition :**

La schizophrénie est une pathologie exclusivement humaine qui affecte les fonctions supérieures du cerveau et se caractérise par une perturbation de la vie psychique et du rapport à la réalité du

patient. Ces troubles sont principalement représentés par la présence d'hallucinations (en particulier auditives), de délire, d'une dissociation mentale et d'affects émoussés ou inappropriés. Chez le patient schizophrène, l'ensemble de ces symptômes se traduit au niveau clinique par un comportement bizarre ou inadapté.

- **<u>Rappel historique :</u>**

La maladie est probablement aussi ancienne que l'Humanité. Celse, au premier siècle de notre ère, décrivait déjà une « espèce de démence, très longue et qui n'est point un obstacle à la vie du malade, si ce ne sont des fantaisies qui frappent son imagination,…il est important aussi d'examiner si le malade *rit sans objet*, ou s'il est triste ou abandonné ».

Il faudra attendre le XIXème siècle et la naissance de la Psychiatrie, pour avoir une ébauche de classification des troubles psychiques. En 1852, Bénédict Augustin Morel utilise le terme de *démence précoce* pour qualifier ce que William Cullen appelait en 1769 *stupidité acquise*. Kraeplin, en 1898, conserve la dénomination de *démence précoce* en insistant sur deux aspects fondamentaux de la maladie : l'émergence de la maladie à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte et l'importance des troubles cognitifs. Il en profite pour rassembler sous ce terme trois tableaux cliniques devenus classiques : l'hébéphrénie, la catatonie et la démence paranoïde.

Mais c'est en 1911 qu'apparaît pour la première fois le néologisme de ***schizophrénie***; du grec *schizein* (fendre, diviser) et de *phrên* (esprit, âme), employé par Bleuler dans son « traité de Psychiatrie », afin de souligner la dissociation des fonctions psychiques.

L'essor de la psychanalyse dans la première moitié du XXème siècle va rattacher au niveau théorique la schizophrénie au concept des « *psychoses* », c'est-à-dire à des troubles psychopathologiques liés à une désorganisation du Moi, en opposition au concept de *névrose*.

Dans la deuxième moitié du XXème siècle, afin de préciser le diagnostic mais aussi d'harmoniser les concepts des différentes écoles de pensée, plusieurs systèmes diagnostiques à vocation universelle ont été proposés, dont les plus utilisés sont le « Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association » (DSM) et la Classification Internationale des Maladies de l'OMS (CIM). Actuellement, la IVème édition révisée du DSM (DSM-IV-TR) (American

Psychiatric Association & American Psychiatric Association, 1994) et la CIM-10 (santé, 1992) servent de référence et ont permis de définir un ensemble de symptômes objectifs qui permettent une définition clinique plus rigoureuse qu'auparavant.

I.2. Epidémiologie :

La prévalence de la maladie (c'est-à-dire le nombre de personnes atteintes dans une population) au cours de la vie entière oscille selon les études de 0,3 à 0,7 % de la population (Saha *et al.*, 2005). Il n'y a pas de différence significative entre les différents pays étudiés, ni en ce qui concerne le mode de vie (rural ou urbain). Les personnes immigrées ont néanmoins 4 fois plus de risque d'être atteint de schizophrénie que les populations autochtones (McGrath *et al.*, 2004).
La schizophrénie débute le plus souvent à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte (entre 15 et 25 ans chez l'homme, et entre 25 et 35 ans chez la femme) et touche de manière pratiquement égale les deux sexes (Jablensky, 2000).

I.3. Aspects cliniques :

Le problème du diagnostic de la schizophrénie doit faire envisager trois faits importants :
- Le diagnostic de la maladie est essentiellement clinique.
- La schizophrénie n'est probablement pas un trouble unitaire, et on devrait plutôt parler de *schizophrénies* ou de troubles appartenant au *spectre* de la schizophrénie.
- Les critères diagnostiques actuels sont arbitraires et seront probablement amenés à évoluer lorsque notre compréhension de la maladie sera meilleure.

Au niveau de la nosographie, l'approche catégorielle qui prévaut classiquement en médecine, a été peu à peu remplacée depuis une quinzaine d'années, par une approche *dimensionnelle*.

- ***Le modèle « dimensionnel »*** (Lindenmayer *et al.*, 1995; Nakaya *et al.*, 1999; Lançon *et al.*, 2000).

La conception actuelle de la maladie envisage la schizophrénie comme étant la synthèse de cinq « dimensions » cliniques qui peuvent s'associer les unes aux autres et ainsi rendre compte de la richesse et de la complexité des tableaux cliniques rencontrés en pratique clinique.
On distingue donc trois dimensions majeures, représentant le « noyau dur » de la maladie, que sont les dimensions positive, négative et la désorganisation cognitive ; et deux dimensions mineures : impulsivité/excitation et anxiété/dépression.

a) Une dimension « positive » ou productive **:**
Les symptômes positifs correspondent à la présence de comportements ou de phénomènes psychiques habituellement absents chez un individu normal. Ils peuvent comprendre :
- un syndrome délirant où les mécanismes hallucinatoires, interprétatifs ou imaginatifs sont en général intriqués. Les thèmes délirants sont très polymorphes : mystiques, de persécution (paranoïde), de grandeur (mégalomanie), de transformation corporelle (dysmorphophobie)…
- des hallucinations : principalement auditives (les patients « entendent des voix ») mais aussi olfactives, cénesthésiques et plus rarement visuelles.
- enfin, on peut y inclure le syndrome d'automatisme mental associant un écho de la pensée, des pensées imposées : le sujet ressent ses idées ou ses sentiments comme lui étant imposés par une entité extérieure (syndrome d'influence), un vol de la pensée ou des commentaires des actes.

b) Une dimension « négative » ou déficitaire :
Les symptômes négatifs correspondent à l'absence de comportements présents normalement chez l'individu sain.
Ils sont représentés par :
- une inhibition psychomotrice pouvant aller jusqu'à l'isolement social voire au retrait autistique,
- un émoussement affectif (c'est-à-dire un appauvrissement de la gamme et de l'intensité de l'expression des émotions),
- une aboulie (défaillance partielle ou complète de la volonté, dont la traduction est l'impossibilité ou bien la difficulté de prendre des décisions),

- une anhédonie (perte de la capacité à ressentir du plaisir),
- une apathie (indifférence affective se traduisant par une disparition de l'initiative et de l'activité),
- une incurie (manque total de soin de soi et d'hygiène).

c) Une dimension « désorganisation cognitive »

qui comprend :

- des troubles du cours et du contenu de la pensée associant un relâchement des associations logiques, des barrages, un appauvrissement des idées, une altération du système logique (rationalisme morbide) et des capacités d'abstraction ;
- des troubles du langage associant un maniérisme, des néologismes (schizophrasie) ou des rires immotivés ;
- des troubles de l'attention, du traitement de l'information et des fonctions exécutives ;
- des affects inadéquats (discordance affective).

d) Une dimension « impulsivité-excitation » :

qui se caractérise pas des actes peu ou pas réfléchis et de prises de risques inadaptées à l'environnement ou au contexte social.

e) Une dimension « anxiété-dépression » :

On note en effet la présence fréquente d'épisodes dépressifs qui peuvent survenir à différents moments de l'évolution de la maladie et/ou par la présence de troubles anxieux récurrents avec des angoisses dites « psychotiques » (de dépersonnalisation ou de déréalisation).

Les trois premières dimensions (positive, négative et désorganisation cognitive) sont présentes dans les formes typiques de schizophrénie.

Les deux dernières (impulsivité-excitation et anxiété-dépression) seraient communes aux maladies du spectre bipolaire et expliqueraient l'existence de formes « frontières » (regroupées sous le terme de troubles schizo-affectifs) entre la schizophrénie et le trouble bipolaire (Figure 1).

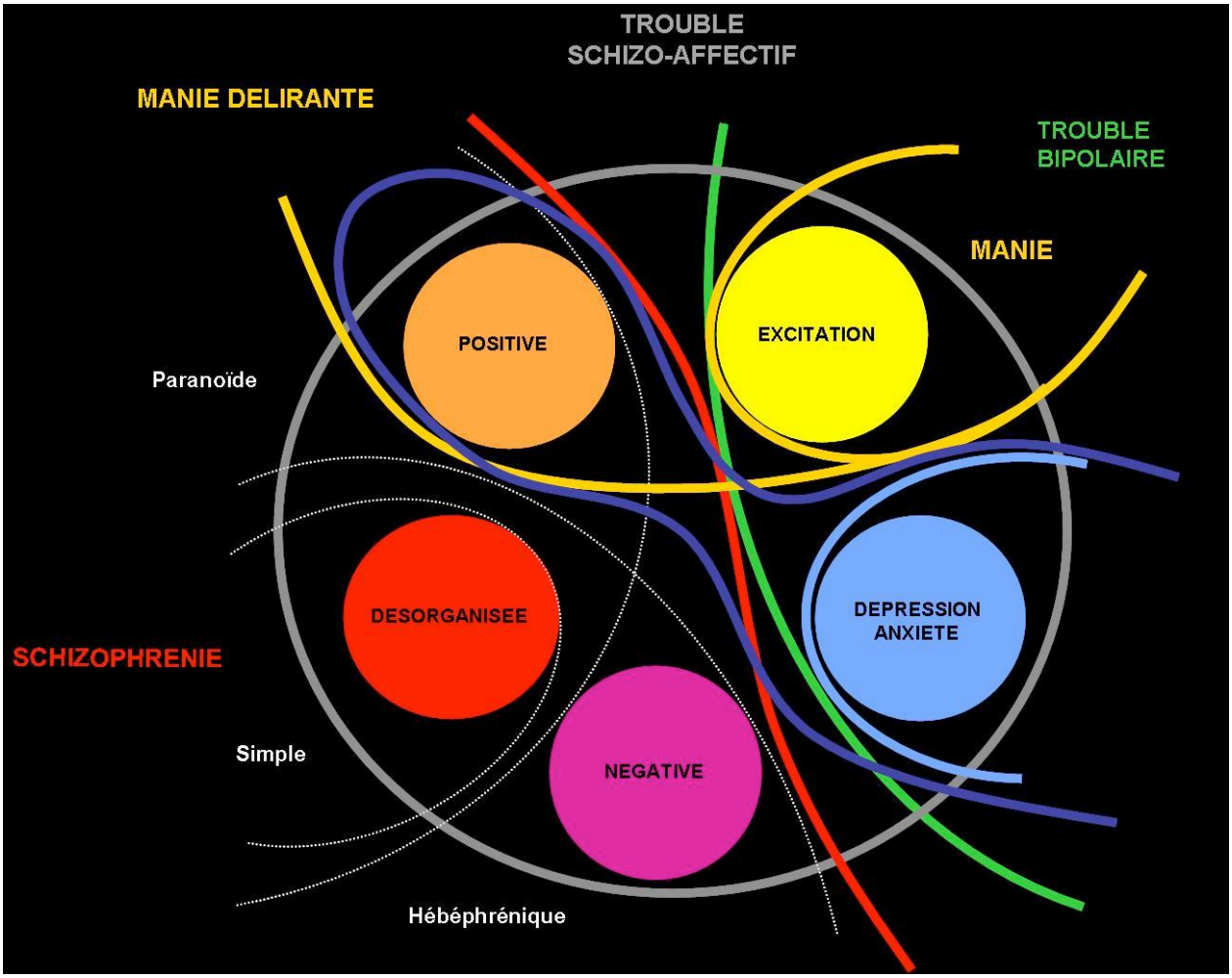


Figure 1 : le modèle dimensionnel de la schizophrénie : (d'après d'Amato & Saoud, 2006)

- *Formes cliniques*

Le DSM-IV reconnaît actuellement 5 sous-types de schizophrénie :

- **La forme paranoïde**, forme clinique la plus fréquente, où les symptômes délirants et hallucinatoires sont présents et plus marqués que les autres symptômes.

- **La forme désorganisée (ou hébéphrénique)** : les symptômes négatifs et les troubles cognitifs prédominent. Elle représente environ 20% des cas.

- **La forme catatonique**, quand le tableau clinique est dominé par la présence de troubles moteurs (baisse marquée de la réactivité à l'environnement, maintien des postures…). Elle est de plus en plus rare.

- **La forme indifférenciée**, catégorie par « défaut », lorsque le schizophrène ne répond pas aux critères du type paranoïde, désorganisé ou catatonique.

- **La forme résiduelle**, présence de symptômes schizophréniques durables (par exemple symptômes du registre négatif) mais sous une forme atténuée (absence d'idées délirantes manifestes ou d'hallucinations).

I.4. Aspects évolutifs de la maladie :

Depuis quelques années, différents auteurs se sont intéressés au génie évolutif de la schizophrénie, et ils ont décrit 4 phases distinctes (Walker *et al.*, 2004; Lieberman, 2006) :

- **la phase prémorbide** : le tableau clinique est normal et évolue de la naissance à l'apparition des premiers signes précurseurs.

- **la phase prodromique**, qui commence à l'apparition des premiers signes précurseurs (le plus souvent représentés par des comportements bizarres et des symptômes négatifs dont le degré d'expression est faible) jusqu'à l'apparition du premier épisode caractéristique. La phase prodromique représente un *continuum* à l'intérieur duquel les symptômes négatifs apparaissent et vont progressivement s'intensifier. La durée de cette phase est en moyenne de 5 ans (Figure 2)

- **la phase symptomatique** qui débute par le premier épisode avec la présence de signes psychotiques francs. On en distingue deux sortes : à mode d'entrée aigu (bouffée délirante) et à mode d'entrée insidieux ("l'hébéphrénisation"). Dans ce cas, les premiers signes apparaissent dès le début de l'adolescence, parfois même avant, sans qu'il n'y ait d'antécédent spectaculaire dans

l'enfance. L'adolescent est taciturne, se désintéresse de ses études et peut s'installer dans des conduites toxicomaniaques.

Enfin, on peut aussi rencontrer un mode d'entrée sous une séméiologie d'emprunt (par exemple lors de troubles de l'humeur atypiques).

- la phase de rémission, plus ou moins complète, caractérisée par la persistance de symptômes résiduels.

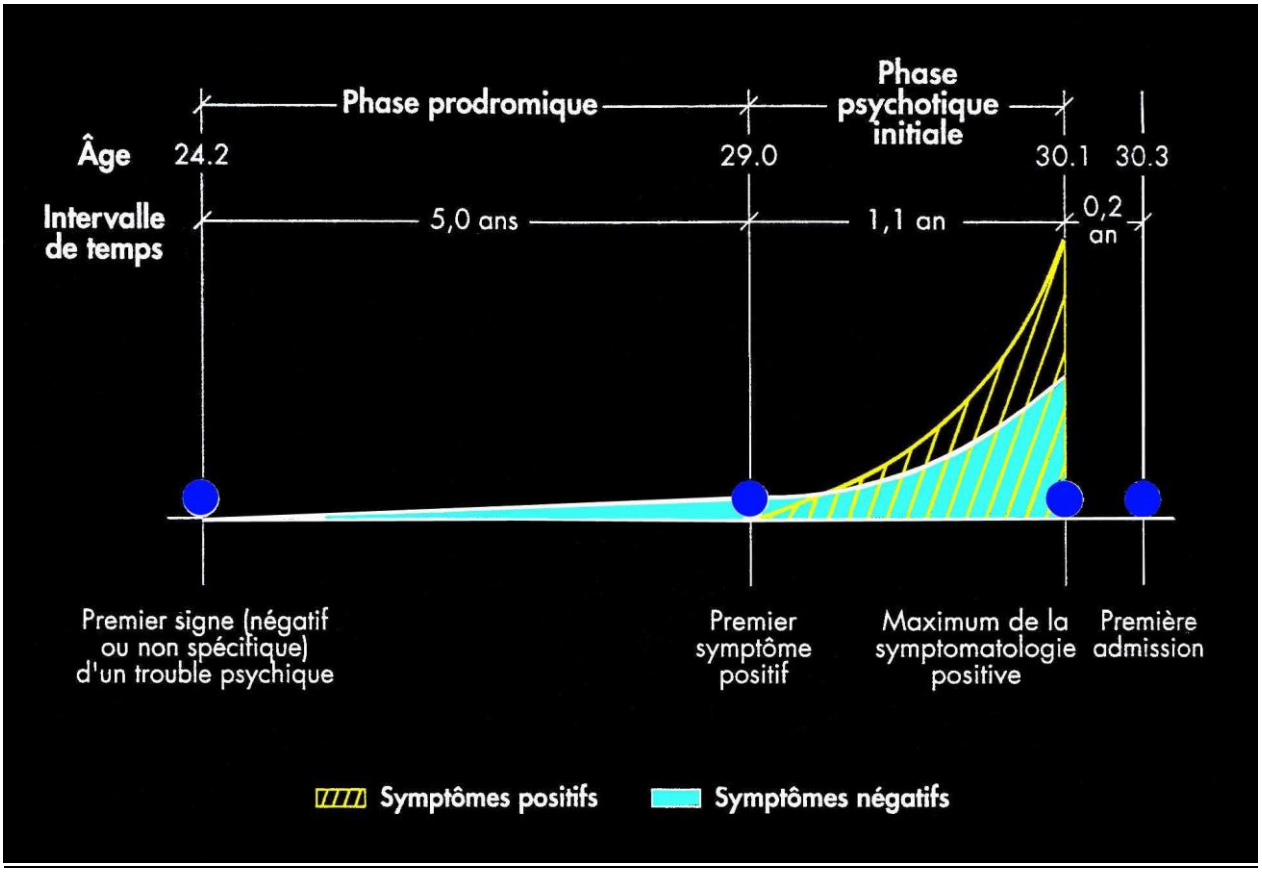


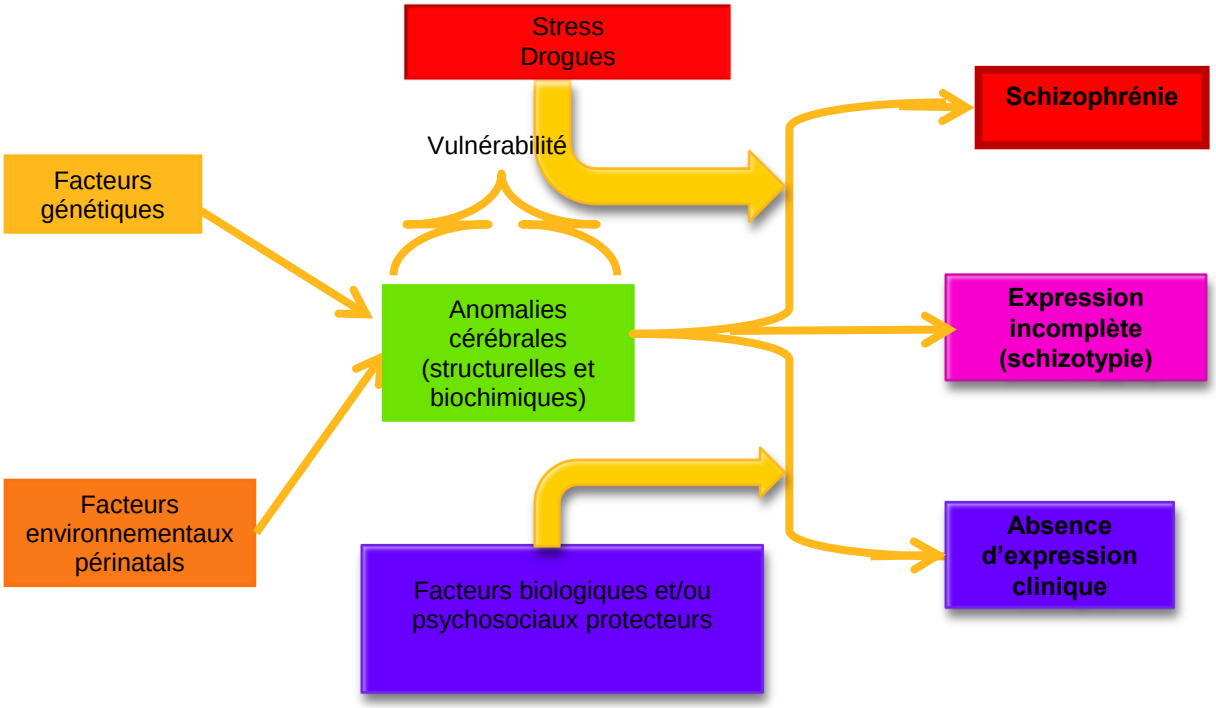
Figure 2 : Phase prodromique et phase symptomatique (d'après d'Amato & Saoud, 2006)

I.5. Etiopathogénie:

- **Une pathologie neurodéveloppementale :**

Au niveau étiologique, l'hypothèse permettant le mieux d'expliquer l'hétérogénéité clinique ainsi que le caractère évolutif de la maladie est l'hypothèse « neurodéveloppementale ». Cette théorie a été particulièrement développée par plusieurs équipes de recherche à la fin des années 1980 (Weinberger, 1987; Murray & Lewis, 1988; Benes, 1991). La théorie neurodéveloppementale considère la schizophrénie comme étant la résultante de l'influence de facteurs génétiques multiples (modèle multigénique à effet de seuil), anténatals (infections virales anténatales *in utero*, complications obstétricales à la naissance, carences nutritionnelles…), et environnementaux (intervention de facteurs de stress psychosociaux ou « biologiques » : consommation de cannabis…) intervenant à l'adolescence ou au début de l'âge adulte du futur patient schizophrène (Rapoport *et al.*, 2005). La survenue de la maladie dépend alors de l'enchaînement complexe de ces différents facteurs, avec pour conséquence, soit l'absence de symptôme, soit la constitution d'un phénotype intermédiaire (personnalité schizotypique), ou bien l'entrée dans un processus psychotique franc de type schizophrénique (Figure 3).

Figure 3 : L'hypothèse neurodéveloppementale



L'intrication de l'ensemble de ces facteurs étiopathogéniques va avoir des répercussions anatomiques et fonctionnelles sur le cerveau :

- Au niveau macroscopique ont été décrites des anomalies de volume des ventricules cérébraux (Shenton *et al.*, 2001; Wright *et al.*, 2000), une réduction de volume de la matière grise cérébrale en particulier au niveau du cortex préfrontal et temporal (Wright *et al.*, 1999; Hulshoff Pol *et al.*, 2001), de la matière grise sous corticale (amygdale par exemple) (Hulshoff Pol *et al.*, 2001) et des anomalies de la giration, c'est à dire du degré de pliure des circonvolutions du néocortex (Sallet *et al.*, 2003). *Pour revue :* (Harrison, 1999; Wong & Van Tol, 2003*;* Harrison & Weinberger, 2005).

- Au niveau histologique : des perturbations de la migration neuronale et de l'organisation cytoarchitecturale des neurones ont été mises en évidence par plusieurs études (Akbarian *et al.*, 1996; Arnold *et al.*, 2005), pour revue Harrison, 1999.

Ces anomalies macroscopiques et histologiques vont entraîner des perturbations du fonctionnement cérébral se traduisant au niveau neurobiologique par des troubles de la neurotransmission de plusieurs neuromédiateurs (voir infra), et par des déficits cognitifs mis en évidence par plusieurs études d'imagerie fonctionnelle (Antonova *et al.*, 2004; Brown & Thompson, 2010).

I.6. Aspects neurobiologiques:

La schizophrénie est vraisemblablement la résultante du dysfonctionnement de plusieurs neuromédiateurs. Il apparaît clairement aujourd'hui que la physiopathologie de cette maladie implique des anomalies de la neurotransmission touchant à la fois les systèmes dopaminergique, sérotoninergique, glutamatergique, GABAergique, noradrénergique et cholinergique, en interaction avec d'autres perturbations, notamment de l'axe corticotrope (pour revue Miyamoto *et al.*, 2003; Keshavan *et al.*, 2008).
Nous nous intéresserons ici principalement aux rôles que jouent la dopamine (DA), le glutamate (GLU), le GABA, la Noradrénaline et l'acétylcholine dans la physiopathologie de la maladie.
Le rôle de la sérotonine (5-HT) sera étudié plus spécifiquement au chapitre II.

a) Dopamine (DA):

Historiquement, la Dopamine (DA) a été le premier neurotransmetteur dont l'implication dans la schizophrénie a été mise en cause. En effet, une partie de l'activité antipsychotique des neuroleptiques est liée à leur action antidopaminergique (van Rossum, 1966; Seeman *et al.*, 1976; Creese *et al.*, 1976; Seeman, 1987). A l'inverse, les substances ayant une action agoniste

dopaminergique (comme la L-Dopa, la cocaïne ou les amphétamines) peuvent induire des symptômes psychotiques chez les sujets sains (Carlsson, 1988). L'hypothèse actuellement admise est que les symptômes psychotiques sont en partie liés à une dysrégulation dopaminergique (Weinberger, 1987; Grace, 1991).

Ce modèle postule qu'il existerait d'une part une hyperdopaminergie sous-corticale mésolimbique épisodique (responsable des symptômes positifs) en réaction à des périodes de stress et, d'autre part, une hypodopaminergie mésocorticale, en particulier au niveau du cortex préfrontal (CPF), responsable des symptômes négatifs et d'une partie des troubles cognitifs (Guillin *et al.*, 2007). Même si ce modèle reste séduisant, il ne permet cependant pas d'expliquer l'ensemble des symptômes. Il est désormais évident, compte tenu des interrelations étroites entre les différents neuromédiateurs, que d'autres neurotransmetteurs (comme le glutamate, le GABA, noradrénaline et l'acétylcholine, ou la sérotonine) sont aussi impliqués dans la physiopathologie de la maladie.

b) <u>Glutamate (GLU)</u> (Goff & Coyle, 2001):

Le glutamate (GLU) est un acide aminé non essentiel (c'est-à-dire pouvant être synthétisé par l'organisme), qui représente le principal neurotransmetteur *excitateur* du système nerveux central (SNC). Sa répartition y est ubiquitaire. A doses élevées, le GLU peut entraîner une excitotoxicité et une mort neuronale (Stone *et al.*, 2007), probablement en augmentant la libération de radicaux libres et de monoxyde d'azote (NO).

Il existe plusieurs types de récepteurs au GLU, dont les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (a-amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole) et les récepteurs kaïnate (KA).

- Il a été montré que les drogues antagonistes des récepteurs NMDA (comme le PCP ou phencyclidine, et la kétamine) pouvaient induire chez l'homme sain des symptômes psychotiques proches de ceux retrouvés dans la schizophrénie (Javitt & Zukin, 1991; Malhotra *et al.*, 1997*b*).
- D'autre part, des études *post-mortem* et *in vivo* ont révélé des altérations des récepteurs glutamatergiques (NMDA, AMPA, KA) chez les patients schizophrènes (Meador-Woodruff & Healy, 2000).

- Enfin, les médicaments antipsychotiques (par exemple la *clozapine*) inhibent les effets des antagonistes NMDA et réduisent ainsi les symptômes psychotiques (Malhotra *et al.*, 1997*a*).

c) GABA :

L'acide acide γ-amino-butyrique (GABA) est, à l'inverse du GLU, le principal neurotransmetteur *inhibiteur* du SNC, et il est pratiquement présent dans toutes les structures cérébrales. Le GABA est d'ailleurs produit par décarboxylation du GLU grâce à l'action d'une enzyme, la GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) dont il existe deux isoformes (GAD 65 et GAD 67) (Epelbaum, 1995).

Les neurones GABAergiques interviennent dans la constitution des réseaux neuronaux et sont interconnectés aux neurones dopaminergiques et glutamatergiques. L'implication de la neurotransmission GABAergique dans la schizophrénie a été documentée depuis le début des années 1970 par de nombreuses données physiopathologiques.

Ainsi, plusieurs études *post-mortem* ont montré chez des patients schizophrènes une réduction de la concentration de l'ARNm codant pour le GAD67 au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) (Lewis *et al.*, 2005; Guidotti *et al.*, 2000). Cette réduction pourrait donc conduire à une diminution de la concentration de GABA (Volk *et al.*, 2000). En accord avec cette hypothèse physiopathologique, des mesures *post-mortem* autoradiographiques utilisant le [3H]muscimol chez des patients schizophrènes ont mis en évidence une augmentation de son potentiel de liaison dans le DLPFC (Benes *et al.*, 1992; Dean *et al.*, 1999).

