



**HAL**  
open science

# Du stade juvénile au stade adulte : évolution des troubles de la transmission dopaminergique chez les rats ayant subi la lésion néonatale de l'hippocampe ventral et implications pour la physiopathologie de la schizophrénie

Jean-Baptiste Bertrand

## ► To cite this version:

Jean-Baptiste Bertrand. Du stade juvénile au stade adulte : évolution des troubles de la transmission dopaminergique chez les rats ayant subi la lésion néonatale de l'hippocampe ventral et implications pour la physiopathologie de la schizophrénie. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2007. Français. NNT: . tel-00266707

**HAL Id: tel-00266707**

**<https://theses.hal.science/tel-00266707>**

Submitted on 25 Mar 2008

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE**

présentée

devant l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

pour l'obtention

du DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 2007

par

Jean-Baptiste BERTRAND

**Du stade juvénile au stade adulte : évolution des troubles  
de la transmission dopaminergique chez les rats ayant  
subi la lésion néonatale de l'hippocampe ventral et  
implications pour la physiopathologie de la schizophrénie**

JURY :            Professeur d'AMATO Thierry, Président  
                      Dr DAUGE Valérie, rapporteur  
                      Dr GIERSCH Anne, rapporteur  
                      Dr ANDRIEUX Annie, examinateur  
                      Dr SUAUD-CHAGNY Marie-Françoise, directeur de thèse





Josef Forster

Peint vers 1916, ce tableau est devenu l'emblème de la collection *Prinzhorn*, qui rassemble dans un musée de Heidelberg en Allemagne, les œuvres de plusieurs artistes schizophrènes. A propos de ce tableau, l'artiste Josef Foster a noté : « Ce dessin signifie que, lorsqu'on ne pèse plus rien, on doit s'alourdir avec des poids, et l'on peut alors traverser l'air à grande vitesse. »



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

## Président de l'Université

Vice-Président du Conseil Scientifique

Vice-Président du Conseil d'Administration

Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

**M. le Professeur L. COLLET**

M. le Professeur J.F. MORNEX

M. le Professeur J. LIETO

M. le Professeur D. SIMON

M. G. GAY

## ***SECTEUR SANTE***

### ***Composantes***

UFR de Médecine Lyon R.T.H. Laënnec

UFR de Médecine Lyon Grange-Blanche

UFR de Médecine Lyon-Nord

UFR de Médecine Lyon-Sud

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut Techniques de Réadaptation

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. COCHAT

Directeur : M. le Professeur X. MARTIN

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY

Directeur : M. O. ROBIN

Directeur : M. le Professeur F. LOCHER

Directeur : M. le Professeur MATILLON

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

## ***SECTEUR SCIENCES***

### ***Composantes***

UFR de Physique

UFR de Biologie

UFR de Mécanique

UFR de Génie Electrique et des Procédés

UFR Sciences de la Terre

UFR de Mathématiques

UFR d'Informatique

UFR de Chimie Biochimie

UFR STAPS

Observatoire de Lyon

Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon

IUT A

IUT B

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : Mme. le Professeur S. FLECK

Directeur : M. le Professeur H. PINON

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur G. CLERC

Directeur : M. le Professeur P. HANTZPERGUE

Directeur : M. le Professeur M. CHAMARIE

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : Mme. le Professeur H. PARROT

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. le Professeur R. BACON

Directeur : M. le Professeur J. LIETO

Directeur : M. le Professeur M. C. COULET

Directeur : M. le Professeur R. LAMARTINE

Directeur : M. le Professeur J.C. AUGROS



*A Frédou et Martine*



## *Remerciements*

Chère **Maifa**, voici la fin d'une belle aventure ! Laborieuse et jonchée d'obstacles, mais belle malgré tout ! C'est l'occasion pour moi de vous remercier chaleureusement de m'avoir accordé votre confiance et votre soutien tout au long de ces années. J'ai beaucoup apprécié votre grande rigueur scientifique et votre imagination débordante qui sont des atouts complémentaires et nécessaires pour réaliser un travail de recherche original et de qualité. Mais je crois que les principaux enseignements que je retiendrais de cette thèse dépassent largement les frontières de la science. Nos nombreuses discussions m'ont fait comprendre que la recherche n'est pas le fruit d'un individu isolé, mais d'un véritable travail d'équipe qui repose sur une dynamique scientifique mais surtout sur des relations humaines saines (Hé oui, j'y crois encore). Alors, je tiens à vous remercier sincèrement pour toutes nos digressions gastronomiques, vestimentaires, culturelles.... Plus qu'une simple expérience professionnelle, c'est donc une véritable aventure humaine que nous avons partagé ensemble et dont je suis très très fier !

A Monsieur le **Professeur Thierry d'Amato**, qui m'a fait l'honneur de diriger ce jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié les discussions scientifiques que nous avons pu avoir sur les aspects cliniques de la schizophrénie et qui m'ont permis d'élargir mes connaissances. Pour reprendre tes termes, je suis également convaincu que « la schizophrénie est une maladie neurologique ». J'espère que les efforts entrepris par notre équipe pour réconcilier la recherche clinique et expérimentale en psychiatrie feront des émules !

A Madame le **Docteur Valérie Daugé**, qui m'a fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail de thèse. Je tiens à vous remercier d'avoir lu le manuscrit avec autant de rigueur et de précision et d'avoir proposé un débat scientifique pertinent lors de la soutenance. Je serais ravi que nos chemins scientifiques se croisent à nouveau pour tenter d'améliorer les modèles animaux pour l'étude des pathologies psychiatriques.

A Madame le **Docteur Anne Giersch**, qui m'a fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail de thèse. Je tiens à vous remercier d'avoir passé 10 heures dans le train pour assister à la soutenance et d'avoir proposé des liens intéressants entre les anomalies cognitives décrites dans le modèle expérimental utilisé dans ce travail de thèse et les symptômes de la pathologie humaine. Je vous remercie également de soutenir, en tant que psychiatre, ce type de recherches expérimentales qui sont encore trop peu reconnues.

A Madame le **Docteur Annie Andrieux**, qui m'a fait l'amabilité de participer à ce jury de thèse. Je tiens à te remercier pour ton soutien inconditionnel à notre équipe et pour essayer, même à distance, de rendre nos conditions de travail les moins éprouvantes possibles. Qui sait, peut être que le destin nous réunira un jour pour travailler ensemble sur nos amies les **KO STOP !**

A **mes parents** et à **Biquonet**, mon p'tit frère, qui m'ont toujours soutenu dans mes choix et qui m'ont épaulé sans conditions dans les moments de fragilité. Vous êtes ma plus grande force et je vous dédie ce travail...

A **ma famille** qui a toujours respecté mon travail ! Quelque part, moi aussi je suis dans la boucherie... !!!! Merci pour votre bonne humeur sans égale et vivement le prochain repas de famille !

A tous les membres du laboratoire qui sont devenus beaucoup plus que des collègues et qui ont largement contribué à ce travail et à mon épanouissement personnel : **Mélina** (je n'ai qu'une seule chose à dire : quelle belle rencontre !), **Joyce** (il nous reste encore plein de pays à découvrir, plein de petits plats à mijoter, et plein de vinyles d'ABBA à écouter !!), **Céline** (merci de m'avoir transmis le goût du voyage, peut-être nous retrouverons nous au Japon !), **Julien**, mon p'tit caliméro (Toucher, toucher la..... à la voisine !!! Pas de chichi, pas de chouchou !), **Véro** (ma copine de boisson et de films exotiques !), **Julie** (Je suis sûr que tu es capable de remporter le concours de la plus grosse bouffe), **Geneviève** (Un très grand merci pour m'avoir facilité la vie dès que tu le pouvais et pour toutes nos discussions),

**Ouissame**, (On a partagé ensemble de nombreuses galères, mais tu vois finalement, on s'en est plutôt bien tiré !), **Elise** (Merci pour le divertissement du déjeuner et vive le Berry !), et les petits nouveaux (**Adeline**, **Cécile**, **Hassina** et **Romain**) qui amènent beaucoup de fraîcheur et de gaieté et pour cela, un grand merci !

A tous mes amis qui m'ont accompagné dans ce voyage tumultueux et qui m'ont toujours encouragé avec force et patience : **Sophie** et **Chloé**, mes deux blondes préférées (Merci de m'avoir laissé m'éloigner de Bordeaux, mais rassurez vous, vous êtes toujours avec moi !), **Céline**, **Charly**, **Chouchou** qui forment ma petite famille lyonnaise (et si on se mariait tous les quatre, finalement ???), **Abdel**, **Fabien**, **Elsa**, **Cédric**, **Morgane** et tous ceux qui ne sont plus sur Lyon mais qui ont toujours gardé un œil sur moi !

Enfin, merci à Daddy Cool, Cornichon, Carie, Nirvana, Eczéma, Corona et autres membres des familles Rat'Dio, Rat'Got, Rat'msès II, Rat'zmoket qui appartiennent au clan des Sprague-Dawley, sans qui ce travail n'aurait pas été possible !



# Sommaire



<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>17</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>29</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	<b>33</b>
<b>RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>39</b>
<b>I. La schizophrénie : aspects cliniques</b> .....	<b>39</b>
<b>A. Quelques données épidémiologiques</b> .....	<b>39</b>
1. Taux de prévalence.....	39
2. Age de début de la maladie .....	39
3. Un problème de santé publique .....	39
<b>B. Présentation clinique de la maladie</b> .....	<b>40</b>
1. De Kraepelin à la psychanalyse .....	40
2. L'approche clinique contemporaine .....	41
a) <i>Relations entre les diagnostics catégoriels et les dimensions cliniques</i> .....	41
b) <i>La dimension positive ou productive</i> .....	42
c) <i>La dimension négative ou déficitaire</i> .....	44
d) <i>La dimension désorganisée</i> .....	44
e) <i>Les dimensions mineures</i> .....	44
3. Histoire naturelle de la schizophrénie .....	45
a) <i>La phase prémorbide</i> .....	45
b) <i>La phase prodromique</i> .....	47
c) <i>Modes d'entrée dans la maladie</i> .....	47
d) <i>La phase symptomatique</i> .....	48
• La schizophrénie paranoïde.....	48
• La schizophrénie simple.....	49
• La schizophrénie désorganisée (hébéphrénie).....	49
• La schizophrénie catatonique .....	49
e) <i>Evolution et pronostic</i> .....	50
f) <i>Complications de la schizophrénie</i> .....	50
<b>C. Traitement de la schizophrénie</b> .....	<b>51</b>

1. La pharmacothérapie .....	52
a) Les neuroleptiques typiques .....	52
b) Les neuroleptiques atypiques .....	52
2. La prise en charge psychothérapeutique et sociale .....	54
a) Approches psychothérapeutiques .....	54
b) Interventions psychosociales .....	55
• Les économies de jeton .....	55
• L'entraînement aux habiletés sociales.....	55
• La remédiation cognitive.....	55
c) La réinsertion sociale .....	56
3. Les thérapies par stimulation cérébrale .....	56
a) L'électroconvulsivothérapie .....	56
b) La stimulation magnétique transcrânienne .....	57

## **II. Etiopathogénie de la schizophrénie ..... 59**

### **A. Introduction ..... 59**

### **B. Anomalies génétiques ..... 59**

1. Génétique épidémiologique.....	59
2. Génétique moléculaire.....	61
a) Etudes de liaison génétique .....	61
• Le gène codant pour la dysbindine (dystrobrevin-binding protein 1 ou DTNBP1) .....	61
• Le gène codant pour la neuroréguline (NRG1) .....	61
• Le gène codant pour regulator of G-protein signalling 4 (RGS4).....	61
• Le gène codant pour la D-amino-acid oxidase (DAO ou DAAO).....	62
• Le gène codant pour le récepteur $\alpha_7$ -nicotinique (CHRNA7) .....	62
b) Etude d'association .....	62
• Le gène codant pour la catechol-O-methyl transferase (COMT).....	62
• Le gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT <sub>2A</sub> .....	62
c) Recherche d'anomalies chromosomiques .....	63
• la microdélétion 22q11 et le gène codant pour la proline déshydrogénase (PRODH).....	63
• la translocation (1;11) et le gène disrupted in schizophrenia (DISC1) .....	63
3. Conclusions .....	64

<b>C. Facteurs environnementaux .....</b>	<b>65</b>
1. Variations saisonnières et géographiques .....	65
2. Carences nutritionnelles prénatales .....	66
3. Exposition prénatale à des agents infectieux.....	66
4. Complications obstétricales.....	67
5. Conclusions .....	68
<b>D. Les anomalies cérébrales .....</b>	<b>68</b>
1. Anomalies cérébrales macroscopiques.....	68
2. Anomalies histologiques .....	69
3. Anomalies morphologiques mineures .....	70
4. Conclusions .....	70
<b>E. L'apparition des symptômes après l'adolescence.....</b>	<b>71</b>
1. Interaction entre vulnérabilité à la schizophrénie et stress.....	71
2. Facteurs endogènes .....	72
a) <i>Maturation cérébrale</i> .....	72
b) <i>Modifications hormonales</i> .....	73
3. Facteurs exogènes .....	74
a) <i>Evènements psychosociaux</i> .....	74
b) <i>Abus de substances psycho-actives</i> .....	75
c) <i>Migration et facteurs ethniques</i> .....	75
4. Conclusions .....	76
<b>F. La phase symptomatique.....</b>	<b>76</b>
1. Des connexions anormales entre les régions cérébrales.....	76
2. Les neurones dopaminergiques mésencéphaliques .....	77
a) <i>Anatomie du système dopaminergique</i> .....	78
b) <i>Physiologie des neurones dopaminergiques mésencéphaliques</i> .....	79
• Synthèse et stockage de la dopamine .....	79
• Libération de la dopamine.....	81
• Inactivation de la dopamine .....	81
- Recapture .....	81
- Dégradation enzymatique .....	82
• Récepteurs dopaminergiques.....	82
- Les récepteurs de type D <sub>1</sub> .....	83
- Les récepteurs de type D <sub>2</sub> .....	84

• Propriétés électrophysiologiques des neurones dopaminergiques .....	87
c) Fonctions des neurones dopaminergiques mésencéphaliques .....	89
3. Implication de la dopamine dans la schizophrénie.....	90
a) Arguments pharmacologiques.....	90
b) Etudes d'imagerie .....	91
• Fonction dopaminergique striatale .....	91
- Récepteurs.....	91
- Libération de dopamine .....	91
- Transporteur.....	92
- Synthèse de la dopamine.....	92
• Fonction dopaminergique corticale.....	92
4. Conclusions .....	93
<b>G. Conclusions générales .....</b>	<b>93</b>
<b>III. Interactions préfronto-hippocampo-accumbales et dopamine .....</b>	<b>95</b>
<b>A. Introduction .....</b>	<b>95</b>
<b>B. Relations anatomiques .....</b>	<b>95</b>
1. L'hippocampe.....	95
a) Organisation cytoarchitectonique.....	95
b) Connectivité interne .....	97
c) Afférences hippocampiques.....	97
d) Efférences hippocampiques.....	98
2. Le cortex préfrontal .....	98
a) Organisation cytoarchitectonique.....	99
b) Afférences au CPF .....	99
c) Efférences au CPF .....	101
3. Le noyau accumbens .....	101
a) Organisation cytoarchitectonique.....	101
b) Afférences .....	102
c) Efférences .....	102
4. Conclusions .....	104
<b>C. Relations fonctionnelles .....</b>	<b>104</b>
1. Facilitation hippocampique de la transmission des informations du CPF .....	104
2. Facilitation amygdalienne de la transmission des informations du CPF .....	105

3. Modélisation de l'intégration des informations au niveau du Nacc.....	106
<b>D. Interactions entre les boucles préfronto-hippocampo-accumbales et la dopamine</b> .....	<b>107</b>
1. Modulation dopaminergique au niveau de la formation hippocampique.....	107
2. Modulation dopaminergique au niveau du cortex préfrontal .....	107
3. Modulation dopaminergique au niveau du noyau accumbens .....	109
4. Modulation de l'activité dopaminergique par le cortex préfrontal et la formation hippocampique .....	109
5. Conclusions .....	110
<b>E. Implications pour l'étiopathogénie de la schizophrénie.....</b>	<b>112</b>
<b>IV. Modélisation de la schizophrénie chez l'animal.....</b>	<b>114</b>
<b>A. Introduction .....</b>	<b>114</b>
<b>B. Modèles basés sur une perturbation de la neurotransmission dopaminergique ...</b>	<b>115</b>
1. Modèle pharmacologique .....	115
2. Modèles génétiques .....	116
a) <i>Altérations de la synthèse de dopamine</i> .....	116
b) <i>Altérations de la recapture de dopamine</i> .....	116
c) <i>Altérations de la dégradation de la dopamine</i> .....	117
d) <i>Altération des récepteurs dopaminergiques</i> .....	117
<b>C. Modèles basés sur une perturbation de la neurotransmission glutamatergique...</b>	<b>118</b>
1. Modèles pharmacologiques.....	118
2. Modèles génétiques .....	119
a) <i>La sous-unité NR1 des récepteurs NMDA</i> .....	119
b) <i>La sous-unité NR2A des récepteurs NMDA</i> .....	120
<b>D. Modèles basés sur une perturbation de la neurotransmission GABAergique.....</b>	<b>120</b>
<b>E. Modèles basés sur une perturbation précoce du développement cerebral.....</b>	<b>121</b>
1. Modèles génétiques .....	121
a) <i>Les souris transgéniques NCAM</i> .....	121
b) <i>Les souris déficientes pour la protéine STOP</i> .....	122
c) <i>Les souris transgéniques DISC1</i> .....	124
2. Modèles de perturbation de la gestation.....	124
a) <i>Modèles de complications obstétricales</i> .....	124
b) <i>Modèles d'infection au cours de la gestation</i> .....	125

c) Modèles de malnutrition au cours de la gestation .....	126
d) Modèle de perturbation prénatale de la neurogénèse .....	126
3. Modèles psychosociaux.....	128
a) Modèle d'isolement social.....	128
b) Modèle de séparation maternelle .....	129
4. Modèles lésionnels .....	130
a) Lésion néonatale du cortex préfrontal .....	130
b) Lésion néonatale de l'amygdale.....	131
<b>F. Le rat porteur d'une lésion néonatale de l'hippocampe ventral .....</b>	<b>132</b>
1. Le développement du cortex préfrontal chez le rat .....	132
a) Développement cytoarchitectonique du cortex préfrontal .....	132
b) Influence du glutamate dans le développement cortical .....	133
2. Principe du modèle.....	135
3. Des troubles comportementaux apparentés à la schizophrénie.....	137
a) Dimension positive .....	137
b) Dimension négative .....	137
c) Dimension désorganisée .....	138
d) Caractère évolutif des troubles comportementaux.....	138
e) Amélioration des troubles comportementaux par les neuroleptiques .....	138
f) Modulation de l'expression des troubles comportementaux.....	139
• Age au moment de la lésion .....	139
• Etendue de la lésion.....	140
• Sexe .....	140
• Influences génétiques et environnementales .....	140
• Conclusions .....	140
4. Caractérisation fonctionnelle, cellulaire et moléculaire.....	141
a) Altérations structurales .....	141
b) Altérations fonctionnelles.....	142
• Activité cérébrale globale.....	142
• Systèmes de neurotransmission.....	142
- Système dopaminergique .....	142
- Système glutamatergique .....	145
- Système GABAergique.....	146
- Système cholinergique .....	147
- Système noradrénergique.....	147

• Axe corticotrope .....	147
• Facteurs neurotrophiques .....	148
5. Intérêts et limites du modèle .....	148
<b>V. Résumé et objectifs de cette étude.....</b>	<b>150</b>
<b><i>MATERIELS ET METHODES.....</i></b>	<b><i>155</i></b>
<b>I. Animaux.....</b>	<b>155</b>
<b>II. Agents pharmacologiques.....</b>	<b>156</b>
<b>III. Lésion néonatale de l'hippocampe ventral.....</b>	<b>158</b>
A. Anesthésie.....	158
B. Chirurgie et stéréotaxie.....	158
C. Injections de l'acide iboténique.....	159
D. Surveillance post-opératoire.....	159
E. Expression des résultats et analyse statistique.....	160
<b>IV. Imagerie anatomique.....</b>	<b>161</b>
A. Principe général .....	161
1. Principe de la RMN.....	161
2. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	162
B. Procédures expérimentales .....	163
C. Traitement des images .....	165
1. Principe.....	165
a) <i>Limites anatomiques de l'hippocampe</i> .....	165
b) <i>Limites anatomiques des ventricules cérébraux</i> .....	166
c) <i>Limites anatomiques des zones présentant un hypersignal anormal au niveau de l'hippocampe ventral</i> .....	166
D. Expression des résultats et analyse statistique.....	167

<b>V. Etude de l'activité locomotrice.....</b>	<b>168</b>
<b>A. Principe général.....</b>	<b>168</b>
1. Activité locomotrice spontanée au cours du cycle nyctéméral .....	168
2. Activité locomotrice en réponse à des facteurs induisant un stress modéré .....	168
3. Activité locomotrice en réponse à l'injection de d-amphétamine.....	169
<b>B. Procédures expérimentales .....</b>	<b>169</b>
<b>C. Expression des résultats et analyse statistique.....</b>	<b>171</b>
<b>VI. Etude des capacités cognitives .....</b>	<b>172</b>
<b>A. Principe du test de reconnaissance du nouvel objet.....</b>	<b>172</b>
<b>B. Procédures expérimentales .....</b>	<b>172</b>
<b>C. Expression des résultats et analyses statistiques .....</b>	<b>175</b>
<b>VII. Etude de la transmission dopaminergique <i>in vivo</i> .....</b>	<b>176</b>
<b>A. Principes de l'électrochimie <i>in vivo</i> .....</b>	<b>176</b>
1. Principe général.....	176
2. Préparation et traitement de l'électrode de mesure .....	176
3. La voltamétrie différentielle sur impulsions normales (DNPV) .....	177
a) <i>Principe</i> .....	177
b) <i>Méthodologie</i> .....	180
4. L'ampérométrie impulsionnelle différentielle (DPA).....	181
a) <i>Principe</i> .....	181
b) <i>Méthodologie</i> .....	181
<b>B. Procédures expérimentales .....</b>	<b>183</b>
1. Anesthésie et prétraitement .....	183
2. Chirurgie.....	183
3. Stéréotaxie.....	183
4. Stimulation électrique .....	185
5. Contrôle histologique .....	185
<b>C. Expression des résultats et analyse statistique.....</b>	<b>186</b>
1. Efflux de dopamine mesurés par la DNPV .....	186
2. Efflux de dopamine mesurés par la DPA .....	186
a) <i>Calibration des électrodes in vitro</i> .....	186
b) <i>Effet des stimulations électriques de fréquence croissante</i> .....	186

<b>VIII. Contrôles histologiques .....</b>	<b>187</b>
<b><i>RESULTATS</i>.....</b>	<b>191</b>
<b>I. Mise au point du modèle au laboratoire.....</b>	<b>191</b>
A. Conditions d’anesthésie .....	191
B. Validation histologique.....	192
<b>II. Imagerie anatomique .....</b>	<b>196</b>
A. Analyse des coupes histologiques .....	196
B. Analyse des images IRM obtenues a P56.....	197
C. Analyse des images IRM obtenues a P35 .....	200
D. Comparaisons entre les images IRM obtenues à P35 et P56 et les coupes histologiques.....	201
<b>III. Etude de l’activité locomotrice .....</b>	<b>206</b>
A. Activité locomotrice spontanée au cours du cycle nyctéméral.....	206
B. Activité locomotrice en réponse à des facteurs induisant un stress modéré .....	206
C. Activité locomotrice en réponse à l’injection de d-amphétamine .....	207
<b>IV. Etude des capacités cognitives .....</b>	<b>211</b>
A. Exploration des objets au cours de la première session du test (T1).....	211
B. Exploration des objets au cours de la deuxième session du test (T2).....	212
<b>V. Etude de la transmission dopaminergique <i>in vivo</i>.....</b>	<b>216</b>
A. Contrôle histologique .....	216
B. Etude des efflux de dopamine évoqués par des stimulations électriques du MFB	217
1. Etude des efflux de dopamine évoqués dans le noyau accumbens .....	217
2. Etude des efflux de dopamine évoqués dans le cortex préfrontal .....	217
C. Etude des efflux de dopamine évoqués par l’injection d’amphétamine.....	219

<b><i>DISCUSSION</i></b> .....	<b>225</b>
<b>I. Un modèle complexe à mettre au point .....</b>	<b>225</b>
<b>II. L'IRM : outil de détection précoce de la cible et la taille des lésions...</b>	<b>228</b>
<b>III. Profil comportemental des rats LNHV .....</b>	<b>233</b>
<b>A. Anomalies comportementales apparentées a la dimension positive .....</b>	<b>233</b>
1. Activité locomotrice spontanée .....	233
2. Activité locomotrice en réponse à des facteurs induisant un stress modéré .....	234
3. Activité locomotrice en réponse à l'injection de d-amphétamine .....	235
4. Des troubles locomoteurs associés à des anomalies dopaminergiques .....	236
<b>B. Anomalies comportementales apparentées a la dimension désorganisée.....</b>	<b>236</b>
<b>C. Conclusions .....</b>	<b>240</b>
<b>IV. Statut dopaminergique des rats LNHV .....</b>	<b>241</b>
<b>A. Anomalies de l'efflux de dopamine chez les animaux LNHV adultes .....</b>	<b>241</b>
1. Au niveau du Nacc .....	241
2. Au niveau du CPF .....	244
3. Implications fonctionnelles .....	245
a) Au niveau du CPF .....	245
b) Au niveau du Nacc.....	247
4. Conclusions .....	249
<b>B. Evolution temporelle des anomalies de l'efflux de dopamine.....</b>	<b>250</b>
<b><i>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</i></b> .....	<b>255</b>
<b><i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i></b> .....	<b>261</b>
<b><i>LEXIQUE</i></b> .....	<b>307</b>
<b><i>ANNEXE</i></b> .....	<b>313</b>

# Abréviations



## *Abréviations*

---

**3-MT** : 3-méthoxytyramine

**5-HT** : 5-hydroxytyramine ou sérotonine

**ACTH** : “adrenocorticotrop hormone” ou corticotropine

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**AMPA** : acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique

**AMPc** : adénosine 3'5' - acide monophosphate cyclique

**ARN** : acide ribonucléique

**ATV** : aire tegmentale ventrale

**BDNF** : “brain-derived neurotrophic factor”

**CA1-4** : champ ammonique

**CAT** : centre d'aide par le travail

**CIM-10** : dixième version de la classification internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé

**COMT** : cathécol-O-méthyl-transférase

**CPF** : cortex préfrontal

**DA** : dopamine

**DAO ou DAAO** : d-amino-acid oxydase

**DAT** : “dopamine transporter” ou transporteur de la dopamine

**DISC1** : “disrupted in schizophrenia”

**DNPV** : voltamétrie différentielle sur impulsions normales

**DOPAC** : acide 3,4-dihydroxyphénylacétique

**DPA** : ampérométrie impulsionnelle différentielle

**DSM-IV-TR** : quatrième version révisée du Diagnostical and Statistical Manual of the american psychiatric association

**DTNBP1** : “dystrobin-binding protein” ou dysbindine

**ECT** : électroconvulsivothérapie

**FOV** : “field of view” ou champ d'examen

**GABA** : acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**GAD** : glutamate décarboxylase

**GLU** : glutamate

**GLYT1** : “glycine transporter” ou transporteur de la glycine

**HPLC** : chromatographie liquide à haute performance

**HVA** : acide homovanilique

**Hz** : herz

**IBZM** : iodobenzamide

**i.p.** : intrapéritonéale

**IR** : index de reconnaissance

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**KO** : knock out

**LNHV** : lésion néonatale de l'hippocampe ventral

**MFB** : “median forebrain bundle” ou faisceau médian du télencéphale

**ms** : millisecondes

## *Abréviations*

---

**mV** : millivolts  
**NAA** : N-acétylaspartate  
**Nacc** : noyau accumbens  
**NADPH-diaphorase** : nicotinamide-adénosine-dinucléotide-diaphorase  
**NCAM** : “neural cell adhesion molecules” ou molécules d’adhésion cellulaire neuronale  
**NET** : “norepinephrine transporter” ou transporteur de la noradrénaline  
**NL** : neuroleptique  
**NGFI-B** : “nerve growth factor inductible B”  
**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate  
**NRG1** : neuroréguline 1  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PBS** : “phosphate buffer saline” ou solution de tampon phosphate  
**PKA** : protéine kinase A  
**PRODH** : proline déshydrogénase  
**PCP** : phencyclidine  
**PSD** : “post-synaptique density” ou densité post-synaptique  
**RARE** : “rapid acquisition with relaxation enhancement”  
**RGS4** : “regulator of G-protein signalling 4”  
**RMN** : résonance magnétique nucléaire  
**rTMS** : “repeated TMS” ou TMS répétée  
**s.c.** : sous-cutané  
**SEM** : écart standard à la moyenne  
**SNAP25** : synaptosome-associated protein 25  
**SNe** : substance noire compacte  
**SNr** : substance noire reticulata  
**STOP** : “stable tubule-only polypeptide”  
**TH** : tyrosine hydroxylase  
**TMS** : transcranial magnetic stimulation” ou stimulation magnétique transcrânienne  
**TUNEL** : “terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP nick end labeling”  
**VAMP** : “vesicle associated membrane protein”  
**VMAT** : “vesicular monoamine transporter” ou transporteur vésiculaire des monoamines

Introduction générale



Avec une prévalence d'environ 1% dans la population générale, la schizophrénie est une pathologie psychiatrique fréquente qui concerne plus de 2 millions de personnes en Europe. Grâce au développement de la médecine moderne, des outils diagnostiques efficaces ont été développés pour identifier les différentes formes de cette pathologie complexe. Les critères actuellement retenus pour le diagnostic de la schizophrénie sont répertoriés dans le DMS-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition revised). Les manifestations de cette maladie se caractérisent par une constellation hétérogène de symptômes distincts que l'on peut diviser en trois domaines. Les symptômes positifs correspondent à une exacerbation des fonctions normales et se manifestent par des idées délirantes et des accès hallucinatoires. A l'inverse, les symptômes négatifs correspondent à une diminution des fonctions normales et se manifestent par un repli sur soi et par un appauvrissement de la pensée et des émotions. Enfin, les symptômes désorganisés incluent des troubles de l'attention, de la mémoire et du processus de pensée. En raison de la nature et de l'évolution chronique des symptômes, la schizophrénie représente une maladie particulièrement invalidante qui génère une véritable souffrance non seulement pour le patient mais aussi pour son entourage. Le caractère handicapant de cette maladie repose également sur le fait qu'elle survient principalement chez l'adolescent ou le jeune adulte. A l'heure actuelle, les neuroleptiques (NL) qui sont les médicaments de référence prescrits dans le traitement de la schizophrénie soulagent partiellement les patients puisque les symptômes négatifs et cognitifs sont généralement résistants à l'action de la pharmacothérapie (Kane et al., 1999 ; Walker et al., 2004). Il est donc nécessaire de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour améliorer la qualité de vie et la réinsertion des patients schizophrènes.

Il s'agit d'un véritable défi qui s'impose à la recherche fondamentale et appliquée dans la mesure où les bases neurobiologiques de la schizophrénie ne sont pas encore clairement identifiées. Malgré tout, les travaux réalisés chez l'Homme et chez l'animal durant les deux dernières décennies ont permis de proposer que des troubles du développement cérébral précoce survenant au cours de la grossesse ou de la petite enfance pourraient fragiliser certains individus (Weinberger, 1987). Au cours de l'adolescence, les mécanismes de maturation cérébrale associés à des facteurs environnementaux tardifs pourraient aggraver les perturbations du fonctionnement cérébral de ces sujets vulnérables et favoriser l'apparition de la maladie. On admet généralement que l'expression symptomatique de la schizophrénie serait provoquée par des déséquilibres fonctionnels des systèmes de neurotransmission. A l'heure actuelle, la dopamine (DA) reste l'un des principaux neurotransmetteurs incriminés

dans la schizophrénie (Guillin et al., 2007). Néanmoins, les données expérimentales obtenues chez l'Homme ne permettent pas de déterminer la nature exacte des altérations de la transmission dopaminergique.

Dans la mesure où la schizophrénie est une maladie complexe affectant les fonctions cognitives supérieures, aucun modèle animal ne peut mimer tous les aspects de cette pathologie. Néanmoins, l'utilisation des modèles animaux nous paraît indispensable pour étudier précisément les mécanismes responsables des troubles du fonctionnement cérébral impliqués dans la schizophrénie et plus particulièrement au niveau de la DA. En effet, l'animal représente un système expérimental simplifié permettant de tester des hypothèses issues de la recherche clinique grâce à des approches invasives en utilisant des approches multi-disciplinaires qui autorisent une exploration globale, du niveau moléculaire jusqu'au niveau comportemental. En retour, l'approche animale permet de suggérer de nouvelles hypothèses à la recherche clinique. Dans le domaine de la schizophrénie, les recherches précliniques visant à étudier les mécanismes physiopathologiques sont souvent élaborées à partir d'animaux normaux ce qui limite les extrapolations à la pathologie humaine. Par conséquent, nous avons entrepris au sein de notre équipe l'étude de deux modèles animaux pertinents qui reposent sur l'induction d'une perturbation précoce du développement cérébral et qui présentent des troubles apparentés à la schizophrénie.

Dans la mesure où cette pathologie présente une expression clinique polymorphe, l'intérêt de travailler sur plusieurs modèles animaux repose sur la possibilité de proposer des mécanismes neurobiologiques impliqués dans cette variabilité d'expression. Par ailleurs, l'étude des effets bénéfiques d'un nouveau traitement pharmacologique sur plusieurs modèles animaux offre davantage de crédibilité pour des essais cliniques chez l'Homme.

Le premier modèle repose sur la délétion du gène STOP chez la souris (souris KO STOP) et a été développé par Annie Andrieux en 2002 (Andrieux et al., 2002). La protéine STOP (Stable Tubulin Only Polypeptide) est une protéine associée aux microtubules qui semble participer aux processus dynamiques impliquant le cytosquelette neuronal tels que la plasticité synaptique et les cascades de signalisation intracellulaire. La délétion du gène STOP conduit chez les souris adultes à l'apparition de nombreuses anomalies comportementales qui miment les différents symptômes de la schizophrénie et qui sont améliorées par l'administration chronique de NL (Andrieux et al., 2002 ; Brun et al., 2005 ; Fradley et al., 2005). De manière intéressante, les souris juvéniles présentent des altérations comportementales correspondant à

l'expression incomplète du phénotype présenté par les souris KO STOP adultes, montrant que l'évolution du phénotype des souris KO STOP mime l'histoire naturelle de la schizophrénie. Ce travail réalisé par notre équipe et dans lequel j'ai été fortement impliqué a fait l'objet d'une publication récente proposée en annexe à la fin du manuscrit :

Begou M, Brun P, **Bertrand JB**, Job D, Schweitzer A, d'Amato T, Saoud M, Andrieux A, Suaud-Chagny MF. STOP null mice: a model to study the time course of schizophrenia. *Synapse*. **2007** ; *61* : 689-697.

Au niveau neurochimique, notre équipe a montré que les souris KO STOP présentent une augmentation des efflux mésolimbiques de DA reliée à une exacerbation des capacités de libération (Brun et al., 2005). Ces anomalies de la transmission dopaminergique sont en accord avec les modèles théoriques de la schizophrénie (Grace, 1991) et les données indirectes issues des études d'imagerie cérébrale réalisées chez l'Homme (Breier et al., 1997 ; Laruelle et al., 2000b).

Mon travail de thèse repose principalement sur le développement et la caractérisation du deuxième modèle animal basé sur la lésion néonatale de l'hippocampe ventral réalisée chez le raton nouveau-né (rat LNHV) et inventé par Barbara Lipska en 1993. (Lipska et al., 1993a). Il s'agit d'un modèle robuste, car il a été validé par la mise en évidence de changements comportementaux spontanés et en réponse à des traitements pharmacologiques, de changements moléculaires et génétiques proches de ceux observés chez des sujets schizophrènes (Pour revue : Lipska, 2004). Néanmoins, la caractérisation des bases neurobiologiques impliquées dans ces troubles comportementaux, notamment au niveau du système dopaminergique, n'est que parcellaire.

Ce travail de thèse s'inscrit donc dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'expression symptomatique de la schizophrénie. Plus précisément, l'objectif général de cette étude a été d'évaluer le statut dopaminergique des animaux LNHV juvéniles et adultes par des approches comportementales et neurochimiques. Au préalable, ce travail a nécessité la mise au point de ce modèle complexe au laboratoire.

Ce travail a donné lieu à deux publications dont l'une est en cours de soumission et l'autre en cours de rédaction :

- **Bertrand JB**, Langlois JB, Brun P, Chereul E, Begou M, d'Amato T, Saoud M, Suaud-Chagny MF. Early and accurate prediction of size and extent of neonatal ventral hippocampal lesions monitored by volumetric structural magnetic resonance imaging (*soumis*).
- **Bertrand JB**, Begou M, Brun P, Volle J, d'Amato T, Saoud M, Suaud-Chagny MF. Neonatal ventral hippocampal damage induces delayed alterations of dopamine efflux in the mesocorticolimbic system (*en préparation*).

Dans un premier temps, nous rappellerons le contexte bibliographique de ce travail en présentant les aspects cliniques de la schizophrénie, les bases étiopathogéniques de la maladie, les interactions entre les boucles préfronto-hippocampo-accumbales et la DA et enfin le modèle expérimental du rat LNHV. Les résultats se rapportant à l'objectif présenté ci-dessus seront exposés et discutés dans des parties distinctes. Une attention particulière sera portée sur la comparaison de nos résultats par rapport à ceux obtenus chez les souris KO STOP. Enfin, ils seront suivis d'une conclusion générale, dans laquelle les perspectives offertes par ce travail seront exposées.

Rappels bibliographiques



## I. La schizophrénie : aspects cliniques

### **A. QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES**

#### 1. Taux de prévalence

Avec un taux de prévalence\* de 1% de la population générale, la schizophrénie constitue la deuxième source de troubles psychiatriques dans le monde après la dépression majeure. Grâce à des critères diagnostiques communs, les travaux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont montré que le taux de prévalence est sensiblement identique à travers les différents pays et les différentes cultures même s'il existe quelques isolats géographiques où l'on peut trouver des taux de prévalence plus élevés (Bromet et Fennig, 1999 ; Jablensky, 2000). Cette pathologie affecte autant les hommes que les femmes, même si les données montrent que les formes les plus sévères sont rencontrées plutôt chez les hommes.

#### 2. Age de début de la maladie

Selon les définitions adoptées, l'âge de début de la maladie peut varier de plusieurs mois à plusieurs années chez un même sujet. En effet, certains auteurs se réfèrent à l'apparition des premiers symptômes de la maladie alors que d'autres utilisent des indicateurs moins pertinents tels que l'âge du patient lors de sa première hospitalisation. Malgré ces différences, les auteurs s'accordent à dire que la schizophrénie est une pathologie de l'adolescent et de l'adulte jeune avec un pic d'incidence\* entre 18 et 26 ans. D'autre part, l'âge de début de la maladie varie selon les sexes puisque la schizophrénie survient entre 15 et 24 ans chez l'homme et entre 25 et 34 ans chez la femme (Jablensky, 2000).

#### 3. Un problème de santé publique

*(Pour revue : Rice, 1999 ; Hu, 2006)*

En raison de son caractère invalidant et chronique, la schizophrénie constitue non seulement un fardeau pour le patient et son entourage mais aussi pour la société qui doit prendre en charge les coûts générés par la maladie. On distingue classiquement deux catégories pour chiffrer les conséquences économiques d'une maladie : les coûts directs qui regroupent les dépenses effectuées dans le cadre de l'hospitalisation, de la prise en charge thérapeutique et

---

\* Terme défini dans le lexique situé à la fin du manuscrit

de la réinsertion du patient ; les coûts indirects qui représentent les pertes économiques induites par la diminution ou l'arrêt de l'activité professionnelle du patient. Une analyse de la littérature a montré que les coûts indirects dépassent largement les coûts directs. Par exemple, les coûts directs ont été estimés à 1,5 milliards de dollars aux Etats-Unis et 396,4 millions de livres au Royaume-Uni alors que les coûts indirects sont chiffrés à plus de 17 milliards de dollars aux Etats-Unis et 1,7 milliard de livres au Royaume-Uni (Davies et Drummond, 1994 ; Wyatt et al., 1995). En France, les études concernant les conséquences économiques de la schizophrénie sont rares même si certains travaux ont évalué les coûts directs à 2,8 milliards d'euros par an (Rouillon et al., 1997).

## **B. PRESENTATION CLINIQUE DE LA MALADIE**

Contrairement aux portraits esquissés par les médias, le patient schizophrène ne présente pas de double personnalité. Il s'agit d'une pathologie très complexe associant différents symptômes et dont l'expression clinique est très hétérogène. Nous présenterons dans ce chapitre un tableau clinique des différentes manifestations de la schizophrénie en montrant particulièrement que cette pathologie ne peut pas être considérée comme un trouble unitaire dont les frontières nosographiques sont clairement identifiées.

### 1. De Kraepelin à la psychanalyse

Dans la sixième édition de son traité de psychiatrie publié en 1899, Emil Kraepelin, un psychiatre allemand, propose pour la première fois une classification des maladies mentales. Il applique le terme de *dementia praecox* à un groupe de maladies qui peuvent se présenter sous trois formes cliniques : l'hébéphrénie, la catatonie\* et la démence paranoïde. Ces formes ont la particularité de débiter à l'adolescence et de progresser rapidement vers un état inéluctable d'affaiblissement psychique sévère. Kraepelin oppose la *dementia praecox* à la folie maniaco-dépressive qui présente une évolution différente avec une apparition tardive suivie de périodes de rémission et de rechute mais sans détérioration progressive. C'est donc la première fois que le critère évolutif de la maladie est retenu comme critère fondamental.

En 1911, le psychiatre suisse Eugène Bleuler publie une monographie des démences précoces considérée comme l'acte de naissance de la schizophrénie moderne. Il propose que la division de l'esprit observée chez les patients atteints de démence précoce serait un critère fondamental plus important que l'évolution progressive vers la démence. Bleuler utilise alors les termes grecs « schizin » qui signifie fendu et « phrênê » qui signifie esprit pour former le

terme schizophrénie. Ce terme illustre, selon lui, la dissociation des fonctions psychiques. Dans cette vision, la schizophrénie est séparée en quatre formes : hébéphrénique, catatonique, paranoïde et simple.

Avec le développement de la psychanalyse, Sigmund Freud applique sa théorie de la libido à l'interprétation de la schizophrénie. Il croit que la caractéristique essentielle de la schizophrénie porte sur les changements dans les relations du patient avec son entourage, c'est-à-dire, une modification de la relation d'objet. Le retrait et le désintéressement du schizophrène envers autrui sont interprétés par Freud comme un retrait de l'investissement libidinal dans les objets extérieurs qui serait réinvesti sur le Moi. A cette même époque, Carl Jung développe plusieurs concepts qui élargiront le champ d'analyse de la schizophrénie, notamment celui d'inconscient collectif. D'après cette notion, plusieurs symptômes de la schizophrénie évoquent la reproduction excessive d'archétypes déposés dans notre inconscient collectif.

## 2. L'approche clinique contemporaine

Depuis l'avancée majeure réalisée par les travaux de Bleuler, la recherche en psychiatrie a longtemps été freinée par l'utilisation de systèmes diagnostiques subjectifs et profondément différents selon les courants de pensée notamment entre les écoles françaises et anglo-saxonnes (Ward et al., 1962 ; Pull et al., 1979). Afin d'améliorer la précision du diagnostic et de favoriser la comparaison des résultats obtenus par les différentes écoles, plusieurs systèmes diagnostiques à vocation universelle dits « opérationnels » 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 IV<sup>ème</sup> édition révisée du DSM (DSM-IV-TR) et le CIM-10 servent de référence et ont permis de définir un ensemble de symptômes objectifs et rigoureux que l'on regroupe en trois catégories principales : positive, négative et désorganisée.

### *a) Relations entre les diagnostics catégoriels et les dimensions cliniques*

L'approche catégorielle se différencie de l'approche dimensionnelle qui devrait servir de base à la prochaine classification du DSM. L'intérêt de l'approche dimensionnelle en psychiatrie permet de décrire le patient non plus d'un point de vue catégoriel (schizophrénie, dépression), mais en termes de prédominance et de sévérité d'une ou plusieurs dimensions. De manière intéressante, les trois dimensions majeures présentes dans la schizophrénie (positive, négative, désorganisée) se retrouvent également chez les sujets présentant un trouble de la personnalité

schizotypique\* et chez des sujets non malades, suggérant un continuum de ces dimensions de la « normalité » à la psychose caractérisée. L'approche actuellement admise propose un modèle à 5 dimensions incluant deux dimensions mineures : l'impulsivité/excitation et la dépression/anxiété (**Figure 1**). Dans ce modèle, le statut psychique des patients serait donc évalué selon cinq dimensions : positive, négative, désorganisée, excitation et dépression/anxiété (Kay et Sevy, 1990 ; Lindenmayer et al., 1995 ; Mass et al., 2000 ; El Yazaji et al., 2002). Dans cette approche dimensionnelle, ces cinq dimensions exprimées à des intensités différentes d'un sujet à l'autre permettent de modéliser très simplement la diversité des formes cliniques traditionnellement qualifiées de schizophrénie, de troubles bipolaires ou de troubles de la personnalité du spectre de la schizophrénie et constituent une approche intéressante du continuum postulé entre les psychoses « non affectives » et « affectives ». Ce continuum est d'ailleurs souligné par l'existence des troubles schizoaffectifs dans lesquels on retrouve l'expression de l'ensemble des dimensions. Finalement, l'approche dimensionnelle à cinq facteurs permet d'ouvrir une nouvelle voie de recherche où les substrats neurobiologiques de chaque dimension seront recherchés permettant ainsi de proposer des approches thérapeutiques ciblées et plus adaptées.

*b) La dimension positive ou productive*

Parmi ces symptômes, on peut retrouver :

- un syndrome d'automatisme mental\* associant un écho de la pensée, des pensées imposées, un vol de la pensée\* ou des commentaires des actes ;
- le syndrome d'influence ;
- les hallucinations\* : principalement auditives verbales, olfactives, gustatives, cénesthésiques et plus rarement visuelles ;
- un discours organisé en délire non systématisé où les mécanismes délirants sont en général intriqués ; on peut retrouver des interprétations, des imaginations ou des intuitions délirantes ; les thèmes délirants sont très polymorphes, on retrouve fréquemment des thèmes mystiques, de persécution (paranoïde), de grandeur (mégalomanie\*), de transformation corporelle (dysmorphophobie\*) ;
- une catatonie regroupant : conservation des attitudes, négativisme\*, mutisme\*, posture catatonique voire stupeur.

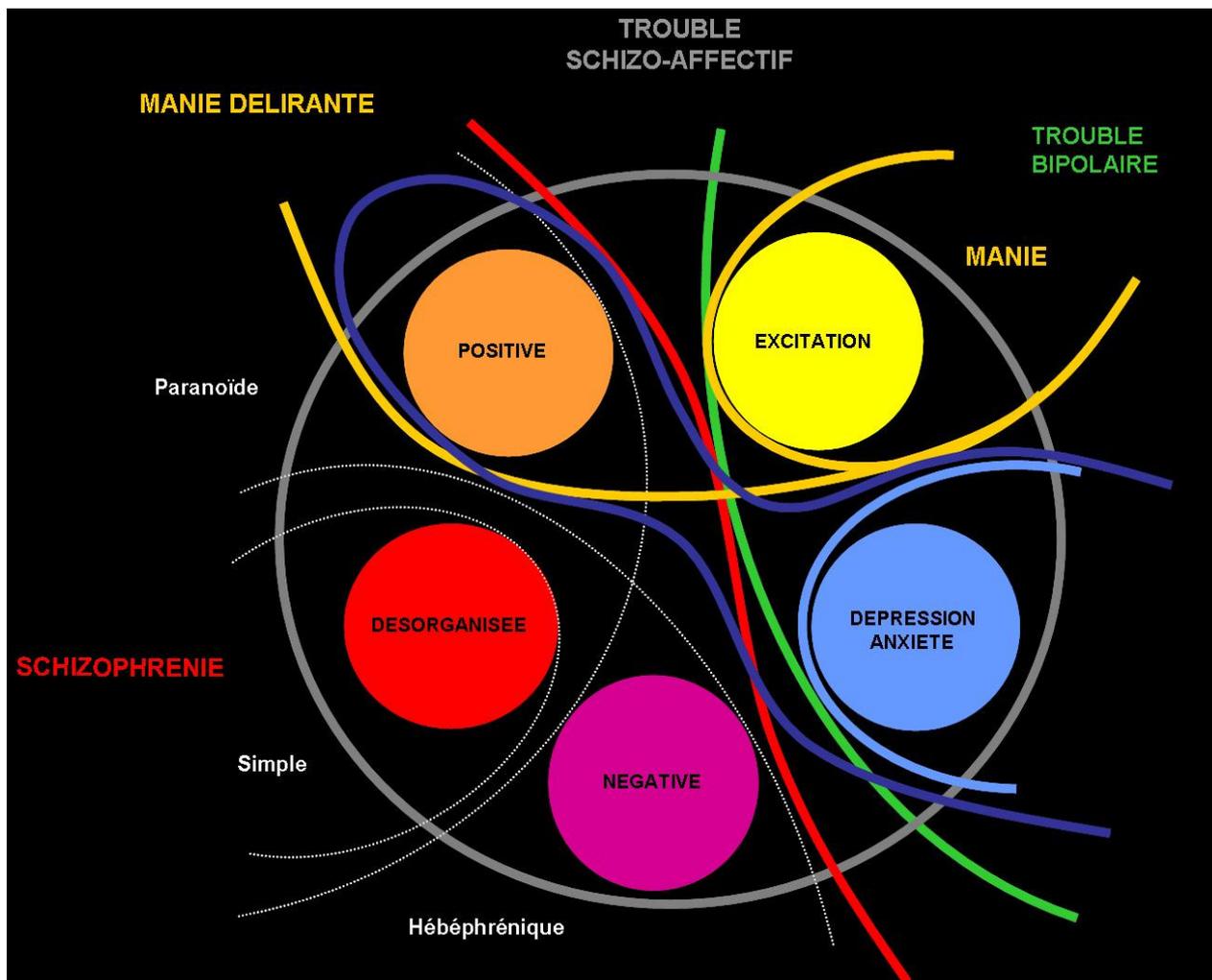


Figure 1 : Relations entre les dimensions cliniques et les diagnostics catégoriels au sein du continuum psychotique (d'après Saoud et d'Amato, 2006)

*c) La dimension négative ou déficitaire*

Parmi ces symptômes, on peut retrouver :

- l'émoussement affectif\*, ou appauvrissement de la gamme et de l'intensité de l'expression des émotions ;
- l'alogie\* ;
- l'aboulie\* ;
- l'anhédonie\* ;
- le déficit de l'attention ;
- l'apathie\* ;
- l'incurie\* ;
- le retrait et isolement social.

*d) La dimension désorganisée*

L'ensemble des symptômes désorganisés forment un syndrome dissociatif caractérisé par :

- des troubles du cours et du contenu de la pensée associant un relâchement des associations (pensée diffluite), 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 et du traitement de l'information ;
- des affects inadéquats (discordance idéo-affective)
- une ambivalence affective qui se traduit par des attitudes et des propos incongrus.

*e) Les dimensions mineures*

En dehors des trois dimensions symptomatiques majeurs présentées précédemment, il existe d'autres symptômes associés non spécifiques qui peuvent être regroupés en deux dimensions :

- une dimension impulsivité/excitation qui se caractérise par des actes peu ou pas réfléchis, souvent accompagnés de prises de risque et inadaptés au contexte environnemental ou social ;
- une dimension dépression/anxiété qui se caractérise par 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\* et de déréalisation\*.

### 3. Histoire naturelle de la schizophrénie

(Pour revue : Dalery et d'Amato, 1995 ; Walker et al., 2004 ; Lieberman, 2006)

La schizophrénie peut être caractérisée par 4 différentes phases évolutives (**Figure 2**) :

- la **phase prémorbide**, qui peut évoluer de la naissance à l'apparition des premiers signes précurseurs ;
- la **phase prodromique**, qui commence à l'apparition des premiers signes précurseurs jusqu'à l'apparition du premier épisode caractéristique ;
- la **phase symptomatique** avérée qui débute par le premier épisode avec des signes psychotiques francs ;
- la **phase de rémission**, plus ou moins complète, caractérisée par la persistance de symptômes résiduels.

#### *a) La phase prémorbide*

La généralisation des films d'amateur depuis 25 ans autorise désormais une stratégie originale de recherche prospective/rétrospective qui consiste à repérer les enfants qui sont devenus schizophrènes. Ainsi, les cliniciens ont pu montrer que les enfants qui développeront plus tard une schizophrénie présentent des anomalies subtiles :

- **sur le plan neuromoteur** : caractérisées par un certain nombre d'anomalies du développement, telles que le retard de la marche, des anomalies posturales ou des troubles de la coordination motrice fine ;
- **sur le plan cognitif** : caractérisées par une diminution des performances intellectuelles et scolaires associée à des troubles du langage, particulièrement du langage réceptif, avec la présence d'écholalies\* ;
- **sur le plan social** : caractérisées par des difficultés psychologiques apparaissant dès l'âge de 5 ans, avec des troubles du sommeil, des difficultés alimentaires, une énurésie\*, une passivité et/ou des troubles du comportement ; plus tard, entre 6 et 12 ans, l'enfant présente des signes d'isolement, de timidité, d'anxiété, de manifestations pseudo-névrotiques, de « rêverie », de comportements et d'idées bizarres.

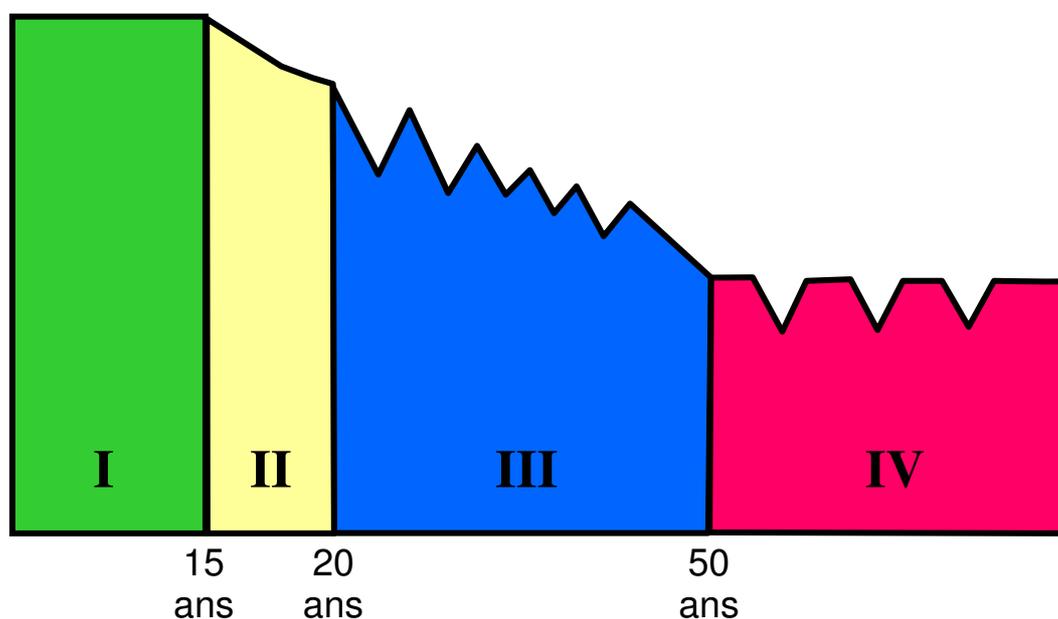


Figure 2 : Histoire naturelle de la schizophrénie.

(Extrait de Lewis and Lieberman, 2000)

- I. **phase pré-morbide** : l'individu présente un tableau clinique normal, malgré quelques légères perturbations motrices, sociales et/ou cognitives.
- II. **phase prodromique** : l'individu peut présenter certains comportements bizarres et des symptômes négatifs dont le degré d'expression est faible.
- III. **phase symptomatique** : l'individu présente une décompensation marquée par l'apparition de symptômes positifs francs suivie de phases de rémission et de rechute, sans jamais retrouver son niveau de fonctionnement antérieur.
- IV. **phase de rémission** : l'individu présente une évolution en dents-de-scie caractérisée par la présence récurrente de symptômes négatifs et positifs au premier plan et par une incapacité fonctionnelle permanente. A ce stade, l'évolution n'est pas inexorablement déclinante, mais une résistance vis-à-vis du traitement médicamenteux peut s'installer.

*b) La phase prodromique*

La phase prodromique prend la forme d'un continuum discret à l'intérieur duquel les symptômes négatifs apparaissent avec un ensemble de symptômes non spécifiques dont l'expression va progressivement s'intensifier et évoluer vers des symptômes plus caractéristiques de la maladie. La durée de cette phase est en moyenne de 6 ans avec une variabilité importante allant de moins de 1 an à plus de 20 ans. Cette phase prodromique est très variable dans son mode d'expression puisqu'on retrouve :

- **des symptômes de type névrotique** : anxiété, irritabilité, impatience, colère, troubles obsessionnels compulsifs ou hystériques ;
- **des symptômes thymiques** : oscillation de l'humeur, anhédonie, culpabilité, idées suicidaires ;
- **des troubles de la volition\*** : apathie, perte de motivation et d'intérêt, ennui, fatigue ;
- **des troubles cognitifs** : troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire, phénomènes de blocage de la pensée, rêverie diurne persistante ;
- **des symptômes physiques** : impressions corporelles bizarres et diverses telles que des sensations de mouvements, de tiraillements, de décharges électriques, de douleur ;
- **des modifications comportementales** : un retrait social, une détérioration des résultats scolaires ou professionnels, une impulsivité, une impression de bizarrerie ;
- **des symptômes divers** : tels que la méfiance, la sensibilité dans les relations interpersonnelles, des anomalies discrètes de la perception, du langage ou de la motricité, des troubles du sommeil, une perte d'appétit, un usage de toxiques.

On situe généralement la phase prodromique à l'adolescence, ce qui rend un diagnostic éventuel très difficile dans la mesure où l'ensemble des manifestations décrites peut se retrouver chez les adolescents qui ne développeront jamais de schizophrénie.

*c) Modes d'entrée dans la maladie*

L'apparition des symptômes caractéristiques de la schizophrénie peut être insidieuse ou brutale avec tous les intermédiaires possibles. Il est possible de distinguer 4 modalités d'entrée principales dans la maladie :

- **mode d'entrée aigu (la bouffée délirante\* et ses récurrences)** : il survient le plus souvent chez des sujets jeunes. En quelques heures, après une phase où l'individu ressent une impression d'étrangeté, de modification de l'ambiance, surgit une phase de délire massif et intense, sans perturbation majeure de la conscience ni de troubles profonds de l'orientation et sans manifestation somatique. Cette agitation est caractérisée par la richesse des

manifestations hallucinatoires (essentiellement auditives) et des mécanismes imaginatifs et intuitifs. Cet épisode délirant est rapidement résolutif, en quelques jours, avec un traitement NL.

- **mode d'entrée chronique** : l'individu entre dans un épisode délirant qui se prolonge avec des périodes très calmes mais où la production délirante ne disparaît pas totalement. Les thèmes délirants sont multiples (persécution, délire de transformation, de filiation...) et les mécanismes essentiellement hallucinatoires (automatisme mental) et interprétatifs. Le patient peut « délirer » de longues années, plus ou moins contenu par son entourage avant l'hospitalisation au cours de laquelle le diagnostic de schizophrénie est posé.

- **mode d'entrée insidieux ("l'hébéphrénisation")** : les premiers signes apparaissent dès le début de l'adolescence, parfois même avant, mais sans antécédent spectaculaire dans l'enfance. L'adolescent est taciturne, se désintéresse de ses études et peut s'installer dans des conduites toxicomaniaques. A terme, le tableau est celui d'un individu mutique qui ne répond plus aux sollicitations de son environnement parental ou amical.

- **mode d'entrée sous une séméiologie d'emprunt (troubles de l'humeur atypique)** : l'individu présente un état dépressif sur lequel se greffent occasionnellement des épisodes incongrus d'excitation. Parfois, c'est un geste suicidaire spectaculaire (immolation, défenestration) qui vient révéler des troubles latents qui n'avaient pas alarmé la famille. L'épisode dépressif se prolonge et ne s'améliore pas malgré le traitement antidépresseur. Les phases dépressives et les phases d'excitation sont empreintes de bizarrerie et sont dénommées « atypiques », en raison du syndrome dissociatif qui les accompagne.

#### *d) La phase symptomatique*

Les formes cliniques sont nombreuses et confèrent une grande hétérogénéité au tableau de la schizophrénie. L'évolution de la pathologie et l'efficacité du traitement diffèrent souvent entre les formes cliniques. Des passages d'une forme clinique à une autre sont possibles au cours de l'évolution de la maladie chez un même individu.

- ***La schizophrénie paranoïde***

La schizophrénie paranoïde est la forme clinique la plus fréquente et se caractérise par une symptomatologie essentiellement délirante même s'il existe également des symptômes désorganisés. Elle débute plus tardivement que les autres formes cliniques et le pronostic est meilleur car la réponse au traitement NL est généralement satisfaisante et l'appauvrissement de la vie psychique est plus limité. L'évolution se fait par poussées dites processuelles,

entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins complètes. Cependant, environ 10 % de ces formes sont résistantes au traitement et la marginalisation de ces patients est alors fréquente.

- ***La schizophrénie simple***

Il s'agit d'une forme atténuée de schizophrénie où prédomine un syndrome dissociatif mais dont l'expression est minime (pensées floues, peu de contacts, bizarrerie) et en l'absence de délire (parfois une simple impression de deviner ou transmettre des pensées). Le début est souvent insidieux et le sujet va se replier progressivement sur lui-même et présenter des comportements étranges. L'autonomie est souvent possible surtout si le milieu professionnel et familial est tolérant.

- ***La schizophrénie désorganisée (hébéphrénie)***

La schizophrénie désorganisée représente environ 20% des cas et sa symptomatologie est dominée par un syndrome dissociatif et par les symptômes négatifs. Les perturbations du fonctionnement intellectuel (troubles du contenu et du cours de la pensée, troubles du langage, troubles de l'attention et de la concentration) ainsi que l'émoussement affectif avec un retrait social sont au premier plan. Certains patients présentent des idées délirantes assez pauvres qu'ils entretiennent dans le cadre de leurs rêveries autistiques. Cette forme clinique à début précoce et insidieux présente un pronostic souvent défavorable car elle est peu sensible aux NL. Ces patients sont souvent amenés à vivre en institution médico-psychologique et leur réinsertion socio-professionnelle est rare.

- ***La schizophrénie catatonique***

Pour des raisons encore inconnues, la schizophrénie catatonique est devenue rare dans les pays industrialisés alors qu'elle reste fréquente dans les pays en développement. Elle se caractérise par la prédominance de perturbations psychomotrices qui évoluent sur un fond d'hébéphrénie. Pendant l'accès catatonique, le contact avec le patient est pratiquement impossible en raison de son mutisme et de son négativisme extrême. A la fin de l'épisode catatonique, le patient peut rapporter une angoisse massive parfois accompagnée d'une activité délirante terrifiante. Le pronostic vital peut être engagé en raison du refus d'alimentation et des troubles neurovégétatifs associés (hypersudation, variations brutales de la tension).

*e) Evolution et pronostic*

La stabilité des principales formes cliniques décrites précédemment est faible et le plus souvent, la maladie évolue vers un tableau qualifié d'indifférencié dans lequel aucune des formes ne prédomine. Cependant, la détérioration des fonctions psychiques et sociales concerne principalement les 5 à 10 premières années de la maladie pour suivre ensuite une évolution en plateau interrompue par des phases de rechute. Une évolution chronique et défavorable est observée dans plus de 25 % des cas alors que seulement 20 % des patients schizophrènes présentent une rémission quasi-totale leur permettant de vivre de manière autonome. Le pronostic est variable selon de nombreux facteurs et on considère que l'évolution sera favorable si les facteurs suivants sont réunis :

- un âge de début tardif et aigu
- le sexe (le pronostic étant plus favorable chez les femmes)
- la forme paranoïde
- une évolution discontinue
- une réponse rapide et favorable au traitement NL
- une bonne coopération du patient et de l'entourage

*f) Complications de la schizophrénie*

Malgré les progrès de la recherche et les innovations en matière de diagnostic et de traitement pharmacologique, certains patients présentent des conduites extrêmes qui peuvent aller de l'automutilation, notamment dans les formes catatoniques, jusqu'au suicide. On estime ainsi que 10 % des patients schizophrènes se suicident, le plus souvent dans des conditions violentes (Meltzer et Okayli, 1995). Le suicide peut être associé aux thèmes des épisodes délirants ou aux troubles dépressifs associés à la maladie. D'autre part, les patients schizophrènes peuvent présenter des comportements de violence et d'hétéro-agressivité (Steinert et al., 1999 ; Wallace et al., 2004). A l'occasion d'un épisode délirant, il n'est pas rare d'observer des passages à l'acte médico-légaux (exhibition, trouble de l'ordre public, agression, meurtre). Ainsi, une étude finlandaise portant sur la quasi-totalité des auteurs d'homicide entre 1980 et 1992 rapporte un risque 8 fois plus élevé de commettre un acte violent chez les individus présentant une schizophrénie par rapport à la population générale (Eronen et al., 1998). Souvent, cet épisode de violence est l'acte inaugural de la maladie. Même si l'on ne peut pas nier cette complication douloureuse de la maladie, le fantasme du schizophrène tueur en série présent dans l'imaginaire collectif est loin d'être systématique en

réalité, puisqu'une très faible proportion des violences commises peut être attribuée à des patients schizophrènes (Munk-Jørgensen, 1999).

Enfin, de nombreuses études ont rapporté l'usage comorbide de substances psycho-actives chez les patients schizophrènes (Dixon, 1999 ; Green et Brown, 2006). La dépendance à la nicotine est la plus marquée puisqu'on estime que 80 à 90 % des patients sont des fumeurs réguliers (Hughes et al., 1986). La consommation d'alcool et de cannabis est particulièrement importante puisqu'elle concerne environ 50% des patients schizophrènes (Dervaux et al., 2003). Certains auteurs suggèrent que les troubles neurobiologiques sous-tendant les symptômes de la schizophrénie pourraient favoriser le développement de conduites addictives (Chambers et al., 2001). Au contraire, la théorie de l'automédication propose que les schizophrènes pourraient essayer de compenser le vide psychique et leurs difficultés émotionnelles en recherchant un effet stimulant et désinhibiteur par la consommation de substances psycho-actives.

### **C. TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE**

Jusqu'au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, la prise en charge des individus souffrant de troubles psychiatriques était restreinte à l'internement à vie. La découverte des effets bénéfiques de la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>) sur des patients souffrant de psychose, par Delay et Denicker en 1952, a ouvert la voie au traitement pharmacologique des maladies mentales et constitue la base de la psychopharmacologie. Depuis, de nombreux produits dérivés de la chlorpromazine ont été découverts en laboratoire et mis sur le marché. Parallèlement à l'essor de la pharmacothérapie de la schizophrénie, des travaux ont montré l'intérêt de la prise en charge psychothérapeutique et sociale dans le risque de rechute et dans la prévention secondaire des psychoses (Bustillo et al., 2001).

Dans ce chapitre, nous présenterons brièvement les principaux outils pharmacologiques et les approches psychothérapeutiques et sociales utilisés dans le traitement de la schizophrénie. D'autre part, nous décrirons l'intérêt des thérapies par stimulation cérébrale proposées notamment aux patients qui présentent une résistance marquée à la pharmacothérapie.

## 1. La pharmacothérapie

(Pour revue : Lieberman, 2004 ; Walker et al, 2004 ; De Oliveira et Juruena, 2006)

### *a) Les neuroleptiques typiques*

C'est en 1957 que la définition du « neuroleptique » (littéralement « qui saisit le nerf ») fut proposée par Delay et Denicker, reposant sur cinq critères :

- activité psycholeptique dénuée de composante hypnotique
- efficacité dans les états d'excitation, d'agressivité et d'agitation
- action réductrice de certaines psychoses (action antipsychotique)
- induction de manifestations secondaires neurologiques et neurovégétatives
- action sous-corticale dominante

A l'heure actuelle, il existe plus de 50 NL dits typiques qui répondent à la définition de Delay et Denicker et dont les prototypes sont l'halopéridol (Haldol<sup>®</sup>) et la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>).

Au niveau clinique, l'ensemble des NL typiques permettent d'améliorer significativement la symptomatologie positive en diminuant l'intensité des troubles et en diminuant le risque de rechute. En revanche, leurs effets sur la symptomatologie négative et désorganisée sont très limités. D'autre part, 30 % des patients schizophrènes ne répondent pas au traitement NL typique. De plus, ces agents induisent des effets secondaires neurologiques invalidants chez 10 à 30 % des patients, incluant un syndrome extra-pyramidal\* et des dyskinésies tardives\*.

Concernant leur mécanisme d'action, tous les NL typiques partagent la caractéristique d'être des antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub> (**Tableau 1**). Des études d'imagerie ont montré que les effets antipsychotiques des NL typiques sont corrélés à un taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> de 65 à 70% (Remington et Kapur, 1999). La diminution de la transmission DA induite par le blocage des récepteurs D<sub>2</sub>, notamment au niveau de la voie mésocorticolimbique impliquée dans les processus de motivation et de cognition, pourrait donc être responsable de l'effet bénéfique des NL typiques sur les symptômes psychotiques. D'autre part, le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> de la voie nigro-striée impliquée dans le contrôle de la motricité volontaire serait responsable de l'émergence des effets secondaires neurologiques.

### *b) Les neuroleptiques atypiques*

En raison des effets bénéfiques limités des NL typiques sur les symptômes négatifs et désorganisés et de leurs effets secondaires dévastateurs, la recherche fondamentale et

appliquée a permis de développer des nouvelles molécules qualifiés de NL de deuxième génération ou atypiques et qui répondent aux critères suivants :

- efficacité sur les symptômes négatifs et chez les patients résistants aux NL typiques
- induction minimale d'effets extrapyramidaux et de dyskinésies tardives
- faible élévation de la prolactine

A l'heure actuelle, cinq NL atypiques sont commercialisés en France : la clozapine (Leponex<sup>®</sup>), l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>), la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>), l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) et l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>).

Depuis leur mise sur le marché, les NL atypiques ont été largement prescrits par les cliniciens car les premières études avaient révélé une meilleure efficacité thérapeutique, notamment sur les symptômes négatifs et désorganisés et des effets secondaires neurologiques minimes. Néanmoins, des méta-analyses récentes ont montré que le profil clinique des NL atypiques est très variable selon la molécule et que leur meilleure efficacité thérapeutique sur les symptômes négatifs et désorganisés par rapport aux NL typiques n'est pas retrouvée de manière systématique (Remington et Kapur, 2000 ; Miyamoto et al., 2005). D'autre part, certaines NL atypiques induisent des effets secondaires sévères incluant une agranulocytose, des complications cardio-vasculaires et des risques de diabète.

Concernant leur mécanisme d'action, les NL atypiques sont également des antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub> mais les études d'imagerie ont révélé un taux d'occupation des récepteurs par les NL atypiques plus faible que celui des NL typiques, suggérant que l'effet antipsychotique des NL atypiques ne peut pas s'expliquer seulement par leur action sur les récepteurs D<sub>2</sub>. De manière intéressante, le profil pharmacologique des NL atypiques a révélé des affinités pour d'autres types de récepteurs, notamment pour les récepteurs de la sérotonine (5-HT) de type 5-HT<sub>2A</sub> pour lesquels ils ont une activité antagoniste, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pour lesquels ils ont une activité agoniste partielle et les récepteurs adrénergiques de type  $\alpha_1$  pour lesquels ils ont une activité antagoniste (**Tableau 1**). Les différences d'affinités pour les récepteurs présentées par les NL atypiques seraient responsables de la variabilité de leurs effets cliniques. Dans la mesure où les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> exerce une activité modulatrice sur la libération de DA corticale et sous-corticale, de nombreux auteurs ont suggéré que le profil clinique des NL atypiques pourrait s'expliquer par leur double activité antagoniste sur les récepteurs D<sub>2</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> (Meltzer et al., 1989, Miyamoto et al., 2005).

	$D_1$	$D_2$	$D_3$	$D_4$	$5HT_{2A}$	$5HT_{1A}$	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$H_1$	$M_1$
<b>Clozapine</b>	+	+	+	++	+++	++	+++	+	+++	++++
<b>Amisulpride</b>	-	++++	++	+	-	-	-	-	-	-
<b>Rispéridone</b>	+	+++	++	-	+++	+	+++	++	-	-
<b>Olanzapine</b>	++	++	+	++	+++	-	++	+	+++	+++
<b>Aripiprazole</b>	-	++++	+++	+++	+	+	+	+	+	-
<b>Halopéridol</b>	+	++++	+++	+++	-	-	+++	-	-	-

**Tableau 1 : Affinités relatives des NL atypiques et de l'halopéridol pour les récepteurs dopaminergiques selon des études *in vitro* (adapté de Miyamoto et al., 2005).**

- minime ou nulle ; + faible ; ++ modéré ; +++ forte ; ++++ très forte

## 2. La prise en charge psychothérapeutique et sociale

Même si les progrès en matière de thérapie médicamenteuse sont considérables, notamment sur l'amélioration de la dimension positive, la prise en charge des symptômes négatifs et désorganisés reste encore limitée. L'appauvrissement psychique des patients schizophrènes perturbe fortement leur vie quotidienne et leurs relations familiales et sociales de telle sorte qu'ils présentent des difficultés à vivre en dehors des institutions médico-psychologiques. En association avec une pharmacothérapie, il est désormais essentiel de favoriser l'autonomie des patients schizophrènes en améliorant la gestion quotidienne des activités, de leurs émotions et des relations avec autrui.

### a) *Approches psychothérapeutiques*

(Pour revue : Dickerson et Lehman, 2006)

L'accompagnement psychothérapeutique des patients schizophrènes a pour objectif de les aider à accepter leur maladie, de les soutenir pendant les épisodes douloureux et les motiver à poursuivre leur traitement médicamenteux. Il ne s'agit pas d'une analyse en profondeur qui bousculerait les défenses déjà fragiles de la personne mais d'une psychothérapie centrée sur le réel et les difficultés concrètes rencontrées par le patient. Une thérapie familiale peut également être proposée en association avec la prise en charge individuelle. Elle vise à aborder des problèmes et des conflits que le système familial ne parvient plus à gérer. Les thérapeutes ne cherchent jamais à blâmer ou à culpabiliser les familles mais les invitent plutôt à devenir des collaborateurs éclairés pour la poursuite de la prise en charge du patient.

Enfin, les thérapies de groupe offrent aux patients un lieu d'échange où l'expression verbale libre favorise la prise de conscience de leur vécu émotionnel et de celui des autres participants.

*b) Interventions psychosociales*

*(Pour revue : Simonet et Brazo, 2005 ; Shean, 2007)*

Les approches décrites dans ce chapitre sont inspirées des thérapies cognitives et/ou comportementales. Chez les patients schizophrènes, l'objectif principal est de réduire l'intensité du niveau émotionnel en favorisant une participation active du patient pour diminuer le risque de rechute et améliorer le comportement social. Nous décrivons ici les trois types de thérapie les plus fréquemment utilisées :

- ***Les économies de jeton***

Il s'agit d'une technique utilisée en milieu institutionnel et qui consiste à mettre en place des comportements et des attitudes que le sujet et l'équipe soignante décident de modifier de manière contractuelle. En parallèle, chaque comportement ou attitude rectifiés et consolidés par le patient lui vaudra une forme de récompense sous forme de jeton qu'il pourra échanger contre des cigarettes ou une promenade par exemple. Progressivement, le patient doit évoluer du renforcement matériel vers le renforcement social pour maintenir des comportements adaptés à une vie sociale.

- ***L'entraînement aux habiletés sociales***

L'entraînement aux habiletés sociales est une méthode structurée qui vise à enseigner les habiletés sociales nécessaires dans les relations interpersonnelles et à promouvoir le maintien et la généralisation de ces habiletés dans la vie réelle du patient. La thérapie comprend plusieurs modules incluant notamment l'éducation au traitement NL, l'auto-contrôle et la gestion des symptômes, l'entraînement aux habiletés conversationnelles et la résolution de problèmes interpersonnels. Au cours des séances, l'entraînement peut prendre la forme de travail individuel, de jeux de rôles ou d'exercice en milieu naturel.

- ***La remédiation cognitive***

Cette thérapie vise principalement à améliorer les déficits cognitifs en proposant aux patients des exercices répétés et assistés par ordinateur. Plusieurs fonctions cognitives peuvent être ciblées par des modules d'exercices spécifiques (vigilance, capacités mnésiques, temps de

réaction, raisonnement logique,...). L'entraînement assisté par ordinateur permet de proposer un entraînement cognitif standardisé et hiérarchisé, c'est-à-dire ajustable aux patients.

### *c) La réinsertion sociale*

La réinsertion sociale des patients schizophrènes est une étape délicate et souvent mal vécue par le sujet et son entourage. Pour optimiser l'efficacité de cette réinsertion, le cadre thérapeutique doit être souple et le patient doit avoir la possibilité d'interagir avec plusieurs intervenants nécessitant un travail d'équipe cohérent et complémentaire. Les divers intervenants élaborent avec le patient un plan d'action tenant compte des besoins exprimés et pouvant regrouper plusieurs alternatives :

- la stabilisation du milieu de vie qui passe notamment par l'acquisition d'un logement (famille d'accueil, foyer, appartement thérapeutique) ;
- l'aide à l'apprentissage d'une meilleure gestion budgétaire ;
- l'amélioration de l'alimentation et de l'hygiène ;
- l'encouragement de l'accès au travail par la participation à des projets d'apprentissage 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.

## 3. Les thérapies par stimulation cérébrale

### *a) L'électroconvulsivothérapie*

*(Pour Revue : Taylor, 2007)*

Soixante dix ans après sa découverte, l'électroconvulsivothérapie (ECT) demeure un outil thérapeutique irremplaçable des troubles thymiques majeurs, mais aussi dans le cas des schizophrénies résistantes aux traitements pharmacologiques. Le traitement consiste à provoquer une crise comitiale tonico-clonique\* généralisée grâce à l'application transcrânienne d'un courant électrique. Ces dernières années, les modalités d'application de l'ECT sont devenues plus efficaces et moins traumatisantes grâce à l'utilisation d'appareils de sismothérapie de nouvelle génération et à la généralisation de la pratique de l'ECT sous anesthésie générale dans un cadre réglementaire précis. La stimulation peut se faire selon deux modes : un mode bilatéral où deux électrodes sont placées symétriquement en position bitemporale et un mode unilatéral où l'électrode est positionnée au regard de l'hémisphère

cérébral non dominant. Un effet bénéfique n'est observé que si le traitement ECT est maintenu plusieurs semaines à raison de 2 ou 3 séances par semaine.

Il semble que les mécanismes mis en place par l'organisme pour lutter contre la crise convulsive soient responsables de l'effet thérapeutique. Des études menées chez l'animal ont montré que l'ECT induit des modifications des taux de catécholamines et de l'expression de certains récepteurs sérotoninergiques, une augmentation des taux de facteurs neurotrophiques et des phénomènes de neuroplasticité (Lisanby et Belmaker, 2000).

*b) La stimulation magnétique transcrânienne*

*(Pour revue : Haraldsson et al., 2004 ; Aleman et al., 2007)*

Utilisée depuis 20 ans, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS pour Transcranial Magnetic Stimulation) a d'abord été développée comme un outil de recherche en neurosciences cognitives et ses vertus thérapeutiques en psychiatrie ont été proposées il y a 10 ans. Cette technique est basée sur le principe d'induction électromagnétique de Faraday. Ce principe consiste à générer une variation brutale d'un champ magnétique (2 Teslas) en faisant passer très rapidement (0,2 à 0,9 ms) un courant alternatif de forte intensité à travers une bobine métallique isolée. Lorsque la bobine est placée sur le scalp, le champ magnétique passe à travers le crâne et induit un courant électrique de faible intensité dans les couches superficielles du cortex pendant une durée égale à celle de l'impulsion générée dans la bobine. Le courant électrique induit au niveau du cortex provoque une augmentation de la fréquence de décharge des neurones corticaux. La puissance du champ magnétique décroît de manière exponentielle avec la distance qui sépare la bobine du crâne de telle sorte que la stimulation ne peut pas atteindre des zones à plus de 2 cm de profondeur. La TMS peut être appliquée sous la forme d'une impulsion unique ou d'impulsions répétées pendant plusieurs secondes ou minutes, on parle alors de TMS répétée (rTMS). De manière intéressante, les effets de la TMS sont différents selon le protocole de stimulation et la région stimulée. Ainsi, la rTMS rapide (fréquence > 1 Hz) induit une augmentation de l'excitabilité de la zone corticale stimulée alors que la rTMS lente (fréquence < 1 Hz) induit une diminution de l'excitabilité corticale (Chen et al., 1997 ; Wu et al., 2000). L'application de ces observations au traitement de la schizophrénie suggère une utilisation différentielle de la TMS en fonction des symptômes visés dont l'expression dépend de zones cérébrales différentes. Par exemple, plusieurs travaux ont montré un effet thérapeutique significatif de la rTMS lente sur les hallucinations auditives de patients schizophrènes résistants qui seraient reliées à une hyperactivité des régions corticales temporopariétales (Rollnik et al., 2000 ; Poulet et al., 2005). A l'heure actuelle,

l'utilisation de la TMS dans le traitement de la schizophrénie est encore au stade expérimental et des recherches approfondies doivent être menées pour déterminer les paramètres de stimulation (fréquence, durée) ainsi que les modalités d'application (aigu, chronique) adaptés à la prise en charge spécifique des différents symptômes.

Les mécanismes neurobiologiques responsables des effets cliniques de la TMS sont encore inconnus, mais des études chez l'animal suggèrent que la TMS induirait des modifications similaires à celle décrites pour l'ECT (Lisanby et Belmaker, 2000).

## II. Etiopathogénie de la schizophrénie

---

### A. INTRODUCTION

*(Pour revue : Lewis et Levitt, 2002 ; Rapoport et al., 2005)*

Malgré les progrès considérables réalisés par la recherche, la compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables de l'apparition de la schizophrénie est encore limitée. En effet, la nature complexe du tableau clinique de la schizophrénie a contribué au développement de nombreuses hypothèses (génétique, environnementale, structurale, neurochimique). Néanmoins, la recherche d'un modèle unitaire de l'étiopathogénie de la schizophrénie a permis l'émergence d'une hypothèse particulièrement intéressante basée sur l'origine neurodéveloppementale de la maladie et qui prend en compte les différentes pistes physiopathologiques proposées (Weinberger, 1987). Ce modèle propose qu'une perturbation précoce du développement du cerveau serait responsable des troubles du fonctionnement cérébral sous-tendant les symptômes de la schizophrénie. Néanmoins, le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie n'est pas suffisant pour expliquer l'émergence spécifique des symptômes au début de l'âge adulte.

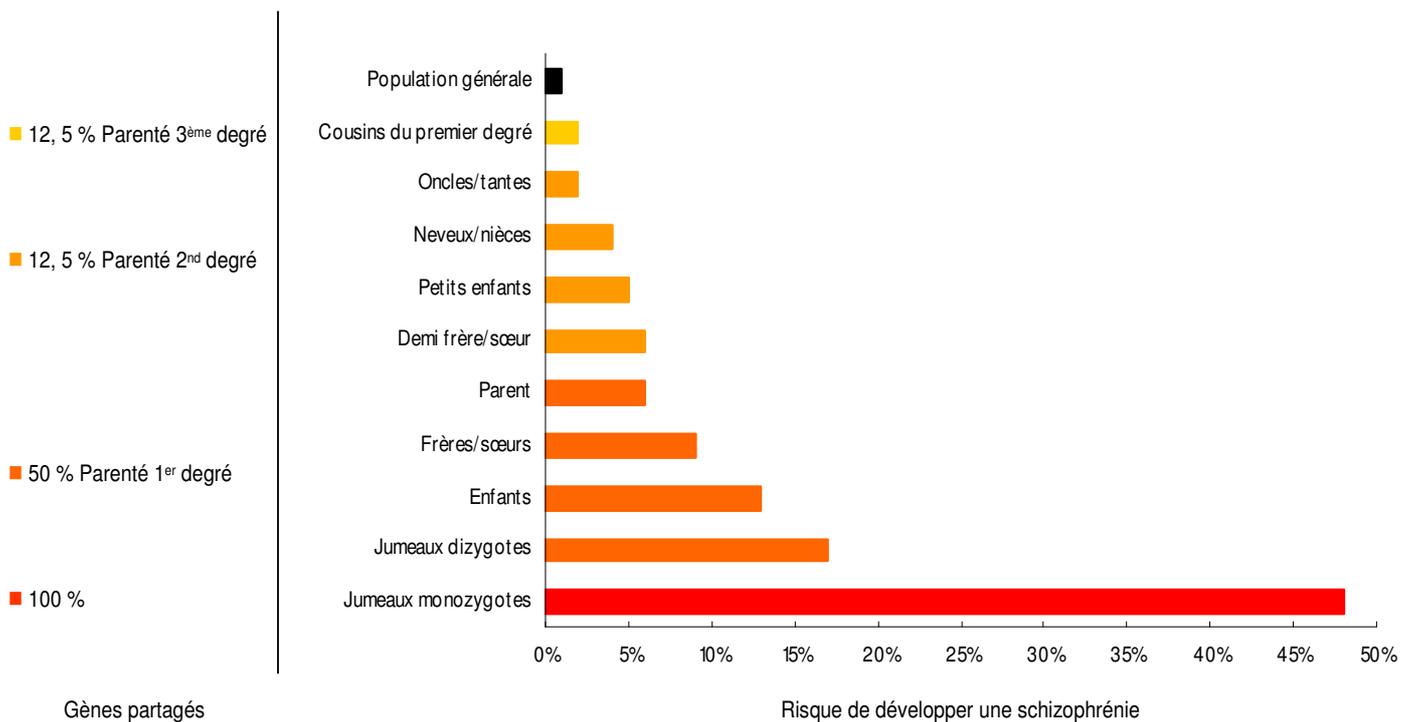
Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps comment des facteurs génétiques et environnementaux peuvent induire des anomalies structurales et fonctionnelles dont la nature reflète une atteinte précoce du développement cérébral. Puis, nous décrirons l'influence de facteurs endogènes et exogènes tardifs sur l'apparition au début de l'âge adulte des principaux symptômes dont nous préciserons les bases neurobiologiques.

### B. ANOMALIES GENETIQUES

#### 1. Génétique épidémiologique

Les premières observations empiriques de Kraepelin en 1913 avaient révélé un risque plus élevé de devenir schizophrène chez les apparentés d'un patient schizophrène. C'est seulement en 1991 qu'une analyse minutieuse d'études de ségrégation familiale menées entre 1916 et 1989 a montré le rôle des facteurs génétiques dans la schizophrénie (Gottesman, 1991). Cette analyse rapporte une augmentation de l'incidence de la maladie avec l'augmentation du degré de parenté avec le patient schizophrène (**Figure 3**). Ainsi, l'incidence la plus élevée (30 à 50 %) est obtenue pour les jumeaux monozygotes comprenant un sujet schizophrène. Chez les

jumeaux dizygotes, l'incidence de la maladie est de 15 % et elle est similaire à celle des frères et sœurs classiques (Kallman, 1994 ; Torrey, 1992). Par ailleurs, les études d'adoption renforcent l'implication des facteurs génétiques dans la schizophrénie. En effet, l'incidence de la maladie est plus forte chez les enfants adoptés dont les parents biologiques sont schizophrènes (Heston, 1970). A l'inverse, les enfants nés de parents non schizophrènes élevés par des parents adoptifs schizophrènes présentent une incidence de la maladie similaire à celle de la population générale (Kety et al., 1994). Bien que ces données soient en faveur d'une composante génétique forte, le fait que l'incidence de la maladie chez les jumeaux monozygotes qui partagent la totalité de leur patrimoine génétique ne dépasse pas 50%, démontre clairement que les facteurs génétiques seuls ne peuvent pas expliquer l'étiopathogénie de la schizophrénie. D'autre part, ces données épidémiologiques suggèrent un mode de transmission complexe qui impliquerait plusieurs gènes de susceptibilité qui agiraient en synergie et/ou un seul gène de susceptibilité spécifique à certains patients qui agirait en interaction avec d'autres facteurs.



**Figure 3 : Risque de développer une schizophrénie en fonction du degré de parenté.**

(Extrait de Gottesman, 1991)

## 2. Génétique moléculaire

(Pour revue : Owen et al., 2004 ; Harrisson et Weinberger, 2005 ; Craddock et al., 2005)

Grâce au développement des techniques de biologie moléculaire, de nombreux auteurs ont cherché à identifier les gènes de susceptibilité à la schizophrénie selon différentes techniques.

### a) *Etudes de liaison génétique*

Les études de liaison génétique\* par criblage du génome ont pour objectif de rechercher au sein de familles touchées par une pathologie, des régions chromosomiques que l'on retrouve préférentiellement chez les individus affectés mais pas chez les individus sains. L'analyse génomique de ces régions chromosomiques permet d'identifier un ou plusieurs gènes de susceptibilité. Cette approche a l'avantage de s'affranchir d'hypothèse préalable mais souffre d'un manque de puissance. Ainsi, les travaux réalisés jusqu'à ce jour ont permis d'identifier 18 régions chromosomiques pouvant porter des gènes candidats dont certains sont potentiellement des faux positifs. Nous ne présenterons ici que les principaux gènes qui ont un intérêt dans la physiopathologie de la schizophrénie et pour lesquels les résultats ont été répliqués (*Tableau 2*).

- ***Le gène codant pour la dysbindine (dystrobrevin-binding protein 1 ou DTNBP1)***

La dysbindine appartient au complexe protéique de la dystrophine présent au niveau des densités post-synaptiques\*. Cette protéine possède une expression ubiquitaire et semble impliquée dans le trafic des récepteurs, la transduction du signal ainsi que la formation et la stabilisation des synapses (Husi et al., 2000 ; Inoue et Okabe, 2003).

- ***Le gène codant pour la neuroréguline (NRG1)***

La neuroréguline est une protéine qui intervient dans les voies de signalisation cellulaire et qui est impliquée dans le développement (migration neuronale, guidage axonal, synaptogenèse et myélinisation), la neurotransmission et la plasticité synaptique (recrutement de récepteurs, potentialisation à long-terme\*) (Ozaki, 2001 ; Falls, 2003 ; Roysommuti et al., 2003).

- ***Le gène codant pour regulator of G-protein signalling 4 (RGS4)***

RGS4 est une protéine particulièrement abondante dans le cortex cérébral qui module négativement les protéines G impliquées dans les voies de signalisation des récepteurs dopaminergiques et glutamatergiques métabotropiques (Ross et Wilkie, 2000) et qui intervient dans la différenciation neuronale (Grillet et al., 2003).

- ***Le gène codant pour la D-amino-acid oxidase (DAO ou DAAO)***

DAAO est une protéine exprimée au niveau des astrocytes et de certaines populations neuronales. Bien que ses fonctions ne soient pas encore clairement identifiées, la DAAO semble impliquée dans la modulation de l'activité des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (N-Méthyl-D-aspartate) par son action sur le métabolisme de la D-sérine, un agoniste du site modulateur de la glycine des récepteurs NMDA (Mothet et al., 2000).

- ***Le gène codant pour le récepteur  $\alpha_7$ -nicotinique (CHRNA7)***

Le récepteur  $\alpha_7$ -nicotinique est exprimé principalement au niveau des interneurons inhibiteurs et joue un rôle essentiel dans les processus d'intégration sensorimotrice et dans la modulation de l'activité synaptique des neurones dopaminergiques et glutamatergiques (George et al., 2000 ; Frazier et al., 2003).

*b) Etude d'association*

Les études d'association sont utilisées pour évaluer l'implication d'un gène candidat dans la susceptibilité génétique d'une maladie en recherchant un polymorphisme allélique\*. Cette approche est beaucoup plus puissante que les études de liaison mais elle est limitée par la sélection des gènes candidats qui repose sur des hypothèses préalables. Ainsi, la plupart de ces études se sont focalisées sur des gènes impliqués dans la neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique (**Tableau 2**).

- ***Le gène codant pour la catechol-O-methyl transferase (COMT)***

La COMT est une enzyme qui participe à la régulation des concentrations de monoamines. Elle est principalement exprimée au niveau du cortex préfrontal (CPF), de l'hippocampe, et dans une moindre mesure au niveau des structures sous-corticales. Des travaux ont montré une association entre la schizophrénie et le polymorphisme Val<sup>158</sup>Met au niveau de l'exon 4 du gène de la COMT (Lachman et al., 1996). Certains auteurs suggèrent que l'augmentation de l'activité de la COMT induite par ce polymorphisme serait responsable d'une diminution des taux de DA notamment au niveau du CPF associée à une diminution des performances cognitives (Chen et al., 2004 ; Blasi et al., 2005).

- ***Le gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2A</sub>***

Le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> constitue une des cibles pharmacologiques des NL atypiques. Des résultats controversés ont montré une association faible mais significative entre la schizophrénie et le polymorphisme Thr<sup>102</sup>Cys au niveau du gène codant pour le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (Lohmueller et al., 2003). Cependant, le polymorphisme observé à ce locus pourrait

constituer un facteur de modulation du phénotype de la schizophrénie plutôt qu'un véritable facteur de susceptibilité à la maladie.

*c) Recherche d'anomalies chromosomiques*

L'existence d'anomalies cytogénétiques responsables de certaines pathologies peut permettre de repérer des régions chromosomiques portant des gènes de susceptibilité (**Tableau 2**).

- ***la microdélétion 22q11 et le gène codant pour la proline déshydrogénase (PRODH)***

L'intérêt de rechercher des anomalies cytogénétiques est illustré par l'association entre le syndrome vélocardiofacial et la microdélétion sur la région chromosomique 22q11. Avec une prévalence de 1/4000 naissances, le syndrome vélocardiofacial se caractérise par des troubles morphologiques et cardiovasculaires associés à une très forte prévalence de troubles psychiatriques et notamment de la schizophrénie (Murphy et al., 1999). Ces données épidémiologiques suggèrent que les gènes présents dans la région chromosomique 22q11 pourraient être de bons candidats pour conférer un risque de vulnérabilité génétique à la schizophrénie. L'analyse génomique de la région 22q11 par des analyses d'association a permis d'identifier le gène de la PRODH (Liu et al., 2002 ; Li et al., 2004). A l'heure actuelle, le rôle de la PRODH est encore inconnu mais des études réalisées sur des souris déficientes pour la PRODH ont révélé des déficits du traitement de l'information et des anomalies neurochimiques similaires à celles retrouvées dans la schizophrénie (Gogos et al., 1999).

- ***la translocation (1;11) et le gène disrupted in schizophrenia (DISC1)***

Plus récemment, des travaux ont montré une prévalence élevée de troubles psychiatriques dont la schizophrénie chez des sujets présentant une translocation entre les chromosomes 1 et 11 (Blackwood et al., 2001). L'analyse génomique des régions concernées a révélé une modification de la séquence nucléotidique du gène DISC1 provoquée par la translocation. Des études de liaison consécutives ont confirmé l'existence d'un lien entre DISC1 et la schizophrénie (Ekelund et al., 2004). Le produit de DISC1 présente une distribution ubiquitaire, peut s'associer à de nombreuses protéines du cytosquelette et semble impliqué dans la fonction microtubulaire en assurant la migration cellulaire, la croissance des neurites et l'adressage des récepteurs à la membrane (Pour revue : Roberts, 2007).

Gène <sup>a</sup>	Locus	Puissance de l'évidence (de 0 à +++) pour :			
		Association avec la schizophrénie <sup>b</sup>	Association au locus génétique <sup>c</sup>	Plausibilité biologique <sup>d</sup>	Expression altérée dans la schizophrénie <sup>e</sup>
<i>DTNBP1</i>	6p22	+++++	++++	++	Oui, ++
<i>NRG1</i>	8p12 – 212	+++++	++++	+++	Oui, +
<i>RGS4</i>	1q21-22	+++	+++	+++	Oui, ++
<i>DAAO</i>	12q24	++	+	++++	Non, +
<i>CHRNA7</i>	15q13-14	+	++	+++	Oui, +++
<i>COMT</i>	22q11	++++	++++	++++	Oui, +
<i>5-HT<sub>2A</sub>R</i>	13q14-21	++	+	++	Oui, +
<i>PRODH</i>	22q11	+	++++	++	Non, +
<i>DISC1</i>	1q42	+++	++	++	Non, +

**Tableau 2 : Gènes de susceptibilité à la schizophrénie.**

(Adapté de Harrison et Weinberger, 2005)

- <sup>a)</sup> nom des gènes dans l'ordre où ils sont discutés dans le texte
- <sup>b)</sup> basée sur les tailles des échantillons et sur le nombre de répliquions, mais pas la taille du risque relatif. Par exemple, +++ représente au moins trois études indépendantes positives
- <sup>c)</sup> basée sur des méta-analyses et des études individuelles
- <sup>d)</sup> basée sur des informations obtenues à partir de l'expression et de la fonction du gène
- <sup>e)</sup> quantité d'ARNm ou de protéine

### 3. Conclusions

Il est désormais évident que la schizophrénie ne peut pas être réduite à un seul gène ou à un seul processus moléculaire. Au contraire, plusieurs facteurs de risque génétiques interviendraient dans le déterminisme de la pathologie. De manière intéressante, les gènes de susceptibilité identifiés sont souvent associés au développement cérébral et à la fonction synaptique. On peut ainsi concevoir que des combinaisons diverses de gènes de susceptibilité propres à chaque individu pourraient converger vers la perturbation de certaines fonctions biologiques telles que la neurotransmission, la plasticité et la synaptogenèse qui seraient alors responsables de l'émergence des symptômes de la schizophrénie. Néanmoins, l'implication de facteurs génétiques dans l'étiopathogénie de la maladie n'est pas systématique puisque la schizophrénie peut toucher des individus qui ne présentent pas d'antécédents familiaux.

## C. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

*(Pour revue : Dalery et d'Amato, 1995 ; Verdoux, 2004 ; Cannon et Clarke, 2005)*

Dans la mesure où la composante héréditaire ne peut pas expliquer seule le développement de la schizophrénie, l'implication de facteurs environnementaux a été soulevée pour expliquer l'étiopathogénie de la maladie. La plupart des facteurs environnementaux qui ont été associés à une augmentation de l'incidence de la schizophrénie surviennent au cours de la période périnatale, bien avant l'émergence des symptômes cliniques apparaissant à l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

### 1. Variations saisonnières et géographiques

*(Pour revue : Tochigi et al., 2004 ; Gallagher et al., 2007)*

Depuis le début du XIX<sup>ème</sup> siècle, un déséquilibre saisonnier des naissances au profit de l'hiver et du début du printemps dans l'hémisphère nord a été observé chez les futurs patients schizophrènes (Davies et al., 2003). Ce déséquilibre a également été rapporté dans l'hémisphère sud avec un excès de naissances des futurs schizophrènes pendant l'hiver austral (Berk et al., 1996), alors qu'il ne se manifeste pas dans les régions équatoriales (Parker, 2000). Il faut noter que cet excès de naissances à risque pendant la période hivernale a été retrouvé pour d'autres affections psychiatriques, telles que les troubles bipolaires et les dépressions majeures. Ces données suggèrent que certains facteurs environnementaux exerçant une pression plus forte pendant la période hivernale pourraient favoriser des anomalies du développement cérébral du fœtus. Cette hypothèse expliquerait l'absence de déséquilibre saisonnier au niveau des régions de faibles latitudes où les variations saisonnières sont beaucoup moins marquées. Dans les paragraphes suivants, nous décrivons comment la pression exercée par les facteurs nutritionnels et infectieux pendant la période hivernale peut avoir une influence sur le développement cérébral.

Par ailleurs, plusieurs travaux ont montré que la naissance en milieu urbain semble favoriser l'émergence de troubles psychotiques dont la schizophrénie (Marcelis et al., 1998 ; Mortensen et al., 1999). En dehors des facteurs psychosociaux inhérents à la vie en milieu urbain qui peuvent avoir une incidence sur le développement psychomoteur de l'enfant et qui seront discutés ultérieurement, on peut concevoir que le risque d'exposition prénatale à la malnutrition, aux épidémies virales, aux substances toxiques et aux conditions de vie parfois éprouvantes est plus élevé en milieu urbain.

## 2. Carences nutritionnelles prénatales

*(Pour revue : Penner et Brown, 2007)*

L'association entre la malnutrition prénatale et la schizophrénie est de plus en plus documentée. Un des premiers arguments en faveur de cette association repose sur des données obtenues sur la population de Hollande occidentale qui a dû faire face à une famine prolongée durant l'hiver 1944-1945. Les cohortes de sujets dont les mères ont été exposées à un déficit nutritionnel sévère (apport énergétique inférieur à 4200 kJ/j soit 1000 kcal/j) pendant le premier trimestre de leur grossesse ont un risque deux fois plus élevé de développer une schizophrénie. De manière intéressante, aucune augmentation de l'incidence de la maladie n'a été rapportée dans les régions de Hollande qui n'ont pas souffert de la famine (Susser et al., 1998). Néanmoins, il est difficile de déterminer si les individus qui ont été conçus pendant la phase critique de la famine ne portaient pas d'autres facteurs de prédispositions génétiques et/ou environnementaux. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents pourraient impliquer une action directe de la carence nutritionnelle. Ainsi, des travaux indiquent qu'une carence en acide folique pendant le premier trimestre de la grossesse est fortement corrélée à l'apparition de malformations congénitales (spina bifida\*, hydrocéphalie) et de la schizophrénie (Goodman, 1996). Mais un effet indirect, lié notamment à une exacerbation du risque infectieux induit par la fragilisation de la mère, n'est pas à exclure.

Depuis quelques années, de nombreux arguments ont révélé la participation de la vitamine D dans les processus développementaux, en régulant notamment la croissance et la prolifération cellulaire (McGrath, 1999). De manière intéressante, les taux de vitamine D qui dépendent essentiellement de l'action du soleil sur les métabolites du cholestérol de l'épiderme, varient selon les saisons, les latitudes et le mode de vie urbain ou rural. Ainsi, on peut imaginer qu'une carence en vitamine D pourrait représenter un facteur prédisposant à la schizophrénie.

## 3. Exposition prénatale à des agents infectieux

*(Pour revue : Penner et Brown, 2007)*

L'analyse des conséquences des grandes pandémies grippales et notamment celle de l'automne 1957 a permis d'évaluer le lien entre une exposition maternelle à des infections virales et la schizophrénie. Ainsi, les premières études ont montré une augmentation de l'incidence de la maladie chez les sujets dont les mères ont été exposées au virus grippal durant le deuxième trimestre de la grossesse (Wright et al., 1995 ; Franzeck et Beckmann, 1996). Depuis, des données controversées ont été rapportées dans la littérature et à l'heure actuelle (Brown et al., 2004b), il n'existe pas de preuve évidente de cette association qui

pourrait être révélée par l'identification d'anticorps ou du virus lui-même chez les mères de patients schizophrènes pendant leur grossesse. Des travaux plus reconnus ont montré un lien entre certains virus à tropisme neurologique et la schizophrénie, comme la méningite, la poliomyélite, la rubéole, le borna virus et l'herpès de type 2 (Brown et al., 2001 ; Buka et al., 2001 ; Terayama et al., 2003). Plus récemment, certaines bactéries à tropisme neurologique et certains parasites comme la toxoplasmose ont été impliquées dans l'étiopathogénie de la schizophrénie (Torrey et Yolken, 2003 ; Koponen et al., 2004).

L'effet délétère d'une infection prénatale peut s'expliquer par le passage de la barrière placentaire par l'agent infectieux qui pourrait alors perturber le développement cérébral du fœtus. Dans le cas de l'infection grippale, des composants de l'enveloppe virale comme les neuraminidases peuvent altérer l'activité de certaines enzymes impliquées dans les phénomènes d'adhésion cellulaire qui régulent la prolifération et la migration neuronale pendant le développement (Wright et Muray, 1993). D'autre part, les anticorps et les cytokines sécrétés dans le cadre de la réponse immunitaire maternelle dirigée contre l'agent infectieux pourraient traverser la barrière placentaire et induire une réaction croisée en modifiant la morphologie et l'activité des neurones fœtaux (Brown et al., 2004a ; Gilmore et al., 2004). Enfin, certains auteurs ont proposé que les effets non spécifiques de la réponse immunitaire (fièvre, anoxie) ainsi que le traitement médicamenteux (antalgiques, antibiotiques) pourraient interférer avec le développement du fœtus (Huttunen et al., 1994).

#### 4. Complications obstétricales

(Pour revue : Geddes et al., 1999 ; Cannon et al., 2002)

La schizophrénie a souvent été associée avec les complications obstétricales et une méta-analyse récente indique que les sujets qui ont subi des événements traumatiques périnataux présentent un risque deux fois plus élevé de développer une schizophrénie (Cannon et al., 2002). Cependant l'interprétation de ces données est limitée par la définition des complications obstétricales qui varient selon les études et qui incluent des événements durant la grossesse et au moment de l'accouchement.

- Les complications intervenant au cours de la grossesse incluent le diabète maternel (Schaefer et al., 2000), l'incompatibilité rhésus foeto-maternelle (Insel et al., 2005), les saignements intra-utérins, la naissance avant la 37<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, la pré-éclampsie\*.

- Les complications intervenant au moment du travail incluent la rupture prématurée des membranes, l'accouchement par césarienne ou par forceps, les difficultés respiratoires nécessitant une réanimation.

Malgré leur diversité, il a été proposé que l'ensemble des complications obstétricales pourraient induire des hémorragies périventriculaires et une hypoxie-ischémie qui seraient responsables d'anomalies de la prolifération, de la migration et de la connectivité neuronale (Zornberg et al., 2000 ; Rosso et al., 2000). Néanmoins certains travaux suggèrent que les complications obstétricales ne représenteraient pas un facteur prédisposant à la schizophrénie, mais seraient plutôt la conséquence d'un développement fœtal anormal (Jones et al., 1998).

### 5. Conclusions

Il est légitime de penser que tous les facteurs environnementaux qui peuvent perturber le développement de l'individu au cours de la période périnatale constituent des éléments étiologiques primaires. Il est plus probable que les agressions environnementales précoces représentent des facteurs qui peuvent accroître potentiellement le risque de développer une schizophrénie en interaction avec une vulnérabilité génétique (Tsuang, 2000). En effet, on peut imaginer que des facteurs génétiques pourraient contribuer à augmenter la sensibilité de certains sujets aux effets délétères induits par les facteurs environnementaux.

## **D. LES ANOMALIES CEREBRALES**

*(Pour revue : Harrison, 1999 ; Wong et Van Tol, 2003 ; Harrison et Weinberger, 2005)*

Contrairement à certaines pathologies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, aucune signature neuropathologique spécifique de la schizophrénie n'a été identifiée, témoignant de l'hétérogénéité des facteurs étiologiques et des modalités d'expression de cette maladie. Les premiers résultats basés sur des observations *post mortem* ont été décevants en raison de la nature subtile des anomalies décrites. Néanmoins, l'amélioration des procédés d'investigation *in vivo* de la morphologie du cerveau, notamment avec l'essor des techniques d'imagerie médicale a permis d'écarter l'hypothèse d'un processus dégénératif primaire et de mettre en évidence certaines anomalies en faveur d'un trouble précoce du développement cérébral.

### 1. Anomalies cérébrales macroscopiques

La plupart des études *post mortem* ont mis en évidence un élargissement des ventricules cérébraux associé à une diminution légère mais significative du poids et du volume du

cerveau des patients schizophrènes (Pakkenberg, 1987 ; Heckers et al., 1990). Les études d'imagerie *in vivo* ont permis de confirmer la dilatation ventriculaire et ont montré que la réduction du volume de la substance grise concerne principalement les régions temporales et médiales incluant l'hippocampe, le néocortex associatif (préfrontal et temporal supérieur) et le thalamus (Heckers, 2001 ; Konick et Friedman, 2001 ; Davidson et Heinrichs, 2003). De manière intéressante, ces deux anomalies macroscopiques sont présentes dès le premier épisode psychotique, écartant l'hypothèse d'un effet délétère du caractère chronique de la maladie et/ou du traitement NL sur l'apparition d'anomalies cérébrales (Zipursky et al., 1998). D'autre part, les adolescents ou les jeunes adultes qui présentent un risque élevé de développer une schizophrénie en raison de leur vulnérabilité génétique présentent aussi un élargissement des ventricules et une diminution du volume des lobes temporaux et médians (Lawrie et al., 1998). Globalement, ces données indiquent que les anomalies cérébrales macroscopiques précèdent l'émergence des symptômes témoignant d'un processus neurodéveloppemental. Néanmoins, certains auteurs ont rapporté une progression modérée au cours du temps de la dilatation des ventricules et de l'hypotrophie de la substance grise (Mathalon et al., 2001). Actuellement, ces études ne sont pas consensuelles et on considère que l'absence de corrélation entre la durée de la maladie et le degré de modification des volumes cérébraux discrédite l'hypothèse d'un processus neurodégénératif.

L'exploration des plissements corticaux (ou gyri) par des études d'imagerie ont rapporté de nombreuses perturbations (Vogelely et al., 2000 ; White et al., 2003). De manière intéressante, les processus de gyrification se mettent en place entre la 16<sup>ème</sup> et la 29<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine et ne sont pas modifiés par le vieillissement. Ces anomalies de la gyrification corticale peuvent donc être interprétées comme les stigmates d'une atteinte précoce du cerveau fœtal.

## 2. Anomalies histologiques

De nombreuses modifications subtiles de la morphologie neuronale ont été décrites dans la schizophrénie. Ainsi, des travaux ont rapporté une diminution de la taille du corps cellulaire des neurones de l'hippocampe et du cortex en l'absence de modification du nombre total de neurones dans ces structures (Arnold et al., 1991a ; Heckers et al., 1991 ; Pakkenberg, 1993). Ces anomalies pourraient expliquer l'hypotrophie de la substance grise observée dans l'hippocampe et les régions corticales. Ces populations neuronales présentent également une diminution du nombre d'épines dendritiques et de l'arborisation dendritique (Heckers et Konradi, 2002 ; Lewis et al., 2005). En accord avec ces observations, une diminution de certains marqueurs présynaptiques et dendritiques tels que la synaptophysine, la complexine

II, la synaptosome-associated protein (SNAP-25), le N-acétyl-aspartate (NAA) sont rapportées dans l'hippocampe et le CPF des patients schizophrènes (Arnold et al., 1991b, Glantz et Lewis, 1997). Enfin, des études immunohistochimiques de l'hippocampe, du CPF et du cortex temporal ont révélé un excès de neurones dans les couches profondes au détriment des couches superficielles (Akbarian et al., 1993a et b), suggérant un arrêt de la migration de ces neurones au cours du développement cérébral. L'ensemble de ces arguments est révélateur de troubles discrets de la connectivité neuronale au sein de l'hippocampe et du CPF qui seraient dus à des perturbations de la synaptogenèse et de la migration neuronale. La formation des couches laminaires de ces structures et l'établissement de réseaux neuronaux fonctionnels sont des phénomènes complexes qui impliquent plusieurs étapes de prolifération, de différenciation et de migration neuronale qui surviennent au cours du deuxième semestre de gestation (Weinberger et Lipska, 1995 ; Bunney et Bunney, 2000). La nature et la subtilité des anomalies histologiques décrites chez les patients schizophrènes sont donc en faveur d'un processus primaire précoce qui interviendrait pendant une période critique du développement cérébral. Ces conclusions sont renforcées par des travaux qui ont montré l'absence de réaction gliale caractéristique des processus neurodégénératifs (Stevens et al., 1988).

### 3. Anomalies morphologiques mineures

Dès 1985, Kraepelin décrivait des anomalies morphologiques chez les patients atteints de dementia praecox. Ces signes dysmorphiques incluent une asymétrie des dermatoglyphes\*, une agénésie du corps calleux, une langue plicaturée\*, des anomalies de la face et de la voûte palatine et un hypertélorisme\*. Ces anomalies morphologiques mineures sont reliées au développement de l'ectoderme, le feuillet embryonnaire à l'origine de la formation du système nerveux central. Ces anomalies infracliniques sont fréquentes dans la population générale mais leur incidence est particulièrement forte dans certaines pathologies psychiatriques dont la schizophrénie (Lane et al., 1997 ; McNeil et al., 2000), confirmant l'implication d'une perturbation précoce du développement cérébral dans cette pathologie. D'autre part, ces anomalies morphologiques mineures constituent un marqueur de prédisposition car leur prévalence est plus importante chez les apparentés sains de patients schizophrènes que dans la population générale.

### 4. Conclusions

Le caractère précoce des anomalies anatomopathologiques présentes chez les patients schizophrènes confortent les données cliniques qui révèlent des déficits du développement

psychomoteur des futurs patients schizophrènes bien avant l'apparition des symptômes caractéristiques de la maladie. Plus particulièrement, les anomalies du développement des structures cortico-limbiques semblent jouer un rôle primordial dans l'étiopathogénie de la maladie. Bien qu'une composante dégénérative modérée et tardive ne soit pas à exclure, il semble désormais évident que la schizophrénie doit être considérée comme une pathologie qui se construit au cours du développement.

## **E. L'APPARITION DES SYMPTOMES APRES L'ADOLESCENCE**

De manière paradoxale, nous avons montré que les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie se mettent en place très tôt au cours de la vie avec une expression clinique non spécifique alors que les symptômes caractéristiques de la maladie n'apparaissent qu'à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. D'autre part, certains apparentés de patients schizophrènes qui ne développeront pas la maladie, présentent certains troubles anatomiques et comportementaux subtils similaires à ceux des sujets atteints. Ces observations laissent penser que certains facteurs tardifs au moment de l'adolescence seraient capables de précipiter l'évolution pathologique vers l'expression des symptômes associés à la schizophrénie.

### 1. Interaction entre vulnérabilité à la schizophrénie et stress

Afin d'expliquer l'évolution naturelle spécifique de la maladie, Zubin et Spring ont proposé en 1977 que l'émergence de la schizophrénie après l'adolescence résulterait d'une interaction entre une vulnérabilité biologique et des facteurs déclencheurs.

La notion de vulnérabilité biologique repose sur l'existence d'anomalies anatomiques et comportementales modérées chez des sujets dont le développement cérébral a été perturbé par des facteurs génétiques et/ou environnementaux décrits précédemment. Le degré de vulnérabilité sera très variable en fonction du nombre et de la nature des facteurs impliqués.

Les facteurs déclencheurs sont souvent regroupés sous le terme de stress. Dans ce travail, le stress sera plutôt considéré comme la réponse neurobiologique globale de l'organisme aux différents facteurs endogènes et exogènes qui peuvent perturber l'homéostasie du sujet. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien ou axe corticotrope est considérée comme l'une des principales réponses adaptatives de l'organisme à de nombreux facteurs stressants (de Kloet, 2000). Un individu normal pourra mettre en place des réponses comportementales efficaces si le stress généré par un événement perturbateur ne dépasse pas

son seuil de tolérance. En revanche, le stress peut générer un comportement inapproprié associé à des réactions émotionnelles exacerbées si l'intensité du stress dépasse les capacités d'adaptation du sujet. Il s'agit alors d'un épisode bref et rapidement résolutif qui n'aura pas de conséquence majeure.

Dans l'hypothèse développée par Zubin et Spring, le stress pourrait précipiter la décompensation psychotique chez certains individus qui présentent une vulnérabilité biologique à la schizophrénie. En effet, ces auteurs postulent que des événements déclencheurs mêmes modérés auraient des effets plus marqués chez les sujets vulnérables. La probabilité de cette décompensation serait d'autant plus forte que le degré de vulnérabilité à la schizophrénie est élevé. Comme chez le sujet normal, l'épisode psychotique peut cesser lorsque le stress généré par un événement perturbateur est inférieur au seuil de tolérance de l'individu. Il s'agit donc d'un modèle seuil-dépendant qui rend compte du caractère épisodique de la maladie. Dans les paragraphes suivants, nous décrirons brièvement les différents événements déclencheurs endogènes et exogènes qui peuvent expliquer l'émergence des symptômes de la schizophrénie après l'adolescence.

## 2. Facteurs endogènes

La puberté et l'adolescence sont souvent des termes utilisés pour désigner la période de transition entre l'enfance et l'âge adulte. Alors que la puberté se caractérise notamment par une augmentation massive de la sécrétion des hormones gonadiques, l'adolescence correspond à une période plus étendue qui inclue la maturation sexuelle mais aussi un remodelage des circuits neuronaux induisant une maturation cognitive, émotionnelle et sociale. Cependant, puberté et adolescence sont étroitement reliées car le cerveau est un des organes cibles de ces deux phénomènes.

### *a) Maturation cérébrale*

L'adolescence implique des changements importants de la morphologie macroscopique du cerveau. Ainsi, on observe une diminution du volume de la substance grise dans de nombreuses régions, notamment au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale et des structures corticales (Giedd et al., 1996). La maturation cérébrale suit une séquence temporelle spécifique puisque les lobes pariétaux et occipitaux achèvent leur maturation rapidement alors que le volume de la substance grise des lobes frontaux et temporaux se stabilise vers l'âge de 25 ans (Gogtay et al., 2004). Bien que les mécanismes responsables de la diminution du volume de la substance grise ne soient pas encore clairement identifiés, de nombreux auteurs

interprètent ces résultats comme les traces d'un élagage synaptique (Huttenlocher et Dabholkar, 1997). Ces conclusions sont appuyées par des données obtenues en microscopie électronique qui montrent que la densité synaptique corticale augmente fortement pendant l'enfance et diminue au moment de l'adolescence pour se stabiliser à l'âge adulte (Mrzljak et al., 1990). D'autre part, des études menées chez l'animal ont montré que l'élagage synaptique est associé à des processus de neurogenèse (Rankin et al., 2003), d'apoptose (Nunez et al., 2001) et de bourgeonnement et de croissance axonale et dendritique (Meyer et al., 1978 ; Cunningham et al., 2002). Parallèlement, l'adolescence est associée à une augmentation du volume de la substance blanche qui serait le résultat d'une augmentation de la myélinisation des projections entre les régions corticales et limbiques (Benes, 1998 ; Paus et al., 1999). On considère que l'ensemble de ces mécanismes permet d'optimiser le traitement des informations en éliminant les connexions synaptiques les moins sollicitées par les différentes expériences cognitives vécues par l'individu et en assurant le développement de nouvelles connexions. Ces mécanismes semblent concerner principalement les régions cortico- limbiques qui sont particulièrement impliquées dans l'intégration des comportements émotionnels et des processus cognitifs qui sont fortement exacerbés à l'adolescence.

Dans la schizophrénie, on peut imaginer que la maturation cérébrale soit suffisante pour révéler ou exacerber des troubles latents du fonctionnement cérébral incluant notamment les déficits de la connectivité induits par des perturbations de la synaptogenèse et de la migration neuronale. On peut également penser que les patients schizophrènes présentent des perturbations des mécanismes de la maturation cérébrale. A l'heure actuelle, il n'y a pas d'argument concret en faveur de cette dernière hypothèse même si certains travaux d'imagerie ont montré une diminution accrue de la substance grise corticale chez des patients ayant développé une schizophrénie à début précoce (Rapoport et al., 1999 ; Thompson et al., 2001).

#### *b) Modifications hormonales*

De nombreux auteurs ont suggéré que le pic de sécrétion des hormones gonadiques responsable de la maturation sexuelle pourrait être impliqué dans la transition de la phase prodromique vers la phase symptomatique de la schizophrénie. A l'heure actuelle, cette hypothèse n'a jamais été confirmée. Néanmoins, certains auteurs proposent que les variations de sécrétion des hormones gonadiques au moment de l'adolescence pourraient réguler les phénomènes de remodelage des circuits neuronaux (Sisk et Zehr, 2005). Une perturbation de ces interactions pourrait être de nature à modifier l'organisation des réseaux neuronaux et conduire à l'émergence des symptômes à l'âge adulte. Au contraire, il a été proposé que les

oestrogènes pourraient jouer un effet protecteur (Pour revue : Halbreich et Kahn, 2003). Cette hypothèse s'appuie notamment sur des données qui montrent que l'apparition de la maladie se fait plus tardivement chez les femmes (25 à 34 ans contre 15 à 24 ans chez les hommes). De plus, on observe chez les femmes de nombreuses formes tardives vers 45-50 ans qui n'existent pas chez les hommes et qui pourraient s'expliquer par la diminution de l'effet neuroprotecteur des oestrogènes au moment de la ménopause.

Par ailleurs, de nombreux auteurs ont focalisé leurs recherches sur l'implication des variations des hormones glucocorticoïdes dans l'apparition tardive de la schizophrénie. En effet, la sécrétion des glucocorticoïdes (cortisol chez l'Homme et corticostérone chez le rongeur) représente la voie finale de l'activation de l'axe corticotrope. De manière intéressante, il a été rapporté une augmentation des taux de cortisol pendant l'adolescence (Spear, 2000 ; Walker et al., 2001). Certains auteurs ont alors proposé que l'augmentation normale de l'activité de l'axe corticotrope pendant cette période de maturation serait suffisante pour induire l'expression des symptômes de la schizophrénie (Walker et Diforio, 1997). Au contraire, d'autres auteurs suggèrent que l'existence d'une hyper-réactivité de l'axe corticotrope au moment de l'adolescence chez des individus vulnérables pourrait exacerber les déficits cortico-limbiques et précipiter l'individu vers la phase symptomatique de la maladie (Thompson et al., 2004).

### 3. Facteurs exogènes

#### *a) Evènements psychosociaux*

L'adolescence prend ses racines dans la puberté et les transformations physiques et physiologiques de l'adolescent vont être une source d'angoisse, de fierté et d'affirmation. D'autre part, l'enfance sécurisante doit être délaissée progressivement pour le monde adulte associé à des choix et des responsabilités. Pour certains adolescents, il n'est pas toujours facile de se forger une identité personnelle tout en se séparant du soutien émotionnel de l'entourage. Ces changements provoquent inévitablement des tensions qui peuvent être exacerbées si le contexte familial est difficile ou si l'adolescent vit en milieu urbain où les conditions de vie (bruit excessif, pollution, criminalité) sont plus éprouvantes qu'en milieu rural. Finalement, l'ensemble de ces bouleversements physiques, émotionnels et sociaux peut conduire à précipiter un individu vulnérable vers la pathologie.

*b) Abus de substances psycho-actives*

*(Pour revue : Semple et al., 2005)*

L'adolescence est une période où l'individu cherche à découvrir de nouvelles sensations et à s'intégrer au sein d'un groupe social, ce qui le conduit parfois à adopter des conduites à risque, telles que la consommation de substances toxiques. A l'heure actuelle, il existe encore un débat très animé concernant le rôle de la consommation de cannabis dans la survenue de la schizophrénie. Plusieurs études de cohorte ont montré que la consommation répétée de cannabis sur plusieurs années induit une augmentation significative du risque de développer une schizophrénie et ceci de manière dose-dépendante (Zammit et al., 2002 ; van Os et al., 2002 ; Arseneault et al., 2004). De manière intéressante, il a été proposé que le cannabis pourrait interférer avec les mécanismes de maturation cérébrale au cours de l'adolescence. Néanmoins, il est difficile de déterminer le lien de causalité entre la consommation de cannabis et la schizophrénie puisque la prévalence de la maladie dans la population générale reste stable depuis 30 ans, alors que la consommation de cannabis a largement progressé chez les adolescents au cours de cette même période. Certains auteurs suggèrent que l'usage abusif et précoce de cannabis pourrait plutôt constituer un indicateur de la maladie. Cette hypothèse s'appuie sur l'étude des mécanismes physiopathologiques responsables de la schizophrénie et des phénomènes d'addiction. En effet, les réseaux neuronaux impliqués dans l'étiopathogénie de la schizophrénie seraient également recrutés dans les mécanismes de récompense et de renforcement positif induits par la consommation de substances psycho-actives (Chambers et al., 2001 ; Brady et Sinha, 2005). On peut ainsi imaginer que des individus qui présentent une vulnérabilité à la schizophrénie seraient plus susceptibles de développer une consommation abusive de cannabis ou d'autres substances psycho-actives.

*c) Migration et facteurs ethniques*

*(Pour revue : Selten et al, 2007)*

De manière surprenante, une association entre les phénomènes migratoires et la schizophrénie a été observée dans de nombreux pays, notamment chez les populations issues de l'immigration afro-antillaise au Royaume-Uni (Takei et al., 1998 ; Selten et al., 2001 ; Cantor-Graae et al., 2005). Cette augmentation de l'incidence de la schizophrénie se retrouve chez les migrants de première mais aussi de seconde génération. La plupart des hypothèses développées pour expliquer cette association a été réfutée. Actuellement, on considère que la transition d'un milieu rural d'où viennent la plupart des migrants vers un milieu urbain pourrait constituer un choc émotionnel et culturel qui pourrait fragiliser ces populations

(Hutchinson et al., 1999). D'autre part, certains auteurs ont suggéré que l'isolement social subi par certains migrants pourraient contribuer à augmenter l'incidence de la schizophrénie dans les populations issues de l'immigration (Gilvarry et al., 1999).

#### 4. Conclusions

L'adolescence constitue une période critique du développement où des facteurs endogènes et exogènes peuvent induire un stress qui pourra déstabiliser des individus rendus vulnérables par la combinaison de différents facteurs génétiques et/ou environnementaux précoces. L'identification précoce des individus qui présentent un risque élevé de développer une schizophrénie constitue un enjeu clinique majeur pour proposer des stratégies de prévention secondaire avant l'apparition des symptômes. L'étude des sujets vulnérables qui ne sont pas devenus schizophrènes permettrait de mettre en évidence d'éventuels facteurs de protection qui pourraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de prévention.

### **F. LA PHASE SYMPTOMATIQUE**

Actuellement, on considère que l'expression symptomatique de la schizophrénie pourrait être provoquée par des modifications de l'activité de certaines régions cérébrales sous-tendues par des déséquilibres fonctionnels de l'activité des neurotransmetteurs et tout particulièrement de la DA. Dans ce chapitre, nous montrerons les arguments en faveur d'une déconnexion fonctionnelle entre certaines régions cérébrales puis nous décrirons le système dopaminergique et son implication dans la physiopathologie de la maladie.

#### 1. Des connexions anormales entre les régions cérébrales

Les études d'imagerie fonctionnelle ont permis d'identifier les régions cérébrales qui présentent une activation anormale lors de la réalisation de tâches cognitives chez les patients schizophrènes. Malgré des résultats encore discutés, plusieurs auteurs ont montré une diminution de l'activité métabolique cérébrale du CPF dorso-latéral et du cortex cingulaire antérieur lors de la réalisation de tâches impliquant les fonctions exécutives, les capacités mnésiques et le langage (Bunney et Bunney, 2000). De manière intéressante, l'étude de l'activité cérébrale pendant une tâche de mémoire de travail a révélé que les patients schizophrènes présentent une hypo-activité frontale associée à une synchronisation anormale des activités métaboliques entre les régions frontales et temporo limbiques mais aussi entre les régions frontales et pariétales par rapport aux individus sains (Kim et al., 2003 ; Meyer-

Lindenberg et al., 2005). D'autre part, des travaux ont révélé une désynchronisation des activités cérébrales entre les régions frontales et temporales lors d'une tâche impliquant le langage (Frith et al., 1995).

Les symptômes négatifs de la schizophrénie ont été également reliés à des modifications de l'activité cérébrale. Ainsi, les patients schizophrènes présentent un déficit d'activation du CPF gauche et des anomalies des réponses frontales et temporales lors de tâches impliquant une reconnaissance des émotions (Russell et al., 2000 ; Bediou et al., 2007). D'autre part, l'étude de l'anhédonie présentée par les patients schizophrènes dans une tâche d'évaluation du caractère plaisant ou déplaisant d'une odeur, révèle des déficits d'activation des régions limbiques et paralimbiques impliquant notamment le noyau acumbens (Nacc), associés à un recrutement excessif des régions corticales frontales (Crespo-Facorro et al., 2001 ; Plailly et al., 2006).

Enfin, les études portant sur les structures impliquées dans les hallucinations et les délires caractéristiques des symptômes psychotiques de la schizophrénie font encore l'objet d'un débat mais ont souvent impliqué une augmentation de l'activité cérébrale du Nacc, de l'hippocampe et du thalamus, mais aussi du CPF et du cortex temporal (Shergill et al., 2000).

De manière intéressante, l'ensemble de ces résultats est en accord avec les anomalies structurales décrites précédemment dans les structures temporales et frontales et suggèrent que les différents symptômes de la schizophrénie pourraient s'expliquer plutôt par une disconnectivité fonctionnelle entre plusieurs régions cérébrales plutôt que par des perturbations d'activité localisées et spécifiques. Ces anomalies de la connectivité neuronale sont associées à des déséquilibres fonctionnels des principaux systèmes de neurotransmission (Carlsson et al., 2001). Nous focaliserons ce travail sur l'étude de la DA qui reste le principal neurotransmetteur incriminé dans la schizophrénie.

## 2. Les neurones dopaminergiques mésencéphaliques

La DA est un neurotransmetteur hautement conservé dans l'évolution puisque sa présence a été retrouvée non seulement chez les vertébrés mais aussi chez les invertébrés comme la drosophile et *C. elegans*. Chez les mammifères, la présence de la DA au niveau cérébral et périphérique a été mise en évidence à la fin des années 1950. Dans ce mémoire, nous nous intéressons principalement aux effets centraux de la DA.

*a) Anatomie du système dopaminergique*

(Pour revue : Pralong et al., 2002 ; Björklund et Dunnett, 2007)

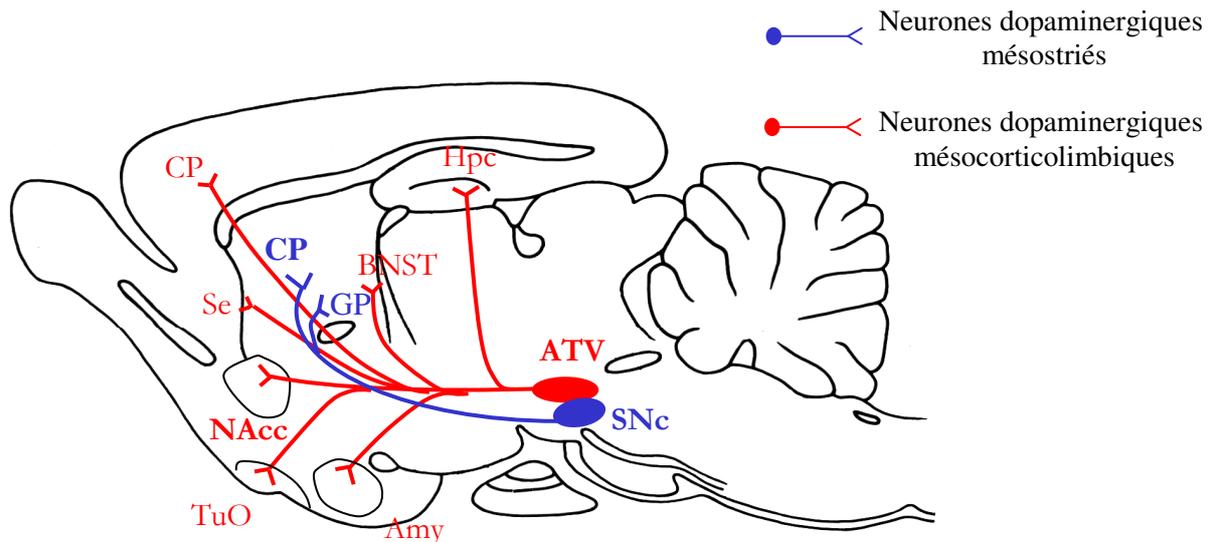
Malgré une certaine variabilité du nombre et de la distribution des neurones dopaminergiques entre les différentes classes de mammifères (Smeets et Gonzalez, 2000), on considère que l'anatomie macroscopique du système dopaminergique est sensiblement similaire entre l'Homme, les primates et les rongeurs. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont en grande majorité distribués dans la partie ventrale du mésencéphale. Ils sont notamment localisés dans la substance noire que l'on divise en deux territoires : la substance noire pars compacta (SNc) formant un mince feuillet de corps cellulaires dopaminergiques au-dessus de la substance noire pars reticulata (SNr) qui contient des neurones libérant de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et les dendrites des neurones dopaminergiques. On retrouve également des corps cellulaires dopaminergiques au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et de l'aire rétro-rubrale qui correspond à l'extension caudale de la SN. Selon la nomenclature de Dahlström et Fuxe (1964), les neurones contenus dans la SNc appartiennent au groupe A9, alors que les neurones contenus dans l'ATV et l'aire rétro-rubrale appartiennent respectivement aux groupes A10 et A8.

Les travaux de Ungerstedt en 1971 puis de Björklund et Lindvall en 1984 ont permis d'identifier deux voies dopaminergiques ascendantes (**Figure 4**) :

- la **voie mésostrée** : désigne les projections issues des neurones de la SNc formant le faisceau dorsolatéral médian du télencéphale (MFB) qui longe la frontière de la capsule interne pour innover le striatum ou complexe caudé-putamen et le pallidum ventral.
- la **voie mésocorticolimbique** : désigne les projections issues de l'ATV et de la SNc qui participent aussi à la formation du MFB. On distingue une **voie mésolimbique** dont les projections vont innover le Nacc, le tubercule olfactif, l'amygdale, l'hippocampe, le noyau du lit de la strie terminale et le septum et une **voie mésocorticale** qui innervent les régions corticales, notamment le CPF, le cortex cingulaire, le cortex piriforme et le cortex entorhinal.

Au-delà de ces considérations anatomiques, le terme de système dopaminergique mésolimbique est souvent utilisé pour faire référence aux projections issues du mésencéphale vers le Nacc (White et al., 1991). C'est d'ailleurs selon cette vision que nous utiliserons le terme de système dopaminergique mésolimbique dans ce mémoire.

Il faut noter qu'il existe également des neurones dopaminergiques impliqués dans d'autres réseaux comme le système tubéroinfundibulaire dont les projections issues de l'hypothalamus sur l'hypophyse sont responsables de la libération de prolactine.



**Figure 4 : Principales voies de projections dopaminergiques centrales sur une coupe sagittale de cerveau de rat.**

(Adapté de Bannon, 2002)

**Amy** : amygdale ; **BNST** : noyau du lit de la strie terminale ; **CPF** : cortex préfrontal ; **CPu** : noyau caudé – putamen ; **GP** : globus pallidus ; **Hpc** : hippocampe ; **Nacc** : noyau accumbens ; **Se** : septum ; **SNc** : substance noire compacte ; **TuO** : tubercule olfactif ; **ATV** : aire tegmentale ventrale.

#### *b) Physiologie des neurones dopaminergiques mésencéphaliques*

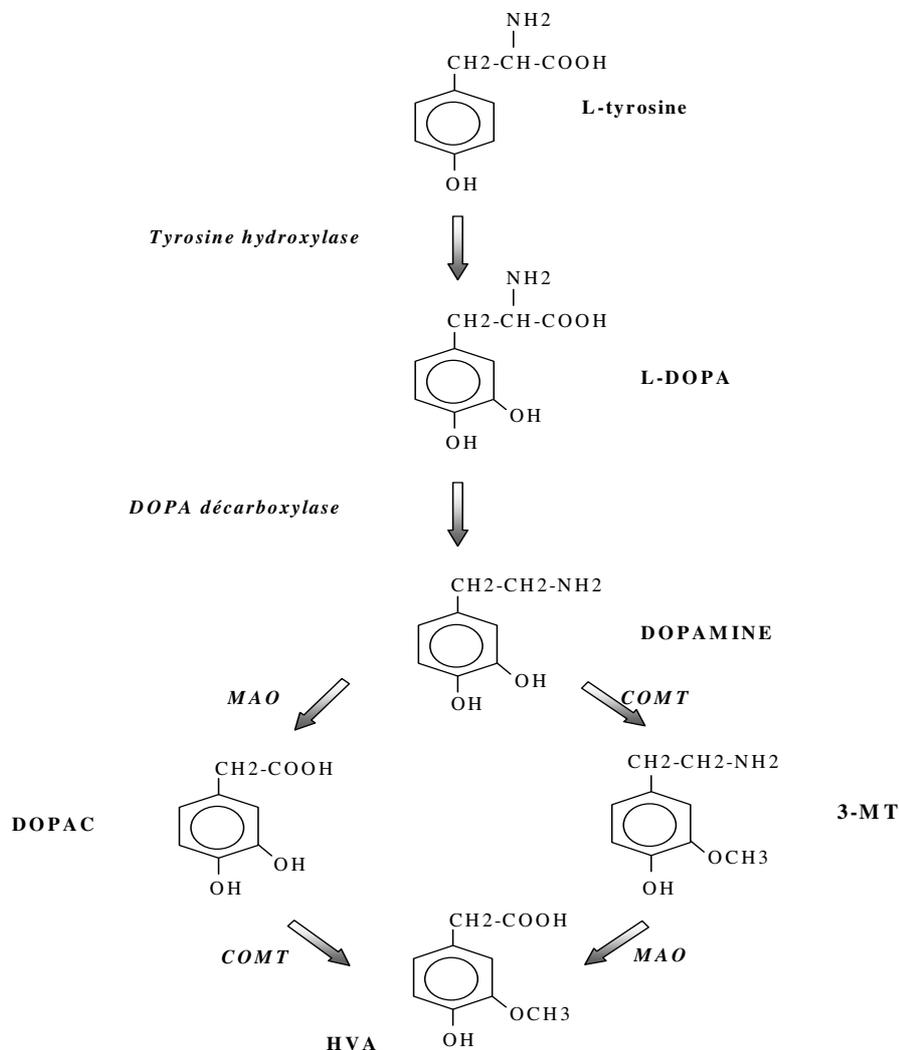
- **Synthèse et stockage de la DA**

(Pour revue : Bannon, 2002)

La DA appartient à la famille des catécholamines qui inclue notamment la noradrénaline et l'adrénaline. La DA est synthétisée à partir d'un acide aminé, la L-tyrosine provenant du flux sanguin et concentrée par transport actif au niveau des neurones dopaminergiques (Wurtman et al, 1980). La L-tyrosine est alors hydroxylée en L-DOPA, précurseur immédiat de la DA et cette réaction est catalysée par la tyrosine hydroxylase (TH), enzyme limitante de la synthèse de la DA (**Figure 5**). Cette réaction a lieu dans le cytoplasme en présence d'oxygène moléculaire et d'un cofacteur ptéridinique, la tétrahydrobioptérine. La TH n'est présente qu'au niveau des neurones catécholaminergiques et des cellules chromaffines des glandes surrénales. Les mécanismes de régulation de la production de DA agissent principalement sur cette enzyme. La phosphorylation par une protéine kinase dont l'activité varie selon la libération de DA, permet une régulation à court terme de l'activité de la TH en favorisant le passage de la TH inactive vers sa forme active. Les régulations à long-terme impliquent des modulations de la synthèse de l'enzyme elle-même (Masserano et al., 1989).

La dernière étape de la synthèse de la DA est catalysée par la DOPA décarboxylase dont le cofacteur est le phosphate de pyridoxal. Il s'agit d'une enzyme cytoplasmique non spécifique qui assure la décarboxylation des autres acides aminés aromatiques. (**Figure 5**). Elle est présente dans de nombreux types cellulaires incluant les neurones catécholaminergiques et sérotoninergiques, les cellules hépatiques et rénales.

La DA cytoplasmique est ensuite concentrée dans les vésicules de stockage par l'intermédiaire des transporteurs vésiculaires communs à toutes les monoamines, **VMAT-1** et **-2** (vesicular monoamine transporter). Ces transporteurs mettent en jeu un mécanisme de transport actif qui utilise un gradient électrochimique créé par une pompe à protons dépendante de l'adénosine triphosphate ou ATP (Weihe et Eiden, 2000).



**Figure 5 : Etapes enzymatiques du métabolisme de la dopamine.**

(Adapté de Bannon, 2002)

**COMT** : catéchol-O-méthyl transférase ; **MAO** : monoamine oxydase ; **DOPAC** : acide 3,4-dihydroxyphénylacétique ; **3-MT** : 3-méthoxytyramine ; **HVA** : acide homovanillique.

- **Libération de la DA**

Dans les régions de projection, la DA contenue dans les vésicules est libérée au niveau des synapses par un processus d'exocytose déclenché par l'arrivée d'une dépolarisation de la membrane du neurone. Le passage de l'influx nerveux induit l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants créant une entrée massive de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le neurone qui entraîne la fusion des membranes vésiculaire et synaptique et la libération des neurotransmetteurs dans le milieu extracellulaire (Staal et al., 2004). Par ailleurs, il existe aussi un mécanisme de libération somatodendritique de DA par exocytose au niveau des dendrites et des corps cellulaires de la SNc, de la SNr et de l'ATV. Cette libération de DA permet une régulation de l'activité électrique des neurones grâce à l'action de la DA sur les autorécepteurs (Chen et Rice, 2002).

- **Inactivation de la DA**

Une fois libérée, la DA diffuse dans l'espace synaptique vers les récepteurs post-synaptiques pour transmettre le signal nerveux. En dehors de la diffusion qui représente un mécanisme passif, des processus actifs d'inactivation de la DA sont rapidement mis en jeu pour limiter la durée de ce signal.

- Recapture

(Pour revue : Hoffman et al., 1998)

La recapture représente la voie principale d'inactivation de la DA et joue un rôle majeur dans la régulation de la concentration extracellulaire de la DA. La recapture de DA au niveau des terminaisons axonales et dendritiques est assurée par une protéine membranaire, le **DAT** (dopamine transporter) et elle est couplée au transport de deux ions  $\text{Na}^+$  et d'un ion  $\text{Cl}^-$ . L'énergie nécessaire au système est fournie par un gradient électrochimique de sodium mis en place et maintenu par une pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase (Torres et al., 2003). Après sa recapture, une partie de la DA est recyclée et retourne dans des vésicules de stockage par l'intermédiaire du transporteur vésiculaire alors que la partie restante sera dégradée.

D'autre part, la DA peut être recaptée par le transporteur de la noradrénaline, le NET et ce phénomène serait beaucoup plus marqué dans le CPF (Giros et al., 1994).

Le fonctionnement du DAT peut être inversé par l'amphétamine provoquant ainsi une libération non vésiculaire de DA. L'action de l'amphétamine serait due à ses propriétés de base faible. Elle neutraliserait le gradient acide des transporteurs vésiculaires provoquant ainsi une augmentation de la DA intracytoplasmique permettant de créer un gradient de concentration en faveur du transport inverse de la DA (Seiden et al., 1993).

- Dégradation enzymatique

(Pour revue : Eisenhofer et al., 2004)

La dégradation enzymatique participe de façon mineure à la régulation de la concentration extracellulaire de DA. Elle concerne les molécules recaptées par les neurones et les molécules néosynthétisées qui n'ont pas été recrutées dans les vésicules de stockage. Deux voies cataboliques sont définies en fonction de la première des deux enzymes qui participent à ce processus de dégradation (**Figure 5**).

La désamination oxydative est réalisée par la monoamine oxydase (**MAO**), une enzyme mitochondriale présente essentiellement dans les terminaisons des neurones catécholaminergiques et dans les cellules gliales. Deux isoformes ont été identifiées (MAO-A et MAO-B) en fonction de leur spécificité de substrat et leur sensibilité à différents inhibiteurs (Shih et al., 1999). Chez l'Homme, la DA est principalement métabolisée par la MAO-B (Glover et al., 1977) alors que la MAO-A métabolise préférentiellement la DA chez le rat (Neff et Yang, 1974). La O-méthylation est réalisée par la **COMT**, une enzyme essentiellement localisée au niveau des cellules gliales ou plus rarement à la surface des prolongements dendritiques des neurones post-synaptiques (Karhunen et al., 1995).

Ces voies conduisent à la formation de 3 métabolites : l'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC), l'acide homovanillique (HVA) et la 3-méthoxytyramine (3-MT). Ces molécules sont ensuite métabolisées sous forme de dérivés glyco ou sulfoconjugués favorisant leur passage de la barrière hémato-encéphalique et leur élimination dans les urines.

- **Récepteurs dopaminergiques**

Les effets physiologiques de la DA sont assurés par sa liaison à différents types de récepteurs membranaires qui appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéine G. Initialement, deux sous-types de récepteurs nommés D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> ont été classés en fonction de leur couplage avec l'adénylate cyclase. Grâce aux techniques de clonage de gène, trois nouveaux sous-types (D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>) ont pu être identifiés et la caractérisation de l'ADN de ces cinq sous-types de récepteurs a montré une forte homologie des séquences entre les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>5</sub> qui forment la famille des récepteurs de type D<sub>1</sub>, et entre les récepteurs D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub> inclus dans la famille des récepteurs de type D<sub>2</sub> (Pour revue : Missale et al., 1998 ; Bentivoglio et Morelli, 2005).

- Les récepteurs de type D<sub>1</sub> (Tableau 3)

Les *récepteurs D<sub>1</sub>* sont les récepteurs dopaminergiques les plus répandus dans le cerveau et présentent une localisation ultrastructurale majoritairement post-synaptique au niveau des dendrites et des axones. Leur expression est très forte dans les régions innervées par la DA, telles que le striatum, le Nacc et le tubercule olfactif. Ils sont également retrouvés dans le cortex cérébral, l'hypothalamus, le thalamus ainsi que l'amygdale, l'hippocampe et la substance noire. Au niveau du striatum et du Nacc, les récepteurs D<sub>1</sub> sont principalement portés par les neurones épineux moyens GABAergiques, où ils sont co-exprimés avec des neuroptides tels que la substance P et la dynorphine.

Les *récepteurs D<sub>5</sub>* sont plus faiblement exprimés que les récepteurs D<sub>1</sub>. Des études récentes ont montré une distribution plus diffuse que celle initialement décrite dans l'hippocampe, le thalamus et l'hypothalamus, puisque les récepteurs D<sub>5</sub> ont été détectés également dans le cortex cérébral, la SNc et l'ATV (Ciliax et al., 2000).

Structure	Récepteurs de type D <sub>1</sub>		Récepteurs de type D <sub>2</sub>		
	D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
Cortex	++	++	++		++
Nacc	+++	+	+++	++	+
Striatum	+++	+	+++	+	+
Pallidum ventral	++				
Tubercule olfactif	+++		+++	++	
Ilots de Calleja				++	
BNST	++				
Septum	++	+	+	+	
Amygdale	+	+	+		++
Hippocampe	+	++	+	+	++
Thalamus	++	++			
Hypothalamus	++	++	+		++
ATV		++	+++	+	++
SNc	+++	++	+++	+	++
SNr	+++				++
Noyau entopédonculaire	+++				

**Tableau 3 : Distribution des récepteurs dopaminergiques dans le cerveau de rat.**

+ Faible densité de marquage ; ++ densité modérée ; +++ forte densité

Les récepteurs de type  $D_1$  sont couplés positivement via les protéines  $G_0$  ou  $G_s$  à l'adénylate cyclase dont l'activation permet d'augmenter la formation intracellulaire d'adénosine 3'5'-monophosphate cyclique (AMPc). Des études récentes ont montré que ces récepteurs peuvent aussi interagir avec d'autres protéines G, en particulier dans le striatum avec la protéine Golf qui active également l'adénylate cyclase (Zhuang et al., 2000). L'AMPc joue un rôle de second messenger en permettant l'activation de protéines kinases AMPc dépendante (PKA) qui modulent l'activité de nombreuses protéines effectrices en les phosphorylant. D'autre part, des études biochimiques ont montré que les récepteurs de type  $D_1$  pourraient activer plusieurs autres voies de transduction impliquant l'hydrolyse du phosphatidylinositol, l'inhibition de l'échangeur  $Na^+/H^+$  et de la  $Na^+/K^+$  ATPase et la modulation de l'activité des canaux potassiques.