Ces résultats plaident pour une diminution de l'activité inhibitrice GABAergique chez les patients atteints de schizophrénie, diminution qui pourrait expliquer l'emballement du système excitateur glutamatergique (cf supra).

d) Noradrénaline (NA) :

La noradrénaline (NA) est synthétisée à partir de la DA sous l'action de la dopamine bêta-hydroxylase (DBH). Les neurones noradrénergiques du *locus coeruleus* constituent la source de plus de 70% de la NA centrale et ils se projettent notamment sur le cortex préfrontal (CPF).
Le *locus coeruleus* est activé lors de l'apparition d'un stimulus nouveau, de manière à atténuer l'influence des autres stimuli distracteurs, permettant ainsi de focaliser l'attention sur un événement important et d'adapter de ce fait son comportement (Coull, 1994). Une perturbation de la transmission noradrénergique entre le *locus coeruleus* et le CPF pourrait expliquer une partie des troubles cognitifs rencontrés dans la schizophrénie.
Des anomalies des concentrations périphériques (Kemali *et al.*, 1990; Prell *et al.*, 1996) et centrales (Bridge *et al.*, 1985) de NA dans la schizophrénie semblent aller dans ce sens.

e) Acétylcholine (ACh):

L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur *modulateur* qui est impliqué dans les fonctions comportementales et cognitives. L'atteinte des voies cholinergiques centrales a été mise en évidence au cours du vieillissement cérébral et au cours de maladies neurologiques dégénératives comme les démences de type Alzheimer (DTA). L'ACh se fixe sur 2 types de récepteurs différents : les récepteurs *nicotiniques* et les récepteurs *muscariniques*.
La présence de troubles cognitifs dans la schizophrénie a incité à rechercher d'éventuelles perturbations de la transmission cholinergique dans la maladie. Cette hypothèse a été étayée par le fait que l'utilisation de médicaments anticholinergiques chez des schizophrènes augmente de 30 à 60% l'intensité de leurs troubles cognitifs (Minzenberg *et al.*, 2004).
Les récepteurs cholinergiques semblent aussi présenter des anomalies chez les patients schizophrènes. Des anomalies de la densité des récepteurs muscariniques dans plusieurs régions cérébrales (Zavitsanou *et al.*, 2004), ainsi que des anomalies d'expression de ces récepteurs (Mancama *et al.*, 2003) ont été mis en évidence chez des patients schizophrènes.
Quant aux récepteurs nicotiniques, il est bien connu que les patients schizophrènes sont généralement de gros fumeurs (70 à 80% d'entre eux fument) (Winterer, 2010). Il semble que le tabac diminue l'intensité des symptômes négatifs et améliore certaines fonctions cognitives des

schizophrènes faisant ainsi considérer par certains auteurs le tabac comme un tentative d'automédication de la part des patients (Smith *et al.*, 2002).

Les recherches de ces dernières années se sont particulièrement intéressées au rôle de la sérotonine dans cette maladie et le chapitre II s'attachera à étudier les relations entre la 5-HT, et en, particulier les récepteurs 5-HT_{1A} et la schizophrénie.

I.7. Prise en charge thérapeutique :

Nous n'aborderons ici que les grandes lignes de la thérapeutique. La maladie étant hétérogène, complexe et évolutive, sa prise en charge se doit d'être multidisciplinaire en prenant en compte les dimensions biologiques, psychologiques et sociales impliquées dans la maladie.

I.7.1: Les traitements biologiques :

Ils comprennent :

a) Les traitements biologiques médicamenteux :

Ils sont essentiellement représentés par la classe des antispychotiques, bien que l'on puisse y associer, dans certains cas, des traitements symptomatiques d'appoint tels que des thymorégulateurs, des anxiolytiques ou des antidépresseurs, selon le tableau clinique.

Les antipsychotiques sont actuellement classés en 3 catégories :

- Les antipsychotiques de 1ère génération (APG ou neuroleptiques classiques) :

La découverte des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine (LARGACTIL®) en 1952 par une équipe française a largement modifié la prise en charge et l'évolution de la schizophrénie.

En 1957, Delay et Deniker ont proposé le terme de neuroleptique (NL) (étymologiquement : « qui saisit le nerf ») à ces médicaments ainsi que 5 critères les caractérisant :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- Effets secondaires neurologiques (syndrome extrapyramidal par exemple) et neurovégétatifs
- Action sous-corticale prédominante.

Au niveau neurobiologique, le mécanisme d'action des NL est essentiellement représenté par un **blocage (effet antagoniste) des récepteurs dopaminergiques D_2** entraînant une action antidopaminergique.

Si l'on se réfère à la théorie dopaminergique de la schizophrénie (cf supra), les NL entraînent une réduction des symptômes positifs ou productifs en diminuant l'emballement dopaminergique du système mésolimbique, mais sont inefficaces voire même délétères au niveau mésocortical (CPF), en aggravant les symptômes négatifs et les troubles cognitifs.

- <u>Les antipsychotiques de 2ème génération (ADG) :</u>

La schizophrénie étant considérée par certains auteurs comme la résultante d'une *dysrégulation dopaminergique* (Howes & Kapur, 2009), la nécessité de mettre au point des thérapeutiques pouvant réguler le taux de DA, selon la région cérébrale intéressée, est donc apparue.

Cette nécessité a été partiellement accomplie par la mise sur le marché, depuis une vingtaine d'années, de traitements appelés neuroleptiques ou antipsychotiques *atypiques*, car ne répondant plus *stricto sensu* à la définition des neuroleptiques classiques de Delay et Deniker. En particulier, ces médicaments n'entraînent plus systématiquement d'effets secondaires neurologiques.

Le mécanisme d'action pharmacologique des ADG est double : ils conservent l'action classique anti-D_2 des NL, mais ils possèdent en plus une action antisérotoninergique 5-HT_{2A}. Ce **double antagonisme anti-D_2/anti-5-HT_{2A}** va permettre aux ADG de « réguler », selon les régions cérébrales, la libération de DA.

Au niveau cérébral, la DA est distribuée selon 4 voies : la voie nigrostriée, la voie mésocorticale, la voie mésolimbique et la voie tubéro-infandibulaire (Meltzer & Stahl, 1976).

Pour bien comprendre le mécanisme en jeu au niveau des ADG, il faut savoir que les projections sérotoninergiques inhibent la libération de DA au niveau du striatum et du cortex. Cette inhibition se fait par l'intermédiaire des récepteurs somatodendritiques 5-HT_{2A} situés sur les neurones dopaminergiques. A l'inverse, des substances diminuant le fonctionnement sérotoninergique peuvent *stimuler* la transmission dopaminergique. Au niveau des voies mésocorticale et nigrostriée, les ADG, par le blocage des récepteurs 5-HT_{2A}, vont donc pouvoir relancer la sécrétion de DA et ainsi réduire la symptomatologie négative et les effets extrapyramidaux et améliorer les fonctions cognitives des patients schizophrènes (Kapur & Remington, 1996; Sharma & Mockler, 1998; Chaudhry *et al.*, 2002).

Enfin, au niveau de la voie mésolimbique, l'antagonisme sérotoninergique n'est pas suffisant pour annuler l'antagonisme dopaminergique des ADG qui sera alors prédominant, permettant ainsi une réduction des symptômes positifs et productifs de la schizophrénie.

- Les antipsychotiques de 3ème génération (ATG):

Le terme de 3ème génération d'antipsychotique a été proposé par certains auteurs pour qualifier les médicaments ayant une activité antipsychotique dont le mécanisme d'action est un **agonisme**

partiel des récepteurs dopaminergiques D_2. (Mailman & Murthy, 2010) Ces molécules ne bloquent pas les récepteurs D_2, mais assurent et maintiennent un tonus de base de la transmission dopaminergique. Les effets de ces substances sont alors différents *selon* le degré d'activité dopaminergique de la région cérébrale où ils se trouvent.

Ainsi, elles se comportent en *antagonistes* dopaminergiques au niveau de la voie mésolimbique (où il existe chez le schizophrène un excès de transmission dopaminergique), et en *agonistes* dopaminergiques au niveau mésocortical où il existe un déficit dopaminergique (Kessler, 2007). Enfin, elles n'ont pas d'effet si le tonus dopaminergique est stable (voies nigrostriée et tubéro-infundibulaire). On peut donc attendre de ces produits à la fois une efficacité sur les signes positifs *et* sur les signes négatifs de la maladie, ainsi qu'une limitation des effets secondaires.

Au niveau thérapeutique, cette classe pharmaceutique n'est représentée actuellement que par une seule molécule, l'*aripiprazole* (ABILIFY®) (Poyurovsky *et al.*, 2008).

Quelle que soit la molécule utilisée, le traitement pharmacologique de la schizophrénie est un traitement au long cours, pour ne pas dire à vie.

b) <u>Les thérapeutiques biologiques non médicamenteuses :</u>

- L'électroconvulsivothérapie (ECT) (pour revue *Taylor, 2007) :*

Ce traitement, mis au point dans les années 1930, consiste à provoquer une crise comitiale tonico-clonique généralisée grâce à l'application transcrânienne d'un courant électrique. On réalise le plus souvent 2 à 3 séances d'ECT par semaine, pendant 2 à 3 semaines consécutives. Les séances sont réalisées sous une courte anesthésie générale et curarisation afin d'éviter les complications musculaires (courbatures, ruptures tendineuses). L'ECT est efficace au cours de la phase aiguë de la maladie, mais c'est aussi un traitement de choix dans les formes catatoniques ou dans les formes associées à des troubles de l'humeur (trouble schizo-affectif par exemple).

Selon des études animales (Lisanby & Belmaker, 2000), l'ECT induirait des modifications des taux de monoamines cérébrales, de l'expression de certains récepteurs sérotoninergiques, une augmentation des taux de facteurs neurotrophiques favorisant les mécanismes de neuroplasticité.

- La stimulation magnétique transcrânienne répétée (repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS) : *Pour revue* (Haraldsson *et al.*, 2004; Aleman *et al.*, 2007).

Cette technique est basée sur le principe d'induction électromagnétique de Faraday et consiste à délivrer une stimulation magnétique focalisée, non invasive et indolore en regard de la projection sur le scalp d'une région cérébrale définie.
En ce qui concerne la schizophrénie, la rTMS à basse fréquence (< 1Hz) appliquée au niveau temporo-pariétal gauche semble être efficace sur les hallucinations auditives résistantes aux traitements antipsychotiques (Hoffman *et al.*, 2003; Hoffman *et al.*, 2005), vraisemblablement en diminuant l'excitabilité de la zone corticale stimulée (Chen *et al.*, 1997; Wu *et al.*, 2000). Cependant, des stimulations à haute fréquence (10 Hz, 20 Hz) peuvent également être utilisées dans le traitement des troubles schizophréniques.

I.7.2 : La prise en charge psychologique (pour revue Dickerson & Lehman, 2011) :

Même si les progrès en psychopharmacologie ont été considérables depuis 60 ans (en particulier sur le traitement des symptômes positifs), la prise en charge des symptômes négatifs et des troubles cognitifs reste encore difficile. Ces troubles ont des répercussions importantes sur la vie quotidienne, les relations familiales, sociales et l'intégration professionnelle des patients schizophrènes, à tel point que beaucoup d'entre eux ont des difficultés à vivre en dehors des institutions psychiatriques. En association avec le traitement antipsychotique, il est important de proposer aux patients et à leur famille un soutien psychologique qui aura pour objectif de les aider à accepter la maladie, de les soutenir pendant les épisodes de décompensation psychotique et de les motiver à poursuivre leur traitement médicamenteux.

Les principales techniques psychothérapiques actuellement validées dans la schizophrénie sont:

a) *Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) :*

Les TCC postulent qu'un comportement inadapté a été « appris » dans certaines situations, et qu'il a tendance à se répéter et à se maintenir selon l'influence de l'environnement. Les objectifs des TCC sont de proposer au patient une meilleure maîtrise de ses déficits cognitifs, de modifier ses comportements « dysfonctionnels » et d'améliorer la gestion des émotions déclenchées par des facteurs de stress. L'efficacité des TCC dans la schizophrénie, notamment en favorisant la réinsertion sociale, a été démontrée par plusieurs études (Pilling *et al.*, 2002 ;Zimmermann *et al.*, 2005), mêmes si certaines méta-analyses récentes semblent tempérer ces résultats (Jones *et al.*, 2011).

b) *La psychoéducation :*

L'anosognosie (manque de conscience de la maladie) fait partie des symptômes de la schizophrénie. Elle entraîne une mauvaise compliance aux traitements et elle est en partie responsable de la sévérité et de la chronicité de la maladie. Les techniques psychoéducatives vont donc avoir pour objectif de mieux informer les patients (mais aussi leur famille) sur la maladie et ses traitements, afin d'aboutir à une prise de conscience de la maladie qui permettra une meilleure adhésion aux soins dans le temps et une amélioration de la relation thérapeutique avec les équipes soignantes.

c) *Les techniques de remédiation cognitive:*

Elles visent à réduire les déficits cognitifs rencontrés dans la maladie au travers d'exercices cognitifs répétés (Jaeger, 1999). Il existe une grande variété de stratégies de remédiation cognitive. Les résultas les plus récents indiquent qu'elles permettent d'améliorer des fonctions

cognitives telles que la mémoire de travail, les capacités attentionnelles ou les fonctions exécutives des patients (pour revue Wykes *et al.*, 2011).

I.7.3 : La prise en charge sociale :

L'accompagnement social des patients schizophrènes a pour ambition, autant que possible, de maintenir leur autonomie en les aidant dans la gestion quotidienne de leurs activités, de leurs émotions et de leurs relations avec leur entourage.

La réinsertion sociale nécessite l'intervention de plusieurs intervenants afin d'essayer :

- de stabiliser le milieu de vie : acquisition d'un logement, famille d'accueil, foyer, appartement thérapeutique ;
- d'apprendre à mieux gérer un budget ;
- d'améliorer l'hygiène de vie et l'alimentation ;
- d'encourager l'accès au travail par des projets d'apprentissage ou de retour au travail. Un reclassement professionnel ou l'obtention d'un statut de travailleur handicapé peut être demandé. En cas de handicap plus sévère, un travail en atelier protégé ou dans un centre d'aide par le travail (CAT) peut être envisagé.

CHAPITRE II

Sérotonine et schizophrénie

II.1 Rappels généraux sur la sérotonine :

II.1.1 Historique :

La 5-hydroxytryptamine (5-HT) ou sérotonine (figure 4) a été identifiée en 1947 comme étant un facteur vasoconstricteur sérique libéré par les plaquettes. Son nom a été choisi en raison de sa présence dans le ***sér***um et de ses propriétés vas***otoni***ques. Sa présence est attestée tout au long du règne animal, des invertébrés à l'être humain (Hay-Schmidt, 2000).

La mise en évidence de la 5-HT dans le cerveau de rat et de lapin en 1953, par Twarog & Page, 1953), marque le début des travaux sur cette substance en tant que neurotransmetteur.

Chez l'homme, elle est à 98% produite au niveau périphérique par les cellules entérochromaffines de l'intestin, pour être ensuite incorporée au niveau des plaquettes sanguines. Etant donné que cette 5-HT périphérique ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (BHE), la biosynthèse de la 5-HT du système nerveux central (SNC) intervient exclusivement dans les neurones sérotoninergiques du tronc cérébral. Ceux-ci transforment le tryptophane (un acide aminé essentiel dont l'apport est exclusivement alimentaire) en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) grâce à une enzyme, la tryptophane hydroxylase (TPH). Le 5-hydroxytryptophane est ensuite converti en 5-HT par une autre enzyme, la L-amino acid décarboxylase (AADC).

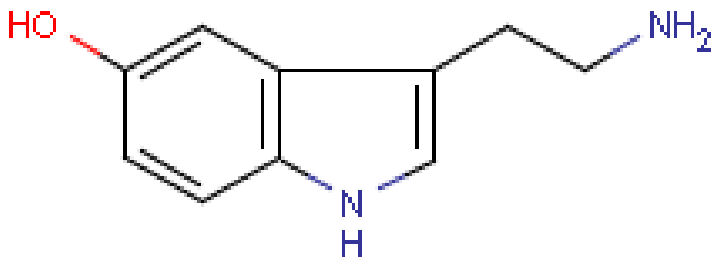


Figure 4. Structure de la 5-hydroxytryptamine ou sérotonine (5-HT)

II.1.2 Localisation cérébrale :

La mise au point de diverses techniques (histochimie de fluorescence, immunohistochimie, autoradiographie) a permis d'identifier les neurones qui synthétisent et libèrent la 5-HT dans le SNC. Il s'agit de neurones non myélinisés à conduction lente de l'influx. Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont situés dans 9 noyaux localisés dans le tronc cérébral et constituant les noyaux du raphé (Dahlström & Fuxe, 1964).

On distingue 2 voies de projections sérotoninergiques : une voie descendante constituée des cellules du raphé le plus caudal (noyaux B1 à B6) qui se projettent vers la moelle épinière, et une

voie ascendante (raphé dorsal B7 et médian B8) innervant la quasi-totalité du cerveau. Cette voie innerve plus particulièrement l'hippocampe, l'hypothalamus, l'amygdale, le cortex frontal, entorhinal, occipital et le cortex cingulaire (Piñeyro & Blier, 1999).

L'innervation sérotoninergique du système nerveux central est donc extrêmement diffuse (figure 5) et on trouve des terminaisons contenant de la 5-HT dans n'importe quelle région du SNC (Jacobs & Azmitia, 1992).
Cependant, les densités de projections sérotoninergiques les plus importantes sont retrouvées au niveau de l'amygdale, de l'hippocampe, de l'hypothalamus, et du tubercule olfactif (Leger *et al.*, 2001).

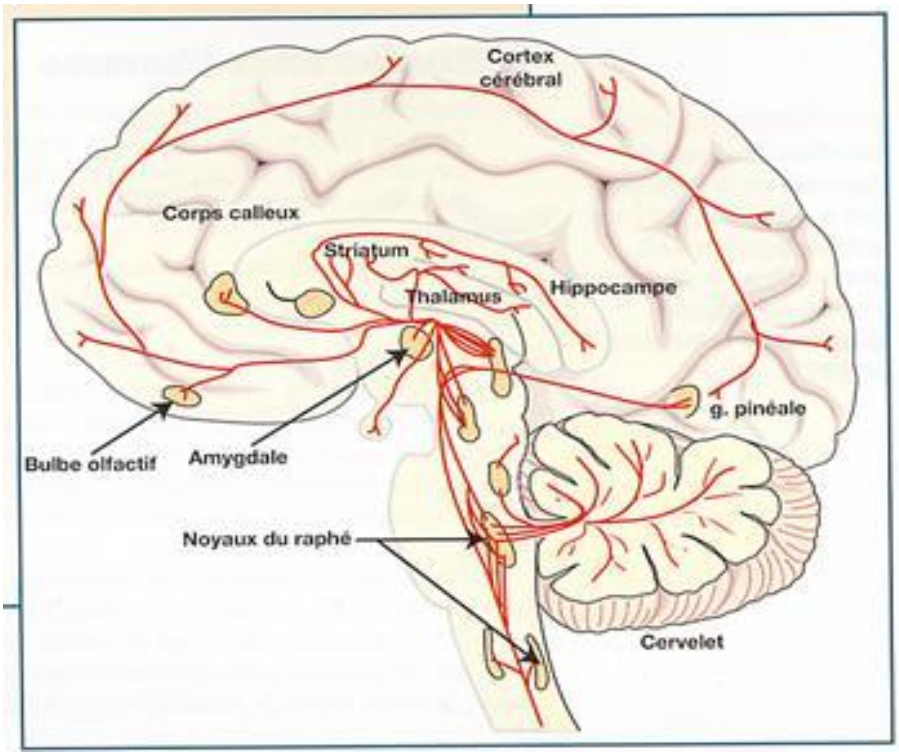


Figure 5 : Localisation des noyaux sérotoninergiques du raphé et leurs projections cérébrales chez l'homme: les corps cellulaires sont regroupés au sein des noyaux du raphé dans la région

sagittale du tronc cérébral. Les fibres qui en partent se projettent dans l'ensemble de l'encéphale et de la moelle épinière (d'après*http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/heberges/afrt/lille2/2002-2003/risperidone/La%20risperidone.htm*).

II.1.3 Récepteurs et mécanismes d'action :

La 5-HT agit en se liant à des récepteurs spécifiques situés dans la membrane des neurones cibles. Il existe dix-sept types de récepteurs à la 5-HT se répartissant en sept classes différentes selon leur homologie de séquence et de structure (5-HT_1 à 5-HT_7) (Barnes & Sharp, 1999; Hannon & Hoyer, 2008) dont l'existence est formellement établie par le clonage des gènes correspondants. Tous (sauf un, le récepteur 5-HT_3) appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Parmi ces récepteurs, ceux de la classe 5-HT_1 (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} ; 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F}) sont caractérisés par une haute affinité à la sérotonine (K_d de l'ordre du nanomolaire).
Une autre molécule neuroactive (GABA, substance P, thyréolibérine, enképhaline…) est souvent associée comme « co-neuromédiateur » à la 5-HT au niveau des neurones sérotoninergiques.
Tous ces éléments font de la 5-HT un neuromédiateur impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques et dans de multiples pathologies du système nerveux central (SNC).

II.1.4 Effets biologiques :

Par l'intermédiaire de ces nombreux récepteurs, la 5-HT module diverses fonctions biologiques contrôlées par le SNC. Elle exerce notamment une influence complexe sur l'humeur (pour revue Lanfumey & Hamon, 2004), l'anxiété (Charney *et al.*, 1990), la prise alimentaire (Leibowitz, 1990), le comportement sexuel (Meston & Gorzalka, 1992), le contrôle moteur, les capacités d'apprentissage, le cycle veille-sommeil (Jouvet, 1967), l'agressivité (Sheard, 1969), la douleur (Le Bars & Villanueva, 1988) et la thermorégulation (Feldberg & Myers, 1964).

II.1.5 Sérotonine et pathologies psychiatriques :

L'implication de la 5-HT dans de nombreux troubles psychiatriques est suspectée depuis de nombreuses années (Woolley, 1958) et confirmée depuis (pour revue Nordquist & Oreland, 2010). Cette hypothèse repose surtout sur les effets thérapeutiques des antidépresseurs dans les troubles de l'humeur et les troubles anxieux. Or l'action favorisante des antidépresseurs sur la transmission des catécholamines cérébrales, et en particulier sur la 5-HT, est connue depuis de nombreuses années (de Montigny & Aghajanian, 1978; De Montigny, 1981; Charney *et al.*, 1984; Chaput *et al.*, 1991). L'existence d'un déficit d'activité des systèmes sérotoninergiques centraux chez les patients déprimés ou souffrant de trouble bipolaire est maintenant bien argumentée (pour revue (Grahame-Smith, 1989; Tanti & Belzung, 2010).

De même, une perturbation de la transmission sérotoninergique centrale est probablement impliquée dans les troubles anxieux (Charney *et al.*, 1990) et certaines phobies, telles que la phobie sociale (Furmark, 2009) ou le trouble obsessionnel compulsif (TOC) (Abramowitz *et al.*, 2009).

II.2 Implication de la 5-HT dans la schizophrénie :

Comme nous l'avons vu précédemment, la recherche en psychopharmacologie de la schizophrénie s'est d'abord intéressée au système dopaminergique.

Mais depuis quelques années, le rôle de neuromodulateur joué par la 5-HT et ses interrelations avec les autres systèmes de neurotransmetteurs (en particulier la DA), ont porté l'attention sur la 5-HT (Iqbal & van Praag, 1995).

Historiquement, l'implication de la 5-HT dans la physiopathologie de la schizophrénie a été suggérée dès les années 1950 en raison des effets hallucinogènes induits par l'acide lysergique diéthylamide (LSD) (Gaddum & Hameed, 1954; Woolley & Shaw, 1954; Woolley, 1955). Cette molécule avait été synthétisée en 1938 à partir de la toxine de l'ergot de seigle, un champignon

parasite des graminées, connu depuis le Moyen Âge. Sous le nom de *Delysid*®, ce produit fut commercialisé par les laboratoires Sandoz à la fin des années 1940, comme facilitateur de l'expression orale destiné aux patients sous psychothérapie. Mais la multiplication des usages détournés et l'inflation épidémique de graves toxicomanies conduisirent à l'arrêt de la commercialisation en 1965, puis à l'interdiction de la consommation du produit en 1968. A cette époque, il a par ailleurs été montré que l'induction d'hallucinations, d'épisodes de déréalisations et de délires proches des symptômes positifs de la schizophrénie, était liée à la grande affinité du LSD pour les récepteurs à la sérotonine.

L'implication de la sérotonine dans la schizophrénie a été depuis confirmée par de nombreuses études cliniques impliquant des analyses de liquide céphalo-rachidien (LCR), des essais pharmacologiques ou des études *post mortem* (pour revue Abi-Dargham *et al.*, 1997).

La découverte d'antipsychotiques de nouvelle génération (tels que la *clozapine*) a orienté la recherche sur les récepteurs séotoninergiques, parmi lesquels les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1A} (Meltzer, 1994*a*; Meltzer, 1994*b*).

II.2.1: Implication des récepteurs 5-HT_{2A} :

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, une partie de l'action thérapeutique sur les symptômes cognitifs des ADG est liée à leur action antagoniste 5-HT_{2A} (Leucht *et al.*, 1999; Keefe *et al.*, 1999; Harvey & Keefe, 2001; Kuroki *et al.*, 2008).

De plus, de nombreuses études *post mortem* ont montré une diminution importante de la densité des récepteurs 5-HT_{2A} au niveau du CPF de patients schizophrènes comparés à des témoins (Arora & Meltzer, 1991; Dean & Hayes, 1996; Gurevich & Joyce, 1997; Pralong *et al.*, 2000).

Une étude récente par TEP montre une diminution au niveau du cortex frontal de la densité de récepteurs 5-HT_{1A} chez des patients schizophrènes, diminution d'autant plus marquée que les symptômes positifs étaient importants (Rasmussen *et al.*, 2010).

Cependant, d'autres récepteurs à la sérotonine tels que les récepteurs 5-HT_{1A}, semblent jouer aussi un rôle important dans la physiopathologie de la maladie.

II.2.2 Implication des récepteurs 5-HT_{1A}:

II.2.2.1 : Les récepteurs 5-HT_{1A} :

Les récepteurs 5-HT_{1A} sont parmi les mieux connus des récepteurs sérotoninergiques (Pedigo *et al.*, 1981). Ils possèdent une forte affinité pour la sérotonine (K_i = 4,17 nmol/L) (van Wijngaarden *et al.*, 1990). Des études cliniques, physiologiques et pharmacologiques ont montré l'implication de ces récepteurs dans certaines fonctions neuroendocrines et la thermorégulation (Balcells-Olivero *et al.*, 1998; Seletti *et al.*, 1995), les céphalées d'origine vasculaire (Leone *et al.*, 1998), le comportement sexuel (Maswood *et al.*, 1998) et alimentaire (Gilbert *et al.*, 1988; Yamada *et al.*, 1998); les processus de mémorisation (Edagawa *et al.*, 1998), les fonctions immunitaires (Iken *et al.*, 1995); les comportements agressifs (Miczek *et al.*, 1998), la dépression (Blier *et al.*, 1997; Shiah *et al.*, 1998) et l'anxiété (Parks *et al.*, 1998; Ramboz *et al.*, 1998).

Au niveau structurel, ce sont des protéines composées de 422 acides aminés, comprenant 7 domaines transmembranaires (figure 6).

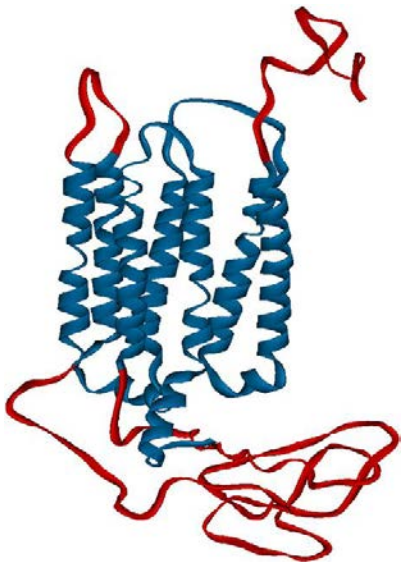


Figure 6 : Représentation tridimensionnelle d'un récepteur 5-HT_{1A} de rat. Les éléments en rouge représentent et celles en bleu sont définies par leur homologie au récepteur à la rhodopsine (d'après Dr Terreux, Université de Lyon in (Aznavour *et al.*, 2006).

a) Mécanismes d'action:

Les récepteurs 5-HT_{1A} sont des récepteurs métabotropes c'est-à-dire qu'une fois activés par un ligand, ils vont induire la production de seconds messagers dans le cytoplasme et provoquer une cascade de réactions intracellulaires (Chen & Penington, 1996). Ces récepteurs sont couplés aux protéines $G_{i/o}$ (Fargin *et al.*, 1988).

L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} entraîne une inhibition de l'adenylate cyclase et une baisse de la production d'AMPc (De Vivo & Maayani, 1986) et permet l'ouverture d'un canal ionique, ce qui entraîne la fuite d'ions K^+ hors de la cellule (Colino & Halliwell, 1987; Zgombick *et al.*, 1989), et donc une dépolarisation de la membrane cellulaire. Ils ont, par conséquent, un effet *inhibiteur* sur la transmission sérotoninergique.