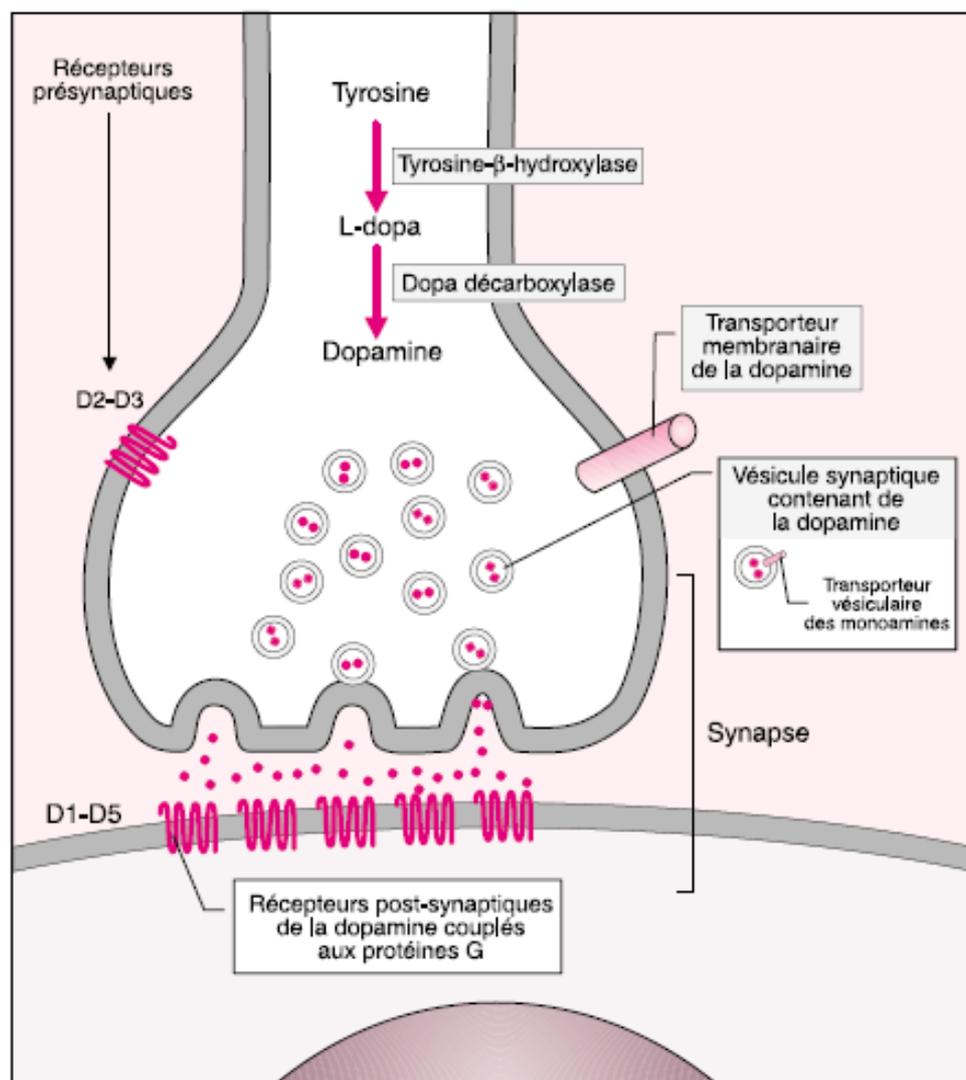
- Les récepteurs de type  $D_2$  (Tableau 3)

Les récepteurs  $D_2$  sont exprimés dans de nombreuses structures où ils présentent une localisation post-synaptique. Leur expression est très forte dans le striatum, le Nacc, le tubercule olfactif et le bulbe olfactif et plus modérée dans l'amygdale, le septum et diverses régions corticales (CPF, cortex cingulaire antérieur, cortex entorhinal). Au niveau du striatum et du Nacc, les récepteurs  $D_2$  sont portés par les neurones GABAergiques où ils sont co-exprimés avec les enképhalines (Delle Donne et al., 1997) et par les interneurones cholinergiques (Alcantara et al., 2003). Dans toutes les structures citées, les récepteurs  $D_2$  présentent aussi une localisation présynaptique au niveau des terminaisons des neurones dopaminergiques où ils exercent le rôle d'autorécepteur qui contrôle l'activité neuronale. En effet, la stimulation des autorécepteurs présents au niveau des terminaisons induit une diminution de la synthèse et de la libération de DA. Il faut noter que les autorécepteurs présents au niveau des terminaisons du CPF permettent de moduler seulement la libération de DA. Enfin, les récepteurs  $D_2$  sont fortement exprimés dans la SNc et l'ATV où ils sont portés principalement par les neurones dopaminergiques au niveau somatodendritique où ils exercent le rôle d'autorécepteur, mais aussi par les axones des terminaisons afférentes non-dopaminergiques (Pickel et al., 2002). La stimulation des autorécepteurs somatodendritiques induit une hyper-polarisation de la membrane réprimant ainsi l'activité électrique des neurones dopaminergiques. Néanmoins, des travaux suggèrent que le rôle de l'autorégulation assurée par les autorécepteurs  $D_2$  somatodendritiques est minoritaire dans la modulation de l'activité des neurones dopaminergiques (Tzschentke et al., 2001).

Les *récepteurs D<sub>3</sub>* sont exprimés principalement dans les régions limbiques incluant la partie *shell* du Nacc, le tubercule olfactif et les îlots de Calleja. Leur localisation est principalement post-synaptique même si certains auteurs suggèrent que les récepteurs D<sub>3</sub> pourraient avoir un rôle d'autorécepteur, notamment au niveau de la SNc et de l'ATV (Sokoloff et al., 2006).

Les *récepteurs D<sub>4</sub>* sont principalement exprimés dans le cortex frontal et l'hippocampe où ils sont portés par les interneurons GABAergiques, mais aussi dans l'amygdale, l'hypothalamus et le mésencéphale. Leur expression est beaucoup plus faible dans les ganglions de la base (Berger et al., 2001).

Les *récepteurs de type D<sub>2</sub>* sont couplés négativement via la protéine Gi à l'adénylate cyclase et induisent une diminution de la formation intracellulaire d'AMPc. En diminuant l'activation de la PKA, la stimulation des récepteurs D<sub>2</sub> pourrait inhiber la phosphorylation de la TH et empêcher ainsi son activation (Lew et al., 1999). En fonction des lignées cellulaires utilisées dans les études, les récepteurs de type D<sub>2</sub> semblent aussi agir sur de nombreuses voies de signalisation intracellulaire impliquant la formation d'acide arachidonique, la régulation de l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, la modulation des canaux calciques et la modulation de certains canaux potassiques qui induirait une hyperpolarisation membranaire. L'inhibition de la libération de DA induite par la stimulation des récepteurs D<sub>2</sub> pourrait être la réponse fonctionnelle de cette hyperpolarisation.



**Figure 6 : Fonctionnement de la synapse dopaminergique.**

(Extrait de Bloch, 2000)

Illustration des processus de synthèse et de catabolisme, de libération vésiculaire et de recapture de la DA. Les récepteurs dopaminergiques pré- et post-synaptiques sont également représentés.

- **Propriétés électrophysiologiques des neurones dopaminergiques**

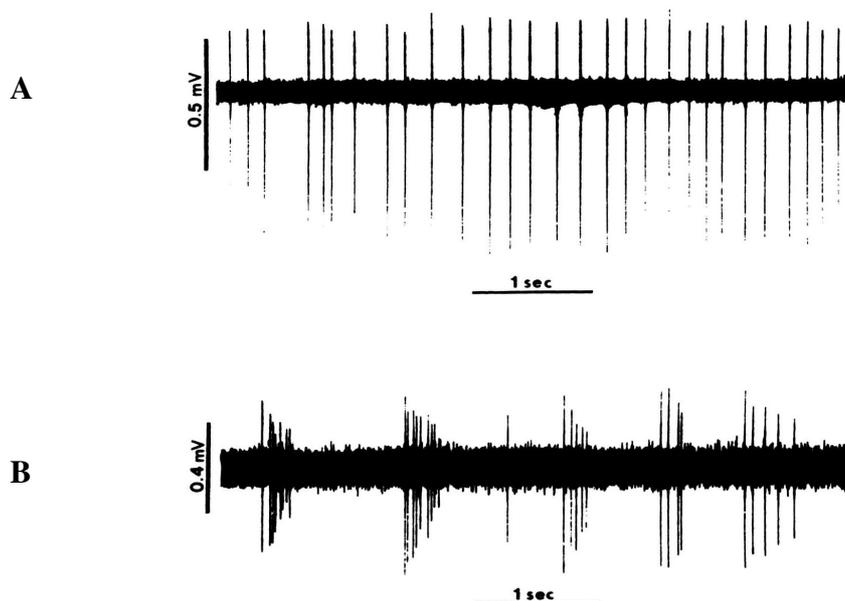
(Pour revue : Chiodo et al., 1988)

L'étude des propriétés électrophysiologiques des neurones dopaminergiques mésencéphaliques s'appuie sur des travaux réalisés pour la plupart chez le rat. Ces cellules alternent entre un état spontané et un état silencieux qui correspond à une hyperpolarisation temporaire (potentiel membranaire de repos inférieur à  $-70$  mV). L'activité spontanée des neurones dopaminergiques se caractérise par des potentiels bi ou tri-phasiques d'une durée supérieure à 2 ms avec une fréquence moyenne de décharge lente comprise entre 4 et 6 Hz (Gonon et Sundstrom, 1996). Ces potentiels d'action peuvent survenir individuellement (« spike ») selon un mode de décharge lent et régulier ou par bouffées (« burst »). Les bouffées se définissent comme la succession de 2 à 8 potentiels d'action d'amplitude progressivement décroissante et d'intervalles inter-potentiels d'action croissants (Chiodo, 1988 ; Overton et Clark, 1997). La fréquence moyenne de décharge à l'intérieur des bouffées est d'environ 15 Hz, mais peut atteindre dans certaines conditions 100 Hz (Kiyatkin et Rebec, 1998). Deux décharges en bouffées sont séparées par une période réfractaire (**Figure 7**). Cette activité en bouffées n'est pas spécifique du rat puisqu'elle a été retrouvée dans d'autres espèces comme la souris, le cobaye, le chat et le singe (Overton and Clark, 1997). Le mode de décharge isolée ou **tonique** est entretenu par un potentiel de dépolarisation lent et spontané suivie d'une phase d'hyperpolarisation liée à une augmentation de la conductance calcique activée par le potassium alors que le mode de décharge en bouffées ou **phasique** implique une augmentation massive de l'influx calcique (Grace et Bunney, 1984). De manière intéressante, certains auteurs proposent que la transition du mode de décharge tonique au mode de décharge phasique dépendrait, chez l'animal éveillé, de la pertinence des stimulations physiologiques (Overton and Clark, 1997). Cette modulation de l'activité des neurones dopaminergiques mésencéphaliques par les variations de l'environnement serait sous la dépendance de l'activité des voies afférentes excitatrices et inhibitrices. Ainsi, certains travaux ont montré que l'injection locale de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate (GLU) au niveau de l'ATV et de la SNc augmente significativement l'occurrence des bouffées (Chergui et al., 1993).

Les variations de mode de décharge des neurones dopaminergiques mésencéphaliques seraient responsables de modifications de la libération de DA. Ainsi, des travaux réalisés au laboratoire ont montré que le mode de décharge tonique des neurones dopaminergiques entraînerait une libération régulière de DA (Chergui et al., 1994). Cette libération maintiendrait un taux de base, faible mais constant, de DA dans l'espace extracellulaire

(concentration de l'ordre de 20 nmol/L) et régulerait via des processus homéostatiques le niveau de réactivité des neurones dopaminergiques et des neurones post-synaptiques. Le mode de décharge phasique des neurones dopaminergiques induirait une libération importante et transitoire de DA dans la fente synaptique (concentration de l'ordre de 100  $\mu$ mol/L à 1 mmol/L) capable de stimuler les récepteurs post-synaptiques (Chergui et al., 1994). Ainsi, la transition d'un mode de décharge tonique vers un mode phasique générée en réponse à un événement contextuel pertinent provoquerait une libération de DA porteuse d'une information ponctuelle. Cette libération phasique de DA serait favorisée par la synchronisation de l'activité électrique des neurones mésencéphaliques qui présentent un mode de décharge phasique grâce à un couplage électrique des neurones assuré par des canaux membranaires appelés connexons (Freeman et al., 1985).

Par ailleurs, la DA libérée par les activités tonique et phasique maintient, en agissant sur les récepteurs dopaminergiques de type  $D_2$  présynaptiques, une autorégulation physiologiquement active, sensible à de faibles doses de NL et qui dépend de la structure d'occurrence des potentiels d'action (Suaud-Chagny et al., 1991 ; Dugast et al., 1997).



**Figure 7 : Tracés représentant les motifs de décharge typiques de neurones dopaminergiques chez un rat libre de se mouvoir.**

(Extrait de Chiodo, 1988)

A – Motif lent et régulier composé de potentiels d'action isolés (fréquence moyenne 4 à 5 Hz).

B – Mode de décharge en bouffées composées de 3 à 8 potentiels d'action d'amplitude décroissante. La fréquence moyenne dans une bouffée est de 15 Hz.

*c) Fonctions des neurones dopaminergiques mésencéphaliques*

Différents travaux mettant en œuvre des lésions du système dopaminergique mésencéphalique montrent que des déficits comportementaux observés après la disparition des terminaisons dopaminergiques présentent des caractéristiques similaires aux perturbations obtenues après la lésion directe des structures de projection. Par exemple, les lésions de la voie mésostriée ou des terminaisons dopaminergiques striatales entraînent des déficits d'intégration des informations sensorimotrices nécessaires à l'exécution volontaire du mouvement, une fonction assurée par le striatum. Ces données plaident en faveur d'une action régulatrice de la DA au niveau des structure de projection et de son rôle dans la **coordination motrice**.

Le système dopaminergique mésencéphalique n'est pas impliqué seulement dans les aspects moteurs du comportement. En effet, des déficits d'initiation de séquence comportementale ou d'expression de certains comportements appris ont été observés après la destruction de l'innervation dopaminergique de certaines structures telles que le Nacc, la formation hippocampique ou l'amygdale (Louilot et al., 1989, Le Moal et Simon, 1991).

D'une manière générale, il semble que les neurones dopaminergiques mésencéphaliques ne soient pas des simples relais de l'information mais exercent une **action permissive** sur la transmission des informations au sein des structures qu'ils innervent. Ce rôle modulateur de la DA dépendrait des changements environnementaux et des contraintes internes pour la réalisation d'un comportement adapté. Ainsi, il est largement admis que la libération de DA est impliquée dans la modulation des comportements sociaux (Louilot et al., 1986), les processus affectifs (Bassareo et Di Chiara, 1999) et dans le stress induit par certaines situations environnementales comme la nouveauté (Finlay et Zigmond, 1997).

Par ailleurs, la DA est souvent associée aux phénomènes de récompense et de renforcement. A l'origine, certains auteurs ont proposé que la DA serait le substrat neurobiologique du plaisir (Wise et al., 1978). Mais des études ultérieures ont suggéré que la DA serait libérée pour des stimuli appétitifs mais aussi aversifs (Salomone, 1994) et que cette libération précéderait l'expérience hédonique (Wightman et Robinson, 2002). Selon certains auteurs, l'activité des neurones dopaminergiques mésencéphaliques serait liée à la **prédiction de la récompense**. Dans cette perspective, la DA serait sollicitée lorsque l'individu rencontre dans son environnement de nouveaux stimuli appétitifs ou lorsque des associations bien établies sont rompues (par exemple quand une récompense inattendue est trouvée ou quand une récompense attendue ne survient pas) (Schultz, 2002). D'autre part, il a été proposé que la DA pourrait être associée à la **pertinence motivationnelle** de certains stimuli environnementaux. Chez les animaux, les stimuli associés à une récompense font l'objet d'un intérêt intense qui

tend à orienter les réponses comportementales (Wise et al., 2004). Le système dopaminergique mésencéphalique pourrait favoriser la consolidation de l'apprentissage des associations entre les stimuli et les récompenses afin de les rendre pertinents. Ainsi, la DA pourrait être impliquée dans la recherche de nouveaux stimuli associés à une récompense et favoriser la transition de l'apprentissage et de la motivation vers l'action (Berridge et Robinson, 1998 ; Haber, 2003).

De manière globale, on peut considérer que la DA est impliquée dans la modulation du traitement des informations internes et environnementales en favorisant particulièrement les phénomènes d'apprentissage qui orientent le comportement. Ainsi, les neurones dopaminergiques mésencéphaliques répondent à des stimuli nouveaux ou connus (attractifs ou aversifs) qui peuvent présenter des propriétés motivationnelles ou qui peuvent être associés à un renforcement (positif ou négatif). La formation d'associations entre les stimuli et leurs propriétés fonctionnelles permettrait d'adapter et de contrôler les réponses comportementales en fonction du contexte.

### 3. Implication de la DA dans la schizophrénie

L'implication de la DA dans la physiopathologie et le traitement de la schizophrénie a fait l'objet de nombreux travaux depuis 50 ans. Nous présenterons dans ce paragraphe les arguments en faveur du rôle prépondérant de la DA dans la maladie en montrant qu'il existe un déséquilibre fonctionnel entre les activités dopaminergiques corticales et sous-corticales (Pour revue : Guillin et al., 2007).

#### *a) Arguments pharmacologiques*

L'effet psychotomimétique des drogues capables d'augmenter la libération de DA comme l'amphétamine constitue une des pierres angulaires de la théorie dopaminergique de la schizophrénie. Tout d'abord, une exposition répétée à des doses élevées de psychostimulants peut induire des troubles psychotiques chez des sujets sains (Angrist et Kammen, 1984). D'autre part, la consommation de psychostimulants à des doses qui n'ont pas d'effet psychotomimétique chez des individus sains peut induire et exacerber des symptômes psychotiques chez les patients schizophrènes. L'observation d'une vulnérabilité des patients schizophrènes aux effets psychotomimétiques des drogues à visée dopaminergique a conduit certains auteurs à proposer que la schizophrénie pourrait résulter d'un processus de sensibilisation endogène du système dopaminergique mésolimbique (Lieberman et al, 1997 ;

Laruelle, 2000a). Il s'agirait d'une boucle de rétrocontrôle positive dans laquelle une exacerbation permanente de la libération de DA conduirait à augmenter progressivement l'activité du système dopaminergique mésolimbique. Cette théorie pourrait expliquer la transition progressive de la phase prodromique « silencieuse » vers une symptomatologie clinique « ouverte ».

L'amélioration des symptômes psychotiques par l'administration de NL qui partagent tous la caractéristique d'être des antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub> constitue également un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse dopaminergique. Ce constat est d'autant plus marquant qu'il a été montré une forte corrélation entre l'efficacité clinique des NL et leur capacité à bloquer les récepteurs D<sub>2</sub> (Carlsson et Lindqvist, 1963 ; Creese et al., 1976).

### *b) Etudes d'imagerie*

L'essor de l'imagerie médicale et de la fabrication de marqueurs radioactifs sélectifs a permis de repérer certaines anomalies du système dopaminergique en s'affranchissant souvent des effets confondants des traitements NL qui avaient rendu les conclusions des études *post mortem* très difficiles à interpréter.

- ***Fonction dopaminergique striatale***

Dans la mesure où la sensibilité des techniques d'imagerie ne permet pas de distinguer le striatum du Nacc, le terme striatum utilisé dans ce paragraphe correspondra à une région qui comprend les deux structures.

- Récepteurs

Dans une méta-analyse récente, 17 études d'imagerie portant sur le récepteur D<sub>2</sub> ont été analysées, incluant 245 patients schizophrènes et 231 sujets sains (Weinberger et Laruelle, 2002). Ce travail révèle une augmentation modérée mais significative de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> chez les patients schizophrènes non-traités. Il est important de noter que toutes les études incluses dans la méta-analyse ont rapporté une variabilité plus importante dans le groupe des patients schizophrènes. L'étude de la densité striatale des récepteurs D<sub>1</sub> n'a révélé aucune anomalie chez les patients schizophrènes (Karlsson et al., 2002).

- Libération de DA

La mesure du déplacement de radioligands spécifiques des récepteurs D<sub>2</sub>, tels que le [<sup>11</sup>C]raclopride et le [<sup>123</sup>I]iodobenzamide (IBZM), par la DA endogène libérée en réponse à l'injection d'amphétamine est utilisée comme index de la libération de DA. Plusieurs études

indépendantes ont montré que le déplacement de radioligand induit par l'administration d'amphétamine est plus important dans le striatum des patients schizophrènes par rapport aux sujets sains, témoin d'une exacerbation de la libération striatale de DA (Laruelle et al., 1999a ; Breier et al., 1997). De manière intéressante, une corrélation significative entre l'amplitude de la libération de DA et la sévérité des symptômes psychotiques induits ou exacerbés a été rapportée. Cette augmentation anormale de la libération de DA en réponse à l'injection d'amphétamine est retrouvée non seulement chez les patients qui présentent un premier épisode psychotique non traité mais aussi chez les patients chroniques stabilisés par un traitement NL, mais pas chez les patients en rémission (Laruelle et al., 1999b). Enfin, cette libération exacerbée de DA semble spécifique de la schizophrénie puisque des sujets non psychotiques qui présentent des troubles dépressifs ont montré un déplacement du radioligand similaire à celui des individus sains (Parsey et al., 2001).

- Transporteur (DAT)

Grâce à l'utilisation de radioligands spécifiques du DAT, des études ont montré que les patients schizophrènes présentent une densité normale de transporteurs dans le striatum, suggérant que la libération exacerbée de DA en réponse à l'amphétamine ne peut pas s'expliquer par une diminution de la recapture ou par une augmentation de la densité des terminaisons dopaminergiques dans le striatum (Laruelle et al., 2000b).

- Synthèse de la DA

La plupart des études sur l'activité de la DOPA décarboxylase ont révélé une augmentation de l'utilisation de L-DOPA marquée chez les patients schizophrènes (Lindstrom et al., 1999 ; McGowan et al., 2004). Même si une augmentation de l'activité de la DOPA décarboxylase reflète partiellement le niveau général de synthèse de la DA, ces données sont compatibles avec une augmentation de l'activité de synthèse de DA chez les patients schizophrènes.

• ***Fonction dopaminergique corticale***

De nombreuses données cliniques suggèrent que les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie pourraient être associés à un déficit de la fonction dopaminergique corticale (Goldman-Rakic et al., 2000). Par ailleurs, certains travaux ont montré une relation entre la diminution des taux de métabolites de la DA présents dans le liquide céphalo-rachidien et les déficits cognitifs (Kahn et al., 1994). De plus, l'administration d'agonistes dopaminergiques permettrait de normaliser partiellement les déficits d'activation du CPF lors de la réalisation d'une tâche cognitive (Daniel et al., 1991). Bien que ces observations soient compatibles avec

une diminution de la libération corticale de DA, elles ne constituent pas de preuves directes. Actuellement, le seul argument objectivable d'un trouble de la transmission dopaminergique corticale repose sur l'existence d'une augmentation modérée mais significative de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> dans le CPF dorso-latéral des patients schizophrènes (Abi-Dargham et al., 2002). En effet, cette surexpression des récepteurs D<sub>1</sub> pourrait représenter un mécanisme compensatoire mais insuffisant destiné à s'opposer à la diminution de la libération corticale de DA.

#### 4. Conclusions

L'expression symptomatique de la schizophrénie semble impliquer des anomalies fonctionnelles de la connexion entre certaines régions corticales mais aussi entre les régions corticales et limbiques. Parallèlement, l'expression clinique de la maladie est associée à une dérégulation du système dopaminergique mésocorticolimbique. Ainsi, on admet largement que la symptomatologie positive de la schizophrénie est associée à une hyperactivité épisodique de la transmission dopaminergique sous-corticale (Grace, 1991). D'autre part, la caractérisation des substrats neurobiologiques impliqués dans l'expression des symptômes négatifs et cognitifs semble impliquer une diminution de l'activité dopaminergique corticale même si cette hypothèse n'a jamais été clairement démontrée. Ces conclusions ne tiennent probablement pas compte de la nature complexe des anomalies neurochimiques impliquées dans l'expression de la phase symptomatique de la maladie et nous montrerons ultérieurement que les autres neurotransmetteurs, notamment le GLU et le GABA, peuvent participer à l'émergence des symptômes de la schizophrénie (Carlsson et al., 2001).

### G. CONCLUSIONS GENERALES

Il est désormais évident qu'il n'existe pas un seul mécanisme physiopathologique responsable de la schizophrénie. Au contraire, il s'agit d'une maladie dont l'étiopathogénie doit être envisagée comme une construction complexe ou un phénomène en cascade comprenant plusieurs étapes successives faisant intervenir différents facteurs (**Figure 8**). De manière globale, l'interaction entre des gènes de susceptibilité et des événements environnementaux périnataux pourrait perturber le développement précoce du cerveau en concourant à l'apparition d'une constellation d'anomalies structurales et biochimiques discrètes, principalement au niveau des structures cortico- limbiques. Des marqueurs de cette vulnérabilité développementale seraient détectables chez les individus porteurs de ces

anomalies et incluraient des troubles légers des capacités cognitives et sociales et du développement moteur. L'évolution de ces troubles serait stable jusqu'à l'adolescence où le stress induit par certains facteurs psychosociaux et par la consommation de substances psycho-actives, associé à des phénomènes de maturation cérébrale normaux ou pathologiques, pourrait perturber l'homéostasie fragile de certains sujets vulnérables. La déstabilisation des capacités adaptatives du cerveau favoriserait l'émergence d'une disconnectivité fonctionnelle associée à des anomalies de l'activité des neurotransmetteurs dont la DA et qui seraient responsables de l'expression clinique de la schizophrénie. Au contraire, d'autres individus pourtant vulnérables ne basculeront pas dans la maladie en raison de facteurs protecteurs biologiques et/ou psychosociaux dont la nature n'a pas encore été identifiée.

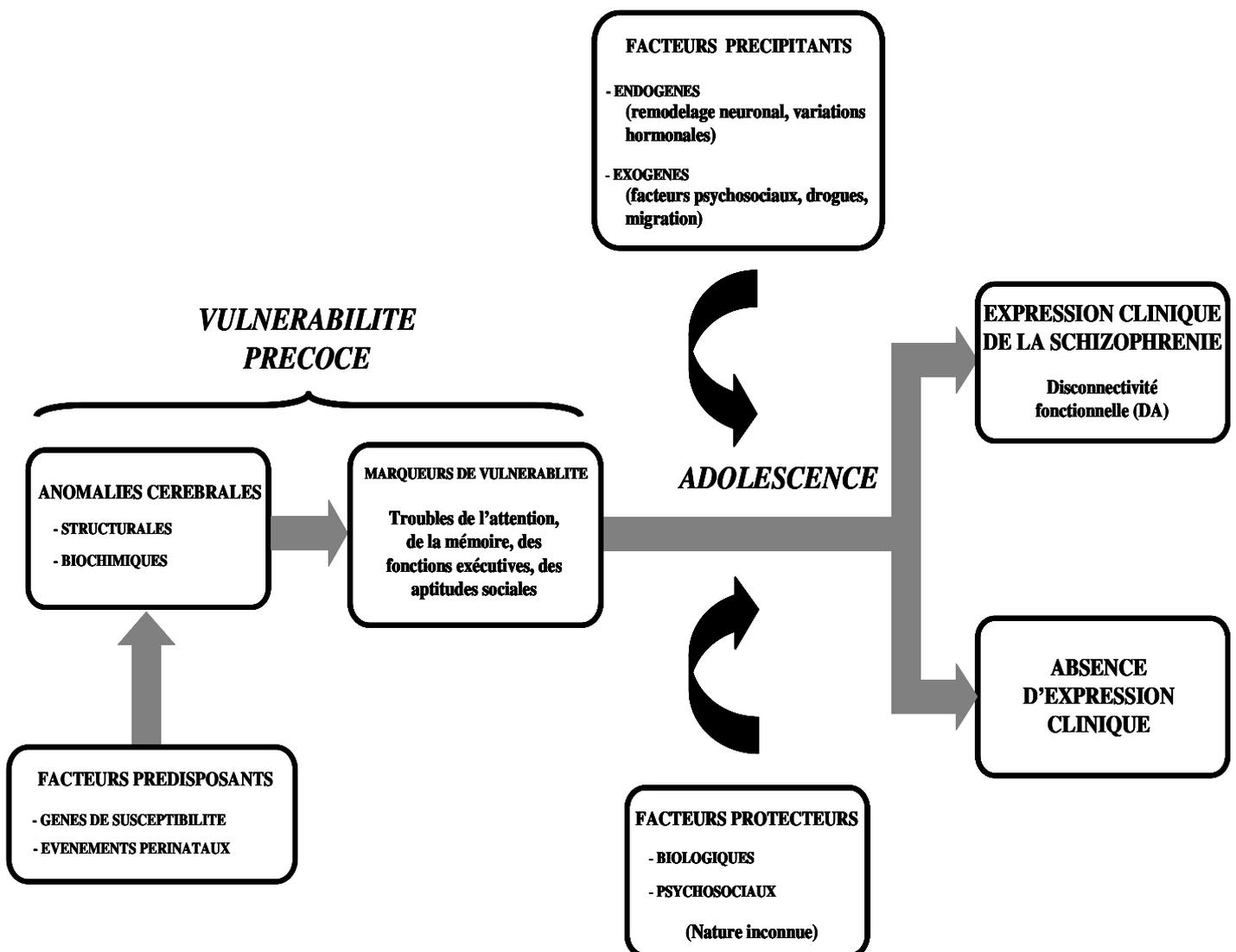


Figure 8 : Schéma récapitulatif des mécanismes étiopathogéniques impliqués dans l'origine neurodéveloppementale et dans l'évolution temporelle de la schizophrénie.

### III. Interactions préfronto-hippocampo-accumbales et dopamine

---

#### A. INTRODUCTION

L'étude des processus neurobiologiques responsables de l'émergence de la schizophrénie a révélé des perturbations de l'activité des neurones mésocorticolimbiques de l'ATV associées à des anomalies morphologiques et fonctionnelles restreintes à trois structures principales : le CPF médian, la formation hippocampique et le Nacc. Dans ce chapitre, nous résumerons brièvement les travaux réalisés chez le rongeur qui ont permis de déterminer la nature complexe des relations anatomiques qui existent entre toutes ces structures et leurs implications fonctionnelles dans l'exécution de stratégies comportementales en réponse à des stimuli. Puis, nous évoquerons l'implication d'un fonctionnement anormal de ces interactions dans l'expression symptomatique de la schizophrénie.

#### B. RELATIONS ANATOMIQUES

##### 1. L'hippocampe

*(Pour revue : Amaral et Witter, 1995)*

L'hippocampe est une structure bilatérale et symétrique intégrée dans le réseau limbique. D'un point de vue phylogénétique, il s'agit d'une structure corticale ancienne (archicortex) qui s'est repliée sur elle-même et s'est enfouie sous le cortex postérieur et temporal. D'ailleurs, l'hippocampe est souvent considéré comme une structure corticale dans de nombreuses études cliniques.

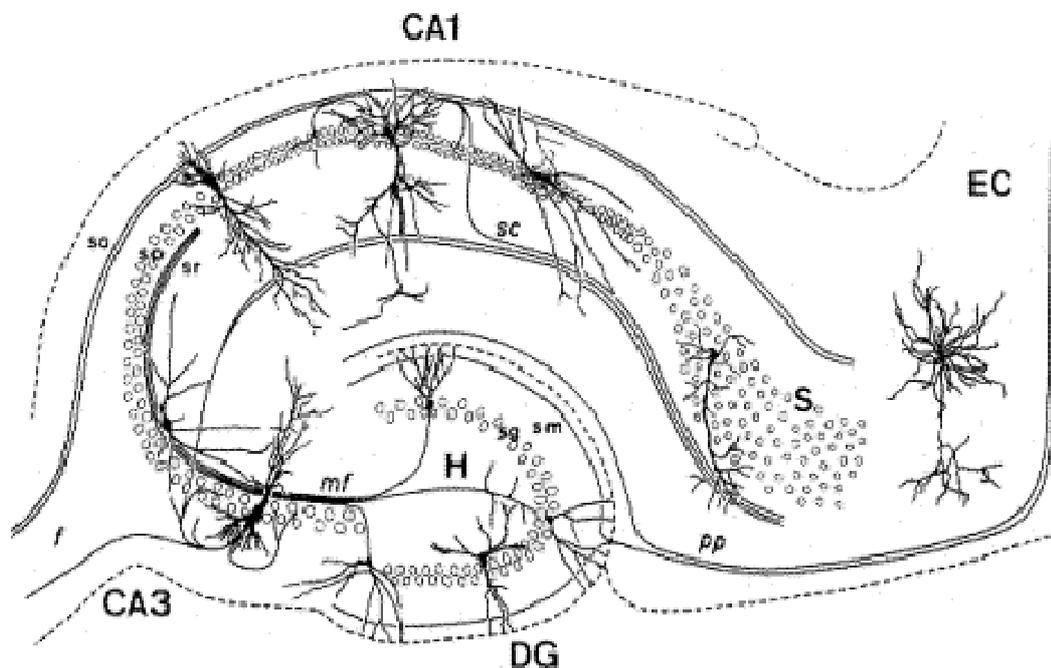
##### *a) Organisation cytoarchitectonique*

L'organisation neuro-anatomique de l'hippocampe diffère peu selon les espèces, suggérant un rôle prépondérant de cette structure dans le fonctionnement du système nerveux central. L'hippocampe et ses structures adjacentes incluant le gyrus denté et le subiculum sont regroupés au sein d'une région anatomique dénommée formation hippocampique. Certains auteurs intègrent le cortex entorhinal à cette région anatomique sur la base des connexions privilégiées entre les deux structures.

Chez les mammifères, la formation hippocampique consiste principalement en deux ensembles cellulaires distincts ayant une forme de C qui s'imbriquent l'une dans l'autre. On

distingue une première couche incluant les cellulaires granulaires du gyrus denté (fascia dentata) et une deuxième couche incluant les cellules pyramidales des champs ammoniques (cornu Ammonis) et les cellules du subiculum.

L'observation ultrastructurale de ces couches révèle une organisation lamellaire très complexe (**Figure 9**). Ainsi, le gyrus denté est constitué de trois couches : la couche moléculaire, granulaire et polymorphe (hile). L'organisation cytoarchitectonique des champs ammoniques est plus complexe puisque sept couches distinctes ont été identifiées comprenant dans un axe ventro-dorsal le stratum moleculare, le stratum lacunosum, le stratum radiatum, le stratum lucidum, le stratum pyramidale, le stratum oriens et l'alveus. Ces couches se caractérisent par leur contenu variable en corps cellulaire, axones et dendrites des cellules pyramidales (Lopes da Silva et al., 1990). Au sein des champs ammoniques, quatre aires contigües (CA1, CA2, CA3, CA4) ont été distinguées sur la base de la morphologie des cellules pyramidales (Lorente de No et al., 1934). En effet, les neurones pyramidaux de CA2 et CA3 sont nettement plus larges et moins condensés que ceux présents dans CA1.



**Figure 9 : Organisation interne de la formation hippocampique.**

**CA** : Corne d'Ammon ; **DG** : gyrus denté ; **EC** : cortex entorhinal ; **f** : fornix ; **H** : hile ; **mf** : fibres moussues ; **pp** : voie perforante ; **S** : subiculum ; **sc** : collatérales de Schäffer ; **sg** : stratum lacunosum ; **sm** : stratum moleculare ; **so** : stratum oriens ; **sp** : stratum pyramidale ; **sr** : stratum radiatum.

*b) Connectivité interne*

Les neurones de la formation hippocampique et du cortex entorhinal sont étroitement interconnectés. A la fin des années 1960, il a été proposé que les principales voies excitatrices de la formation hippocampique seraient organisées de manière lamellaire selon une direction transversale à l'axe longitudinal de l'hippocampe (Andersen et al., 1969). Le flux d'informations relayées à travers la formation hippocampique est unidirectionnel (**Figure 9**). Le circuit le plus simple est constitué d'une voie principale excitatrice trisynaptique impliquant quatre groupes de neurones glutamatergiques. Les cellules pyramidales du cortex entorhinal envoient leurs axones formant la voie perforante vers le gyrus denté pour contacter les cellules granulaires. Les axones des cellules granulaires, i.e. les fibres moussues, contactent les cellules pyramidales de CA3 qui à leur tour, envoient des axones appelés collatérales de Schäffer vers CA1. Les neurones de CA1 envoient leurs projections vers le subiculum qui contacte en retour le cortex entorhinal, formant ainsi une boucle anatomique (**Figure 9**). Cependant, il a été montré que le réseau hippocampique ne se limite pas à une simple voie trisynaptique. En effet, les axones des cellules pyramidales de CA3 sont capables d'envoyer des projections sur les neurones de CA1 mais aussi sur les autres neurones de CA3 par des collatérales axoniques. Par ailleurs, chaque champ ammonique est caractérisé par la présence de nombreux interneurons inhibiteurs GABAergiques qui possèdent une arborisation axonale et dendritique diffuse (Amaral et Witter, 1989). Enfin, les fibres commissurales entre les deux hémisphères permettent des projections homotopiques de CA1 et CA3 sur l'hippocampe controlatéral.

*c) Afférences hippocampiques*

La majorité des afférences hippocampiques proviennent du cortex entorhinal, considéré comme un relais fondamental du système limbique (Insausti et al., 1997). En effet, le cortex entorhinal reçoit de nombreuses projections issues de diverses régions néocorticales incluant le CPF, le cortex piriforme, le cortex temporal, le cortex pariétal et le cortex visuel ainsi que le bulbe olfactif. Le complexe amygdaloïdien est également en relation étroite avec le cortex entorhinal. L'ensemble de ces projections présente une organisation topographique très précise. Ainsi, le cortex entorhinal peut donc être considéré comme un centre de convergence des modalités sensorielles provenant de différentes aires associatives du néocortex.

La formation hippocampique reçoit également des afférences cholinergiques en provenance du septum et qui se projettent sur les neurones pyramidaux et les interneurons des champs ammoniques et du gyrus denté (Risold et Swanson, 1997).

Enfin, de nombreuses afférences émanant des différents noyaux monoaminergiques du tronc cérébral ont été décrites. Ainsi, le noyau médian du raphé et le locus coeruleus envoient des projections sur les cellules pyramidales de CA1, CA3 et du gyrus denté. D'autre part, certains travaux ont montré une innervation dopaminergique de la formation hippocampique, principalement au niveau de CA1 et du subiculum (Verney et al., 1985).

#### *d) Efférences hippocampiques*

Les neurones pyramidaux concentrent leurs axones dans un faisceau nommé fornix qui constitue la principale voie efférente de la formation hippocampique. Le fornix envoie de projections vers de nombreuses structures telles que les corps mamillaires de l'hypothalamus, le thalamus, le Nacc et la formation réticulée. D'autre part, les projections excitatrices du subiculum sur le cortex entorhinal peuvent activer les voies de projection du cortex entorhinal sur les différentes aires associatives du néocortex telles que le CPF et le cortex orbitofrontal. De manière intéressante, il a été décrit une voie hippocampo-préfrontale directe issue de CA1 et du subiculum et qui projette spécifiquement sur les neurones pyramidaux des aires prélimbiques et orbitales médiales du CPF médian (Jay et al., 1989).

## 2. Le cortex préfrontal

A l'heure actuelle, on admet largement que l'expansion récente du CPF au cours de l'évolution associée à une amélioration des capacités plastiques et intégratives des régions néocorticales, sont à l'origine des nombreuses fonctions cognitives décrites chez les primates et chez l'Homme. Bien que les rongeurs présentent un CPF de petite taille, ils partagent de nombreuses capacités cognitives avec l'Homme et les primates. Chez le rat, on distingue trois régions principales dans le CPF :

- le cortex insulaire agrulaire,
- le cortex orbital,
- le CPF médian qui comprend l'aire précentrale médiane, l'aire cingulaire antérieure dorsale, l'aire prélimbique et l'aire infralimbique.

Dans la suite de ce mémoire, le terme de CPF sera utilisé pour désigner uniquement le CPF médian qui est majoritairement impliqué dans les anomalies morphologiques et fonctionnelles chez les patients schizophrènes.

*a) Organisation cytoarchitectonique*

(Pour revue : Gabbott et al., 1997)

Au début du siècle, l'utilisation de colorants spécifiques des corps cellulaires et des axones a permis d'établir l'existence d'une organisation lamellaire des cellules et des fibres dans l'ensemble du cortex cérébral. Plus précisément, les études histologiques ont identifié six couches corticales numérotées de I à VI de la surface vers la profondeur et qui se caractérisent par leur épaisseur, la densité neuronale et par l'arrangement, la forme et la taille des neurones. La **couche I** ou couche moléculaire, est pauvre en cellules nerveuses et se compose principalement de cellules gliales et de fibres orientées horizontalement. La **couche II** ou couche granulaire externe est essentiellement constituée de neurones pyramidaux de petite taille. La **couche III** ou couche pyramidale externe, contient la moitié des neurones pyramidaux. Les axones de ces neurones forment les fibres commissurales tandis que les dendrites apicaux atteignent la couche moléculaire. La **couche IV** ou couche granulaire interne est formée de neurones non pyramidaux de petite taille. La **couche V** ou couche pyramidale interne contient essentiellement des neurones pyramidaux dont les dendrites apicaux se projettent dans la couche I et IV. Les axones de ces neurones envoient des projections à distance contrairement à ceux de la couche III dont les projections sont limitées aux régions corticales. La **couche VI** ou couche multiforme est formée de neurones pyramidaux qui se projettent sur le thalamus.

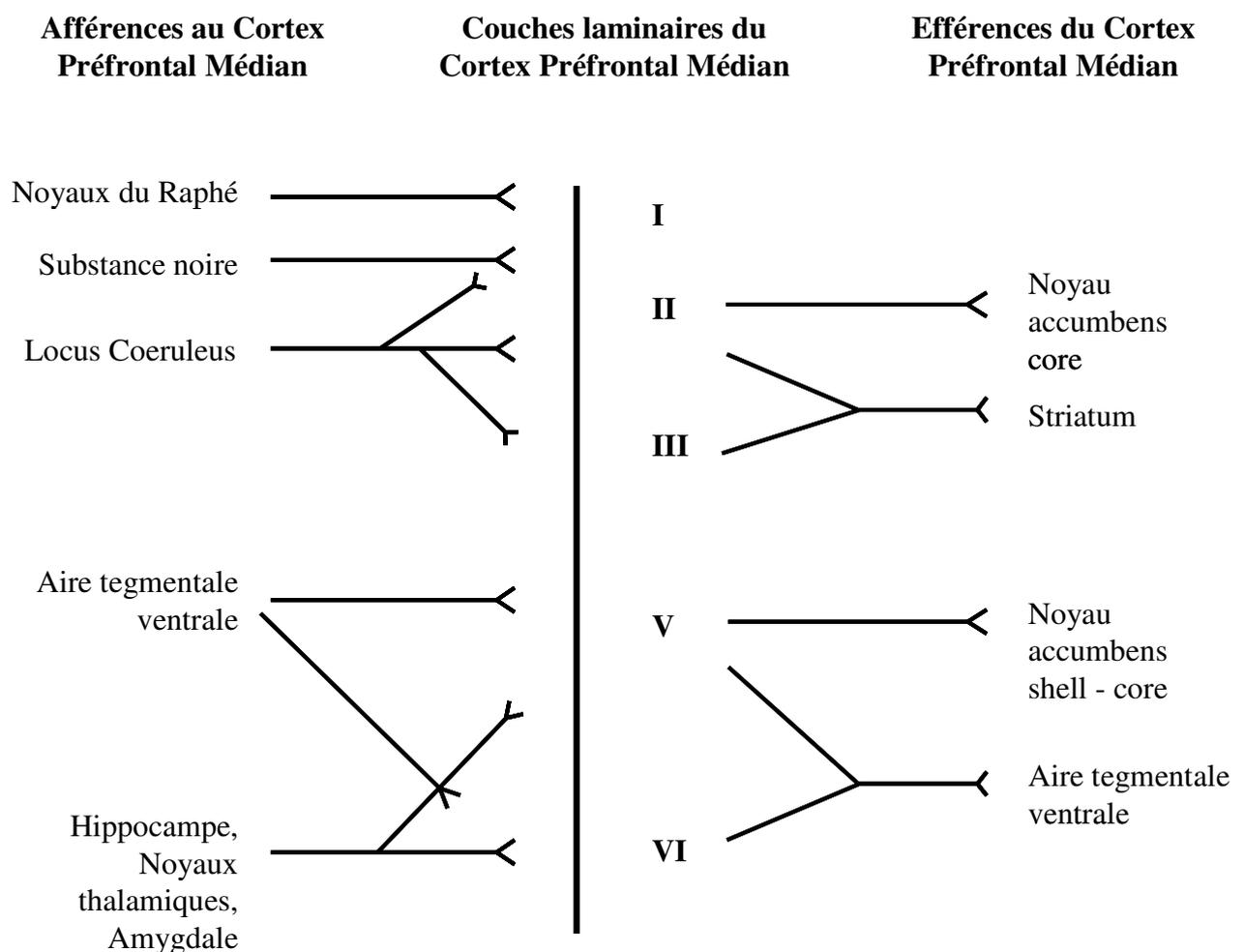
Au niveau ultrastructural, les cellules pyramidales qui sont principalement glutamatergiques, ont un corps cellulaire en forme de pyramide et des dendrites caractérisés par une arborisation diffuse permettant d'établir de nombreuses synapses avec des neurones appartenant à la même couche ou à des couches adjacentes. L'axone possède d'abondantes collatérales qui peuvent faire synapse avec des neurones de la même couche ou des couches supérieures et vers d'autres régions cérébrales. Les cellules non pyramidales sont principalement des interneurons GABAergiques engagés dans des circuits locaux inhibiteurs (Feldman et al., 1997). Ils ont un corps cellulaire rond et petit et présentent des formes variables (panier, chandelier, bipolaire).

*b) Afférences au CPF*

(Pour revue : Condé et al., 1995 ; Hoover et Vertes, 2007)

Dans le contexte d'une structure d'intégration, le CPF reçoit de nombreuses afférences provenant des régions corticales et sous-corticales selon une organisation topographique particulière (**Figure 10**). Ainsi, l'aire précentrale médiane est principalement innervée par des

afférences issues du cortex somatosensoriel. Les aires prélimbiques et infralimbiques reçoivent des projections du cortex insulaire agranulaire, des cortex entorhinal et piriforme, mais aussi de la formation hippocampique, de l'amygdale et de certains noyaux thalamiques. D'autre part, des voies de projection issues des noyaux monoaminergiques mésencéphaliques ont été décrites sur l'ensemble du CPF. Ainsi, les fibres noradrénergiques du locus coeruleus innervent principalement les couches superficielles du CPF (Audet et al., 1988). Le système sérotoninergique des noyaux médian et dorsal du raphé envoie des projections vers toutes les couches du CPF avec une plus grande densité pour la couche I. Enfin, l'innervation dopaminergique issue des neurones de l'ATV est beaucoup plus dense dans les couches I et III de l'aire cingulaire antérieure dorsale alors qu'elle est plus dense dans les couches V et VI des aires infralimbique et prélimbique (Berger et al., 1991).



**Figure 10 :** Représentation schématique des principales afférences et efférences du cortex préfrontal et de leur distribution laminaire.

*c) Efférences au CPF*

Une des principales efférences du CPF est constituée par les projections vers le Nacc (Christie et al., 1985 ; Sesack et al., 1989). Les neurones pyramidaux de la couche V des aires prélimbique et infralimbique qui reçoivent des contacts synaptiques dopaminergiques, se projettent indifféremment vers la partie core et shell du Nacc alors que les neurones de la couche II envoient des projections uniquement vers la partie core (Carr et al., 1999 ; Ding et al., 2001). D'autre part, des projections cortico-striatales et cortico-thalamiques ont été décrites dans le cadre du circuit des ganglions de la base impliqués dans l'exécution et le contrôle de mouvements volontaires (Groenewegen et al., 1997). Enfin, le CPF médian peut réguler l'activité des systèmes monoaminergiques en envoyant des projections directes sur les noyaux du raphé (Hajos et al., 1998) et sur l'ATV (Sesack et Pickel, 1992).

*3. Le noyau accumbens*

Le Nacc qui correspond à la partie ventrale du striatum est souvent inclus dans le système limbique. La nature et la topographie de ses connexions en font une structure beaucoup très complexe impliquée dans de nombreuses boucles anatomo-fonctionnelles.

*a) Organisation cytoarchitectonique*

La grande majorité des neurones du Nacc sont des neurones GABAergiques de taille moyenne et riches en épines dendritiques. On trouve également des interneurons de grande taille principalement cholinergiques, impliqués dans des circuits locaux (Meredith, 1999). Le Nacc est constitué d'une partie caudale qui représente 75% de la structure et d'une partie rostrale. Les études neuro-anatomiques ont majoritairement étudié la partie caudale et ont identifié deux territoires distincts au sein de cette région grâce à l'observation d'une colocalisation différentielle des neuropeptides avec la DA entre les deux territoires. Ainsi, la zone qui ne présente pas de colocalisation entre la DA et les neuropeptides est nommée capsule, ou **shell** et entoure un noyau central, ou **core**, accolé à la commissure antérieure et qui montre une forte colocalisation entre la DA et les neuropeptides (Zaborsky et al., 1985). Par ailleurs, des études électrophysiologiques ont permis d'étendre cette caractérisation anatomique au niveau fonctionnel en montrant que les neurones du shell manifestent une activité spontanée et une excitabilité plus importante que ceux du core (Penmartz et al., 1992). Des études complémentaires d'immunohistochimie ont permis de mettre en évidence une régionalisation encore plus fine de la partie shell du Nacc en distinguant une partie

dorsomédiane, ou cône, accolée aux ventricules latéraux et une partie ventromédiane (Voorn et al., 1989).

#### *b) Afférences*

Les afférences du Nacc sont nombreuses et présentent une topographie spécifique selon les territoires concernés (**Figure 11**). Par exemple, les projections issues des aires infralimbiques et orbitales du CPF innervent le shell alors que le core est plutôt innervé par les afférences issues des régions prélimbiques et cingulaire antérieure (Zahm, 2000). Les projections issues du CPF représentent la principale afférence excitatrice glutamatergique du Nacc. Concernant les afférences hippocampiques du Nacc, elles proviennent du subiculum via le fornix et atteignent principalement le shell dorsomédian (Groenewegen et al., 1999) tandis que le shell ventromédian est innervé directement par le cortex entorhinal ou par le subiculum via le fornix (Finch, 1996). Par ailleurs, le Nacc reçoit également des projections issues du noyau basolatéral de l'amygdale et du noyau paraventriculaire du thalamus. Des afférences inhibitrices GABAergiques issues du pallidum ventral ont été également décrites dans le shell et le core (Groenewegen et al., 1999). Enfin, le Nacc est aussi soumis à une modulation issue des principaux noyaux monoaminergiques avec une prépondérance des afférences dopaminergiques issues de l'ATV. Les axones des neurones dopaminergiques établissent des synapses symétriques sur les dendrites et les corps cellulaires des neurones épineux moyens et des interneurons (Meredith, 1999). Malgré des similitudes ultrastructurales, la morphologie des axones et de leurs terminaisons diffère dans le core et le shell (Voorn et al., 1989). Ainsi, des travaux menés chez le rat ont montré une expression plus faible du DAT dans la partie shell ce qui pourrait contribuer à une libération accrue de DA dans cette région dans des conditions basales et une diminution de la libération de DA en réponse à des psychostimulants dont le substrat est le DAT (Nirenberg et al., 1997).

#### *c) Efférences*

Une des principales efférences du Nacc est représentée par ses projections issues majoritairement du core vers le pallidum ventral et le noyau sous-thalamique, deux structures motrices associées au circuit des ganglions de la base (**Figure 11**). La partie shell innerve principalement certains noyaux amygdaliens et l'ATV. Le Nacc présente également des efférences mineures vers le thalamus et certaines aires hypothalamiques. A ce jour, aucune projection directe du Nacc vers le CPF ou vers la formation hippocampique n'a été décrite.

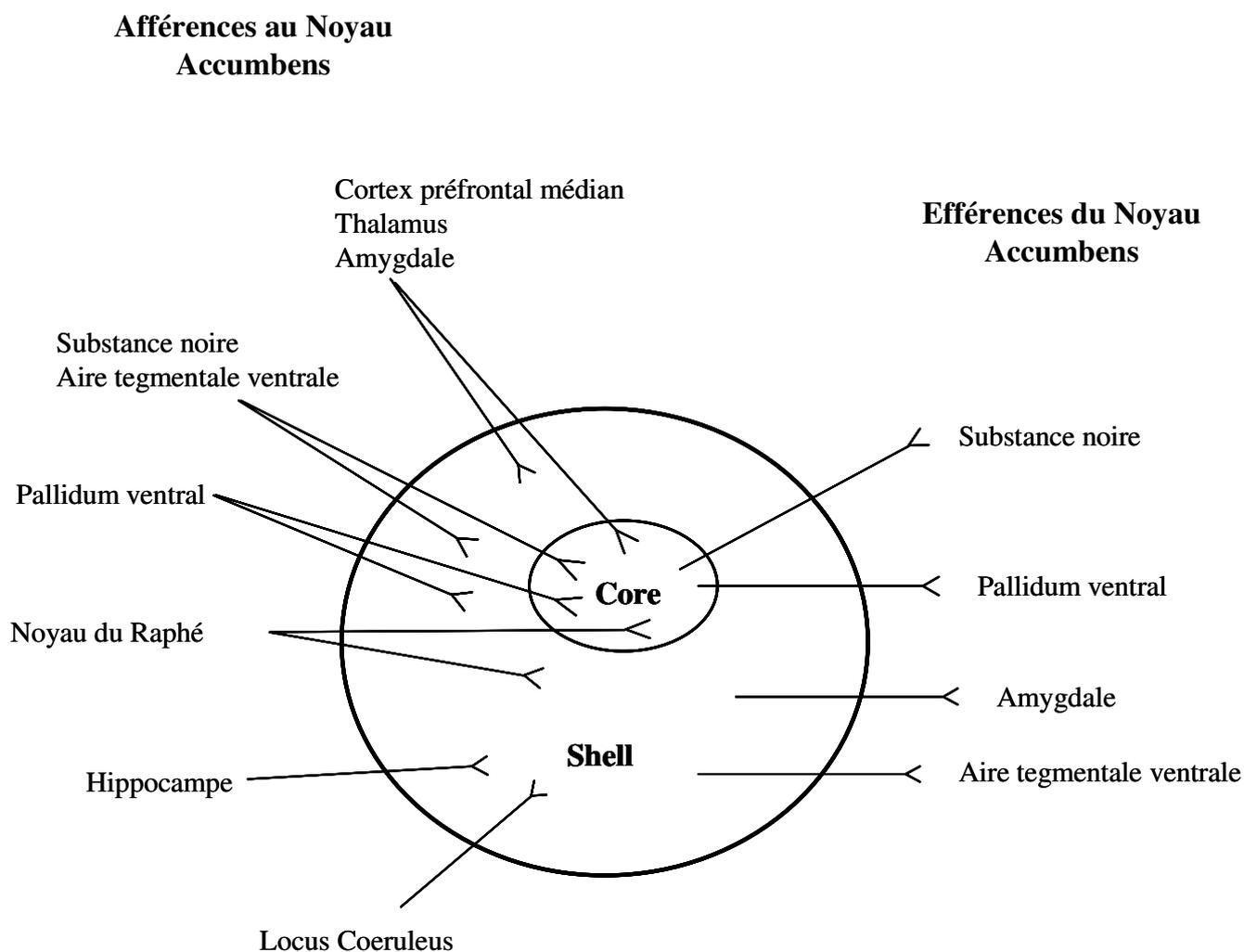


Figure 11 : Représentation schématique des principales afférences et efférences du noyau accumbens et leur distribution topographique entre le core et le shell.

#### 4. Conclusions

Les différentes études anatomiques réalisées jusqu'à ce jour montrent que le Nacc apparaît comme une structure primordiale des circuits cortico-limbiques (Groenewegen et al., 1999). En effet, grâce à ses connexions multiples, le Nacc participe à de nombreuses boucles anatomo-fonctionnelles impliquées dans le transfert et l'intégration des informations internes et environnementales. Par exemple, il est largement admis que le Nacc et les ganglions de la base sont étroitement reliés dans des boucles multisynaptiques qui conduisent à une modulation de l'activité des neurones du CPF et qui sont impliquées dans l'intégration du contrôle moteur. Par ailleurs, les projections issues de la formation hippocampique peuvent moduler l'excitabilité des neurones pyramidaux du CPF soit par des projections directes soit par des boucles indirectes polysynaptiques qui impliquent le Nacc et qui seraient impliquées dans le traitement contextuel des informations selon les expériences passées. Finalement, il apparaît que les neurones du Nacc représentent un site de convergence majeur des projections issues du CPF et de l'hippocampe (Groenewegen et al., 1999). Le Nacc peut donc être considéré comme une interface entre le système moteur et le système limbique et pourrait contribuer à générer des réponses adaptées par la mise en œuvre de stratégies comportementales appropriées en fonction du contexte. (Mogensen et al., 1980 ; Zahm, 2000).

### **C. RELATIONS FONCTIONNELLES**

*(Pour revue : O'Donnell et Grace, 1995 ; Grace, 2000)*

Dans ce paragraphe, nous allons principalement démontrer le caractère primordial du Nacc dans l'intégration des informations en nous focalisant sur l'influence des afférences issues du CPF et de l'hippocampe sur l'activité des neurones du Nacc.

#### 1. Facilitation hippocampique de la transmission des informations du CPF

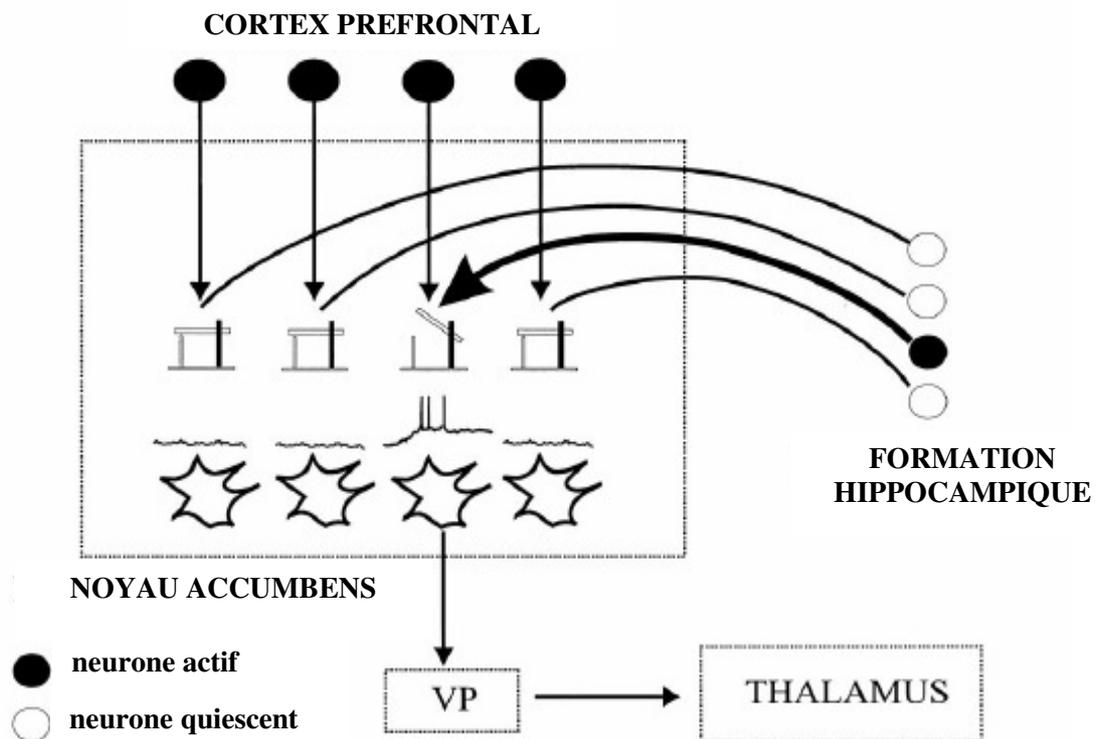
De manière intéressante, des données récentes ont montré que les afférences monosynaptiques issues du CPF et de l'hippocampe convergent sur les mêmes neurones de projection du Nacc suggérant une intégration spatio-temporelle unique des informations préfrontales et hippocampiques (French et Totterdell, 2002). Ces interactions fonctionnelles ont été démontrées par des études d'électrophysiologie intracellulaire *in vivo* menées chez le rat.

Les neurones du Nacc présentent un potentiel de membrane biphasique alternant entre un état hyperpolarisé et un état dépolarisé susceptible de déclencher des potentiels d'action. Certains

travaux ont montré que les afférences issues de la formation hippocampique sont impliquées dans le maintien de cet état bistable et plus particulièrement dans la dépolarisation des neurones du Nacc. Ainsi, des travaux ont montré que la stimulation électrique du fornix induit une dépolarisation des neurones du Nacc. Au contraire, l'injection d'un anesthésique local dans le fornix induit une suppression réversible de l'état bistable. D'autre part, la stimulation des afférences issues du CPF évoque seulement une réponse excitatrice brève qui induit avec une faible probabilité une décharge des neurones du Nacc. En revanche, la stimulation des afférences préfrontales peut déclencher des potentiels d'action au niveau des neurones du Nacc lorsqu'elle est précédée par une stimulation des afférences issues de la formation hippocampique. Ainsi, il apparaît que les projections hippocampiques permettent de favoriser la transition d'un état bistable vers un état dépolarisé pendant lequel les informations excitatrices du CPF sont capables d'induire une décharge des neurones du Nacc. Ainsi, on peut considérer que les informations issues de la formation hippocampique agissent comme une vanne dont l'ouverture autorise la transmission des informations issues du CPF vers les ganglions de la base permettant ainsi la réalisation d'un acte moteur dirigé vers un objectif spécifique et relié au contexte (**Figure 12**).

## 2. Facilitation amygdalienne de la transmission des informations du CPF

Par ailleurs, certains travaux ont montré que l'amygdale et plus particulièrement le noyau basolatéral pouvait également jouer ce rôle de vanne (Moore et Grace, 1996). En effet, la stimulation électrique du noyau basolatéral de l'amygdale induit une dépolarisation brève des neurones du Nacc et la stimulation des afférences préfrontales facilite la probabilité de décharge des neurones du Nacc si elle est précédée par une stimulation de l'amygdale. Dans la mesure où le recrutement du noyau basolatéral de l'amygdale est associé à des stimuli reliés à l'état émotionnel, il a été proposé que l'amygdale autorise la transmission d'informations basées sur leur valence affective.



**Figure 12 : Facilitation hippocampique de la transmission des informations issues du cortex préfrontal via la modulation de l'activité neuronale du noyau accumbens (Adapté de Grace, 2000).**

Les neurones préfrontaux spontanément actifs (cercles noirs) envoient des projections excitatrices sur chacun des quatre neurones du Nacc. Cependant, les afférences actives issues de la formation hippocampique (représentées par un cercle noir et une flèche noire épaisse) permettent à un seul neurone du Nacc d'entrer dans un état dépolarié. Seul ce neurone dépolarié est capable de permettre la transmission des informations préfrontales vers le pallidum ventral (VP) et vers le système thalamocortical. La formation hippocampique agit donc comme une vanne dans le Nacc autorisant la transmission de certaines informations spécifiques provenant du CPF.

### 3. Modélisation de l'intégration des informations au niveau du Nacc

Dans des conditions normales, un individu peut entreprendre une action comportementale dans un contexte spécifique grâce à une stratégie adaptée et sélectionnée par le CPF. La stratégie la plus efficace est ensuite sélectionnée dans le Nacc via les effets facilitateurs des afférences issues de la formation hippocampique et de l'amygdale. La formation hippocampique sélectionne les informations préfrontales en fonction du contexte présent et des expériences passées. Lorsqu'un stimulus avec une forte valence affective survient (une situation effrayante par exemple), l'influence de l'amygdale devient prépondérante et favorise la mise en place d'une réponse comportementale rapide. La stratégie motrice qui est alors

sélectionnée par ces interactions est ensuite transmise via le pallidum ventral au thalamus qui réalise une boucle sur le CPF mais aussi sur le cortex prémoteur permettant ainsi l'exécution de la réponse comportementale et en particulier des aspects moteurs de cette réponse (**Figure 13**).

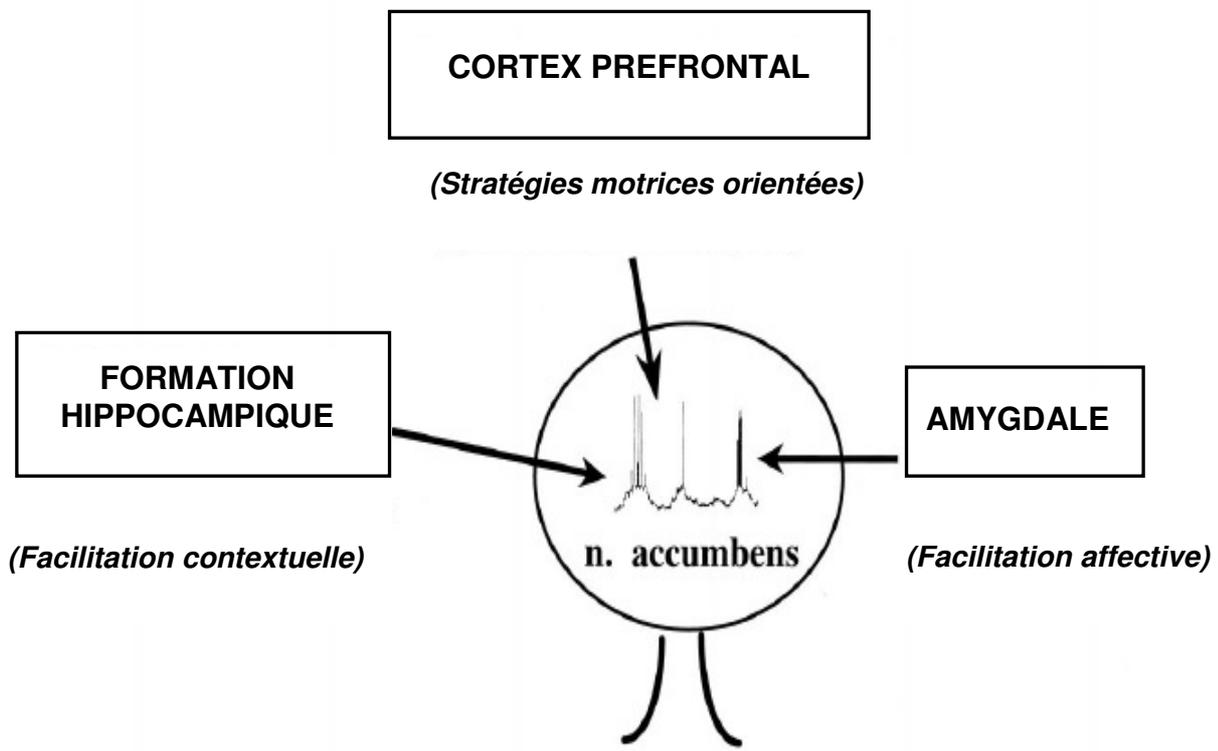
## **D. INTERACTIONS ENTRE LES BOUCLES PREFRONTO-HIPPOCAMPO-ACCUMBALES ET LA DOPAMINE**

### 1. Modulation dopaminergique au niveau de la formation hippocampique

L'innervation dopaminergique de la formation hippocampique qui provient de l'ATV et de la partie médiane de la SNc est limitée à CA1 et au subiculum, deux régions qui ont des connexions privilégiées avec le CPF et le Nacc. Des études électrophysiologiques réalisées *in vitro* ont montré que la DA peut moduler de façon durable l'excitabilité des neurones pyramidaux de CA1 et du subiculum (Gribkoff et Ashe, 1984). D'autre part, il a été montré que la DA inhibe la réponse des neurones de CA1 à la stimulation excitatrice de la voie perforante, suggérant que la DA contrôle la principale source d'informations sensorielles de la formation hippocampique.

### 2. Modulation dopaminergique au niveau du cortex préfrontal

La transmission dopaminergique mésocorticale joue un rôle essentiel dans les fonctions cognitives associées au CPF (Williams et Goldman-Rakic, 1995). Néanmoins, l'influence de la DA sur l'activité des neurones pyramidaux est assez controversée (Pour revue : Tzschentke et al., 2001). De nombreuses études électrophysiologiques ont montré que l'application locale de DA dans le CPF ou la stimulation chimique ou électrique de l'ATV inhibe l'activité électrique des neurones pyramidaux du CPF (Thierry et al., 1986 ; Godbout et al., 1991). Cette modulation inhibitrice de la DA pourrait s'expliquer par une action directe de la DA sur les neurones pyramidaux (Gulledge et Jaffe, 1998), mais aussi par une action excitatrice indirecte de la DA sur les neurones GABAergiques qui, en retour, inhibent les neurones pyramidaux (Retaux et al., 1991). Cependant, l'action inhibitrice de la DA reste discutée puisque certains auteurs ont suggéré que les effets de la DA seraient dépendants de la polarité des neurones post-synaptiques (Cepeda et al., 1998), mais aussi du site d'action de la DA sur l'axe somato-dendritique (Yang et Seamens, 1996). Néanmoins, l'ensemble de ces données suggèrent que la transmission dopaminergique mésocorticale pourrait contribuer à l'intégration spatiale de certaines afférences au CPF (Piro et al., 1992).



**Réponse comportementale motrice facilitée par le contexte et la valence affective des stimuli**

**Figure 13 : Implication du Nacc dans la convergence des informations issues du cortex préfrontal, de la formation hippocampique et de l'amygdale et dans la mise en place de réponses adaptées (Adapté de Grace, 2000).**

Dans ce modèle, le CPF favorise l'exécution de diverses stratégies motrices nécessaires à la réalisation de comportements dirigés vers un objectif spécifique. L'exécution de cette stratégie est réalisée grâce à la facilitation hippocampique de la transmission des informations sélectionnées par le CPF au sein du Nacc si la stratégie est appropriée au contexte présent. Cependant, si un stimulus avec une forte valeur affective survient, les informations sélectionnées par l'amygdale au sein du Nacc sont prédominantes par rapport à celles qui sont sélectionnées par les afférences hippocampiques et assurent la mise en place de réponses comportementales adaptées, même si elles ne sont pas congruentes avec le contexte présent.

La transmission dopaminergique mésocorticale intervient également dans la modulation des neurones pyramidaux par les projections glutamatergiques issues de la formation hippocampique. En effet, des études morphologiques ont montré que les terminaisons dopaminergiques et hippocampiques sont fréquemment apposées, même si elles n'établissent pas de contacts synaptiques sur des épines dendritiques communes (Carr et Sesack, 1996). Une interaction fonctionnelle entre la transmission dopaminergique mésocorticale et les afférences hippocampiques a été montrée par des approches électrophysiologiques. En effet, les réponses excitatrices des neurones pyramidaux évoquées par des stimulations de la formation hippocampique sont supprimées par l'activation de la transmission dopaminergique mésocorticale (Jay et al., 1995).

### 3. Modulation dopaminergique au niveau du noyau accumbens

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que la transmission des informations préfrontales nécessaires à la réalisation d'une action comportementale était modulée par l'activité des afférences issues de la formation hippocampique au niveau des neurones du Nacc. L'innervation dopaminergique dense reçue par le Nacc permettrait de réguler ces interactions fonctionnelles. En effet, les réponses excitatrices des neurones de projection du Nacc évoquées par la stimulation des afférences hippocampiques sont inhibées par l'application locale de DA ou par la stimulation électrique de l'ATV (Yang et Mogensen, 1984). Plus précisément, des études électrophysiologiques récentes ont montré que la libération tonique de DA facilite la transmission des informations préfrontales sans affecter la transmission des informations hippocampiques (Goto et Grace, 2005). L'effet de la libération tonique de DA sur l'excitabilité des neurones épineux moyens du Nacc serait dépendant de la polarité du neurone (Yang et Seamens, 1996). En revanche, la libération phasique de DA facilite spécifiquement la transmission des informations hippocampiques (Goto et Grace, 2005). Ces données suggèrent que la dynamique de la libération de DA jouerait un rôle majeur dans la régulation de la balance entre l'intégration des afférences préfrontales et hippocampiques sur l'activité des neurones du Nacc.

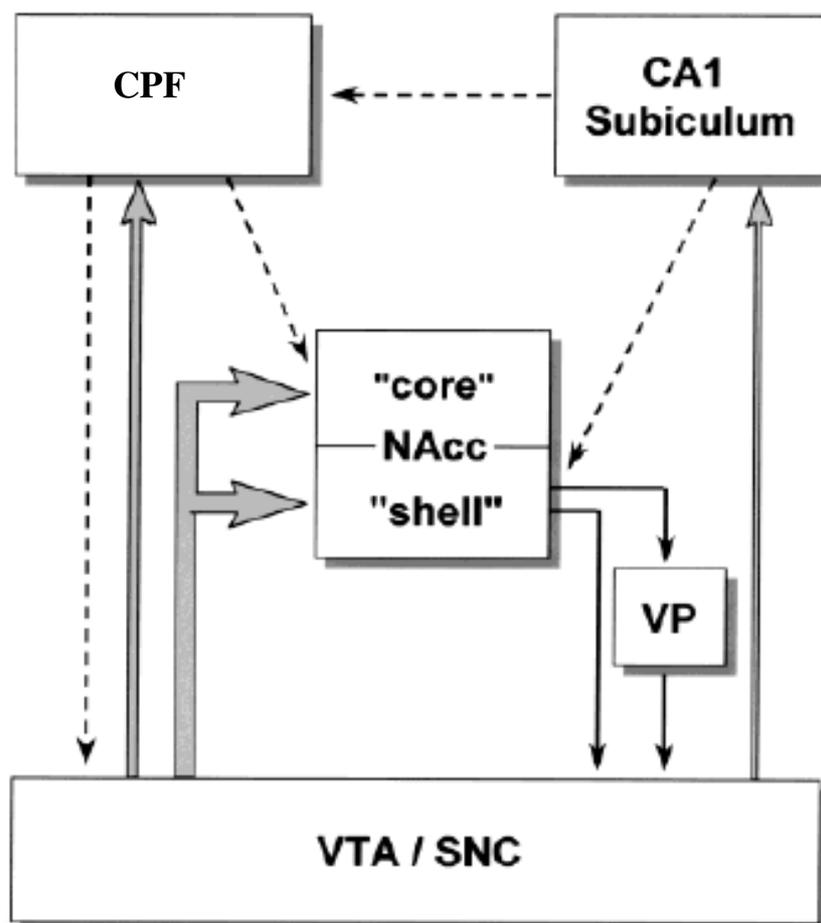
### 4. Modulation de l'activité dopaminergique par le cortex préfrontal et la formation hippocampique

De manière intéressante, le CPF et la formation hippocampique sont capables de moduler l'activité des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques au niveau des corps cellulaires grâce à des boucles directes et indirectes. Ainsi, la stimulation des neurones pyramidaux du

CPF induit une augmentation de la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV grâce aux projections excitatrices directes du CPF sur l'ATV (Thierry et al., 1979). L'ATV et la SNc ne reçoivent pas d'afférences directes issues de la formation hippocampique, mais les projections hippocampiques issues de CA1 et du subiculum vers le Nacc pourraient contribuer à moduler l'activité des neurones mésencéphaliques grâce aux voies GABAergiques directes et indirectes entre les neurones du Nacc et les neurones de l'ATV et la SNc (Floresco et al., 2001 ; Lodge et Grace, 2006). D'autre part, les projections excitatrices de la formation hippocampique sur les neurones pyramidaux du CPF qui envoient des afférences à l'ATV et à la SNc pourraient aussi participer à la modulation de l'activité du système dopaminergique mésencéphalique (Jay et al., 1995). Enfin, certains auteurs suggèrent que la stimulation des afférences excitatrices issues du CPF et de la formation hippocampique pourraient augmenter la libération sous-corticale de DA grâce à l'action excitatrice du GLU sur les récepteurs ionotropiques présents au niveau des terminaisons des neurones dopaminergiques (Pour revue : Grace, 1991 ; Moore et al, 1999). Néanmoins, cette hypothèse reste discutée car ces études sont basées sur l'injection de GLU dans le Nacc et ne permettent pas de déterminer si l'augmentation de la libération de DA est due à un effet direct du GLU sur les terminaisons dopaminergiques ou à un effet indirect lié à la stimulation par le GLU des neurones de projection du Nacc qui modulent l'activité des neurones mésencéphaliques de l'ATV et de la SNc (Moghaddam et al., 1991).

### 5. Conclusions

Les données anatomiques et fonctionnelles montrent des interactions réciproques étroites entre la transmission dopaminergique mésocorticolimbique et les boucles préfronto-hippocampo-accumbales nécessaires à la mise en place de stratégies comportementales appropriées à un contexte spécifique (**Figure 14**). Dans la mesure où le GLU et le GABA sont largement impliqués dans ces réseaux neuronaux, il semble que l'intégrité fonctionnelle de ces réseaux repose sur un équilibre subtil des activités de trois neurotransmetteurs principaux : DA, GLU et GABA. Néanmoins, il est important de noter que les réponses comportementales adaptatives sont également régulées par les interactions des autres neurotransmetteurs classiques et des neuropeptides avec les boucles préfronto-hippocampo-accumbales. Finalement, le caractère réciproque des interactions entre ces boucles neuronales et la DA suggère qu'une perturbation localisée au niveau d'un maillon de ces circuits pourrait déstabiliser l'activité de l'ensemble du réseau se traduirait par des déséquilibres fonctionnels variés.



**Figure 14 :** Représentation schématique des relations entre la formation hippocampique, le cortex préfrontal, le noyau accumbens et les neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques (Extrait de Thierry et al, 2000).

Les lignes noires pleines et brisées représentent respectivement les projections GABAergiques et glutamatergiques. Les lignes grises représentent les voies dopaminergiques mésocorticolimbiques.

### **E. IMPLICATIONS POUR L'ETIOPATHOGENIE DE LA SCHIZOPHRENIE**

Les interactions étroites entre le CPF, la formation hippocampique, le Nacc et les neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques ont conduit certains auteurs à proposer que les altérations de la libération de DA dans la schizophrénie ne seraient pas liées à un défaut primaire des neurones dopaminergiques mais serait plutôt consécutive à des anomalies de la régulation de ces mêmes neurones par les régions cortico-limbiques (Grace, 1991 ; Weinberger et Lipska, 1995).

Ainsi, Grace propose en 1991 que des anomalies développementales des régions cortico-limbiques pourraient impliquer une diminution de fonction glutamatergique dans le CPF qui serait responsable d'une diminution de la libération tonique de DA dans le Nacc. Dans son hypothèse, Grace postule que la diminution de la libération de GLU par les afférences corticales pourrait diminuer les capacités de libération des neurones dopaminergiques en agissant directement au niveau des terminaisons. Dans la mesure où l'effet du GLU sur les terminaisons dopaminergiques est encore débattu, il est plus probable que la diminution de la libération de GLU au niveau du mésencéphale induise une diminution de l'activité électrique des neurones de l'ATV et de la SNc et donc de la libération tonique de DA.

Quels que soient les mécanismes impliqués, une diminution persistante de la libération tonique de DA pourrait activer des processus homéostatiques en faveur d'une hypersensibilité du système dopaminergique mésolimbique, permettant ainsi de maintenir une transmission dopaminergique normale dans des conditions de stimulation tonique. Les mécanismes homéostatiques impliqués pourraient inclure une augmentation de la synthèse de DA et/ou du nombre de récepteurs post-synaptiques. Grace propose que les adaptations du système mésolimbique pourraient être à l'origine d'une exacerbation de la transmission dopaminergique dans des conditions de stimulation phasique et qui serait liée à une augmentation de la libération de DA et/ou de la réponse post-synaptique. Ainsi, l'hypothèse de Grace propose suggère que la schizophrénie serait liée à une hyper-réactivité dopaminergique mésolimbique plutôt qu'à une simple augmentation de l'activité dopaminergique. Ce déséquilibre fonctionnel entre les activités dopaminergiques toniques et phasiques pourrait perturber la balance entre l'intégration des informations préfrontales et hippocampiques au niveau du Nacc et conduire à l'émergence des symptômes de la schizophrénie, en particulier des symptômes positifs et cognitifs.

Au niveau cortical, Grace suggère que la diminution de la transmission glutamatergique pourrait favoriser une perturbation de l'homéostasie dopaminergique corticale responsable de certains symptômes négatifs et cognitifs. Néanmoins, la nature précise des anomalies de l'activité de la voie mésocorticale est encore indéterminée.

Dans une perspective plus intégrée, nous avons vu précédemment que la DA était impliquée dans l'acquisition de la pertinence motivationnelle des stimuli et dans l'expérience de la nouveauté. Il est facilement concevable que les perturbations DA associées à la schizophrénie soient reliées à une mauvaise appréciation de la nouveauté et à une mauvaise attribution de la pertinence des stimuli environnementaux et des représentations internes qui seraient responsables des symptômes de la maladie. (Kapur et al., 2005).

La pertinence de ce modèle repose sur le fait qu'il s'appuie pour la première fois sur les deux modes qui gouvernent la transmission dopaminergique et qu'il prend en considération la complexité des interactions entre les différents neurotransmetteurs, notamment la DA et le GLU. Cependant, les connaissances actuelles sur ces interactions chez les patients schizophrènes ne sont pas suffisantes pour valider tous les aspects de ce modèle.

## IV. Modélisation de la schizophrénie chez l'animal

---

### A. INTRODUCTION

Malgré les limites inhérentes à l'utilisation de préparations animales pour l'étude des pathologies psychiatriques, le développement de modèles animaux pertinents constitue une étape primordiale pour appréhender les mécanismes physiopathologiques de ces maladies par des approches invasives qui ne sont pas envisageables chez l'Homme.

En 1969, McKinney et Bunney définissaient 4 critères de validité d'un modèle animal de maladie psychiatrique : la similitude des conditions d'induction, la similitude des états comportementaux, la similitude des mécanismes neurobiologiques et la similitude de réponse aux traitements. Depuis, ces 4 critères ont été repris respectivement sous les noms de validité de construction, validité de phénotype, validité d'expression et validité de prédiction (Lipska and Weinberger, 2000).

Même si l'expérimentation animale ne permet pas d'accéder à l'ensemble de la symptomatologie de la pathologie humaine, il est toutefois possible d'associer certaines anomalies comportementales aux différentes dimensions symptomatiques de la schizophrénie. Ainsi, on considère généralement qu'une hypersensibilité comportementale à des facteurs stressants et à l'administration de psychostimulants chez le rongeur modélise les troubles associés à la dimension positive de la schizophrénie incluant notamment l'agitation psychomotrice et l'hypersensibilité aux agents psychotomimétiques (Arguello et Gogos, 2006). En lien avec le retrait social sévère et l'émoussement affectif observés chez les patients schizophrènes, il est admis que des perturbations des interactions sociales et de l'hédonie chez le rongeur modélisent des troubles associés à la dimension négative de la schizophrénie (Arguello et Gogos, 2006). Enfin, on considère que des altérations des capacités mnésiques, du traitement des informations sensorimotrices et des processus attentionnels miment des anomalies associées à la dimension désorganisée de la schizophrénie (Arguello et Gogos, 2006).

A l'heure actuelle, les modèles animaux disponibles pour étudier la schizophrénie reposent essentiellement sur les deux composantes majeures de la physiopathologie de la maladie, à savoir les troubles neurochimiques impliquant la DA, le GLU et le GABA et les troubles du neurodéveloppement. Dans le cadre de l'étude de ces deux hypothèses neurobiologiques, de nombreux modèles ont été proposés à partir d'approches pharmacologiques,

environnementales et lésionnelles. Par ailleurs, le développement de la biologie moléculaire au cours des deux dernières décennies a permis de proposer de nombreux modèles génétiques construits à partir de la délétion de gènes dont les produits sont impliqués dans le neurodéveloppement et dans la régulation des systèmes de neurotransmission (Pour revue : Geyer et Moghaddam, 2002 ; Lipska et Weinberger, 2000 ; Marcotte et al., 2001 ; O'Tuathaigh et al., 2007).

Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps les principaux modèles animaux disponibles à l'heure actuelle en signalant ceux qui représentent un intérêt particulier pour la poursuite des recherches sur la schizophrénie. Puis, nous présenterons le modèle expérimental choisi dans ce travail en décrivant l'intérêt de ce modèle en termes de validité de construction, de phénotype, d'expression et de prédiction.

## **B. MODELES BASES SUR UNE PERTURBATION DE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE**

### 1. Modèle pharmacologique

*(Pour revue : Seiden, 1993)*

L'observation des effets psychotomimétiques induits par la consommation de dérivés amphétaminiques chez les sujets sains a conduit certains auteurs à proposer que l'administration de ces substances psycho-actives chez le rongeur pourrait représenter un modèle d'étude pour la schizophrénie. En effet, l'hyperactivité locomotrice et les stéréotypies induites chez le rongeur par l'administration d'amphétamine sont souvent associées à la dimension positive de la schizophrénie (Seiden, 1993 ; Arguello et Gogos, 2006). Par ailleurs, des déficits cognitifs ont été observés chez les animaux qui ont reçu une injection d'amphétamine puisqu'ils montrent des troubles du traitement des informations sensorimotrices révélés dans le test d'inhibition du réflexe de sursaut\* (Swerdlow et Geyer, 1998) et dans des protocoles d'inhibition latente\* (Weiner et al., 1988). Enfin, ces troubles comportementaux sont améliorés par des traitements NL (Pijnenburg et al., 1975), ce qui a conduit de nombreuses équipes à utiliser ce modèle pour étudier l'efficacité de molécules en développement pour le traitement de la schizophrénie.

Néanmoins, plusieurs limitations à l'utilisation de ce modèle peuvent être émises. En effet, l'amphétamine ne semble pas mimer les déficits négatifs de la schizophrénie. D'ailleurs, les animaux présentent un comportement social normal (Sams-Dodd, 1998). Par ailleurs,

l'injection aigue d'amphétamine ne peut pas reproduire l'ensemble des anomalies structurales et fonctionnelles retrouvées dans le cerveau des patients schizophrènes.

## 2. Modèles génétiques

(Pour revue : Gainetdinov et al., 2001 ; Viggiano et al., 2003)

Les modèles génétiques proposés à partir de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie ont été réalisés à partir de la délétion de gènes dont les produits sont impliqués dans la synthèse, la recapture, la dégradation et dans la réception de la DA.

### *a) Altérations de la synthèse de dopamine*

Les souris présentant une inactivation du gène codant pour la TH au niveau des neurones dopaminergiques sont aphagiques et hypoactives. Elles meurent en 3 à 4 semaines si un traitement de substitution à la L-DOPA n'est pas administré quotidiennement (Zhou et Palmiter, 1995 ; Kim et al., 2000). Au niveau comportemental, ces souris présentent une hypersensibilité à la DA qui se traduit par une hyper-réactivité locomotrice induite par la L-DOPA (Kim et al., 2000). Par ailleurs, aucune modification de la réponse locomotrice induite par des antagonistes des récepteurs glutamatergiques n'a été détectée (Chartoff et al., 2005). La faible validité de phénotype comportemental présentée par ce modèle n'est pas en faveur de son utilisation pour étudier la schizophrénie.

### *b) Altérations de la recapture de dopamine*

Dans le cadre de l'hypothèse d'une exacerbation de la libération de DA dans la schizophrénie, les souris déficientes pour le DAT ont été développées. Ces animaux présentent des taux de DA extracellulaires qui sont en permanence supérieurs à ceux des animaux sauvages (Giros et al., 1996). Au niveau comportemental, les souris KO DAT sont hyperactives dans un nouvel environnement et présentent des troubles du sommeil (Giros et al., 1996 ; Spielwoy et al., 2000). Par ailleurs, des déficits cognitifs ont été indentifiés chez les souris KO DAT et incluent des troubles de la mémoire de travail (Gainetdinov et al., 1999) et du traitement des informations sensorimotrices (Ralph et al., 2001). Enfin, les femelles KO DAT présentent des troubles de la lactation et sont incapables de s'occuper de leur progéniture (Giros et al., 1996 ; Bosse et al., 1997). De manière intéressante, certaines anomalies comportementales comme l'hypersensibilité locomotrice et les troubles du traitement des informations sensorimotrices

sont sensiblement améliorées par un traitement NL typique (Spielewoy et al., 2000 ; Ralph et al., 2001).

Malgré sa validité phénotypique et prédictive, les souris KO DAT présentent certaines limitations pour leur utilisation comme modèle expérimental pour la schizophrénie. Tout d'abord, aucune altération du comportement social n'a été identifiée chez les souris KO DAT (Spielewoy et al., 2000). Par ailleurs, les psychostimulants comme l'amphétamine provoquent des effets inhibiteurs paradoxaux chez ces animaux (Giros et al., 1996). Enfin, les études cliniques n'ont jamais rapporté d'association entre le gène codant pour le DAT et la schizophrénie, ni de modification de l'expression du DAT chez les patients schizophrènes (Bodeau-Pean et al., 1995 ; Persico et al., 1997).

#### *c) Altérations de la dégradation de la dopamine*

Les souris qui présentent une délétion du gène codant pour la COMT ne montrent aucune modification de la réactivité locomotrice dans un contexte nouveau ainsi que du traitement des informations sensorimotrices. En revanche, ces souris ont des comportements agressifs et anxieux exacerbés (Gogos et al., 1998).

Les souris présentant une délétion du gène codant pour la MAO-A montrent une augmentation importante du métabolisme de la noradrénaline et de la 5-HT alors que l'augmentation du métabolisme de la DA est plus modérée. Par ailleurs, le trait comportemental marquant de ces souris est l'agressivité alors qu'aucun comportement relatif à la schizophrénie n'a été rapporté (Shih et al., 1999 ; Vishnivetskaya et al., 2007).

Les souris KO MAO-B ne présentent aucune modification du métabolisme des monoamines alors que les taux de phénylétylamine sont augmentés par rapport aux souris sauvages (Shih et al., 1999). Aucun comportement relatif à la schizophrénie ni même de l'agressivité n'a été identifié chez ces souris (Lee et al., 2004).

#### *d) Altération des récepteurs dopaminergiques*

Des souris déficientes pour l'ensemble des récepteurs dopaminergiques ont été développées. De façon surprenante, toutes ces lignées de souris sont viables. Au niveau anatomique, seules les souris KO D<sub>1</sub> présentent des modifications morphologiques qui se caractérisent notamment par une diminution de 30 % du poids et de la taille du cerveau (Drago et al., 1998). Au niveau comportemental, les résultats obtenus sont très différents selon les récepteurs ciblés et ne sont pas toujours consensuels. Pour résumer, les souris KO D<sub>1</sub> et les

souris KO D<sub>3</sub> présentent une légère hyperactivité motrice lors d'une exposition à un nouvel environnement (Xu et al., 1994 ; Accili et al., 1996), alors que les souris KO D<sub>2</sub> et D<sub>4</sub> sont plutôt hypoactives (Baik et al., 1995 ; Dulawa et al., 1999). Par ailleurs, l'effet des psychostimulants n'a été évalué que chez les souris KO D<sub>4</sub> qui présentent une hypersensibilité aux effets locomoteurs de l'amphétamine (Rubinstein et al., 1997). L'exploration du comportement social de l'ensemble des lignées n'a révélé aucune anomalie. Par ailleurs, ces lignées transgéniques ont été évaluées sur le plan cognitif et seules les souris KO D<sub>2</sub> présentent des troubles du traitement des informations sensorimotrice (Ralph et al., 1999). Cette variabilité phénotypique entre les lignées pourrait s'expliquer par la distribution anatomique spécifique de chaque type de récepteurs. En effet, les régions cérébrales affectées par la délétion d'un type de récepteurs seraient variables selon le récepteur ciblé. L'ensemble de ces données montre la faible pertinence de ces modèles pour l'étude de la schizophrénie.

## **C. MODELES BASES SUR UNE PERTURBATION DE LA NEUROTRANSMISSION GLUTAMATERGIQUE**

### **1. Modèles pharmacologiques**

*(Pour revue : Mouri et al., 2007)*

La consommation de certains psychotropes hallucinogènes tels que la kétamine, le MK-801 ou la phencyclidine (PCP) qui partagent la caractéristique d'être des antagonistes non compétitifs des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), provoque des psychoses schizophréniques chez les individus sains et déclenchent des symptômes psychotiques chez les patients schizophrènes en rémission (Javitt et Zukin, 1991 ; Newcomer et al., 1999). Cette observation a conduit de nombreuses équipes à utiliser ces drogues et plus particulièrement la PCP, pour la modélisation de la schizophrénie chez le rongeur. En effet, l'administration subchronique de PCP chez le rat induit des troubles apparentés à la dimension positive avec une hyperactivité locomotrice et des comportements stéréotypés (Castellani et al., 1981 ; Sturgeon et al., 1982), des déficits apparentés à la dimension négative qui se traduisent par une diminution des interactions sociales (Sams-Dodd, 1998). De plus, des altérations cognitives ont été détectées dans des tests impliquant les capacités mnésiques (Grayson et al., 2007) et le traitement des informations sensorimotrices (Egerton et al., 2004 ; Geyer et al., 2001). Par ailleurs, un traitement chronique à la PCP favorise l'émergence de certaines modifications neurobiologiques subtiles retrouvées dans la schizophrénie, incluant une diminution des neurones GABAergiques exprimant la parvalbumine au niveau de

l'hippocampe et une diminution des taux d'ARNm codant pour le Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) dans de nombreuses régions cérébrales (Abdul-Monim et al., 2007). Enfin, les NL atypiques sont beaucoup plus efficaces que les NL typiques dans l'amélioration des troubles comportementaux induits par la PCP (Corbett et al., 1995 ; Swerdlow et Geyer, 1998). Cet effet spécifique des NL atypiques pourrait s'expliquer par leur action privilégiée sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, mais la nature des mécanismes impliqués dans cette interaction entre la 5-HT et le GLU restent encore inconnus. Malgré le phénotype pertinent présenté par ce type de modèle pharmacologique, l'injection subchronique de PCP s'appuie seulement sur une partie des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'émergence de la schizophrénie et ne prend pas en compte le caractère évolutif de la maladie.

## 2. Modèles génétiques

(Pour revue : Gainetdinov et al., 2001 ; Viggiano et al., 2003 ; Robertson et al., 2006)

Les modèles génétiques ciblant le système glutamatergique se sont principalement focalisés sur les différentes sous-unités des récepteurs NMDA. En effet, il s'agit de complexes hétérotrimériques composés de sous-unités NR1 avec au moins une sous-unité NR2.

### *a) La sous-unité NR1 des récepteurs NMDA*

Contrairement aux souris KO pour le gène codant pour la sous-unité NR1, les souris knock-down (KD) qui présentent une diminution sévère de l'expression de cette sous-unité survivent jusqu'à l'âge adulte (Mohn et al., 1999). Les souris KD NR1 présentent des anomalies comportementales similaires à celles observées chez les rats qui ont reçu une injection de PCP, puisqu'elles montrent une augmentation de l'activité locomotrice et des stéréotypies en réponse à un nouvel environnement (Mohn et al., 1999). Par ailleurs, des déficits des interactions sociales et des troubles du comportement sexuel ont été détectés chez les souris KD NR1. De manière intéressante, l'ensemble de ces troubles est corrigé par l'administration de NL typiques et atypiques, même si la clozapine semble avoir une meilleure efficacité (Mohn et al., 1999). Enfin, des études neurochimiques réalisées dans des conditions basales au niveau du striatum ont révélé des taux tissulaires et extracellulaires de DA comparables à ceux des souris sauvages (Mohn et al., 1999). Bien que la caractérisation phénotypique et neurobiologique de ces souris soit encore incomplète, les souris KD NR1 représente un modèle potentiellement intéressant pour étudier la physiopathologie de la schizophrénie.

*b) La sous-unité NR2A des récepteurs NMDA*

Les souris déficientes pour le gène codant pour la sous-unité NR2A des récepteurs NMDA montrent une augmentation de la réponse locomotrice à l'exposition à un nouvel environnement associée à des déficits cognitifs dans une tâche d'apprentissage spatial (Miyamoto et al., 2001). Ces anomalies comportementales sont corrigées par un traitement NL typique et atypique (Miyamoto et al., 2001). Par ailleurs, des études neurochimiques préliminaires ont montré une augmentation modérée du métabolisme de la DA et de la 5-HT dans le CPF et le striatum des souris KO NR2A (Miyamoto et al., 2001). Enfin, la libération de DA évoquée par l'administration de NMDA sur des coupes striatales est augmentée, alors que la libération de DA induite par le GABA est fortement diminuée (Miyamoto et al., 2001). Ces résultats montrent la nécessité de poursuivre l'étude comportementale et neurochimique des souris KO NR2A pour évaluer le potentiel de ce modèle dans le cadre de la compréhension et du traitement de la schizophrénie.

**D. MODELES BASES SUR UNE PERTURBATION DE LA NEUROTRANSMISSION GABAERGIQUE**

Dans le cerveau adulte, la reeline est co-exprimée et libérée avec le GABA au niveau des interneurons GABAergiques corticaux (Pappas et al., 2001). Dans des conditions physiologiques, la reeline module notamment l'activité et la plasticité des neurones corticaux (Weeber et al., 2002). Par ailleurs, il a été montré que des altérations de l'expression de la reeline peuvent modifier la fonction GABAergique. Par exemple, les souris hétérozygotes pour le gène codant pour la reeline montrent au niveau du CPF une diminution de l'expression de l'ARNm codant pour la glutamate décarboxylase (GAD67), l'enzyme limitante de la biosynthèse du GABA (Liu et al., 2001). Dans la mesure où il a été proposé une diminution de la fonction GABAergique dans la schizophrénie, le phénotype des souris hétérozygotes pour la protéine reeline a été caractérisé. Au niveau comportemental, ces souris présentent une hypersensibilité locomotrice induite par le MK-801, associée à des déficits cognitifs incluant des troubles du traitement des informations sensorimotrices et des altérations de l'apprentissage olfactif (Fatemi, 2005 ; Larson et al., 2003). Au niveau neurochimique, ces souris présentent des altérations de la voie dopaminergique mésolimbique incluant une diminution de l'expression de l'ARNm codant pour le récepteur D<sub>2</sub> et une augmentation de l'expression de l'ARNm codant pour le récepteur D<sub>3</sub>, alors qu'il n'y a pas de modification au niveau de la voie mésostriée (Ballmaier et al., 2002). Enfin, des études

neuro-anatomiques ont révélé une diminution de la densité des épines dendritiques des neurones pyramidaux du CPF et de l'hippocampe (Liu et al., 2001). Ainsi, ces souris présentent un phénotype comportemental, neurochimique et anatomique comparable à celui décrit chez les patients schizophrènes. Néanmoins, la validité de ce modèle est remise en question par des résultats contradictoires publiés récemment et qui ont montré un profil comportemental des souris hétérozygotes similaire à celui des souris sauvages (Podhorna et Didriksen, 2004 ; Kruegger et al., 2006).

## **E. MODELES BASES SUR UNE PERTURBATION PRECOCE DU DEVELOPPEMENT CEREBRAL**

### 1. Modèles génétiques

#### *a) Les souris transgéniques NCAM*

Les Neural Cell Adhesion Molecules (NCAM) sont des glycoprotéines de surface exprimées sur les neurones et les cellules gliales. Elles participent à la régulation de nombreuses fonctions essentielles au développement du cerveau, incluant notamment l'adhésion cellulaire, le contrôle de la croissance des neurites, la migration neuronale et la plasticité synaptique (Kiss et Muller, 2001). Les souris KO NCAM présentent des anomalies comportementales associant des troubles des capacités de mémoire et d'apprentissage spatial (Bukalo et al., 2004), des déficits dans le traitement des informations sensorimotrices (Wood et al., 1998) et une augmentation des comportements agressifs et anxieux (Stork et al., 1997). Au niveau cellulaire, il a été montré chez ces souris une dilatation des ventricules associée à une diminution de la taille du bulbe olfactif (Wood et al., 1998).

Par ailleurs, des auteurs ont caractérisé le phénotype de souris qui surexpriment la région extracellulaire des protéines NCAM correspondant à la la forme inactive de ces protéines. Ces souris, appelées souris NCAM-EC, ne présentent pas de troubles de la fonction motrice mais une hyperactivité locomotrice dans des conditions basales ou en réponse à l'injection d'amphétamine et de MK-801 (Pillai-Nair et al., 2005). Par ailleurs, ces animaux montrent des déficits dans le traitement des informations sensorimotrices qui sont améliorés par la clozapine mais pas par l'halopéridol (Pillai-Nair et al., 2005). Enfin, il a été rapporté des perturbations de l'apprentissage d'un conditionnement dans une situation aversive (Pillai-Nair et al., 2005). Au niveau cellulaire, les souris NCAM-EC présentent une diminution de

l'expression protéique de GAD67 et du transporteur GABA de type 1 au niveau des interneurons GABAergiques corticaux associée à une diminution du nombre des interneurons GABAergiques et des neurones pyramidaux au niveau du CPF (Pillai-Nair et al., 2005).

L'ensemble de ces résultats suggère que l'inhibition de la fonction des protéines NCAM conduit à des anomalies subtiles observées dans la schizophrénie mais un phénotype plus complet doit être envisagé pour apprécier la validité de ces modèles.

*b) Les souris déficientes pour la protéine STOP*

La protéine STOP participe à la stabilisation du cytosquelette microtubulaire neuronal qui détermine la morphologie, le transport neuronal et l'ancrage des composants synaptiques. Il s'agit d'une protéine ubiquitaire qui est hautement exprimée dans l'hippocampe, le système olfactif, l'hypothalamus, le cervelet et le néocortex, à la fois au cours du développement et à l'âge adulte (Andrieux et al., 2002 ; Couegnas et al., 2007). L'analyse du phénotype des souris KO STOP a révélé de nombreux comportements atypiques. En effet, il a été montré une augmentation de l'activité locomotrice spontanée pendant la phase nocturne du cycle circadien (Brun et al., 2005). Ce résultat est à rapprocher de l'activité décrite par Andrieux et al. (2002), caractérisée par des crises de prostration ou d'hyperactivité, souvent sans but apparent et par une désorganisation des séquences de comportement normales. Des études menées par notre équipe ont montré que les souris KO STOP présentent également une sensibilité accrue à des situations stressantes aiguës, telle qu'une simple injection de sérum physiologique ou une exposition à un nouvel environnement (Brun et al., 2005). Par ailleurs, en plus de ces comportements innés, les souris KO STOP montrent une plus grande sensibilité locomotrice aux effets stimulants de l'amphétamine par rapport aux souris sauvages. Enfin, l'activité et la réactivité locomotrice des souris KO STOP sont sensibles à un traitement chronique aux NL typiques. De façon remarquable, la plupart de ces troubles comportementaux n'apparaissent chez la souris KO STOP qu'après la puberté (Begou et al., 2007). De manière intéressante, l'analyse du comportement social montre une certaine indifférence de ces souris à l'égard de leurs congénères (Andrieux et al., 2002). Enfin, des altérations cognitives dans des tests d'apprentissage impliquant la mémoire spatiale et olfactive ont été mises en évidence et sont associées à des troubles du traitement des informations sensorimotrices (Fradley et al., 2005 ; Powell et al., 2007 ; Bouvrais-Veret et al.,

2007). L'ensemble de ces arguments montre que ces souris miment des altérations comportementales associées à la schizophrénie.

Au niveau neurochimique, notre équipe a montré que les taux de base de DA des souris KO STOP ne sont pas modifiés alors que ces animaux présentent une hyper-réactivité dopaminergique mésolimbique en l'absence d'altération de la réactivité de la voie dopaminergique mésostriée (Brun et al., 2005). Ainsi, les altérations de l'efflux de DA affectent le système dopaminergique impliqué dans les processus de récompense et de motivation sans toucher le système dopaminergique impliqué dans le contrôle moteur. Une étude mécanistique nous a permis de montrer que l'hyper-réactivité dopaminergique dans le Nacc est due à une augmentation des capacités de libération chez les souris KO STOP tandis que les mécanismes de recapture sont normaux et les processus d'autorégulation renforcés (Brun et al., 2005). Parallèlement, de nombreux arguments suggèrent des anomalies de la transmission glutamatergique. En effet, certains travaux ont montré que les souris KO STOP présentent des anomalies synaptiques dans l'hippocampe avec une déplétion des vésicules synaptiques dans les synapses glutamatergiques et des défauts de la plasticité synaptique à court et long terme (Andrieux et al., 2002). Par ailleurs, une diminution du métabolisme du glutamate a été observée dans le cerveau des souris KO STOP (Brenner et al., 2007). L'atténuation de la réponse locomotrice à l'injection de MK-801 présentée par ces animaux renforce l'hypothèse d'une hypo-glutamatergie. Par ailleurs, des études comportementales et moléculaires sont en faveur d'anomalies discrètes de la neurotransmission cholinergique qui impliqueraient particulièrement les récepteurs nicotiques (Bouvrais-Veret et al., 2007).

Au niveau ultra-structural, les souris KO-STOP présentent des anomalies comparables à celles retrouvées dans le cerveau des patients schizophrènes incluant une dilatation des ventricules (Powell et al., 2007), associée à une diminution de l'expression de certaines protéines synaptiques comme la synaptophysine, et la spinophiline au niveau de l'hippocampe, du cortex frontal et occipital (Eastwood et al., 2007).

A l'heure actuelle, les données obtenues chez les souris KO STOP témoignent de l'intérêt particulier de ce modèle basé sur des troubles synaptiques pour étudier les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie et pour évaluer de nouveaux agents antipsychotiques. Ces résultats sont d'autant plus pertinents que des travaux récents ont montré une association entre certains polymorphismes alléliques au niveau du gène STOP et la schizophrénie (Shimizu et al., 2006).

*c) Les souris transgéniques DISC1*

De nombreuses études ont montré que le produit du gène DISC1 participe à de nombreuses fonctions impliquées dans le développement cérébral (Pour revue : Roberts, 2007). Plusieurs équipes ont caractérisé le phénotype de plusieurs lignées de souris transgéniques qui présentent une diminution de l'expression de DISC1. De manière intéressante, ces souris présentent de nombreuses anomalies comportementales associées aux troubles de la schizophrénie. En effet, on retrouve une hyperactivité locomotrice dans un nouvel environnement, des déficits du traitement des informations sensorimotrices et des altérations des interactions sociales (Pletnikov et al., 2007 ; Hikida et al., 2007 ; Clapcote et al., 2007). Par ailleurs, ces troubles comportementaux sont associés à des anomalies cellulaires caractérisées par un élargissement des ventricules, une modification de la croissance neuritique des neurones corticaux et une diminution du nombre d'interneurones GABAergiques corticaux (Pletnikov et al., 2007 ; Hikida et al., 2007). Ainsi, le phénotype des souris présentant une diminution de l'expression de DISC1 ressemble à celui des souris KO STOP et suggère que des perturbations de l'expression de certaines protéines du cytosquelette chez l'animal pourraient représenter des approches très pertinentes pour modéliser les troubles de la schizophrénie.

## 2. Modèles de perturbation de la gestation

*a) Modèles de complications obstétricales*

*(Pour revue : Boksa, 2004)*

Des modèles animaux du diabète pendant la gestation ont été largement utilisés pour étudier les conséquences d'une hyperglycémie maternelle sur le fœtus au niveau tératogène, cardiovasculaire, respiratoire et rénal. Les rares études qui se sont focalisées sur l'impact d'une hyperglycémie sur le fonctionnement cérébral ont montré que les rats dont la mère souffrait d'un diabète expérimental induit par l'administration de streptozocine, présentaient une hyper-réactivité locomotrice induite par des situations stressantes (Ramanathan et al., 2000) associée à une augmentation des taux de DA et de noradrénaline dans le thalamus (Plagemann et al., 1998). Néanmoins, ces animaux ont un comportement social normal.

Chez le rat, la naissance par césarienne associée à une période d'anoxie provoque à l'âge adulte une hypersensibilité locomotrice en réponse à des conditions stressantes et à l'injection d'amphétamine (Brake et al., 1997b ; El-Khodor et Boksa, 1998). Ces anomalies comportementales sont associées à une perturbation des taux de base de DA dans le CPF et le

Nacc ainsi qu'à une hyper-réactivité dopaminergique mésolimbique dans des conditions stressantes répétées (Brake et al., 1997a ; El-Khodori et Boksa, 1997).

Bien que ces données confirment l'impact d'une perturbation du développement *in utero* dans l'émergence tardive de troubles comportementaux, les validités phénotypiques et d'expression de ces modèles sont encore limitées.

*b) Modèles d'infection au cours de la gestation*

En accord avec les observations cliniques, certaines équipes ont choisi d'évaluer les conséquences directes d'une infection virale au cours de la gestation sur le profil comportemental et anatomique de la descendance. Un des modèles les plus pertinents repose sur l'inoculation du virus grippal au 9<sup>ème</sup> jour de gestation chez la souris. Les animaux issus de la portée présentent des déficits d'exploration, une diminution des interactions sociales et des déficits du traitement des informations sensorimotrices (Shi et al., 2003). Ces anomalies sont associées à des perturbations cellulaires et moléculaires puisque ces souris présentent une diminution de l'épaisseur du cortex et de l'hippocampe, une diminution de l'expression protéique de la reeline et des altérations de l'expression de gènes impliqués dans le développement cérébral (Fatemi et al., 1999, 2005).

Dans la mesure où l'émergence tardive de troubles psychiatriques pourrait être liée indirectement à une infection virale au cours de la grossesse en raison de la réponse immunitaire maternelle, certains auteurs ont injecté chez la rate ou la souris gestante de l'acide polyribonuclease-polyribocytidilique, un ARN double sens synthétique utilisé pour mimer une exposition virale et provoquer l'activation d'une réponse immunitaire. De manière très intéressante, les animaux issus de la portée présentent une hypersensibilité locomotrice aux effets stimulants de l'amphétamine et du MK-801, des troubles cognitifs incluant des altérations des capacités mnésiques et des troubles du traitement des informations sensorimotrices (Zuckerman et Weiner, 2005 ; Ozawa et al., 2006). Par ailleurs, ces anomalies comportementales émergent seulement à l'âge adulte et certaines sont améliorées par un traitement subchronique à la clozapine mais pas à l'halopéridol (Zuckerman et al., 2003 ; Ozawa et al., 2006). Enfin, des altérations de l'activité dopaminergique ont été détectées puisque les animaux dont la mère a développé une réaction immunitaire montrent une augmentation du métabolisme de la DA dans le striatum associée à une diminution de la liaison d'un radioligand au récepteur D<sub>2</sub>. (Ozawa et al., 2006). Ces résultats très

encourageants sont en faveur de l'utilisation de ces types de modèles expérimentaux dans le cadre de l'étude de la schizophrénie.

*c) Modèles de malnutrition au cours de la gestation*

Les modèles animaux de malnutrition chez la rate gestante sont connus pour induire des modifications irréversibles du développement cérébral en affectant la neurogénèse, la migration et la différenciation cellulaire (pour revue : Morgane et al., 1993). Ces anomalies développementales induites par la malnutrition maternelle conduisent à une perturbation de l'activité de plusieurs neurotransmetteurs dont la DA et la 5-HT (Mokler et al., 2007). Par ailleurs, les animaux issus d'une portée dont la mère a souffert de malnutrition pendant la gestation présentent de nombreuses perturbations cognitives, notamment au niveau des capacités d'apprentissage (Tonkiss et Galler, 1990 ; Almeida et al., 1996a). Le phénotype comportemental de ces animaux est également caractérisé par une diminution des interactions sociales et une sensibilisation accrue aux effets de la cocaïne (Almeida et al., 1996b ; Shultz et al., 1999). En dépit du parallèle qui existe entre le phénotype de ces animaux et celui des patients schizophrènes, il est important de noter que les anomalies morphologiques présentées par les modèles animaux sont beaucoup plus sévères que celles retrouvées dans la pathologie humaine et que les troubles comportementaux sont très variables et ne font pas l'objet d'un consensus.

Récemment, plusieurs équipes ont étudié un modèle de carence nutritionnelle plus subtil, basé sur la privation transitoire en vitamine D pendant la gestation. L'analyse phénotypique de la descendance révèle des troubles comportementaux incluant une hyper-réactivité locomotrice au MK-801 atténuée par un traitement à l'halopéridol (Kesby et al., 2006 ; O'Loan et al., 2007), un déficit du traitement des informations sensorimotrices (Becker et al., 2005 ; Palmer et al., 2004) et des troubles de la mémoire et des capacités d'apprentissage (Becker et al., 2005). Par ailleurs, ces animaux présentent des modifications anatomiques du cerveau comparables à celles décrites chez les patients schizophrènes (élargissement des ventricules, diminution de l'épaisseur corticale). Il s'agit donc d'un modèle très prometteur qui nécessite un phénotypage plus complet.

*d) Modèle de perturbation prénatale de la neurogénèse*

Des troubles précoces du développement cérébral peuvent également être modélisés en réalisant une interruption transitoire de la prolifération cellulaire par l'injection d'un agent

antimitotique, l'acétate de méthylazoxymethanol (MAM), au 17<sup>ème</sup> jour de la gestation de la rate. L'étude phénotypique de la descendance a été réalisée récemment et a révélé de nombreuses anomalies comportementales associées aux différentes dimensions symptomatiques de la maladie. En effet, les rats MAM présentent une exacerbation de la réponse locomotrice en réponse à l'exposition à un nouvel environnement ou à l'injection de sérum physiologique, d'amphétamine, de MK-801 et de PCP (Flagstad et al., 2004 ; Penschuck et al., 2005 ; Le Pen et al., 2006 ; Moore et al., 2006 ; Léna et al., 2007). En cohérence avec la dimension négative de la pathologie humaine, les animaux MAM montrent une diminution sévère des interactions sociales (Flagstad et al., 2004 ; Le Pen et al., 2006). Par ailleurs, de nombreuses perturbations cognitives ont été rapportées et incluent des déficits de mémoire, des troubles de l'attention et des perturbations du traitement des informations sensorimotrices (Gourevitch et al., 2004 ; Flagstad et al., 2005 ; Le Pen et al., 2006 ; Moore et al., 2006 ; Featherstone et al., 2007). De manière similaire à l'histoire naturelle de la schizophrénie, les anomalies associées à la dimension positive n'apparaissent qu'après la puberté alors que les anomalies associées à la dimension négative sont déjà présentes chez les animaux juvéniles (Le Pen et al., 2006 ; Moore et al., 2006). Au niveau moléculaire, les rats MAM présentent une diminution des taux de base de DA dans le Nacc associée à une exacerbation de la libération de DA évoquée par l'injection d'amphétamine (Flagstad et al., 2004). Par ailleurs, il a été rapporté des anomalies de l'activité des neurones pyramidaux du CPF dans des conditions basales et en réponse à la libération de DA (Lavin et al., 2005 ; Goto et Grace, 2006). Des anomalies de la sécrétion de plusieurs facteurs neurotrophiques ont également été décrites chez les rats MAM (Fiore et al., 2004). L'étude morphologique du cerveau des animaux MAM a révélé plusieurs perturbations cellulaires proches de celles décrites dans la schizophrénie. En effet, on retrouve une légère diminution du volume du CPF, de l'hippocampe et du Nacc associée à des anomalies cytoarchitectoniques principalement au niveau du CPF et de l'hippocampe (Gourevitch et al., 2004 ; Flagstad et al., 2004 ; Penschuck et al., 2005 ; Le Pen et al., 2006 ; Moore et al., 2006). Enfin, une diminution du nombre d'interneurones GABAergiques corticaux a été montrée chez les rats MAM (Penschuck et al., 2005).

L'ensemble de ces résultats montre la pertinence du modèle de perturbation prénatale de la neurogénèse pour l'étude de la schizophrénie. Néanmoins, les études publiées jusqu'à ce jour ont été réalisées sur trois souches différentes de rat, ce qui limite l'interprétation des données.

En effet, il est largement admis qu'une manipulation expérimentale peut conduire à des résultats très variables selon la souche de rat utilisée.

### 3. Modèles psychosociaux

En dehors de la période intra-utérine, des facteurs environnementaux précoces, souvent exogènes, peuvent perturber le développement du cerveau. De nombreuses études précliniques ont cherché à évaluer l'effet d'un stress généré par de tels facteurs sur l'émergence à l'âge adulte de troubles du comportement et du fonctionnement cérébral associés à la schizophrénie.

#### *a) Modèle d'isolement social*

L'isolement prolongé des rongeurs après le sevrage engendre un stress très important en raison du caractère crucial des interactions sociales chez ces animaux. Le profil comportemental des animaux isolés pendant plusieurs semaines révèle une hyper-réactivité locomotrice en réponse à l'exposition à un nouvel environnement (Jones et al., 1992 ; Wilkinson et al., 1994 ; Varty et al., 1999 ; Heidbreder et al., 2000). Une des caractéristiques comportementales de ce modèle repose sur l'apparition de troubles sévères du traitement des informations sensorimotrices qui peuvent être normalisés par l'administration de NL (Geyer et al., 1993 ; Cilia et al., 2001, 2005 ; Day-Wilson et al., 2006 ; Heidbreder et al., 2000). Par ailleurs, les animaux isolés montrent des troubles de la mémoire et de l'apprentissage améliorés par un traitement chronique à la clozapine (Li et al., 2007). Au niveau moléculaire, des travaux ont montré une augmentation du métabolisme de la DA dans le Nacc en réponse à une injection d'amphétamine, associée à une diminution du métabolisme basal de la DA dans le CPF (Hall et al., 1998 ; Heidbreder et al., 2000). Par ailleurs, les animaux isolés présentent une modification de la réactivité des neurones pyramidaux du CPF en réponse à une stimulation de l'ATV (Peters et al., 2005). Au niveau cellulaire, des études neuro-anatomiques ont montré une diminution du volume du CPF (Day-Wilson et al., 2006), associée à une diminution de la densité des épines dendritiques au niveau des neurones pyramidaux du CPF et de l'hippocampe (Silva-Gomez et al., 2003b). En cohérence avec les études *post mortem* réalisées sur les cerveaux de patients schizophrènes, il a été rapporté une diminution de certaines populations de neurones GABAergiques dans l'hippocampe (Harte et al., 2007). Enfin, l'expression de la synaptophysine est diminuée dans le gyrus denté de l'hippocampe des animaux isolés (Varty et al., 1999). Malgré la pertinence phénotypique et

prédictive de ce type de modèle psychosocial, plusieurs travaux ont montré que l'isolement social prolongé induit des troubles sévères de la neurotransmission sérotoninergique associés à des anomalies comportementales proches des symptômes dépressifs et anxieux. (Hall et al., 1998 ; Whitaker-Azmitia et al., 2000 ; Muchimapura et al., 2002, 2003 ; Karim et Arslan, 2000). Dans la mesure où ces troubles comportementaux sont majeurs et sont retrouvés systématiquement dans la littérature, le phénotype des animaux ayant subi un isolement social ne semble pas spécifique de la schizophrénie.

*b) Modèle de séparation maternelle*

Dans le cadre de l'hypothèse d'un effet délétère de facteurs psychosociaux précoces sur l'apparition de troubles psychiatriques, de nombreuses équipes ont étudié le phénotype d'animaux qui ont subi une privation maternelle avant le sevrage. Les protocoles utilisés pour réaliser ce type de modèle sont assez variables et donnent parfois des résultats très différents. Les animaux qui ont subi une privation maternelle unique de 24h au 9<sup>ème</sup> jour de vie post-natal (P9) présentent certaines anomalies comportementales associées à la schizophrénie. En effet, on retrouve une hypersensibilité locomotrice induite par l'apomorphine, un agoniste des récepteurs D<sub>2</sub>, mais aussi des déficits du traitement des informations sensorimotrices (Ellenbroek et al., 1995, 1998). Au niveau moléculaire, ces animaux présentent une augmentation de l'expression de l'ARNm codant pour la TH dans la SN (Rots et al., 1996). Par ailleurs, il a été rapporté une augmentation des taux plasmatiques de base de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), une hormone impliquée dans l'axe corticotrope (Rots et al., 1996). A l'heure actuelle, la caractérisation de ce modèle est encore insuffisante pour juger de sa validité en tant que modèle pour la schizophrénie.

Le modèle de privation maternelle le plus utilisé consiste à séparer quotidiennement les rats de leur mère pendant 3h de P2 à P14. A l'âge adulte, les animaux qui ont subi la privation maternelle ne montrent pas de modification de l'activité motrice circadienne (Vasquez et al., 2005), mais une hypersensibilité locomotrice dans des situations stressantes ou en réponse à l'injection d'amphétamine (Brake et al., 2004). Par ailleurs, ces animaux montrent une sensibilité accrue aux effets renforçants et à la dépendance à la morphine (Vasquez et al., 2005, 2007). Enfin, plusieurs comportements anxieux et pseudo-dépressifs ont été rapportés dans ce modèle (Daniels et al., 2004 ; Vasquez et al., 2005 ; Lee et al., 2007). Au niveau moléculaire, des altérations fonctionnelles de l'activité de la DA et de la 5-HT ont été détectées chez les animaux adultes qui ont subi la privation maternelle. En effet, ils présentent

une augmentation de la libération dans le Nacc de DA induite par le pincement de la queue et par l'injection d'amphétamine (Hall et al., 1999 ; Brake et al., 2004) associée à une diminution de l'expression de l'ARNm du DAT au niveau du Nacc (Brake et al., 2004). Par ailleurs, il a été montré une diminution des taux de base de 5-HT au niveau de l'hippocampe et du CPF associée à une diminution de l'expression de l'ARNm du transporteur de la 5-HT (Daniels et al., 2004 ; Lee et al., 2007). L'ensemble des résultats obtenus avec les modèles psychosociaux montre que des manipulations environnementales précoces conduisent à des troubles comportementaux qui peuvent être associés à la fois aux symptômes de la schizophrénie et de la dépression, suggérant que les troubles psychiatriques pourraient résulter de perturbations primaires communes.

#### 4. Modèles lésionnels

Depuis l'émergence du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie (Weinberger, 1987), de nombreuses équipes ont cherché à modéliser la schizophrénie chez le rongeur en réalisant à l'âge adulte des lésions focalisées de certaines régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie de la maladie avec principalement le CPF, l'amygdale et l'hippocampe (Pour revue : Marcotte et al., 2001). En dépit d'une certaine validité phénotypique et prédictive présentée par ces modèles, la réalisation tardive de ces lésions à l'âge adulte limite fortement la validité de construction de ces modèles. Pour cette raison, ces modèles ne seront pas décrits dans ce chapitre.

En revanche, il a été proposé que la lésion de certaines structures réalisée chez le rat pendant la période critique du développement cérébral pourrait constituer une approche plus appropriée pour l'étude du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie. A nouveau, les structures ciblées par l'approche lésionnelle sont celles qui représentent un intérêt pour l'étude de la schizophrénie, à savoir le CPF, l'amygdale et l'hippocampe.

##### *a) Lésion néonatale du cortex préfrontal*

Les animaux qui ont subi une lésion néonatale excitotoxique du CPF présentent à l'âge adulte une exacerbation de la réponse locomotrice induite par des facteurs stressants et par l'injection d'amphétamine (Flores et al., 1996 ; Schwabe et al., 2006). Par ailleurs, des altérations du comportement social ont été détectées à la fois chez les animaux lésés juvéniles et adultes (Schneider et Koch, 2005b). Enfin, ces animaux présentent à l'âge adulte de nombreux déficits cognitifs incluant des troubles mnésiques et des capacités d'apprentissage

(Schwabe et al., 2004, 2006 ; Schneider et Koch, 2007) et du traitement des informations sensorimotrices (Schwabe et al., 2004 ; Schneider et Koch, 2005a). Au niveau moléculaire, les animaux lésés adultes présentent une augmentation de la sensibilité des neurones du Nacc à des agonistes D<sub>2</sub> (Bennay et al., 2004), associée à une augmentation de la libération de DA et de corticostérone en réponse à un pincement de la queue (Brake et al., 2000). Ces données confirment l'implication majeure d'un trouble du fonctionnement du CPF dans l'émergence des troubles comportementaux associés à la schizophrénie. Néanmoins, ce modèle mérite des recherches plus approfondies pour évaluer sa validité phénotypique et prédictive.

*b) Lésion néonatale de l'amygdale*

Dans la mesure où l'amygdale envoie de nombreuses projections sur le CPF et le Nacc, certaines équipes ont choisi de travailler sur un modèle de lésion néonatale impliquant l'amygdale et plus particulièrement le noyau basolatéral. Les animaux lésés présentent à l'âge adulte une hypersensibilité locomotrice dans des conditions stressantes (Daenen et al., 2001 ; Daenen et al., 2002a ; Diergaarde et al., 2004 ; Wolterink et al., 2001) ou en réponse à l'injection de PCP (Daenen et al., 2003b). Des anomalies du comportement social ont été également rapportées (Daenen et al., 2002b ; Diergaarde et al., 2004, 2005b). Par ailleurs, les animaux lésés présentent des déficits cognitifs incluant des troubles de la mémoire et de l'apprentissage (Diergaarde et al., 2005a) et des perturbations de l'intégration des informations sensorimotrices (Daenen et al., 2003a). Au niveau moléculaire, on observe chez les rats lésés adultes une augmentation du métabolisme de la DA associée à une diminution de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. De manière intéressante, ces anomalies sont spécifiques de la voie mésolimbique (Bouwmeester et al., 2006). Par ailleurs, des études moléculaires ont révélé des perturbations de la densité des récepteurs de la neurotensine, un neuropeptide dont l'expression est altérée dans la schizophrénie (Bouwmeester et al., 2003). Malgré la validité de phénotype et d'expression présentée par ce modèle, plusieurs études ont montré que l'hypersensibilité locomotrice en réponse à des situations stressantes est présente chez les animaux lésés dès la période juvénile (Daenen et al., 2002a ; Wolterink et al., 2001). Cette caractéristique représente une sérieuse limitation à l'utilisation de ce modèle pour l'étude de la schizophrénie.

## **F. LE RAT PORTEUR D'UNE LÉSION NEONATALE DE L'HIPPOCAMPE VENTRAL**

Les données cliniques obtenues chez les patients schizophrènes ont montré l'implication d'une dysconnectivité corticolimbique dans la physiopathologie de la maladie qui pourrait trouver son origine au cours des phases précoces du développement cortical. Dans ce travail, nous avons donc choisi un modèle expérimental validé et reconnu par la communauté scientifique et qui nous paraissait le plus adapté pour reproduire ces déficits subtils dans la connectivité corticolimbique pendant une période critique du développement cortical. Il s'agit d'un modèle réalisé chez le rat et basé sur la lésion néonatale de l'hippocampe ventral.

Dans ce chapitre, nous justifierons le choix de ce modèle en décrivant brièvement le développement du CPF chez le rat et l'influence majeure du GLU dans les principales étapes de ce processus. Puis nous présenterons le modèle expérimental en décrivant son principe et ses caractéristiques phénotypiques au niveau comportemental, cellulaire et moléculaire.

### 1. Le développement du cortex préfrontal chez le rat

#### *a) Développement cytoarchitectonique du cortex préfrontal*

Chez les mammifères, le développement cérébral est caractérisé par différents processus incluant des vagues de prolifération et de différenciation cellulaire associés à des phénomènes subtils qui participent à l'élaboration des réseaux neuronaux en favorisant la croissance neuronale et la formation des synapses. Contrairement à l'Homme chez lequel ces processus se mettent en place dès le stade fœtal et se poursuivent après la naissance, le développement cérébral du rat débute faiblement avant la naissance et les principales étapes surviennent au cours des premières semaines qui suivent la naissance.

De manière schématique, on distingue deux phases principales dans le développement post-natal du CPF chez le rat. La première phase se situe de la naissance jusqu'à P18. Elle est dominée par des phénomènes intenses de différenciation neuronale et de morphogenèse et par la formation progressive des couches corticales (Van Eden et Uylings, 1985). D'autre part, cette période est caractérisée par des changements profonds de la connectivité incluant des processus de synaptogenèse, de croissance axonale et de stabilisation des connexions synaptiques (Nieto-Sampedro et al., 1985). De manière intéressante, c'est pendant la première semaine post-natale que l'organisation topographique des projections dopaminergiques mésocorticales sur les différentes couches du CPF est achevée (Kalsbeek et al., 1988) et que les fibres thalamo-corticales établissent des contacts synaptiques avec les neurones

pyramidaux du CPF (van Eden, 1986). A P18, on considère que les caractéristiques cytoarchitectoniques globales du CPF sont acquises. La deuxième phase du développement du CPF (P18 à P90) se caractérise principalement par une extension volumétrique de la structure associée à des processus de stabilisation synaptique.

Ces données suggèrent que des perturbations développementales précoces du CPF, notamment au cours de la première semaine post-natale, pourraient avoir des conséquences majeures sur l'organisation cellulaire du CPF, sur l'établissement des connexions synaptiques intracorticales et sur la topographie des projections afférentes et efférentes au CPF. De manière intéressante, on considère par analogie ontogénique que la première semaine de vie post-natale chez le rat correspond au deuxième semestre de gestation chez l'Homme (Bayer et al., 1980), considéré comme une période critique dans le développement d'une vulnérabilité à la schizophrénie.

*b) Influence du glutamate dans le développement cortical*

*(Pour revue : Konradi et Heckers, 2003)*

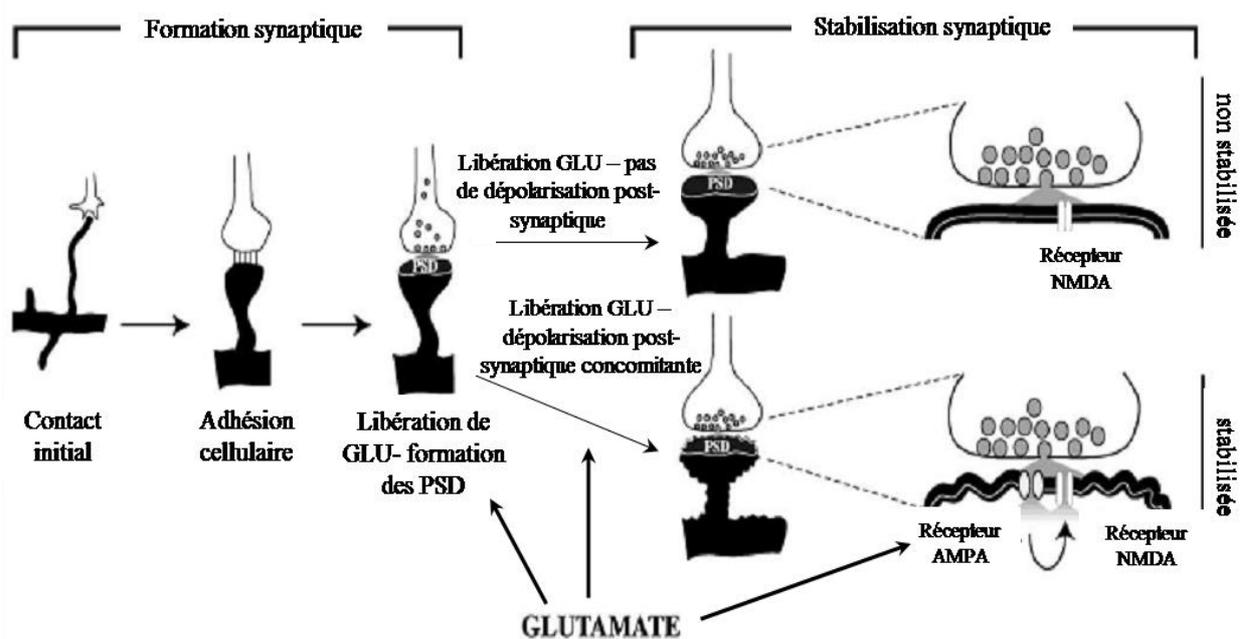
Au cours des phases précoces du développement, les neurones étendent leurs filopodes vers des partenaires présynaptiques avec lesquels ils pourront former ultérieurement des synapses (Wong et Wong, 2000). Dès que les neurones sont matures, les filopodes sont remplacés par de véritables synapses. Alors que la mobilité est primordiale dans les phases précoces du développement afin d'optimiser les probabilités de contacter des partenaires synaptiques, la stabilité est nécessaire dans les phases tardives pour maintenir et consolider les synapses néoformées. Dans ce paragraphe, nous allons montrer que ces deux phases de la synaptogenèse sont largement influencées par le GLU.

Après que les filopodes aient établi un contact avec un partenaire potentiel, des molécules d'adhésion cellulaire permettent l'adhésion des membranes qui déclenche le recrutement de vésicules protéiques contenant du GLU au niveau du site présynaptique (**Figure 15**). La libération du GLU stimule le recrutement d'un ensemble de protéines d'ancrage au niveau de la membrane post-synaptique pour former les densités post-synaptiques (PSD) qui contiennent des éléments protéiques impliqués dans la transmission synaptique (Friedman et al., 2000). La capacité d'un neurone à synthétiser et à recruter du GLU est donc cruciale pour la formation d'un nombre suffisante de synapses.

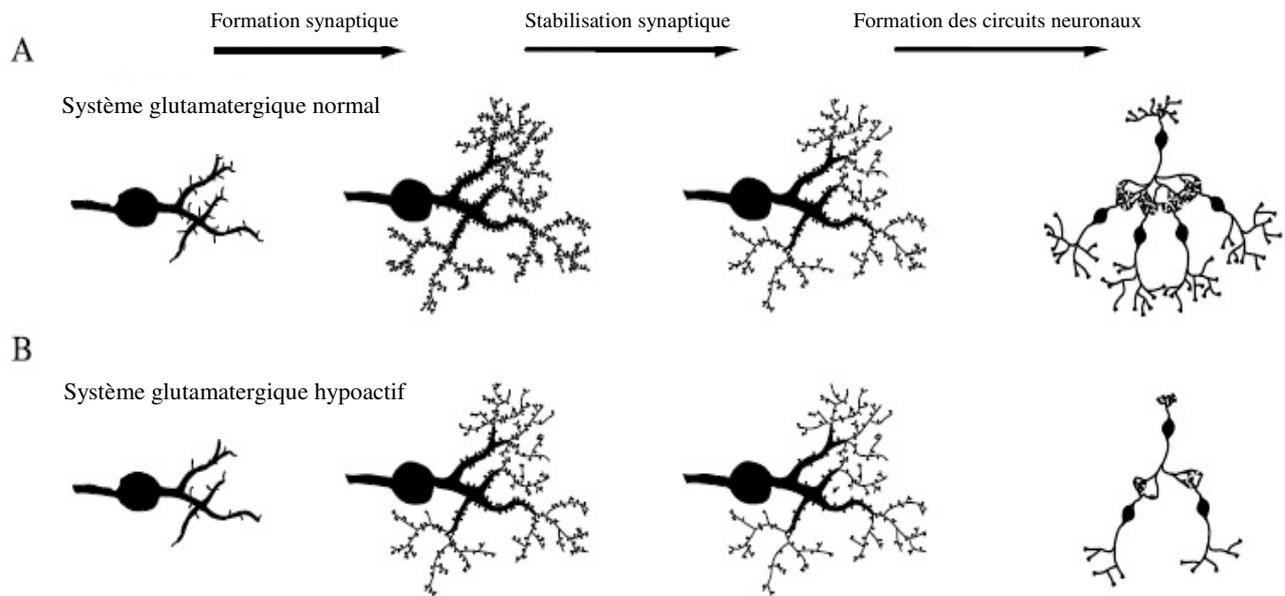
Cependant, les synapses néoformées ne sont pas fonctionnelles. En effet, les neurones post-synaptiques ne sont pas sensibles au GLU car les récepteurs ionotropiques de type NMDA

qu'ils portent sont inactifs. La réponse du neurone post-synaptique à la libération du neurotransmetteur intervient seulement lorsque les activités des membranes pré- et post-synaptiques sont synchronisées, c'est-à-dire quand la libération présynaptique de GLU est concomitante avec une dépolarisation aléatoire du neurone post-synaptique (Wu et al., 1996 ; Petralia et al., 1999). Cet évènement induit une incorporation de récepteurs ionotropiques de type acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA) à la membrane post-synaptique favorisant l'activation des récepteurs NMDA qui permet la dépolarisation du neurone post-synaptique en réponse à une libération de GLU. L'activation fonctionnelle des récepteurs NMDA favorise également le recrutement de nouveaux récepteurs AMPA permettant ainsi d'amplifier la stabilisation fonctionnelle de la synapse (**Figure 15**). Ainsi, dans ce modèle, un système glutamatergique actif augmentera la probabilité d'une concomitance entre la libération présynaptique de GLU et la dépolarisation post-synaptique, permettant la synchronisation et la stabilisation de la synapse néoformée.

Globalement, le destin initial d'une synapse est déterminé par la libération de GLU et l'incorporation suffisante de récepteurs post-synaptiques de type NMDA et AMPA. Dans ce contexte, une diminution des taux de GLU libéré par les afférences au CPF et/ou une diminution de l'activité des récepteurs NMDA et AMPA pendant la période précoce du développement cérébral peut avoir un impact majeur sur le nombre de synapses néoformées et sur la mise en place et la maturation des réseaux neuronaux corticaux (**Figure 16**).



**Figure 15 : Implication du glutamate dans la formation et la stabilisation des synapses au cours du développement précoce. (Adapté de Konradi et Heckers, 2003).**



**Figure 16 : Implication du glutamate dans la formation des circuits neuronaux. (Adapté de Konradi et Heckers, 2003).**

Lorsque le fonctionnement du système glutamatergique est normal (**A**), une quantité excessive de synapses est formée pendant le développement cortical. Au cours de l'adolescence, les phénomènes de maturation cérébrale incluent une régression de certaines synapses pour optimiser le fonctionnement des circuits neuronaux. Lorsque le système glutamatergique est hypoactif (**B**), la formation des synapses au cours du développement est insuffisante et la régression des synapses pendant la phase de maturation est inappropriée, concourant à la mise en place d'anomalies de la connectivité neuronale.

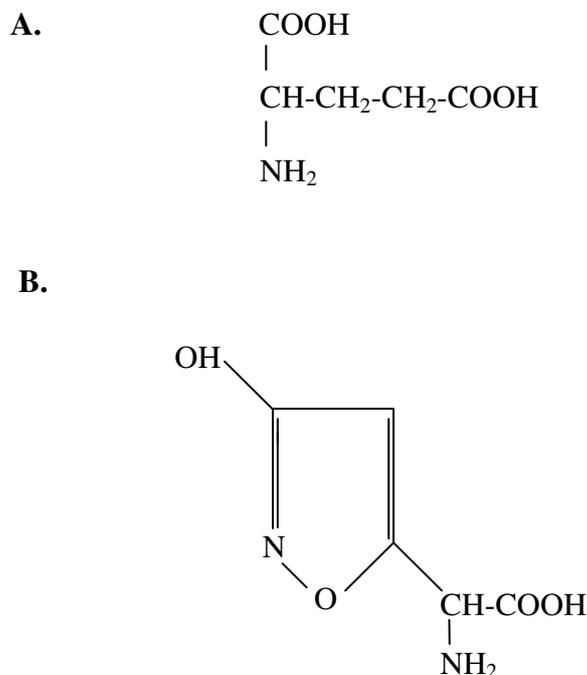
## 2. Principe du modèle

Les données présentées dans le paragraphe précédent montrent que la perte précoce des afférences glutamatergiques qui se projettent sur le CPF pourrait modéliser des troubles du développement du CPF impliquant des anomalies de la connectivité neuronale. Par ailleurs, il a été rapporté chez les patients schizophrènes des altérations développementales de la formation hippocampique (Weinberger, 1999). Les études neuro-anatomiques ont révélé que les projections glutamatergiques issues de la formation hippocampique vers le CPF proviennent essentiellement de la partie ventrale de la formation hippocampique (Ishikawa et Nakamura, 2006). C'est dans ce contexte que l'équipe de Barbara Lipska a cherché à modéliser chez le rat cette pathologie corticale précoce en induisant la destruction irréversible de l'hippocampe ventral pendant la première semaine post-natale.

La lésion de l'hippocampe ventral est réalisée à P7 par l'injection bilatérale d'une neurotoxine, l'acide iboténique, chez des rats mâles de la souche Sprague-Dawley. L'acide

iboténique est un acide aminé analogue du GLU qui se forme lors du séchage du champignon *Amanita muscaria* (Eugster et al., 1965) (**Figure 17**). Cette molécule produit des effets excitotoxiques sur les neurones en épargnant les fibres de passage (Steiner et al., 1984 ; Köhler et Schwarcz, 1983). L'acide iboténique exerce ses effets neurotoxiques à travers son rôle d'agoniste non sélectif des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (Heckers et Konradi, 2003). A forte concentration, l'acide iboténique induit une activation tonique des récepteurs NMDA présents sur les neurones qui conduit à une augmentation importante de la concentration intracellulaire en calcium. Ce phénomène délétère pour l'intégrité neuronale se traduit par la formation de radicaux libres et par l'activation de processus apoptotiques qui conduisent à la mort neuronale. D'autre part, cette activité neurotoxique est d'autant plus forte à P7 qu'il a été montré que la liaison du GLU au récepteur NMDA est plus forte entre P4 et P9 qu'à l'âge adulte (Baudry et al., 1981).

Depuis son développement en 1993, le rat porteur d'une lésion néonatale de l'hippocampe ventral (rat LNHV) a fait l'objet de nombreux travaux (92 publications à ce jour) qui ont permis un phénotypage très complet de ces animaux. Dans ce chapitre, nous décrivons les caractéristiques des animaux LNHV au niveau comportemental, neurochimique et cellulaire.



**Figure 17 : Structure chimique du glutamate (A) et de son analogue structural, l'acide iboténique (B).**

### 3. Des troubles comportementaux apparentés à la schizophrénie

#### *a) Dimension positive*

Depuis 1993, de nombreuses équipes ont montré que les rats LNHV présentent une hypersensibilité comportementale à des facteurs induisant un stress modéré. Elle se traduit notamment par une augmentation de la réponse locomotrice induite par l'exposition à un nouvel environnement (Lipska et al., 1993a, 1998 ; Flores et al., 1996 ; Wan et al., 1998 ; Black et al., 1998 ; Brake et al., 1999 ; Kato et al., 2000, 2001 ; Bertolino et al., 2002 ; Silva-Gomez et al., 2003 ; Le Pen et al., 2000, 2003b ; Alquicer et al., 2004) ou par l'injection de sérum physiologique (Lipska et al., 1993a, 1998 ; Black et al., 1998 ; Kato et al., 2000). Cette réactivité anormale aux facteurs stressants se révèle également par une augmentation de la réponse d'immobilité induite par un protocole de contention (Flores et al., 2005a).

De manière intéressante, ces animaux montrent une hyper-sensibilité comportementale aux psychostimulants qui se manifeste notamment par une exacerbation des stéréotypies induites par l'injection de fortes doses d'apomorphine (Lipska et al., 1993b, 1994b) mais aussi par une exacerbation de la réponse locomotrice induite par l'injection d'amphétamine (Lipska et al., 1993, 1998 ; Flores et al., 1996 ; Wan et al., 1996 ; Black et al., 1998 ; Brake et al., 1999 ; Kato et al., 2000, 2001 ; Bertolino et al., 2002 ; Silva-Gomez et al., 2003). D'autre part, les rats LNHV montrent une augmentation de la consommation de cocaïne dans des protocoles d'autoadministration intraveineuse (Chambers et al., 2002) et une sensibilisation comportementale exacerbée lorsque celle-ci est induite par la cocaïne (Chambers et al., 2004 et 2005) et par l'éthanol (Conroy et al., 2006). Ainsi, les rats LNHV présentent une vulnérabilité accrue aux effets addictifs des substances psychoactives.

#### *b) Dimension négative*

Chez les animaux LNHV, l'utilisation du test d'interaction sociale avec un partenaire adulte ou juvénile a révélé l'existence de déficits sévères caractérisés par une diminution du temps passé dans les interactions sociales associée à une augmentation des comportements agressifs (Sams-Dodd et al., 1997 ; Becker et al., 1999). D'autre part, il a été montré une anhédonie qui se manifeste notamment par une diminution de la préférence pour un aliment qui présente une forte valeur hédonique, la saccharine (Le Pen et al., 2002b).

*c) Dimension désorganisée*

Chez les animaux LNHV, des déficits de mémoire de travail ont été mis en évidence dans des tâches spatiales telles que le labyrinthe aquatique de Morris (Le Pen et al., 2000, Silva-Gomez et al., 2003), le labyrinthe radial à 8 branches (Chambers et al., 1996) et le test d'alternance spatiale différée dans le labyrinthe en T (Lipska et al., 2002, Marquis et al., 2006). Les déficits observés dans un test de reconnaissance d'un congénère confirment l'existence de troubles des capacités mnésiques (Becker et al., 2000). De plus, les animaux LNHV présentent des altérations du traitement de l'information comme le suggèrent les déficits sévères mis en évidence dans le test d'inhibition du réflexe de sursaut (Le Pen, 2000, 2002a, 2003b ; Angst et al., 2007) et dans des protocoles d'inhibition latente (Grecksh et al., 1999 ; Angst et al., 2007). Enfin, des troubles attentionnels dans une tâche visuo-spatiale ont été décrits chez les animaux LNHV (Le Pen et al., 2003a).

*d) Caractère évolutif des troubles comportementaux*

Une des caractéristiques fondamentales de la schizophrénie repose sur l'émergence tardive des symptômes positifs alors que les symptômes négatifs et cognitifs peuvent être perceptibles avant l'adolescence au cours de la phase prodromique. De manière intéressante, les animaux LNHV testés avant la puberté ne présentent pas de perturbations associées aux symptômes positifs car il n'a pas été rapporté de modification de la réactivité locomotrice en réponse aux facteurs qui induisent un stress modéré et à l'injection d'amphétamine (Lipska et al., 1993 ; Sams-Dodd et al., 1997 ; Wan et al., 1998 ; Kato et al., 2001 ; Bertolino et al., 2002). En revanche, ces animaux prépubères manifestent déjà des anomalies associées aux symptômes négatifs puisqu'il a été montré une diminution des interactions sociales (Sams-Dodd et al., 1997).