Cependant, il existe 2 localisations neuronales des récepteurs 5-HT_{1A} ayant des effets opposés (pour revue Lanfumey & Hamon, 2004):

- Les récepteurs postsynaptiques situés sur les neurones sérotoninergiques et qui ont un effet sérotoninergique.
- Les autorécepteurs présynaptiques (les plus nombreux) qui ont un effet ***inhibiteur*** sur l'activité électrique et métabolique des neurones sérotoninergiques (Sprouse & Aghajanian, 1988; Barnes & Sharp, 1999).

Les substances agonistes partielles 5-HT_{1A} activent préférentiellement les autorécepteurs et bloquent les récepteurs post-synaptiques (Millan, 2000). Au total, l'action de ces molécules agonistes 5-HT_{1A} est une diminution de l'activité sérotoninergique.

b) Localisation neuroanatomique :

-Au niveau des noyaux du raphé médian (B8) et dorsal (B7) les récepteurs 5-HT_{1A} sont présents sous forme d'autorécepteurs somatodendritiques régulant négativement l'activité neuronale sérotoninergique en inhibant l'activité électrique puis la synthèse et la libération

de 5-HT (Hjorth & Sharp, 1991; Sprouse & Aghajanian, 1987; Weissmann-Nanopoulos *et al.*, 1985).

-Dans les structures limbiques et en particulier dans les hippocampes, les récepteurs 5-HT_{1A} ont une localisation postsynaptique.

-On trouve également les récepteurs 5-HT_{1A} au niveau des aires corticales, et particulièrement dans le néocortex temporal, l'insula, et dans une moindre mesure le cortex frontal.

-Enfin, les récepteurs 5-HT_{1A} sont pratiquement absents au niveau des ganglions de la base et du cervelet (ce qui permettra dans notre étude TEP d'utiliser cette structure en tant que région de référence).

c) Relations avec la DA :

Dès 1993, certains auteurs ont suggéré que les substances agonistes 5-HT_{1A}, en réduisant la transmission sérotoninergique via l'activation des autorécepteurs situés au niveau du raphé, pouvaient relancer la transmission dopaminergique au niveau nigrostriatal (Neal-Beliveau *et al.*, 1993). Cette théorie a été confirmée par des études menées chez l'animal, qui ont conclu que les agonistes 5-HT_{1A} augmentaient la DA au niveau du CPF (Arborelius *et al.*, 1993; Rollema *et al.*, 1997; Ichikawa *et al.*, 2001; Meltzer *et al.*, 2003).

d) Relations avec le GLU :

Une grande proportion des récepteurs $5HT_{1A}$ sont localisés sur les neurones pyramidaux glutamatergiques du cortex et de l'hippocampe (Meltzer *et al.*, 2003; Palchaudhuri & Flügge, 2005) et de ce fait modulent la transmission glutamatergique (Czyrak *et al.*, 2003). La stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} corticaux entraîne une diminution de la transmission de GLU, alors que les antagonistes 5-HT_{1A} facilitent la neurotransmission glutamatergique (Bliss et Collingridge, 1993;

Bowen et al., 1994) en particulier en augmentant la sécrétion de GLU dans le striatum (Tauscher *et al.*, 2002).

On peut donc supposer que des médicaments ayant une action agoniste 5-HT_{1A} pourraient avoir une action neuroprotectrice en empêchant l'excitotoxicité glutamatergique (cf chapitre I). Cependant, une étude récente montre que les effets neuroprotecteurs de l'aripiprazole ne semblent pas liés à l'agonisme 5-HT_{1A} de cette molécule (Koprivica *et al.*, 2011).

Enfin, l'augmentation du nombre des récepteurs 5-HT_{1A} au niveau du CPF de patients schizophrènes retrouvés dans diverses études *post mortem* (Hashimoto *et al.*, 1991; Simpson *et al.*, 1996; Burnet *et al.*, 1996; Sumiyoshi *et al.*, 1996), reflète probablement une anomalie du réseau glutamatergique dans cette pathologie.

e) Relations avec l'ACh :

L'ACh est un neurotransmetteur-clé dans les fonctions cognitives comme le prouve son implication dans la maladie d'Alzheimer, par exemple. Les relations entre les récepteurs 5-HT_{1A} et l'ACh ont été décrites pour la première fois il y a plus de 20 ans (Costall *et al.*, 1990).

Plus récemment, une étude a mis en évidence une production accrue d'ACh au niveau du cortex frontal et de l'hippocampe, assortie de performances cognitives améliorées chez des rongeurs ayant reçu un agoniste 5-HT_{1A} (le S15535) (Millan *et al.*, 2004). On retrouve les mêmes résultats chez le rat en utilisant un antipsychotique à action agoniste 5-HT_{1A}, la *clozapine* (Ichikawa *et al.*, 2002; Chung *et al.*, 2004).

II. 2.2.2 Système sérotoninergique 5-HT_{1A} et schizophrénie :

Plusieurs catégories d'arguments plaident en faveur d'une implication des récepteurs 5-HT_{1A} dans la schizophrénie :

- *Résultats d'études post mortem :*

L'augmentation du nombre des récepteurs 5-HT_{1A} (jusqu'à 80%) dans les régions cérébrales corticales temporales et préfrontales de patients schizophrènes est un fait bien établi par plusieurs études *post mortem* (Hashimoto *et al.*, 1991; Simpson *et al.*, 1996; Burnet *et al.*, 1996; Sumiyoshi *et al.*, 1996).

Une autre étude *post mortem* (Gurevitch et Joyce, 1997) a comparé la densité de récepteurs 5-HT_{1A} chez des patients schizophrènes traités ou non par antipsychotiques et des sujets témoins. Les résultats ont montré une augmentation de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} chez les sujets schizophrènes par rapport aux témoins au niveau du *cortex cingulaire antérieur*, du cortex *préfrontal* et du *cortex prémoteur*. Par contre, il n'y avait pas de différence entre les patients selon qu'ils avaient reçu un traitement antipsychotique ou non.

- *Arguments neuroanatomiques :*

Les récepteurs 5-HT_{1A} sont fortement exprimés dans les régions cérébrales connues pour être impliquées dans la physiopathologie des symptômes psychotiques. C'est le cas du système limbique (*amygdale, hippocampe*) et paralimbique (*gyrus parahippocampique, gyrus cingulaire, insula, pôle temporal*), structures qui sont impliquées dans les fonctions cognitives (Weissmann-Nanopoulos *et al.*, 1985; Marazziti *et al.*, 1994).

- *Troubles cognitifs et système sérotoninergique 5-HT_{1A} :*

Plusieurs études précliniques et cliniques permettent de postuler que l'amélioration de certains symptômes cliniques tels que l'anxiété (Meller *et al.*, 1990), la dépression, les symptômes négatifs, les fonctions cognitives telle que la mémoire de travail (Meltzer & Sumiyoshi, 2008) ainsi que la réduction des effets secondaires extrapyramidaux pourraient être liés à une action de certains médicaments antipsychotiques pourvus d'une action agoniste 5-HT_{1A} (Millan, 2000).

Chez l'animal, des agonistes 5-HT_{1A} ont montré une efficacité sur la réduction du déficit d'interaction sociale chez le rat (qui constitue un « modèle animal » du retrait social retrouvé chez le schizophrène) (Overstreet *et al.*, 2003).

Chez l'homme, la *tandospirone*, un agoniste 5-HT_{1A} a prouvé son efficacité en améliorant certaines fonctions mnésiques, en particulier la mémoire verbale et la mémoire d'organisation chez des patients schizophrènes (Sumiyoshi *et al.*, 2001).
L'activité agoniste 5-HT_{1A} de la *clozapine*, antipsychotique utilisé dans les formes résistantes de schizophrénie, pourrait expliquer une partie de son efficacité dans le traitement des symptômes négatifs et cognitifs de la maladie (Bantick *et al.*, 2001).
Enfin, une étude récente suggère que certains polymorphismes du récepteur 5-HT_{1A}, (tels que le 1019C/G) impliqués dans la régulation de la transmission dopaminergique et sérotoninergique, sont associés à une dégradation importante de fonctions cognitives complexes comme la Théorie de l'Esprit (TdE) (Bosia *et al.*, 2011). La TdE permet à un individu d'expliquer et de prédire les actions d'autrui, et ce processus cognitif est connu pour être déficient chez les patients schizophrènes (pour revue Brüne, 2005).

L'ensemble de ces arguments suggère donc un rôle important des récepteurs 5-HT_{1A} dans la physiopathologie de la schizophrénie et en particulier dans l'apparition des troubles cognitifs accompagnant cette maladie. Cette hypothèse est d'autant plus intéressante que les troubles cognitifs sont considérés actuellement comme un axe de recherche prioritaire dans la schizophrénie.
En effet, ces troubles sont souvent considérés comme faisant partie du « noyau dur » de la maladie, car ils existent chez les personnes prodromiques (c'est-à-dire chez des personnes ayant un certaine vulnérabilité biologique à la schizophrénie) ou chez les apparentés du 1er degré de patients schizophrènes.

Nous allons maintenant aborder dans le chapitre III le développement de nos travaux qui ont pour objectif l'exploration *in vivo* du système 5-HT_{1A} chez des patients schizophrènes à l'aide du nouveau radioligand p-[^{18}F]MPPF.

CHAPITRE III

Développement de nos travaux :

Taux d'occupation des récepteurs 5-HT_{1A} mesuré par tomographie par émission de positons au p-[^{18}F]MPPF chez des patients schizophrènes traités par antipsychotiques

III. 1 Méthodes d'exploration du système sérotoninergique 5-HT_{1A} :

III. 1.1 Méthodes d'exploration *in vitro* : résultats des principales études d'autoradiographie chez les patients schizophrènes:

L'exploration *in vitro* s'effectue par les techniques d'autoradiographie. L'autoradiographie est une technique se basant sur l'utilisation d'une molécule couplée à un isotope radioactif (un radiotraceur émetteur de particule β ou rayons γ), qui de par sa structure tridimensionnelle va se fixer à la structure moléculaire d'intérêt, en l'occurrence ici les récepteurs 5-$HT_{1A.}$

Cette technique a permis, il y a 20 ans, les premières études *post mortem* chez des patients schizophrènes. Le principe consiste à laisser diffuser sur une coupe histologique cérébrale le radiotraceur. Des imageurs reconstituent ensuite une image de la radioactivité et permettent de visualiser en même temps le phénotype des cellules qui les portent, par immunocytochimie.

Dans le cadre des études *post mortem* chez des patients schizophrènes, les deux radioligands utilisés étaient le [^{3}H]8-OH-DPAT (Hashimoto *et al.*, 1991; Simpson *et al.*, 1996; Sumiyoshi *et al.*, 1996), et le [^{3}H]WAY-100635 (Burnet *et al.*, 1996)**.**

Les études utilisant le [^{3}H]8-OH-DPAT ont retrouvé une augmentation de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} jusqu'à 79% au niveau du CPF comparé à des témoins (Sumiyoshi *et al.*, 1996), de 40% au niveau du CPF et de 60% au niveau du cortex temporal (Hashimoto *et al.*, 1991). Ces résultats ont été confirmés par l'utilisation du [^{3}H]WAY-100635 (Burnet *et al.*, 1996)**.** Ce radioligand possède une grande sélectivité et une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, et a l'avantage, contrairement au [^{3}H]8-OH-DPAT, de se fixer sur les récepteurs qu'ils soient ou non couplés à une protéine G.

Les sujets inclus dans ces études *post mortem* avaient souvent plusieurs décennies d'évolution de la maladie, et aussi plusieurs années de traitements antipsychotiques reçus.

On peut donc légitimement se poser la question de savoir si cette augmentation de densité des récepteurs 5-HT_{1A} était due, soit à la durée d'évolution de la maladie, soit à l'influence des traitements antipsychotiques reçus, soit à ces deux facteurs réunis.
Une des stratégies pour répondre à ces questions a été de pouvoir mener ces explorations du système sérotoninergique 5-HT_{1A} chez des patients plus jeunes et *in vivo*.

III. 1.2. Méthodes d'exploration *in vivo* : la Tomographie par émission de Positons (TEP) :

III. 1.2.1. Principes :

La TEP est une technique d'imagerie médicale fonctionnelle quantitative radio-isotopique (Wang & Maurer, 2005). Elle permet de mesurer *in vivo* chez l'homme ou l'animal, et avec une résolution spatiale de quelques millimètres cubes, la distribution spatiale et l'évolution temporelle d'un paramètre physiologique, comme le métabolisme cellulaire, le débit sanguin ou, comme dans nos travaux, la densité de récepteurs d'un système de neurotransmission. Cette technique nécessite l'injection au sujet d'un vecteur moléculaire (radiotraceur ou radioligand) du processus physiologique étudié, préalablement marqué avec un radio-isotope à demi-vie courte, émetteurs de positons. Le positon (e^+) est l'antiparticule de l'électron (e^-). Les isotopes utilisés sont principalement l'oxygène 15 (^{15}O), l'azote 13 (^{13}N), le carbone 11 (^{11}C) et le fluor 18 (^{18}F), dont les demi-vies sont respectivement de 2, 10, 20 et 110 minutes. Le ^{18}F est le radioélément émettant des positons avec la plus faible énergie cinétique comparés aux autres radio-isotopes utilisés. Ce radioélément donne une image TEP de meilleure qualité que le ^{11}C et *a fortiori* que l'^{15}O.
Le positon suit un trajet dans la matière de longueur variable (de l'ordre du millimètre pour le fluor 18, plus long pour le carbone 14), puis rencontre un électron libre (e^-).
Ces particules s'annihilent, provoquant l'émission simultanée de deux photons γ, possédant deux caractéristiques essentielles:
-une énergie identique (511 keV) et
-une direction d'émission opposée à 180°.

La TEP repose sur la détection de ces paires de photons γ émis lors de l'annihilation (figure 7).

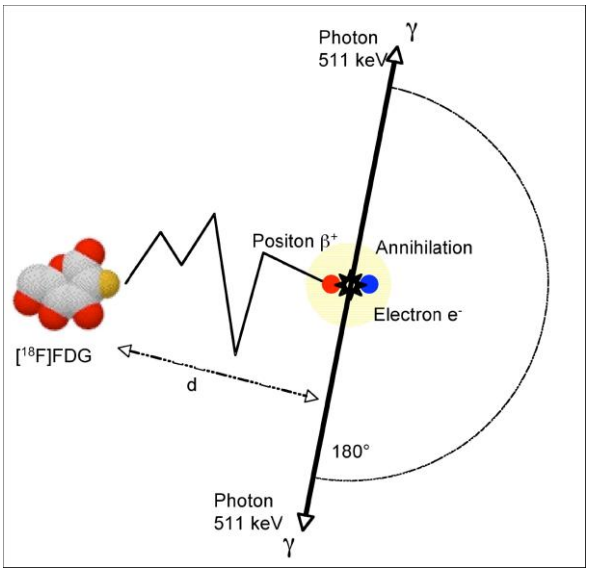


Figure 7: Émission du positon, libre parcours dans la matière (d), annihilation et émission de la paire colinéaire de photons gamma de 511 keV

Les caméras TEP vont déterminer la projection du lieu d'émission du positon.

L'image TEP reconstruite est le fruit d'une série d'opérations de traitement visant à reconstituer un volume tridimensionnel de la distribution d'une radioactivité (figure 8).

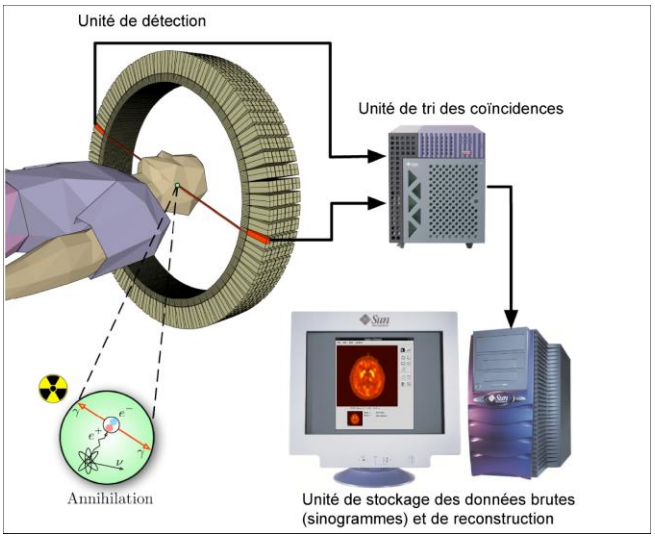


Figure 8: Schéma de principe de l'acquisition TEP : l'injection du traceur radioactif dans le corps, détection des coïncidences de rayonnements γ, la correction des données brutes et reconstruction tomographique.

Après correction du signal physique, notamment de l'atténuation tissulaire et du bruit, et après reconstruction tomographique, la TEP fournit un volume représentatif de la distribution spatiale du traceur dans le corps (Figure 8).

La TEP une technique quantitative qui mesure des concentrations volumiques de radioactivité avec une sensibilité 100 fois supérieure à la tomographie d'émission de simples photons (TEMP, ou SPECT en anglais), qui est une technique d'imagerie proche utilisée couramment en médecine nucléaire conventionnelle.

III.1.2.2. Traceurs TEP du système sérotoninergique 5-HT$_{1A}$:

Les conditions que doit remplir un traceur TEP sont chimiquement, physiquement et biologiquement très contraignantes, ce qui explique la difficulté de leur mise au point (pour revue Mason & Mathis, 2003).

En effet, la molécule-vecteur doit pouvoir être marquée, de manière stable, par un émetteur de positons, sans que ses propriétés neurobiologiques en soient modifiées. Elle doit pouvoir franchir la BHE, ne pas être toxique, et posséder une affinité suffisante pour le récepteur 5-HT_{1A}, sans provoquer d'effet pharmacologique. Enfin, ses métabolites doivent pouvoir être rapidement éliminés de l'organisme.

Depuis plus de 10 ans, le développement de molécules synthétiques agonistes et antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} a alimenté le développement de l'imagerie TEP avec pour objectif, la visualisation et l'étude de ces récepteurs *in vivo*. (Cliffe, 2000; Pike *et al.*, 2000*a*; Pike *et al.*, 2001). Actuellement, les traceurs 5-HT_{1A} utilisés avec succès en imagerie TEP appartiennent aux familles structurelles développées à partir du 8-OH-DPAT ou du WAY-100635 (Kumar & Mann, 2007).

a) ***L'aminotetraline 8-OH-DPAT*** est considéré comme un agoniste total 5-HT_{1A} (Gozlan *et al.*, 1983; Passchier & van Waarde, 2001) et est utilisé dans les études pharmacologiques depuis de nombreuses années (Hjorth and Sharp 1991; Johnson, *et al.* 1997).

b) ***Le WAY-100635*** a été le premier *antagoniste* pré et post-synaptique découvert (Cliffe *et al.*, 1993). Ce dérivé de la piperazine a été identifié comme ayant une très forte affinité (K_D=0,2 nM) et spécificité sur les récepteurs 5-HT_{1A} (Fletcher *et al.*, 1996). Plusieurs dérivés ont été marqués au carbone 11 et évalués comme traceurs TEP potentiels (voir Mathis *et al.*, 1994; Pike *et al.*, 2000*b* et Lang *et al.*, 2000 pour revue). Le marquage radioactif en [*carbonyl*-^{11}C]WAY-100635 a permis d'obtenir un traceur se dégradant en métabolites radioactifs ne traversant pas la BHE (Pike *et al.*, 1996). Ce traceur a largement été utilisé dans les études physiopathologiques humaines (Cliffe, 2000) ou pour explorer les modifications de densité de récepteurs dans différentes pathologies et ou explorations pharmacologiques (Kumar & Mann, 2007).

C'est d'ailleurs ce radiotraceur qui a été utilisé jusqu'à présent dans la totalité des études TEP des récepteurs 5-HT_{1A} dans la schizophrénie.

- Etats des lieux des études TEP dans la schizophrénie :

Depuis 2002, on recense seulement **6** études TEP explorant le système 5-HT_{1A} dans la schizophrénie. Toutes ont utilisé comme radiotraceur le [^{11}C]WAY-100635 (Tauscher *et al.*, 2002; Bantick *et al.*, 2004; Yasuno *et al.*, 2004; Frankle *et al.*, 2006; Mamo *et al.*, 2007; Frankle *et al.*, 2011).

On peut les répartir en 2 types : les études réalisées chez des patients non traités et les autres chez des patients recevant un traitement antipsychotique.

Les résultats sont résumés dans le tableau N°1 :

Etudes	Sujets	Patients/Contrôles	Radioligand	Résultats
Tauscher *et al.* (2002)	14 patients "naïfs" c'est-à-dire n'ayant jamais reçu de traitement	14/14	[^{11}C] WAY 100635	Augmentation du BP chez les schizophrènes par rapport aux contrôles au niveau du *cortex temporal médian gauche* (+20%) et au niveau du *cortex mediotemporal droit* (+13%)
Yasuno *et al*. (2004)	8 patients n'ayant jamais reçu de traitement (naïfs) et 3 patients sevrés depuis au moins 1 mois	11/22	[^{11}C] WAY 100635	-Diminution du BP au niveau de l'*amygdale* (d'environ 19%) chez les patients schizophrènes par rapport aux contrôles -Une corrélation négative significative a été retrouvée entre le niveau du BP dans l'amygdale et les scores aux sous-échelles symptômes négatifs et anxiété/dépression de la PANSS
Frankle *et al*. (2006)	22 patients schizophrènes sevrés de traitement	22/18	[^{11}C] WAY 100635	Pas de différence de BP entre les patients et les contrôles, quelque soient les co-variables étudiées

Tableau 1 : Etudes TEP au [^{11}C] WAY 100635 chez des patients schizophrènes ne recevant pas de traitement psychotrope

Etudes	Sujets	Patients/Contrôles	Radioligand	Résultats
Bantick *et al*. (2004)	11 patients schizophrènes traités par des antipsychotiques à faible affinité 5-HT_{1A} (groupe non-*clozapine*) et 11 patients schizophrènes traités par *clozapine*	11/11/11	[^{11}C] WAY 100635	-Pas de variation significative du BP chez les patients schizophrènes (quelque soit le traitement reçu) comparés aux contrôles -Pas de variation significative du BP entre patients et contrôles
Mamo *et al*. (2007)	Patients schizophrènes (n=10) ou schizo-affectifs (n=2) traités par *aripiprazole*	12/13	[^{11}C] WAY 100635	Faible occupation par l'*aripiprazole* des récepteurs 5-HT_{1A} (en moyenne=16%)
Frankle et al. (2011)	6 patients schizophrènes ayant passé un examen TEP *avant* et *après* 3 semaines de traitement par *ziprasidone*	Les 6 patients sont leurs propres contrôles	[^{11}C]WAY100635	-Pas de différence significative de BP avant/après traitement. -Corrélation *négative* entre le taux de BP au niveau du cortex orbitofrontal (OFC) et l'amélioration des scores à la sous-échelle symptômes négatifs à la PANSS après 3 semaines de traitement (2ème TEP)

Tableau 2 : Etudes TEP au [^{11}C] WAY 100635 chez des patients schizophrènes traités par antipsychotiques

Deux éléments se détachent de ces études :

- Premièrement, aucune étude TEP ne met en évidence l'augmentation de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} au niveau du CPF retrouvée lors des études d'autoradiographie *post mortem*.

Plusieurs explications sont possibles :

-D'une part, les différences de résolution entre les études d'autoradiographie utilisées *post mortem* et l'examen TEP *in vivo* dépendent du radioligand utilisé. La plupart des études autoradiographiques utilisaient en effet le [^{3}H]8-OH-DPAT et non le [^{11}C] WAY 100635.

-D'autre part, les durées d'évolution de la maladie et les durées de traitement antipsychotique reçu par les patients étaient beaucoup plus longues dans les études *post mortem* que dans les études TEP où les patients sont en moyenne plus jeunes. Ces éléments ont pu avoir une influence sur la densité des récepteurs 5-HT_{1A}.

- Deuxièmement, il existe une grande hétérogénéité au niveau des résultats, même au sein d'études partageant les mêmes méthodologies. Ceci est peut-être dû à l'utilisation du [^{11}C] WAY 100635.

En effet, la grande affinité du [^{11}C]WAY-100635 pour les récepteurs 5-HT_{1A} (K_d=0,2 nM), rend ce traceur difficilement déplaçable par la 5-HT endogène. Il est donc impossible de réaliser des études de compétition entre le radiotraceur et le ligand endogène (Hume *et al.*, 2001). C'est pourquoi l'intérêt des radiochimistes s'est porté sur de nouveaux dérivés présentant une bonne sélectivité, mais une affinité moyenne pour les récepteurs 5-HT_{1A}, comme le [^{18}F]MPPF.

c) Le [^{18}F]MPPF:

Son origine remonte à la mise au point au milieu des années 1990 de la phényl-piperazine iodée (p-MPPI) dont l'affinité *in vitro* (K_i=3,3 ± 0,8 nM) a été évaluée chez le rat (Kung, *et al.* 1994; Zhuang, *et al.* 1994). Puis son analogue fluoré, le p-MPPF (fluorobenzamido[ethyl]piperazine), qui s'est avéré être un ligand très sélectif des récepteurs 5-HT_{1A} pré- et postsynaptiques (Thielen & Frazer, 1995). Ces résultats ont encouragé le marquage du MPPF par un isotope émetteur de positons, le fluor 18 (Shiue *et al.*, 1997). Le 2'-methoxyphenyl-(N-2''-pyridinyl)-p fluorobenzamido-ethyl-piperazine ou [^{18}F]MPPF (Figure 9) marqué au Fluor 18 offre à la fois une affinité (K_i = 3,3 nM) (Zhuang *et al.*, 1994) proche de celle de la sérotonine (K_i = 4,17 nM) (van Wijngaarden *et al.*, 1990) vis à vis des récepteurs 5-HT_{1A} et une demi-vie assez longue (107 min).

Cela explique un aspect original du [^{18}F]MPPF qui est sa sensibilité aux variations de concentrations la 5-HT endogène (Rbah *et al.*, 2003). C'est même actuellement le seul radiotraceur du système sérotoninergique qui présente cette propriété.

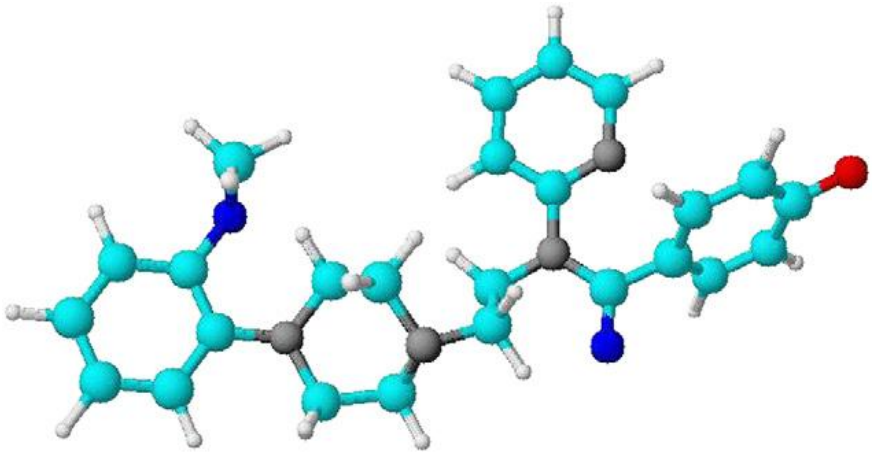


Figure 9 : Structure chimique du [^{18}F]MPPF : 4-2'-(methoxyphenyl)-1-[2'-(N-2''-pyridinyl)-p-fluorobenzamido]ethylpiperazine (en rouge : le fluor, en bleu pale le carbone, en bleu marine, l'oxygène et l'azote en noir) tiré de (Aznavour *et al.*, 2006).

La procédure de radiomarquage, basée sur une substitution aromatique nucléophile du précurseur nitro, a été optimisée en 1998 par le Dr Didier Le Bars, radiopharmacien au CERMEP. Cette optimisation aboutit à une procédure de synthèse en une seule étape, permettant une automatisation du marquage, ce qui assure une haute activité spécifique du marqueur.

Les premières études de biodistribution et de délimitation cérébrale du [^{18}F]MPPF ont conclu à l'aptitude du [^{18}F]MPPF à être utilisé comme radioligand spécifique des récepteurs 5-HT$_{1A}$ chez l'homme (Passchier *et al.*, 2001; Passchier & van Waarde, 2001). Elles ont de plus montré une distribution du traceur conforme à la distribution connue des récepteurs 5-HT$_{1A}$ cérébraux chez l'homme mesurée par autoradiographie (Hoyer *et al.*, 1986), figure 10.