*e) Amélioration des troubles comportementaux par les neuroleptiques*

L'effet des psychotropes a été évalué principalement sur la réactivité locomotrice en réponse à des facteurs qui induisent un stress modéré et à l'injection de psychostimulants, sur les interactions sociales et sur certaines fonctions cognitives. Ces travaux ont montré que l'administration de NL typiques et atypiques atténuent l'hyper-réactivité locomotrice en réponse aux facteurs qui induisent un stress modéré et à l'administration de psychostimulants (Lipska et al., 1993a ; Lipska et al., 1994b ; Sams-Dodd et al., 1997 ; Al-Amin et al., 2000 ; Rueter et al., 2004 ; Richtand et al., 2006). Concernant la dimension négative, les NL typiques

diminuent les comportements agressifs dans le test d'interaction sociale (Becker et al., 2003), alors qu'aucune amélioration sur les déficits sociaux n'a été observée avec les NL atypiques (Sams-Dodd et al., 1997 ; Becker et al., 2003 ; Rueter et al., 2004). Enfin, l'effet des NL typiques et atypiques sur les déficits cognitifs est variable selon le domaine cognitif étudié. En effet, les NL typiques améliorent les déficits de mémoire de reconnaissance sociale (Becker et al., 2000) mais ont un effet bénéfique variable sur les déficits observés dans le test d'inhibition du réflexe de sursaut selon les études (Le Pen et al., 2002a ; Zhang et al., 2006). Quant aux NL atypiques, ils corrigent les déficits dans le test d'inhibition du réflexe de sursaut (Le Pen et al., 2002a ; Rueter et al., 2004) mais pas les déficits observés dans le labyrinthe radial à 8 branches (Levin et al., 2006). De manière intéressante, ces résultats variables des NL typiques et atypiques sur les troubles associés aux dimensions négatives et désorganisées rappellent le débat animé concernant la meilleure efficacité des NL atypiques dans la prise en charge des troubles négatifs et cognitifs chez les patients schizophrènes. Enfin, certaines molécules qui ciblent le système glutamatergique ont aussi montré certains effets bénéfiques dans ce modèle. En effet, la glycine et le LY 293558, un antagoniste des récepteurs AMPA réduisent l'hyper-réactivité locomotrice induite par les facteurs qui induisent un stress modéré et par l'injection de psychostimulants (Al-Amin et al., 2000 ; Kato et al., 2001). D'autre part, la glycine et un inhibiteur du transporteur de la glycine (GLYT1) peuvent corriger les déficits dans le test d'inhibition du réflexe de sursaut (Le Pen et al., 2003b).

*f) Modulation de l'expression des troubles comportementaux*

- *Age au moment de la lésion*

Le choix de réaliser la lésion de l'hippocampe ventral à P7 a été conforté par des travaux qui ont montré que les animaux lésés à P3 présentent des anomalies associées aux symptômes positifs similaires à celles des animaux lésés à P7. Au contraire, les animaux lésés à J14 manifestent des perturbations comparables à celles obtenues chez les animaux ayant subi la même lésion à l'âge adulte et qui présentent un phénotype moins complet (Wood et al., 1997). Ces données soulignent l'importance d'une atteinte précoce du développement cortical dans l'émergence des anomalies apparentées à la schizophrénie. Les animaux étant trop petits à P3 pour subir une chirurgie lourde, la lésion peut donc être réalisée à P7.

- ***Etendue de la lésion***

De manière intéressante, les animaux LNHV qui présentent une atteinte de l'hippocampe dorsal et/ou du cortex entorhinal présentent une hypo-réactivité locomotrice en réponse à l'injection d'amphétamine, suggérant que l'intégrité de ces deux régions est nécessaire à l'expression des manifestations spécifiques associées au modèle et que la lésion doit donc être restreinte à la partie ventrale de l'hippocampe (Swerdlow et al., 2001b).

- ***Sexe***

Alors que la lésion induit des anomalies similaires entre les mâles et les femelles concernant la dimension positive (Black et al., 1998), il a été montré que les rats LNHV mâles présentent des déficits sociaux plus prononcés que chez les femelles. Enfin, seuls les rats LNHV mâles manifestent des déficits mnésiques (Silva-Gomez et al., 2003). Ces différences sexuelles dans l'expression des troubles comportementaux chez les rats LNHV rappellent les variations phénotypiques sexuelles observées entre les patients schizophrènes et sont en faveur du rôle neuroprotecteur des oestrogènes.

- ***Influences génétiques et environnementales***

L'étude des effets locomoteurs induits par des facteurs stressants ou par l'injection d'amphétamine a montré l'existence de réponses très différentes à l'âge adulte en fonction de la souche de rat utilisée, à la fois chez les animaux témoins et LNHV (Lipska et al., 1995c). D'autre part, les animaux LNHV de souche Fisher ou Lewis élevés par une mère de souche Lewis présentent une hyper-réactivité locomotrice en réponse à l'injection d'amphétamine après la puberté mais pas lorsqu'ils sont élevés par une mère de souche Fisher (Wood et al., 2001). Enfin, les animaux LNHV élevés par une mère de souche Sprague-Dawley qui présentent un comportement de maternage anormal montrent après la puberté une exacerbation de l'hyper-réactivité locomotrice induite par l'injection d'amphétamine et des déficits de mémoire de travail accrus (Wood et al., 2003). L'ensemble de ces résultats suggère que les conséquences comportementales de la lésion sont modulées non seulement par le fond génétique mais aussi par des variables environnementales précoces.

- ***Conclusions***

Globalement, l'ensemble de ces données souligne la complexité des facteurs qui interviennent dans le déterminisme des perturbations comportementales associées à ce modèle. Cette modulation subtile des effets comportementaux induits par la lésion rappelle l'origine

multifactorielle de la schizophrénie et souligne le caractère polymorphe de l'expression clinique de la maladie.

#### 4. Caractérisation fonctionnelle, cellulaire et moléculaire

Depuis le développement du modèle en 1993, de nombreux auteurs ont cherché à déterminer les mécanismes sous-jacents à l'émergence tardive et à l'expression des différentes anomalies comportementales. Ainsi, une des premières études a montré que le pic de sécrétion des hormones gonadiques caractéristique de l'adolescence n'était pas responsable de l'apparition des troubles du comportement chez les rats LNHV puisque ces troubles sont retrouvés chez des animaux ayant subi une gonadectomie avant la puberté (Lipska et al, 1994a). Par ailleurs, l'implication du développement aberrant du CPF dans les troubles comportementaux a été mis en évidence par des travaux qui ont montré que la lésion du CPF réalisée en période néonatale ou à l'âge adulte sur des animaux LNHV restaure les déficits locomoteurs induits par des facteurs stressants et par l'injection d'amphétamine (Lipska et al., 1998 ; Flores et al., 2005b). Dans ce paragraphe, nous présenterons l'ensemble des perturbations cellulaires et moléculaires décrites chez l'animal LNHV à l'âge adulte. La plupart des travaux se sont focalisés sur la caractérisation architecturale et fonctionnelle des principales structures impliquées dans la schizophrénie, incluant le CPF et le Nacc.

##### *a) Altérations structurales*

A l'heure actuelle, les données concernant l'architecture macroscopique et cytoarchitecturale du cerveau des animaux LNHV sont assez limitées. Néanmoins quelques travaux ont permis de montrer l'existence de plusieurs anomalies subtiles. Ainsi, une étude basée sur la cartographie des cellules en apoptose par la technique TUNEL\* a montré que l'on retrouve des cellules présentant une fragmentation de leur ADN au niveau du site d'injection de l'acide iboténique. De manière plus surprenante et contrairement aux animaux lésés à l'âge adulte, on retrouve des cellules en apoptose aussi au niveau de régions plus éloignées, comme le Nacc, le striatum et les régions corticales (Khaing et al., 2000). De manière complémentaire, il a été montré une diminution du nombre de neurones au niveau du CPF des animaux LNHV associée à une diminution du taux de NAA, un marqueur de l'intégrité des neurones pyramidaux du CPF (Bernstein et al., 1999 ; Bertolino et al., 2002). D'autre part, des études histologiques ont montré une diminution de la densité et de la longueur des dendrites des neurones pyramidaux du CPF et une diminution de la densité des épines dendritiques des

neurones épineux du Nacc (Flores et al., 2005c). Ces anomalies morphologiques sont associées à une augmentation des concentrations protéiques de certains facteurs présynaptiques comme la Vesicle-Associated Membrane Protein (VAMP) dans le CPF (Halim et al., 2003). Enfin, des données récentes obtenues à partir de puces à ARN ont révélé une altération de l'expression de la doublecortine, une protéine associée aux microtubules impliquée dans la formation des réseaux neuronaux grâce à son rôle majeur dans la migration neuronale (Wong et al., 2005). Globalement, l'ensemble de ces données révèle l'existence de troubles de la connectivité neuronale à la fois au niveau cortical et sous-cortical et rappelle certaines anomalies histologiques décrites chez les patients schizophrènes.

### *b) Altérations fonctionnelles*

- ***Activité cérébrale globale***

Une étude récente d'imagerie fonctionnelle dans des conditions basales a montré une diminution du débit sanguin cérébral au niveau du cortex temporal associée à une augmentation du débit sanguin cérébral au niveau du CPF, du Nacc, du pallidum ventral et du noyau basolatéral de l'amygdale, suggérant une disconnectivité fonctionnelle au sein des régions corticales entre les régions corticales et sous-corticales (Risterucci et al., 2005). Cependant, la mesure locale des taux de glucose par la méthode d'autoradiographie quantitative au [<sup>14</sup>C]2-deoxyglucose n'a révélé aucune différence entre les animaux témoins et LNHV (Gerrits et al., 2005). Enfin, des enregistrements électroencéphalographiques ont montré une augmentation de la puissance spectrale de certaines ondes lentes ( $\delta$  et  $\theta$ ) pendant les phases d'éveil et de sommeil lent en période diurne et nocturne (Ahnaou et al., 2007), suggérant des déficits de synchronisation entre les différents rythmes d'activité du cerveau. L'ensemble de ces arguments fonctionnels sont en accord avec les données histologiques et confirment l'implication de déficits majeurs de la connectivité neuronale chez les rats LNHV.

- ***Systèmes de neurotransmission***

- Système dopaminergique

Les changements comportementaux associés au modèle évoquent un déséquilibre de l'activité des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques chez les rats LNHV adultes. Au niveau neurochimique, les taux de base extracellulaires et tissulaires de DA ne sont pas modifiés chez les rats LNHV à la fois au niveau du CPF et des structures sous-corticales (Lispka et al., 1995a ; Wan et al., 1996 ; Lillrank et al., 1999a ; Chrapusta et al., 2003 ; Alquicer et al.,

2004). De nombreux travaux se sont focalisés sur la mise en évidence d'éventuelles modifications des efflux de DA en réponse à des stimulations comportementales et pharmacologiques. Ces études suggèrent des altérations des efflux de DA mais dont la nature varie selon les protocoles de stimulation et les techniques utilisées pour évaluer les efflux de DA qui ne permettent pas le plus souvent de mesurer directement le neurotransmetteur dans l'espace extra-cellulaire (**Tableau 4**).

Auteurs	Protocole de stimulation	Technique de mesure de DA	Structure			
			CPF	Nacc	Str	LCR
Lipska et al., 1995a	Injections répétées de sérum physiologique	Accumulation 3-MT tissulaire	↓	↓	↓	nd
Lillrank et al., 1999a	Contention	Microdialyse <i>in vivo</i> (DA)	nd	↓	nd	nd
Chrapusta et al., 2003	Choc électrique aigu	Accumulation 3-MT tissulaire	↑	↑	↑	nd
Alquicer et al., 2004	Isolement social chronique	Détection DA tissulaire par HPLC	↑	↓	↑	nd
Brake et al., 1999	Pincement de la queue	Electrochimie <i>in vivo</i> (DA)	nd	↓	nd	nd
Laplante et al., 2004b	Pincement de la queue	Electrochimie <i>in vivo</i> (DA)	↓	nd	nd	nd
Wan et al., 1998	Exposition nouvel environnement, nage forcée, amphétamine (1,5 mg/kg, i.p.)	Détection DOPAC tissulaire par HPLC	nd	nd	nd	↓
Wan et al., 1996	amphétamine (5 mg/kg, i.p.)	Microdialyse <i>in vivo</i> (DA)	nd	↓	nd	nd
Lillrank et al., 1999a	amphétamine (1,5 mg/kg, i.p.)	Microdialyse <i>in vivo</i> (DA)	nd	=	nd	nd
Corda et al., 2007	amphétamine (0,25 mg/kg, s.c.)	Microdialyse <i>in vivo</i> (DA)	nd	↑	nd	nd

**Tableau 4 : Anomalies de la libération de dopamine évoquée par des stimulations comportementales ou pharmacologiques chez les rats LNHV adultes.**

LCR : liquide céphalo-rachidien ; Str : striatum ; nd : non déterminé

Les anomalies des efflux de DA seraient associées à une diminution de la recapture puisqu'il a été montré une diminution de l'expression de l'ARNm du DAT dans la SNc et l'ATV (Lipska et al., 2003). En revanche, la synthèse de DA ne semble pas modifiée comme le suggère l'absence de modification de l'expression de l'ARNm de la TH (Lipska et al., 2003).

Par ailleurs, la réponse des neurones post-synaptiques à la libération de DA a fait l'objet de plusieurs travaux. Au niveau électrophysiologique, un animal normal répond à une stimulation de type phasique des neurones de l'ATV par une diminution de la fréquence de décharge des neurones pyramidaux du CPF et des neurones du Nacc (Lewis et O'Donnell, 2000). Chez les animaux LNHV, des études ont montré une augmentation anormale de la fréquence de décharge des neurones du Nacc et du CPF en réponse à une stimulation électrique de type phasique de l'ATV (O'Donnell et al., 2002 ; Goto et O'Donnell, 2002). L'implication des afférences corticales dans l'hyper-réactivité aberrante des neurones du Nacc a d'ailleurs été soulignée par des travaux qui ont montré que la lésion du CPF chez des rats LNHV adultes supprime cette réponse anormale des neurones du Nacc (Goto et al., 2004). Au niveau moléculaire, la stimulation de l'ATV induit une augmentation anormale de l'activité métabolique du CPF qui se traduit par une augmentation accrue de la densité de la protéine cytochrome oxidase I mesurée par immunohistochimie, alors qu'il n'y a pas de différence dans le striatum et le Nacc (Tseng et al., 2006). D'autre part, l'étude de facteurs de transcription dont l'expression est induite par la stimulation des récepteurs dopaminergiques a montré une augmentation accrue des taux d'ARNm de NGFI-B en réponse à l'injection d'amphétamine au niveau du striatum et du Nacc (Bhardwaj et al., 2003). En revanche, les résultats obtenus dans le CPF sont surprenants puisque l'injection d'amphétamine induit une augmentation moins importante de l'expression de l'ARNm de c-fos (Lillrank et al., 1996) sans modification de l'expression de l'ARNm du NGFI-B (Bhardwaj et al., 2003). L'ensemble de ces données est donc plutôt en faveur d'une altération de la transmission dopaminergique qui pourrait être reliée à une modification de la réponse des neurones post-synaptiques à la libération de DA.

Cette adaptation de la réponse post-synaptique pourrait être sous-tendue par une augmentation de l'expression ou de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques. Cependant, les études de caractérisation de la densité des différents récepteurs dopaminergiques au niveau du CPF et du Nacc n'ont pas montré de différence entre les rats LHNV et les rats témoins. D'autre part, les données obtenues au niveau du striatum sont assez contradictoires et ne permettent pas de dégager un consensus clair (**Tableau 5**). En revanche, des données comportementales ont

suggéré une hypersensibilité sous-corticale des récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques puisque l'injection de fortes doses d'un agoniste D<sub>2</sub> induit une exacerbation de la réponse locomotrice (Wan et Corbett, 1997).

Globalement, les données obtenues jusqu'à ce jour suggère des altérations de la neurotransmission dopaminergique au niveau cortical et sous-cortical mais la nature précise de ces modifications est encore indéterminée, notamment en termes de libération de DA.

Auteurs	Technique	CPF			Nacc			Striatum		
		D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Flores et al., 1996	Liaison d'un radioligand	nd	nd	nd	=	=	↓	↑	=	=
Lillrank et al., 1999b	Saturation par un radioligand	nd	nd	nd	=	=	=	=	=	=
Schroeder et al., 1999	Liaison d'un radioligand	=	=	nd	=	=	nd	↓	↓	nd
Hori et al., 2000	Liaison d'un radioligand	=	=	nd	=	=	nd	=	=	nd
Lipska et al., 2003a	Hybridation <i>in situ</i> des ARNm	=	=	=	=	=	=	=	↓	=

**Tableau 5 : Anomalies de l'expression des récepteurs dopaminergiques chez le rat LNHV.**

nd : non déterminé

#### - Système glutamatergique

Le statut glutamatergique des animaux LNHV a été assez peu étudié et à l'heure actuelle, les taux de GLU n'ont jamais été mesurés ni en condition basale ni en condition évoquée. Au niveau comportemental, les animaux LNHV présentent une hyper-réactivité locomotrice en réponse à l'injection d'antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type NMDA tels que la phencyclidine (Hori et al., 2000 ; Kato et al., 2000) ou le MK-801 (Al-Amin et al., 2000, 2001), suggérant un hypofonctionnement glutamatergique. Au niveau moléculaire, il a été rapporté une augmentation des sites de liaison au GLU dans le CPF mais pas dans les

structures sous-corticales (Schroeder et al., 1999). Néanmoins, il semble que cette anomalie ne soit pas due à une augmentation de l'expression des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, comme en témoigne l'absence de modification des sites de liaison au MK-801 (Hori et al., 2000 ; Al-Amin et al., 2001) et l'absence d'altération de l'expression de l'ARNm de la sous-unité NR1 des récepteurs NMDA (Al-Amin et al., 2001).

D'autre part, il a été observé une diminution des taux d'ARNm de l'isoforme flop de la sous-unité GluR3 des récepteurs AMPA au niveau du CPF, favorisant ainsi une désensibilisation plus lente de ces récepteurs (Stine et al., 2001). Ces résultats pourraient contribuer à l'hyper-réactivité anormale des neurones pyramidaux du CPF en réponse à une stimulation de l'ATV (O'Donnell et al., 2002). De manière intéressante, des interactions fonctionnelles anormales entre les systèmes glutamatergique et dopaminergique ont été soulignées. En effet, des travaux ont montré que l'administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA induit une augmentation plus faible de la libération de DA mesurée dans le Nacc des animaux LNHV (Kato et al., 2000). D'autre part, la modulation de l'activité électrique des neurones pyramidaux du CPF par les interactions DA-GLU semble perturbée puisqu'il a été rapporté une absence d'atténuation de l'effet excitateur du NMDA par un agoniste D<sub>2</sub> dans des études d'électrophysiologie *in vitro* (Tseng et al., 2007). Globalement, l'ensemble de ces données est en faveur de perturbations complexes de la transmission glutamatergique et de ses interactions avec la DA, en particulier au niveau cortical.

#### - Système GABAergique

Des études moléculaires ont montré que l'expression de l'ARNm de la GAD67, l'enzyme limitante de la biosynthèse du GABA, est diminuée dans le CPF sans être modifiée ni dans le Nacc et le striatum ni dans les structures afférentes, l'ATV et la SN (Lipska et al., 2003a et b). En revanche, il a été rapporté au niveau du pôle frontal une augmentation des taux d'ARNm des sous-unités  $\alpha_1$ ,  $\alpha_5$ ,  $\beta_2$  et  $\gamma_2s$  du récepteur GABA-A associée à une augmentation des sites de liaison pour ce récepteur (Mitchell et al., 2005 ; Endo et al., 2007). Ces changements de l'expression du récepteur GABA-A pourraient refléter un mécanisme compensatoire à la diminution de l'activité du système GABAergique au niveau du CPF chez les rats LNHV. De manière intéressante, les patients schizophrènes présentent également un hypofonctionnement de certains interneurons GABAergiques du CPF associé à des modifications compensatoires au niveau des neurones pyramidaux (Lewis et al., 2005).

- Système cholinergique

Au niveau neurochimique, les études se sont principalement focalisées sur la transmission cholinergique corticale et sa régulation par la DA. L'administration d'un agoniste D<sub>1</sub> provoque une libération exacerbée d'acétylcholine au niveau du CPF (Laplante et al., 2004a). D'autre part, l'application d'un stress aigu (pincement de la queue) provoque une libération exacerbée d'acétylcholine dans le CPF et cette réponse est supprimée par des antagonistes des récepteurs D<sub>1</sub> mais pas des récepteurs D<sub>2</sub> (Laplante et al., 2004b). Au niveau moléculaire, il a été montré une augmentation de la densité des récepteurs muscariniques M<sub>1</sub> et M<sub>2</sub> au niveau du CPF, du striatum et du Nacc (Laplante et al., 2004a, 2005). Ces résultats appuient les données comportementales qui ont révélé une augmentation de certaines réponses neurophysiologiques (hypothermie, salivation, tremblements, effet antinociceptif) à la stimulation des récepteurs muscariniques (Laplante et al., 2005). Ainsi, ces données sont en faveur d'anomalies de la transmission cholinergique qui rappellent certaines perturbations relevées chez les patients schizophrènes et qui pourraient être impliquées dans l'expression de la maladie, notamment dans les symptômes cognitifs (Hyde et Crook, 2001). Néanmoins, il est difficile de déterminer si de telles altérations constituent un véritable substrat neurobiologique ou si elles représentent un épiphénomène.

- Système noradrénergique

Il existe à l'heure actuelle une seule étude sur le statut noradrénergique des animaux LNHV qui a montré une augmentation de la densité des récepteurs  $\alpha_1$  au niveau du CPF et une augmentation de la densité du transporteur noradrénergique, le NET, au niveau du CPF et du Nacc. D'autre part, les animaux LNHV sont insensibles aux effets atténuants d'un antagoniste  $\alpha_1$  sur la réactivité locomotrice induite par l'amphétamine (Bhardwaj et al., 2004). A nouveau, il est difficile de conclure sur le rôle primaire de ces altérations dans l'expression des anomalies comportementales. Par ailleurs, l'implication de troubles de la neurotransmission noradrénergique dans la schizophrénie reste très discutée (Yamamoto et al., 1994).

• ***Axe corticotrope***

L'hypersensibilité locomotrice des animaux LNHV à des facteurs induisant un stress modéré évoque un dysfonctionnement de l'axe corticotrope. Ainsi, les animaux LNHV présentent une augmentation prolongée de la sécrétion de corticostérone en réponse à un pincement de la queue (Chrapusta et al., 2003). D'autre part, on observe une potentialisation de l'augmentation aiguë d'ACTH et une atténuation de l'inhibition de la sécrétion de

vasopressine en réponse à un stress acoustique (Mitchell et al., 2004). Ces données sont donc en faveur d'une hyper-réactivité de l'axe corticotrope qui pourrait perturber les circuits neuronaux impliqués dans la réponse aux facteurs stressants et favoriser l'émergence d'aberrations comportementales.

- ***Facteurs neurotrophiques***

Les facteurs neurotrophiques jouent un rôle prédominant non seulement dans le développement cérébral mais aussi chez l'adulte en régulant la prolifération, la survie, la différenciation, la migration et la plasticité synaptique (Thome et al., 1998). Bien qu'il n'y ait pas encore un consensus clair, il semble que les patients schizophrènes présentent des troubles de la sécrétion de certains facteurs neurotrophiques (Pour revue : Shoval et Weizman, 2005). De manière intéressante, les rats LNHV présentent une diminution de l'expression basale de dans le CPF et le cortex cingulaire (Lipska et al., 2001 ; Molteni et al., 2001). D'autre part, il a été montré une augmentation plus importante de l'expression de BDNF induite par un facteur stressant dans le CPF (Ashe et al., 2002). Ces anomalies de la sécrétion de BDNF induites par le stress pourraient relever d'un mécanisme compensatoire destiné à s'opposer à l'hyper-réactivité de l'axe corticotrope de ces animaux dont les effets délétères sur les processus de prolifération, de survie et de morphogenèse sont bien identifiés.

### 5. Intérêts et limites du modèle

Les résultats présentés dans ce chapitre montrent que le modèle représenté par les animaux LNHV répond aux différents critères de validité présentés par Lipska et Weinberger. En effet, il est basé sur le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie en induisant une perturbation des processus mis en jeu au cours d'une période critique du développement cérébral. De manière intéressante, ces anomalies développementales précoces conduisent à l'émergence de nombreux troubles comportementaux s'apparentant aux différentes dimensions symptomatiques de la schizophrénie. D'autre part, l'évolution du phénotype des rats LNHV du stade juvénile à l'âge adulte mime le décours temporel de la maladie. Les modèles animaux mimant l'histoire naturelle de la maladie sont très rares et constituent des outils très intéressants pour étudier les mécanismes responsables de l'émergence de la schizophrénie. Par ailleurs, les animaux LNHV expriment des anomalies structurales et fonctionnelles qui ont été observées dans la schizophrénie. Elles incluent notamment des anomalies de la connectivité neuronale, des altérations du fonctionnement des systèmes de neurotransmission et principalement des systèmes DA, GLU et GABA, une dérégulation de

l'axe corticotrope et de la sécrétion de facteurs neurotrophiques. Enfin, de nombreuses anomalies comportementales sont sensibles à un traitement par les NL, le traitement de référence des psychoses schizophréniques. Ainsi, l'ensemble des travaux présentés dans ce chapitre démontre clairement la valeur heuristique et prédictive de ce modèle et souligne son intérêt pour l'étude de la physiopathologie et du traitement de la schizophrénie.

L'utilisation de ce modèle comporte toutefois plusieurs limitations. Tout d'abord, il est évident qu'un seul modèle animal ne peut pas représenter l'ensemble de la population de patients schizophrènes puisque cette pathologie atteint des fonctions supérieures spécifiques de l'Homme et qu'elle présente une grande diversité dans son expression clinique. La principale limitation concernant ce modèle repose sur le fait que la lésion produite au niveau de l'hippocampe ventral induit des dégâts beaucoup plus massifs que les altérations neuropathologiques subtiles retrouvées chez le patient schizophrène. Par ailleurs, les perturbations structurales de l'hippocampe n'ont jamais été incriminées comme un facteur causal primaire de la schizophrénie. Enfin, la modélisation animale ne permet pas de prendre en compte le caractère aléatoire des événements environnementaux qui peuvent modifier le devenir d'un sujet vulnérable à la schizophrénie puisque l'on considère que tous les animaux LNHV vont évoluer inéluctablement vers l'expression à l'âge adulte de troubles comportementaux associés à la maladie.

Malgré ces limitations, l'utilisation d'un tel modèle animal constitue une étape indispensable pour préciser les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie, mais aussi pour développer de nouvelles approches thérapeutiques plus adaptées pour la prévention et le traitement de la maladie.

## V. Résumé et objectifs de cette étude

---

A l'heure actuelle, on considère que les mécanismes physiopathologiques responsables de la schizophrénie s'inscrivent dans une perspective neurodéveloppementale. Plus précisément, des anomalies du développement cérébral précoce pourraient perturber la mise en place de certains réseaux neuronaux, notamment au niveau du CPF. Ces altérations de la connectivité neuronale seraient latentes jusqu'à l'adolescence où la conjonction de divers facteurs endogènes et exogènes favoriserait l'émergence des symptômes de la maladie qui résulteraient de troubles neurochimiques impliquant principalement la DA. On admet généralement que les symptômes positifs pourraient être reliés à une hyper-réactivité dopaminergique sous-corticale alors que les symptômes négatifs et cognitifs seraient plutôt sous-tendus par une hyporéactivité dopaminergique au niveau cortical. Malgré les progrès réalisés par la recherche, tous les aspects de cette hypothèse n'ont pas encore été validés, notamment en termes d'efflux de DA. D'autre part, l'occurrence d'éventuelles anomalies dopaminergiques dans la phase prodromique de la maladie qui précède l'émergence de la schizophrénie n'a jamais été évaluée.

Le développement de modèles animaux pertinents constitue une étape primordiale pour appréhender les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie et pour proposer de nouvelles cibles thérapeutiques. Le rat porteur d'une lésion néonatale de l'hippocampe ventral est considéré comme l'un des modèles animaux les plus robustes pour l'étude de la schizophrénie. A l'heure actuelle, les études portant sur la réactivité dopaminergique des animaux LNHV ont été réalisées seulement chez les animaux adultes et ont rapporté des résultats contradictoires avec le plus souvent des approches indirectes. **L'objectif de ce travail de thèse était donc de caractériser le statut dopaminergique des animaux LNHV juvéniles et adultes.**

Dans un premier temps, nous avons introduit et développé le modèle de rat LNHV au laboratoire. D'une part, nous avons recherché les paramètres optimaux pour la mise au point de ce modèle complexe qui repose sur une chirurgie lourde réalisée sur un raton nouveau-né. D'autre part, le contrôle qualité des lésions étant réalisé *post mortem* sur des coupes histologiques, nous avons cherché à développer une approche d'imagerie anatomique dans l'objectif de détecter précisément et de manière plus précoce la cible et l'étendue des lésions.

Pour cela, nous avons donc comparé l'estimation des paramètres morphologiques de la lésion selon le protocole histologique classique et selon le protocole d'imagerie anatomique réalisé en période juvénile et adulte.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué le profil comportemental des animaux LNHV selon des protocoles spécifiques qui permettent de révéler certaines dimensions symptomatiques de la schizophrénie. Ainsi, la dimension positive a été estimée chez les animaux juvéniles et adultes en mesurant la réactivité locomotrice spontanée et évoquée par des facteurs stressants et par l'injection d'amphétamine. D'autre part, la dimension désorganisée a été appréciée chez les animaux adultes par la mesure des capacités mnésiques dans le test de reconnaissance de l'objet nouveau. Certains de ces protocoles avaient déjà été utilisés sur ce modèle, nous permettant ainsi de tester la validité fonctionnelle de nos lésions.

Enfin, nous avons évalué le profil neurochimique des animaux LNHV en mesurant directement *in vivo* les efflux mésocorticolimbiques de DA chez l'animal anesthésié par des techniques électrochimiques. Au niveau mésolimbique, les efflux de DA ont été évoqués chez les animaux juvéniles et adultes par des stimulations électriques des fibres afférentes mimant le mode tonique et phasique, mais aussi par une activation pharmacologique réalisée par l'injection systémique d'amphétamine. Au niveau mésocortical, les efflux de DA ont été évoqués chez les animaux adultes par des stimulations électriques des fibres afférentes mimant le mode tonique et phasique.



Matériels et méthodes



## I. Animaux

---

Les expériences sont réalisées sur des rats mâles de souche OFA (Sprague-Dawley) fournis par Harlan (Gannat, France). Des portées comprenant 9 à 11 ratons mâles sont livrées avec une mère nourricière 4 à 5 jours après la naissance. Un transfert plus précoce des mères et de leurs portées augmente significativement le risque de cannibalisme. Les ratons sont groupés avec leur mère dans une cage dans une animalerie maintenue à température constante ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ) et éclairée selon un cycle nyctéméral 12h/12h (lumière de 7h à 19h). Les animaux sont sevrés 21 jours après la naissance et sont alors groupés par cage de deux ou trois où ils ont accès à la boisson et à la nourriture *ad libitum*.

Les expériences sont réalisées exclusivement sur des mâles afin d'éviter les effets perturbateurs des cycles ovariens responsables de variations comportementales décrites dans le modèle utilisé dans ce travail (Black et al., 1998 ; Silva-Gomez et al., 2003). Pour toutes les expériences, les animaux juvéniles sont testés entre P28 et P35 et les animaux adultes entre P56 et P75. En effet, on considère que les phénomènes de maturation hormonale et cérébrale surviennent chez le rat entre P35 et P42 (Spear, 2000).

Tous les protocoles expérimentaux ont été réalisés en accord avec les directives françaises et européennes relatives à l'utilisation et au soin des animaux de laboratoire et ont reçu l'avis favorable du Comité Régional d'Ethique pour l'Expérimentation Animale de la région Rhône-Alpes.

## II. Agents pharmacologiques

---

- La solution saline tamponnée ou PBS (Phosphate Buffer Saline) est utilisée pour le traitement des électrodes de mesure de la DA. Elle est composée de NaCl (8 g/L), KCl (0,2 g/L), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-2H<sub>2</sub>O (1,44 g/L) et son pH est de 7,4. Cette solution est également utilisée pour les injections locales chez le raton et elle est alors complétée par du CaCl<sub>2</sub>-2H<sub>2</sub>O (132 mg/L).
- L'acide iboténique (Coger, France) est mis en solution en dissolvant 1 mg de la forme solide dans 100 µL de PBS-CaCl<sub>2</sub>. Cette solution est centrifugée et son pH est ajusté à une valeur de 6-7 par addition de 0,4 à 0,5 µL de soude 10 N.
- L'équithésine correspond à un mélange utilisé pour l'anesthésie des rongeurs. Il comprend deux hypnotiques, le pentobarbital sodique (9,72 g/L) et l'hydrate de choral (42,5 g/L), associé à du MgSO<sub>4</sub>-7H<sub>2</sub>O (21,25 g/L), de l'éthanol (100 ml/L), et du propylène glycol (300 ml/L). Il est dilué extemporanément au 1/5<sup>ème</sup> (p/v) dans de l'eau pour préparation injectable et injecté par voie intrapéritonéale (i.p.) à la dose de 10 mL/kg.
- Le Zoletil<sup>®</sup> 20 (Virbac, France) est également un produit utilisé en chirurgie vétérinaire. Il associe la tilétamine qui induit une anesthésie profonde sans dépression respiratoire et du zolazépam, une benzodiazépine qui favorise la relaxation musculaire. Il est utilisé à la dose de 2 mg/kg dissous extemporanément au 1/10<sup>ème</sup> (p/v) dans de l'eau pour préparation injectable et injecté par voie i.p. (5 mL/kg).
- L'isoflurane (T.E.M., France) est un composé halogéné volatil très utilisé en médecine vétérinaire pour l'anesthésie des animaux. Il est administré par inhalation après avoir été mis sous forme gazeuse grâce à un compresseur d'air.
- L'uréthane (Fluka, France) est un agent antinéoplasique qui possède également des propriétés anesthésiantes permettant une anesthésie profonde associée à une très bonne myorelaxation. Il s'agit d'un anesthésique très toxique réservé à des expériences pré-terminales où les animaux sont sacrifiés après la manipulation. Son principal intérêt

réside dans le fait qu'il n'a pas d'influence sur la réactivité du système dopaminergique, contrairement à d'autres agents anesthésiques (Sabeti et al., 2003). L'uréthane est utilisé dans les protocoles d'études de l'efflux de DA *in vivo* à la dose de 1,4 mg/kg dissous dans une solution de NaCl 0,9 % (Cooper) et injecté par voie i.p. (5 mL/kg).

- La pargyline hydrochloride (Sigma, France) est un inhibiteur des monoamines oxydases. Elle est utilisée dans le protocole d'étude des efflux de DA *in vivo* évoqués par l'injection d'amphétamine à la dose de 75 mg/kg dissous dans une solution de NaCl 0,9 % (Cooper) et injecté par voie sous-cutanée (s.c.) (1 mL/kg).
- La d-amphétamine (sulfate, Sigma) est un agoniste indirect des neurones monoaminergiques. Elle est utilisée dans les protocoles d'étude de l'activité locomotrice et des efflux de DA *in vivo* à la dose de 1,5 mg/kg dissoute dans une solution de NaCl 0,9 % (Cooper) et injectée par voie i.p. (1 mL/kg).

### III. Lésion néonatale de l'hippocampe ventral

---

La lésion néonatale de l'hippocampe ventral a été réalisée selon le protocole originel décrit par Lipska en 1993. Néanmoins, quelques modifications mineures concernant notamment l'anesthésie et le mode d'injection ont été apportées.

#### A. ANESTHESIE

A P7, les rats d'une même portée pesant entre 15 et 18 g sont répartis aléatoirement en deux groupes : les animaux LNHV qui recevront une injection bilatérale d'acide iboténique et les animaux témoins qui recevront une injection bilatérale de PBS-CaCl<sub>2</sub>. Dans son protocole, Lipska préconise une anesthésie par hypothermie. Dans notre travail, les animaux sont anesthésiés selon plusieurs modalités pour rechercher les conditions optimales de stabilité pendant l'intervention et pour favoriser une meilleure récupération post-opératoire. L'anesthésie par hypothermie est réalisée en plongeant les rats dans un bain de glace à raison d'une minute par gramme de poids corporel. L'anesthésie pharmacologique est assurée par des agents injectables par voie i.p. (équithésine et Zoletil<sup>®</sup> 20). Concernant le protocole d'anesthésie gazeuse, les animaux reçoivent une inhalation d'isoflurane à 4% dans une chambre hermétique puis l'anesthésie est maintenue au masque par l'inhalation d'isoflurane à une concentration décroissante de 3 à 1% jusqu'à la fin de l'intervention.

#### B. CHIRURGIE ET STEREOTAXIE

Les rats sont placés sur un appareil stéréotaxique adapté aux petits animaux (Stoelting, Wood Dale, Etats-Unis). La barre d'incisives est placée au niveau du plan interaural horizontal afin de maintenir la tête de l'animal parfaitement horizontale, tandis que des barres d'oreilles sont appliquées contre les conduits auditifs afin d'immobiliser la tête. La température corporelle est contrôlée à l'aide d'une sonde et maintenue à  $35 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  grâce à une couverture chauffante (Harvard, Etats-Unis). Les os du crâne sont mis à nus pour déterminer les coordonnées du Bregma, situé à l'intersection des sutures médianes et antérieures et utilisé comme un repère stéréotaxique pour localiser les régions d'intérêt. Une petite fenêtre osseuse est réalisée de chaque côté du crâne afin de permettre l'implantation de la pipette d'injection (**Figure 18**). Les coordonnées de l'hippocampe ventral chez le rat de 7 jours sont celles utilisées dans le protocole décrit par l'équipe qui a inventé le modèle (Lipska

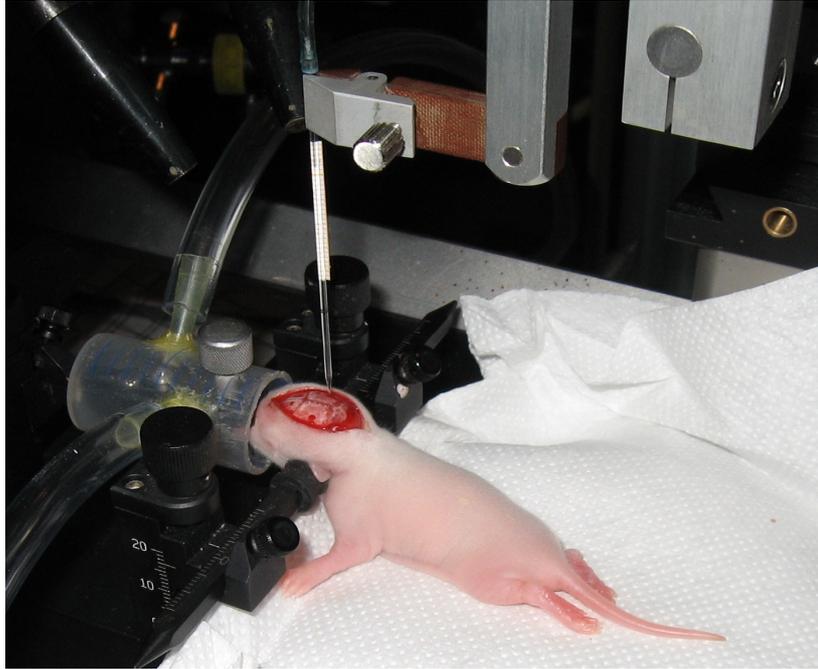
et al., 1993). L'antéropostériorité (AP) est exprimée par rapport au Bregma, la latéralité (L) par rapport à la suture médiane, et la profondeur (P) par rapport à la surface corticale. Les coordonnées utilisées sont les suivantes : AP  $-3,0$  mm ; L  $\pm 3,5$  mm ; P  $-5,0$  mm.

### **C. INJECTIONS DE L'ACIDE IBOTENIQUE**

Dans le protocole de Lipska, l'injection de l'acide iboténique est réalisée à travers une seringue Hamilton dont le diamètre est supérieur à  $100 \mu\text{m}$ . Cette seringue est connectée à une pompe à perfusion permettant de délivrer l'acide iboténique à un débit constant. Dans ce travail, nous avons choisi un système d'injection pneumatique. Un tube de verre (Assistent, ref 555/5) est étiré à la chaleur et la pointe est recoupée pour obtenir un diamètre externe de  $50 \mu\text{m}$ . L'autre extrémité de la pipette est connectée à une seringue de 1 mL par un tube Tygon<sup>®</sup>. Les changements contrôlés de pression de l'air à l'intérieur de la seringue permettent de remplir la pipette par pression négative d'une solution d'acide iboténique ( $10 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) pour les animaux LNHV ou de PBS-CaCl<sub>2</sub> pour les animaux témoins et d'éjecter ces solutions par pression positive. La vitesse et le volume de l'injection sont déterminés en mesurant sous la loupe binoculaire le déplacement du ménisque de la solution dans la pipette. Pour une vitesse de  $0,15 \mu\text{L}/\text{min}$ , un volume de  $0,3 \mu\text{L}$  d'acide iboténique ou de PBS-CaCl<sub>2</sub> est injecté en deux minutes. La pipette est maintenue en place 4 minutes après la fin de l'injection afin d'éviter la diffusion de la drogue sur le trajet de sortie de la pipette. La zone incisée est ensuite refermée avec de la colle chirurgicale (cyanoacrylate) ARON ALPHA<sup>®</sup> S-2.

### **D. SURVEILLANCE POST-OPERATOIRE**

Le réveil des rats nécessite une surveillance particulière dans la mesure où leur résistance à l'anesthésie est limitée et varie selon les animaux. Aussi, les rats sont réchauffés sous une lampe et sont oxygénés et stimulés fréquemment si leur rythme respiratoire devient irrégulier. Dès que les animaux présentent une autonomie respiratoire et une réactivité motrice suffisantes, ils sont ramenés auprès de leur mère. Les rats sont pesés régulièrement afin de s'assurer que leur croissance est normale.



**Figure 18 :** Photographie représentant un raton anesthésié qui reçoit une injection d'acide iboténique dans l'hippocampe ventral.

### **E. EXPRESSION DES RESULTATS ET ANALYSE STATISTIQUE**

Pour chaque agent anesthésiant, les taux de survie sont calculés et exprimés en pourcentage de ratons survivants par rapport au nombre d'animaux anesthésiés. La comparaison des taux de survie entre les agents anesthésiants est réalisée par un test du chi 2 à 2 degrés de liberté et significatif au seuil de 1 %.

## IV. Imagerie anatomique

---

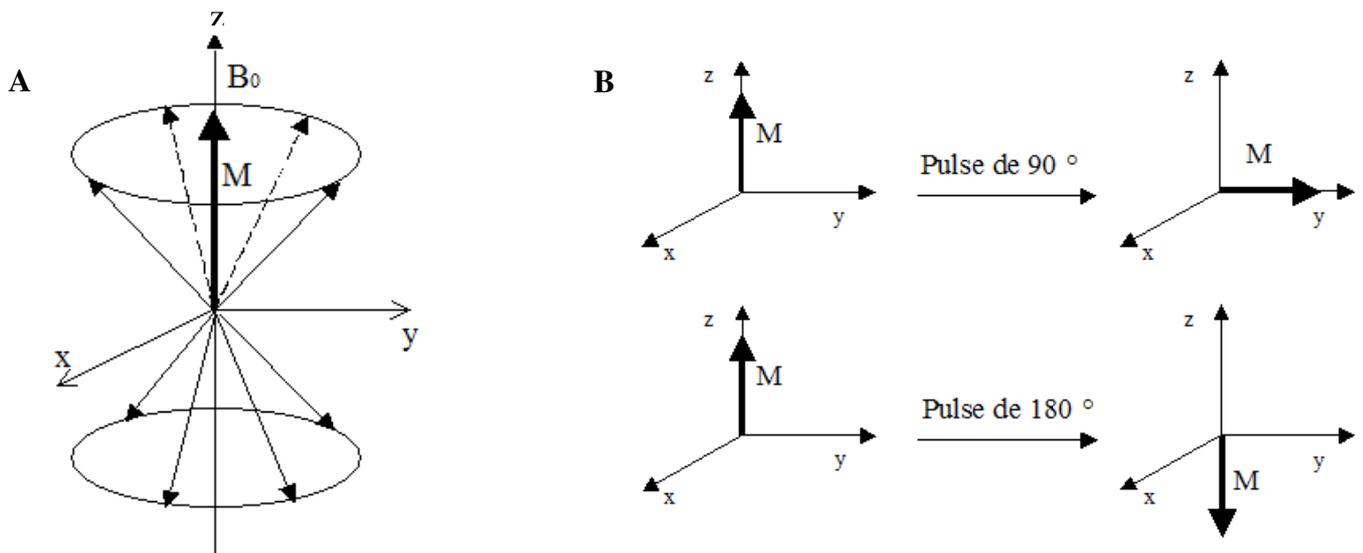
### A. PRINCIPE GENERAL

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique non invasive se fondant sur les principes de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Le principe de la RMN repose sur la détection de signaux issus des propriétés magnétiques de spin non nul. Les principaux noyaux d'intérêt biologique possédant ces propriétés sont les noyaux d'hydrogène ( $^1\text{H}$ ), l'isotope du carbone ( $^{13}\text{C}$ ), le fluor ( $^{19}\text{F}$ ), le phosphore ( $^{31}\text{P}$ ) et le sodium ( $^{23}\text{Na}$ ). Les applications en imagerie reposent presque exclusivement sur l'étude du noyau d'hydrogène. En effet, sa concentration est beaucoup plus élevée que celles des autres atomes puisque l'hydrogène est contenu dans l'eau qui constitue les deux tiers des tissus.

#### 1. Principe de la RMN

La RMN consiste à étudier les modifications d'aimantation des noyaux d'une substance sous l'action conjointe d'un champ magnétique statique et élevé et d'une impulsion de radiofréquence. Lorsqu'un champ magnétique externe  $B_0$  est appliqué, les protons auront tendance à tourner autour de  $B_0$  avec une fréquence angulaire de précession\* (dite fréquence de Larmor). Cependant, tous les protons ne s'orientent pas dans le même sens et les deux populations ainsi formées vont se répartir de façon parallèle (même sens que  $B_0$ ) ou antiparallèle (sens contraire de  $B_0$ ). Cette répartition n'est pas uniforme puisque les protons parallèles sont légèrement plus nombreux. Les protons parallèles surnuméraires vont être à l'origine d'un vecteur d'aimantation macroscopique  $M$ . A l'état d'équilibre, celui-ci présente une composante longitudinale (axe  $z$ ) alignée sur  $B_0$  et dont la valeur est maximale alors que la composante transversale (axe  $y$ ) est nulle (**Figure 19 A**). A cette étape, il est impossible de mesurer le vecteur d'aimantation puisque son signal est noyé dans celui du champ principal. Pour pouvoir le mesurer, il faut faire basculer le vecteur d'aimantation d'un angle de 90 ou 180° par un deuxième champ magnétique ou impulsion de radiofréquence  $B_1$  qui est perpendiculaire à  $B_0$ . Ainsi, lorsqu'on applique  $B_1$ , onde électromagnétique dont la fréquence est égale à la fréquence de Larmor, le système entre en résonance et le vecteur d'aimantation  $M$ , tout en continuant à précesser autour de  $B_0$ , va se mettre également à précesser autour de  $B_1$ . Cette opération induit une modification de la composante longitudinale et l'apparition de la composante transversale. Par exemple, après une impulsion de 90°C, la composante

longitudinale devient nulle et la composante transversale est maximale (**Figure 19 B**). Dès la fin de l'excitation, le vecteur d'aimantation revient à son état initial d'équilibre, tout en précessant autour de  $B_0$  avec une réapparition progressive de la composante longitudinale (relaxation T1) et une disparition rapide de la composante transversale (relaxation T2) en émettant une onde radiofréquence. Le signal est alors recueilli par une bobine ou antenne de réception qui le transforme en signal électrique mesurable.



**Figure 19 : Schéma représentant le principe de la RMN.**

**A :** Vecteur d'aimantation  $M$  dans un champ magnétique  $B_0$ .

**B :** Exemples d'impulsion de radiofréquence à 90 et 180 °.

## 2. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Pour réaliser des images en résonance magnétique, il est indispensable de pouvoir localiser précisément le signal RMN. La localisation spatiale est obtenue en ajoutant un gradient directionnel au champ magnétique principal ( $B_0$ ) grâce aux bobines de gradient de champ magnétique. La mise en résonance des atomes d'hydrogène dépend de la fréquence de Larmor qui est spécifique du type d'atome étudié mais aussi du champ magnétique appliqué à cet atome. Si on ajoute à  $B_0$ , un autre champ  $B(x,y,z)$  dont on connaît la position spatiale, alors à une fréquence d'excitation donnée correspondra la relaxation de l'atome située à l'endroit  $x,y,z$ . Des techniques de traitement de signal utilisant des algorithmes de transformées de Fourier rapides permettent de localiser l'événement. En répétant cette opération en sélectionnant des plans de coupes successifs, on peut reconstruire une image par IRM anatomique de la structure ciblée. A l'heure actuelle, les IRM dédiés au petit animal délivrent

des images en quelques minutes avec des résolutions spatiales de quelques centaines de microns pour des intensités de champ allant jusqu'à 12 Teslas.

En modifiant les paramètres d'acquisition IRM, notamment le temps de répétition entre deux excitations et le temps d'écho (temps entre le signal d'excitation et la réception de l'écho), l'utilisateur peut modifier la pondération de l'image, c'est-à-dire faire apparaître les différences de temps T1 et de temps T2 des différents tissus de l'organisme. Ainsi, en utilisant un temps de répétition court et un temps d'écho court, on obtient un contraste d'image pondérée en T1 dite pondération anatomique où la substance blanche apparaît plus claire que la substance grise. Le liquide céphalo-rachidien, situé entre la substance grise et l'os apparaît en plus foncé. Au contraire, en utilisant un temps de répétition long et un temps d'écho long, on obtient un contraste d'image pondérée en T2 dite pondération tissulaire où l'eau et les œdèmes péri-lésionnels apparaissent en hypersignal.

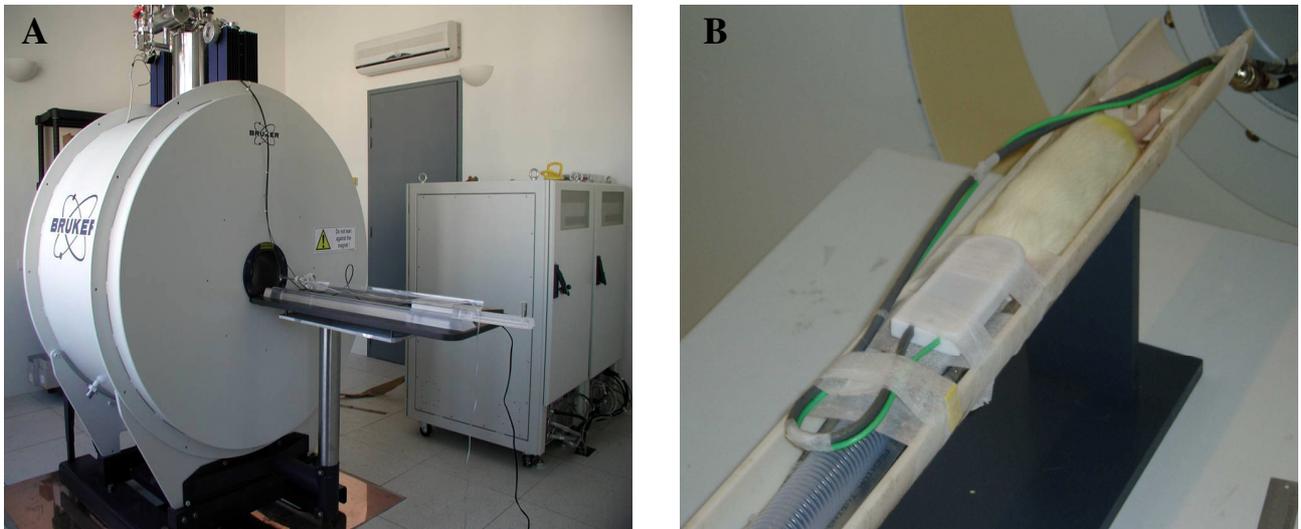
## **B. PROCEDURES EXPERIMENTALES**

Cette étude a été réalisée en collaboration avec Emmanuel Chereul et Jean-Baptiste Langlois de la plateforme Animage (Lyon), spécialisée dans l'imagerie du petit animal de laboratoire. Les groupes expérimentaux incluent un groupe comprenant 7 animaux LNHV, un groupe comprenant 2 animaux témoins et un groupe comprenant 2 animaux qui n'ont pas subi de chirurgie néonatale. Ce dernier groupe a été inclus afin d'évaluer les éventuelles modifications des images IRM induites par l'introduction de la pipette et par l'injection de la solution de PBS-CaCl<sub>2</sub> dans le cerveau.

Dans une étude longitudinale, les images des cerveaux ont été acquises à P35 puis à P56 selon les mêmes procédures expérimentales. Les animaux sont tout d'abord anesthésiés grâce à un système d'inhalation gazeuse adapté (Minerve Equipement Vétérinaire, Esternay, France). L'induction est réalisée dans une enceinte hermétique où les animaux reçoivent de l'isoflurane à une concentration de 3% avec un débit de 1 L/min. Puis, les animaux sont positionnés en décubitus ventral sur un berceau adapté aux rongeurs et équipé d'un embout conique destiné à délivrer l'isoflurane pour maintenir l'anesthésie. Leur température corporelle est maintenue à une température de 35 °C grâce à un matelas d'eau chaude circulante et leur fréquence respiratoire est contrôlée tout au long de l'expérience grâce à un capteur de pression. Le berceau est monté sur un rail et peut ainsi être introduit dans l'imageur. La plateforme Animage est équipée d'un imageur Biospec (Bruker, Ettlingen, Allemagne) doté d'un aimant horizontal de 7 Teslas et d'un système de gradient de champ

magnétique avec une amplitude maximale de 400mT/m (**Figure 20 A**). Une antenne volumique linéaire de type « cage d'oiseau » de 72 mm de diamètre interne (Bruker Biospin MRI GmbH) est utilisée pour l'émission et la réception des ondes radiofréquences. Pour augmenter le signal sur bruit, elle est associée à une antenne surfacique de 15 mm de diamètre interne qui est déposée contre la tête de l'animal pour la réception des ondes radiofréquences (**Figure 20 B**). Dans ce travail, des séquences de type RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) par écho de spin pondérées en T2 ont été choisies pour visualiser le liquide céphalo-rachidien et les épanchements liquidiens induits par l'injection de la neurotoxine. Pour chaque séquence, l'impulsion de radiofréquence est de 180°, le temps de répétition est de 8,2 s et le temps d'écho est de 65 ms. Le champ d'examen (FOV) est de 2,25 x 2 cm autorisant une matrice de 256 x 256 pixels. Un total de 45 coupes frontales contigües de 400 µm d'épaisseur est obtenu pour chaque animal.

Entre les deux séances d'acquisition à P35 et à P56, les animaux sont maintenus dans l'animalerie de la plateforme Animage. Après l'acquisition des images IRM à P56, les animaux reçoivent une dose létale d'anesthésique et le cerveau est rapidement prélevé et congelé pour réaliser l'examen histologique macroscopique (cf paragraphe VIII).



**Figure 20 : Photographies représentant l'imager utilisé pour l'acquisition des images (A) et le conditionnement de l'animal pendant l'acquisition (B).**

## C. TRAITEMENT DES IMAGES

### 1. Principe

L'analyse volumétrique des structures anatomiques étudiées a été réalisée grâce au logiciel Atlas, développé par Créatis (Lyon) et basé sur la méthode Cavalieri (Barta et al., 1997). Dans un premier temps, les structures d'intérêt sont repérées sur les images grâce à l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). Puis, le logiciel peut permettre de segmenter automatiquement les régions d'intérêt, c'est dire d'en délimiter les contours. Cependant, dans ce travail, la segmentation a été réalisée manuellement sur toutes les coupes car les variations de niveaux de gris étaient insuffisantes pour autoriser une segmentation automatique (**Figure 21**). Pour chaque région d'intérêt, l'aire délimitée par les contours est calculée. Enfin, le volume de chaque structure est obtenu en multipliant la somme des aires calculées pour chaque coupe par l'épaisseur des coupes. La segmentation des régions d'intérêt est réalisée sur les deux hémisphères. Ce travail a été réalisé par un seul expérimentateur pour minimiser les variations dans la délimitation des régions d'intérêt qui comprennent l'hippocampe, les ventricules cérébraux et les zones qui présentent un hypersignal anormal au niveau de l'hippocampe ventral.

#### *a) Limites anatomiques de l'hippocampe*

Au cours de cette étude, le terme hippocampe sera utilisé pour désigner la structure formée par la corne d'Ammon (CA1-4), le gyrus denté et le subiculum. Dans ce travail, des repères anatomiques précis et validés dans la littérature (Wolf et al., 2002a) ont été utilisés pour améliorer la précision de la délimitation de l'hippocampe. La première coupe qui définit la limite rostrale de l'hippocampe est déterminée par l'apparition conjointe de la corne d'Ammon, du gyrus denté et de la commissure hippocampale dorsale à environ - 1,6 mm du Bregma. Plusieurs caractéristiques définissent la limite caudale de l'hippocampe : la perte de contraste entre le corps calleux et le subiculum, l'absence de gyrus denté et la séparation nette des deux hémisphères cérébraux. Ce niveau se situe à environ - 7,3 mm du Bregma. Pour chaque animal, l'hippocampe est segmenté sur 15 coupes successives sur lesquelles les parties ventrale et dorsale sont distinguées (**Figure 21**). La partie dorsale de l'hippocampe s'étend entre les niveaux - 1,6 mm à - 3,8 mm par rapport au Bregma et correspond à six images IRM, alors que la partie ventrale s'étend entre les niveaux - 4,2 à - 7,3 mm par rapport au Bregma et correspond à neuf images IRM.

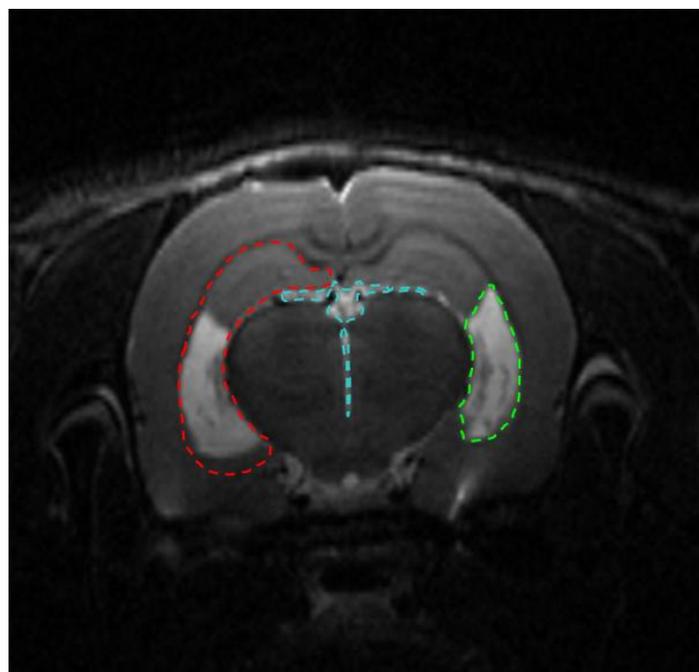
Les limites anatomiques de l'hippocampe ventral sont déterminées en incluant l'hypersignal pour estimer le volume total de la structure, une donnée nécessaire pour calculer la proportion de l'hippocampe ventral qui présente un hypersignal.

*b) Limites anatomiques des ventricules cérébraux*

Les ventricules sont facilement identifiables sur les images IRM car le liquide céphalo-rachidien qu'ils contiennent les fait apparaître en hypersignal (**Figure 21**). Dans cette étude, l'analyse des ventricules cérébraux inclue les ventricules latéraux et le troisième ventricule impliquant la segmentation de 23 images pour chaque animal entre les niveaux 2,2 à - 5,3 mm par rapport au Bregma.

*c) Limites anatomiques des zones présentant un hypersignal anormal au niveau de l'hippocampe ventral*

Chez les animaux qui ont subi une injection d'acide iboténique, les zones qui montrent la présence anormale d'un hypersignal au niveau de l'hippocampe ventral par rapport aux animaux témoins sont segmentées et analysées de la même manière que précédemment (**Figure 21**).



**Figure 21 : Exemple de segmentation de plusieurs régions d'intérêt sur une image IRM.**

Les pointillés rouges délimitent l'hippocampe ventral, les pointillés bleus délimitent les ventricules cérébraux et les pointillés verts délimitent la zone altérée de l'hippocampe ventral.

**D. EXPRESSION DES RESULTATS ET ANALYSE STATISTIQUE**

Les résultats des comparaisons volumétriques des volumes hippocampiques et ventriculaires (en mm<sup>3</sup>) sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (écart standard à la moyenne) et sont comparés à l'aide d'un test *t* de Student sur séries non appariées. Pour toutes les comparaisons effectuées, le niveau de significativité est fixé à 5%. Tous les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Statview 5.0.

## V. Etude de l'activité locomotrice

---

### A. PRINCIPE GENERAL

Selon les théories cognitives, l'expression d'une attitude comportementale est la réponse de l'organisme au traitement et à l'intégration des informations intéroceptives et des stimuli environnementaux. Ces réponses adaptatives font intervenir des boucles cortico-sous-corticales complexes et spécifiques d'un contexte particulier. Chez l'animal, l'activité locomotrice représente une des voies finales des mécanismes d'adaptation à un contexte spécifique. L'étude de l'activité locomotrice permet donc d'évaluer l'activité globale de différents réseaux neuronaux grâce à des outils expérimentaux simples à mettre en œuvre. Aussi, l'activité locomotrice peut être mesurée lorsqu'elle est spontanée ou lorsqu'elle est évoquée par des stimulations comportementales ou pharmacologiques.

#### 1. Activité locomotrice spontanée au cours du cycle nyctéméral

Chez les rongeurs, la photopériode définie comme l'alternance entre les phases diurne et nocturne du cycle nyctéméral constitue le principal synchronisateur des cycles circadiens. L'activité locomotrice des rongeurs suit également une modulation circadienne qui se caractérise notamment par une faible activité pendant la phase diurne et une activité beaucoup plus intense pendant la phase nocturne (Rusack et Zucker, 1979 ; Benstaali et al., 2001). L'étude de l'activité locomotrice au cours d'un cycle nyctéméral permet d'évaluer la synchronisation des cycles circadiens par la photopériode, un phénomène complexe contrôlé par certains facteurs hormonaux (mélatonine) et de neurotransmission.

#### 2. Activité locomotrice en réponse à des facteurs induisant un stress modéré

Chez le rongeur, l'exposition à des facteurs induisant un stress modéré est connue pour augmenter de façon transitoire son activité locomotrice. Par exemple, lorsqu'un animal est placé dans un contexte inconnu, le caractère stressant de cette situation et le besoin de rechercher des informations sur ce nouvel environnement induisent une série de traits comportementaux caractéristiques avec notamment une exploration locomotrice, un redressement sur les pattes arrières et un reniflement. De même, l'injection d'une solution de sérum physiologique par voie i.p. déclenche aussi ces séquences comportementales mais avec un degré d'expression plus faible. Il a été montré que ces situations comportementales

induissent des augmentations de la libération sous-corticale de DA (Brose et al., 1987 ; Thiel et al., 1999). Ces deux tests comportementaux sont donc révélateurs de la réactivité du système dopaminergique.

### 3. Activité locomotrice en réponse à l'injection de d-amphétamine

L'amphétamine est un psychostimulant qui est connu pour induire chez le rongeur une forte augmentation de l'activité locomotrice qui serait sous-tendue notamment par une augmentation massive de la libération sous-corticale de DA (Creese et al., 1975 ; Kelly et al., 1975). Récemment, il a été montré chez l'Homme que l'amphétamine administrée à des doses équivalentes à celles utilisées chez le rongeur, provoque une augmentation importante de la libération sous-corticale de DA et que l'amplitude de l'effet euphorique de l'amphétamine est corrélée à l'amplitude de la libération de DA (Drevets et al., 2001). Ainsi, l'étude de la réactivité locomotrice induite par l'amphétamine chez le rongeur apparaît comme un outil fiable pour mesurer la réactivité dopaminergique.

## **B. PROCEDURES EXPERIMENTALES**

L'activité locomotrice des animaux est mesurée grâce à un actimètre, un appareil automatisé relié à un PC (Imetronic, Pessac, France) placé dans une pièce dont la température est maintenue à  $22^{\circ}\text{C} \pm 1$  (**Figure 22**). Cet actimètre présente 8 casiers pouvant recevoir chacun une cage d'enregistrement en plexiglas transparent (L41 x 126 x h20 cm). Chaque casier de l'actimètre est équipé de cellules photoélectriques (4 faisceaux infrarouges parallèles ; 2 à l'avant et 2 à l'arrière) positionnées à 0,7 cm au dessus du sol permettant de mesurer l'activité locomotrice horizontale (**Figure 23**). En se déplaçant, l'animal va couper les faisceaux infrarouges. Le nombre de coupures des faisceaux infrarouges est enregistré automatiquement et cumulé pour des périodes de 10 à 60 minutes.

Avant chaque séance d'actimétrie, les animaux sont maintenus dans leur cage d'élevage dans la pièce d'expérimentation pendant 1h. A l'exception de l'activité locomotrice mesurée au cours d'un cycle nyctéméral complet, tous les tests sont réalisés entre 9h et 13h, c'est-à-dire pendant la phase diurne où les animaux présentent une activité spontanée faible.



**Figure 22 : Photographie représentant le matériel d'actimétrie.**

L'actimètre contient 8 casiers équipés de faisceaux infrarouges dont les coupures sont enregistrées et analysées par l'ordinateur.



**Figure 23 : Photographie représentant les faisceaux infrarouges.**

Dans le test d'activité circadienne, chaque animal est placé dans une cage test et exposé à la même photopériode que celle de l'animalerie. Des croquettes sont réparties aux 4 coins de la cage et de l'eau est disponible *ad libitum* par l'intermédiaire d'un biberon situé à l'extérieur de la cage qui n'interfère pas avec le système d'acquisition. Après 2h d'habituation dans l'actimètre, l'activité locomotrice est mesurée pendant 24h et cumulée sur des périodes de 60 minutes.

Dans le test d'exposition à des stress modérés, les animaux sont prélevés de leur cage d'élevage pour être placés dans une cage test où l'activité locomotrice spontanée est mesurée pendant 1h et cumulée sur des périodes de 10 minutes. Puis chaque animal reçoit une injection de sérum physiologique (1 mL/kg, i.p.) avant d'être replacé immédiatement dans la cage test où l'activité locomotrice est mesurée pendant 1h supplémentaire et cumulée sur des périodes de 10 minutes.

Dans le test d'administration d'amphétamine, la drogue est injectée en i.p. (1,5 mg/kg ; 1 mL/kg) après une période d'habituation à la cage test de 1h et l'activité locomotrice est enregistrée pendant 90 minutes et cumulée sur des périodes de 10 minutes.

### **C. EXPRESSION DES RESULTATS ET ANALYSE STATISTIQUE**

L'activité locomotrice est exprimée comme le nombre de séquences où les faisceaux avant et arrière sont coupés consécutivement (va-et-vient) et cumulé sur des intervalles de 10 ou 60 minutes. Les résultats exprimés en moyenne  $\pm$  SEM sont présentés sous forme de cinétique. La comparaison entre les groupes (animaux témoins et LNHV) est réalisée par une ANOVA une-voie avec mesures répétées avec le groupe comme facteur inter-sujet.

L'activité locomotrice circadienne a été séparée en fonction des périodes diurnes et nocturnes. La comparaison entre les groupes a été réalisée comme précédemment par ANOVA une-voie avec mesures répétées pour chacune des périodes du cycle. La comparaison intra-groupe entre la période nocturne et la période diurne a été réalisée par un test-*t* de Student après avoir cumulé l'activité locomotrice totale pour chaque période.

Pour toutes les comparaisons effectuées, le niveau de significativité est fixé à 5%. Tous les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Statview 5.0.

## VI. Etude des capacités cognitives

---

### **A. PRINCIPE DU TEST DE RECONNAISSANCE DU NOUVEL OBJET**

Les rongeurs ont une tendance naturelle à s'approcher et à explorer des objets qui n'ont pas de signification particulière et qui n'ont jamais été associés à un renforcement positif. Cette exploration se manifeste essentiellement sous la forme d'un reniflement et/ou un contact avec les vibrisses mais aussi par une manipulation de l'objet avec les pattes avant (Aggleton et al., 1985). Ce comportement est facilement mesurable et il est largement utilisé pour étudier la mémoire de reconnaissance grâce à un test de reconnaissance d'objets. La forme la plus simple de ce test a été décrite par Ennaceur et Delacour (1988). Dans une première phase du test, on propose à l'animal d'explorer librement deux objets identiques non familiers. Au cours de cette phase, l'animal va encoder et mettre en mémoire des informations spécifiques concernant ces objets. Puis, après un certain délai, on propose à l'animal deux objets dont l'un est identique à celui déjà vu (nommé objet familier) et l'autre est totalement différent (nommé objet nouveau). Durant cette phase de rappel, l'animal qui aura gardé en mémoire les informations encodées pendant la première phase, sera capable de discriminer l'objet nouveau de l'objet familier et passera ainsi plus de temps à explorer l'objet nouveau. Les performances des animaux dans ce type de test se détériorent avec l'augmentation de la durée du délai entre les deux phases. Ainsi, une étude récente a montré que les rats de la souche Sprague-Dawley sont capables de discriminer l'objet nouveau de l'objet familier pour des délais variant de 10 minutes à 3h mais pas pour des délais supérieurs (Bertaina-Anglade et al., 2006).

Il s'agit donc d'un test très simple à mettre en œuvre qui ne nécessite pas au préalable d'apprentissage spatial, ni de restriction alimentaire ou hydrique des animaux, ni de renforcements. Le test de reconnaissance d'objets est donc un outil adapté pour évaluer l'effet d'agents pharmacologiques, de lésions cérébrales ou de manipulations génétiques sur la cinétique des capacités de mémoire de reconnaissance des animaux.

### **B. PROCEDURES EXPERIMENTALES**

Le test de reconnaissance d'objets se déroule dans une enceinte en bois (L80 x 173 x h40 cm) dont les parois ont été peintes en noir et le sol en blanc. Ce dispositif est placé dans une pièce maintenue à température constante ( $22^{\circ}\text{C} \pm 1$ ) et éclairée par une lampe halogène de manière

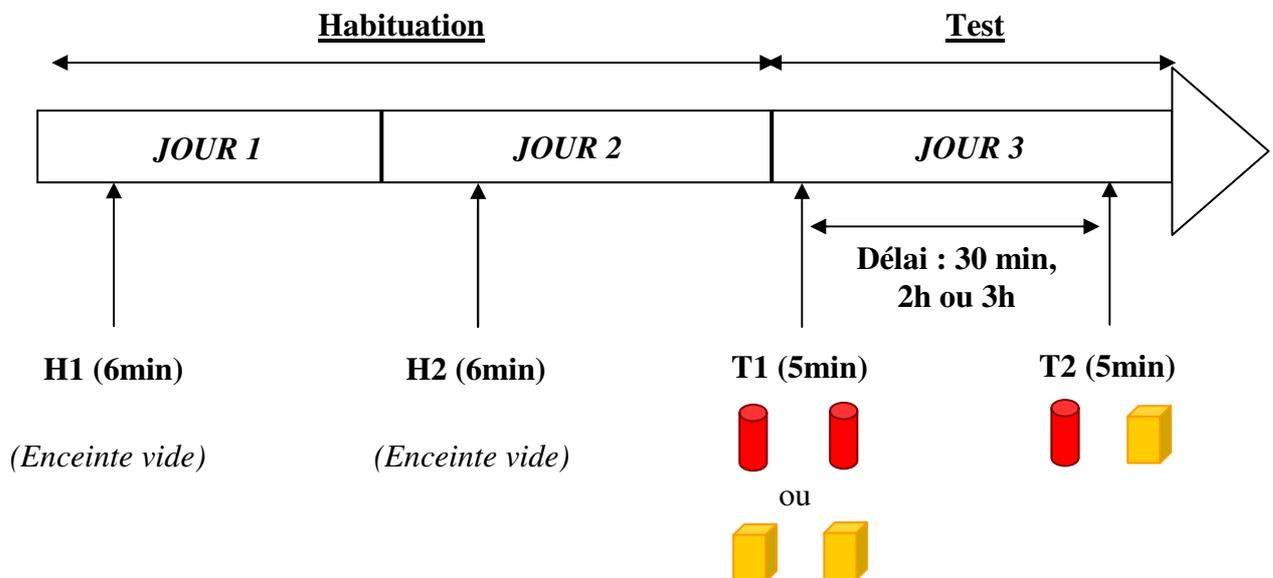
à obtenir une luminosité faible mais uniforme dans l'enceinte (intensité de 60 lux). L'enceinte ainsi que les objets sont nettoyés minutieusement avec une éponge imbibée d'eau et essuyés entre chaque passage pour éliminer d'éventuelles traces olfactives. Dans ce travail, nous avons choisi un objet métallique gris et un objet en verre blanc qui mesurent environ 14 cm de hauteur et qui sont suffisamment lourds pour ne pas être déplacés par les animaux (**Figure 24**). Des tests préalables ont permis de vérifier l'absence de préférence spontanée pour l'un des deux objets. Trois copies de chaque objet sont utilisées pour réaliser l'intégralité du test. Dans chaque groupe expérimental, le rôle des objets (familier *vs* nouveau) ainsi que leur position relative dans l'enceinte sont déterminés de manière aléatoire. Pour éviter des phénomènes d'apprentissage, chaque rat n'a été testé que pour un seul délai entre les deux sessions du protocole.



**Figure 24 :** Photographie représentant l'enceinte et les objets utilisés pour le test de reconnaissance de l'objet nouveau.