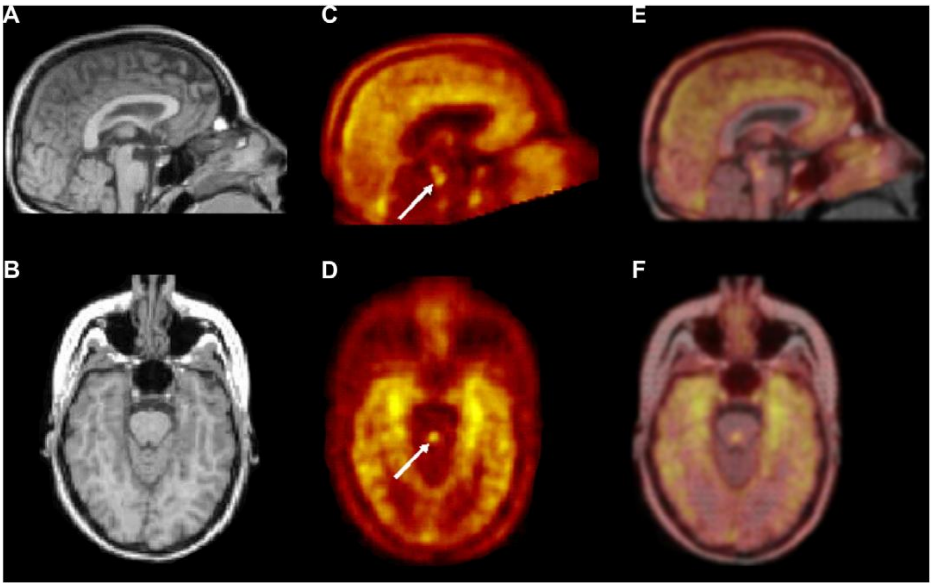


Figure 10: Images TEP au [^{18}F]MPPF chez l'humain (d'après N. Costes in Aznavour et Zimmer, 2007):

A et B : Images IRM

C et D : images TEP au [^{18}F]MPPF : le BP est élevé au niveau des hippocampes, des cortex cingulaire, entorhinal, frontal, pariétal, temporal et occipital. La flèche blanche souligne la forte activité au niveau des noyaux du raphé dorsal (NRD)

E et F : fusions des images IRM et TEP

Dès lors, le [^{18}F]MPPF a commencé à être utilisé dans l'exploration de diverses pathologies neurologiques : épilepsie (Merlet *et al.*, 2004*b*; Merlet *et al.*, 2004*a*; Didelot *et al.*, 2008) ; maladie d'Alzheimer (Kepe *et al.*, 2006); la migraine (Lothe *et al.*, 2008; Demarquay *et al.*, 2011).

Au niveau psychiatrique, une étude récente, visant à évaluer le potentiel de liaison du [^{18}F]MPPF dans un modèle de dépression chez le primate (Shively *et al.*, 2006) a montré une réduction du BP dans l'amygdale, l'hippocampe, le cortex cingulaire et le noyau du raphé.

-Interprétation des variations de BP du [^{18}F]MPPF :

La « théorie de la compétition » décrite par (Seeman *et al.*, 1989) pourrait expliquer la sensibilité du [^{18}F]MPPF aux variations de 5-HT endogène. Ce modèle propose que les radiotraceurs à faible affinité pour un récepteur (comme le [^{18}F]MPPF) sont susceptibles d'être déplacés lors d'une variation du neurotransmetteur endogène (en l'occurrence la 5-HT). Une diminution de la

concentration en 5-HT endogène, au niveau de la fente synaptique, rend accessible des sites de fixation pour le [^{18}F]MPPF (Zimmer *et al.*, 2003), figure 11.

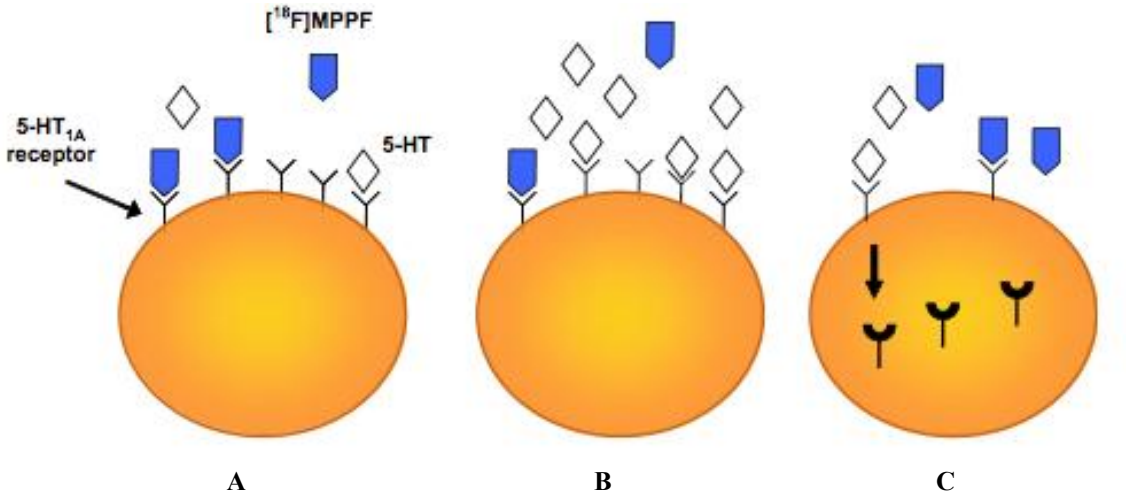


Figure11: Représentation schématique de la liaison du [^{18}F]MPPF aux autorécepteurs 5-HT$_{1A}$ au niveau des neurones sérotoninergiques (d'après Aznavour et Zimmer, 2007):

Situation A : Dans des conditions basales, les autorécepteurs 5-HT$_{1A}$ sont principalement distribués au niveau somatodendritique des neurones sérotoninergiques et disponibles pour se lier au [^{18}F]MPPF.

Situation B: Lors d'une augmentation rapide de la concentration de 5-HT extracellulaire, on constate alors une diminution du potentiel de liaison (BP) du [^{18}F]MPPF en raison de la compétition entre le radioligand et la 5-HT pour les mêmes sites de liaison (modèle d'occupation).

Situation C: Internalisation des récepteurs 5-HT$_{1A}$: après l'action d'un agoniste 5-HT$_{1A}$ ou de la 5-HT elle-même, les récepteurs 5-HT$_{1A}$ en état de haute affinité (environ 35% de la population des récepteurs) sont internalisés dans le cytoplasme. Il en résulte une diminution du BP du [^{18}F]MPPF probablement en raison d'une moins bonne accessibilité du radioligand et/ou d'une diminution de son affinité pour les récepteurs 5-HT$_{1A}$ internalisés.

Les phénomènes d'occupation et d'internalisation ne sont pas exclusifs l'un de l'autre et peuvent coexister selon les niveaux de 5-HT extracellulaire.
On peut cependant noter que dans tous les cas, le [^{18}F]MPPF injecté en tant que radiotraceur se fixe seulement à une petite fraction des récepteurs 5-HT$_{1A}$ disponibles.

En résumé, le [^{18}F]MPPF possède les propriétés suivantes:

- **c'est un traceur fluoré stable *in vivo* après injection**
- **il passe rapidement la BHE**
- **son catabolisme produit peu de métabolites fluorés cérébraux**
- **enfin, sa fixation cérébrale est strictement corrélée avec la localisation anatomique des récepteurs 5-HT_{1A}.**

III.2. Matériels et Méthodes:

III.2.1. Contraintes et problèmes des examens TEP dans la schizophrénie :

La réalisation d'examens TEP chez les patients schizophrènes se heurte à plusieurs problèmes :

-Problèmes liés à la maladie :

Les études cliniques d'imagerie fonctionnelle se déroulent, comme toute recherche biomédicale, dans le cadre légale d'un CCPPRB, et doivent donc recueillir le consentement éclairé des individus acceptant d'y participer. Les patients schizophrènes souffrent, la plupart du temps, d'anosognosie, et ne se reconnaissent donc pas comme « malades ». Ce qui oblige donc souvent à sélectionner des patients traités et stabilisés, avec un bon niveau cognitif afin de comprendre et d'accepter les contraintes de l'études (prise de sang, immobilisation durant la réalisation de l'examen, compréhension des consignes des manipulateurs radio…).

Un grand nombre de patients présente aussi des éléments délirants « paranoïdes », c'est-à-dire avec la conviction d'être les victimes d'un complot, d'actes malveillants ou d'empoisonnement, ce qui rend très difficile voire impossible l'acceptation de l'injection d'un produit faiblement radioactif comme un radioligand…

Enfin, pour des raisons éthiques, mais aussi « techniques » (patient agité), il n'est pas possible d'inclure des patients schizophrènes sans que ceux-ci ne bénéficient d'un traitement antipsychotique, ce qui rend très difficiles les protocoles d'exploration du système

sérotoninergique 5-HT_{1A} dans des conditions naturalistiques ou écologiques chez des patients vierges de tout traitement psychotrope pouvant influencer la densité de récepteurs.

Il s'agit d'une étude *exploratoire* menée chez 19 patients schizophrènes.
L'ensemble de ce travail a été soumis aux dispositions légales en vigueur concernant les directives de la loi Huriet pour toutes recherches effectuées sur l'être humain, sans bénéfice individuel direct. Le projet a ainsi reçu un avis favorable pour sa réalisation de la part du CCPPRB de Lyon (Centre Léon Bérard) le 12 janvier 2006.

III.2.2. Recrutement des patients et des témoins:

III.2.2.1. Considérations éthiques :

L'ensemble de ce travail a été soumis aux dispositions légales en vigueur concernant les directives de la loi Huriet pour toutes recherches effectuées sur l'être humain, sans bénéfice individuel direct. Le projet a ainsi reçu un avis favorable pour sa réalisation de la part du CPPRB, Centre Léon Bérard de Lyon le 12 janvier 2006.
Tous les patients et témoins ont signé un consentement éclairé (cf Annexes) conditionnant leur participation à l'étude.

III.2.2.2. Recrutement des patients :

a) Critères d'inclusion :

- Patients remplissant les critères diagnostiques de schizophrénie selon le DSM-IV-R.
- Âge supérieur ou égal à 18 ans et inférieur ou égal à 45 ans.
- Durée du traitement antipsychotique d'au moins 1 mois.
- Etat clinique stabilisé (schizophrénie non résistante).
- Consentement écrit, libre et éclairé signé par le patient.

b) Critères de non inclusion :

- Grossesse avérée ou suspicion de grossesse chez la femme en âge de procréer. Un dosage des β-HCG était systématiquement réalisé à toutes les patientes 48 heures avant l'examen TEP.
- Irrecevabilité du consentement ou refus de donner son consentement écrit après avoir reçu une information détaillée sur les objectifs et les méthodes de l'étude,
- Âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 45 ans,
- Existence d'une pathologie neurologique,
- Existence d'une pathologie addictive (drogues, alcool…), en raison d'une probable implication du système sérotoninergique dans ces troubles.
- Prise d'antidépresseurs moins de 3 mois avant l'inclusion, pouvant, par leur mode d'action sérotoninergique, perturber l'exploration du système 5-HT_{1A}.
- Contre-indications à l'examen IRM : claustrophobie, implants métalliques, pacemaker, dispositif intra-utérin…
- Patients hospitalisés sans leur consentement (hospitalisation à la demande d'un tiers, hospitalisation d'office),
- Patients incapables majeurs sous mesure de protection.

Les patients répondant aux critères d'inclusion cités plus haut et ayant signé le consentement de participation à l'étude, ont été recrutés dans les services de Psychiatrie du Pr Daléry à l'hôpital du Vinatier à Bron (Unités Avicenne et Pierre Deniker). Ces personnes étaient traitées auparavant par antipsychotique prescrit par leur médecin psychiatre depuis *au moins* un mois et stabilisées au niveau clinique.

L'antipsychotique était administré aux patients à 8h00 et l'examen TEP avait lieu à 14h00. Un dosage plasmatique de l'antipsychotique était réalisé au début de l'examen afin de s'assurer de la bonne observance des patients (tableaux N°3 et 4).

Nous avons recruté et inclus dans le protocole **19** patients (moyenne d'âge±SD= 27.6 ± 6.5; âges extrêmes: 19 à 42 ans; sex-ratio : 9 femmes et 10 hommes) remplissant les critères du DSM IV-R pour la schizophrénie.

Les patients ont été répartis en 2 groupes selon le traitement antipsychotique reçu:
- **10** patients (6 femmes et 4 hommes) traités par *aripiprazole* ("groupe *aripiprazole*"); et
- **9** patients (3 femmes et 6 hommes) traités par *risperidone* ou *olanzapine* ("groupe *ADG*").

Les données sociodémographiques et cliniques des patients sont résumées dans le tableau N°3 et 4 dans le chapitre "résultats".

Le jour même de la passation de l'examen TEP les patients étaient évalués par une PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) une CGI (Clinical Global Impressions Scale) (cf annexes).

- **La PANSS** est une échelle de référence de cotation et d'évaluation des symptômes psychotiques (Kay *et al.*, 1987). Elle explore, à l'aide de 30 items (chaque item étant coté sur une échelle d'intensité croissante en 7 points) l'ensemble des symptômes psychotiques.
L'évaluation de la dimension positive comprend 7 items tout comme la dimension négative. Enfin, l'échelle de psychopathologie générale comprend 16 items. L'étendue des scores possibles est donc de 7 à 49 pour l'échelle positive ainsi que pour l'échelle négative, et de 16 à 112 pour l'échelle de Psychopathologie Générale.
La cotation des items repose, selon les symptômes, sur les éléments verbaux rapportés durant l'entretien, les manifestations physiques et comportementales observées, ainsi que les éléments de fonctionnement rapportés par l'équipe soignante ou l'entourage du patient. L'entretien complet dure le plus souvent de 40 à 45 minutes. La passation de l'échelle se déroulait le jour même de la réalisation de l'examen TEP, au CERMEP.

- La CGI ou impression clinique globale évalue à un instant donné la gravité de la maladie. Elle a été développée aux Etats-Unis lors de recherches étudiant la schizophrénie et l'effet des neuroleptiques (Guy & National Institute of Mental Health (U.S.).;Early Clinical Drug Evaluation Program., 1976). C'est une bonne évaluation globale de l'état actuel du patient, facile à mettre en œuvre. Elle se présente sous la forme d'une échelle cotée de 0 (non évalué) à 7 (parmi les patients les plus malades), en sachant que la cotation « 1 » correspond à l'état normal.

III.2.2.3. Sujets témoins:

- Les 19 témoins (10 hommes et 9 femmes) sont issus de la banque de données témoins-[^{18}F]MPPF du CERMEP (Costes *et al.*, 2005) et ont été appariés selon l'âge et le sexe aux patients.

  Les critères de sélection des sujets sains étaient:
  - Une absence d'antécédents neurologiques, psychiatriques, cardiovasculaires, pneumologiques ou hématologiques.
  - Ne recevant aucun traitement neuroleptique ou antipsychotique, antiparkinsonien, méthyldopa, betabloquant, IMAO-A ou -B (inhibiteur de la monoamine oxydase), antidépresseur, thymorégulateur ou traitement antimigraineux,
  - Ne recevant aucune opothérapie substitutive,
  - N'étant pas enceintes,
  - Ne consommant pas de drogues (cannabis, ecstasy) ou d'alcool,
  - Ne présentant pas de contre indication à une IRM ou une TEP,
  - Ne présentant pas de malformation ou de lésion cérébrale.
  - Et un score de dépression <7 au General Health Questionnaire (GHQ-28).

La banque de données TEP [^{18}F]MPPF et IRM du CERMEP comprend cinquante-trois volontaires sains (27 femmes, 26 hommes, âgés de 20 à 70 ans).

19 sujets témoins issus de cette banque de données ont été choisis et appariés en âge et en sexe aux 19 patients. Cet appariement est rendu nécessaire car il existe une variation interindividuelle de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} selon l'âge (Tauscher *et al.*, 2001) et le sexe (Costes *et al.*, 2005).

Limites d'âge: 21-42 ans, moyenne d'âge ± SD: 27.2 ± 6.6 ans; sex-ratio : 9 femmes et 10 hommes.

Les données sociodémographiques et cliniques des témoins sont résumées dans les tableaux 5 et 6 dans le chapitre "résultats".

III.2.2.4. Financement de l'étude :

Après l'avis favorable du CCPPRB du Centre Léon-Bérard, le Conseil Scientifique de la Recherche (CSR) du Centre Hospitalier Le Vinatier a accepté de financer cette étude en octroyant une enveloppe de 32 000 euros, comprenant le coût des examens IRM et TEP, et un dédommagement financier pour chaque patient inclus dans le protocole (130 euros/personne).

III.2.2.5. Risques potentiels liés aux examens :

Le risque lié aux examens TEP est de deux types.

Le premier est en relation avec l'exposition aux radiations (qui est très limitée puisque correspondant au maximum à 2,19 mSv).

Le second est lié à l'administration de médicaments. Le p-[^{18}F]MPPF est injecté en très faible quantité (inférieure à 50µg) de sorte qu'il n'entraîne aucun effet pharmacologique décelable.

La réalisation d'examens avec des isotopes radioactifs à usage biomédical est autorisée chez les volontaires sains depuis un décret du Journal Officiel de la République Française du 19 janvier 1994 (article 55, page 971, modifiant l'article L 44.2 du code de la Santé Publique).

Le CERMEP est habilité à pratiquer des examens de recherche chez l'Homme.

III.2.2.6. Dosimétrie :

- Mesure des coefficients d'atténuation

La dose délivrée à l'organisme lors de l'examen de transmission pour la mesure des coefficients d'atténuation est de l'ordre de 0,3 mSv.

- Fluor-18

Il n'existe pas pour l'instant dans la littérature de travaux portant spécifiquement sur la dosimétrie après injection intraveineuse de p-[^{18}F]MPPF. La dose délivrée au corps entier dans les études de métabolisme par le [^{18}F]FDG est de 0,43 mSv/mCi et les activités injectées varient entre 5 et 10 mCi, conduisant au maximum à une dose de 4,3 mSv au corps entier (Reivich *et al.*, 1979).
Dans notre cas une injection de 5 mCi de p-[^{18}F]MPPF conduit à une dose d'exposition inférieure à 2 mSv car la dynamique du radioligand est plus rapide que celle du FDG de référence, traceur d'accumulation.

III.3. Protocole d'étude:

III.3.1. Déroulement du protocole :

Les témoins et patients ont été soumis à un examen TEP au p-[^{18}F]MPPF et à une IRM anatomique (réalisé au CERMEP, hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Lyon).

III.3.2. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :

L'acquisition IRM consiste en une séquence 3D anatomique T1 sur un scanner Siemens Magnetom, 1,5 Tesla (Siemens AG, Erlangen, Allemagne). Le volume anatomique qui couvre l'ensemble du cerveau comprend 160-170 coupes avec des voxels cubiques de 1 mm^3 (256 x 256 voxels dans chaque coupe transversale).

Les images IRM ont été contrôlées par un neurologue afin de s'assurer de l'absence de pathologie neurologique (lésion ou malformation cérébrale).
Ces images ont été utilisées par la suite pour chaque patient dans le cadre des analyses par VBM (voir ci-dessous) et dans le traitement des images TEP (en particulier dans le processus de normalisation stéréotaxique, qui sera décrit plus loin).

III.3.3. Analyse par Voxel-Based Morphometry (VBM):

Le principe de la VBM est de comparer voxel par voxel la répartition de substance grise (SG) entre 2 groupes de sujets dans le but de détecter des anomalies de densité et d'éventuelles atrophies (Ashburner & Friston, 2000). Une des premières études VBM à avoir été réalisée s'était d'ailleurs rendue célèbre en mettant en évidence une augmentation de volume des hippocampes de chauffeurs de taxi londoniens par rapport à des témoins (Maguire *et al.*, 2000). Cette technique permet de réaliser des tests statistiques sur des densités tissulaires (SG) effectués voxel par voxel dans un espace stéréotaxique. Elle comprend 4 étapes de traitement de l'image allant de l'image IRM initiale, puis la réalisation d'une normalisation spatiale, de segmentation et enfin de filtrage (figure 12).

Normalisation
Spatiale Segmentation Filtrage

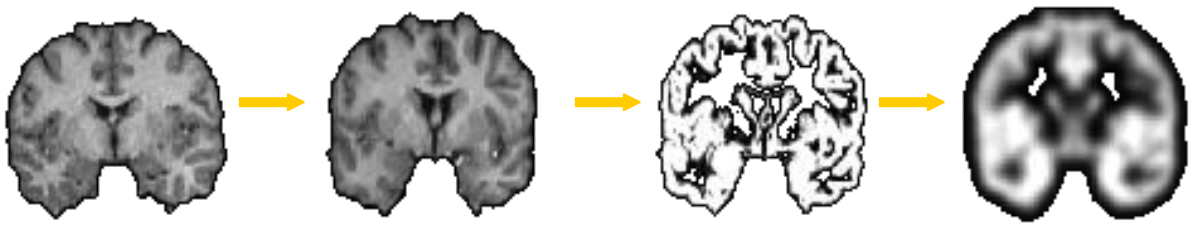


Image originale Image normalisée Densité de substance grise Densité filtrée

Figure 12. Etapes de traitement de l'image en analyse VBM

L'objectif de cette analyse est de comparer la densité de SG des régions cérébrales des patients entre eux et par rapport aux témoins. L'analyse VBM utilise le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London).

Dans un premier temps, les images IRM ont été segmentées entre SG et substance blanche (SB), avec l'objectif de minimiser les erreurs et améliorer la sensibilité (Keller *et al.*, 2004).

Pour chaque image, les résultats étaient une segmentation de SG et SB en segments normalisés ; et un fichier de paramètres de déformation contenant les informations relatives aux correspondances spatiales entre les segments normalisés et les espaces natifs du scan. Les images de SG ont été modulées par des déterminants Jacobiens issus de la normalisation spatiale, dans le but de préserver le volume au sein de chaque voxel de SG (Good *et al.*, 2001). Les images de SG ont ensuite été normalisées, segmentées et modulées de SG ont été lissées avec un 8-mm full-width au maximum de moitié et comparées à celles de l'ensemble des patients, ou au groupe de chaque traitement et au groupe témoins avec un seuil de $p<0,001$ au niveau des voxels. (figure 13).

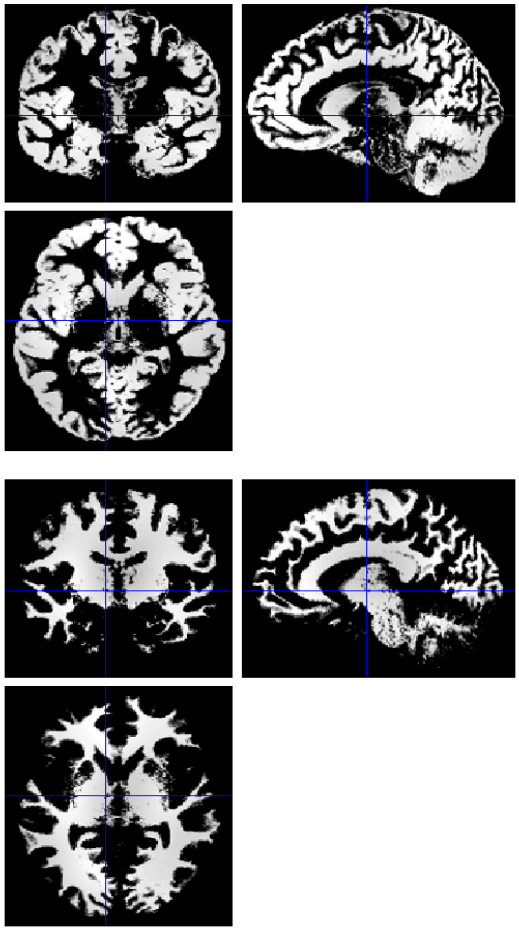


Figure 13 : Images segmentées, modulées et normalisées de SG.

III.3.4. Procédure TEP :

Les examens TEP ont été réalisés au CERMEP sur le site de l'hôpital Neurologique de Lyon.

III.3.4.1. Production du p-[^{18}F]MPPF :

La radiosynthèse du p-[^{18}F]MPPF est réalisée au CERMEP le jour même de l'examen, immédiatement avant son administration, par un automate placé en cellule blindée. Elle est actuellement bien codifiée et ne présente pas de difficulté particulière. La production du fluor-18 est assurée par un cyclotron (cyclone 18/9, Ion Beam Application, Louvain-la-Neuve, Belgique)

(Figure 14) avec la réaction nucléaire : ^{18}O (p,n) ^{18}F. Le fluor est rendu anhydre avant la réaction de marquage sur le précurseur. Cette réaction consiste en une substitution nucléophile en présence d'un catalyseur, le Kryptofix 2.2.2, à 170°C dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) pendant 10 minutes (Le Bars *et al.*, 1998). Une pré-purification de ce produit est réalisée sur colonne afin d'éliminer les matières hydrophiles, puis une chromatographie liquide haute performance (HPLC) est effectuée afin d'obtenir la purification radiopharmaceutique. Le p-[^{18}F]MPPF est finalement collecté, conditionné et un contrôle de la qualité pharmaceutique comportant des tests radiochimiques (HPLC avec double détecteur : UV + radioactivité, pH et contrôle de stérilité, mesure de l'activité spécifique et du taux d'endotoxine) est réalisé avant son administration par injection intraveineuse. L'activité spécifique du produit fini est comprise entre 37 et 111GBq/µmol et la pureté radiochimique est de 99%.

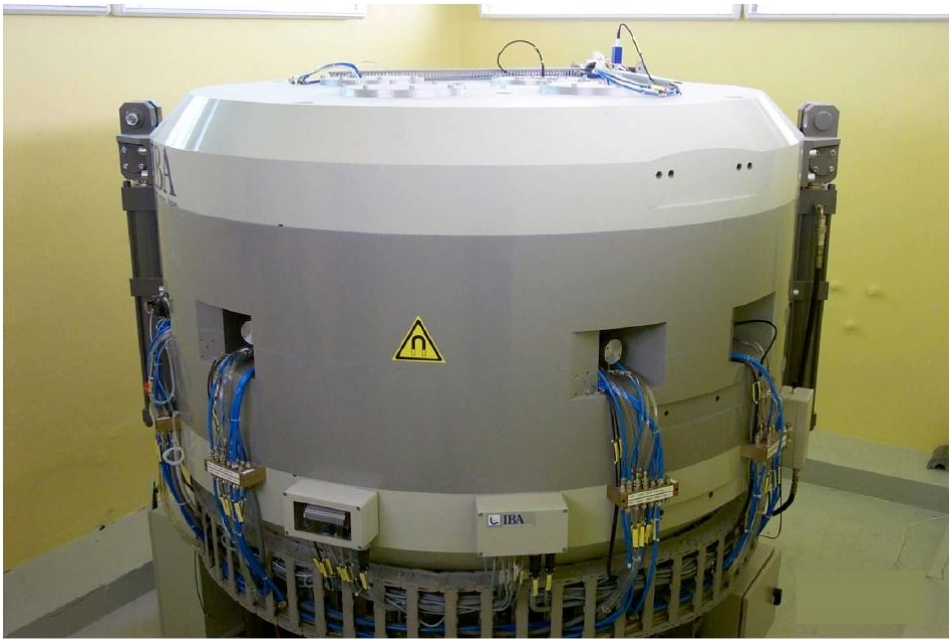


Figure 14 : Cyclotron installé au CERMEP, IBA 18/9 Cyclone (Ion Beam Application, Louvain-la-Neuve, Belgique).

III.3.4.2.Déroulement de l'examen TEP :

La préparation du sujet consistait en la pose d'une voie veineuse périphérique pour permettre l'injection du radioligand. Le patient était allongé dans la salle d'examen, tête maintenue en position par une contention douce (moule thermoformable)

Pour l'injection du radiotraceur, un cathéter intraveineux est placé dans la veine radiale du bras gauche. Lors de ce geste, un prélèvement sanguin est réalisé afin de doser le taux plasmatique de l'antipsychotique et de vérifier la bonne observance des patients. Pour chaque sujet, un masque thermoformable est placé sur le visage afin de limiter les mouvements de la tête pendant l'acquisition. Une mesure de transmission d'une durée de 10 min, visant à mesurer les coefficients d'atténuation des tissus est effectuée avant le début de l'examen.

Le tomographe utilisé était la caméra TEP Siemens CTI Exact HR+ (1996) (Knoxville, TN, USA, figure 15) installée au CERMEP, qui permet l'acquisition simultanée de 63 coupes jointives de 2,42 mm d'épaisseur, avec une résolution spatiale de 4 mm au centre du champ de vue. La durée de l'acquisition des images était d'envrion 60 minutes.



Figure 15: Caméra TEP Siemens CTI Exact HR+ au CERMEP

➢ Injection du p-[^{18}F]MPPF :

Un bolus de 200 MBq de p-[^{18}F]MPPF est injecté par voie intraveineuse périphérique, sur 30 secondes environ, suivi d'un rinçage par du sérum physiologique, au sujet allongé dans l'appareil TEP. L'acquisition dynamique des images de radioactivité au niveau du cerveau commence immédiatement après l'injection et dure 60 minutes. Pendant la durée de l'examen, la pression artérielle du sujet était contrôlée et son niveau de vigilance surveillé**.**

Après reconstruction on obtient une séquence dite « dynamique » qui regroupe 35 acquisitions successives ou « frames » de 128 x 128 x 63 voxels. Chaque voxel a un volume de 2,04 x 2,04 x 2,42 mm^3. Ces images sont corrigées du diffusé et de l'atténuation, et reconstruites par une méthode de rétroprojection filtrée 3D (Hanning filter) pour fournir un volume des 63 coupes jointives (2,42 mm d'épaisseur) de 128 x 128 voxels de 2,01 x 0,01 mm^2. La résolution spatiale est d'environ 4 mm dans le centre du champ de vue.

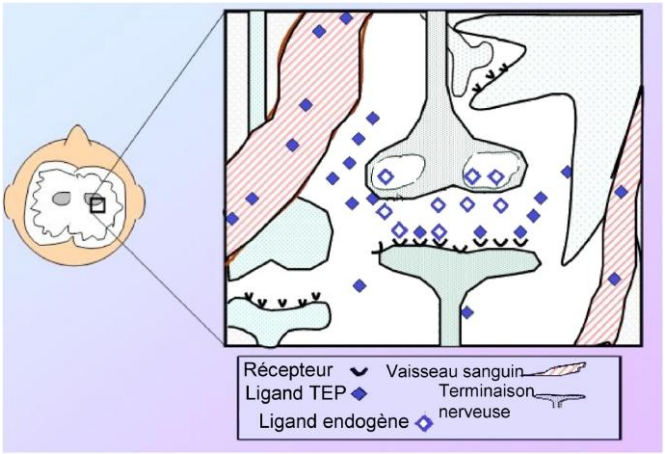


Figure 16 : Illustration de la mesure TEP d'une région cible d'un ligand marquant un récepteur cérébral

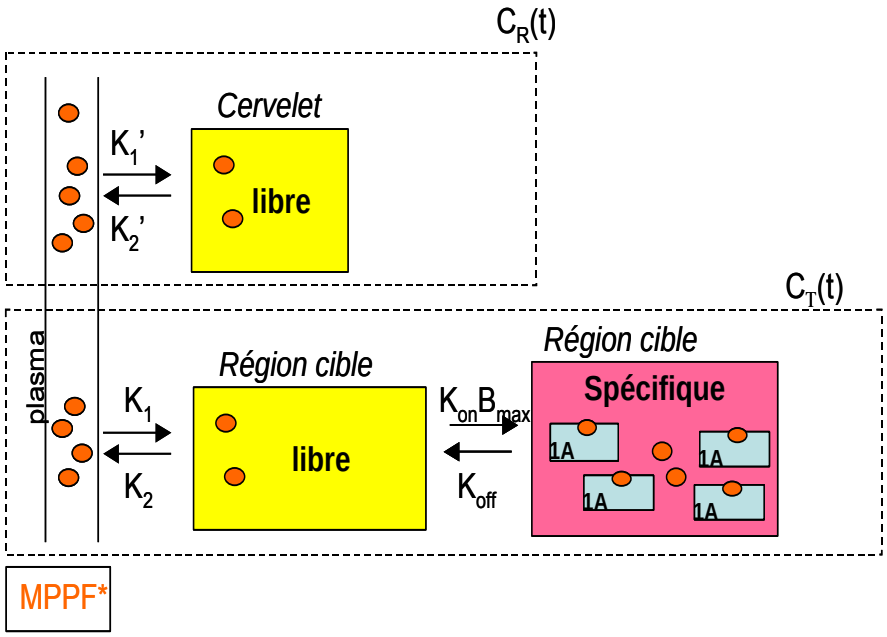
III.3.4.3. L'analyse des données :

a) Modèle à trois compartiments (figure 17):

Pour transformer les images brutes de radioactivité acquises par TEP en images quantifiées représentant la densité de récepteurs 5-HT_{1A}, il est nécessaire d'avoir recours à un modèle simplifié appelé SRTM : Simple Reference Tissu Model (Lammertsma & Hume, 1996). Ce modèle simplifié à trois compartiment a été initialement développé pour le [^{11}C]WAY-100635 (Gunn *et al.*, 1998)**,** puis validé pour le p-[^{18}F]MPPF par Costes *et al.*, 2002 (figure16). Il permet de quantifier les échanges de p-[^{18}F]MPPF entre le réseau vasculaire, les tissus cibles et les récepteurs 5-HT_{1A} afin d'obtenir des images paramétriques de potentiels de liaison BP_{ND} (non-diplaceable), selon la nomenclature en vigueur (Innis *et al.*, 2007).
Des études antérieures menées au CERMEP ont montré que les valeurs de BP_{ND} issues du modèle SRTM à trois compartiments étaient pratiquement identiques à celles provenant de protocoles TEP multi-injection (Costes *et al.*, 2002; Costes *et al.*, 2005).

Les trois compartiments de ce modèle comprennent donc :
-le compartiment plasmatique
-un compartiment contenant la fraction de radioligand libre
-et le compartiment contenant la fraction de radioligand lié de façon spécifique aux récepteurs.

Le modèle à trois compartiments repose sur le fait que le p-[^{18}F]MPPF utilisé doit être amené au tissu cérébral par le plasma et franchir la BHE de façon non saturable, ne pas être métabolisé dans le tissu cérébral, et enfin ne pas produire de métabolites pénétrant dans le tissu cérébral. Dans ces conditions, on peut évaluer la cinétique du radioligand dans les différents compartiments (figure 17).



où

K_1 : constante de transfert ligand libre plasmatique artériel vers le compartiment tissulaire ($ml.min^{-1}.ml^{-1}$)

K_2 : constante de transfert du tissu au sang (min^{-1})

K_{on} : constante d'association ligand-récepteur ($cm^3.pmol^{-1}.min^{-1}$)

K_{off} : constante de dissociation (min^{-1})

B_{max} : concentration de récepteurs spécifiques disponibles ($pmol.cm^{-3}$).

Les trois compartiments sont : un compartiment plasmatique où le [^{18}F]MPPF est circulant, un compartiment pauvre en récepteurs 5-HT_{1A} où le [^{18}F]MPPF est non spécifiquement lié (cervelet) et un compartiment riche en récepteurs 5-HT_{1A} où la fixation du [^{18}F]MPPF est spécifique

Figure 17 : modèle tricompartimental

Le potentiel de liaison (BP) (Laruelle *et al*., 2002) représente le paramètre le plus pertinent à identifier dans un modèle simplifié : il rend compte de la densité de récepteur rapportée à l'affinité du ligand.

Le BP est le résultat d'un rapport, il s'exprime donc en valeur absolue :

$$BP=K_{on} .B_{max}/K_{off}$$

où

K_{on} représente la constante d'association ligand-récepteur ($cm^3.pmol^{-1}.min^{-1}$)

K_{off} représente la constante de dissociation (min^{-1})

B_{max} représente la concentration de récepteurs spécifiques disponibles ($pmol.cm^{-3}$).

Le BP est directement proportionnel à la concentration de récepteurs spécifiques disponibles (B_{max}) et reflète la *densité* de récepteurs.

b) Courbes Temps-Activité (TAC):

Ces courbes de concentration en fonction du temps sont issues des courbes d'activité temporelle (TAC) fournies par la mesure TEP. Les TACs montrent l'évolution au cours du temps de la concentration de radioactivité locale dans la région étudiée. Elles sont corrigées de la décroissance radioactive naturelle de l'isotope afin de rapporter toutes les mesures au temps d'injection. Elles sont données en unité de radioactivité sur un volume (Bq/cm^3 ; kBq/cm^3 ; mCi/cm^3). La forme des courbes TAC dépend de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} présents au niveau de la région d'intérêt (region of interest, ROI) étudiée. ROI et région de référence sont tracées manuellement à partir de la connaissance anatomique des régions fonctionnelles (Evans, *et al.* 1988; Roland and Zilles 1994).

Dans notre étude, la SB du cervelet est utilisée comme région de référence car cette région est dénuée de récepteurs 5-HT_{1A} (Parsey *et al.*, 2005). La courbe TAC du cervelet montrera alors une entrée et une sortie rapides du traceur. Par contre, la courbe TAC d'une région riche en récepteurs 5-HT_{1A} (comme les hippocampes) aura une pente lentement décroissante en raison de la fixation du radioligand sur les récepteurs 5-HT_{1A} (Figure 18).

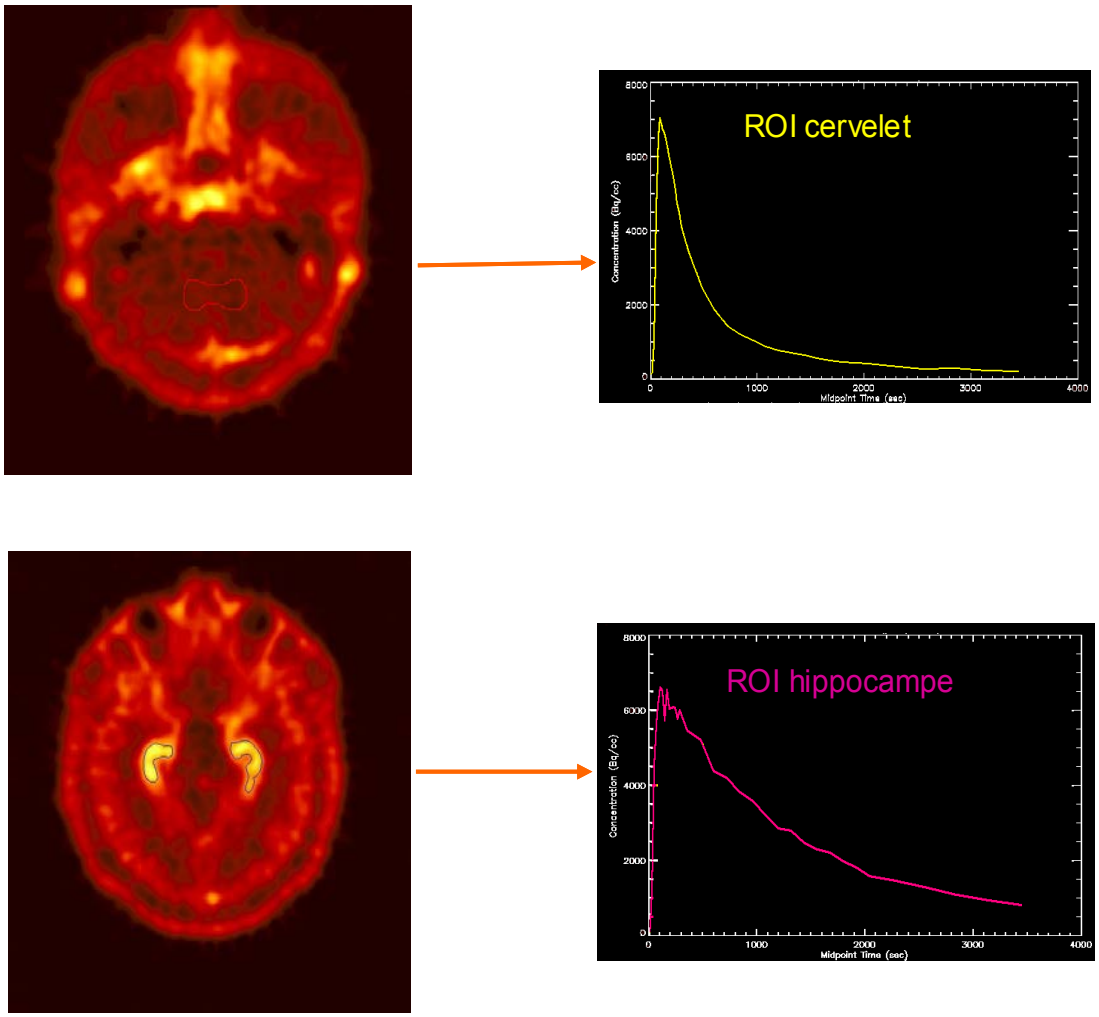


Figure 18 : Régions d'intérêt (ROIs) et les courbes temps activité (TAC) associées

En haut: à gauche : images TEP au [^{18}F]MPPF sommées de la ROI du *cervelet* (ROI de référence cerclée de rouge) et à droite courbe TAC montrant une entrée rapide et une sortie rapide du traceur dans cette région dénuée de récepteurs 5-HT$_{1A}$ (en abscisse le temps en secondes et en ordonnée la concentration de traceur en Bq/cm^3).

En bas: à gauche images TEP au [^{18}F]MPPF sommées de la ROI d'intérêt des deux *hippocampes* (en bleu). A droite courbe TAC montrant une entrée rapide mais une rétention plus longue due à la liaison du radioligand avec les récepteurs 5-HT$_{1A}$ (en abscisse le temps en secondes et en ordonnée la concentration de traceur en Bq/cm^3).

Les courbes temps-activité (TAC) pour chaque région d'intérêt ($C_{roi}(t)$) sont définies par l'équation suivante (Gunn, 1997):

$$C_{roi}(t) = R_1 . C_{ref}(t) + \left[k_2 - \frac{R_1 k_2}{1 + BP} \right] . C_{ref}(t) \otimes e^{-\frac{k_2}{1+BP} t}$$

-$C_{roi}(t)$ représente la courbe temps-activité dans la régions d'intérêt,
-$C_{ref}(t)$ représente la courbe temps-activité dans la région de référence (le cervelet)
-k_2 la constante de transfert du tissu au sang (min^{-1}),
-R_1 le rapport entre l'entrée dans la ROI et dans la région de référence : $R_1 = k_{roi}/k_{ref}$,

- *Obtention des images paramétriques de BP_{ND} (non displaceable) :*

L'application de cette équation à une région de référence et à la série d'images dynamiques TEP, permet de calculer trois images paramétriques voxel à voxel de R_1, k_2, et BP pour chaque sujet (figure 19).

-R_1 étant le rapport de perfusion relatif du traceur entre la ROI et dans la région de référence : $R_1 = k_{1roi}/k_{1réf}$
- k_2,
- et BP ND

Image paramétrique de $\mathbf{k_2}$ du [^{18}F]MPPF calculée par un modèle SRTM

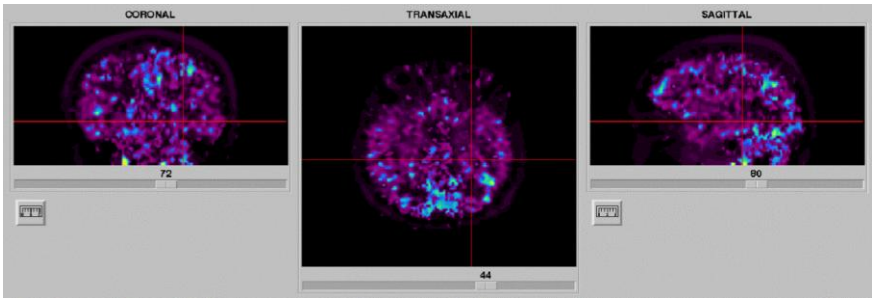


Image paramétrique de $\mathbf{R_1}$ du [^{18}F]MPPF calculée par un modèle SRTM

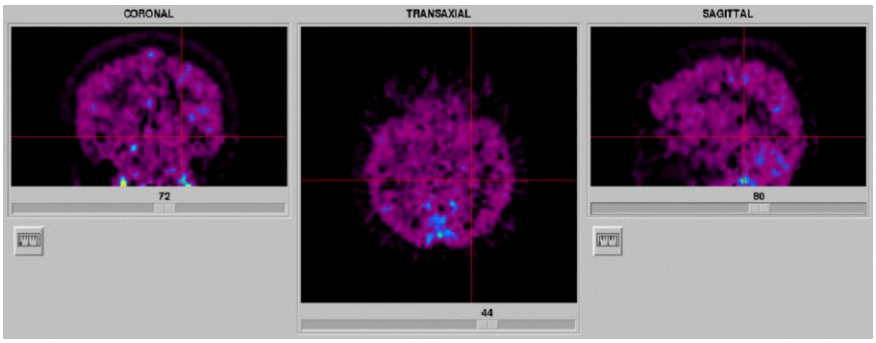


Image paramétrique de **BP** du [^{18}F]MPPF calculée par un modèle SRTM

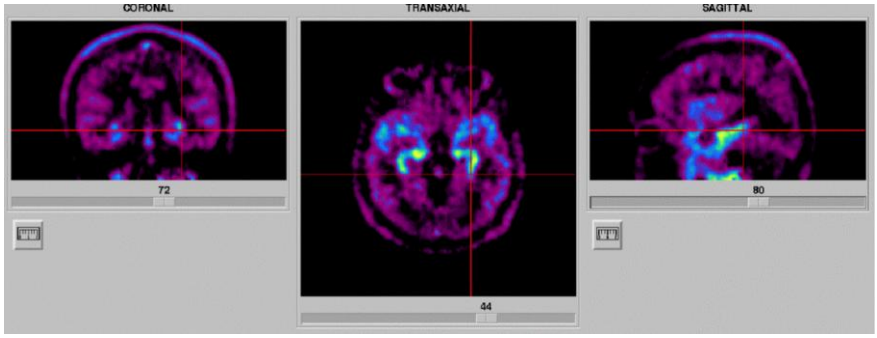


Figure 19 : Images paramétriques voxel à voxel de R_1, k_2, et BP

c) Normalisation des images (figure 20):

Afin de pouvoir réaliser une analyse statistique des images TEP il est indispensable de procéder à une normalisation des images. Cette normalisation spatiale a pour but de minimiser les différences de recalage et de forme entre l'image TEP et un modèle de cerveau stéréotaxique, appelé «template».
La normalisation a trois objectifs :

- se placer dans un espace de référence pour repérer plus spécifiquement les lieux de modifications de parmaètres de fixation du traceur.

- pouvoir superposer les images voxel àvoxel de sujets d'anatomie différente, de manière à ce qu'une coordonnée de l'espace stéréotaxique corresponde à un voxel de la même structure cérébrale chez chacun des sujets.
- assurer cette superposition de manière à pouvoir pratiquer une analyse statistique sur un champ tridimensionnel et réaliser des cartes statistiques paramétriques.

Concrètement, les images TEP sont transformées à l'aide du logiciel SPM 8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, UK; http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) en un espace stéréotaxique standard conforme à l'orientation et au système de coordonnées de l'atlas de Talairach (Tournoux & Talairach, 1988). Le template IRM utilisé dans notre étude est celui du MNI (Montreal Neurological Institute) issu du projet ICBM (International Consortium for Brain Mapping) (Mazziotta *et al.*, 2001).

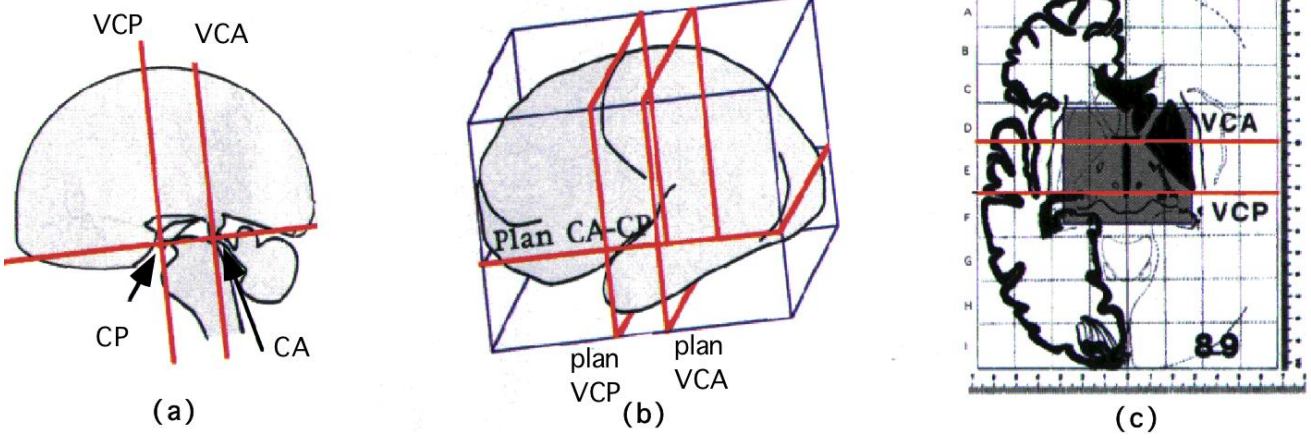


Figure 20 : Normalisation stéréotaxique : Les images de chaque individu sont réorientées dans le référentiel basé sur la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP). Ce référentiel est formé de 3 plans : un plan horizontal CA-CP, et 2 plans verticaux VCA (vertico-frontal) et VCP (vertico-postérieur). Dans ce système, chaque voxel de l'image est repéré par ses coordonnées (x, y, z). L'atlas de Talairach permet de trouver la correspondance entre les coordonnées (x, y, z) et une structure cérébrale.

d) Lissage des images (8 mm) (figure 21):

Les images de BP_{ND} normalisées sont ensuite lissées en utilisant un filtre spatial gaussien de 8×8×8 mm de largeur à mi-hauteur (FWHM : full width at half maximum) afin de prendre en compte la variabilité anatomique interindividuelle et d'augmenter la sensibilité de l'analyse statistique (Friston *et al*., 1991).

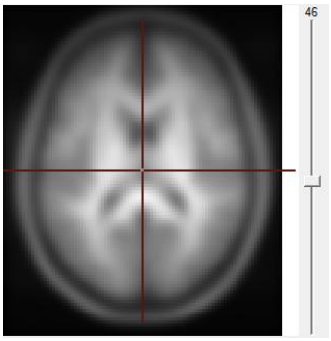


Figure 21

e) Analyse statistique paramétrique:

L'analyse statistique est l'étape ultime du traitement des données d'imagerie fonctionnelle des échanges ligands-récepteurs en TEP. Elle peut être pratiquée soit au niveau de régions d'intérêts (ROI) définies lors de la modélisation, soit pratiquée sur chaque voxel à l'aide du logiciel SPM.

- Analyse par ROI :

La ROI ciblée dans notre étude est celle des noyaux médians et dorsaux du raphé, localisation des noyaux sérotoninergiques dans le tronc cérébral, dont l'étude est d'un grand intérêt en raison de leur rôle dans le système sérotoninergique central (Sibon *et al*., 2008).
La région a été manuellement délimitée avec l'aide d'un contrôle anatomique du template IRM afin de s'assurer de la localisation de la SG péri-aqueducale du TC. La ROI s'étendait sur 13 coupes consécutives englobant le raphé dans son ensemble. Pour chaque sujet, la ROI était appliquée sur les images paramétriques de BP_{ND} normalisées et lissées afin d'extraire une valeur moyenne de BP_{ND} pour cette ROI. Ces valeurs moyennes ont été alors comparées avec celles des sujets témoins et entre les deux sous-groupes de patients à l'aide d'un test de Student (t-test) et du logiciel SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, version 12*). Le seuil de significativité a été fixé à $p< 0,05$.

- Analyse voxel par voxel (analyse SPM):

Une alternative offerte par les images paramétriques consiste à pratiquer une analyse au niveau de chaque voxel (Friston *et al.,* 1996). Cette deuxième approche permet de créer des images paramétriques dans lesquelles les valeurs des paramètres du modèle tricompartimental sont calculées au niveau de chaque voxel.
Cette analyse statistique paramétrique est réalisée à l'aide d'un logiciel quasi-unanimement utilisé, le SPM (Statistical Parametric Mapping, du Wellcome Department of imaging neuroscience, Londres, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/).
Les avantages de cette approche, par rapport à la méthode des ROIs, sont doubles. D'une part les analyses statistiques sont entièrement automatisées et, d'autre part, se font sur l'ensemble de l'encéphale, sans hypothèse de localisation *a priori*.

Nous avons donc estimé les éventuelles différences statistiques entre les images normalisées et lissées de BP_{ND} des patients et des sujets témoins en utilisant le modèle linéaire voxel par voxel du logiciel SPM8 (avril 2009) et un masque explicite comprenant l'intégralité du cerveau et du tronc cérébral. Dans le but de concentrer notre analyse sur les régions contenant de la SG ayant

une densité de récepteurs 5-HT_{1A} significative, nous avons utilisé un masque implicite excluant tous les voxels où le BP_{ND} était inférieur de 20% à la moyenne de l'activité du cerveau et du tronc cérébral. Le masque obtenu délimitait de manière satisfaisante le cortex, mais il ne pouvait pas prendre en compte les noyaux du raphé situés dans le TC en raison d'un effet de volume partiel important touchant cette région. Comme nous l'avons souligné plus haut, les noyaux du raphé ont cependant pu être étudiés grâce à la méthode des ROI. Enfin, les régions corticales touchées par une atrophie marquée et détectées par l'analyse VBM, étaient exclues du masque, afin de s'assurer que les éventuelles anomalies de fixation du p-[^{18}F]MPPF n'étaient pas dues à une atrophie cérébrale sous-jacente.

Une première estimation statistique entre l'ensemble des patients et les sujets témoins a été réalisée en utilisant la procédure « flexible factorial design using no global normalisation » dans le but de détecter des différences en valeur absolue de BP_{ND} entre les groupes.

Des cartes statistiques paramétriques utilisant le test de Student (SPM{t})ont été calculées pour les deux contrastes : « témoins moins patients » (c'est à dire mettant en évidence des diminutions de BP_{ND} chez les patients par rapport aux témoins) et « patients moins témoins » (mettant en évidence d'éventuelles augmentations de BP_{ND} chez les patients par rapport aux témoins). Les mêmes opérations ont été faites entre les deux sous-groupes de patients. L'ensemble de ces analyses a été menée avec un seuil de significativité statistique de $p<0,001$ non corrigé au niveau du voxel.

Nous avons ensuite refait ces analyses en utilisant cette fois une procédure d'analyse de covariance (ANCOVA), avec un BP_{ND} global en tant que covariable de non intérêt, dans le but de détecter des différences régionales relatives entre les groupes, indépendemment des modifications de BP_{ND}.

Nous avons recherché les éventuelles corrélations entre le BP_{ND} régional du p-[^{18}F]MPPF et l'âge de début de la maladie, la durée d'évolution de la maldie et les scores à la PANSS (sous-échelles positive, négative, échelle de psychopathologie générale, et score total) en utilisant une analyse de covariance du logiciel SPM, en prenant l'âge et le sexe comme covariables de non-intérêt. Ces corrélations ont été recherchées chez l'ensemble des patients ainsi que dans les sous-groupes « aripiprazole » et « olanzapine/rispéridone » séparément.

L’ensemble de ces résultats a été cartographié sur une IRM T1cérébrale (cf « résultats »)

III.4. Résultats :

III.4.1. Données cliniques :

Les résultats des données cliniques et démographiques sont résumés dans les tableaux 3 et 4.

groupe olanzapine ou rispéridone	Sexe	Âge	PANSS +	PANSS -	PG	SG	Durée d'évolution de la maladie (ans)	Durée de traitement (mois)	Taux sanguin de l'antipsychotique*
patient 11	M	24	19	26	42	87	2	12	R: 15,4 µg/L
patient 12	M	28	19	18	30	67	10	10	O: 23,0 µg/L
patient 13	M	24	13	19	34	66	1	3	R: 26,8 µg/L
patient 14	M	38	27	16	35	78	7	10	O: 57,5 µg/L
patient 15	F	28	14	25	28	67	1	3	R: 83,6 µg/L
patient 16	F	22	17	12	32	61	1	3	O: 108,2 µg/L
patient 17	M	36	10	20	24	54	10	18	R: 48,4 µg/L
patient 18	F	42	23	14	33	70	15	3	O: 28 µg/L
patient 19	M	19	10	17	27	54	1	4	R: 43,5 µg/L
Moyenne		**29**	**16,9**	**18,5**	**31,6**	**67,1**	**5,3**	**7,3**	
Ecart type		7,9	5,7	4,6	5,2	10,6	5,3	5,4	

groupe aripiprazole	sexe	âge	PANSS +	PANSS −	PANSS psychopathologie générale	PANSS Total	Durée d'évolution de la maladie (ans)	Durée de traitement (mois)	Taux sanguins de l'antipsychotique *
patient 1	M	20	11	17	34	62	2	3	A :0,78 mg/L
patient 2	M	26	30	24	47	101	5	6	A :0,168 mg/L
patient 3	F	33	15	24	42	81	4	4	A :0,152 mg/L
patient 4	F	32	14	21	46	81	7	5	A :0,37 mg/L
patient 5	M	32	13	20	30	63	7	12	A :0,203 mg/L
patient 6	M	24	7	13	24	44	9	10	A :0,398 mg/L
patient 7	F	20	27	23	44	94	3	3	A :0,335 mg/L
patient 8	F	26	12	24	28	64	6	6	A :0,335 mg/L
patient 9	F	21	20	22	44	88	1	3	A :0,252 mg/L
patient 10	F	29	25	16	33	74	1	3	A :0,156 mg/L
Moyenne		**26**	**17,4**	**20,4**	**37,2**	**75,2**	**4,5**	**5,5**	**0,314** mg/L
Ecart type		5,1	7,6	3,8	8,3	17,2	2,7	3,1	0,18

*Fourchette thérapeutique :

A: aripiprazole: 0,146 to 0,254 mg/L

Tableau 3 : Données cliniques et démographiques des patients du groupe « aripiprazole »

*Fourchette thérapeutique :

R: rispéridone: 10 à 100 µg/L

O: olanzapine: 10 à 50 µg/L

Tableau 4 : Données cliniques et démographiques des patients du groupe « SGA »

Groupe témoins appariés avec le groupe aripiprazole	Sexe	Âge
T1	M	20
T2	M	22
T3	F	33
T4	F	31
T5	M	31
T6	M	23
T7	F	21
T8	F	23
T9	F	19
T10	F	31
Moyenne		**25**
Ecart type		5,4

Groupe témoins appariés avec le groupe olanzapine/ou rispéridone	Sexe	Âge
T11	M	21
T12	M	27
T13	M	27
T14	M	39
T15	F	30
T16	F	21
T17	M	33
T18	F	42
T19	M	23
Moyenne		**29**
Ecart type		7,6

Tableaux 5 et 6 : Données démographiques du groupe témoin

Le groupe “aripiprazole” comprenait dix patients et le groupe “olanzapine/rispéridone” neuf.