L'expérience se déroule sur 4 sessions réparties sur 3 jours. Avant chaque session, les animaux sont maintenus dans la pièce d'expérimentation 30 minutes avant d'être manipulés. Au cours de la phase d'habituation (Jours 1 et 2), les animaux sont autorisés à explorer l'enceinte vide pendant 6 minutes à raison d'une session par jour (H1 et H2). Puis, le jour du test (Jour 3), les animaux sont soumis à deux sessions séparées par un intervalle de 30 minutes, 2 heures ou 3 heures selon le protocole expérimental. Lors de la première session

(T1), les animaux sont placés dans l'enceinte contenant deux objets identiques disposés dans deux coins adjacents à 10 cm de la paroi de l'enceinte. Les objets sont dénommés aléatoirement pour chaque animal objet 1 et objet 2. Le temps d'exploration de chaque objet est mesuré directement par l'expérimentateur pendant 5 minutes. On considère que l'animal explore l'objet lorsque sa tête est face à l'objet (avec le nez à moins de 2cm) ou quand il le touche et/ou le renifle. Certains comportements comme le grignotage de l'objet ou la rotation autour de l'objet ne sont pas considérés comme de l'exploration. Les animaux qui présentent un temps total d'exploration inférieur à 8 secondes sont exclus du protocole. Lors de la deuxième session (T2), l'animal est placé dans l'enceinte qui contient un objet familier et un objet nouveau disposés au même endroit que pour la première session (**Figure 25**). Le temps d'exploration de chaque objet est alors mesuré directement par l'expérimentateur pendant 5 minutes. On appelle F le temps d'exploration de l'objet familier et N le temps d'exploration de l'objet nouveau. Les animaux qui présentent un temps total d'exploration inférieur à 5 secondes sont exclus du protocole. Ce seuil d'exclusion est plus faible que celui fixé à T1 car il tient compte de la diminution de l'activité exploratoire globale des animaux observée entre T1 et T2.



**Figure 25** : Déroulement du test de reconnaissance de l'objet nouveau.

### **C. EXPRESSION DES RESULTATS ET ANALYSES STATISTIQUES**

Pour T1, les résultats sont présentés en valeur absolue du temps passé par les animaux à explorer les objets 1 vs 2 et sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM. La comparaison entre les temps d'exploration de chaque objet au sein d'un groupe est réalisée grâce à un test *t* de Student sur séries appariées. Le temps d'exploration cumulé pour les deux objets est exprimé en moyenne  $\pm$  SEM. La comparaison entre les groupes est réalisée grâce à un test *t* de Student sur séries non appariées.

Pour T2, les résultats sont présentés en valeur absolue du temps passé par les animaux à explorer l'objet familier (noté F) et l'objet nouveau (noté N) et sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM. La comparaison des temps d'exploration des objets nouveau vs familier au sein d'un groupe est réalisée grâce à un test *t* de Student sur séries appariées alors que la comparaison des temps d'exploration d'un des objets (nouveau ou familier) entre les groupes est réalisée grâce à un test *t* de Student sur séries non appariées.

Les performances mnésiques des animaux peuvent être estimées en calculant un index de reconnaissance (IR) dont la formule est la suivante :  $[(N - F) / (N + F)] \times 100$ . Dans le cas où l'IR est nul, les animaux ne discriminent pas l'objet nouveau de l'objet familier. Dans le cas où l'IR est positif, les animaux discriminent l'objet nouveau et plus cette valeur est proche de 100 % et plus la discrimination est forte. Les résultats des différents IR selon le délai sont exprimés en %  $\pm$  SEM. La comparaison est réalisée par une ANOVA à deux facteurs (délai et groupe). La comparaison des IR entre les groupes pour chaque délai est réalisée grâce à un test *t* de Student sur séries non-appariées.

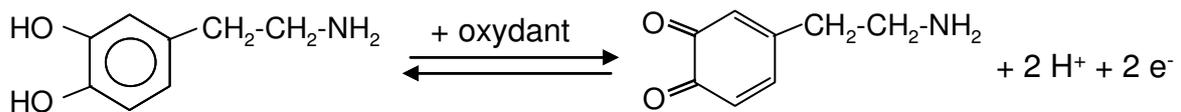
Pour toutes les comparaisons effectuées, le niveau de significativité est fixé à 5%. Tous les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Statview 5.0.

## VII. Etude de la transmission dopaminergique *in vivo*

### A. PRINCIPES DE L'ELECTROCHIMIE *IN VIVO*

#### 1. Principe général

La détection électrochimique permet de mesurer avec une électrode soit l'oxydation, soit la réduction de substances électroactives. Dans les années 70, les travaux de l'équipe de Ralph Adams ont permis de montrer que les molécules possédant un noyau catéchol telles que la DA, ont la propriété de s'oxyder en présence d'un oxydant. L'électrode composée d'un matériau conducteur chimiquement inerte, se comporte comme un oxydant pour un potentiel électrique suffisamment élevé. Elle recueille les électrons arrachés aux molécules de son voisinage et le courant d'électrons, ou courant d'oxydation, généré lors de cette réaction, est directement proportionnel à la concentration de molécules oxydées (**figure 26**).



**Figure 26 : Réaction d'oxydation de la DA ; en s'oxydant, la molécule libère deux électrons.**

La détection électrochimique est une technique d'analyse à la fois qualitative puisque la valeur du potentiel appliqué nécessaire à l'oxydation est spécifique de la nature des molécules oxydées, mais aussi quantitative puisque le courant d'oxydation généré permet de déterminer la concentration des molécules oxydées. Dans des conditions *in vivo*, d'autres molécules présentes dans l'espace extracellulaire peuvent s'oxyder pour des potentiels proches de celui de la molécule étudiée, créant ainsi des interférences dans la détection du signal électrochimique. La sélectivité des méthodes de mesure dépend du traitement préalable des électrodes de mesure.

#### 2. Préparation et traitement de l'électrode de mesure

Les électrodes à fibre de carbone ont été conçues et utilisées *in vivo* pour la première fois par l'équipe de Gonon en 1978. Leur fabrication a été décrite en détail par Ponchon et al. (1979) et depuis, leur géométrie a évolué en fonction des utilisations. Dans ce travail, l'électrode de

mesure utilisée est une électrode dont la partie active est constituée d'une fibre de carbone pyrolytique de 8  $\mu\text{m}$  de diamètre et de 250  $\mu\text{m}$  de longueur (**Figure 27**). Les électrodes brutes de fabrication ont un faible pouvoir de résolution entre l'acide ascorbique et les noyaux catéchols présents *in vivo* dans le liquide extracellulaire cérébral. Cet inconvénient a conduit de nombreuses équipes à modifier la surface des électrodes pour améliorer le pouvoir de résolution. Ils consistent principalement à traiter le matériau avec divers acides ou des oxydants puissants. Un prétraitement électrochimique appliqué *in vitro* dans une solution de PBS avant l'implantation constitue une approche très efficace (Gonon et al., 1981). Même si les mécanismes impliqués dans le traitement électrochimique sont encore mal compris, ils pourraient faire intervenir la création en surface de l'électrode de groupements fonctionnels (carboxyls, hydroxyls, quinone...) qui catalysent les réactions d'oxydation.

Une fois traitées, ces électrodes peuvent alors servir à la mesure électrochimique *in vivo* des catécholamines par des techniques de type voltamétriques ou ampérométriques. Dans cette étude, nous avons utilisé deux techniques dérivées de la voltamétrie impulsionnelle différentielle : la voltamétrie différentielle sur impulsions normales (DNPV) et l'ampérométrie impulsionnelle différentielle (DPA).

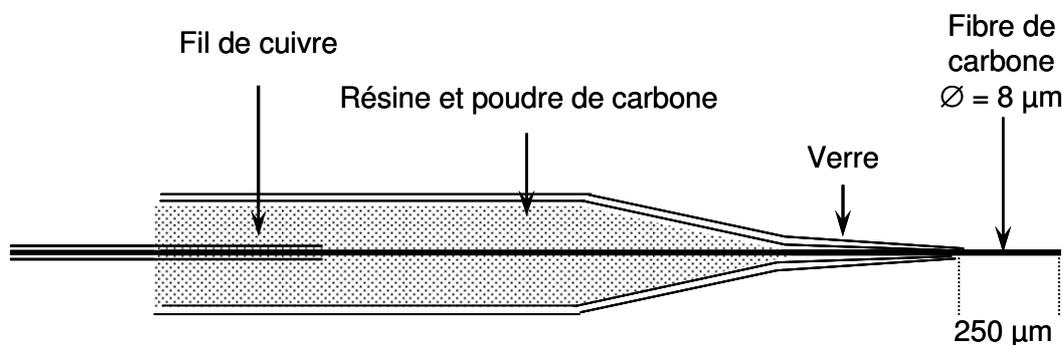


Figure 27 : Schéma d'une électrode à fibre de carbone utilisée pour la détection électrochimique de monoamines.

### 3. La voltamétrie différentielle sur impulsions normales (DNPV)

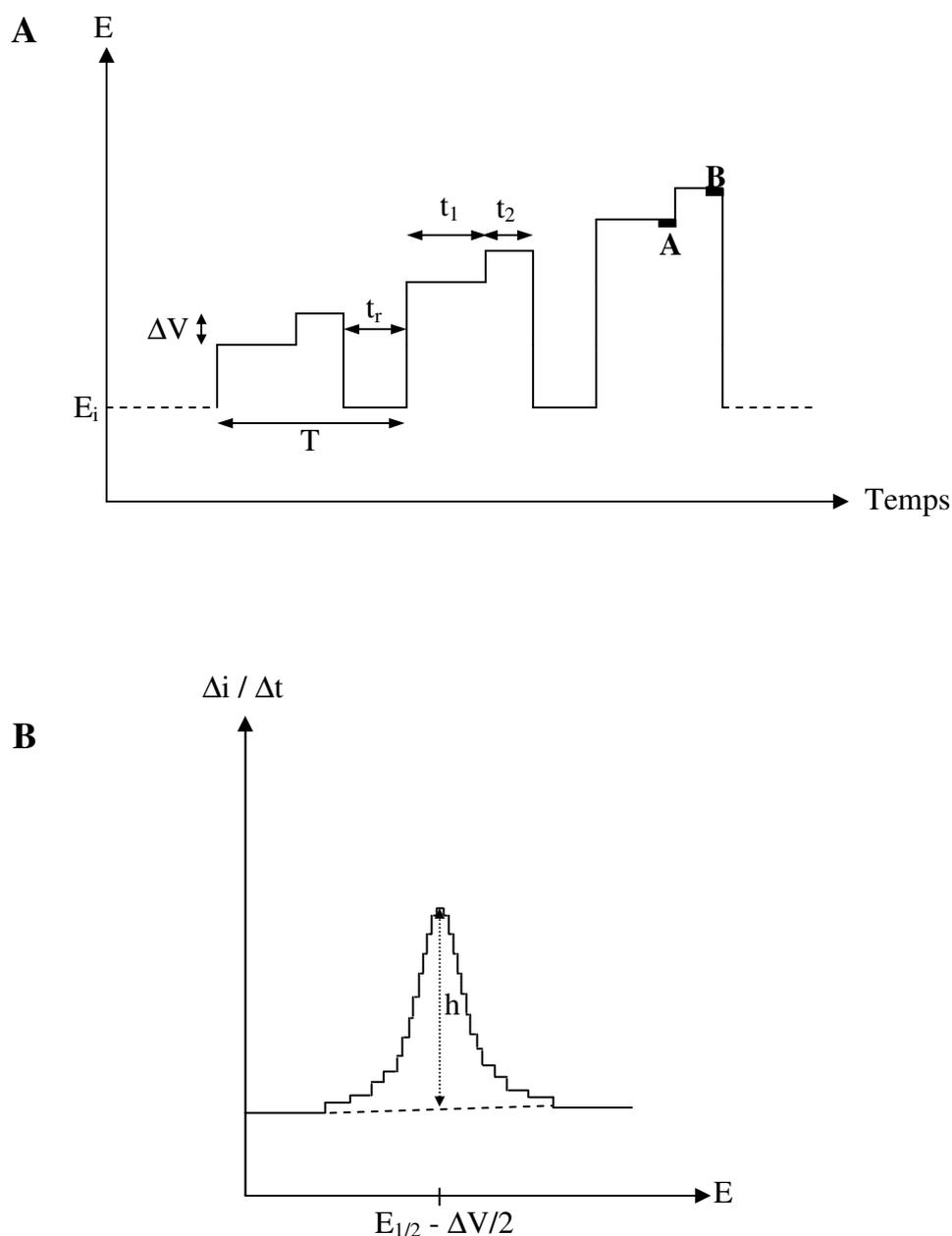
#### a) Principe

Les techniques de voltamétrie impulsionnelle consistent à appliquer à l'électrode de travail une rampe de potentiel découpée en impulsions d'amplitude linéairement croissante à partir d'un potentiel initial. Cependant, à chaque saut de potentiel, le courant traversant l'électrode

de mesure est la résultante principale de deux composantes : le courant capacitif et le courant faradique. Le courant faradique est dû à la réaction électrochimique à l'interface électrode-solution alors que le courant capacitif correspond au courant de décharge du condensateur formé par l'interface électrode-solution. Le courant capacitif décroît plus vite que le courant faradique. Le principe de toutes les mesures qui cherchent à éliminer le courant capacitif consiste donc à appliquer de brusques variations de potentiel et à ne mesurer le courant qu'après un délai suffisant pour le courant capacitif soit négligeable par rapport au courant faradique.

Dans le cas de la DNPV, le potentiel appliqué à l'électrode de mesure a donc la forme d'une double impulsion très courte dont l'amplitude varie linéairement avec le temps (**Figure 28 A**). En dehors du temps d'application de l'impulsion, le potentiel de l'électrode est conservé à une valeur initiale  $E_i$ , ou potentiel de repos, auquel aucune réaction électrochimique n'a lieu. La durée très courte des impulsions et la discrimination du courant capacitif améliorent la sensibilité du système. La mesure du courant a lieu à la fin de chaque impulsion (A et B) et la différence des courants obtenus ( $i_B - i_A$ ) est enregistrée. La mesure différentielle de courant se traduit par un pic dont l'amplitude est proportionnelle à la concentration de la molécule mesurée (**Figure 28 B**).

La DNPV est une des techniques électrochimiques les plus performantes pour mesurer les concentrations extracellulaires des catécholamines comme le DOPAC, la DA ou la noradrénaline, en présence d'acide ascorbique (Gonon et al., 1984). Il s'agit d'une technique sensible mais sa résolution temporelle est faible et permet, au maximum, qu'une mesure toutes les minutes. Dans cette étude, nous avons employé cette technique pour mesurer les variations lentes de concentration de DA évoquées par l'injection d'amphétamine.



**Figure 28 : Principe de la voltamétrie différentielle sur impulsions normales (DNPV).**

**A.** Des impulsions d'amplitude constante ( $\Delta V$ ) sont ajoutées à la fin des impulsions d'amplitude croissante générées à partir d'un potentiel initial ( $E_i$ ). Le courant est mesuré juste avant : en A et juste à la fin : en B de l'impulsion surimposée. **B.** La différence de courant enregistrée en fonction du potentiel donne un pic d'oxydation dont le sommet correspond au potentiel de demi-vague ( $E_{1/2}$ ) de l'espèce oxydée diminué de  $\Delta V/2$ . La hauteur de ce pic est proportionnelle à la concentration de la molécule oxydée.

*b) Méthodologie*

Un montage à trois électrodes connectées à un potentiostat (Biopulse, Radiometer, France) permet d'appliquer la rampe de potentiel et de mesurer les courants d'oxydation. Les électrodes de référence (Ag/AgCl) et auxiliaire sont placées sur le crâne de l'animal. Le contact électrique est assuré par une jonction semi-liquide réalisée par une éponge hémostatique (Spongel, Laboratoire Houdé, France) imbibée de NaCl 0,9 %.

La procédure du traitement électrochimique a été décrite en détail pour la première fois en 1981 (Gonon et al., 1981). Depuis, certains paramètres ont été modifiés en fonction de la technique voltamétrique utilisée.

Pour la DNPV, le traitement *in vitro* consiste à imposer à l'électrode de mesure un potentiel anodique de forme triangulaire de 70 Hz et d'amplitude + 2,7 V pendant 20 s. Il est suivi de 2 traitements successifs de 5 s chacun à un potentiel constant de -0,75 V puis de + 1,5 V. Ce traitement assure un compromis entre sensibilité et temps de réponse adapté au protocole expérimental de cette étude (Suaud Chagny MF, 2004). Néanmoins, le traitement électrochimique ne permet pas de différencier la DA de son principal métabolite, le DOPAC, présent en très grande quantité dans l'espace extracellulaire cérébral. Pour obtenir un signal électrochimique spécifique de la DA, les animaux ont reçu avant l'expérimentation une injection de pargyline, un inhibiteur des monoamines oxydases favorisant l'élimination du DOPAC de l'espace extracellulaire.

Les paramètres de mesure sont les suivants : l'impulsion de mesure a une amplitude de 40 mV et une durée de 40 ms et la pré-impulsion a une durée de 100 ms. La voltamétrie consiste à balayer une rampe de potentiel croissant (de - 240 à + 200 mV) avec une période d'impulsions de 0,4 s et un pas de 2 mV, permettant ainsi une mesure toutes les deux minutes. Les voltamogrammes obtenus montrent des pics d'oxydation dont le sommet correspond au potentiel d'oxydation de la molécule considérée (+ 80 mV pour la DA et - 100 mV pour l'acide ascorbique).

Dans ce travail, les pics d'oxydation sont mesurés dans un premier temps pendant une période contrôle de 20 minutes. Puis, l'animal reçoit une injection i.p. d'amphétamine (1,5 mg/kg ; 1 mL/kg) et les pics d'oxydation sont alors mesurés pendant une période de 90 minutes.

#### 4. L'ampérométrie impulsionnelle différentielle (DPA)

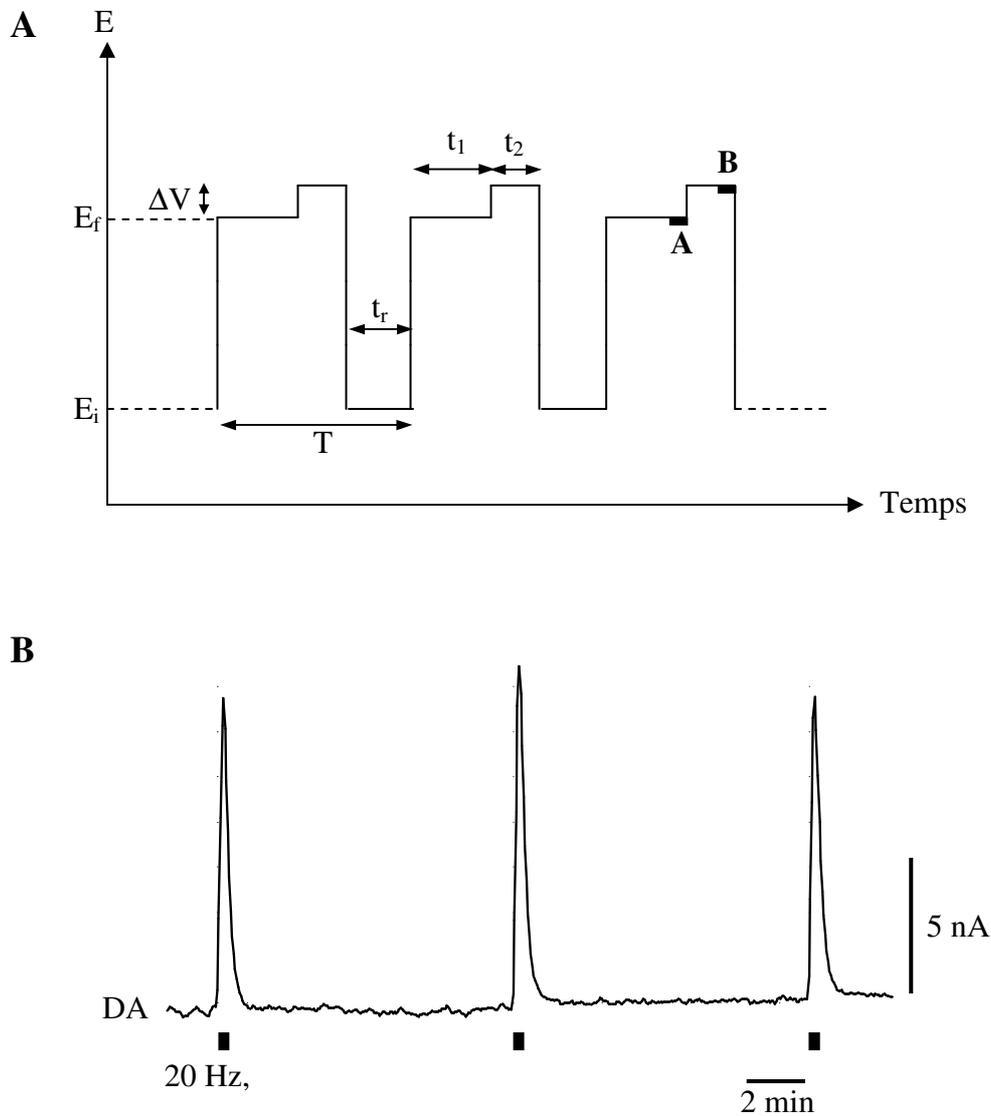
##### a) Principe

Le principe de la DPA découle directement de celui de la DNPV. Elle consiste en une série illimitée d'impulsions doubles, identiques à celles de la DNPV, mais à potentiel constant fixé au potentiel d'oxydation de la molécule dont veut étudier les variations de concentration (**Figure 29 A**). La mesure différentielle du courant d'oxydation permet de limiter la composante capacitive. L'enregistrement obtenu est une série de déviations successives dont la hauteur est proportionnelle à la concentration de molécule oxydée (**Figure 29 B**). L'avantage de la DPA réside dans son excellente résolution temporelle puisqu'elle permet une mesure toutes les secondes. La DPA est donc une méthode particulièrement adaptée pour mesurer les variations rapides du niveau extracellulaire de DA quand elles sont évoquées par la stimulation électrique ou chimique des neurones dopaminergiques afférents (Suaud Chagny, 2004).

##### b) Méthodologie

Le traitement électrochimique *in vitro* diffère de celui utilisé pour la DNPV. En effet, du traitement triangulaire dépend la sélectivité, la sensibilité mais aussi le temps de réponse de l'électrode. Pour la DPA, où il est nécessaire d'avoir un temps de réponse court de la part des électrodes de mesure, l'amplitude du traitement triangulaire est diminuée par rapport à celui appliqué en DNPV. Le gain en temps de réponse s'accompagne d'une perte de sélectivité et de sensibilité (Gonon et al., 1981; Gonon, 1988). Cependant, la sélectivité de la DPA vient du protocole expérimental qui consiste à faire varier très rapidement la concentration d'une des espèces chimiques qui s'oxyde au potentiel imposé, en l'occurrence ici, la DA à + 80 mV. Le traitement consiste à imposer à l'électrode de mesure un potentiel anodique de forme triangulaire de 70 Hz et d'amplitude + 2,45 V pendant 20 s. Il est suivi de deux traitements successifs de 5 s chacun à un potentiel constant de - 0,75 V puis de + 1,5 V.

Dans ce travail, les efflux de DA sont évoqués par un protocole de stimulation électrique qui consiste à appliquer toutes les 3 minutes des stimulations électriques de fréquence croissante allant de 4 à 100 Hz, avec un nombre constant de 200 impulsions. Le délai de 3 minutes entre chaque stimulation a été choisi afin d'obtenir des effets stables et reproductibles.



**Figure 29 : Principe de l'ampérométrie impulsionnelle différentielle (DPA).**

**A.** Des impulsions d'amplitude constante ( $E_f$ ) sont appliquées avec une période  $T$  à partir d'un potentiel initial ( $E_i$ ). A la fin de chaque impulsion principale, une impulsion de mesure constante est ajoutée. La différence de courant mesuré juste avant : en A et juste après : en B est enregistrée en fonction du temps. **B.** Application de la DPA à la mesure des variations de la concentration extracellulaire de DA induites dans le Nacc et le CPF de rat, par la stimulation électrique du faisceau médian du télencéphale (rectangle noir). Les paramètres de mesure sont :  $E_i = -240$  mV ;  $E_f = +85$  mV ;  $\Delta V = 40$  mV ;  $T = 1$  s ;  $t_1 = 100$  ms ;  $t_2 = 40$  ms.

## **B. PROCEDURES EXPERIMENTALES**

### 1. Anesthésie et prétraitement

Le jour de l'expérience, les animaux sont anesthésiés profondément à l'uréthane (1,4 mg/kg ; 5 mL/kg). Les animaux inclus dans les études d'efflux de DA évoqués par l'injection d'amphétamine reçoivent une injection s.c. de pargyline (75 mg/kg ; 1 mL/kg).

### 2. Chirurgie

Les animaux sont ensuite placés sur un appareil stéréotaxique dont les barres d'oreilles sont introduites dans les conduits auditifs afin d'immobiliser la tête, tandis que la barre d'incisives est placée au niveau du plan interaural horizontal afin de maintenir la tête de l'animal parfaitement horizontale. La température corporelle est contrôlée à l'aide d'une sonde et maintenue à  $35 \pm 0,5^\circ\text{C}$  grâce à une couverture chauffante (Harvard, USA) (**Figure 30**).

Les os du crâne sont mis à nus pour découvrir les sutures, ainsi que les repères stéréotaxiques (Bregma et Lambda) utilisés pour localiser les régions cérébrales étudiées. Après réalisation d'une fenêtre osseuse dans le crâne, les méninges sont incisées afin de permettre l'implantation des outils de stimulation et de mesure.

### 3. Stéréotaxie

Pour les animaux adultes, les coordonnées des régions cérébrales étudiées sont adaptées de l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). En revanche, des expériences préliminaires ont du être réalisées pour déterminer les coordonnées adaptées à la taille des animaux juvéniles.

L'antéropostériorité (AP) est exprimée par rapport au Bregma chez les animaux adultes et par rapport à l'Interaural pour les animaux juvéniles, la latéralité (L) par rapport à la suture médiane, et la profondeur (P) par rapport à la surface corticale. Les coordonnées utilisées chez les animaux juvéniles et adultes sont indiquées dans le **tableau 6**.

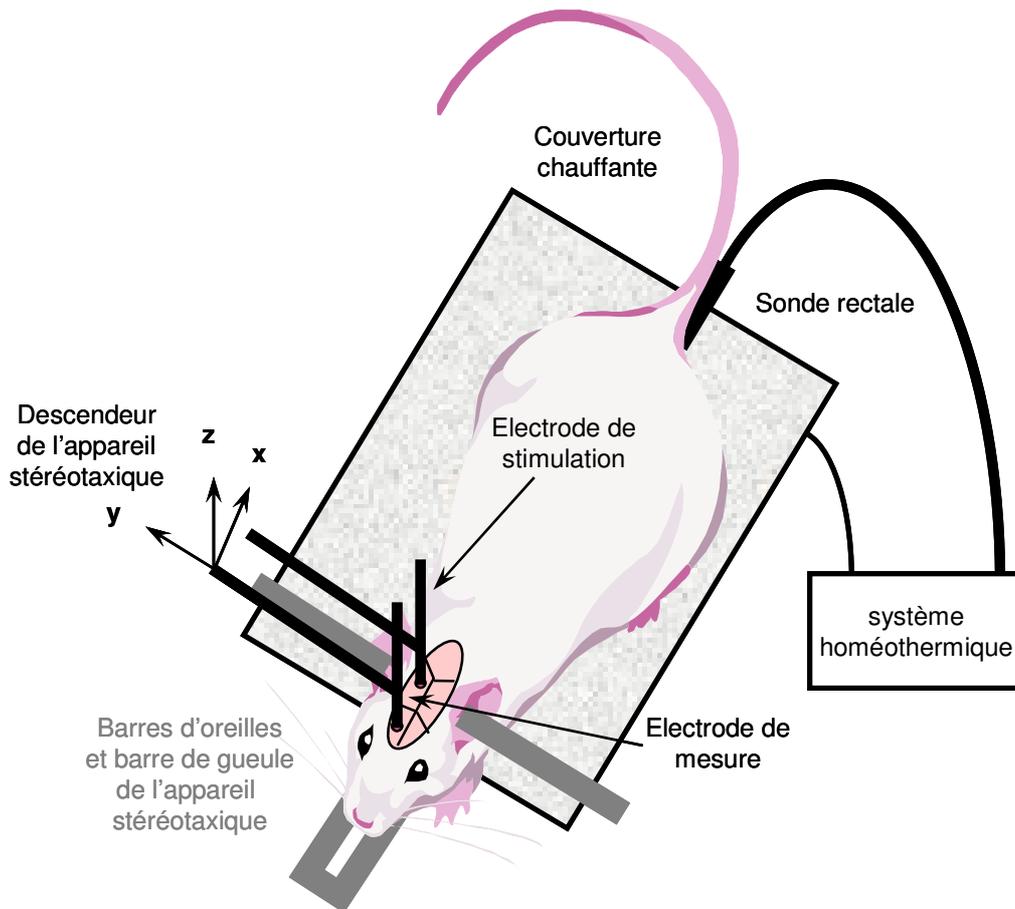


Figure 30 : Schéma représentant un animal installé sur un appareil stéréotaxique.

		Faisceau médian du télencéphale		Noyau accumbens		Cortex préfrontal
	AP	-3,0	-4,0	+9,0	+1,9	+2,7
En mm	L	1		1,3		0,7
	P	-7,2 à 8,6	-7,4 à 8,2	-6,3	-6,7	-4,2

Tableau 6 : Coordonnées stéréotaxiques utilisées au cours des différents enregistrements dans le Nacc des animaux juvéniles (colonne gauche) et adultes (colonne droite) et dans le CPF des animaux adultes.

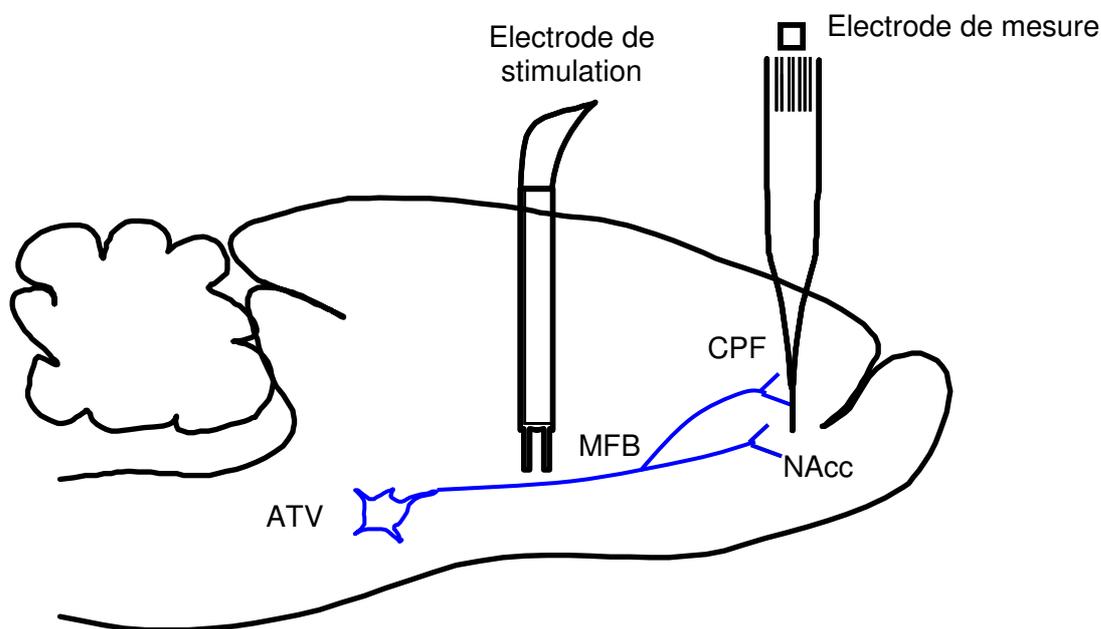
Les coordonnées sont adaptées de l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). L'antéropostériorité (AP) est exprimée par rapport au Bregma chez les animaux adultes et par rapport à l'Interaural pour les animaux juvéniles, la latéralité (L) par rapport à la suture médiane, et la profondeur (P) par rapport à la surface corticale.

#### 4. Stimulation électrique

Une électrode de stimulation bipolaire (SNEX-200, Rhodes Medical Instruments, USA) est implantée dans le faisceau médian du télencéphale (MFB) qui contient notamment les voies ascendantes dopaminergiques mésocorticolimbiques (**Figure 31**). Les stimulations électriques sont constituées par des impulsions de courant de forme rectangulaire (0,5 ms, 300  $\mu$ A) de nombre et de fréquence variables, délivrées par un stimulateur isolé (DS3, Digitimer, USA) piloté par un générateur d'impulsion (D4030, Digitimer, USA). Pour chaque expérience la profondeur d'implantation de l'électrode est ajustée de façon à ce que la réponse évoquée par des stimulations test (20 Hz, 20s) soit d'amplitude maximale (**Tableau 6**).

#### 5. Contrôle histologique

A la fin de chaque expérimentation, une lésion électrolytique (courant continu +5 V, 5 s à travers l'électrode de mesure) est réalisée afin de vérifier la position exacte de l'électrode de mesure dans les structures ciblées sur les coupes histologiques obtenues *post mortem*.



**Figure 31** : Représentation schématique de la disposition de l'électrode de stimulation dans le MFB et de l'électrode de mesure dans la région d'enregistrement (NAcc ou CPFm).

## C. EXPRESSION DES RESULTATS ET ANALYSE STATISTIQUE

### 1. Efflux de DA mesurés par la DNPV

La concentration extracellulaire de DA mesurée par DNPV est représentée par la hauteur du pic d'oxydation. Elle est exprimée en pourcentage de la valeur moyenne de la hauteur des cinq pics enregistrés pendant la période contrôle de 10 minutes précédant l'injection d'amphétamine. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM. Dans cette étude, nous avons inclus des animaux LNHV qui présentaient une atteinte élargie à l'amygdale. La comparaison entre les trois groupes d'animaux est réalisée par une ANOVA une-voie avec mesures répétées suivie d'un test *post hoc* PLSD de Fisher. Pour toutes les comparaisons effectuées, le niveau de significativité est fixé à 5%. Tous les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Statview 5.0.

### 2. Efflux de DA mesurés par la DPA

#### a) *Calibration des électrodes in vitro*

Pour les protocoles de DPA, les électrodes traitées ont été plongées dans des solutions de DA de concentrations croissantes. Ces électrodes présentent une réponse linéaire pour une grande gamme de concentration de DA (50 nM à 5  $\mu$ M) avec une pente de  $0,4 \pm 0,03$  nM/pA ( $n = 11$ ). Au cours de cette étude, les réponses électriques ont été converties en concentration de DA en fonction des courbes de calibration. La conversion des signaux électriques en concentration de DA repose sur l'hypothèse que les courbes de calibration *in vitro* ne varient pas fortement des conditions *in vivo* (Suaud-Chagny, 2004).

#### b) *Effet des stimulations électriques de fréquence croissante*

Pour les stimulations de fréquence croissante, les résultats sont présentés en valeur absolue de la déviation du signal électrochimique obtenue en DPA et convertie en concentration de DA. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM. La comparaison entre les groupes est réalisée par une ANOVA une-voie avec mesures répétées, avec le groupe comme facteur inter-sujet, suivi d'un test-*t* de Student sur séries non appariées. Pour toutes les comparaisons effectuées, le niveau de significativité est fixé à 5%. Tous les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Statview 5.0.

## VIII. Contrôles histologiques

---

Après chaque expérimentation, les animaux reçoivent une dose létale d'anesthésique. Le cerveau est rapidement prélevé et congelé. La lésion électrolytique ainsi que la lésion de l'hippocampe ventral sont repérées sous un microscope à partir de coupes de 25 µm d'épaisseur réalisées au microtome et colorées au crésyl violet. Les localisations sont contrôlées par rapport à l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998).

La cotation des lésions de l'hippocampe ventral a été réalisée selon l'échelle décrite par Sams-Dodd et Lipska en 1997. L'étendue de la lésion de chaque côté du cerveau a été cotée ainsi : 0 - pas d'atteinte de l'hippocampe, 1 – partielle, 2 – moyenne, 3 – large. Les scores des deux côtés sont additionnés pour obtenir le score total de lésion allant de 0 à 6.



Résultats



## I. Mise au point du modèle au laboratoire

### A. CONDITIONS D'ANESTHESIE

Pour l'ensemble des protocoles expérimentaux réalisés au cours de ce travail de thèse, 727 animaux ont été utilisés et ont donc subi la chirurgie néonatale. Pour optimiser les conditions chirurgicales et la récupération post-opératoire, nous avons testé plusieurs modalités d'anesthésie sur ces animaux. Les différents agents anesthésiants utilisés ont été évalués selon des critères qualitatifs définis par les Bonnes Pratiques de Laboratoire et que nous avons apprécié de la manière suivante : insatisfaisant, convenable, satisfaisant, très satisfaisant (**Tableau 7**). De manière globale, la glace est jugée insatisfaisante pour tous les critères. L'équithésine est considérée insatisfaisante pour les critères de stabilité, de réveil et de maintien de la fonction cardio-respiratoire, convenable pour le critère d'induction et la qualité de l'analgésie post-opératoire et satisfaisante pour son mode d'application. Le Zoletil® 20 est jugé satisfaisant pour tous les critères. Enfin, l'isoflurane est jugé très satisfaisant pour l'ensemble des critères à l'exception de la qualité de l'analgésie post-opératoire considérée satisfaisante. Finalement, si l'on considère la dimension éthique qui regroupe l'ensemble des critères observés, l'isoflurane apparaît comme l'agent anesthésiant le plus satisfaisant.

CRITERES	AGENTS ANESTHESIANTS			
	Glace	Equithésine	Zoletil® 20	Isoflurane
Rapidité de l'induction	-	+	++	+++
Stabilité de l'anesthésie	-	-	++	+++
Rapidité du réveil	-	-	++	+++
Maintien de la fonction cardio-respiratoire	-	-	++	+++
Qualité de l'analgésie post-opératoire	-	+	++	++
Mode d'application	-	++	++	+++
<u>Dimension éthique</u>	-	+	++	+++

**Tableau 7 : Principaux critères d'évaluation des agents anesthésiants.**

- insatisfaisant ; + convenable ; ++ satisfaisant ; +++ très satisfaisant

Le taux de mortalité associé à chaque agent anesthésiant est un bon index de la qualité de l'anesthésie et des conditions de récupération post-opératoire. La mortalité excessive présentée par les animaux anesthésiés par hypothermie nous a conduit à utiliser des agents pharmacologiques et gazeux. Les taux de survie des rats en fonction du type d'anesthésie utilisés sont indiqués dans le **tableau 8**. Alors que le taux de survie obtenu chez les animaux anesthésiés à l'équithésine est assez faible, la plupart des animaux survivent après une anesthésie à l'isoflurane. Les résultats obtenus avec le Zoletil<sup>®</sup> 20 sont intermédiaires. La comparaison statistique confirme que le taux de survie varie spécifiquement en fonction de l'agent anesthésiant ( $p < 0,001$  test du chi 2).

<i>Agent anesthésiant</i>	<i>Nombre d'animaux testés</i>	<i>Taux de survie</i>
Equithésine	88	65 %
Zoletil <sup>®</sup> 20	66	83 %
Isoflurane	557	94 %

**Tableau 8 : Taux de survie des rats après la chirurgie néonatale en fonction de l'agent anesthésiant utilisé.**

Trois agents anesthésiants ont été testés : l'équithésine (10 µL/g i.p.), le Zoletil<sup>®</sup> 20 (2 mg/kg ; 5 mL/kg i.p.) et l'isoflurane. Les résultats sont exprimés en pourcentage de rats survivants par rapport au nombre d'animaux anesthésiés avec un des agents anesthésiants. La comparaison entre les trois agents anesthésiants est réalisée par un test du chi 2 à 2 degrés de liberté et significatif au seuil de 1 %.

## B. VALIDATION HISTOLOGIQUE

Pour tous les protocoles expérimentaux, l'inclusion des animaux repose sur l'évaluation *post mortem* de l'atteinte structurale autour de la zone d'injection, observée sur des coupes de cerveau colorées au crésyl violet. Chez les animaux témoins, l'analyse des coupes histologiques n'a révélé aucune anomalie morphologique. Les animaux qui ont reçu une injection de neurotoxine présentent des modifications structurales au niveau de l'hippocampe ventral qui se caractérisent notamment par une atrophie associée à une perte neuronale et à la formation de cavités et par une désorganisation architecturale. L'ensemble de ces modifications sera regroupé sous le terme de lésion. Ces anomalies peuvent atteindre toutes les subdivisions de l'hippocampe ventral et particulièrement la couche CA3 dans la partie ventro-médiane. Des phénomènes de gliose réactionnelle due à une prolifération astrocytaire peuvent également être observés. Enfin, la plupart des animaux LNHV présentent un

élargissement des ventricules latéraux par rapport aux animaux témoins. L'ensemble de ces anomalies morphologiques sont comparables à celles décrites dans la littérature (Lipska et al., 1993a).

Dans certains cas, des anomalies structurales sont détectées dans des régions adjacentes à l'hippocampe ventral, telles que l'amygdale, le cortex entorhinal, la partie dorsale de l'hippocampe et plus rarement le thalamus. Dans ce travail, les animaux présentant ce type de lésions représentent environ 55 % des animaux ayant reçu une injection d'acide iboténique. Ces animaux ont été exclus des groupes expérimentaux à l'exception de ceux qui présentaient une atteinte structurale élargie à l'amygdale et qui ont participé à l'étude neurochimique des efflux de DA évoqués par l'injection d'amphétamine (cf p 220)

Les pourcentages d'animaux exclus dans les études basées sur ce modèle sont rarement présentés. Par ailleurs, les équipes qui révèlent ce taux d'exclusion montrent des valeurs très variables (**Tableau 9**). Il est intéressant de noter que les équipes qui présentent un taux d'exclusion élevé sont celles qui ont respecté tous les critères d'exclusion définis par les travaux de Lipska en 1993.

<i>Equipes</i>	<i>Animaux opérés</i>	<i>% d'exclusion</i>
Marquis et al., 2006	9	<u>0 %</u>
Mitchell et al., 2005	12	<u>0 %</u>
Lillrank et al., 1999a	16	<u>6 %</u>
Al-Amin et al., 2001	36	<u>6 %</u>
Bernstein et al., 1999	10	<u>10 %</u>
Lipska et al., 2002a	23	13 %
Corda et al., 2007	25	16 %
Lipska et al., 1998	42	<u>17 %</u>
Rueter et al., 2004	49	<u>20 %</u>
Lillrank et al., 1999a	12	<u>25 %</u>
Hori et al., 2000	12	33 %
Chambers et al., 2004a	26	39 %
Ashe et al., 2002	138	55 %
Chambers et al., 2004b	42	55 %
Richtand et al., 2006	53	62 %

**Tableau 9 : Proportion d'animaux LNHV exclus des protocoles expérimentaux après l'analyse histologique des cerveaux.**

Pour les équipes dont le pourcentage d'exclusion apparaît souligné et en italique, les critères d'exclusion des animaux ne sont pas connus.

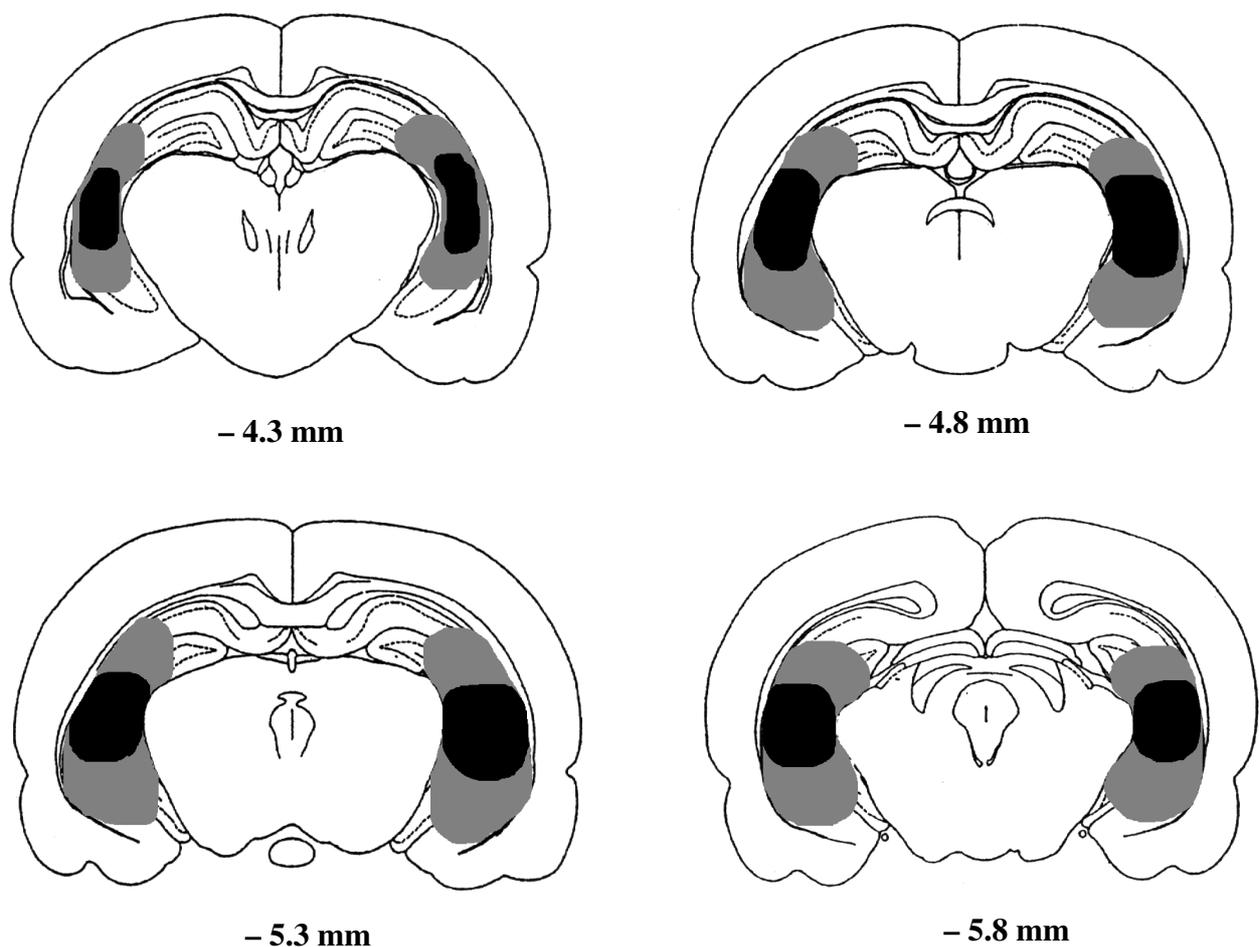
Chez les animaux qui présentent des anomalies morphologiques restreintes à l'hippocampe ventral, nous avons utilisé l'échelle de cotation décrite par l'équipe de Sams-Dodd pour estimer l'étendue de la lésion (Sams-Dodd et al., 1997). Cette échelle permet d'attribuer un score de lésion en fonction de l'étendue de la lésion dans l'hippocampe ventral (0 - pas d'atteinte, 1 - partielle, 2 - moyenne, 3 - large). Les scores des deux hémisphères sont additionnés pour obtenir le score total de lésion allant de 0 à 6. Dans ce travail, les scores moyens de lésion sont similaires entre les deux hémisphères ( $2,1 \pm 0,1$  pour l'hémisphère gauche et  $2,0 \pm 0,1$  pour l'hémisphère droit). Par ailleurs, les scores totaux moyens de lésion obtenus par notre équipe et par les autres équipes qui travaillent sur ce modèle et qui utilisent cette échelle sont sensiblement similaires (**Tableau 10**).

<i>Equipes</i>	<i>Score de lésion</i>
Sams-Dodd et al., 1997	$3,6 \pm 0,2$
Le Pen et al., 2000	$3,8 \pm 0,2$
Le Pen et al., 2002a	$3,7 \pm 0,2$
Le Pen et al., 2002b	$3,9 \pm 0,2$
Le Pen et al., 2003a	$3,5 \pm 0,4$
Le Pen et al., 2003b	$3,8 \pm 0,3$
Risterruci et al., 2005	$3,4 \pm 0,3$
<b>Notre équipe</b>	<b><math>3,9 \pm 0,2</math></b>

**Tableau 10 : Scores totaux moyens de lésions obtenus par les équipes travaillant sur le modèle de rat LNHV et qui utilisent l'échelle de cotation des lésions.**

La cotation des lésions a été réalisée selon l'échelle décrite par Sams-Dodd et al., en 1997. L'étendue de la lésion de chaque côté du cerveau a été cotée ainsi : 0 - pas d'atteinte de la formation hippocampique, 1 - partielle, 2 - moyenne, 3 - large. Les scores des deux côtés sont additionnés pour obtenir le score total de lésion allant de 0 à 6. Chaque valeur représente le score moyen de lésion  $\pm$  SEM obtenu pour chaque équipe.

La définition du modèle proposée par Lipska repose notamment sur l'exclusion des animaux qui présentent des lésions unilatérales (score total de lésion égal à 1). Par ailleurs, dans un souci d'homogénéité des lésions au sein de la population des animaux LNHV, nous avons également choisi d'exclure les animaux qui présentaient des lésions partielles de l'hippocampe ventral (score total de lésion égal à 2). Ainsi, tous les animaux qui avaient un score total de lésion inférieur à 3 ont été éliminés des protocoles expérimentaux et représentent environ 5 % des animaux qui ont reçu une injection d'acide iboténique. Des exemples de lésions de l'hippocampe ventral ayant une étendue compatible avec les critères d'inclusion retenus dans ce travail sont présentés dans la **figure 32**.



**Figure 32 : Reconstitution histologique schématique de l'étendue des lésions bilatérales de l'hippocampe ventral chez l'animal adulte.**

Chaque image représente une coupe frontale et les coordonnées font référence aux distances par rapport au Bregma selon l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). La lésion est définie par des zones présentant une atrophie associée à une perte neuronale et à la formation de cavités, par une désorganisation architecturale et par la présence de gliose. Les zones coloriées représentent les lésions restreintes à l'hippocampe ventral obtenues et retenues dans ce travail. L'étendue de ces lésions peut être moyenne et correspond à un score de lésion de 2 (en noir) ou peut être large et correspond à un score de lésion de 3 (en gris).

## II. Imagerie anatomique

---

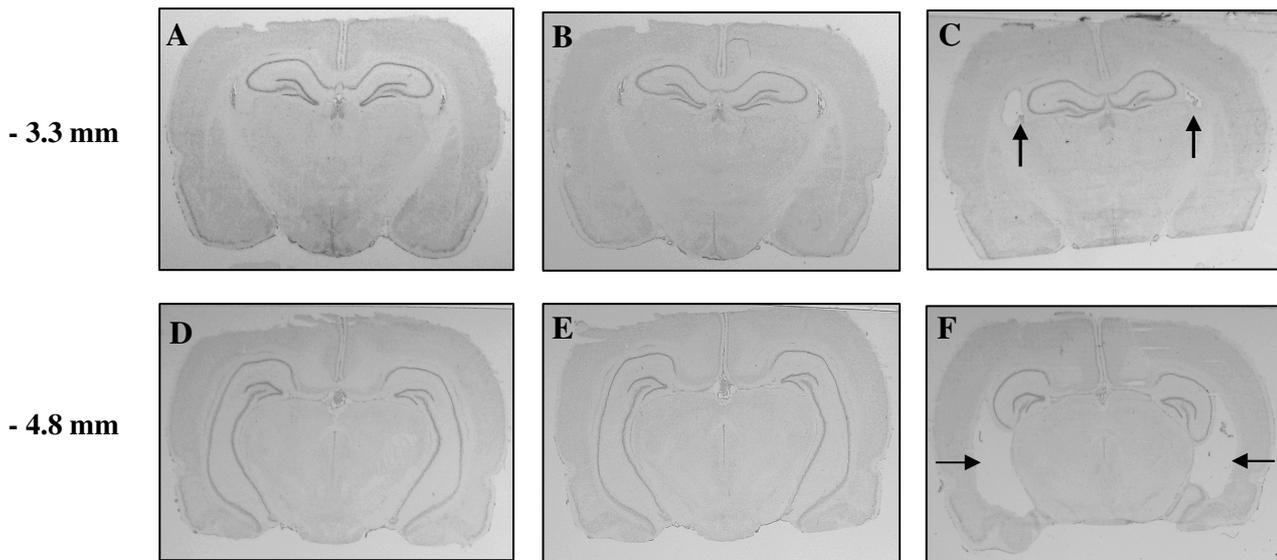
*Cette étude a été réalisée sur 3 groupes expérimentaux : un groupe comprenant 7 animaux LNHV ayant reçu une injection de neurotoxine, un groupe comprenant 2 animaux témoins ayant reçu une injection de PBS-CaCl<sub>2</sub> et un groupe contenant 2 animaux qui n'ont pas subi de chirurgie néonatale. Chaque animal a subi un examen IRM à P35 et à P56 avant d'être euthanasié pour réaliser l'examen histologique macroscopique.*

*Les résultats ne seront pas présentés dans l'ordre chronologique du protocole expérimental. Nous présenterons dans un premier temps les résultats obtenus à partir de l'examen histologique macroscopique et à partir des images IRM acquises chez l'animal adulte (P56) et chez l'animal juvénile (P35). Puis, nous comparerons l'ensemble des données obtenues à partir des deux examens IRM et de l'examen histologique macroscopique.*

### A. ANALYSE DES COUPES HISTOLOGIQUES

L'examen histologique macroscopique des cerveaux des animaux témoins n'a montré aucune anomalie structurale (**Figure 33 B et E**). De manière intéressante, aucune différence morphologique n'a été observée entre les cerveaux des animaux témoins et ceux des animaux non-opérés (**Figure 33 A,D et B,E**).

Par ailleurs, les animaux LNHV utilisés dans cette étude présentent des lésions au niveau de l'hippocampe ventral associées à une dilatation des ventricules latéraux (**Figure 33 C et F**). Ces anomalies structurales sont similaires à celles décrites précédemment. Après un examen minutieux de chacun des 14 hémisphères disponibles, 2 ne présentent aucune trace de lésion et 5 montrent des modifications morphologiques dans des structures adjacentes à l'hippocampe ventral.



**Figure 33 : Photographie de coupes colorées au crésyl violet de cerveaux d'un animal non-opéré (A et D), d'un animal témoin (B et E) et d'un animal LNHV (C et F).**

Les coordonnées font référence aux distances par rapport au Bregma selon l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). Les animaux LNHV présentent des lésions au niveau de l'hippocampe ventral caractérisées par une perte neuronale et par la formation de cavités (flèches horizontales) associée à un élargissement des ventricules latéraux (flèches verticales).

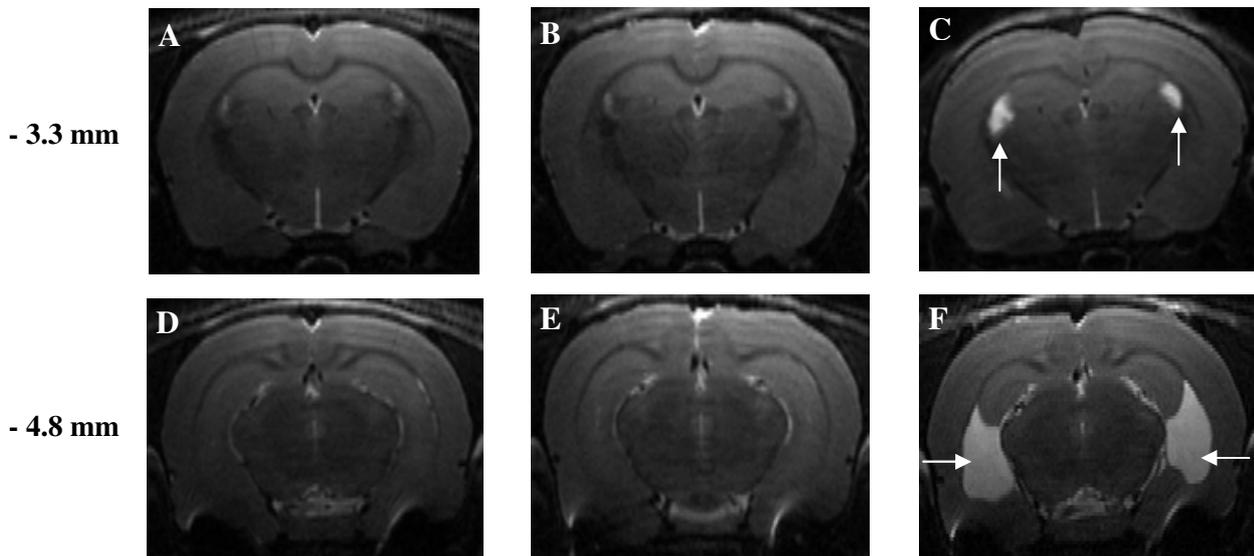
## B. ANALYSE DES IMAGES IRM OBTENUES A P56

Pour les animaux témoins et non-opérés, l'étude des images IRM montre que les régions d'intérêt (hippocampe et ventricules) sont clairement identifiables sur toutes les images et pour chaque hémisphère (**Figure 34 A,D et B,E**). En concordance avec la description des coupes histologiques, nous n'avons pas observé la présence anormale d'hypersignal au niveau de la zone injectée chez les animaux témoins. (**Figure 34 B et E**). Par ailleurs, les images IRM acquises pour les animaux témoins et non-opérés sont similaires (**Figure 34 A,D et B,E**). Cette observation permet de regrouper ces deux populations d'animaux pour former un groupe contrôle (n=4) pour les analyses volumétriques ultérieures.

Chez les animaux LNHV, les limites de l'hippocampe ventral peuvent être détectées malgré la présence d'hypersignal, grâce aux repères anatomiques utilisés dans cette étude. Par ailleurs, les limites des ventricules cérébraux sont facilement repérables (**Figure 34 C et F**).

La comparaison des images IRM obtenues chez les animaux contrôles et LNHV montre que seuls les animaux LNHV montrent la présence anormale d'un hypersignal au niveau de l'hippocampe ventral et parfois au niveau des structures adjacentes. De manière attendue, l'étendue de ces zones présentant un hypersignal est maximale au niveau du site présumé d'injection de la neurotoxine et diminue sensiblement en s'éloignant du site d'injection.

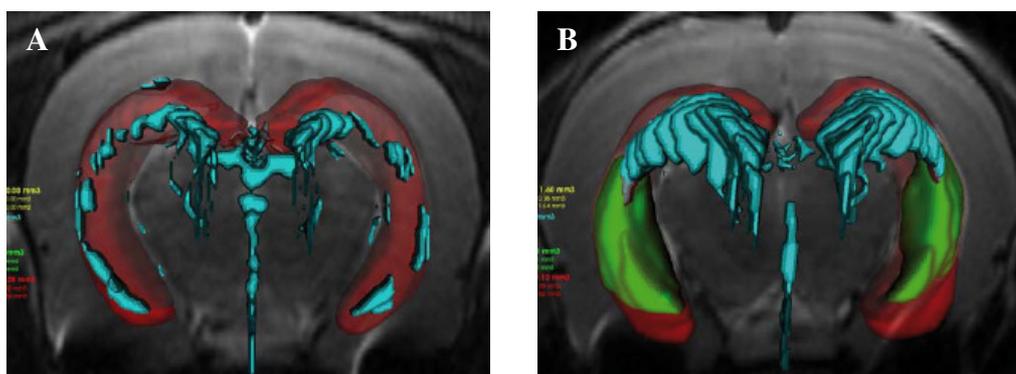
D'autre part, les animaux LNHV présentent une augmentation bilatérale très nette de la taille de l'hypersignal correspondant aux ventricules latéraux (**Figure 34 C et F**).



**Figure 34 : Images IRM de cerveaux obtenues à P56 chez un animal non-opéré (A et D), chez un animal témoin (B et E) et chez un animal LNHV (C et D).**

Les coordonnées font référence aux distances par rapport au Bregma selon l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). Par rapport aux animaux non-opérés et témoins, les animaux LNHV présentent un hypersignal anormal au niveau de l'hippocampe ventral (flèches horizontales) et un élargissement de l'hypersignal correspondant aux ventricules latéraux (flèches verticales).

Pour chaque animal, la segmentation de chaque région d'intérêt sur l'ensemble des images IRM a permis de réaliser une reconstruction tridimensionnelle et une évaluation volumétrique des régions d'intérêt (**Figure 35**).



**Figure 35 : Exemple de reconstruction tridimensionnelle des régions d'intérêt chez un animal témoin (A) et chez un animal LNHV (B) à P56.**

L'hippocampe apparaît en rouge, les ventricules cérébraux en bleu et la partie lésée de l'hippocampe en vert.

Il convient de rappeler que le volume de l'hippocampe ventral indiqué correspond à une estimation du volume total de la structure incluant le volume de l'hypersignal.

L'analyse volumétrique réalisée à P56 révèle une diminution significative du volume de l'hippocampe total chez les animaux LNHV par rapport aux animaux contrôles ( $p < 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) qui est due à une diminution du volume de la partie ventrale de l'hippocampe ( $p < 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) alors que le volume de la partie dorsale est similaire entre les animaux témoins et LNHV ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) (**Tableau 11**). Par ailleurs, l'analyse volumétrique révèle une augmentation du volume ventriculaire total chez les animaux LNHV par rapport aux animaux contrôles ( $p < 0,01$  test  $t$  de Student non apparié) qui est due à une augmentation du volume des ventricules latéraux ( $p < 0,01$  test  $t$  de Student non apparié) alors que le volume du 3<sup>ème</sup> ventricule n'est pas modifié ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) (**Tableau 11**).

Structure	Contrôles (n=4)	LNHV (n=7)
<b>Hippocampe</b>		
<i>Ventral</i>	86,3 ± 1,3	78,2 ± 2,9 *
<i>Dorsal</i>	23,3 ± 1,8	19,4 ± 2,0
<i>Total</i>	109,6 ± 3,6	97,7 ± 2,8 *
<b>Ventricules</b>		
<i>3ème</i>	7,9 ± 0,9	9,2 ± 1,0
<i>Latéraux</i>	19,2 ± 2,4	29,5 ± 1,6 **
<i>Total</i>	27,0 ± 3,2	38,7 ± 3,2 **
<b>Hypersignal</b>	0	25,4 ± 6,8

**Tableau 11 : Mesure volumétrique de l'hippocampe, des ventricules cérébraux et de l'hypersignal au niveau de l'hippocampe ventral chez les animaux contrôles et LNHV à P56.**

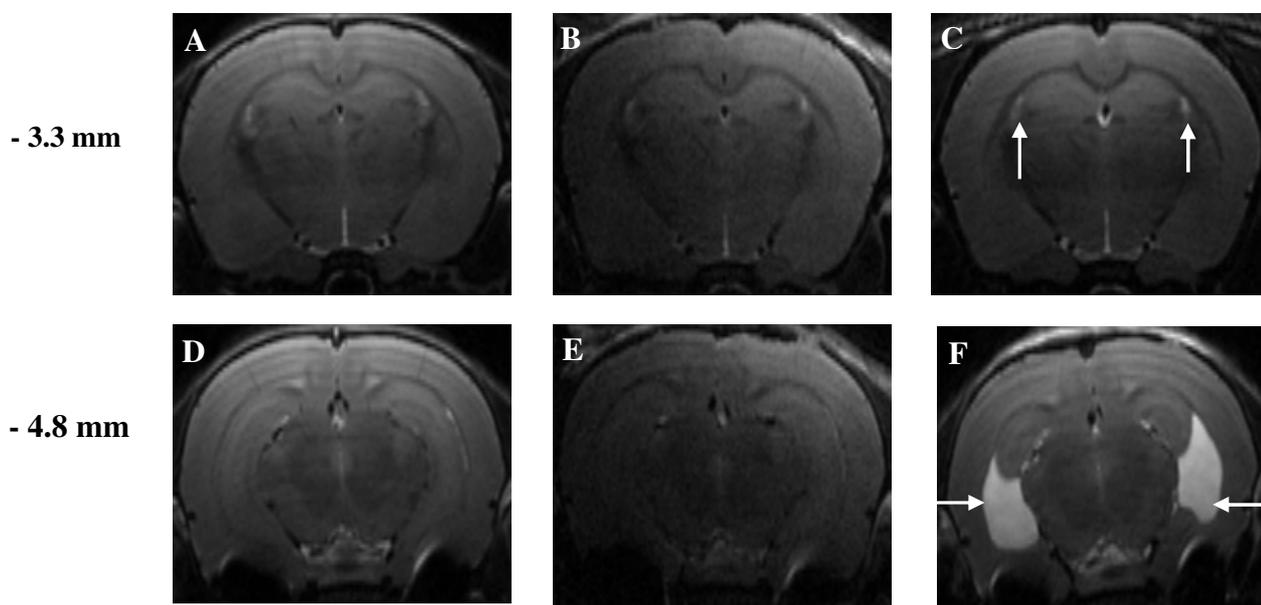
Les volumes des structures d'intérêt (mm<sup>3</sup>) sont mesurés pour les deux hémisphères et sont exprimés en moyenne ± SEM. Il faut noter que les données montrées pour l'hippocampe ventral correspondent à une estimation du volume total de la structure incluant le volume de l'hypersignal. Les animaux LNHV présentent une diminution significative du volume de l'hippocampe ventral et du volume total de l'hippocampe (\*  $p < 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) associée à une augmentation significative du volume des ventricules latéraux et du volume total des ventricules cérébraux (\*\*  $p < 0,01$  test  $t$  de Student non apparié).

### C. ANALYSE DES IMAGES IRM OBTENUES A P35

L'étude des images IRM obtenues à P35 montre que les régions d'intérêt (hippocampe et ventricules) sont clairement identifiables sur toutes les images obtenues chez les animaux témoins et non-opérés (**Figure 36 A,D et B,E**). Par ailleurs, aucun hypersignal anormal n'a été détecté au niveau de la zone injectée chez les animaux témoins. (**Figure 36 B et E**). A nouveau, les images IRM acquises pour les animaux témoins et non-opérés sont similaires (**Figure 36 A,D et B,E**), autorisant la formation d'un groupe contrôle.

De manière similaire à ce qui a été décrit pour les images acquises à P56, les limites des structures hippocampiques et des ventricules cérébraux sont facilement repérables chez les animaux LNHV (**Figure 36 C et F**).

La comparaison des images IRM obtenues chez les animaux contrôles et LNHV montre que seuls les animaux LNHV montrent la présence anormale d'un hypersignal au niveau de l'hippocampe ventral et parfois au niveau des structures adjacentes. Par ailleurs, la taille de l'hypersignal correspondant aux ventricules latéraux est similaire entre les animaux LNHV et les animaux témoins (**Figure 36 C et F**).



**Figure 36 : Images IRM des cerveaux obtenues à P35 chez un animal non-opéré (A et D), chez un animal témoin (B et E) et chez un animal LNHV (C et D).**

Les animaux dont les images IRM acquises à P35 sont présentées sont les mêmes que ceux de la figure 34. Les coordonnées font référence aux distances par rapport au Bregma selon l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). Par rapport aux animaux non-opérés et témoins, les animaux LNHV présentent un hypersignal anormal au niveau de l'hippocampe ventral (flèches horizontales). Par ailleurs, les animaux LNHV présentent un hypersignal correspondant aux ventricules latéraux dont la taille est similaire à l'hypersignal observé chez les animaux témoins (flèches verticales).

L'analyse volumétrique réalisée à P35 ne montre aucune différence dans les volumes hippocampiques et ventriculaires entre les animaux témoins et LNHV ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié pour toutes les régions d'intérêt) (**Tableau 12**).

Structure	Contrôles (n=4)	LNHV (n=7)
<b>Hippocampe</b>		
<i>Ventral</i>	80,1 ± 2,2	77,1 ± 2,8
<i>Dorsal</i>	13,5 ± 0,2	12,9 ± 1,7
<i>Total</i>	93,6 ± 2,0	90,0 ± 2,0
<b>Ventricules</b>		
<i>3ème</i>	5,1 ± 1,2	4,3 ± 0,9
<i>Latéraux</i>	12,7 ± 2,2	15,2 ± 2,4
<i>Total</i>	17,8 ± 3,4	19,5 ± 2,9
<b>Hypersignal</b>	0	19,8 ± 5,3

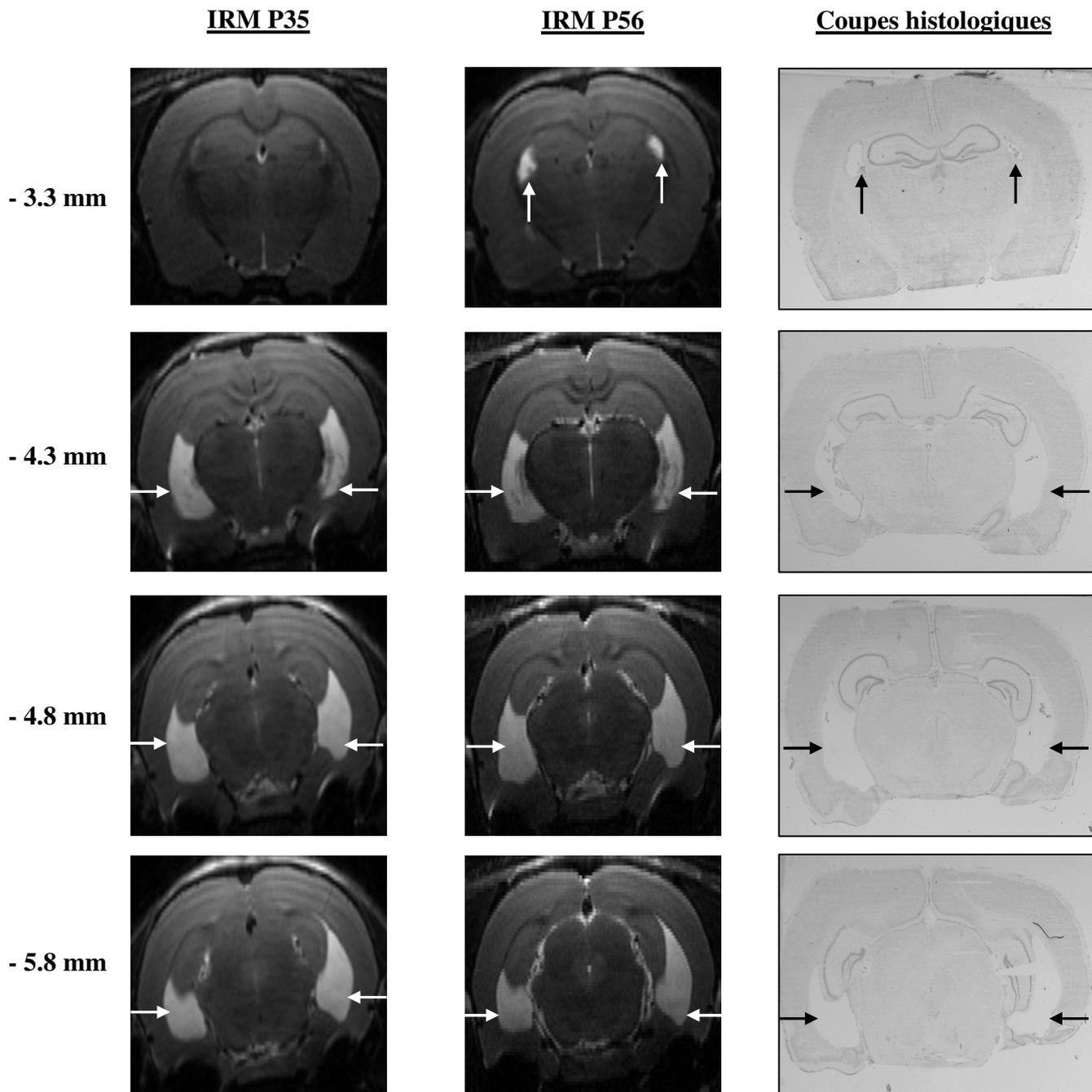
**Tableau 12 : Mesure volumétrique de l'hippocampe, des ventricules cérébraux et de l'hypersignal au niveau de l'hippocampe ventral chez les animaux contrôles et LNHV à P35.**

Les volumes des structures d'intérêt (mm<sup>3</sup>) sont mesurés pour les deux hémisphères et sont exprimés en moyenne ± SEM. Il faut noter que les données montrées pour l'hippocampe ventral correspondent à une estimation du volume total de la structure incluant le volume de l'hypersignal. Les volumes hippocampiques et ventriculaires sont similaires entre les animaux témoins et les animaux LNHV ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié).

#### **D. COMPARAISONS ENTRE LES IMAGES IRM OBTENUES A P35 ET P56 ET LES COUPES HISTOLOGIQUES**

Un exemple de correspondance entre les coupes histologiques et les images IRM obtenues à P35 et à P56 chez un même animal LNHV est présenté dans la **figure 37**.

Tout d'abord, l'étendue des ventricules latéraux observée sur les coupes histologiques correspond sensiblement à la taille de l'hypersignal observé à la même localisation sur les images IRM acquises à P56. (**Figure 37**).