La durée moyenne d’évolution de la maladie était de 4,9 ans.

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée au niveau des facteurs démographiques (âge, durée d'évolution de la maladie, durée de traitement reçu, scores à la PANSS) entre les deux sous-groupes de patients.

Le taux plasmatique moyen de l'aripiprazole dans le groupe « aripiprazole » était de 0,31 mg/l (n=10 ; ET=0,18mg/l).

Dans le groupe « olanzapine/rispéridone » le taux plasmatique moyen de l'olanzapine était de 54,1 µg/l (n=4 ; ET=39 µg/l) et de la rispéridone 43,5 µg/l (n=5 ; ET= 26 µg/l).

III.4.2. Résultats de l'analyse VBM :

L'analyse VBM montre une réduction significative de SG chez l'ensemble des patients comparés aux témoins au niveau du *gyrus temporal supérieur droit* et au niveau du *cortex insulaire droit* ($p_{corrigé}$ <0.001) (figure 22)

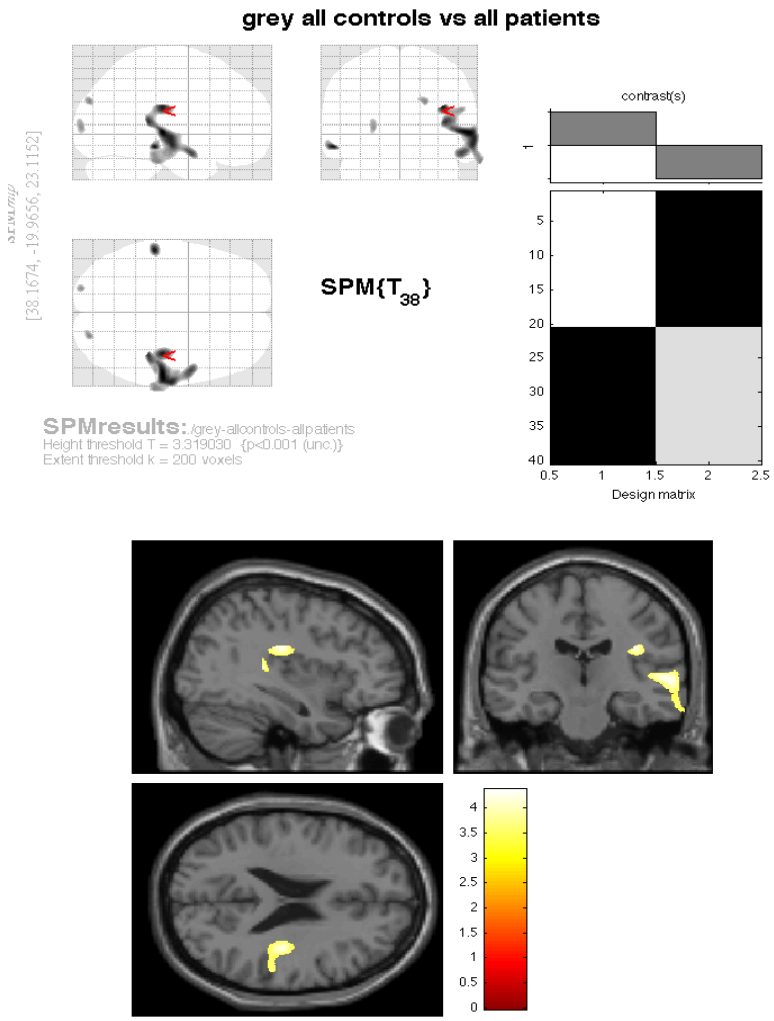
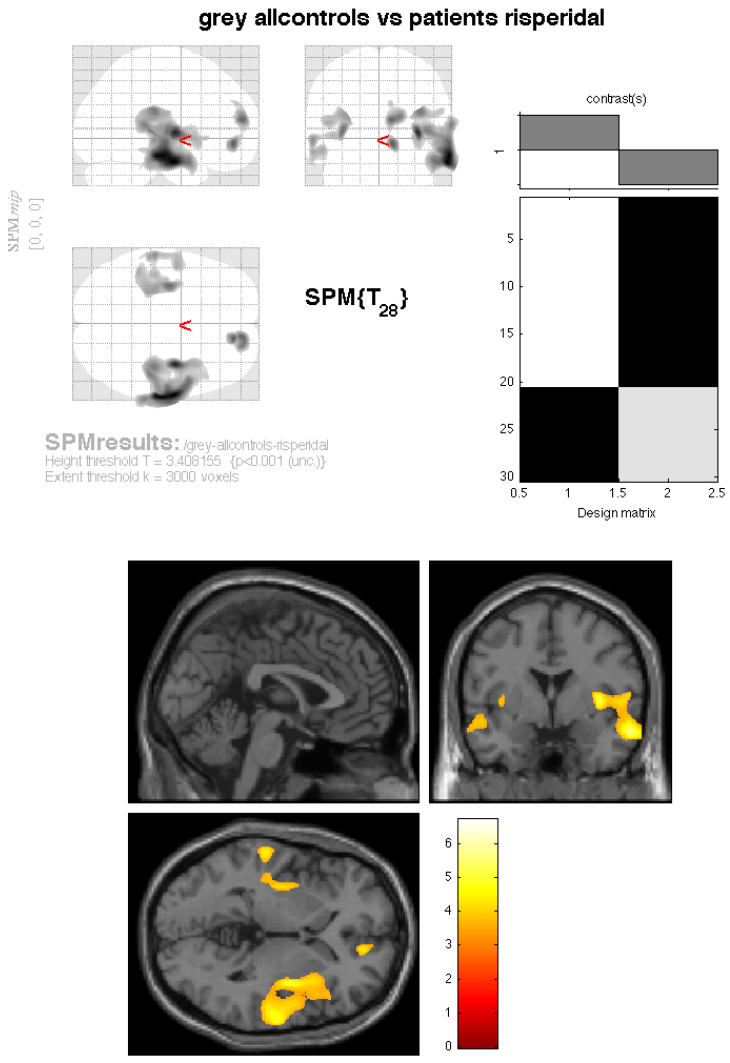


Figure 22

De même, une diminution de SG au niveau des *gyri temporaux moyen et supérieur droits* dans le groupe « olanzapine/rispéridone » par rapport aux témoins appariés ($p_{corrigé}$ <0.001) (figure 23).



Figue 23

Inversement, le contraste “témoins moins “groupe aripiprazole” n’a pas retrouvé de différence (figure 24).

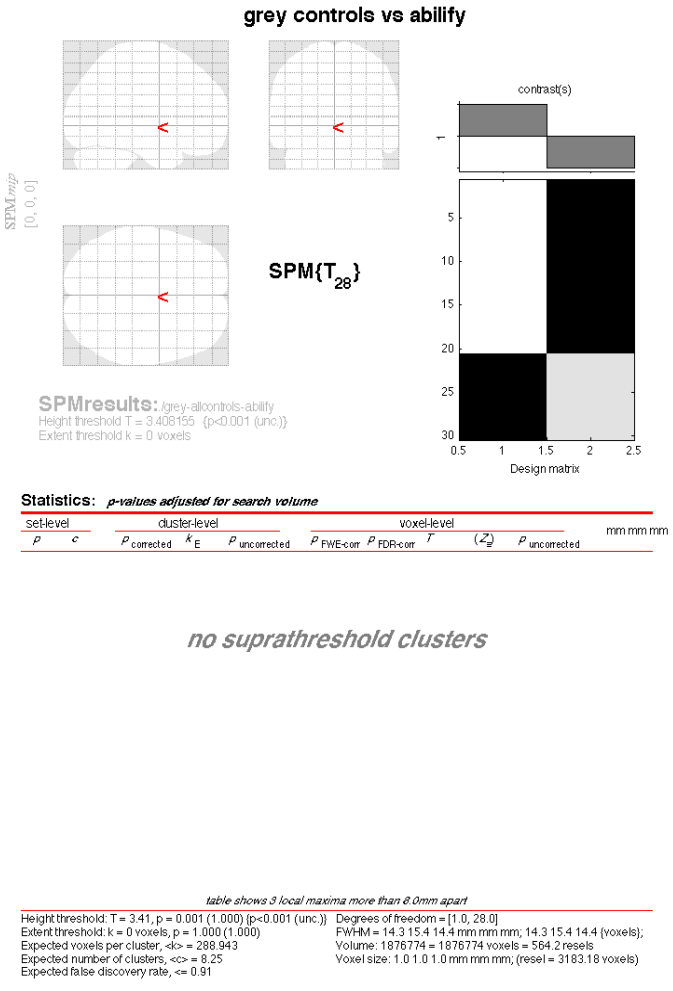


Figure 24

Aucune augmentation de la densité de SG n'a été retrouvée chez les patients pris dans leur ensemble, aussi bien qu'au sein des deux sous-groupes de patients, en comparaison aux témoins (figure 25).

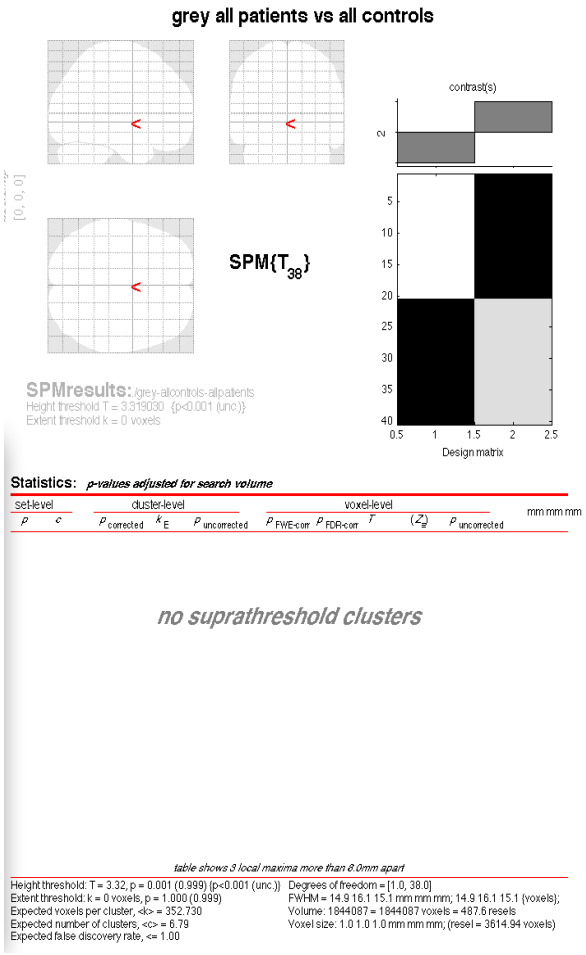


Figure 25

III.4.3. Résultats des analyses de valeurs BP_{ND} global (tableau 7):

On retrouve une diminution significative du BP_{ND} global chez les 19 patients comparés aux 19 témoins (p=0,047). Cette réduction est vraisemblablement due à la diminution statistiquement

significative du BP_{ND} global observée dans le sous-groupe "aripiprazole" en comparaison aux témoins appariés en âge et en sexe (p=0,039).

En effet, lorsque l'on compare le sous-groupe "olanzapine/rispéridone" avec les témoins, il n'y a, cette fois, plus de différence significative retrouvée entre les deux groupes (p=0,48).

Enfin lorsque l'on compare le groupe "aripirazole" avec le groupe "olanzapine/rispéridone", on retrouve logiquement une réduction du BP_{ND} global significative dans le groupe "aripirazole" (p=0,028).

III.4.4. Résultats des analyses par ROI : noyaux du raphé (tableau 7) :

Une diminution significative du BP_{ND} a été observée au niveau des noyaux du raphé dans le groupe « aripiprazole » en comparaison avec les sujets témoins appariés (moyenne BP_{ND} au niveau du raphé ± ET : aripiprazole : 0,19 ± 0,07 ; sujets témoins appariés : 0,25 ± 0,07 ; p=0,048), alors que les autres comparaisons ne retrouvent pas de différence significative.

	Aripiprazole group	SGA group	all patients	controls aripiprazole	controls SGA	all controls
raphe nuclei	0.19 ± 0.07	0.26 ± 0.08	0.22 ± 0.08	0.25 ± 0.07	0.26 ± 0.08	0.26 ± 0.07
global BP_{ND}	0.49 ± 0.07	0.58 ± 0.09	0.53 ± 0.09	0.59 ± 0.13	0.61 ± 0.11	0.6 ± 0.12

Tableau 7 : Valeurs de BP_{ND} global du [^{18}F]MPPF et BP_{ND} [^{18}F]MPPF au niveau des noyaux du raphé.

III.4.5. Résultats de l'analyse voxel par voxel (analyse SPM) tableaux 8 et 9 :

L'analyse SPM "design flexible factoriel using no global normalisation procedure"ne montre pas de différence significative de [^{18}F]MPPF et BP_{ND} entre l'ensemble des patients quel que soit leur

traitement, le sous-groupe “olanzapine/aripiprazole”, les témoins, ou entre les deux sous-groupes de patients.

Cependant, une diminution significative du [^{18}F]MPPF BP_{ND} a été mise en évidence dans le sous-groupe “aripiprazole” en comparaison avec les témoins. Ces anomalies sont localisées au niveau du gyrus postcentral droit et se prolongent jusqu’au cortex insulaire droit ($p_{corrigé}$=0,032) et au niveau du gyrus frontal supérieur gauche jusqu’aux gyri frontaux médians droit et gauche, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal ($p_{corrigé}$<0,001) (voir tableau 3).

contrast	anatomic brain regions covered	MNI coordinates (x, y, z (mm))	Z score, k, p
all patients - controls		NS	
controls - all patients		NS	
aripiprazole - controls		NS	
controls - aripiprazole	right postcentral gyrus, right insular cortex	66; -14; 26	Z= 4.26, k= 400, p = 0.032
	left superior frontal gyrus, left and right medial frontal gyri, anterior cingulate gyri and orbitofrontal cortex.	-10; 64; 22	Z= 4.14, k= 1905, p < 0.001
SGA - controls		NS	
controls - SGA		NS	
aripiprazole - SGA		NS	
SGA - aripiprazole		NS	

x, y, z are in Talairach coordinates, k is the cluster size expressed in voxels. SGA: second generation antipsychotics, NS: no significant, R: right, L: left. Only significant findings are shown.

Tableau 8: SPM analyses “flexible factorial design using no global normalisation procedure”.

L’analyse SPM “flexible factorial design using an ANCOVA procedure” a permis de mettre en evidence une diminution significative du [^{18}F]MPPF BP_{ND} chez l’ensemble des patients en comparaison aux témoins. Ces résultats comprennent des régions étendues sur un large cluster

regroupant les gyri frontaux median et supérieur gauche et droit, le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal, les gyri frontaux inférieur et moyen et les gyri précentraux ($p_{corrigé}$ <0,001) et les gyri linguaux droit et gauche ($p_{corrigé}$ =0,035) (voir tableau 4 et figure 1). Un troisième cluster significatif est situé au niveau du gyrus supramarginal gauche ($p_{corrigé}$ =0,014) (voir tableau 4).

contrast	anatomic brain regions covered	MNI coordinates (x, y, z (mm))	Z score, k, p
all patients - controls		NS	
controls - all patients	right and left superior and medial frontal gyri, anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex, middle and inferior frontal gyri, precentral gyri	22; 20; 64	Z= 5.81, k= 31693, p< 0.001*
	left and right lingual gyri	-2; -80; 2	Z= 4.88, k= 302, p = 0.035*
	left supramarginal gyrus	-54; -58; 30	Z= 4.17, k= 390, p = 0.014
aripiprazole - controls		NS	
controls - aripiprazole	left and right superior and medial frontal gyri, anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex, middle and inferior frontal gyri, postcentral gyri	-6; 64; 24	Z= 5.39, k= 20139, p< 0.001*
	left supramarginal gyrus	-54; -56; 28	Z= 4.57, k= 470, p = 0.006*
	right and left precuneus	8; -38; 38	Z= 4.53, k= 3227, p < 0.001
	left middle temporal gyrus	-62; -28; -8	Z= 4.01, k= 290, p = 0.040
SGA - controls	left cerebellum	-34; -78; -24	Z= 4.81, k= 335, p = 0.025
controls - SGA	right superior and middle frontal gyri	34; 12; 60	Z= 4.80, k= 1231, p < 0.001
	left superior frontal gyrus	-14; 22; 58	Z= 4.17, k= 410, p = 0.011
aripiprazole - SGA		NS	
SGA - aripiprazole		NS	

x, y, z are in Talairach coordinates, k is the cluster size expressed in voxels. SGA: second generation antipsychotics, NS: no significant, R: right, L: left. Only significant findings are shown.

Also significant after correction for multiple comparison at the voxel level at $p_{FWE\ corrected}$ <0.05.

Tableau 9: Analyse SPM “flexible factorial design using an ANVOCA procedure”.

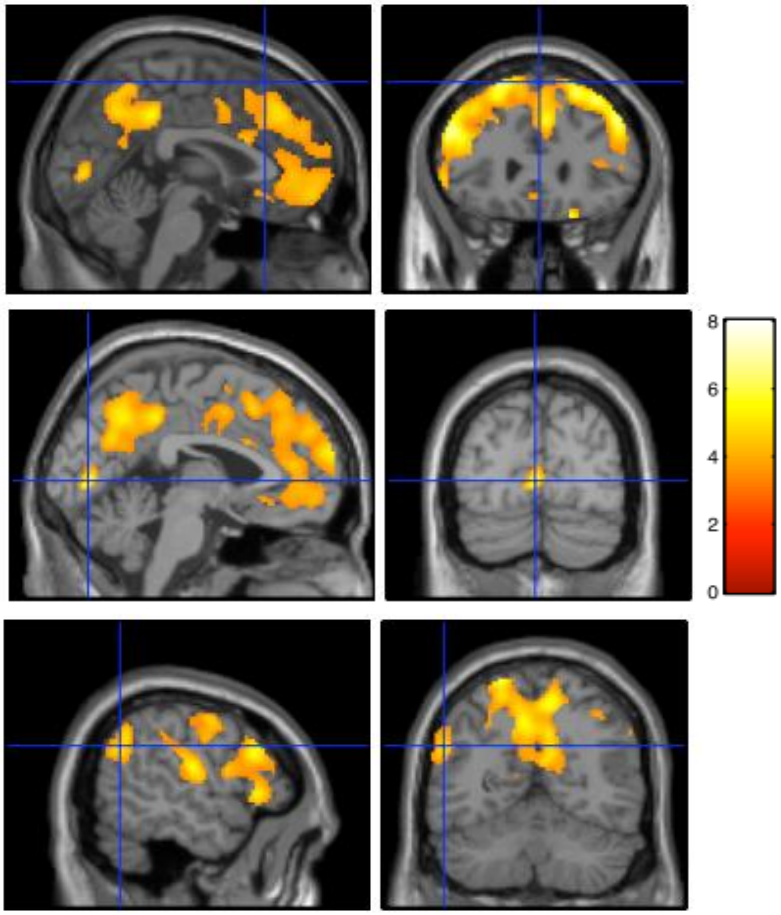


Figure 26 : Résultats SPM: Les régions montrant une diminution significative du [^{18}F]MPPF BP_{ND} chez l'ensemble des patients comparés aux témoins. Ces anomalies sont observées dans un large cluster englobant les gyri frontaux median et supérieur droit et gauche et, le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal, les gyri frontaux moyen et inférieur et les gyri precentral ($p_{corrigé}$ <0,001) et les gyri lingual gauche et droit ($p_{corrigé}$ = 0,035). Un troisième cluster est localisé au niveau du gyrus supramarginal gauche ($p_{corrigé}$ = 0,014). Toutes ces régions ont un seuil de significativité : $p_{corrigé}$<0.05 au niveau du cluster après correction des comparaisons multiples. L'échelle de couleur représente le Z score.

De la même manière, une réduction du [^{18}F]MPPF BP_{ND} a été retrouvée dans le sous-groupe "aripiprazole" comparé aux témoins au niveau des mêmes régions que celles précédemment décrites (voir tableau 4). Des clusters additionnels ont été mis en évidence au niveau du précuneus droit et gauche ($p_{corrigé}<0.001$) et au niveau du gyrus temporal moyen gauche.

Nous avons aussi retrouvé une diminution du [^{18}F]MPPF BP_{ND} dans de petites régions comprenant les gyri frontaux moyen et supérieur droit ($p_{corrigé}<0.001$) et au niveau du gyrus supérieur gauche ($p_{corrigé}=0.011$) chez les patients du sous-groupe "olanzapine/rispéridone" compares aux témoins. Une seule augmentation de [^{18}F]MPPF BP_{ND} a été observée au niveau de l'hémisphère gauche du cervelet ($p_{corrigé}=0.025$) dans le groupe "olanzapine/rispéridone" comparé aux témoins.

Cependant, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les sous-groupes "aripiprazole" et "olanzapine/rispéridone".

Enfin, nous n'avons pas retrouvé de corrélations statistiques entre le [^{18}F]MPPF BP_{ND} et les variables cliniques de l'ensemble des patients, aussi bien qu'entre les deux sous-groupes de patients.

III. 5. DISCUSSION:

Au cours de nos travaux, nous avons pu mettre en évidence une réduction du [^{18}F]MPPF BP_{ND} chez les patients schizophrènes en comparaison aux témoins de la banque de données du CERMEP, appariés en âge et en sexe.

Cette diminution est située, pour sa plus grande partie, au niveau des *cortex frontal* et *orbitofrontal*, régions connues pour être impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie (pour revue Andreasen *et al*., 1997; Volk et Lewis, 2010) et d'une manière plus générale, représentent des structures-clés impliquées dans les fonctions cognitives chez l'être humain (pour revue Diamond, 2011).

Les patients inclus dans l'étude étant tous traités par antipsychotiques, les résultats peuvent être le reflet *soit* de la maladie, *soit* du traitement reçu.

Les deux classes d'ATP utilisés (aripiprazole et olanzapine/rispéridone) diffèrent dans leur mode d'action et surtout dans leur affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

En comparaison avec les sujets témoins, le [^{18}F]MPPF BP_{ND} des patients schizophrènes traités par « olanzapine/rispéridone » était diminué au niveau du cortex frontal, mais dans des régions limitées, alors que le [^{18}F]MPPF BP_{ND} des patients traités par aripiprazole était réduit dans des régions beaucoup plus étendues, englobant le cortex frontal gauche et droit, le cortex orbitofrontal, le précunéeus et les régions du cortex cingulaire, le cortex temporal gauche et les noyaux du raphé. Cependant, aucne différence n'a été retrouvée entre les deux groupes de patients.

III.5.1. Résultats de l'analyse VBM :

Il est important de rappeler que l'atrophie corticale peut être un facteur confondant important pour cette étude. C'est pour cela que nous avons exclu de l'analyse statistique de nos images TEP les clusters compris dans le ***gyrus temporal droit*** et l'***insula***, dont l'analyse VBM a montré une diminution anormale de volume (*cf* résultats VBM) par rapport aux témoins.

Au niveau temporal, de nombreuses études antérieures ont déjà montré une diminution du volume de SG chez des patients schizophrènes (McCarley *et al*., 1999; Shenton *et al*., 2001 ; Anderson *et*

al., 2002; Honea *et al*., 2005; Yamada *et al*., 2007). Au niveau clinique, l'atteinte du cortex temporal pourrait expliquer certains symptômes psychotiques telles que les hallucinations auditives (Barta *et al*., 1990) et la perturbation de l'intégration des stimuli sensoriels (Goldstein *et al*., 1999).

De même, des diminutions de volume de l'insula ont déjà été décrites dans la schizophrénie (Paillere-Martinot *et al*., 2001; Kim, *et al*., 2003; Makris *et al*., 2006; Saze et al., 2007). Cette structure est en relation avec différentes régions impliquées dans la schizophrénie (le cortex orbitofrontal, le cortex temporal…) et son rôle dans le langage et les émotions est bien connu (Shuren, *et al*., 1993; Nagai *et al*., 2007).

Ces réductions de volume chez des patients jeunes (la moyenne d'âge est de 28 ans) peuvent paraître surprenantes. La schizophrénie est une pathologie neurodéveloppementale, et ces anomalies de densité de SG peuvent être constitutionnelles. Il existe cependant une composante neurodégénérative qui peut intervenir dès les premières années de la maladie (Snow et Arnold, 1996), et se traduire par une réduction de volume de certaines aires corticales, et ce, même chez des sujets jeunes. De manière très intéressante, la réduction de SG au niveau du gyrus temporal droit retouvée chez nos patients a déjà été décrite par des études de cartographie cérébrale dynamique (Thompson *et al*., 2001) (*cf* figure 27)

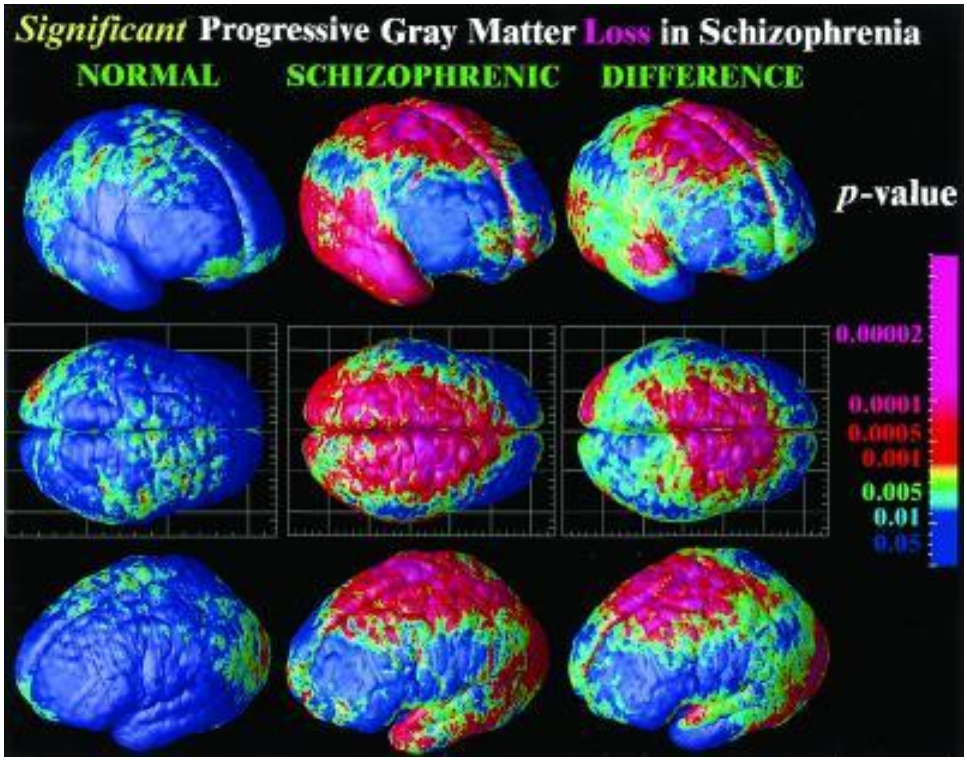


Figure 27: Comparaison de la diminution dynamique de SG entre adolescents normaux et patients schizophrènes.
Des pertes neuronales très significatives (en rouge et rose) surviennent chez les patients schizophrènes au niveau des cortex pariétaux et frontaux. Des régions très précises du cortex temporal, en particulier le *gyrus temporal supérieur*, montrent une attrition sévère de la SG.
La première colonne représente la perte relative de SG chez des adolescents normaux, la deuxième la perte moyenne de SG chez des patients schizophrènes, et la troisième colonne les différences relatives entre les deux groupes.