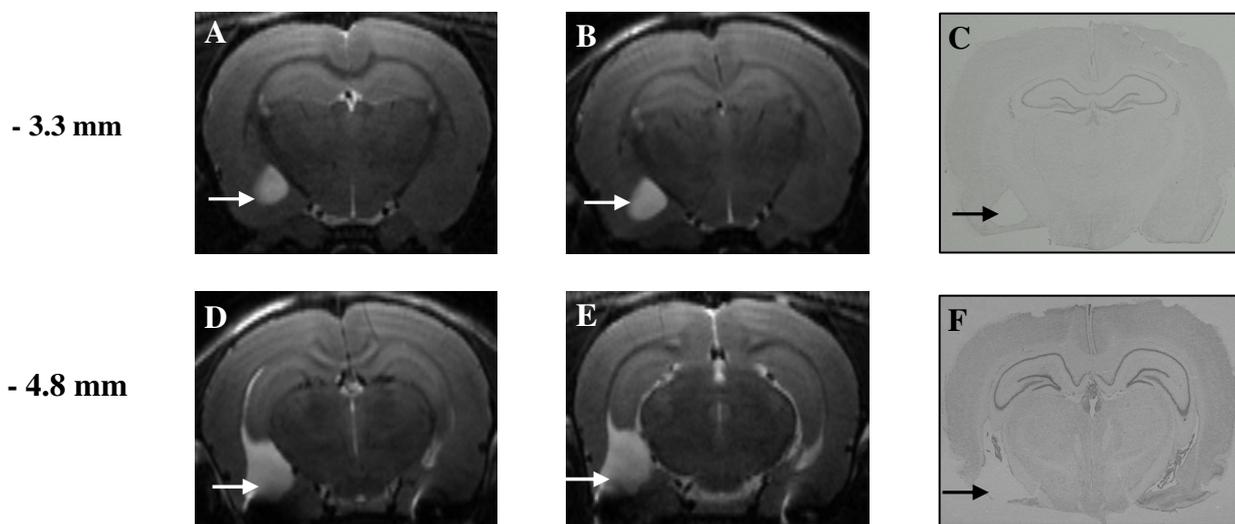
**Figure 37 : Comparaisons entre les images IRM acquises à P35 et à P56 et les coupes histologiques obtenues *post mortem* chez un animal LNHV.**

Les coordonnées font référence aux distances par rapport au Bregma selon l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). Les lésions observées sur les coupes histologiques sont indiquées par les flèches horizontales noires. Chez cet animal, les altérations structurales sont restreintes à l'hippocampe ventral alors que les structures adjacentes (hippocampe dorsal, cortex entorhinal) sont intactes. Les zones présentant des pertes neuronales correspondent aux surfaces présentant un hypersignal au niveau de l'hippocampe ventral sur les images IRM acquises à P56 (flèches horizontales blanches). La localisation et l'étendue de l'hypersignal au niveau de l'hippocampe ventral sont similaires entre les images acquises à P35 et à P56. L'élargissement des ventricules indiqué par les flèches verticales peut être observé sur les images IRM acquises à P56 et correspond à ce qui est observé sur les coupes histologiques.

De la même manière, la cible et l'étendue des pertes cellulaires induites par l'acide iboténique au niveau de l'hippocampe ventral et observées à partir de l'examen histologique macroscopique correspondent aux paramètres morphologiques des sites présentant un hypersignal anormal sur les images IRM acquises à P56. De manière intéressante, la localisation et l'étendue de cet hypersignal sont étroitement similaires entre les images obtenues pour les deux périodes testées (**Figure 37**).

Par ailleurs, la comparaison des images IRM acquises à P56 et des coupes histologiques obtenues pour chaque animal n'a pas révélé l'existence de faux négatif (i.e. présence de pertes neuronales sur les coupes histologiques en l'absence d'hypersignal sur les images IRM) ou de faux positifs (i.e. absence de pertes neuronales sur les coupes histologiques en présence d'un hypersignal sur les images IRM). De la même façon, la comparaison des images acquises à P35 et à P56 montre qu'il n'y a pas de faux positifs (i.e. présence d'un hypersignal à P35 mais pas à P56), ni de faux négatifs (i.e. présence d'un hypersignal à P56 mais pas à P35).

De manière intéressante, les lésions observées en dehors de l'hippocampe ventral sur 5 hémisphères par l'examen histologique sont systématiquement détectées par la présence anormale d'un hypersignal sur les images IRM acquises à P56, mais aussi sur les images acquises à P35 (**Figure 38**). Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé d'hémisphère présentant un hypersignal en dehors de l'hippocampe ventral à P35 qui ne soit plus visible à P56.



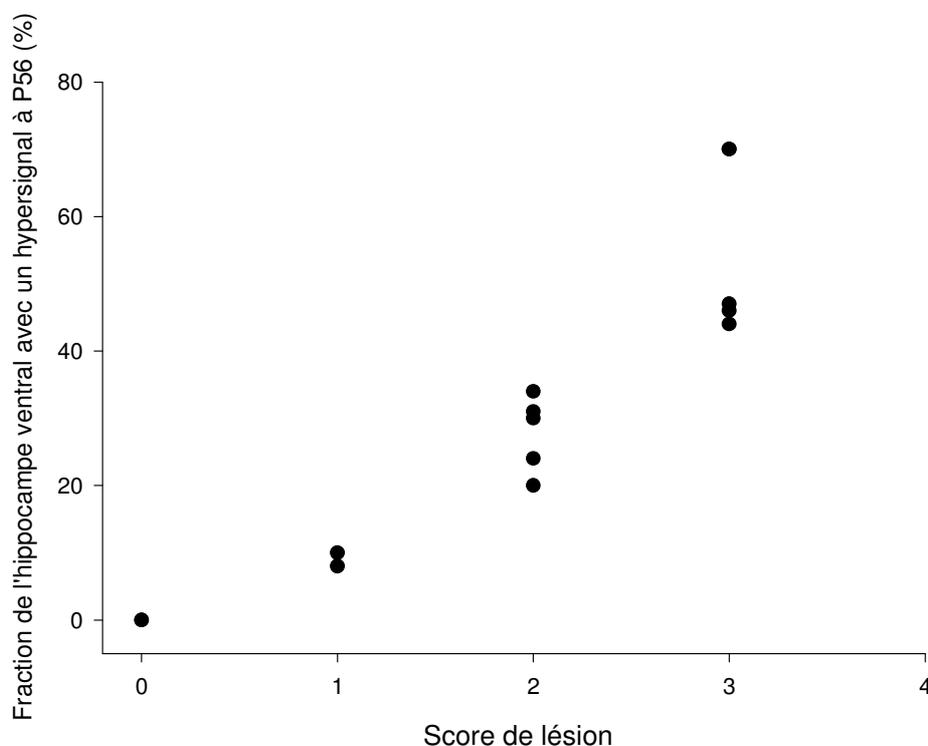
**Figure 38 : Comparaisons entre les images IRM acquises à P35 (A,D) et à P56 (B,E) et les coupes histologiques (C,F) chez un animal LNHV qui présente une atteinte structurale élargie aux structures adjacentes à l'hippocampe ventral.**

Les coordonnées font référence aux distances par rapport au Bregma selon l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). A P56, les images IRM de cet animal montrent la présence anormale d'un hypersignal au niveau de l'hippocampe ventral mais aussi au niveau de l'amygdale (**B**) et du cortex entorhinal (**E**). La taille de cet hypersignal est similaire entre les images acquises à P35 et P56 (**A,B** et **D,E**) et correspond aux pertes neuronales observées sur les coupes histologiques (**B,C** et **E,F**).

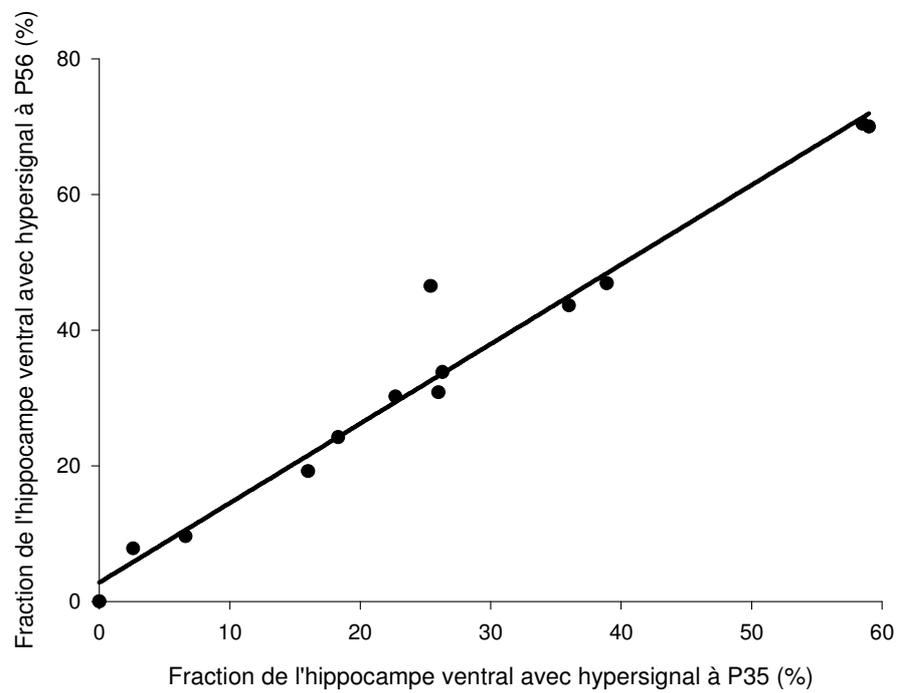
Grâce à l'approche volumétrique, la fraction de l'hippocampe ventral qui présente des lésions a été calculée de la façon suivante pour chaque hémisphère : [(volume de l'hypersignal présent au niveau de l'hippocampe ventral)/volume estimé de l'hippocampe ventral total) x 100]. Cet index a été comparé au score de lésion déterminé à partir de l'échelle de cotation de Sams-Dodd. De manière intéressante, la fraction lésée de l'hippocampe ventral augmente avec le score de lésion, indiquant une forte correspondance entre les deux méthodes pour évaluer le degré d'atteinte structurale de l'hippocampe ventral (**Figure 39**).

Par ailleurs, une corrélation forte et significative a été trouvée entre les fractions de l'hippocampe ventral présentant un hypersignal calculées à P35 et celles mesurées à P56 ( $R = 0,98$ ,  $p < 0,001$ ), suggérant que la fraction finale de l'hippocampe ventral avec un hypersignal peut être estimée précisément dès P35 (**Figure 40**). D'autre part, les valeurs calculées à P35 représentent en moyenne 78% des valeurs calculées à P56, ce qui signifie que la lésion atteint en moyenne 78 % de son développement au sein de l'hippocampe ventral à P35 et continue d'évoluer de P35 à P56.

L'ensemble de ces résultats montre que l'utilisation de notre protocole d'imagerie anatomique permet non seulement de détecter la lésion aussi précisément qu'avec un examen histologique macroscopique mais aussi de réaliser cette détection dès P35.



**Figure 39** : Correspondance entre la fraction de l'hippocampe ventral qui présente un hypersignal à P56 et le score de lésion pour chaque hémisphère étudié (n=14).



**Figure 40 :** Corrélation ( $R = 0,98$ ,  $p < 0,001$ ) entre les fractions de l'hippocampe ventral présentant un hypersignal calculées à P35 et à P56 pour chaque hémisphère étudié ( $n=14$ ).

### III. Etude de l'activité locomotrice

---

*Au cours de cette étude, les animaux inclus dans les groupes juvéniles et adultes ne sont pas les mêmes. Il ne s'agit pas d'une étude longitudinale où un même animal serait son propre contrôle pour les deux périodes testées. En effet, la répétition de ce type de test peut entraîner chez l'animal des phénomènes adaptatifs (habituation, sensibilisation à un agent pharmacologique) qui induisent un biais dans l'interprétation des résultats obtenus.*

#### **A. ACTIVITE LOCOMOTRICE SPONTANEE AU COURS DU CYCLE NYCTHEMERAL**

L'analyse de l'activité locomotrice mesurée sur 24 heures des animaux témoins et LNHV révèle une augmentation de l'activité locomotrice cumulée sur la phase nocturne comparée à celle cumulée sur la phase diurne à la fois en période juvénile ( $p < 0,001$  pour les animaux témoins et LNHV, test  $t$  de Student apparié) et adulte ( $p < 0,01$  et  $p < 0,001$  respectivement pour les animaux témoins et LNHV, test  $t$  de Student apparié) (**Figure 41 A et B**).

Chez les animaux juvéniles et adultes, l'activité horizontale des animaux LNHV est significativement plus importante que celles des animaux témoins pendant la phase nocturne du cycle circadien ( $F_{1,24} = 11,518$  ;  $p < 0,01$  et  $F_{1,16} = 15,334$  ;  $p < 0,01$  ANOVA avec mesures répétées, respectivement pour les animaux juvéniles et adultes) alors qu'il n'y a pas de différence entre les groupes pendant la phase diurne ( $F_{1,24} = 0,083$  ;  $p > 0,05$  et  $F_{1,16} = 1,814$  ;  $p > 0,05$  ANOVA avec mesures répétées, respectivement pour les animaux juvéniles et adultes) (**Figure 41 A et B**).

#### **B. ACTIVITE LOCOMOTRICE EN REPOSE A DES FACTEURS INDUISANT UN STRESS MODERE**

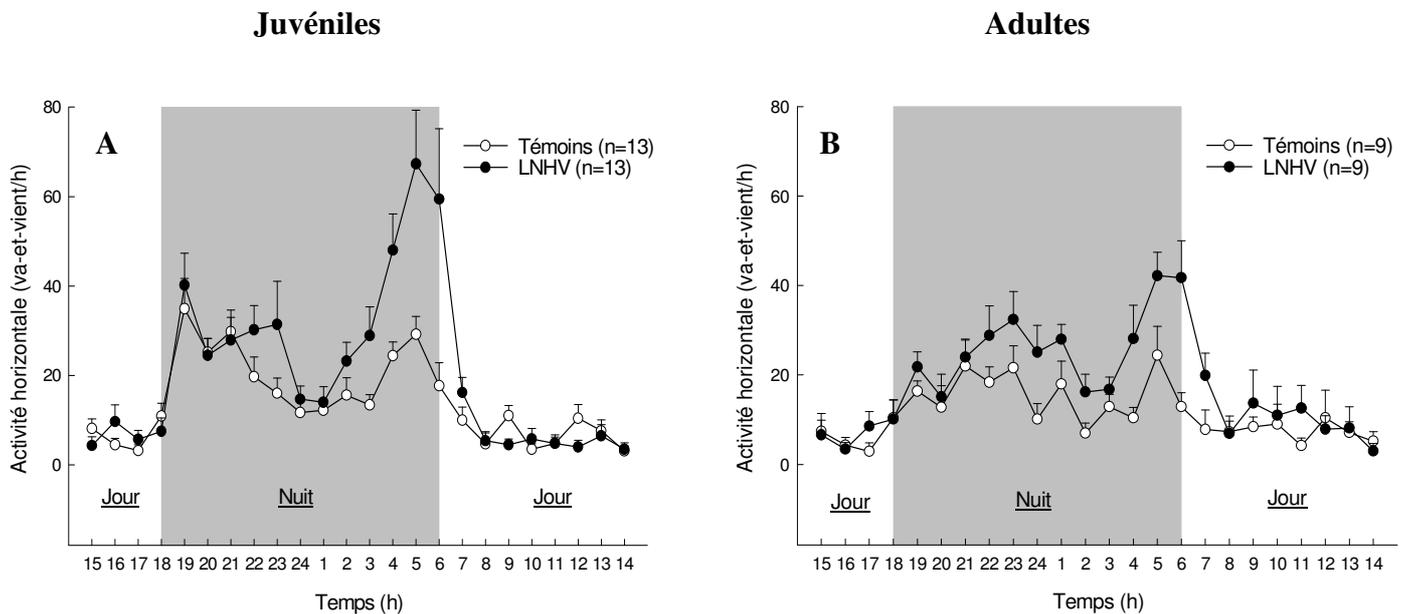
L'exposition des animaux témoins et LNHV à la cage test représente un nouvel environnement et induit une augmentation transitoire de leur activité locomotrice. Au fur et à mesure que les animaux s'habituent à ce nouvel environnement, leur activité exploratoire diminue pour se stabiliser à un niveau d'activité faible, caractéristique de la période diurne (**Figure 42 A et B**). Chez les animaux juvéniles et adultes, les réponses locomotrices des animaux témoins et LNHV à l'exposition à un nouvel environnement sont similaires ( $F_{1,108} =$

2,063 ;  $p > 0,05$  et  $F_{1,68} = 0,062$  ;  $p > 0,05$  ANOVA avec mesures répétées, respectivement pour les animaux juvéniles et adultes) (**Figure 42 A et B**).

Le stress induit par l'injection i.p. de sérum physiologique induit également une augmentation transitoire de l'activité locomotrice des animaux témoins et LNHV (**Figure 42 C et D**). Chez les animaux juvéniles, il n'y a pas de différence entre les groupes concernant l'activité locomotrice induite par l'injection de sérum physiologique ( $F_{1,67} = 0,046$  ;  $p > 0,05$  ANOVA avec mesures répétées) (**Figure 42 C**). En revanche, à l'âge adulte, les animaux LNHV présentent une augmentation plus importante de l'activité locomotrice induite par l'injection de sérum physiologique par rapport aux animaux témoins ( $F_{1,46} = 4,577$  ;  $p < 0,05$  ANOVA avec mesures répétées) (**Figure 42 D**).

### **C. ACTIVITE LOCOMOTRICE EN REPONSE A L'INJECTION DE D-AMPHETAMINE**

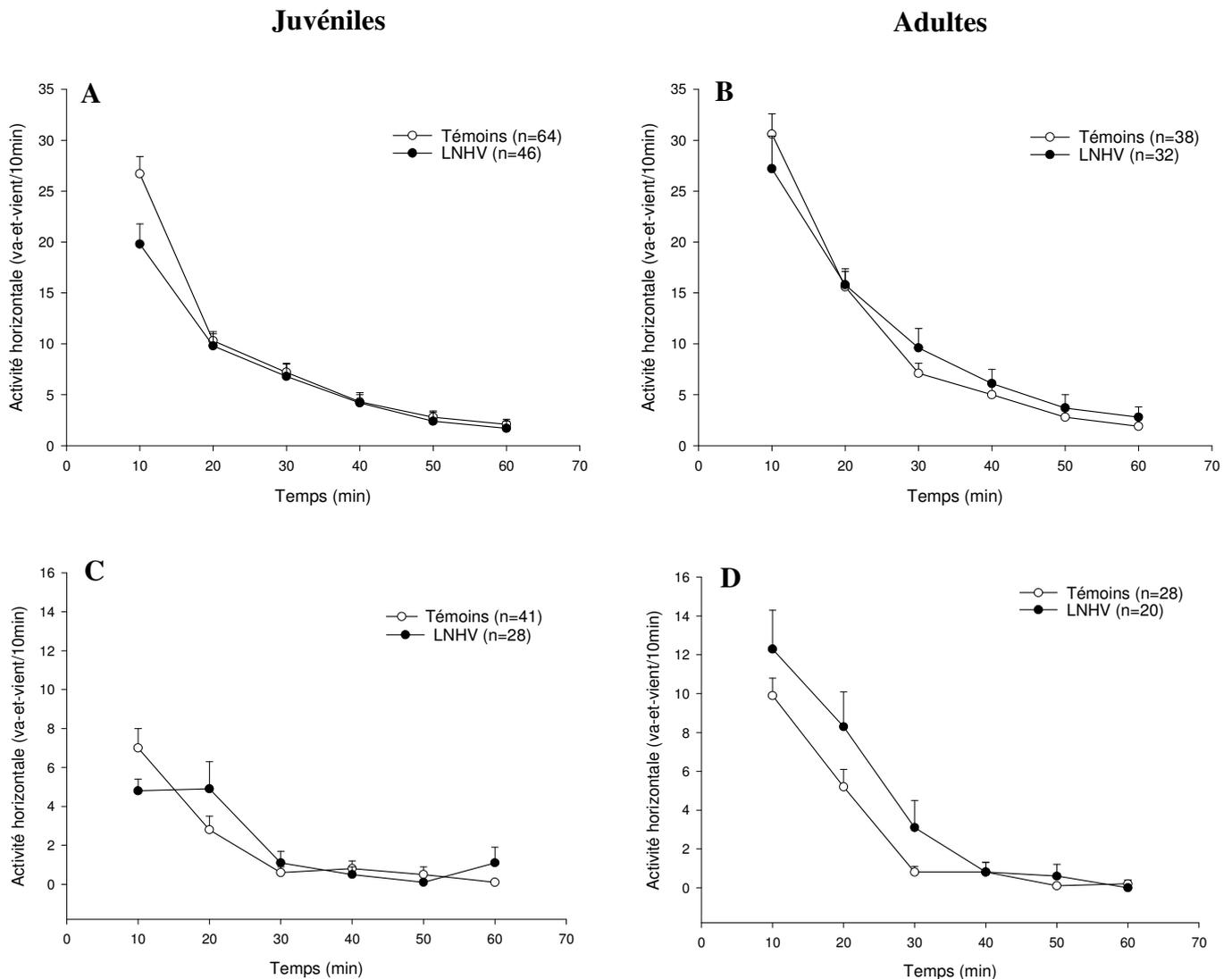
L'effet locomoteur de l'amphétamine (1,5 mg/kg), un agoniste dopaminergique indirect, a été évalué chez les animaux témoins et LNHV pour les deux périodes testées. Au stade juvénile et adulte, les animaux LNHV présentent une exacerbation de la réponse locomotrice induite par l'amphétamine par rapport aux animaux témoins ( $F_{1,21} = 8,141$  ;  $p < 0,01$  et  $F_{1,28} = 10,747$  ;  $p < 0,01$  ANOVA avec mesures répétées, respectivement pour les animaux juvéniles et adultes). (**Figure 43 A et B**).



**Figure 41 : Activité locomotrice spontanée au cours du cycle nycthéral chez les animaux témoins et LNHV, au stade juvénile (A) et au stade adulte (B).**

L'activité locomotrice horizontale circadienne est représentée par le nombre de va-et-vient (moyenne  $\pm$  SEM) mesuré de façon continue sur 24 heures après deux heures d'habituation et cumulé pour chaque intervalle de 1 heure. La zone grisée indique la période d'obscurité du cycle nycthéral.

- A.** Au stade juvénile, les animaux témoins et LNHV présentent une augmentation significative de l'activité locomotrice cumulée sur la période d'obscurité du cycle nycthéral par rapport à celle cumulée sur la période d'éclairage ( $p < 0,001$  pour les deux groupes, test  $t$  de Student apparié). Comparés aux animaux témoins, les animaux LNHV présentent une activité locomotrice augmentée au cours de la phase nocturne du cycle circadien ( $p < 0,01$  ANOVA mesures répétées). Durant la phase diurne, il n'y a pas de différence entre les groupes ( $p > 0,05$  ANOVA mesures répétées).
- B.** Au stade adulte, les animaux témoins et LNHV présentent une augmentation significative de l'activité locomotrice cumulée sur la période d'obscurité du cycle nycthéral par rapport à celle cumulée sur la période d'éclairage ( $p < 0,01$  et  $p < 0,001$  respectivement pour les animaux témoins et LNHV, test  $t$  de Student apparié). Comparés aux animaux témoins, les animaux LNHV présentent une activité locomotrice augmentée au cours de la phase nocturne du cycle circadien ( $p < 0,01$  ANOVA mesures répétées). Durant la phase diurne, il n'y a pas de différence entre les groupes ( $p > 0,05$  ANOVA mesures répétées).

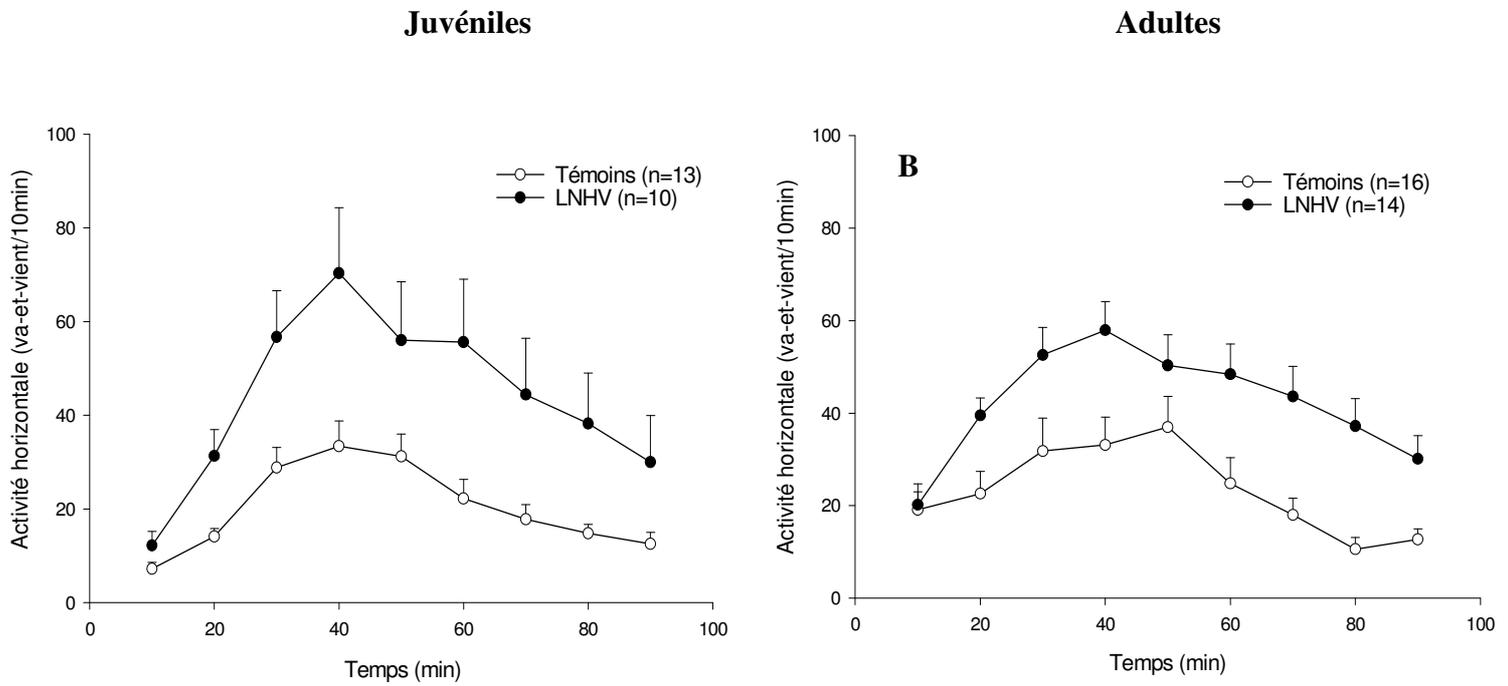


**Figure 42 : Activité locomotrice en réponse à l'exposition à un nouvel environnement (A et B) et à l'injection de sérum physiologique (C et D) chez des animaux témoins et LNHV, au stade juvénile (A et C) et au stade adulte (B et D).**

L'activité locomotrice horizontale est représentée par le nombre de va-et-vient (moyenne  $\pm$  SEM) mesuré immédiatement après l'exposition au nouvel environnement ou après l'injection de sérum physiologique et cumulé pour chaque intervalle de 10 minutes. Le sérum physiologique (1 mL/kg, i.p.) est injecté aux animaux après une heure d'habituation dans l'appareil d'actimétrie.

Chez les animaux juvéniles, les animaux témoins et LNHV présentent la même activité locomotrice en réponse à l'exposition à un nouvel environnement (A) ou à l'injection de sérum physiologique (C) ( $p > 0,05$  ANOVA mesures répétées).

Chez les animaux adultes, les animaux LNHV présentent une réponse locomotrice en réponse à l'exposition à un nouvel environnement similaire à celle des animaux témoins (B) ( $p > 0,05$  ANOVA mesures répétées) et une plus grande augmentation de l'activité locomotrice en réponse à l'injection de sérum physiologique comparé aux animaux témoins (D) ( $p < 0,05$  ANOVA mesures répétées).



**Figure 43 : Activité locomotrice en réponse à l'administration de d-amphétamine (1,5 mg/kg) chez les animaux témoins et LNHV, au stade juvénile (A) et au stade adulte (B).**

L'activité locomotrice horizontale est représentée par le nombre de va-et-vient (moyenne  $\pm$  SEM) mesuré immédiatement après l'administration d'amphétamine et cumulé pour chaque intervalle de 10 minutes. Les animaux reçoivent une seule dose d'amphétamine administrée en i.p. après une heure d'habituation dans l'appareil d'actimétrie.

Au stade juvénile (A) et adulte (B), les animaux LNHV présentent une augmentation plus importante de l'activité locomotrice comparée à celle des animaux témoins ( $p < 0,01$  pour les deux groupes, ANOVA mesures répétées).

#### IV. Etude des capacités cognitives

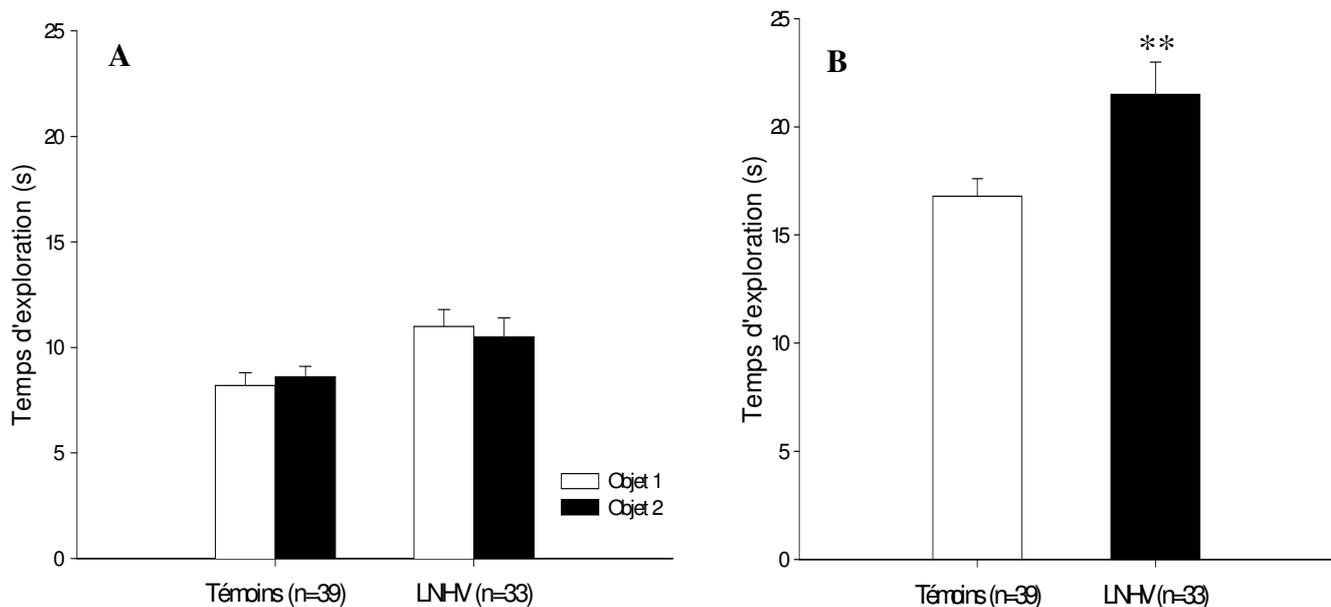
---

*Cette étude a été réalisée uniquement chez des animaux adultes (P56 à P75) en utilisant le test de reconnaissance de l'objet nouveau.*

##### **A. EXPLORATION DES OBJETS AU COURS DE LA PREMIERE SESSION DU TEST (T1)**

Au cours de la première session du test, les animaux sont introduits dans une enceinte contenant deux objets identiques et le temps d'exploration de chaque objet est mesuré pendant 5 minutes. Les animaux témoins et LNHV présentent un comportement exploratoire manifeste vis-à-vis des objets et passent plus de temps dans les coins où sont placés les objets. D'autre part, les séquences comportementales observées se caractérisent par des explorations brèves des objets (quelques secondes) séparées par des déplacements rapides entre les objets. La fréquence de ces séquences est importante au cours des deux premières minutes puis diminue progressivement jusqu'à la fin de la session.

Dans les deux groupes, les animaux explorent les deux objets de manière similaire ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student apparié) (**Figure 44 A**). De manière intéressante, les animaux LNHV présentent une augmentation importante du temps d'exploration cumulé pour les deux objets ( $16,8 \text{ s} \pm 0,8$  et  $21,5 \text{ s} \pm 1,5$  respectivement pour les animaux témoins et LNHV,  $p < 0,01$  test  $t$  de Student non apparié) (**Figure 44 B**).



**Figure 44 : Temps d'exploration de chacun des deux objets identiques (A) et temps d'exploration cumulé pour les deux objets (B) au cours de la première session (T1) du test de reconnaissance de l'objet nouveau chez les animaux témoins et LNHV.**

- A.** Les résultats sont présentés en valeur absolue du temps passé par les animaux à explorer chacun des deux objets identiques (objet 1 et objet 2) et sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM. Chez les animaux témoins et LNHV, les temps d'exploration des deux objets identiques sont similaires ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student apparié).
- B.** Les résultats sont présentés en valeur absolue du temps passé par les animaux à explorer les deux objets et sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM. Les animaux LNHV passent plus de temps à explorer les deux objets en comparaison des animaux témoins (\*\*  $p < 0,01$  test  $t$  de Student non apparié).

## **B. EXPLORATION DES OBJETS AU COURS DE LA DEUXIEME SESSION DU TEST (T2)**

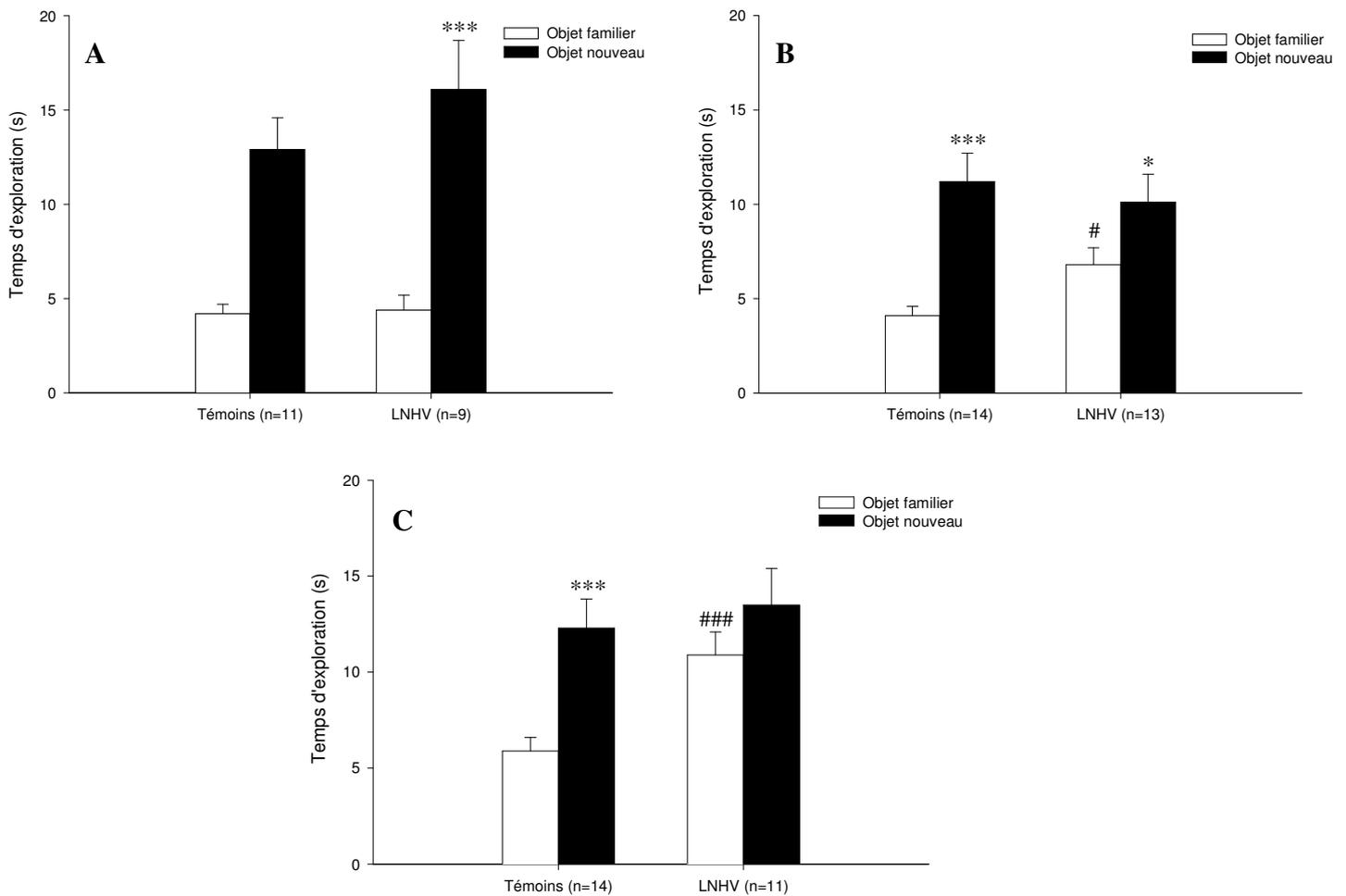
Dans ce travail, nous avons testé l'effet de 3 délais (30 minutes, 2 heures et 3 heures) sur la capacité à retenir des informations encodées au cours de la première session du test. Pour les trois délais testés, les animaux présentent des séquences comportementales identiques à celles décrites pour la première session.

Pour un délai de 30 minutes, les animaux témoins et LNHV passent significativement plus de temps à explorer l'objet nouveau par rapport à l'objet familier ( $p < 0,001$  pour les deux groupes, test  $t$  de Student apparié), témoignant de leur capacité à discriminer les deux objets. D'autre part, il n'y a pas de différence entre les groupes concernant la durée d'exploration de l'objet familier et de l'objet nouveau ( $p > 0,05$  pour les deux objets, test  $t$  de Student non

apparié), indiquant que les capacités de discrimination des objets sont similaires entre les animaux témoins et LNHV (**Figure 45 A**).

Pour un délai de 2 heures, les animaux témoins et LNHV passent significativement plus de temps à explorer l'objet nouveau que l'objet familier ( $p < 0,001$  et  $p < 0,05$  respectivement pour les animaux témoins et LNHV, test  $t$  de Student apparié), témoignant de leur capacité à discriminer les deux objets. Cependant, les animaux LNHV présentent une augmentation du temps passé à explorer l'objet familier par rapport aux animaux témoins ( $p < 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) alors que la durée d'exploration de l'objet nouveau n'est pas différente entre les deux groupes ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié), indiquant que la discrimination des deux objets est moins marquée chez les animaux LNHV par rapport aux animaux témoins (**Figure 45 B**).

Pour un délai de 3 heures, les animaux témoins passent significativement plus de temps à explorer l'objet nouveau par rapport à l'objet familier ( $p < 0,001$  test  $t$  de Student apparié) alors que la durée d'exploration entre les deux objets est similaire chez les animaux LNHV ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student apparié). D'autre part, les animaux LNHV présentent une augmentation du temps passé à explorer l'objet familier par rapport aux animaux témoins ( $p < 0,001$  test  $t$  de Student non apparié) alors que la durée d'exploration de l'objet nouveau n'est pas différente entre les deux groupes ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) (**Figure 45 C**). Ces données indiquent que les animaux LNHV ne sont plus capables de discriminer l'objet nouveau pour un délai de 3 heures, contrairement aux animaux témoins.



**Figure 45 : Temps d’exploration des deux objets au cours de la deuxième session (T2) du test de reconnaissance de l’objet nouveau chez les animaux témoins et LNHV. Le délai entre les deux sessions du test est de 30 minutes (A), 2 heures (B) et 3 heures (C).**

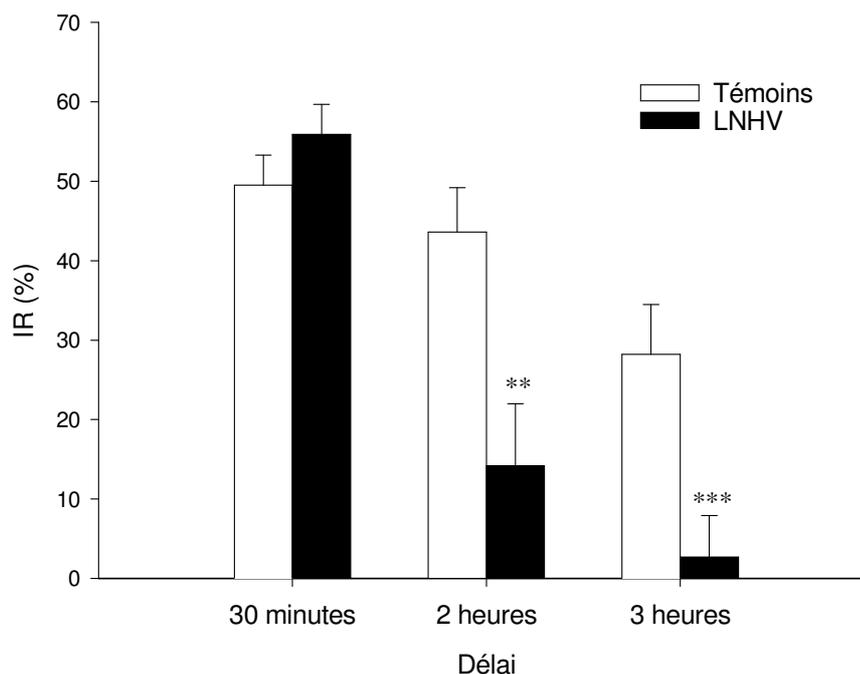
Les résultats sont présentés en valeur absolue du temps passé par les animaux à explorer l’objet familier et l’objet nouveau et sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM.

- A.** Pour un délai de 30 minutes entre les deux sessions du test, les animaux témoins et LNHV montrent une augmentation de la durée d’exploration de l’objet nouveau par rapport celle de l’objet familier (\*\*\*)  $p < 0,001$  pour les deux groupes, test  $t$  de Student apparié). En revanche, la durée d’exploration de l’objet familier et de l’objet nouveau sont similaires entre les groupes ( $p > 0,05$  pour les deux objets, test  $t$  de Student non apparié).
- B.** Pour un délai de 2 heures entre les deux sessions du test, les animaux témoins et LNHV montrent une augmentation de la durée d’exploration de l’objet nouveau par rapport à celle de l’objet familier (\*\*\*)  $p < 0,001$  et \*  $p < 0,05$  respectivement pour les animaux témoins et LNHV, test  $t$  de Student apparié). La durée d’exploration de l’objet familier est augmentée chez les animaux LNHV par rapport aux animaux témoins (#  $p < 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) alors que la durée d’exploration de l’objet nouveau n’est pas différente ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié).
- C.** Pour un délai de 3 heures entre les deux sessions du test, les animaux témoins montrent une augmentation de la durée d’exploration de l’objet nouveau par rapport à celle de l’objet familier (\*\*\*)  $p < 0,001$ , test  $t$  de Student apparié) alors qu’il n’y a pas de différence de la durée d’exploration entre les deux objets pour les animaux LNHV ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student apparié). La durée d’exploration de l’objet familier est augmentée chez les animaux LNHV par rapport aux animaux témoins (###  $p < 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) alors que la durée d’exploration de l’objet nouveau n’est pas différente ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié).

Pour résumer les performances mnésiques des animaux, l'index de reconnaissance a été calculé pour chaque groupe et chaque délai.

De manière intéressante, les animaux témoins et LNHV montrent une diminution de l'index de reconnaissance avec l'augmentation de la durée du délai entre les deux sessions ( $F_{2,66} = 18,089$  ;  $p < 0,001$  ANOVA à deux facteurs). D'autre part, l'analyse de variance montre un effet significatif du groupe ( $F_{2,66} = 10,803$  ;  $p < 0,01$ ) et un effet significatif de l'interaction délai x groupe ( $F_{2,66} = 4,910$  ;  $p < 0,05$ ), indiquant que l'effet du délai sur la diminution des capacités de discrimination est différent entre les animaux témoins et LNHV.

L'index de reconnaissance est similaire entre les animaux témoins et LNHV pour le délai de 30 minutes ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié). En revanche, les animaux LNHV présentent une diminution significative de l'index de reconnaissance par rapport aux animaux témoins pour les délais de 2 et 3 heures ( $p < 0,01$  et  $p < 0,001$  respectivement pour le délai de 2 heures et le délai de 3 heures, test  $t$  de Student non apparié) (**Figure 46**).



**Figure 46 : Effet du délai sur les performances mnésiques dans le test de reconnaissance du nouvel objet (exprimées par l'index de reconnaissance) chez les animaux témoins et LNHV.**

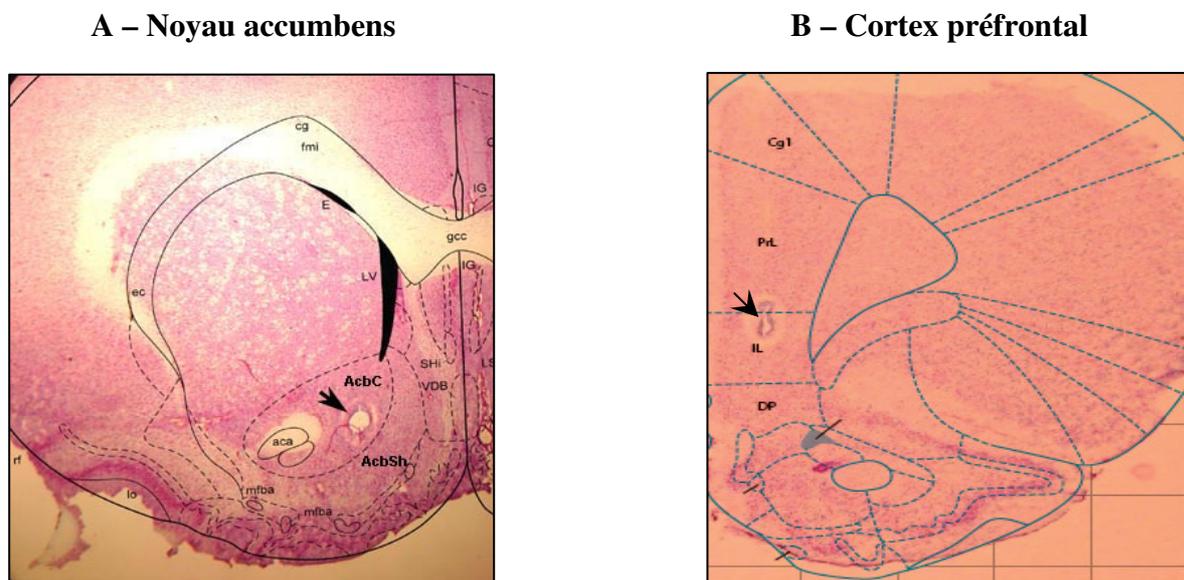
Pour chaque groupe et pour chaque délai, l'index de reconnaissance est calculé de la façon suivante :  $[(N - F) / (N + F)] \times 100$ . Chaque histogramme représente le pourcentage moyen  $\pm$  SEM.

Les animaux témoins et LNHV montrent une diminution des performances avec l'augmentation de la durée du délai ( $p < 0,001$ , ANOVA 2 voies). D'autre part, l'effet du délai sur la diminution des capacités de discrimination est différent entre les animaux témoins et LNHV. En effet, l'index de reconnaissance est similaire entre les animaux témoins et LNHV pour le délai de 30 minutes ( $p > 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) alors que les animaux LNHV présentent une diminution significative de l'index de reconnaissance par rapport aux animaux témoins pour les délais de 2 et 3 heures (\*\*  $p < 0,01$  et \*\*\*  $p < 0,001$  respectivement, test  $t$  de Student non apparié).

## V. Etude de la transmission dopaminergique *in vivo*

### A. CONTROLE HISTOLOGIQUE

A la fin de chaque expérience, le site d'implantation de l'électrode d'enregistrement est contrôlé par rapport à l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1988). Dans ce travail, les animaux retenus pour l'analyse des résultats présentaient une lésion localisée au niveau du core du Nacc et de la région infralimbique du CPF (**Figure 47**).



**Figure 47 : Photographies représentant le site d'implantation des électrodes de mesure de la dopamine dans le noyau accumbens (A) et le cortex préfrontal (B).**

**A.** Photographie de coupe frontale de cerveau colorée au crésyl violet observée sous microscope. La lésion électrolytique indiquée par la flèche noire correspond au site de mesure de la DA. AcbC : Noyau accumbens core ; AcbSh : Noyau accumbens shell ; aca : commissure antérieure.

**B.** Photographie d'une coupe frontale de cerveau colorée au crésyl violet observée sous microscope. La lésion électrolytique indiquée par la flèche noire correspond au site de mesure de la DA. Cg1 : cortex cingulaire, aire 1 ; DP : cortex pédonculaire dorsal ; IL : cortex infralimbique ; PrL : cortex prélimbique.

## B. ETUDE DES EFFLUX DE DOPAMINE EVOQUES PAR DES STIMULATIONS ELECTRIQUES DU MFB

### 1. Etude des efflux de dopamine évoqués dans le noyau accumbens

Dans cette étude, les efflux évoqués de DA ont été mesurés chez les animaux juvéniles et adultes. Aux deux périodes testées (P28 à P35 pour les animaux juvéniles, P56 à P75 pour les animaux adultes), la stimulation électrique des fibres dopaminergiques issues de l'ATV et regroupées dans le MFB, évoque une libération de DA dans le Nacc. L'amplitude de l'efflux de DA augmente avec la fréquence de stimulation chez les animaux témoins et LNHV et pour les deux périodes testées (**Figure 48 A**).

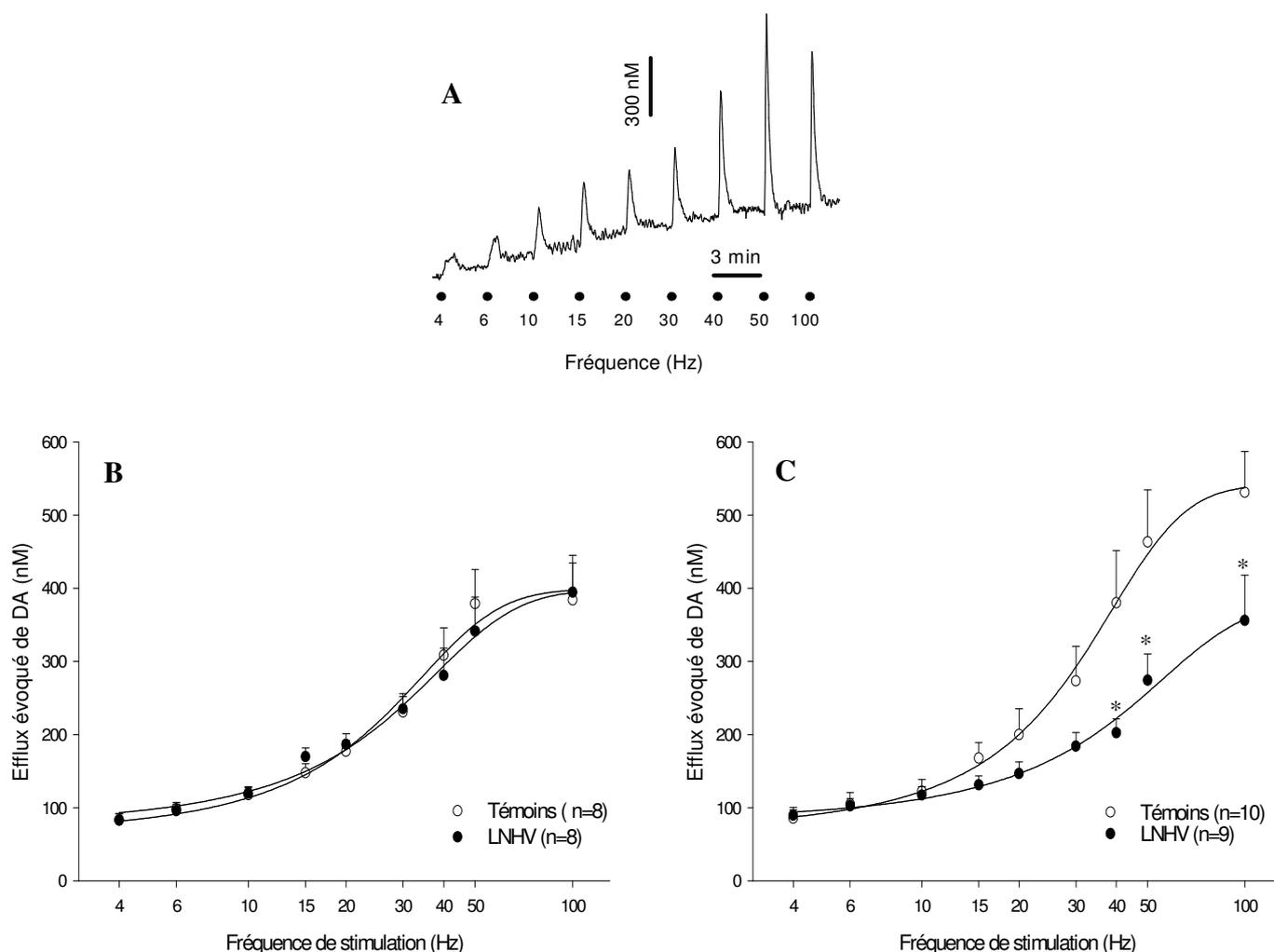
Chez les animaux juvéniles, les efflux de DA évoqués par des stimulations électriques de fréquence croissante sont similaires entre les animaux témoins et LNHV ( $F_{1,14} = 0,008$  ;  $p > 0,05$  ANOVA avec mesures répétées) (**Figure 48 B**).

Chez les animaux adultes, les efflux de DA évoqués par des stimulations électriques de fréquence croissante sont différents entre les groupes ( $F_{1,17} = 4,331$  ;  $p < 0,05$  ANOVA avec mesures répétées). Alors qu'il n'y a pas de différence d'efflux de DA entre les groupes pour les stimulations à basse fréquence, l'amplitude des efflux de DA évoqués pour des stimulations dont les fréquences sont supérieures à 40 Hz est moins importante chez les animaux LNHV que chez les animaux témoins ( $p < 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) (**Figure 48 C**).

### 2. Etude des efflux de dopamine évoqués dans le cortex préfrontal

Dans cette étude, les efflux évoqués de DA ont été mesurés uniquement chez les animaux adultes. La stimulation électrique des fibres dopaminergiques issues de l'ATV et regroupées dans le MFB, évoque une libération de DA dans le CPF. Les efflux évoqués dans le CPF étant plus faibles que ceux évoqués dans le Nacc, nous n'avons pas pu détecter et mesurer les efflux évoqués pour les stimulations à basse fréquence (4 et 6 Hz). Néanmoins, l'amplitude de l'efflux de DA augmente avec la fréquence de stimulation chez les animaux témoins et LNHV.

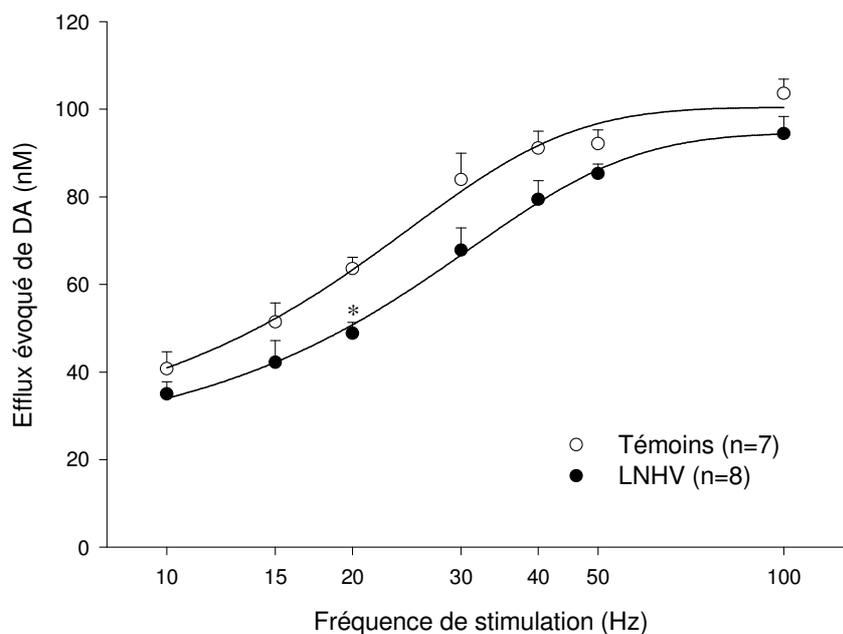
L'amplitude des efflux de DA évoqués par des stimulations électriques de fréquence croissante est diminuée chez les animaux LNHV par rapport aux animaux témoins ( $F_{1,13} = 8,580$  ;  $p < 0,05$  ANOVA avec mesures répétées). On observe une différence significative entre les groupes pour la fréquence de stimulation de 20 Hz ( $p < 0,05$  test  $t$  de Student non apparié) (**Figure 49**).



**Figure 48 : Relation entre les efflux de DA évoqués dans le Nacc et la fréquence des stimulations électriques du MFB chez les animaux témoins et LNHV juvéniles (b) et adultes (c).**

Les stimulations électriques sont appliquées par une électrode bipolaire placée au niveau des fibres dopaminergiques ascendantes. Les efflux de DA évoqués sont mesurés chaque seconde en DPA comme la variation de courant d'oxydation (nA) évoquée par chaque stimulation par l'intermédiaire d'électrodes à fibre de carbone traitées électrochimiquement. Les variations de courant d'oxydation sont converties en variation d'efflux de DA (nM) grâce à la calibration des électrodes à fibre de carbone ( $0,4 \pm 0,03$  nM/pA). Les stimulations électriques du MFB correspondent à 200 impulsions appliquées avec un patron régulier à différentes fréquences (4 à 100 Hz).

- A.** Tracés caractéristiques présentant l'effet des stimulations de fréquences croissantes dans le Nacc d'un animal témoin. Les ronds noirs représentent le début de chaque stimulation.
- B.** L'effet de la stimulation est représenté en valeur absolue  $\pm$  SEM des variations d'efflux de DA dans le Nacc des animaux juvéniles. Il n'y a pas de différence entre les groupes au niveau de l'efflux de DA évoqué dans le Nacc par des stimulations de fréquence croissante ( $p > 0,05$  ANOVA mesures répétées).
- C.** L'effet de la stimulation est représenté en valeur absolue  $\pm$  SEM des variations d'efflux de DA dans le Nacc des animaux adultes. Les animaux LNHV présentent une diminution de l'amplitude des efflux de DA évoqués par des stimulations électriques par rapport aux animaux témoins ( $p < 0,05$  ANOVA mesures répétées). Des différences significatives sont observées pour les fréquences de stimulation de 40 à 100 Hz (\* $p < 0,05$  test *t* de Student non apparié).



**Figure 49 : Relation entre les efflux de DA évoqués dans le CPF et la fréquence des stimulations électriques du MFB chez les animaux témoins et LNHV adultes.**

Les stimulations électriques sont appliquées par une électrode bipolaire placée au niveau des fibres dopaminergiques ascendantes. Les efflux de DA évoqués sont mesurés chaque seconde en DPA comme la variation de courant d'oxydation (nA) évoquée par chaque stimulation par l'intermédiaire d'électrodes à fibre de carbone traitées électrochimiquement. Les variations de courant d'oxydation sont converties en variation d'efflux de DA (nM) grâce à la calibration des électrodes à fibre de carbone ( $0,4 \pm 0,03$  nM/pA). Les stimulations électriques du MFB correspondent à 200 impulsions appliquées avec un patron régulier à différentes fréquences (10 à 100 Hz).

L'effet de la stimulation est représenté en valeur absolue  $\pm$  SEM des variations d'efflux de DA dans le CPF des animaux adultes. Les animaux LNHV présentent une diminution de l'amplitude des efflux de DA évoqués par des stimulations électriques par rapport aux animaux témoins ( $p < 0,05$  ANOVA mesures répétées). Une différence significative est observée pour la fréquence de stimulation de 20 Hz (\* $p < 0,05$  test  $t$  de Student non apparié).

### C. ETUDE DES EFFLUX DE DOPAMINE EVOQUES PAR L'INJECTION D'AMPHETAMINE

*Dans cette étude, les variations de concentrations de DA évoquées par l'injection systémique d'amphétamine ont été mesurées dans le Nacc des animaux témoins et LNHV en période juvénile et adulte. Nous avons également inclus les résultats obtenus chez des animaux LNHV juvéniles et adultes qui présentaient une atteinte structurale élargie au niveau de l'amygdale. Les groupes comportaient suffisamment d'animaux pour autoriser une analyse statistique des effets de l'amphétamine sur les efflux de DA dans le Nacc dans une comparaison globale des animaux témoins, des animaux LNHV et des animaux LNHV + amygdale, à la fois au stade juvénile et au stade adulte.*

Aux deux périodes testées, l'amphétamine induit une augmentation importante des taux extracellulaires de DA et les profils cinétiques obtenus sont similaires dans toutes les conditions.

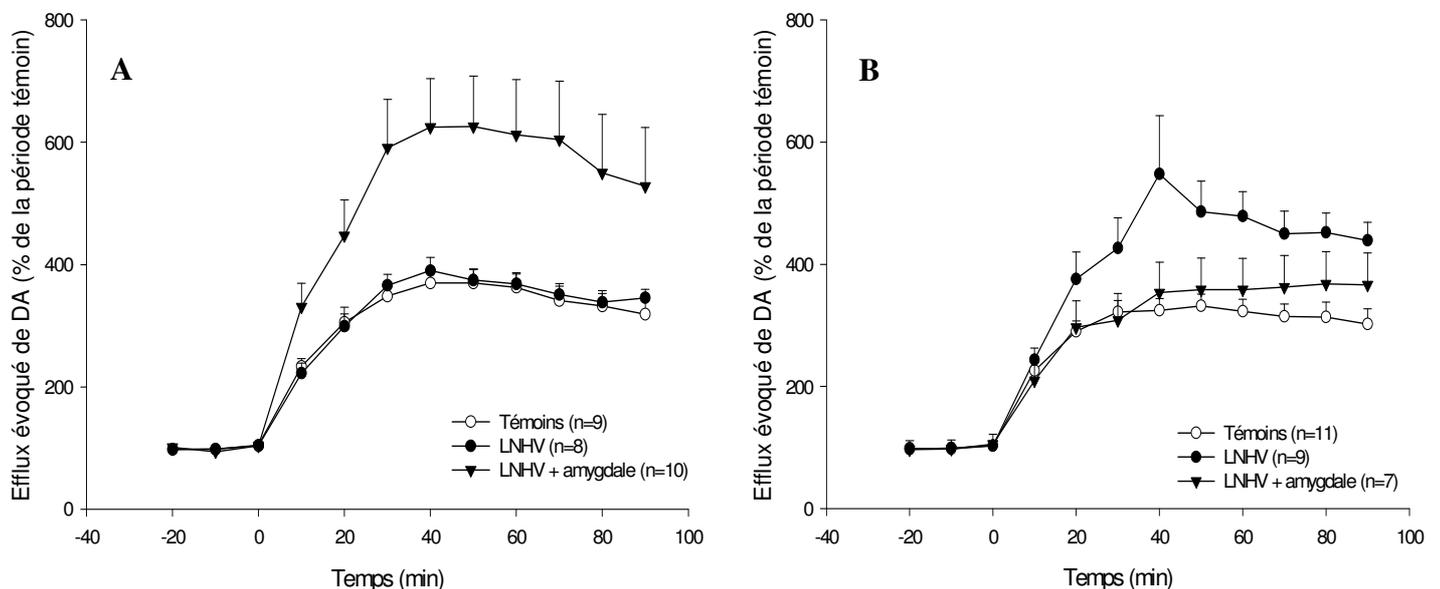
Au stade juvénile, l'analyse statistique montre que les variations de concentrations de DA évoquées par l'amphétamine sont significativement différentes entre les trois groupes d'animaux ( $F_{2,24} = 7,597$  ;  $p < 0,01$  ANOVA avec mesures répétées). Les tests *post hoc* révèlent que les variations de concentrations de DA évoquées par l'amphétamine sont similaires entre les animaux témoins et les animaux LNHV ( $p > 0,05$  test PLSD de Fisher). En revanche, les animaux LNHV qui présentent aussi une atteinte de l'amygdale présentent une augmentation plus importante des efflux de DA par rapport aux animaux témoins ( $p < 0,01$  test PLSD de Fisher) et aux animaux LNHV ( $p < 0,01$  test PLSD de Fisher) (**Figure 50 A**).

Au stade adulte, l'analyse statistique montre que les variations de concentrations de DA évoquées par l'amphétamine sont significativement différentes entre les trois groupes d'animaux ( $F_{2,24} = 5,853$  ;  $p < 0,01$  ANOVA avec mesures répétées). Les tests *post hoc* révèlent que les animaux LNHV présentent une augmentation plus importante des taux de DA extracellulaires en réponse à l'injection d'amphétamine par rapport aux animaux témoins ( $p < 0,01$  test PLSD de Fisher). Par ailleurs, les efflux de DA évoqués par l'injection d'amphétamine chez les animaux LNHV qui présentent une atteinte élargie à l'amygdale sont similaires à ceux évoqués chez les animaux témoins ( $p > 0,05$  test PLSD de Fisher) et sont plus faibles que ceux évoqués chez les animaux LNHV ( $p < 0,01$  test PLSD de Fisher) (**Figure 50 B**).

Les résultats obtenus chez les animaux LNHV qui présentent une atteinte élargie à l'amygdale sont très complexes et ne seront pas discutés ultérieurement. Des travaux récents ont montré que la lésion néonatale de l'amygdale augmente le métabolisme de la DA dans le Nacc chez les animaux adultes (Bouwmeester et al., 2006). Dans ce contexte, on aurait pu s'attendre à ce qu'une lésion qui touche à la fois l'hippocampe ventral et l'amygdale induise à l'âge adulte une potentialisation des efflux de DA évoqués par l'amphétamine par rapport aux animaux LNHV. Pour expliquer nos résultats, on peut imaginer que la lésion néonatale de l'hippocampe ventral induise des perturbations tardives de l'amygdale qui pourraient participer aux anomalies des efflux de DA évoqués chez les animaux LNHV adultes. La destruction de l'amygdale chez les animaux LNHV pourrait alors expliquer l'absence d'altération des efflux évoqués de DA. Chez les animaux juvéniles, on peut imaginer que les

effets délétères de la lésion néonatale de l'hippocampe ventral sur le fonctionnement de l'amygdale ne soient pas encore présents. La destruction précoce de l'amygdale chez ces animaux pourrait alors être suffisante pour induire une exacerbation des efflux de DA évoqués par l'injection d'amphétamine.

Néanmoins, ces résultats ne permettent pas de conclure sur le rôle précis de l'amygdale dans les perturbations neurochimiques des animaux LNHV. L'étude du statut dopaminergique d'animaux qui auraient subi une lésion néonatale de l'hippocampe ventral et une lésion de l'amygdale à l'âge adulte permettrait de mieux appréhender l'implication de l'amygdale dans les déficits neurochimiques présents chez les animaux LNHV.



**Figure 50 : Variations de concentrations de DA évoquées dans le Nacc par l'administration de d-amphétamine (1,5 mg/kg) au stade juvénile (A) et au stade adulte (B) chez les animaux témoins, les animaux LNHV et les animaux LNHV qui présentent une atteinte élargie à l'amygdale.**

La concentration extracellulaire de DA est mesurée par DNPV toutes les deux minutes par l'intermédiaire d'électrodes à fibre de carbone traitées électrochimiquement. Elle est exprimée en pourcentage de la valeur moyenne de la hauteur des cinq pics enregistrés pendant la période contrôle de 10 minutes précédant l'injection i.p. d'amphétamine. Chaque point représente la moyenne  $\pm$  SEM.

- A.** Au stade juvénile, les variations de concentrations de DA extracellulaires sont similaires entre les animaux témoins et les animaux LNHV ( $p > 0,05$  test PLSD de Fisher). Les taux extracellulaires de DA évoqués chez les animaux LNHV qui présentent aussi une atteinte de l'amygdale sont plus importants que ceux évoqués chez les animaux témoins et LNHV ( $p < 0,01$  test PLSD de Fisher).
- B.** Au stade adulte, l'augmentation des taux extracellulaires de DA est plus importante chez les animaux LNHV par rapport aux animaux témoins ( $p < 0,01$  test PLSD de Fisher) et aux animaux LNHV qui présentent aussi une atteinte de l'amygdale ( $p < 0,01$  test PLSD de Fisher). En revanche, les variations de concentrations de DA extracellulaire sont similaires entre les animaux témoins et les animaux LNHV qui présentent aussi une atteinte de l'amygdale ( $p > 0,05$  test PLSD de Fisher).



DÍSCUSSIÓN



## I. Un modèle complexe à mettre au point

Malgré les nombreux travaux publiés sur le rat LNHV, le développement de ce modèle reste complexe car il repose sur une chirurgie lourde pratiquée sur des rats nouveau-nés. L'une des principales difficultés pour la mise en place de ce modèle repose sur la maîtrise des conditions d'anesthésie. Selon les directives officielles relatives à l'utilisation des animaux de laboratoire, une anesthésie conforme à la protection des animaux et appropriée à une intervention chirurgicale se définit comme un état réversible et contrôlable, dans lequel la perception des stimuli, notamment douloureux, est complètement supprimée. Dans ce cadre, le protocole utilisé doit induire rapidement une anesthésie suffisamment longue et profonde pour garantir une préparation stable pendant toute la durée de l'intervention (15 à 20 minutes en moyenne). D'autre part, la récupération post-opératoire doit être rapide et sans effets secondaires majeurs pour limiter le stress et assurer la survie de l'animal.

Dans un premier temps, nous avons utilisé le protocole d'hypothermie par la glace utilisé dans la plupart des travaux sur le rat LNHV. Dans nos conditions, ce protocole s'est révélé inadapté dans la mesure où l'induction et la stabilité de l'anesthésie restent très difficiles à contrôler. D'autre part, le taux de mortalité chez les animaux anesthésiés par ce protocole est particulièrement élevé, en raison principalement des complications cardio-vasculaires induites par l'hypothermie. Par ailleurs, l'utilisation de ce type d'anesthésie chez le rongeur nouveau-né est actuellement très discutée. En effet, il n'existe aucun argument pertinent permettant de démontrer que ce procédé induit une réelle anesthésie caractérisée par une absence de perception des stimuli plutôt qu'une simple immobilisation. D'autre part, il est probable que les propriétés analgésiques de ce procédé soient minimales et que des douleurs apparaissent lors du recouvrement des fonctions motrices. Pour l'ensemble de ces raisons, l'anesthésie induite par hypothermie est largement déconseillée et parfois interdite dans certains pays européens comme la Suisse.

Dans ce travail, nous avons donc testé plusieurs agents anesthésiants pharmacologiques et gazeux pour optimiser les conditions opératoires et améliorer le taux de survie. L'utilisation de l'équithésine s'est révélée plutôt décevante car les caractéristiques de l'anesthésie et le taux de mortalité induits par cet agent pharmacologique sont à peine améliorés par rapport à ceux induits par l'hypothermie. La présence de pentobarbital dans l'équithésine pourrait expliquer cette mortalité excessive en raison de son action dépressive sur la fonction respiratoire. En revanche, le Zoletil® 20 permet d'améliorer sensiblement les conditions opératoires et par

conséquent le taux de survie, même si celui-ci n'est pas entièrement satisfaisant. Finalement, nos résultats montrent que l'isoflurane est l'agent anesthésique le plus adapté à ce type de chirurgie. En effet, il permet d'induire en quelques minutes une anesthésie profonde et durable associée à un réveil rapide sans complication cardio-pulmonaire majeure. Par ailleurs, l'intérêt de cet agent anesthésiant est souligné par l'analyse quantitative qui a montré que le taux de survie le plus élevé est obtenu chez les animaux anesthésiés à l'isoflurane.

De manière surprenante, l'anesthésie induite par l'isoflurane est très peu employée dans les études qui se basent sur le modèle du rat LNHV. Pourtant, on considère que les protocoles d'anesthésie gazeuse sont plus adaptés pour les manipulations chirurgicales du petit animal de laboratoire (Flecknell, 1993). L'utilisation de ces protocoles est plus particulièrement recommandée chez les nouveaux-nés car ils respectent la dimension éthique, notamment en raison du mode d'application non invasif, de la stabilité de l'anesthésie et de l'absence d'effets secondaires majeurs (Park et al., 1992).

Les difficultés relatives à la mise en place de ce modèle concernent non seulement la survie des animaux après l'intervention mais également la qualité de la lésion en termes de cible et de taille. Dans ce travail, nous avons utilisé un système d'injection pneumatique combiné à des micropipettes de verre pour l'administration de l'acide iboténique. Ce procédé bien maîtrisé au laboratoire depuis plusieurs années permet non seulement de s'assurer que l'injection a été effective mais autorise également une précision anatomique considérable grâce au diamètre réduit des micropipettes de verre.

L'analyse microscopique des cerveaux des animaux LNHV a révélé des altérations structurales comparables à celles décrites dans la littérature. Néanmoins, tous les animaux qui ont reçu une administration d'acide iboténique ne sont pas systématiquement inclus pour l'analyse des résultats. En effet, des travaux ont montré que la lésion ne doit pas s'étendre aux régions adjacentes telles que le cortex entorhinal, la partie dorsale de la formation hippocampique et le thalamus (Swerdlow et al., 2001b). Conformément à ces critères, nous avons retenu dans nos études uniquement les animaux qui présentaient une lésion restreinte à l'hippocampe ventral.

Dans ce travail, la proportion d'animaux présentant des lésions inappropriées est particulièrement importante puisqu'elle concerne plus de la moitié des animaux qui ont reçu une injection de neurotoxine. La cible des atteintes structurales extra-hippocampiques étant aléatoire, nous n'avons pas pu modifier le protocole d'administration de la neurotoxine (en termes de quantité éjectée ou de localisation de l'injection) pour réduire ce taux d'exclusion.

L'analyse minutieuse de la littérature a montré que certains auteurs obtiennent des taux d'exclusions équivalents alors que d'autres observent une faible proportion d'animaux présentant des lésions inadéquates. L'utilisation par certaines équipes de critères d'inclusion moins rigoureux que ceux décrits par les travaux de Lipska et de Swerdlow peut expliquer ces différences dans les taux d'exclusion. Par exemple, certains auteurs n'éliminent pas les animaux qui présentent une atteinte du thalamus ou du cortex entorhinal (Wan et al., 1996 ; Flores et al., 1996). Cette variabilité relativise la pertinence des résultats obtenus sur ce type de modèle lésionnel et pose également le problème d'une analyse quantitative des lésions de l'hippocampe ventral.

Pour résoudre ce problème, Sams-Dodd et Lipska ont proposé une analyse semi-quantitative à partir d'une échelle de cotation qui permet d'attribuer un score de lésion en fonction de l'étendue de la lésion dans l'hippocampe ventral (0 - pas d'atteinte, 1 - partielle, 2 - moyenne, 3 - large). Dans ce travail, l'étendue moyenne des lésions observées chez les animaux LNHV qui présentaient une atteinte de l'hippocampe ventral est similaire à celle décrite par les équipes qui utilisent cette échelle.