III.5.2. Résultats de l'imagerie TEP :

La diminution du BP du p-[^{18}F]MPPF dans une région peut :

1) Soit refléter une diminution de l'occupation des récepteurs 5-HT$_{1A}$ par le [^{18}F]MPPF en raison de la fixation de l'aripiprazole sur ces récepteurs,
2) Soit être le reflet d'une augmentation de la concentration de 5-HT endogène, qui occupe les récepteurs à la place du radioligand,

3) Soit, enfin, être une diminution du nombre (et de la densité) des récepteurs 5-HT_{1A} (par internalisation par exemple).

Nous discuterons pour chaque diminution de [^{18}F]MPPF BP la signification neurobiologique potentielle de ce résultat, en comparant avec les études antérieures qui ont utilisé le [^{11}C]WAY-100635.

a) Absence d'augmentation de [^{18}F]MPPF BP_{ND} au niveau du CPF:

Un des principaux résultats de notre étude est l'absence d'augmentation du [^{18}F]MPPF BP_{ND} au niveau du CPF (qui aurait pu traduire une augmentation de la densité de récepteurs 5-HT_{1A}), ce qui va à l'encontre de la majorité des études *post mortem* réalisées chez des patients schizophrènes (Burnet *et al*., 1996; Simpson *et al*., 1996; Sumiyoshi *et al*., 1996; Gurevitch et Joyce, 1997).

Cependant, nos résultats sont similaires à ceux des études TEP réalisées précédemment et qui utilisaient le [^{11}C]WAY-100635 chez des schizophrènes non traités (Tauscher *et al*., 2002; Yasuno *et al*., 2004; Frankle *et al.,* 2006).

L'absence de différence significative de densité de récepteurs au niveau du CPF pourrait s'expliquer par plusieurs éléments :

- d'une part, les études postmortem par autoradiographie utilisaient le [^{3}H]8-OH-DPAT qui, outre son affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, possède aussi une affinité modérée pour les récepteurs 5-HT_7 (Han *et al*., 2009).
- De plus, des expériences sur membranes cellulaires reconstituées ont permis de montrer que les récepteurs 5-HT_{1A} existaient sous une forme à haute affinité (c'est à dire couplés aux protéines G) et une forme à basse affinité (non couplés aux protéines G) (Clawges *et al*., 1997). Or les radioligands agonistes 5-HT_{1A} tels que le [^{3}H]8-OH-DPAT se fixent préférentiellement sur les récepteurs 5-HT_{1A} couplés à une protéine G, alors que les radioligands antagonistes comme le [^{18}F]MPPF se fixent indifféremment aux récepteurs 5-

HT_{1A} qu'ils soient couplés ou non à une protéine G (Mongeau *et al*., 1992 ; Gozlan *et al*., 1995; Aznavour et Zimmer, 2007 pour revue).

La différence de résolution entre les techniques d'autoradiographie utilisées *post mortem* et les techniques TEP *in vivo* peut aussi être en cause dans la différence de résultats.

- d'autre part, les durées d'évolution de la maladie et de traitement antipsychotique administrés aux patients sont nécessairement beaucoup plus longues dans les études *post mortem* que dans notre étude où la moyenne d'âge est de 28 ans et la durée moyenne de traitement antipsychotique de 5,5 ans pour le groupe « aripiprazole » et de 7,3 ans pour le groupe « olanzapine/rispéridone ». Ces deux éléments peuvent avoir une influence majeure sur les changements adaptatifs (processus de « down-regulation ») de densité de récepteurs 5-HT_{1A}.

b) Résultats contradictoires entre les études antérieures TEP et notre étude :

Les résultats des études TEP antérieures utilisant le [^{11}C]WAY-100635 chez des patients schizophrènes traités par antipsychotiques ont montré des résultats contradictoires. La première ne trouvant pas de différence entre des patients traités par clozapine (un ATP avec une action agoniste 5-HT_{1A}) et des patients traités par d'autres ATP de 2ème génération dépourvus d'action 5-HT_{1A} (Bantick *et al*., 2004). La deuxième retrouvait une diminution du BP_{ND} après traitement par aripiprazole en comparaison à des témoins sains (Mamo *et al*., 2007). De plus, une étude récente en test-retest conduite chez six patients schizophrènes n'a pas montré d'effet sur les récepteurs 5-HT_{1A} d'un traitement chronique par ziprazidone, un ATP agoniste 5-HT_{1A} (Frankle *et al*., 2011). Il est intéressant de préciser que la ziprazidone et la clozapine ont une affinité *in vitro* et une activité intrinsèque sur les récepteurs 5-HT_{1A} comparables à l'aripiprazole (Jordan *et al*., 2002).

Certaines différences méthodologiques peuvent là encore expliquer ces résultats :

- Le choix de la région de référence influence les résultats TEP :

La SG du cervelet contient une faible (mais néanmoins significative) densité de récepteurs 5-HT_{1A}, alors que la SB cérébelleuse n'en contient pas et constitue de ce fait une région de référence de choix (Parsey *et al*., 2005).

Or, les deux études TEP au [^{11}C]WAY-100635 qui ne retrouvent pas de différence de BP_{ND} (Bantick *et al*., 2004; Frankle *et al*., 2011) utilisaient l'intégralité du cervelet (y compris la SG) comme région de référence, alors que notre étude et celle de Mamo (2007) utilisent uniquement la SB du cervelet (en excluant le vermis) comme région de référence.

- Le choix du radioligand :

Le [^{11}C] WAY 100635 a la particularité de se fixer sur les récepteurs 5-HT_{1A} qu'ils soient externalisés ou internalisés (Gozlan *et al*., 1995), alors que le [^{18}F]MPPF ne se fixe que sur les récepteurs externalisés. Cette différence entre les deux radiotraceurs peut aussi expliquer la variabilité des résultats des études.

c) Diminution du [^{18}F]MPPF BP_{ND} chez les patients schizophrènes traités par aripiprazole au niveau des noyaux du raphé :

Il existe des arguments pour penser que cette diminution du [^{18}F]MPPF BP_{ND} est le reflet d'une diminution (*down regulation*) de la densité de récepteurs 5-HT_{1A} après administration chronique d'aripiprazole.

Hensler en 2003 a montré que la densité de récepteurs 5-HT_{1A} faisant suite à l'administration d'une drogue agoniste 5-HT_{1A} était différente selon que l'on avait affaire à des autorécepteurs somatodendritiques ou à des récepteurs postsynaptiques. Ceci probablement en raison de protéines G différentes associées aux récepteurs 5-HT_{1A} selon les régions cérébrales étudiées.

Au niveau des noyaux du raphé (en particulier les noyaux dorsaux et médians), il existe une forte densité en récepteurs 5-HT_{1A} et ceux-ci sont situés sur les corps cellulaires (soma) des neurones (Hensler 2003). Ils remplissent alors la fonction d'*autorécepteurs* somatodendritiques. Des études électrophysiologiques (Blier *et al*, 1987; Dong *et al*., 1997) et de microdialyse *in vivo* (Kreiss *et al*., 1997) ont confirmé la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} au niveau du raphé dorsal dans les suites d'un traitement de plusieurs semaines d'un agoniste 5-HT_{1A}. De même, une étude

quantitative en microscopie électronique (Riad *et al*, 2001) a montré une internalisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} de la membrane cellulaire au cytoplasme au niveau du raphé dorsal, après administration de 8-OH-DPAT. Enfin, Aznavour et Zimmer (2007) ont montré qu'après activation par un agoniste 5-HT_{1A} ou par la 5-HT endogène elle-même, les récepteurs 5-HT_{1A} en état de haute affinité (35% de la population des récepteurs) étaient internalisés dans le cytoplasme. Ils concluaient que la diminution du [^{18}F]MPPF BP_{ND} retrouvée au niveau des noyaux du raphé de rats traités par 8-OH-DPAT était en lien avec l'internalisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} (Aznavour *et al*. 2006).

A la différence des études TEP antérieures utilisant le [^{11}C] WAY 100635, nos résultats suggèrent que le [^{18}F]MPPF permet une évaluation *indirecte* du processus d'internalisation des autorécepteurs 5-HT_{1A}, en raison du fait que le radioligand ne se fixe que sur les récepteurs 5-HT_{1A} externalisés.

Au niveau thérapeutique, il a été montré que la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} (par exemple après un traitement antidépresseur) contribuait à relancer l'activité sérotoninergique.

d) Diminution du [^{18}F]MPPF BP_{ND} chez les patients schizophrènes traités par aripiprazole au niveau des régions frontales et orbitofrontales:

Dans ces régions, les arguments en faveur d'une occupation des récepteurs 5-HT_{1A} par l'aripiprazole font appel à la théorie classique de la compétition (Seeman *et al*., 1989) entre ligand endogène (la 5-HT) et ligands exogènes ([^{18}F]MPPF et aripiprazole).

L'aripiprazole possède une plus forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} (K_i = 1,7 nM)[45] que le [^{18}F]MPPF (K_i = 3,3 nM)[20] ou la 5-HT endogène (K_i = 4,17 nmol/L) (van Wijngaarden *et al.*, 1990), ce qui implique préférentiellement une fixation du traitement antipsychotique sur les récepteurs 5-HT_{1A} plutôt que du [^{18}F]MPPF ou de la 5-HT endogène. Ce mécanisme pourrait

donc expliquer le diminution du [^{18}F]MPPF BP_{ND} retrouvé chez les patients traités par aripiprazole, le médicament empêchant le radioligand de se fixer aux récepteurs 5-HT_{1A}.
Les régions frontales et orbitofrontales où l'on observe cette diminution du [^{18}F]MPPF BP_{ND} sont connues pour être riches en récepteurs 5-HT_{1A} et pour être impliquées, comme nous l'avons vu au chapitre I, dans plusieurs symptômes-clés de la schizophrénie (pour revue Moghaddam et Homayoun, 2008).

Enfin, nous ne mettons pas en évidence de différence statistiquement significative de [^{18}F]MPPF BP_{ND} entre le sous-groupe de patients « aripiprazole » et le sous-groupe « olanzapine/rispéridone », et ce, malgré un profil d'action pharmacologique différent.

Comment expliquer ces résultats ?

Des études récentes ont montré que des antipsychotiques à action antagoniste 5-HT_{2A} (en l'occurrence l'olanzapine et la rispéridone) ont vu leur action thérapeutique inhibée par la présence d'une substance antagoniste 5-HT_{1A} telle que le [^{11}C]WAY-100635 (Meltzer *et al*., 2003). A l'inverse, ces résultats suggèrent que des molécules antagonistes 5-HT_{2a} (c'est-à-dire la majorité des antipsychotiques de deuxième génération) peuvent avoir de manière *indirecte* une action agoniste 5-HT_{1A}. (Ichikawa *et al*., 2001).
Ces éléments pourraient donc expliquer l'absence de différence entre les deux traitements.

III.6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES ;

Notre étude est la première à explorer le système sérotoninergique 5-HT_{1A} chez des patients schizophrènes à l'aide du [^{18}F]MPPF.

En comparaison aux témoins sains, la réduction de la disponibilité des récepteurs 5-HT_{1A} est plus étendue chez les patients traités par aripiprazole que chez les patients traités par olanzapine ou rispéridone. Ces résultats suggèrent un effet sensible de l'aripiprazole sur le [^{18}F]MPPF BP_{ND} lié à l'activité agoniste 5-HT_{1A} de cet antipsychotique.

Cependant, afin de pouvoir distinguer plus précisément les anomalies liées à la maladie où celles en lien avec les traitements antipsychotiques, il serait intéressant à l'avenir de mettre au point des études TEP au [^{18}F]MPPF chez des patients schizophrènes vierges de tout traitement. De telles études posent des problèmes éthiques et méthodologiques et ne sont pas simples à réaliser.

En ce qui concerne l'exploration *in vivo* des mécanismes d'action d'antipsychotiques possèdant une action agoniste 5-HT_{1A} (tels que la clozapine ou l'aripiprazole), des études TEP en test-retest (avant et après plusieurs semaines de traitement antipsychotique) sont envisageables, afin de mieux comprendre les phénomènes dynamiques de régulation de la densité de récepteurs. On pourra y ajouter des évaluations cliniques et cognitives afin de tenter de mettre à jour des corrélations statistiques entre les résultats de l'imagerie quantitative et les effets thérapeutiques attendus.

Enfin, au niveau thérapeutique, le développement par l'industrie pharmaceutique de nouvelles molécules antipsychotiques possédant une activité agoniste 5-HT_{1A} ouvrira la voie à une meilleure prise en charge des troubles cognitifs du patient schizophrène.

CHAPITRE IV

ANNEXES

- Articles se rapportant à la thèse :

1. Effects of aripiprazole, risperidone and olanzapine on 5-HT1A receptors in patients with schizophrenia.
Lerond J, Lothe A, Ryvlin T, d'Amato T, Bouvard S, Ciumas C, Daléry J, Poulet E, Saoud M.
J Clin Psychopharmacol. *In Press.*

- Autres articles :

2. 5-HT(1A) receptor binding changes in patients with major depressive disorder before and after antidepressant treatment: A pilot [(18)F]MPPF positron emission tomography study.
Lothe A, Saoud M, Bouvard S, Redouté J, **Lerond J**, Ryvlin P.
Psychiatry Res. 2012 Jul 30;203(1):103-4.

3. A methodology to improve social adjustment after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease.
Meyer M, Schwan R, Colnat-Coulbois S, **Lerond J**, Vespignani H, Gospodaru N, Barroche G, Spitz E, Montel S.
Int J Geriatr Psychiatry. 2012 Aug;27(8):876-8. doi: 10.1002/gps.2786.

4. Usefulness of brief intervention for patients admitted to emergency services for acute alcohol intoxication.
Schwan R, Di Patritio P, Albuisson E, Malet L, Brousse G, **Lerond J**, Laprevote V, Boivin JM.
Eur J Emerg Med. 2012 Dec;19(6):384-8.

5. Role of serotonergic 1A receptor dysfunction in depression associated with Parkinson's disease.
Ballanger B, Klinger H, Eche J, **Lerond J**, Vallet AE, Le Bars D, Tremblay L, Sgambato-Faure V, Broussolle E, Thobois S.
Mov Disord. 2012 Jan;27(1):84-9.

6. Psychogenic nonepileptic seizures: characterization of two distinct patient profiles on the basis of trauma history.
Hingray C, Maillard L, Hubsch C, Vignal JP, Bourgognon F, Laprevote V, **Lerond J**, Vespignani H, Schwan R.
Epilepsy Behav. 2011 Nov;22(3):532-6.

7. Visual-perceptual abilities in healthy controls, depressed patients, and schizophrenia patients.
Cavézian C, Danckert J, **Lerond J**, Daléry J, d'Amato T, Saoud M.

Brain Cogn. 2007 Aug;64(3):257-64.

8. Hyperprolinemia is a risk factor for schizoaffective disorder.
Jacquet H, Demily C, Houy E, Hecketsweiler B, Bou J, Raux G, **Lerond J**, Allio G, Haouzir S, Tillaux A, Bellegou C, Fouldrin G, Delamillieure P, Ménard JF, Dollfus S, D'Amato T, Petit M, Thibaut F, Frébourg T, Campion D.
Mol Psychiatry. 2005 May;10(5):479-85.

9. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment.
Poulet E, Brunelin J, Boeuve C, **Lerond J**, D'Amato T, Dalery J, Saoud M.
Eur Psychiatry. 2004 Sep;19(6):382-3.

- Communication affichée et orale :

Effects of aripiprazolemagneti, risperidone and olanzapine on 5-HT1A receptors in patients with schizophrenia: a PET study. Lerond J, Lotte A, Daléry J, d'Amato T, Ryvlin P, Saoud M.
« Best Poster Award » à la 3ème session du « Mediterranean Advanced Course of Psychopharmacotherapeutics » 7-10 novembre 2012; Marrakech, Maroc.

CHAPITRE V

BIBLIOGRAPHIE

Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian GK, Charney D & Krystal J (1997). The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **9,** 1–17.

Abramowitz JS, Taylor S & McKay D (2009). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* **374,** 491–499.

Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP, Bunney WE Jr & Jones EG (1996). Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* **53,** 425–436.

Aleman A, Sommer IE & Kahn RS (2007). Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* **68,** 416–421.

Amato T d' & Saoud M (2006). *La schizophrénie de l'adulte : Des causes aux traitements*. Masson.

American Psychiatric Association & American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*, 4e edn. American Psychiatric Association, Washington, DC.

Anderson JE, Wible CG, McCarley RW, Jakab M, Kasai K, Shenton ME. An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002 Dec 1;**58**(2-3):123-34.

Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet*. 1997 Jun 14;**349**(9067):1730-4.

Antonova E, Sharma T, Morris R & Kumari V (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* **70,** 117–145.

Arborelius L, Nomikos GG, Hacksell U & Svensson TH (1993). (R)-8-OH-DPAT preferentially increases dopamine release in rat medial prefrontal cortex. *Acta Physiol Scand* **148,** 465–466.

Arnold SE, Talbot K & Hahn C-G (2005). Neurodevelopment, neuroplasticity, and new genes for schizophrenia. *Prog Brain Res* **147,** 319–345.

Arora RC & Meltzer HY (1991). Serotonin2 (5-HT2) receptor binding in the frontal cortex of schizophrenic patients. *J Neural Transm Gen Sect* **85,** 19–29.

Ashburner J & Friston KJ (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* **11,** 805–821.

Aznavour N, Rbah L, Léger L, Buda C, Sastre JP, Imhof A, Charnay Y, Zimmer L (2006). A comparison of in vivo and in vitro neuroimaging of 5-HT 1A receptor binding sites in the cat brain. *J Chem Neuroanat*. **3**, 226-32.

Aznavour N, Rbah L, Riad M, Reilhac A, Costes N, Descarries L & Zimmer L (2006). A PET imaging study of 5-HT(1A) receptors in cat brain after acute and chronic fluoxetine treatment. *Neuroimage* **33,** 834–842.

Aznavour N, Zimmer L (2007). [18F]MPPF as a tool for the in vivo imaging of 5-HT1A receptors in animal and human brain. *Neuropharmacology* **3**, 695-707.

Balcells-Olivero M, Cousins MS & Seiden LS (1998). Holtzman and Harlan Sprague-Dawley rats: differences in DRL 72-sec performance and 8-hydroxy-di-propylamino tetralin-induced hypothermia. *J Pharmacol Exp Ther* **286,** 742–752.

Bantick RA, Deakin JF & Grasby PM (2001). The 5-HT1A receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol (Oxford)* **15,** 37–46.

Bantick RA, Montgomery AJ, Bench CJ, Choudhry T, Malek N, McKenna PJ, Quested DJ, Deakin JFW & Grasby PM (2004). A positron emission tomography study of the 5-HT1A receptor in schizophrenia and during clozapine treatment. *J Psychopharmacol (Oxford)* **18,** 346–354.

Barnes NM & Sharp T (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* **38,** 1083–1152.

Le Bars D & Villanueva L (1988). Electrophysiological evidence for the activation of descending inhibitory controls by nociceptive afferent pathways. *Prog Brain Res* **77,** 275–299.

Le Bars D, Lemaire C, Ginovart N, Plenevaux A, Aerts J, Brihaye C, Hassoun W, Leviel V, Mekhsian P, Weissmann D, Pujol JF, Luxen A & Comar D (1998). High-yield radiosynthesis and preliminary in vivo evaluation of p-[18F]MPPF, a fluoro analog of WAY-100635. *Nucl Med Biol* **25,** 343–350.

Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **11**, 1457-62.

Benes FM (1991). Evidence for neurodevelopment disturbances in anterior cingulate cortex of post-mortem schizophrenic brain. *Schizophr Res* **5,** 187–188.

Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G, Bird ED & SanGiovanni JP (1992). Increased GABAA receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J Neurosci* **12,** 924–929.

Blier P, de Montigny C (1987). Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT1A agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse* **5**, 470-80.

Blier P, Bergeron R & de Montigny C (1997). Selective activation of postsynaptic 5-HT1A receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* **16,** 333–338.

Bosia M, Anselmetti S, Bechi M, Lorenzi C, Pirovano A, Cocchi F, Buonocore M, Bramanti P, Smeraldi E & Cavallaro R (2011). Effect of 5-HT1A-receptor functional polymorphism on Theory of Mind performances in schizophrenia. *Psychiatry Res* **188,** 187–190.

Bridge TP, Kleinman JE, Karoum F & Wyatt RJ (1985). Postmortem central catecholamines and antemortem cognitive impairment in elderly schizophrenics and controls. *Neuropsychobiology* **14,** 57–61.

Brown GG & Thompson WK (2010). Functional brain imaging in schizophrenia: selected results and methods. *Curr Top Behav Neurosci* **4,** 181–214.

Brüne M (2005). « Theory of mind » in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull* **31,** 21–42.

Burnet PW, Eastwood SL & Harrison PJ (1996). 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **15,** 442–455.

Carlsson A (1988). The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **1,** 179–186.

Chaput Y, de Montigny C & Blier P (1991). Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments. An in vivo electrophysiologic study in the rat. *Neuropsychopharmacology* **5,** 219–229.

Charney DS, Heninger GR & Sternberg DE (1984). Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment. Effects of amitriptyline and desipramine. *Arch Gen Psychiatry* **41,** 359–365.

Charney DS, Woods SW, Krystal JH & Heninger GR (1990). Serotonin function and human anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci* **600,** 558–572; discussion 572–573.

Chaudhry IB, Soni SD, Hellewell JSE & Deakin JFW (2002). Effects of the 5HT antagonist cyproheptadine on neuropsychological function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* **53,** 17–24.

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M & Cohen LG (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **48,** 1398–1403.

Chen Y & Penington NJ (1996). Differential effects of protein kinase C activation on 5-HT1A receptor coupling to Ca2+ and K+ currents in rat serotonergic neurones. *J Physiol (Lond)* **496 (Pt 1),** 129–137.

Chung Y-C, Li Z, Dai J, Meltzer HY & Ichikawa J (2004). Clozapine increases both acetylcholine and dopamine release in rat ventral hippocampus: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Res* **1023,** 54–63.

Clawges HM, Depree KM, Parker EM, Graber SG (1997). Human 5-HT1 receptor subtypes exhibit distinct G protein coupling behaviors in membranes from Sf9 cells. *Biochemistry* **36**, 12930-8.

Cliffe IA (2000). A retrospect on the discovery of WAY-100635 and the prospect for improved 5-HT(1A) receptor PET radioligands. *Nucl Med Biol* **27,** 441–447.

Cliffe IA, Brightwell CI, Fletcher A, Forster EA, Mansell HL, Reilly Y, Routledge C & White AC (1993). (S)-N-tert-butyl-3-(4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl)-2-phenylpropanamide [(S)-WAY-100135]: a selective antagonist at presynaptic and postsynaptic 5-HT1A receptors. *J Med Chem* **36,** 1509–1510.

Colino A & Halliwell JV (1987). Differential modulation of three separate K-conductances in hippocampal CA1 neurons by serotonin. *Nature* **328,** 73–77.

Costall B, Barnes JM, Hamon M, Müller WE & Briley M (1990). Biochemical models for cognition enhancers. *Pharmacopsychiatry* **23 Suppl 2,** 85–88; discussion 89.

Costes N, Merlet I, Ostrowsky K, Faillenot I, Lavenne F, Zimmer L, Ryvlin P & Le Bars D (2005). A 18F-MPPF PET normative database of 5-HT1A receptor binding in men and women over aging. *J Nucl Med* **46,** 1980–1989.

Costes N, Merlet I, Zimmer L, Lavenne F, Cinotti L, Delforge J, Luxen A, Pujol J-F & Le Bars D (2002). Modeling [18 F]MPPF positron emission tomography kinetics for the determination of 5-hydroxytryptamine(1A) receptor concentration with multiinjection. *J Cereb Blood Flow Metab* **22,** 753–765.

Coull JT (1994). Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition. *Drugs Aging* **5,** 116–126.

Creese I, Burt DR & Snyder SH (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* **192,** 481–483.

Czyrak A, Czepiel K, Maćkowiak M, Chocyk A & Wedzony K (2003). Serotonin 5-HT1A receptors might control the output of cortical glutamatergic neurons in rat cingulate cortex. *Brain Res* **989,** 42–51.

Dahlström A & Fuxe K (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* **20,** 398–399.

Dean B & Hayes W (1996). Decreased frontal cortical serotonin2A receptors in schizophrenia. *Schizophr Res* **21,** 133–139.

Dean B, Hussain T, Hayes W, Scarr E, Kitsoulis S, Hill C, Opeskin K & Copolov DL (1999). Changes in serotonin2A and GABA(A) receptors in schizophrenia: studies on the human dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurochem* **72,** 1593–1599.

Demarquay G, Lothe A, Royet JP, Costes N, Mick G, Mauguière F & Ryvlin P (2011). Brainstem changes in 5-HT1A receptor availability during migraine attack. *Cephalalgia* **31,** 84–94.

Diamond A. Biological and social influences on cognitive control processes dependent on prefrontal cortex. *Prog Brain Res*. 2011;**189**:319-39.

Dickerson FB & Lehman AF (2011). Evidence-based psychotherapy for schizophrenia: 2011 update. *J Nerv Ment Dis* **199,** 520–526.

Didelot A, Ryvlin P, Lothe A, Merlet I, Hammers A & Mauguière F (2008). PET imaging of brain 5-HT1A receptors in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. *Brain* **131,** 2751–2764.

Dong J, de Montigny C, Blier P. Effect of acute and repeated versus sustained administration of the 5-HT1A receptor agonist ipsapirone: electrophysiological studies in the rat hippocampus and dorsal raphe (1997). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **3**, 303-11.

Edagawa Y, Saito H & Abe K (1998). 5-HT1A receptor-mediated inhibition of long-term potentiation in rat visual cortex. *Eur J Pharmacol* **349,** 221–224.

Epelbaum J (1995). *europeptides et neuromédiateurs*, 2e edn. Sandoz ;;Les d . INSERM, Rueil-Malmaison (14 Bd Richelieu 92500) ;Paris.

Evans AC, Beil C, Marrett S, Thompson CJ, Hakim A. Anatomical-functional correlation using an adjustable MRI-based region of interest atlas with positron emission tomography (1988). *J Cereb Blood Flow Metab*. **4**:513-30.

Fargin A, Raymond JR, Lohse MJ, Kobilka BK, Caron MG & Lefkowitz RJ (1988). The genomic clone G-21 which resembles a beta-adrenergic receptor sequence encodes the 5-HT1A receptor. *Nature* **335,** 358–360.

Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR & Grann M (2009). Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* **6,** e1000120.

Feldberg W & Myers RD (1964). Effects on temperature of amines injected into the cerebral ventricles. A new concept of temperature regulation. *J Physiol (Lond)* **173,** 226–231.

Fletcher A, Forster EA, Bill DJ, Brown G, Cliffe IA, Hartley JE, Jones DE, McLenachan A, Stanhope KJ, Critchley DJ, Childs KJ, Middlefell VC, Lanfumey L, Corradetti R, Laporte AM, Gozlan H, Hamon M & Dourish CT (1996). Electrophysiological, biochemical, neurohormonal and behavioural studies with WAY-100635, a potent, selective and silent 5-HT1A receptor antagonist. *Behav Brain Res* **73,** 337–353.

Frankle WG, Lombardo I, Kegeles LS, Slifstein M, Martin JH, Huang Y, Hwang D-R, Reich E, Cangiano C, Gil R, Abi-Dargham A & Laruelle M (2011). Measurement of the serotonin 1A receptor availability in patients with schizophrenia during treatment with the antipsychotic medication ziprasidone. *J Psychopharmacol (Oxford)* **25,** 734–743.

Frankle WG, Lombardo I, Kegeles LS, Slifstein M, Martin JH, Huang Y, Hwang D-R, Reich E, Cangiano C, Gil R, Laruelle M & Abi-Dargham A (2006). Serotonin 1A receptor availability in patients

with schizophrenia and schizo-affective disorder: a positron emission tomography imaging study with [11C]WAY 100635. *Psychopharmacology (Berl)* **189,** 155–164.

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr*. 1991 Jul-Aug;**15**(4):634-9.

Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage*. 1996 Dec;**4**(3 Pt 1):223-35.

Furmark T (2009). Neurobiological aspects of social anxiety disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* **46,** 5–12.

Gaddum JH & Hameed KA (1954). Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol Chemother* **9,** 240–248.

Gilbert F, Dourish CT, Brazell C, McClue S & Stahl SM (1988). Relationship of increased food intake and plasma ACTH levels to 5-HT1A receptor activation in rats. *Psychoneuroendocrinology* **13,** 471–478.

Goff DC & Coyle JT (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* **158,** 1367–1377.

Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS Jr, Faraone SV, Tsuang MT (1999). Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* **6**, 537-47.

Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ & Frackowiak RS (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* **14,** 21–36.

Gozlan H, El Mestikawy S, Pichat L, Glowinski J & Hamon M (1983). Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand: 3H-PAT. *Nature* **305,** 140–142.

Gozlan H, Thibault S, Laporte AM, Lima L, Hamon M (1995). The selective 5-HT1A antagonist radioligand [3H]WAY 100635 labels both G-protein-coupled and free 5-HT1A receptors in rat brain membranes. *Eur J Pharmacol* **288,** 173-86.

Grace AA (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* **41,** 1–24.

Grahame-Smith DG (1989). Serotonin function in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **350,** 7–12.

Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R, Uzunov D, Costa E & DiGiorgi Gerevini V (2000). Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* **57,** 1061–1069.

Guillin O, Abi-Dargham A & Laruelle M (2007). Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* **78,** 1–39.

Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ (1997). Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* **4**, 279-87.

Gunn RN, Sargent PA, Bench CJ, Rabiner EA, Osman S, Pike VW, Hume SP, Grasby PM & Lammertsma AA (1998). Tracer kinetic modeling of the 5-HT1A receptor ligand [carbonyl-11C]WAY-100635 for PET. *Neuroimage* **8,** 426–440.

Gurevich EV & Joyce JN (1997). Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* **42,** 529–545.

Guy W & National Institute of Mental Health (U.S.).;Early Clinical Drug Evaluation Program. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*, Rev. U. S. Dept. of Health Education and Welfare Public Health Service Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration National Institute of Mental Health Psychopharmacology Research Branch, Rockville Md.

Gérard A; Lôo H; Olié JP (1995). *Séminaire de Psychiatrie Biologique de l'Hôpital Sainte-Anne, tome 25*. Spécia, Rhône-Polenc Rorer. Available at: http://www.google.fr/firefox?client=firefox-a&rls=org.mozilla:fr:official [Consulté août 11, 2011].

Han M, Huang XF, du Bois TM, Deng C (2009). The effects of antipsychotic drugs administration on 5-HT1A receptor expression in the limbic system of the rat brain. *Neuroscience* **164**, 1754-63.

Hannon J & Hoyer D (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res* **195,** 198–213.

Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH & Tononi G (2004). Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr Res* **71,** 1–16.

Harrison PJ (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* **122 (Pt 4),** 593–624.

Harrison PJ & Weinberger DR (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* **10,** 40–68; image 5.

Harvey PD & Keefe RS (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* **158,** 176–184.

Hashimoto T, Nishino N, Nakai H & Tanaka C (1991). Increase in serotonin 5-HT1A receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. *Life Sci* **48,** 355–363.

Hay-Schmidt A (2000). The evolution of the serotonergic nervous system. *Proc Biol Sci* **267,** 1071–1079.

Hensler JG (2003). Regulation of 5-HT1A receptor function in brain following agonist or antidepressant administration. *Life Sci* **15**, 1665-82.

Hjorth S & Sharp T (1991). Effect of the 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DPAT on the release of 5-HT in dorsal and median raphe-innervated rat brain regions as measured by in vivo microdialysis. *Life Sci* **48,** 1779–1786.

Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu Y-te, Carroll K & Krystal JH (2005). Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* **58,** 97–104.

Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K & Krystal JH (2003). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* **60,** 49–56.

Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* **12**, 2233-45.

Howes OD & Kapur S (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* **35,** 549–562.

Hoyer D, Pazos A, Probst A & Palacios JM (1986). Serotonin receptors in the human brain. I. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT1A recognition sites. Apparent absence of 5-HT1B recognition sites. *Brain Res* **376,** 85–96.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, van Haren NE, Koning H, Collins DL, Evans AC & Kahn RS (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **58,** 1118–1125.

Hume S, Hirani E, Opacka-Juffry J, Myers R, Townsend C, Pike V & Grasby P (2001). Effect of 5-HT on binding of [(11)C] WAY 100635 to 5-HT(IA) receptors in rat brain, assessed using in vivo microdialysis nd PET after fenfluramine. *Synapse* **41,** 150–159.

Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA & Meltzer HY (2001). 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* **76,** 1521–1531.

Ichikawa J, Dai J & Meltzer HY (2002). 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors minimally contribute to clozapine-induced acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex. *Brain Res* **939,** 34–42.

Iken K, Chheng S, Fargin A, Goulet AC & Kouassi E (1995). Serotonin upregulates mitogen-stimulated B lymphocyte proliferation through 5-HT1A receptors. *Cell Immunol* **163,** 1–9.

Innis RB *et al.* (2007). Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab* **27,** 1533–1539.

Iqbal N & van Praag HM (1995). The role of serotonin in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* **5 Suppl,** 11–23.

Jablensky A (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **250,** 274–285.

Jacobs BL & Azmitia EC (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* **72,** 165–229.

Jaeger J (1999). Studying the effectiveness of neurocognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Bull* **25,** 193–196.

Javitt DC & Zukin SR (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* **148,** 1301–1308.

Jones C, Hacker D, Meaden A, Cormac I & Irving CB (2011). WITHDRAWN: Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*CD000524.

Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T & Altar CA (2002). The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol* **441,** 137–140.

Jouvet M (1967). Recent findings in experimental insomnia in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **23,** 284.

Kapur S & Remington G (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* **153,** 466–476.

Kay SR, Fiszbein A & Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* **13,** 261–276.

Keefe RS, Silva SG, Perkins DO & Lieberman JA (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* **25,** 201–222.

Keller SS, Wilke M, Wieshmann UC, Sluming VA & Roberts N (2004). Comparison of standard and optimized voxel-based morphometry for analysis of brain changes associated with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* **23,** 860–868.

Kemali D, Maj M, Galderisi S, Grazia Ariano M & Starace F (1990). Factors associated with increased noradrenaline levels in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **14,** 49–59.

Kepe V, Barrio JR, Huang S-C, Ercoli L, Siddarth P, Shoghi-Jadid K, Cole GM, Satyamurthy N, Cummings JL, Small GW & Phelps ME (2006). Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103,** 702–707.

Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN & Nasrallah HA (2008). Schizophrenia, « just the facts »: what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* **106,** 89–107.

Kessler RM (2007). Aripiprazole: what is the role of dopamine D(2) receptor partial agonism? *Am J Psychiatry* **164,** 1310–1312.

Kim JJ, Youn T, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS (2003). Morphometric abnormality of the insula in schizophrenia: a comparison with obsessive-compulsive disorder and normal control using MRI. *Schizophr Res* **60**, 191-8.

Koprivica V, Regardie K, Wolff C, Fernalld R, Murphy JJ, Kambayashi J, Kikuchi T & Jordan S (2011). Aripiprazole protects cortical neurons from glutamate toxicity. *Eur J Pharmacol* **651,** 73–76.

Kreiss DS, Lucki I (1997). Chronic administration of the 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DPAT differentially desensitizes 5-HT1A autoreceptors of the dorsal and median raphe nuclei. *Synapse* **2**, 107-16.

Kumar JSD & Mann JJ (2007). PET tracers for 5-HT(1A) receptors and uses thereof. *Drug Discov Today* **12,** 748–756.

Kuroki T, Nagao N & Nakahara T (2008). Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Prog Brain Res* **172,** 199–212.

Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Hodge SM, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT, Seidman LJ(2006). Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr Res* **83**, 155-71

Lammertsma AA & Hume SP (1996). Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* **4,** 153–158.

Lanfumey L & Hamon M (2004). 5-HT1 receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* **3,** 1–10.

Lang L, Jagoda E, Schmall B, Sassaman M, Ma Y & Eckelman WC (2000). Fluoro analogs of WAY-100635 with varying pharmacokinetics properties. *Nucl Med Biol* **27,** 457–462.

Lançon C, Auquier P, Nayt G & Reine G (2000). Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res* **42,** 231–239.

Laruelle M, Slifstein M, Huang Y(2002). Positron emission tomography: imaging and quantification of neurotransporter availability. *Methods* **3**:287-99.

Leger L, Charnay Y, Hof PR, Bouras C & Cespuglio R (2001). Anatomical distribution of serotonin-containing neurons and axons in the central nervous system of the cat. *J Comp Neurol* **433,** 157–182.

Leibowitz SF (1990). The role of serotonin in eating disorders. *Drugs* **39 Suppl 3,** 33–48.

Leone M, Attanasio A, Croci D, Ferraris A, D'Amico D, Grazzi L, Nespolo A & Bussone G (1998). 5-HT1A receptor hypersensitivity in migraine is suggested by the m-chlorophenylpiperazine test. *Neuroreport* **9,** 2605–2608.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D & Kissling W (1999). Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* **35,** 51–68.

Lewis DA, Hashimoto T & Volk DW (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* **6,** 312–324.

Lieberman JA (2006). Neurobiology and the natural history of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* **67,** e14.

Lindenmayer JP, Grochowski S & Hyman RB (1995). Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res* **14,** 229–234.

Lisanby SH & Belmaker RH (2000). Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety* **12,** 178–187.

Lothe A, Merlet I, Demarquay G, Costes N, Ryvlin P & Mauguière F (2008). Interictal brain 5-HT1A receptors binding in migraine without aura: a 18F-MPPF-PET study. *Cephalalgia* **28,** 1282–1291.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS & Frith CD (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97,** 4398–4403.

Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? Curr Pharm Des. 2010;16(5):488-501.

Malhotra AK, Adler CM, Kennison SD, Elman I, Pickar D & Breier A (1997*a*). Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: a study with ketamine. *Biol Psychiatry* **42,** 664–668.

Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D & Breier A (1997*b*). Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* **17,** 141–150.

Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, Romeyer F & Kapur S (2007). Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry* **164,** 1411–1417.

Mancama D, Arranz MJ, Landau S & Kerwin R (2003). Reduced expression of the muscarinic 1 receptor cortical subtype in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **119B,** 2–6.

Marazziti D, Marracci S, Palego L, Rotondo A, Mazzanti C, Nardi I, Ladinsky H, Giraldo E, Borsini F & Cassano GB (1994). Localization and gene expression of serotonin 1A (5HT1A) receptors in human brain postmortem. *Brain Res* **658,** 55–59.

Mason NS & Mathis CA (2003). Positron emission tomography radiochemistry. *Neuroimaging Clin N Am* **13,** 671–687.

Maswood N, Caldarola-Pastuszka M & Uphouse L (1998). Functional integration among 5-hydroxytryptamine receptor families in the control of female rat sexual behavior. *Brain Res* **802,** 98–103.

Mathis CA, Simpson NR, Mahmood K, Kinahan PE & Mintun MA (1994). [11C]WAY 100635: a radioligand for imaging 5-HT1A receptors with positron emission tomography. *Life Sci* **55,** PL403–PL407.

Mazziotta J *et al.* (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond , B, Biol Sci* **356,** 1293–1322.

McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* **9**, 1099-119.

McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C & Chant D (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* **2,** 13.

Meador-Woodruff JH & Healy DJ (2000). Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Brain Res Rev* **31,** 288–294.

Meller E, Goldstein M & Bohmaker K (1990). Receptor reserve for 5-hydroxytryptamine1A-mediated inhibition of serotonin synthesis: possible relationship to anxiolytic properties of 5-hydroxytryptamine1A agonists. *Mol Pharmacol* **37,** 231–237.

Meltzer HY (1994*a*). An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry* **55 Suppl B,** 47–52.

Meltzer HY (1994*b*). Serotonin2A receptors in schizophrenia: relation to suicide. *Arch Gen Psychiatry* **51,** 1003–1004.

Meltzer HY (1998). Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* **59 Suppl 3,** 15–20.

Meltzer HY & Stahl SM (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* **2,** 19–76.

Meltzer HY & Sumiyoshi T (2008). Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* **195,** 98–102.

Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y & Ichikawa J (2003). Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **27,** 1159–1172.

Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, Ryvlin P, Isnard J, Faillenot I, Lavenne F, Dufournel D, Le Bars D & Mauguière F (2004*a*). 5-HT1A receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. *Brain* **127,** 900–913.

Merlet I, Ryvlin P, Costes N, Dufournel D, Isnard J, Faillenot I, Ostrowsky K, Lavenne F, Le Bars D & Mauguière F (2004*b*). Statistical parametric mapping of 5-HT1A receptor binding in temporal lobe epilepsy with hippocampal ictal onset on intracranial EEG. *Neuroimage* **22,** 886–896.

Meston CM & Gorzalka BB (1992). Psychoactive drugs and human sexual behavior: the role of serotonergic activity. *J Psychoactive Drugs* **24,** 1–40.

Miczek KA, Hussain S & Faccidomo S (1998). Alcohol-heightened aggression in mice: attenuation by 5-HT1A receptor agonists. *Psychopharmacology (Berl)* **139,** 160–168.

Millan MJ (2000). Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* **295,** 853–861.

Millan MJ, Gobert A, Roux S, Porsolt R, Meneses A, Carli M, Di Cara B, Jaffard R, Rivet J-M, Lestage P, Mocaer E, Peglion J-L & Dekeyne A (2004). The serotonin1A receptor partial agonist S15535 [4-(benzodioxan-5-yl)1-(indan-2-yl)piperazine] enhances cholinergic transmission and cognitive function in rodents: a combined neurochemical and behavioral analysis. *J Pharmacol Exp Ther* **311,** 190–203.

Millet P, Delforge J, Mauguiere F, Pappata S, Cinotti L, Frouin V, Samson Y, Bendriem B & Syrota A (1995). Parameter and index images of benzodiazepine receptor concentration in the brain. *J Nucl Med* **36,** 1462–1471.

Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C & Vinogradov S (2004). Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **161,** 116–124.

Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH & Lieberman JA (2003). Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv* **3,** 27–39.

Moghaddam B, Homayoun H (2008). Divergent plasticity of prefrontal cortex networks. *Neuropsychopharmacology* **1**:42-55.

Mongeau R, Welner SA, Quirion R, Suranyi-Cadotte BE(1992).Further evidence for differential affinity states of the serotonin1A receptor in rat hippocampus. *Brain Res* **590**, 229-38.

De Montigny C (1981). Enhancement of the 5-HT neurotransmission by antidepressant treatments. *J Physiol (Paris)* **77,** 455–461.

de Montigny C & Aghajanian GK (1978). Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsivity of rat forebrain neurons to serotonin. *Science* **202,** 1303–1306.

Murray RM & Lewis SW (1988). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* **296,** 63.

Nagai M, Kishi K, Kato S (2007). Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *Eur Psychiatry* **22**, 387-94.

Nakaya M, Suwa H & Ohmori K (1999). Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model. *Schizophr Res* **39,** 39–50.

Neal-Beliveau BS, Joyce JN & Lucki I (1993). Serotonergic involvement in haloperidol-induced catalepsy. *J Pharmacol Exp Ther* **265,** 207–217.

Nordquist N & Oreland L (2010). Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders--a review. *Ups J Med Sci* **115,** 2–10.

Nyman AK & Jonsson H (1986). Patterns of self-destructive behaviour in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* **73,** 252–262.

Organisation Mondiale de la Santé (1992). *CIM-10/ICD-10 : Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Editions Masson.

Overstreet DH, Knapp DJ, Moy SS & Breese GR (2003). A 5-HT1A agonist and a 5-HT2c antagonist reduce social interaction deficit induced by multiple ethanol withdrawals in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **167,** 344–352.

Paillère-Martinot M, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L, Recasens C, Attar-Lévy D, Martinot JL (2001). Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res* **50**, 19-26.

Palchaudhuri M & Flügge G (2005). 5-HT1A receptor expression in pyramidal neurons of cortical and limbic brain regions. *Cell Tissue Res* **321,** 159–172.

Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T & Toth M (1998). Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95,** 10734–10739.

Parsey RV, Arango V, Olvet DM, Oquendo MA, Van Heertum RL & John Mann J (2005). Regional heterogeneity of 5-HT1A receptors in human cerebellum as assessed by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **25,** 785–793.

Passchier J & van Waarde A (2001). Visualisation of serotonin-1A (5-HT1A) receptors in the central nervous system. *Eur J Nucl Med* **28,** 113–129.

Passchier J, van Waarde A, Pieterman RM, Willemsen AT & Vaalburg W (2001). Quantifying drug-related 5-HT1A receptor occupancy with. *Psychopharmacology (Berl)* **155,** 193–197.

Pedigo NW, Yamamura HI & Nelson DL (1981). Discrimination of multiple [3H]5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiperone in rat brain. *J Neurochem* **36,** 220–226.

Pike VW, Halldin C & Wikström HV (2001). Radioligands for the study of brain 5-HT1A receptors in vivo. *Prog Med Chem* **38,** 189–247.

Pike VW, Halldin C, Wikström H, Marchais S, McCarron JA, Sandell J, Nowicki B, Swahn CG, Osman S, Hume SP, Constantinou M, Andrée B & Farde L (2000*a*). Radioligands for the study of brain 5-HT(1A) receptors in vivo--development of some new analogues of way. *Nucl Med Biol* **27,** 449–455.

Pike VW, Halldin C, Wikström H, Marchais S, McCarron JA, Sandell J, Nowicki B, Swahn CG, Osman S, Hume SP, Constantinou M, Andrée B & Farde L (2000*b*). Radioligands for the study of brain 5-HT(1A) receptors in vivo--development of some new analogues of way. *Nucl Med Biol* **27,** 449–455.

Pike VW, McCarron JA, Lammertsma AA, Osman S, Hume SP, Sargent PA, Bench CJ, Cliffe IA, Fletcher A & Grasby PM (1996). Exquisite delineation of 5-HT1A receptors in human brain with PET and [carbonyl-11 C]WAY-100635. *Eur J Pharmacol* **301,** R5–R7.

Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G & Morgan C (2002). Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* **32,** 763–782.

Piñeyro G & Blier P (1999). Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev* **51,** 533–591.

Poyurovsky M, Weizman R & Weizman A (2008). Aripiprazole's receptor pharmacology and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* **165,** 398; author reply 398–399.

Pralong D, Tomaskovic-Crook E, Opeskin K, Copolov D & Dean B (2000). Serotonin(2A) receptors are reduced in the planum temporale from subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* **44,** 35–45.

Prell GD, Green JP, Elkashef AM, Khandelwal JK, Linnoila M, Wyatt RJ, Lawson WB, Jaeger AC, Kaufmann CA & Kirch DG (1996). The relationship between urine excretion and biogenic amines and their metabolites in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Schizophr Res* **19,** 171–176.

Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D & Hen R (1998). Serotonin receptor 1A knockout: An animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95,** 14476–14481.

Rapoport JL, Addington AM, Frangou S & Psych MRC (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* **10,** 434–449.

Rasmussen H, Erritzoe D, Andersen R, Ebdrup BH, Aggernaes B, Oranje B, Kalbitzer J, Madsen J, Pinborg LH, Baaré W, Svarer C, Lublin H, Knudsen GM & Glenthoj B (2010). Decreased frontal serotonin2A receptor binding in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **67,** 9–16.

Rbah L, Leviel V & Zimmer L (2003). Displacement of the PET ligand 18F-MPPF by the electrically evoked serotonin release in the rat hippocampus. *Synapse* **49,** 239–245.

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL & Goodwin FK (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* **264,** 2511–2518.

Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffman E, Alavi A, Som P & Sokoloff L (1979). The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* **44,** 127–137.

Riad M, Watkins KC, Doucet E, Hamon M, Descarries L (2001). Agonist-induced internalization of serotonin-1a receptors in the dorsal raphe nucleus (autoreceptors) but not hippocampus (heteroreceptors). *J Neurosci* **21**, 8378-86.

Roland PE, Zilles K (1994). Brain atlases--a new research tool. *Trends Neurosci* **11**:458-67.

Rollema H, Lu Y, Schmidt AW & Zorn SH (1997). Clozapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT1A receptor activation. *Eur J Pharmacol* **338,** R3–R5.

van Rossum JM (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* **160,** 492–494.

Saha S, Chant D, Welham J & McGrath J (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* **2,** e141.

Sallet PC, Elkis H, Alves TM, Oliveira JR, Sassi E, Campi de Castro C, Busatto GF & Gattaz WF (2003). Reduced cortical folding in schizophrenia: an MRI morphometric study. *Am J Psychiatry* **160,** 1606–1613.

Saze T, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T(2007). Insular volume reduction in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **8**, 473-9.

Seeman P (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* **1,** 133–152.

Seeman P, Guan HC & Niznik HB (1989). Endogenous dopamine lowers the dopamine D2 receptor density as measured by [3H]raclopride: implications for positron emission tomography of the human brain. *Synapse* **3,** 96–97.

Seeman P, Lee T, Chau-Wong M & Wong K (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* **261,** 717–719.

Seletti B, Benkelfat C, Blier P, Annable L, Gilbert F & de Montigny C (1995). Serotonin1A receptor activation by flesinoxan in humans. Body temperature and neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology* **13,** 93–104.

Sharma T & Mockler D (1998). The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* **18,** 12S-9S.

Sheard MH (1969). The effect of p-chlorophenylalanine on behavior in rats: relation to brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid. *Brain Res* **15,** 524–528.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M & McCarley RW (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* **49,** 1–52.

Shiah IS, Yatham LN, Lam RW, Tam EM & Zis AP (1998). Cortisol, hypothermic, and behavioral responses to ipsapirone in patients with bipolar depression and normal controls. *Neuropsychobiology* **38,** 6–12.

Shiue CY, Shiue GG, Mozley PD, Kung MP, Zhuang ZP, Kim HJ & Kung HF (1997). P-[18F]-MPPF: a potential radioligand for PET studies of 5-HT1A receptors in humans. *Synapse* **25,** 147–154.

Shively CA, Friedman DP, Gage HD, Bounds MC, Brown-Proctor C, Blair JB, Henderson JA, Smith MA & Buchheimer N (2006). Behavioral depression and positron emission tomography-determined serotonin 1A receptor binding potential in cynomolgus monkeys. *Arch Gen Psychiatry* **63,** 396–403.

Shuren J (1993). Insula and aphasia. *J Neurol* **240**, 216-8.

Sibon I, Benkelfat C, Gravel P, Aznavour N, Costes N, Mzengeza S, Booij L, Baker G, Soucy JP, Zimmer L, Descarries L. Decreased [18F]MPPF binding potential in the dorsal raphe nucleus after a single oral dose of fluoxetine: a positron-emission tomography study in healthy volunteers. B*iol Psychiatry*. 2008 Jun 15;**63**(12):1135-40.

Simpson MD, Lubman DI, Slater P & Deakin JF (1996). Autoradiography with [3H]8-OH-DPAT reveals increases in 5-HT(1A) receptors in ventral prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **39,** 919–928.

Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A & Kloos A (2002). Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **27,** 479–497.

Snow RE, Arnold SE(1996). Psychosis in Neurodegenerative Disease. *Semin Clin Neuropsychiatry* **4**, 282-293.

Sprouse JS & Aghajanian GK (1987). Electrophysiological responses of serotoninergic dorsal raphe neurons to 5-HT1A and 5-HT1B agonists. *Synapse* **1,** 3–9.

Sprouse JS & Aghajanian GK (1988). Responses of hippocampal pyramidal cells to putative serotonin 5-HT1A and 5-HT1B agonists: a comparative study with dorsal raphe neurons. *Neuropharmacology* **27,** 707–715.

Stone JM, Morrison PD & Pilowsky LS (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol (Oxford)* **21,** 440–452.

Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Kurachi M, Uehara T, Sumiyoshi S, Sumiyoshi C & Meltzer HY (2001). The effect of tandospirone, a serotonin(1A) agonist, on memory function in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **49,** 861–868.

Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE & Meltzer HY (1996). Serotonin1A receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res* **708,** 209–214.

Twarog BM & Page IH (1953). Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol* **175,** 157–161.

Tanti A & Belzung C (2010). Open questions in current models of antidepressant action. *Br J Pharmacol* **159,** 1187–1200.

Tauscher J, Verhoeff NP, Christensen BK, Hussey D, Meyer JH, Kecojevic A, Javanmard M, Kasper S & Kapur S (2001). Serotonin 5-HT1A receptor binding potential declines with age as measured by [11C]WAY-100635 and PET. *Neuropsychopharmacology* **24,** 522–530.

Tauscher J, Kapur S, Verhoeff NPLG, Hussey DF, Daskalakis ZJ, Tauscher-Wisniewski S, Wilson AA, Houle S, Kasper S & Zipursky RB (2002). Brain serotonin 5-HT(1A) receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and [11C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry* **59,** 514–520.

Thielen RJ & Frazer A (1995). Effects of novel 5-HT1A receptor antagonists on measures of post-synaptic 5-HT1A receptor activation in vivo. *Life Sci* **56,** PL163–PL168.

Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia.*Proc Natl Acad Sci U SA* **20**, 11650-5.

Tournoux P & Talairach (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System : An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme Medical Publishers.

De Vivo M & Maayani S (1986). Characterization of the 5-hydroxytryptamine1a receptor-mediated inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase activity in guinea pig and rat hippocampal membranes. *J Pharmacol Exp Ther* **238,** 248–253.

Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR & Lewis DA (2000). Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **57,** 237–245.

Volk DW, Lewis DA.Prefrontal cortical circuits in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:485-508.

Walker E, Kestler L, Bollini A & Hochman KM (2004). Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol* **55,** 401–430.

Wang J & Maurer L (2005). Positron Emission Tomography: applications in drug discovery and drug development. *Curr Top Med Chem* **5,** 1053–1075.

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

Weissmann-Nanopoulos D, Mach E, Magre J, Demassey Y & Pujol JF (1985). Evidence for the localization of 5HT1A binding sites on serotonin containing neurons in the raphe dorsalis and raphe centralis nuclei of the rat brain. *Neurochem Int* **7,** 1061–1072.

van Wijngaarden I, Tulp MT & Soudijn W (1990). The concept of selectivity in 5-HT receptor research. *Eur J Pharmacol* **188,** 301–312.

Winterer G (2010). Why do patients with schizophrenia smoke? *Curr Opin Psychiatry* **23,** 112–119.

Wong AHC & Van Tol HHM (2003). Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* **27,** 269–306.

Woolley DW (1955). Production of abnormal (psychotic?) behavior in mice with lysergic acid diethylamide, and its partial prevention with cholinergic drugs and serotonin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **41,** 338–344.

Woolley DW (1958). Serotonin in mental disorders. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* **36,** 381–400.

Woolley DW & Shaw E (1954). Some neurophysiological aspects of serotonin. *Br Med J* **2,** 122–126.

Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM & McGuire PK (1999). Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res* **35,** 1–14.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM & Bullmore ET (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **157,** 16–25.

Wu T, Sommer M, Tergau F & Paulus W (2000). Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett* **287,** 37–40.

Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR & Czobor P (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* **168,** 472–485.

Yamada J, Sugimoto Y & Yoshikawa T (1998). Effects of adrenalectomy on hyperphagia induced by the 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DPAT and 2-deoxy-D-glucose in rats. *Neuroreport* **9,** 1831–1833.

Yamada M, Hirao K, Namiki C, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T (2007). Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* **1**, 292-8.

Yasuno F, Suhara T, Ichimiya T, Takano A, Ando T & Okubo Y (2004). Decreased 5-HT1A receptor binding in amygdala of schizophrenia. *Biol Psychiatry* **55,** 439–444.

Zavitsanou K, Katerina Z, Katsifis A, Andrew K, Mattner F, Filomena M, Huang X-F & Xu-Feng H (2004). Investigation of m1/m4 muscarinic receptors in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression disorder. *Neuropsychopharmacology* **29,** 619–625.

Zgombick JM, Beck SG, Mahle CD, Craddock-Royal B & Maayani S (1989). Pertussis toxin-sensitive guanine nucleotide-binding protein(S) couple adenosine A1 and 5-hydroxytryptamine1A receptors to the same effector systems in rat hippocampus: biochemical and electrophysiological studies. *Mol Pharmacol* **35,** 484–494.

Zhuang ZP, Kung MP, Chumpradit S, Mu M & Kung HF (1994). Derivatives of 4-(2'-methoxyphenyl)-1-[2'-(N-2"-pyridinyl-p-iodobenzamido)ethyl]pipera zine (p-MPPI) as 5-HT1A ligands. *J Med Chem* **37,** 4572–4575.

Zimmer L, Rbah L, Giacomelli F, Le Bars D & Renaud B (2003). A reduced extracellular serotonin level increases the 5-HT1A PET ligand 18F-MPPF binding in the rat hippocampus. *J Nucl Med* **44,** 1495–1501.

Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH & Pomini V (2005). The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* **77,** 1–9.