Conformément à la définition du modèle décrit par Lipska, les animaux qui montrent une atteinte unilatérale de l'hippocampe ventral ont été exclus. Dans certains travaux, les animaux LNHV qui présentent des atteintes partielles de l'hippocampe ventral sont aussi éliminés afin de s'assurer que l'étendue des lésions est relativement homogène au sein de la population d'animaux LNHV (Stine et al., 2001 ; Ashe et al., 2002). Dans ce travail, nous avons donc choisi d'inclure uniquement les animaux qui ont un score total de lésion compris entre 3 et 6. Même si la proportion d'animaux présentant un score total de lésion inférieur à 3 est très faible (inférieur à 5 %), ce critère d'inclusion supplémentaire contribue à augmenter davantage le nombre d'animaux exclus mais nous offre une grande garantie sur l'homogénéité de nos lésions.

Globalement, l'analyse histologique montre que les cerveaux des animaux LNHV obtenus dans ce travail répondent aux critères morphologiques requis permettant ainsi de valider nos conditions expérimentales. Néanmoins, le pourcentage d'exclusion reste encore trop élevé et implique une perte considérable d'animaux dont les résultats ne seront pas exploités. Ces données témoignent de la complexité de la mise en place de ce modèle et soulignent la nécessité de développer une stratégie de détection précoce de la taille et la cible des lésions pour éviter la mise en œuvre inutile de protocoles expérimentaux.

## II. L'IRM : outil de détection précoce de la cible et la taille des lésions

Jusqu'à ce jour, l'évaluation de la cible et de la taille de la lésion induite chez le raton nouveau-né par l'injection d'acide iboténique était réalisée sur la base d'un examen *post mortem* du cerveau lorsque l'intégralité des protocoles expérimentaux était achevée. L'objectif de cette étude était de caractériser la qualité des lésions à un stade précoce du développement de l'animal grâce à une approche anatomique non invasive réalisée par IRM couplée à une analyse volumétrique.

Malgré les avancées techniques remarquables réalisées dans la fabrication des aimants ainsi que dans l'amélioration des logiciels d'analyse d'image, l'imagerie du petit animal constitue encore un défi technique (Guzman et al., 2000; Benvensite et Blackband, 2002). La qualité des images IRM dépend essentiellement de trois critères : le rapport signal sur bruit, le contraste et la résolution spatiale (Wehrli, 1986). Dans ce travail, nous avons analysé le cerveau d'animaux juvéniles et adultes grâce à un aimant avec un champ magnétique puissant (7 Teslas) et grâce à des séquences pondérées en T2, permettant d'obtenir des images caractérisées par un rapport signal sur bruit élevé et un contraste suffisant pour délimiter les régions d'intérêt. D'autre part, le protocole utilisé confère une résolution spatiale de 400  $\mu\text{m}$  autorisant une reconstruction tridimensionnelle fine des régions d'intérêt. Enfin, l'estimation volumétrique de ces structures a été réalisée grâce à des logiciels spécifiques dont la fiabilité a été validée récemment à la fois chez l'animal sain (Wolf et al., 2002a) et dans des modèles expérimentaux de pathologies neurologiques (Hauss-Wegrzyniak et al., 2000 ; Wolf et al., 2002b ; Johnson et al.; 2006).

L'introduction dans le cerveau des outils nécessaires à l'injection locale de l'acide iboténique ou de solution tamponnée constitue une étape particulièrement invasive. Dans le protocole décrit par Lipska, les microseringues métalliques utilisées pour l'injection ont un diamètre élevé (approximativement 400  $\mu\text{m}$ ). Des études d'imagerie anatomique ont révélé la présence d'artefacts sur les images IRM correspondant à des lésions traumatiques dues au passage de ce type de microseringue (Guzman et al., 2000). Pour minimiser ce type d'altérations, nous avons utilisé des micropipettes de verre dont la pointe a un diamètre de 50  $\mu\text{m}$ . Nous avons validé nos conditions expérimentales puisque les images IRM des animaux qui ont reçu une

injection locale ne présentent pas de différence au niveau du trajet de la micropipette par rapport à celles des animaux non-opérés.

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude longitudinale où chaque animal a subi un examen IRM à P35 et à P56. Le prélèvement du cerveau pour l'examen histologique macroscopique a été réalisé immédiatement après la deuxième séance d'imagerie à P56. L'interprétation de nos résultats se fera dans le sens inverse du protocole expérimental puisque nous discuterons dans un premier temps de la validité de notre protocole d'imagerie en comparant les données obtenues à partir des images IRM acquises à P56 à celles obtenues à partir de l'examen histologique macroscopique. Puis, la comparaison des résultats obtenus à partir des images acquises à P35 et à P56 nous permettra de discuter la validité de l'approche anatomique pour l'évaluation précoce des lésions.

L'utilisation de l'approche volumétrique nous a permis d'évaluer le volume de la partie dorsale de la formation hippocampique ainsi que le volume total de la partie ventrale incluant le volume de l'hypersignal. Nos données montrent que le volume de la partie dorsale est similaire entre les animaux témoins et les animaux LNHV alors que celui de la partie ventrale est diminué chez les animaux LNHV par rapport aux animaux témoins. Ces résultats sont compatibles avec l'atrophie de l'architecture globale de l'hippocampe ventral observée sur nos coupes histologiques et de manière générale dans la littérature. Cette correspondance étroite entre les deux méthodes souligne la pertinence des informations obtenues dans ce travail. Par ailleurs, les données obtenues à P35 montrent que le volume total de la partie ventrale est similaire entre les animaux témoins et LNHV. Ce résultat suggère que la diminution du volume total observée au niveau de l'hippocampe ventral à P56 est liée à un phénomène physiologique plutôt qu'à un artefact dans la délimitation de la structure.

L'efficacité de notre protocole d'imagerie est aussi confortée par l'étude des ventricules cérébraux. En effet, nous avons observé une forte dilatation des ventricules latéraux chez les animaux LNHV à la fois sur les coupes histologiques et sur les images IRM. Ces résultats sont en accord avec des études antérieures qui ont aussi rapporté un élargissement des ventricules latéraux chez les animaux LNHV par des protocoles histologiques identiques à celui utilisé dans ce travail (Lipska et al, 1993a; Chambers and Taylor, 2004 ; Conroy et al., 2006). Les ventricules latéraux bordent la formation hippocampique sur une grande partie de l'axe rostrocaudal. Ainsi, une augmentation du volume des ventricules latéraux pourrait refléter l'atrophie de la formation hippocampique notée chez les animaux LNHV. D'autre

part, il est possible que l'hypersignal détecté en IRM chez les animaux LNHV corresponde à des régions qui contiendraient du liquide céphalo-rachidien mais aussi du tissu cérébral endommagé par une réaction gliale sévère et/ou par un œdème vasogénique périventriculaire du à la rupture de la barrière hémato-encéphalique (Namer et al., 1998). En effet, il est largement admis que l'hypersignal détecté sur les images IRM pondérées en T2 peut être le reflet de gliose et d'œdème (Bouilleret et al., 2000), deux processus qui surviennent souvent de manière simultanée ou successive après une agression de l'intégrité neuronale par les neurotoxines (Kohler et al., 1983).

Le principal objectif de notre protocole d'imagerie était de détecter précisément les régions présentant des anomalies structurales induites par la neurotoxine. Alors que les animaux témoins qui ont reçu une injection de solution tamponnée ne présentent pas de modification du signal au niveau du site d'injection, les images IRM de la plupart des animaux ayant reçu une injection d'acide iboténique révèlent la présence anormale d'un hypersignal au niveau de la formation hippocampique et parfois au niveau des régions adjacentes. Dans la mesure où les images IRM des animaux témoins et LNHV ont été acquises dans les mêmes conditions, il apparaît clairement que l'hypersignal détecté chez les animaux LNHV ne peut pas s'expliquer par une accumulation de liquide au niveau du site d'injection, mais serait plutôt le reflet des processus lésionnels induits par la neurotoxine qui incluent notamment la formation de cavités et d'œdèmes péri-lésionnels.

Nous avons comparé l'estimation des caractéristiques spatiales des lésions réalisée selon le protocole classique et selon le protocole d'imagerie anatomique. De manière intéressante, l'estimation de la localisation et de l'étendue des lésions évaluées pour chaque hémisphère est similaire entre les deux méthodes. Par ailleurs, la correspondance entre les deux approches est renforcée par l'absence de faux positifs et de faux négatifs. Nos résultats sont en accord avec des travaux antérieurs qui ont montré que l'imagerie anatomique permet d'obtenir des informations qualitatives aussi précises que les protocoles d'histologie sur les altérations de la morphologie cérébrale induites par des neurotoxines (Verheul et al., 1993; Pschorn et al., 1993; John et al., 1996; Dhawan et al., 1998 ; Kondoh et al., 2005).

Dans la plupart des études basées sur le modèle de rat LNHV, la taille des lésions est évaluée de manière subjective par une observation visuelle associée parfois à l'attribution d'un score de lésion. Dans ce travail, nous avons utilisé une approche volumétrique basée sur les images IRM pour déterminer précisément l'étendue des lésions au sein de l'hippocampe ventral. Même si nos résultats montrent que le score de lésion reflète fidèlement la fraction de l'hippocampe ventral qui présente des lésions, l'utilisation de cette échelle de cotation est

délicate car elle reste une mesure semi-quantitative et subjective. Au contraire, l'approche volumétrique basée sur la segmentation des régions d'intérêt permet d'obtenir des informations quantitatives qui pourraient être utilisées, notamment pour établir des corrélations entre l'étendue des lésions et l'intensité des anomalies comportementales et neurochimiques associées au modèle. L'existence d'éventuelles corrélations permettrait de dégager des sous-populations d'animaux présentant une expression phénotypique spécifique. Globalement, l'ensemble de ces résultats valide la pertinence de notre approche d'imagerie anatomique combinée à une analyse volumétrique pour l'étude des caractéristiques morphologiques des lésions chez l'animal LNHV adulte.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si une évaluation précoce de la cible et de la taille des lésions à partir des images IRM acquises chez l'animal juvénile pouvait être utilisée comme un index fiable des caractéristiques spatiales des lésions mesurées chez les animaux adultes. Dans ce travail, nous avons réalisé la première acquisition des images à P35, soit quatre semaines après l'injection de la neurotoxine. D'une part, à P35, les animaux sont juvéniles et cette période de la vie représente un intérêt particulier pour étudier la physiopathologie de la schizophrénie (cf rappels bibliographiques p 47). D'autre part, ce délai a été choisi sur la base de données qui ont montré une évolution biphasique de l'effet des neurotoxines sur l'intégrité cérébrale. Ces données n'étant pas disponibles chez le raton, nous nous sommes basés sur des travaux réalisés chez le rat adulte. L'injection intracérébroventriculaire d'acide iboténique chez le rat adulte induit dans une première phase des phénomènes hétérogènes incluant notamment une perte neuronale, une déformation des structures mais aussi un œdème péri-lésionnel très abondant et une réponse gliale massive caractérisée par l'activation des cellules microgliales et des macrophages. Ces épiphénomènes sont présents les deux jours suivants l'injection et régressent progressivement au cours des deux semaines suivantes (Markowska et al., 1985; Ben-Horin et al., 1996; John et al., 1996). Dans la mesure où ces manifestations peuvent perturber le signal obtenu sur les images IRM, ces travaux suggèrent que l'effet des lésions excitotoxiques doit être évalué au moins deux semaines après l'injection de la neurotoxine pour éviter les effets confondants de ces phénomènes transitoires.

Les images IRM acquises chez les animaux LNHV révèlent la présence d'un hypersignal clairement visible à P35 et dont l'étendue augmente légèrement entre P35 et P56, suggérant une évolution modérée des phénomènes lésionnels induits par la neurotoxine pendant cette période. Cette observation est soulignée par l'absence de faux négatifs et de faux positifs qui

permet d'exclure la possibilité d'une émergence tardive ou d'une régression de l'hypersignal. Par ailleurs, cette augmentation modérée de la lésion au sein de la partie ventrale de la formation hippocampique est confirmée par l'analyse volumétrique qui révèle que la lésion mesurée chez les animaux juvéniles atteint déjà environ 80 % de son extension mesurée chez les animaux adultes. La poursuite des phénomènes de mort neuronale entre P35 et P56 ne peut pas s'expliquer par un effet direct de la neurotoxine qui a été éliminée ou inactivée. En revanche, il est probable que l'intégrité neuronale de la région hippocampique soit perturbée par des changements secondaires à la perte initiale des neurones de cette région. Ces événements pourraient impliquer la perte de certaines projections excitatrices, la diminution de la sécrétion de certains facteurs neurotrophiques et l'activation excessive des neurones post-synaptiques de la formation hippocampique après la libération massive de GLU par les neurones hippocampiques qui dégénèrent (Macaya et al., 1994 ; Martin et al., 1998). Par ailleurs, ces processus pourraient agir en interaction avec les phénomènes de maturation cérébrale qui interviennent entre P35 et P56.

En dehors de l'évolution limitée de la lésion au sein de la formation hippocampique entre P35 et P56, la comparaison des images IRM obtenues à ces deux périodes a révélé deux autres informations pertinentes. D'une part, les animaux qui présentent des atteintes extra-hippocampiques sont détectés de manière systématique dès P35. D'autre part, l'analyse volumétrique réalisée chez l'animal juvénile nous permet de prédire précisément l'étendue de la lésion mesurée chez l'animal adulte.

En conclusion, nos résultats démontrent pour la première fois que l'imagerie anatomique réalisée chez les animaux juvéniles constitue une approche appropriée pour évaluer de manière fiable la cible et la taille des altérations structurales induites par l'injection néonatale d'acide iboténique. Même s'il est évident que l'imagerie anatomique ne peut pas remplacer un examen histologique, notamment pour l'étude du niveau cellulaire, cet outil est particulièrement pertinent pour les études basées sur le modèle du rat LNHV. En effet, les animaux qui présentent des anomalies structurales inappropriées pourront être exclus avant de participer à différents protocoles expérimentaux qui se déroulent souvent sur plusieurs semaines. En dehors de son intérêt majeur dans le contrôle qualité des lésions, l'imagerie anatomique pourrait être aussi utilisée pour étudier la morphologie globale du cerveau des animaux LNHV. En effet, l'approche volumétrique permettrait de détecter d'éventuelles modifications du volume de certaines structures comme le Nacc et le CPF et de proposer des corrélations entre les variations anatomiques et les troubles comportementaux.

### III. Profil comportemental des rats LNHV

---

#### A. ANOMALIES COMPORTEMENTALES APPARENTÉES A LA DIMENSION POSITIVE

La recherche d'aberrations comportementales apparentées aux symptômes positifs de la schizophrénie tels que les délires et les hallucinations représente une étape très délicate de la modélisation animale de la pathologie. On considère généralement que les symptômes positifs correspondent à une exacerbation des fonctions normales. Dans ce contexte, on admet que les troubles apparentés à la dimension positive de la schizophrénie peuvent être évalués chez l'animal par la mesure de l'activité locomotrice dans des conditions basales ou en réponse à des stimulations (Arguello et Gogos, 2006).

##### 1. Activité locomotrice spontanée

L'étude de l'activité locomotrice circadienne montre que les rats LNHV adultes sont plus actifs que les rats témoins au cours de la nuit (période d'activité des rongeurs) alors qu'il n'y a pas de différence entre les groupes pendant la journée. Ces résultats confirment les travaux d'une étude récente qui a montré que les animaux LNHV présentent une augmentation de l'activité locomotrice spontanée pendant les deux premières heures de la période nocturne (Richtand et al., 2006). Cette hyperactivité nocturne ne semble pas être liée à une modification de l'alternance entre les phases d'éveil et de sommeil puisqu'une étude polysomnographique n'a révélé aucune différence entre les groupes à la fois chez les animaux juvéniles et adultes (Ahanou et al., 2007). Il est possible que ces animaux présentent une activité désorganisée avec des changements fréquents et aléatoires des séquences comportementales qui pourraient générer davantage de locomotion. L'analyse minutieuse de l'organisation des séquences comportementales pendant la période nocturne permettrait de tester cette hypothèse.

Les animaux LNHV juvéniles présentent également une hyperactivité locomotrice pendant la période nocturne du cycle circadien. L'existence de troubles de l'activité spontanée avant la puberté peut paraître surprenante au regard de l'apparition tardive des troubles positifs dans la schizophrénie. Néanmoins, ces anomalies rappellent l'agitation psychomotrice retrouvée chez certains patients durant la phase prodromique qui précède l'éclosion des symptômes psychotiques francs après l'adolescence.

Pour les deux périodes testées, les animaux LNHV et les animaux témoins présentent une activité locomotrice spontanée similaire pendant la phase diurne du cycle circadien. Dans la mesure où l'ensemble des expérimentations décrites ultérieurement a été réalisé dans la journée, les différences observées entre les groupes seront interprétées comme le reflet d'une sensibilité à une condition expérimentale spécifique.

## 2. Activité locomotrice en réponse à des facteurs induisant un stress modéré

On admet généralement que l'hypersensibilité aux facteurs stressants présentée par les patients schizophrènes peut être évaluée chez l'animal par la mesure de l'activité locomotrice dans des situations aversives (Arguello et Gogos, 2006). Depuis le développement du modèle en 1993, de nombreux auteurs ont rapporté chez les animaux LNHV adultes une hypersensibilité à certains facteurs stressants qui se manifeste notamment par une exacerbation de la réponse locomotrice en réponse à l'exposition à un nouvel environnement ou à l'injection i.p. de sérum physiologique (Lipska et al., 1993a, 1998; Black et al., 1998 ; Kato et al.). Dans ce travail, les rats LNHV adultes présentent une hypersensibilité locomotrice induite par l'injection de solution saline, mais pas lorsque les animaux sont exposés pour la première fois à la cage test. Ces derniers résultats ne sont pas surprenants au regard des données contradictoires de la littérature concernant ce test puisque de nombreuses études n'ont pas révélé de différence entre les groupes (Schroeder et al., 1999 ; Swerdlow et al., 2001b; Chambers et Taylor, 2004). Ces différences entre les études peuvent s'expliquer par la grande sensibilité de ce test aux conditions expérimentales et aux conditions d'élevage. En effet, la réponse locomotrice à la nouveauté peut être fortement influencée par certains paramètres tels que la taille de la cage, la luminosité et le temps d'habituation à la pièce expérimentale.

De manière intéressante, les animaux LNHV juvéniles montrent une réactivité locomotrice similaire à celles des animaux témoins lorsqu'ils sont soumis à ces facteurs stressants. L'émergence tardive de l'hypersensibilité aux facteurs stressants est une caractéristique partagée par plusieurs modèles animaux reconnus pour l'étude de la schizophrénie, puisqu'on la retrouve chez les souris KO STOP (Begou et al., 2007) et dans le modèle de perturbation prénatale de la neurogenèse chez le rat (Le Pen et al., 2006).

### 3. Activité locomotrice en réponse à l'injection de d-amphétamine

La réponse locomotrice induite par l'administration d'amphétamine est un test largement utilisé dans le phénotypage des modèles animaux développés pour l'étude de la schizophrénie. En effet, on associe classiquement une hyper-réactivité locomotrice à l'amphétamine chez l'animal à l'exacerbation des symptômes positifs induits par cette drogue chez le patient schizophrène (Arguello et Gogos, 2006). Dans ce travail, l'administration d'amphétamine à la dose de 1,5 mg/kg induit une augmentation plus importante de la réponse locomotrice chez les animaux LNHV adultes par rapport aux animaux témoins, un résultat consensuel souvent observé dans la littérature.

De manière surprenante, nous avons retrouvé cette hyper-réactivité locomotrice à l'injection d'une même dose d'amphétamine chez les animaux LNHV juvéniles, alors que la plupart des études réalisées jusqu'à présent n'ont pas rapporté une hypersensibilité chez les animaux juvéniles. Ce résultat étonnant ne peut pas s'expliquer par des différences dans la nature des lésions puisque nous avons montré précédemment que l'étendue moyenne des anomalies morphologiques obtenues dans notre équipe est similaire à celle décrite dans la littérature. Dans la mesure où certains travaux ont montré que l'exposition répétée à des conditions stressantes potentialise la réponse locomotrice induite par l'amphétamine (Deroche et al., 1992 ; Robinson et Berridge, 1993), on pourrait imaginer que nos conditions expérimentales génèrent un stress suffisant pour provoquer une hypersensibilité à l'amphétamine dès la période juvénile. Cette hypothèse semble exclue puisque les animaux LNHV juvéniles présentent une réactivité locomotrice similaire à celle des animaux témoins dans des conditions stressantes. Dans ce contexte, l'interprétation de nos résultats est plutôt difficile. Néanmoins, les travaux d'une équipe ont aussi montré une exacerbation de la réponse locomotrice induite par l'administration d'amphétamine chez les animaux LNHV juvéniles pour une dose deux fois plus faible que celle utilisée dans ce travail (Wan et al., 1996). Ainsi, nos résultats et ceux de l'équipe de Wan sont en faveur d'une hypersensibilité précoce des animaux LNHV juvéniles à l'injection d'amphétamine.

Cette caractéristique comportementale pourrait être considérée non pas comme un trouble apparenté à un symptôme de la maladie mais plutôt comme un marqueur de la phase prodromique car ces animaux ne présentent pas le tableau complet des altérations observées chez l'animal adulte. Cette hypothèse a déjà été soulevée dans le cadre de l'étude des souris KO STOP qui présentent également dès la période juvénile une hypersensibilité locomotrice à l'amphétamine (Begou et al., 2007).

#### 4. Des troubles locomoteurs associés à des anomalies dopaminergiques

De manière intéressante, l'hyperactivité locomotrice spontanée observée chez les animaux LNHV rappelle certains travaux qui ont montré que des manipulations expérimentales de l'activité des neurones dopaminergiques induisent des perturbations de l'amplitude de l'activité locomotrice pendant la phase nocturne en l'absence d'altération des variations circadiennes de l'activité locomotrice (Kita et al., 1998 ; Baier et al., 2006). L'hyperactivité nocturne des animaux LNHV juvéniles et adultes pourrait donc être reliée à des anomalies du système dopaminergique. Néanmoins, l'implication d'autres systèmes de neurotransmission dans ce trouble comportemental ne peut pas être exclue.

Par ailleurs, il est largement admis que les effets stimulants induits par certaines situations stressantes ou par l'injection l'amphétamine sont médiés en grande partie par une augmentation de la libération de DA (Imperato et al., 1989, 1991 ; Di Chiara et Imperato, 1998). Il est donc probable que les anomalies de l'activité locomotrice observées chez l'animal adulte soient dues à des modifications majeures de l'activité dopaminergique. Par ailleurs, la présence d'anomalies subtiles dans le fonctionnement du système dopaminergique pourrait rendre compte des symptômes prodromiques observés chez les animaux juvéniles. Cette hypothèse souligne le caractère évolutif des anomalies dopaminergiques et le rôle fondamental des processus qui interviennent au moment de l'adolescence.

### **B. ANOMALIES COMPORTEMENTALES APPARENTEES A LA DIMENSION DESORGANISEE**

En dehors de l'effet délétère des symptômes positifs et négatifs sur la qualité de vie des patients, il est devenu évident que le handicap causé par la schizophrénie résulte également de troubles de la sphère cognitive incluant des déficits des fonctions exécutives, de la mémoire et de l'attention (Green et al., 2000 ; Green et Nuechterlein, 2004). Ces altérations sont présentes avant ou dès le début de la maladie et persistent pendant les phases actives de la maladie ainsi que pendant les phases de rémission malgré les traitements antipsychotiques (Cannon et al., 2000 ; Elvegag et Goldberg, 2000). Sur la base de ces observations, il a été proposé que les troubles cognitifs pourraient être au cœur des perturbations comportementales associées à la maladie (Elvegag et Goldberg, 2000 ; Green et Nuechterlein, 2004).

Les troubles de la mémoire présentés par les patients schizophrènes concernent les différentes formes de processus mnésiques, incluant la mémoire de travail et la mémoire épisodique. Alors que la mémoire de travail est classiquement définie comme la capacité à manipuler et à

retenir des informations transitoires nécessaires à la réalisation d'une tâche comportementale (Baddeley et al., 1992), la mémoire épisodique se réfère à la capacité de retenir des informations concernant la nature, le moment et le lieu d'évènements passés (Ferbinteanu et al., 2006). En dépit de leur complexité, les différentes formes de mémoire ne sont pas spécifiques à l'Homme et peuvent être évaluées chez les animaux par des tests simples, notamment pour la mémoire de travail. Concernant la mémoire épisodique, les tests utilisés pour évaluer cette forme de mémoire font principalement appel aux capacités de reconnaissance des animaux (Arguello et Gogos, 2006).

Jusqu'à ce jour, la caractérisation des capacités mnésiques des animaux LNHV repose principalement sur des tests d'apprentissage impliquant la mémoire de travail et qui nécessitent de gérer et de retenir des informations spatiales dans un contexte aversif (labyrinthe aquatique de Morris) ou renforçant (labyrinthe radial à 8 branches). Chez les animaux LNHV, la mémoire de reconnaissance a été estimée uniquement dans le test de reconnaissance du congénère. Il est difficile d'interpréter les résultats de ce test qui implique une interaction avec le congénère, alors que les animaux LNHV présentent des déficits d'interaction sociale. Dans ce contexte, notre objectif était d'étudier la mémoire de reconnaissance des animaux LNHV dans une tâche qui ne nécessite pas d'interaction avec un autre animal. Nous avons donc choisi d'utiliser le test de reconnaissance du nouvel objet, reconnu pour être un index fiable de la mémoire de reconnaissance des animaux (Ennaceur et Delacour, 1988 ; Dere et al., 2007).

Pendant la première session du test où deux objets identiques sont présentés, les animaux LNHV explorent davantage les deux objets par rapport aux animaux témoins. Dans la mesure où les objets présentés n'ont jamais été vus auparavant, on peut concevoir que cette augmentation de l'activité exploratoire soit le reflet d'une hypersensibilité à la nouveauté des animaux LNHV que nous n'avons pas pu mettre en évidence dans le test de réactivité locomotrice. Par ailleurs, on ne peut pas exclure que ce résultat soit relié à une difficulté pour les animaux LNHV à encoder les informations concernant les objets.

Après un délai variable, lorsqu'on présente aux animaux un objet connu (familier) et un objet nouveau, les animaux témoins sont capables de discriminer l'objet nouveau de l'objet familier pour les trois délais testés, même si leurs performances diminuent avec la durée du délai. De manière intéressante, les valeurs de l'index de reconnaissance calculées dans cette étude sont similaires à celles de la littérature (Bertaina-Anglade et al., 2006), validant ainsi notre protocole expérimental.

Bien que les performances des animaux LNHV soient similaires à celles des animaux témoins pour un délai court entre les deux sessions (30 minutes), nos résultats montrent que les animaux LNHV présentent des déficits sévères dans la discrimination des objets lorsque le délai est plus long (2 et 3 heures). De manière intéressante, ces déficits de reconnaissance sont d'autant plus marqués que le délai entre les deux sessions est long. Ces résultats pourraient s'expliquer par des déficits motivationnels des animaux LNHV. Dans la mesure où ces animaux présentent une augmentation de l'activité exploratoire au cours de la première session et que les temps d'exploration des deux objets au cours de la deuxième session ne sont jamais inférieurs à ceux des animaux témoins, cette hypothèse semble exclue. Ainsi, les déficits observés dans ce test sont en faveur d'une altération de la mémoire de reconnaissance chez les animaux LNHV adultes.

Les résultats obtenus par une autre étude très récente basée sur le même protocole expérimental montrent que les capacités mnésiques des animaux LNHV sont déjà altérées pour un délai de 30 minutes entre les deux sessions (Hori et al., 2007). Cette variabilité dans la cinétique des altérations des performances mnésiques pourrait s'expliquer par l'utilisation de conditions expérimentales différentes, notamment concernant le choix des objets et la taille de l'enceinte. Néanmoins, les résultats de cette équipe sont discutables dans la mesure où les animaux utilisés appartiennent à la souche Long-Evans alors que le modèle a été développé sur des rats de la souche Sprague-Dawley et où il a été montré que les effets comportementaux de la lésion sont très variables en fonction de la souche utilisée (Lipska et al., 1995c).

On considère généralement que le lobe temporal médian incluant la formation hippocampique, l'amygdale, le cortex entorhinal et le cortex périrhinal joue un rôle majeur dans la mémoire de reconnaissance chez l'Homme comme chez l'animal. Néanmoins, l'implication spécifique de chacune de ces structures dans les différents processus impliqués dans la mémoire de reconnaissance est encore discutée (Eichenbaum et al., 2007). Ainsi, l'analyse de la littérature révèle des données contradictoires sur le rôle de la formation hippocampique dans la réalisation du test de reconnaissance du nouvel objet chez le rat. Par exemple, certains auteurs ont montré que la lésion de la formation hippocampique chez l'animal adulte induit des déficits sévères dans ce type de test (Clark et al., 2000). Néanmoins, de nombreux auteurs ont rapporté l'absence de perturbations de la reconnaissance du nouvel objet chez des animaux qui présentent une lésion quasi-totale de la formation hippocampique (Gaskin et al., 2003 ; Broadbent et al., 2004 ; Ainge et al., 2006). Enfin, certains travaux

suggèrent que la formation hippocampique serait recrutée seulement lorsque des indices spatiaux ou contextuels sont présents au moment de l'encodage des informations (Winters et al., 2004 ; Forwood et al., 2005). Dans ce travail, les expériences ont été réalisées dans une enceinte haute qui ne présente aucun indice visuel. Globalement, ces données indiquent que les déficits mnésiques observés chez les animaux LNHV ne peuvent pas être expliqués par la perte de l'hippocampe ventral *per se*.

Il est largement admis que les tâches impliquant des processus mnésiques, et notamment la mémoire de travail nécessite l'activation du CPF (Kesner, 2000). Néanmoins, la version du test de reconnaissance du nouvel objet utilisé dans ce travail ne semble pas recruter le CPF (Ennaceur et al., 1997).

Certains travaux ont montré que l'inactivation transitoire du cortex périrhinal perturbe les capacités de discrimination du nouvel objet (Winters et Bussey, 2005). Mais jusqu'à ce jour, d'éventuelles anomalies structurales ou fonctionnelles du cortex périrhinal n'ont jamais été recherchées chez les animaux LNHV.

Les déficits de reconnaissance révélés dans ce travail pourraient impliquer le Nacc, une structure connue pour son implication dans les phénomènes de mémoire et d'apprentissage (Setlow, 1997). En effet, les animaux qui ont reçu une administration intra-accumbale d'antagoniste des récepteurs NMDA ou des récepteurs AMPA présentent des perturbations de la discrimination de l'objet nouveau (Roullet et al., 2001). D'autre part, des études pharmacologiques basées sur l'utilisation d'un agoniste des récepteurs D<sub>1</sub> ont révélé le rôle modulateur de la DA dans la réalisation de ce test (Hotte et al., 2005). Ces résultats sont confortés par des travaux qui ont montré que la discrimination d'un nouveau stimulus implique une augmentation de la libération de DA au niveau du Nacc en l'absence de modification au niveau du CPF (De Leonibus et al., 2006). Ainsi, ces données suggèrent que la diminution des capacités de reconnaissance observée chez les rats LNHV pourrait être reliée à des anomalies fonctionnelles du Nacc impliquant notamment la DA. Enfin, on ne peut pas exclure la possibilité que la diminution de la fonction GABAergique décrite dans ce modèle soit impliquée dans les déficits observés dans notre étude. En effet, il a été rapporté des altérations majeures de la discrimination de l'objet nouveau chez des souris qui présentent une diminution de la neurotransmission GABAergique induite par la surexpression du transporteur GABAergique de type 1 (Hu et al., 2004).

### C. CONCLUSIONS

L'analyse du profil comportemental des animaux LNHV confirme l'existence de troubles locomoteurs dans des conditions spontanées ou évoquées qui s'apparentent à des symptômes positifs de la schizophrénie en association avec des déficits mnésiques reliés à la dimension désorganisée de la maladie. De manière intéressante, l'ensemble de ces anomalies comportementales semble impliquer des troubles fonctionnels de l'activité du Nacc et plus précisément de la neurotransmission dopaminergique. Les données de la littérature suggèrent également l'existence d'altérations de la fonction dopaminergique corticale, notamment au regard de certains troubles cognitifs qui impliquent la mémoire de travail et le traitement de l'information, des processus connus pour recruter le système mésocortical (Swerdlow et al., 2001a ; Tanaka, 2006). D'autre part, l'amélioration des troubles positifs et de certains déficits cognitifs par les NL typiques et atypiques décrite dans la littérature est en faveur d'un dysfonctionnement de l'activité du système dopaminergique mésocorticolimbique dans la mesure où toutes ces molécules partagent la caractéristique d'être des antagonistes des récepteurs dopaminergiques (Becker et al., 2003 ; Le Pen et al., 2002a ; Rueter et al., 2004 ; Levin et al., 2006)

L'ensemble de ces résultats nous a incités à caractériser le statut dopaminergique des animaux LNHV juvéniles et adultes grâce à des approches neurochimiques *in vivo*.

## IV. Statut dopaminergique des rats LNHV

---

### **A. ANOMALIES DE L'EFFLUX DE DOPAMINE CHEZ LES ANIMAUX LNHV ADULTES**

Jusqu'à ce jour, l'étude des efflux de DA chez les animaux LNHV a été réalisée selon des méthodes indirectes basées sur la détection des métabolites présents au niveau des tissus ou au niveau du liquide céphalo-rachidien et sur des méthodes de microdialyse qui permettent de mesurer seulement les variations lentes des concentrations de DA. Par ailleurs, certains auteurs ont mesuré les efflux de DA en utilisant des électrodes de carbone recouvertes d'un film de Nafion (un polymère sélectivement perméable aux cations), couplées à des techniques de chronoampérométrie. L'utilisation de ce type d'électrode est très discutée car leur sélectivité est assez limitée et leur temps de réponse élevé n'est pas adapté à la mesure des variations transitoires rapides des concentrations de DA qui surviennent dans des conditions physiologiques. Dans ce travail, nous avons choisi de mesurer notamment les variations rapides des efflux de DA évoqués par des stimulations électriques des afférences dopaminergiques. Les électrodes et les techniques électrochimiques utilisées dans ce travail autorisent ce type d'étude de la relation entre excitation et efflux car elles favorisent une excellente résolution temporelle (Suaud-Chagny, 2004). Par ailleurs, l'originalité de notre travail repose sur l'application de stimulations électriques qui miment les deux modes d'activité qui gouvernent la transmission dopaminergique. Notre étude s'est focalisée sur les deux structures clés du système mésocorticolimbique qui sont impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie, à savoir le Nacc et le CPF.

#### 1. Au niveau du Nacc

Des études antérieures ont montré que les concentrations extracellulaires basales de DA sont similaires entre les animaux témoins et LNHV (Lispka et al., 1995a ; Wan et al., 1996 ; Lillrank et al., 1999a ; Chrapusta et al., 2003). Dans ce travail, nous avons montré que les efflux de DA évoqués dans le Nacc par des stimulations électriques qui miment l'activité tonique (mode de décharge lent et régulier), ne sont pas différents entre les animaux témoins et LNHV. Dans la mesure où il est largement admis que la concentration extracellulaire de DA dépend de l'activité tonique des neurones dopaminergiques, ce résultat confirme

l'absence d'altération de la transmission dopaminergique basale mésolimbique chez les animaux LNHV.

Par ailleurs, nous avons montré une diminution de l'amplitude des efflux évoqués pour des stimulations de fréquences élevées, comprises entre 40 et 100 Hz. Dans la mesure où la fréquence de décharge à l'intérieur des bouffées caractéristiques de l'activité phasique dépasse souvent 40 Hz (Kiyatkin and Rebec, 1998), nos résultats suggèrent une diminution des efflux mésolimbiques de DA dans des conditions phasiques chez les animaux LNHV. Globalement, nos résultats montrent une altération de l'efflux phasique de DA sans modification de l'efflux tonique. Récemment, il a été montré que certains protocoles induisant un stress chez l'animal vigile augmentent significativement l'activité phasique des neurones dopaminergiques de l'ATV (Anstrom et Woodward, 2005). Nos résultats sont en donc faveur d'une diminution des efflux mésolimbiques de DA en réponse à des événements stressants chez les animaux LNHV, une anomalie qui avait déjà été pressentie dans des études antérieures où les efflux de DA évoqués dans des conditions stressantes ont été mesurés par les méthodes de détection décrites au début de ce chapitre (Lipska et al., 1995a ; Lillrank et al., 1999a ; Brake et al., 1999).

L'effet de l'amphétamine sur la libération de DA dans le Nacc chez les animaux LNHV est très différent selon les études. Dans ce travail, nous avons montré une exacerbation des efflux de DA dans le core du Nacc en réponse à l'injection d'amphétamine. Les données contradictoires obtenues dans la littérature pourraient s'expliquer par les doses différentes d'amphétamine utilisée pour évoquer les efflux de DA mais aussi par les effets différentiels de l'amphétamine sur les différents compartiments du Nacc. En effet, une étude très récente de microdialyse menée chez les animaux LNHV a montré que l'amphétamine induit une augmentation des taux de DA lorsqu'ils sont mesurés dans le core du Nacc alors qu'une diminution des taux de DA est observée dans le shell (Corda et al., 2007). Ces données sont donc en accord avec nos résultats et sont en faveur d'une exacerbation des efflux de DA dans le core du Nacc chez les animaux LNHV adultes.

Ainsi, chez les animaux LNHV adultes, l'amplitude des efflux de DA est diminuée dans des conditions de stimulation électrique de type phasique, mais augmentée en réponse à l'injection d'amphétamine. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ces résultats *a priori* contradictoires. Ces hypothèses s'appuient sur les mécanismes impliqués dans les variations de concentration extracellulaires de DA induites par les deux types de stimulation (électrique et pharmacologique).

Dans des conditions de stimulations électriques, chaque pulse de stimulation induit le même efflux de DA provoquant une modification de la concentration extracellulaire pendant quelques dizaines de ms. Ainsi, lorsque la fréquence de stimulation augmente, l'intervalle entre deux pulses diminue et la DA évoquée par chaque pulse d'un train de stimulation peut s'accumuler avec la DA évoquée par le ou les pulses précédents (Suaud-Chagny et al., 1992 ; Suaud-Chagny, 2004). L'amphétamine bloque la recapture de la DA en se liant à son transporteur et se comporte comme un faux substrat, provoquant ainsi une inversion de l'activité du transporteur qui induit une libération passive de la DA cytosolique dans le milieu extracellulaire (White et Kalivas, 1998). Par ailleurs, il ne faut pas oublier que les concentrations extracellulaires de DA sont régulées par des mécanismes homéostatiques puissants assurés par la recapture et l'autorégulation. Les efflux de DA mesurés dans nos deux types de conditions représentent donc la résultante de la libération de DA dans la fente synaptique diminuée de la fraction recaptée et de la fraction autorégulée.

Dans ce contexte, on peut imaginer tout d'abord que la recapture serait augmentée chez les animaux LNHV. L'élimination de la DA de la fente synaptique serait alors accélérée conduisant à une diminution de l'efflux évoqué par une stimulation électrique. L'augmentation de l'accumulation de DA dans le milieu intracellulaire serait alors révélée par l'action de l'amphétamine qui provoquerait une augmentation exacerbée des taux extracellulaires de DA par rapport aux animaux témoins. Néanmoins, la diminution de l'expression de l'ARNm codant pour le DAT au niveau de la SNc et de l'ATV chez les animaux LNHV suggère une diminution de la recapture, excluant ainsi cette hypothèse (Lipska et al., 2003b).

Il est largement admis que la libération de DA induite par la stimulation électrique des terminaisons dopaminergiques provient essentiellement du recrutement du pool vésiculaire de DA. Au contraire, la DA libérée dans l'espace extracellulaire par l'injection d'amphétamine a une origine cytosolique. Chez les animaux LNHV, les taux tissulaires de DA mesurés dans le Nacc ne sont pas différents de ceux des animaux témoins (Alquicer et al., 2004). Dans ce contexte, on peut imaginer qu'un déséquilibre de la répartition de la DA entre les compartiments vésiculaires et cytosoliques favorise l'apparition des anomalies des efflux de DA décrites chez les animaux LNHV. Plus précisément, une diminution du pool vésiculaire de DA serait responsable d'une diminution de la libération de DA évoquée par les stimulations électriques.

Globalement, les animaux LNHV présenteraient à la fois une diminution de la libération de DA par exocytose et une diminution des mécanismes de recapture. Ainsi, on peut imaginer

que pour les faibles fréquences de stimulation caractéristiques du mode tonique, la diminution de la recapture pourrait masquer la diminution de la libération de la DA conduisant à des efflux de DA similaires à ceux mesurés chez les animaux témoins. Au contraire, pour les fortes fréquences de stimulation retrouvées dans les bouffées caractéristiques du mode phasique, la diminution de la libération échapperait, au moins en partie, à la recapture et conduirait à une diminution de l'efflux.

Selon notre hypothèse, la diminution du pool vésiculaire s'accompagnerait d'une augmentation du pool cytosolique qui pourrait alors expliquer l'augmentation des efflux évoqués par l'injection d'amphétamine.

Une diminution de la densité et/ou de l'activité du transporteur vésiculaire (VMAT) pourrait diminuer la concentration de la DA dans les vésicules et augmenter le pool dopaminergique cytosolique. A l'heure actuelle, la caractérisation de l'expression de l'ARNm et de la protéine codant pour le VMAT ainsi que son activité n'a jamais été réalisée chez les animaux LNHV.

Des travaux récents ont montré qu'une augmentation de l'activité de l'axe corticotrope induite par l'exposition répétée à des facteurs stressants provoque une diminution significative de la densité de VMAT-2 au niveau du Nacc (Zucker et al., 2005). De manière intéressante, plusieurs études ont montré une hyper-réactivité de l'axe corticotrope en réponse à des situations stressantes chez les animaux LNHV (Chrapusta et al., 2003 ; Mitchell et al., 2004). Dans ce contexte, on peut émettre l'hypothèse selon laquelle l'augmentation anormale de la réponse biologique anormale aux facteurs stressants chez les animaux LNHV pourrait être impliquée dans les anomalies de l'efflux de DA dans le Nacc en raison de l'action délétère du stress sur l'expression du transporteur vésiculaire.

## 2. Au niveau du CPF

De manière similaire au Nacc, il a été montré que les taux extracellulaires de base de DA mesurés dans le CPF des animaux LNHV ne sont pas différents de ceux des animaux témoins (Lispka et al., 1995a ; Chrapusta et al., 2003). Dans ce travail, nous n'avons pas pu mesurer les efflux de DA évoqués dans le CPF par des stimulations électriques qui miment l'activité tonique. Dans la mesure où la densité de terminaisons dopaminergiques dans le CPF est moins importante que dans le Nacc, l'amplitude des efflux de DA évoqués dans le CPF est plus faible que celle des efflux évoqués dans le Nacc. Ainsi, pour des basses fréquences caractéristiques du mode de décharge tonique, les efflux de DA évoqués dans nos conditions dans le CPF sont très faibles et ne peuvent pas être distingués des fluctuations naturelles de la ligne de base. Néanmoins, les efflux de DA ont pu être mesurés pour des stimulations de

fréquence supérieure à 10 Hz chez les animaux témoins et LNHV. De manière intéressante, nous avons montré que les animaux LNHV présentent une diminution de l'amplitude des efflux évoqués pour des fréquences élevées. Ainsi, nos résultats suggèrent une diminution des efflux mésocorticaux de DA dans des conditions phasiques et qui pourrait se manifester notamment dans des situations stressantes. A nouveau, cette caractéristique a déjà été suggérée dans des études antérieures où les efflux de DA évoqués dans le CPF dans des conditions stressantes ont été mesurés par les méthodes de détection décrites précédemment (Lipska et al., 1995a ; Brake et al., 1999).

Les mécanismes responsables de ces anomalies des efflux mésocorticaux de DA sont encore inconnus. Néanmoins, on peut envisager qu'une diminution de la densité du VMAT induite par le stress soit responsable, comme dans le Nacc, d'une diminution du pool vésiculaire de DA et par conséquent d'une diminution des efflux de DA évoqués par des stimulations électriques.

Par ailleurs, il est largement admis que la recapture de la DA par le NET est particulièrement impliquée dans l'élimination de la DA libérée dans le CPF (Giros et al., 1994). De manière intéressante, il a été rapporté une augmentation de la densité du NET dans le CPF des animaux LNHV (Bhardwaj et al., 2004). Ainsi, une augmentation de la recapture de la DA par le NET pourrait être le support de la diminution des efflux de DA dans le CPF.

### 3. Implications fonctionnelles

#### *a) Au niveau du CPF*

Chez un animal normal, la stimulation électrique de l'ATV selon un mode phasique entraîne une dépolarisation des neurones pyramidaux du CPF associée à une inhibition de la décharge neuronale (Lewis et O'Donnell, 2000). Selon certains auteurs, il s'agirait d'un mécanisme par lequel le système mésocortical pourrait réduire l'influence des afférences porteuses d'informations non pertinentes et potentialiser certaines afférences activées dans un contexte particulier (O'Donnell, 2003). Chez les animaux LNHV, on observe une augmentation anormale de la décharge des neurones pyramidaux en réponse à la stimulation de l'ATV dans des conditions phasiques (O'Donnell et al., 2002). Dans la mesure où le rôle précis de la DA sur l'activité électrique des neurones pyramidaux du CPF est encore discuté, il est difficile de déterminer si la diminution des efflux de DA décrite dans notre étude est directement responsable de l'hypersensibilité des neurones pyramidaux du CPF à la stimulation de l'ATV. Par ailleurs, il est possible que la réponse des neurones pyramidaux à la DA se soit adaptée à

la diminution des efflux de DA. De manière intéressante, des travaux très récents basés sur des expériences d'électrophysiologie *in vitro* ont montré une augmentation de l'excitabilité des neurones pyramidaux du CPF en réponse à l'administration d'un agoniste des récepteurs D<sub>1</sub> et une diminution de l'effet inhibiteur d'un agoniste D<sub>2</sub> (Tseng et al., 2007). Dans ce contexte, on peut imaginer que la DA ne soit plus capable d'atténuer la transmission des informations non pertinentes induisant ainsi un recrutement inapproprié du CPF en réponse à certaines tâches impliquant la discrimination des différents stimuli. Cette disparition de la fonction de filtre assurée par la DA pourrait expliquer la diminution sévère des performances cognitives obtenus chez les animaux LNHV, notamment au niveau de la mémoire de travail (Le Pen et al., 2000 ; Lipska et al., 2002 ; Silva-Gomez et al., 2003 ; Marquis et al., 2006).

Ainsi, nos résultats suggèrent fortement que certains déficits cognitifs observés dans la schizophrénie pourraient être expliqués en partie par une diminution des efflux mésocorticaux de DA. Ces résultats sont en accord avec les modèles théoriques (Weinberger, 1987) mais aussi avec les données cliniques qui ont montré que l'administration d'agents pharmacologiques qui augmentent l'activité de la transmission dopaminergique permettent d'améliorer les performances des patients schizophrènes dans des tâches impliquant la mémoire de travail (Daniel et al., 1991).

Néanmoins, la réduction de l'activité de la voie mésocorticale observée chez les rats LNHV est associée à une hypersensibilité des neurones pyramidaux du CPF, alors que les déficits cognitifs présentés par les patients schizophrènes sont souvent associés à une hypofrontalité. Le concept d'hypofrontalité est issu d'études d'imagerie médicale qui ont montré un déficit d'activation cérébrale pendant des tests impliquant la mémoire de travail (Pour revue : Manoach, 2003). A l'heure actuelle, certains auteurs suggèrent que l'hypofrontalité des patients schizophrènes décrite dans des conditions de stimulation pourrait être expliquée plutôt par une hyperactivité basale du CPF qui serait incompatible avec la réalisation de tâches impliquant une augmentation de son activité. En effet, des études d'imagerie ont montré que chez les sujets normaux, l'activation du CPF augmente jusqu'à ce que la charge de la tâche cognitive excède les capacités fonctionnelles du CPF où on observe alors une diminution de l'activation. Chez les patients schizophrènes, l'activation du CPF est maximale pour des tâches cognitives avec une charge faible et elle diminue fortement lors de la réalisation de tâches dont la charge aurait engagé le CPF chez les sujets normaux (Manoach, 2003). De manière intéressante, une étude d'imagerie fonctionnelle a révélé une augmentation de l'activité basale du CPF chez les animaux LNHV par rapport aux animaux témoins (Risterucci et al., 2005). L'ensemble des données obtenues dans ce travail (diminution des

efflux mésocorticaux de DA) et dans la littérature (hyper-réactivité des neurones du CPF) pourraient donc expliquer l'émergence des déficits cognitifs observés chez les animaux LNHV et être extrapolés à la schizophrénie.

Finalement, il convient de préciser que les perturbations de la régulation de l'activité des neurones du CPF par la DA ne seraient pas les seuls mécanismes impliqués dans l'hyperactivation du CPF chez les rats LNHV. En effet, il a été montré une diminution de la fonction GABAergique corticale puisque l'expression de l'ARNm de GAD67, l'enzyme limitante de la biosynthèse du GABA est diminuée dans le CPF (Lipska et al., 2003b). D'autre part, des études d'électrophysiologie *in vitro* ont montré que l'administration d'un agoniste des récepteurs NMDA induit une exacerbation de la réponse excitatrice des neurones pyramidaux (Tseng et al., 2007), suggérant des anomalies de la régulation des neurones du CPF par le GLU. De manière intéressante, ces deux perturbations de la neurotransmission glutamatergique et GABAergique dans le CPF ont déjà été évoquées dans la schizophrénie (Carlsson et al., 2001).

#### *b) Au niveau du Nacc*

Comme dans le CPF, les neurones du Nacc des animaux LNHV répondent à une stimulation phasique de l'ATV par une augmentation anormale de la fréquence de décharge (Goto et O'Donnell, 2002). Dans la mesure où nos résultats montrent une diminution des efflux évoqués dans des conditions phasiques, il est probable que l'hyper-réactivité des neurones du Nacc soit due à une adaptation de la réponse post-synaptique des neurones de projection du Nacc à la DA. De manière intéressante, une hyper-sensibilité des récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques a été détectée chez les animaux LNHV (Wan et al., 1997). D'autre part, l'administration subchronique d'halopéridol, un antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub>, permet de supprimer l'augmentation anormale de la décharge des neurones du Nacc en réponse à la stimulation de l'ATV. Par ailleurs, l'halopéridol supprime les réponses locomotrices exacerbées des animaux LNHV après l'exposition à des facteurs stressants et après l'injection d'amphétamine (Lipska et al., 1993a ; Lipska et al., 1994b). L'ensemble des résultats obtenus dans ce travail et dans la littérature suggère que la diminution de la libération mésolimbique de DA pourrait s'accompagner d'une hypersensibilité des récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques responsable de l'hyper-réactivité des neurones de projection du Nacc. Cette hyper-réactivité dopaminergique mésolimbique pourrait perturber l'intégration des informations au sein du Nacc et serait donc le support des réponses comportementales aberrantes observées dans des

situations stressantes mais aussi des déficits observés dans le test de reconnaissance du nouvel objet dont la réalisation dépend en partie de la libération mésolimbique de DA (Hotte et al., 2005 ; De Leonibus et al., 2006).

Par ailleurs, il est possible que les anomalies de la transmission dopaminergique mésolimbique soient aggravées par l'hyper-réactivité des neurones pyramidaux du CPF. D'une part, le CPF envoie des projections excitatrices sur l'ATV connues pour augmenter l'activité phasique des neurones dopaminergiques (Au-Young et al., 1999). Ainsi, une hyper-réactivité des neurones pyramidaux pourrait favoriser une activité électrique à haute fréquence des neurones de l'ATV et entretenir l'hyper-réactivité post-synaptique au niveau du Nacc. D'autre part, la réponse anormale des neurones du Nacc à la stimulation de l'ATV pourrait s'expliquer par une augmentation de l'activité des projections excitatrices directes issues du CPF qui projettent sur les épines dendritiques des neurones de projection du Nacc. En effet, la lésion du CPF chez des animaux LNHV supprime cette réponse anormale des neurones du Nacc (Goto et O'Donnell, 2004).

Les résultats obtenus chez les animaux LNHV sont en accord avec les modèles théoriques de la schizophrénie et les études expérimentales réalisées chez l'Homme. En effet, nous avons montré une exacerbation des efflux mésolimbiques de DA en réponse à l'injection d'amphétamine, une caractéristique retrouvée chez les patients schizophrènes dans les études d'imagerie (Laruelle et al., 1999a ; Breier et al., 1997). Contrairement à certains modèles théoriques qui proposent que certains symptômes de la schizophrénie soient liés à une exacerbation de la transmission dopaminergique liée à une augmentation des efflux mésolimbiques de DA dans des conditions phasiques (Grace, 2000, Thompson et al., 2004), nos résultats obtenus chez les animaux LNHV montrent une diminution de l'amplitude des efflux de DA lorsqu'ils sont évoqués par des stimulations électriques de type phasique. Néanmoins, les résultats de la littérature suggèrent que cette diminution des efflux mésolimbiques de DA chez les animaux LNHV est associée à une augmentation de la réponse post-synaptique, une anomalie qui a été postulée dans le modèle de Grace en 1991. Par ailleurs, il n'est pas exclu que l'activité phasique des neurones de l'ATV entraîne un efflux de DA plus faible chez les patients schizophrènes. Cependant, la relation entre excitation et efflux ne peut pas être évaluée chez l'Homme pour des raisons éthiques évidentes.

De manière intéressante, les résultats obtenus sur les souris KO STOP montrent que ces animaux présentent une exacerbation des efflux de DA évoqués par des stimulations électriques de type phasique (Brun et al., 2005). Dans la mesure où ces deux modèles

présentent des troubles du développement précoce en accord avec le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie mais qui reposent sur des modes d'induction différents (altération génétique *vs* lésion néonatale), il est probable que les perturbations provoquées déclenchent des processus adaptatifs différents au niveau de la synapse dopaminergique. L'absence de caractérisation des effets post-synaptiques de la DA chez les souris KO STOP ne permet pas une comparaison plus poussée. Néanmoins, nous proposons que l'hyper-réactivité dopaminergique mésolimbique évoquée par des stimulations physiologiques qui existerait chez les patients schizophrènes pourrait avoir des origines différentes selon les patients. Elle pourrait être reliée soit à une exacerbation des efflux de DA comme chez les souris KO STOP soit à une exacerbation de la réponse post-synaptique à la DA comme chez les rats LNHV.

#### 4. Conclusions

Au cours de ce travail, nous avons montré que les animaux LNHV adultes présentent une diminution des efflux mésolimbiques et mésocorticaux de DA lorsqu'ils sont évoqués par des stimulations électriques qui miment l'activité des neurones dopaminergiques en réponse à des événements contextuels pertinents. Cependant, les données de la littérature montrent que ces animaux présentent une hyper-réactivité des neurones pyramidaux du CPF et des neurones de projection du Nacc, suggérant une adaptation de la réponse post-synaptique à la DA. L'ensemble de ces données conforte le modèle de Grace qui propose que l'hypersensibilité du système mésolimbique dans la schizophrénie pourrait être liée à une exacerbation de la réponse post-synaptique. Néanmoins, on peut envisager que la nature des altérations de la transmission dopaminergique serait spécifique d'une population de patients schizophrènes et impliquerait des mécanismes différents.

Dans ce travail, nous avons testé la réactivité du système dopaminergique en réponse à des stimulations électriques qui miment l'activité physiologique des neurones. Néanmoins, jusqu'à ce jour, aucune étude n'a cherché à déterminer si les animaux LNHV présentent réellement cette activité physiologique. Il serait donc intéressant de mener des études électrophysiologiques des neurones de l'ATV et de la SNc pour étudier leur activité électrique dans des conditions basales et évoquées.

## B. EVOLUTION TEMPORELLE DES ANOMALIES DE L'EFFLUX DE DOPAMINE

Jusqu'à ce jour, l'étude des efflux de DA a été réalisée uniquement chez les animaux LNHV adultes. Dans le contexte d'une maladie qui apparaît spécifiquement après l'adolescence, il nous est apparu essentiel de déterminer l'existence d'éventuelles anomalies des efflux de DA chez les animaux LNHV avant la puberté. Nos résultats montrent que les efflux de DA mesurés dans le Nacc et évoqués par des stimulations électriques et par l'injection d'amphétamine ne sont pas différents entre les animaux LNHV juvéniles et les animaux témoins. Ces données sont compatibles avec l'émergence tardive de la plupart des anomalies comportementales décrites dans ce modèle. Néanmoins, nous avons montré dans ce travail que la réponse locomotrice à l'injection d'amphétamine est déjà exacerbée chez les animaux LNHV juvéniles. Il est possible que les anomalies développementales induites par la perte de l'hippocampe ventral aient modifié de manière précoce le système dopaminergique au niveau de la réponse des neurones de projection du Nacc à la DA. De manière intéressante, l'hypersensibilité des récepteurs D<sub>2</sub> décrite chez les animaux LNHV adultes est également retrouvée avant la puberté, même si elle est plus modérée (Wan et al., 1997). Ainsi, on peut imaginer que les anomalies précoces de la réponse post-synaptique à la DA soit révélée dans des conditions où le système dopaminergique mésolimbique est fortement stimulé (par exemple, après une injection d'amphétamine).

Globalement, nos résultats suggèrent que des troubles subtils de la neurotransmission dopaminergique mésolimbique seraient présents chez les animaux LNHV avant la puberté et impliqueraient une modification de la réponse post-synaptique. De telles altérations pourraient rendre compte des troubles comportementaux présents dans la phase prodromique de la maladie (**Figure 51**). Par ailleurs, nos résultats montrent une aggravation des perturbations de la transmission dopaminergique mésolimbique après l'adolescence qui se caractérisent non seulement par des anomalies de la réponse post-synaptique, mais aussi par des altérations des efflux de DA (**Figure 51**).

Les mécanismes impliqués dans l'émergence tardive des efflux de DA chez les animaux LNHV sont encore mal compris. De manière intéressante, les données obtenues dans notre étude d'imagerie anatomique montrent que la lésion au sein de l'hippocampe ventral chez les animaux juvéniles n'a pas encore atteint son développement maximal. On pourrait donc imaginer que la partie lésée de l'hippocampe ventral ne soit pas suffisante pour induire des perturbations des efflux de DA. Néanmoins, la fraction lésée de l'hippocampe ventral étant

déjà de 80 %, il est plus probable que l'aggravation à l'adolescence des anomalies comportementales et neurochimiques implique les processus de maturation du système dopaminergique mésocorticolimbique et de l'axe corticotrope qui interviennent au cours de cette période critique du développement.

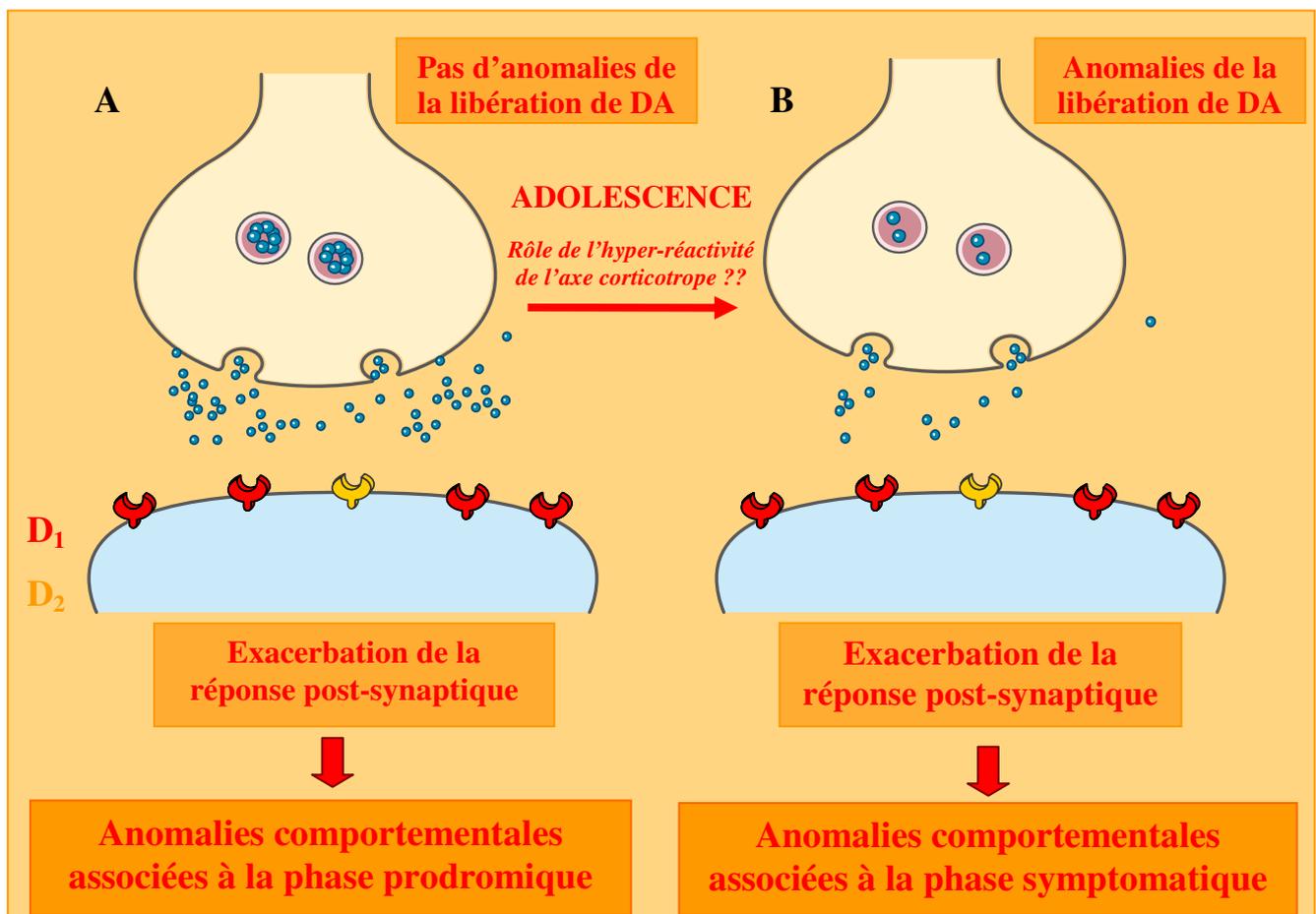
Il est largement admis que le système dopaminergique mésocorticolimbique subit une réorganisation structurale et fonctionnelle au moment de l'adolescence (Spear, 2000). Des travaux ont montré que les nombreuses modifications développementales qui surviennent dans le CPF pendant cette période critique (i.e. réduction de l'influence GABAergique, élagage des synapses glutamatergiques) seraient à l'origine d'une augmentation de l'activité de la voie mésocorticale pour assurer la modulation de l'activité des neurones pyramidaux du CPF (Lewis, 1997 ; Spear, 2000). D'autre part, il a été montré que le métabolisme de la DA augmente fortement dans le système mésolimbique pendant l'adolescence (Andersen et al., 1997). Il est possible que les anomalies développementales induites par la perte de l'hippocampe ventral perturbent les processus de maturation du système dopaminergique et conduisent à une perturbation de l'augmentation de l'activité de la voie mésocorticale et de la voie mésolimbique. Dans la mesure où les efflux de DA dans le CPF n'ont pas été mesurés chez les animaux juvéniles, on ne peut cependant pas exclure la possibilité qu'une anomalie de la transmission dopaminergique mésocorticale soit déjà présente avant la puberté.

En cohérence avec le modèle d'une interaction entre une vulnérabilité à la schizophrénie et le stress, nous avons proposé qu'une hyper-réactivité de l'axe corticotrope pourrait contribuer au phénotype neurochimique des animaux LNHV adultes, particulièrement en raison de l'effet délétère du stress sur l'expression du VMAT. L'absence d'altération de la sensibilité comportementale aux facteurs stressants et des efflux de DA que nous avons décrits chez les animaux LNHV juvéniles suggère que ce dysfonctionnement de l'axe corticotrope pourrait émerger seulement au moment de l'adolescence (**Figure 51**). De nombreux travaux ont montré une augmentation de l'activité de l'axe corticotrope pendant l'adolescence chez les rats naïfs (Walker et al., 1996 ; Spear, 2000). On peut envisager que des phénomènes de maturation normaux ou pathologiques associés à des anomalies développementales des circuits neuronaux impliqués dans la régulation de l'axe corticotrope seraient responsables d'une augmentation anormale de la réactivité de l'axe corticotrope pendant l'adolescence (Thompson et al., 2004).

Par ailleurs, il est largement admis qu'il existe de nombreuses interactions réciproques entre le système corticotrope et le système dopaminergique (Finlay et Zigmond, 1997 ; Walker et

Diforio, 1997). De manière schématique, l'activation de l'axe corticotrope augmente la libération phasique de DA et une augmentation de la transmission dopaminergique mésolimbique exerce une action excitatrice sur l'activité de l'axe corticotrope (Walker et Diforio, 1997). Dans ce contexte, on peut supposer que chez les animaux LNHV, l'apparition d'une hyper-réactivité de l'axe corticotrope à l'adolescence pourrait entretenir l'augmentation de la transmission dopaminergique mésolimbique qui, à son tour, pourrait exacerber la réponse de l'axe corticotrope et favoriser une boucle d'activation positive responsable de l'émergence des troubles comportementaux apparentés à la schizophrénie.

Globalement, nos travaux suggèrent le rôle majeur du stress au niveau biologique dans l'évolution des troubles de la neurotransmission dopaminergique dans la schizophrénie (**Figure 51**). Dans la mesure où l'évolution des troubles comportementaux et neurochimiques des animaux LNHV est inéluctable, il est difficile de déterminer si la vulnérabilité aux situations stressantes est une caractéristique intrinsèque de la schizophrénie ou si elle constitue un facteur de risque indépendant.



**Figure 51 :** Evolution des troubles de la neurotransmission dopaminergique mésolimbique chez les animaux LNHV du stade juvénile (A) à l'âge adulte (B).

CONCLUSIONS et perspectives



Ce travail de thèse a permis de contribuer à la caractérisation des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la schizophrénie et de préciser plus particulièrement le rôle de la DA dans l'émergence des symptômes de la maladie.

Notre étude expérimentale s'appuie sur l'utilisation d'un modèle de rat ayant subi la lésion néonatale de l'hippocampe ventral (rat LNHV). Il s'agit d'un outil largement reconnu et utilisé par la communauté scientifique et qui répond aux critères de validité d'un modèle animal de schizophrénie (McKinney et Bunney, 1969 ; Lipska et Weinberger, 2000 ; Arguello et Gogos, 2006).

Dans un premier temps, nous avons développé une approche d'imagerie anatomique *in vivo* combinée à une analyse volumétrique pour évaluer les caractéristiques morphologiques des lésions chez les animaux juvéniles et adultes. La comparaison des images acquises aux deux stades du développement nous permet de proposer notre protocole d'imagerie comme un outil adapté pour prédire de manière fiable et précoce la taille et la cible des lésions. Cette approche permettrait de remplacer l'évaluation *post mortem* des lésions et d'exclure les animaux présentant une lésion inappropriée avant le début des études expérimentales.

Au niveau comportemental, nous avons testé les animaux LNHV dans des protocoles permettant d'évaluer l'existence de troubles apparentés aux symptômes positifs et cognitifs de la schizophrénie (Arguello et Gogos, 2006). Nous avons montré une augmentation du nombre de troubles comportementaux associés à des anomalies de la neurotransmission dopaminergique du stade juvénile à l'âge adulte chez les animaux LNHV. Ces résultats sont en accord avec l'augmentation progressive des manifestations comportementales observées chez les patients schizophrènes entre la phase prodromique et la phase symptomatique de la maladie qui débute spécifiquement après l'adolescence.

Au niveau neurochimique, nous avons évalué le statut dopaminergique des animaux LNHV grâce à des approches électrochimiques *in vivo* qui permettent la mesure directe des efflux de DA évoqués en réponse à des stimulations électriques et en réponse à l'injection d'amphétamine. De manière intéressante, nous avons montré que les animaux LNHV adultes présentent des altérations des efflux de DA évoqués au niveau du système mésocorticolimbique. Ces anomalies sont compatibles avec le modèle physiopathologique proposé par Grace (1991). L'originalité de nos résultats repose sur le fait que ces anomalies de la transmission dopaminergique mésolimbique émergent seulement après la puberté.

Les résultats obtenus au cours de cette thèse confirment donc l'implication majeure de la DA dans la physiopathologie de la schizophrénie. D'autre part, nos résultats semblent exclure la

possibilité d'une émergence brutale des perturbations de la transmission dopaminergique à l'âge adulte mais sont plutôt en faveur d'un processus progressif au cours du développement. Cette évolution temporelle spécifique pourrait être reliée aux différents facteurs endogènes et exogènes qui interviennent au moment de l'adolescence et qui pourraient précipiter le passage de la phase prodromique vers la phase symptomatique de la schizophrénie.

Ce travail offre des perspectives attractives à la fois pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la schizophrénie mais aussi pour le développement de stratégies de prévention et de traitement.

### Mécanismes physiopathologiques

➤ Dans ce travail, nous avons proposé qu'une diminution de l'expression du VMAT pourrait être responsable des altérations des efflux de DA évoqués dans le Nacc et le CPF des animaux LNHV adultes. Nous testerons cette hypothèse en réalisant une étude de l'expression de la protéine dans le Nacc et le CPF par une approche immunohistochimique et biochimique (Western Blot). Dans le cas où des anomalies seraient observées, nous pourrions proposer aux équipes cliniques de rechercher d'éventuelles altérations de l'expression du VMAT chez les patients schizophrènes par des approches moléculaires *post mortem*.

➤ Nous avons montré que les animaux LNHV adultes présentent une diminution des efflux évoqués par des stimulations électriques dans le CPF. Ces altérations de la neurotransmission dopaminergique corticale semblent associées à des troubles de la mémoire de travail (Chambers et al., 1996 ; Le Pen et al., 2000 ; Lipska et al., 2002 ; Silva-Gomez et al., 2003). De manière intéressante, les animaux LNHV présentent des déficits dans les tâches cognitives impliquant la mémoire de travail dès la période juvénile (Chambers et al., 1997 ; Marquis et al., 2006). Par ailleurs, certains auteurs suggèrent qu'une diminution des efflux mésocorticaux de DA pourrait être présente bien avant la décompensation psychotique et pourrait expliquer les déficits observés chez les individus prodromiques, notamment au niveau de la sphère cognitive (Thompson et al., 2004). Dans ce contexte, il serait intéressant de poursuivre l'étude des efflux de DA dans le CPF des animaux juvéniles par les approches utilisées dans ce travail.

➤ Dans ce travail, nous avons proposé qu'une réactivité anormale de l'axe corticotrope au moment de l'adolescence serait responsable de l'apparition des troubles des efflux de DA et de

l'augmentation du nombre des troubles comportementaux. Pour tester cette hypothèse, nous soumettrons les animaux témoins et LNHV à des situations stressantes chroniques et imprédictibles de la période juvénile à l'âge adulte (Willner, 2005). Dans le contexte d'une augmentation exacerbée de la réactivité de l'axe corticotrope chez les animaux LNHV, on peut imaginer qu'une exposition répétée à des situations stressantes potentialise les déficits comportementaux et neurochimiques mis en évidence chez ces animaux. Par ailleurs, nous évaluerons le statut comportemental et neurochimique des animaux LNHV qui auront subi une ablation des corticosurrénales réalisée avant l'adolescence.

### ***Stratégie de prévention et de traitement***

➤ Dans le cas où l'implication d'une réactivité anormale de l'axe corticotrope dans l'émergence des troubles serait mise en évidence chez les animaux LNHV, nous tenterons de prévenir cet effet aggravant du stress en soumettant les animaux à des traitements pharmacologiques chroniques de la période juvénile à l'âge adulte. Nous mettrons en œuvre des médicaments déjà utilisés en psychiatrie mais appartenant à des classes différentes telles que les NL, les antidépresseurs et les anxiolytiques. L'effet des traitements sera évalué au niveau comportemental selon les différentes dimensions symptomatiques de la maladie et au niveau neurochimique par la mesure des efflux évoqués de DA dans le système mésocorticolimbique. A long-terme, l'utilisation de ce modèle animal permettrait de proposer à la recherche clinique un traitement adapté à la prévention de l'émergence de la schizophrénie, en termes de classe pharmacologique, mais aussi de dose efficace et de période critique.

➤ Malgré les progrès réalisés par la recherche, les NL prescrits actuellement dans le traitement de la schizophrénie ne permettent pas d'améliorer l'ensemble de la symptomatologie, notamment au niveau des troubles négatifs et cognitifs (Walker et al., 2004 ; Miyamoto et al., 2005). Il est donc nécessaire de développer de nouveaux traitements qui réduisent l'effet délétère des symptômes négatifs et cognitifs sur la gestion de la vie quotidienne. Les épothilones sont des agents anti-mitotiques développés récemment par des industries pharmaceutiques pour la cancérologie. L'épothilone D est un composé qui interagit directement avec la tubuline pour stabiliser les microtubules (Kolman, 2004). Cette molécule peut passer la barrière hémato-encéphalique et pour des faibles doses, elle favorise la stabilisation des microtubules sans avoir d'effet toxique (Andrieux et al., 2006). Récemment, une étude réalisée en partie dans notre laboratoire a montré que l'administration chronique de

l'épothilone D améliore les troubles du comportement maternel et de la désorganisation de l'activité ainsi que les anomalies de la plasticité synaptique hippocampique chez les souris KO STOP (Andrieux et al., 2006). Ces données suggèrent que l'utilisation de molécules agissant sur les microtubules pourrait avoir un effet bénéfique dans le traitement de la schizophrénie. De manière intéressante, les animaux LNHV présentent des anomalies de la densité synaptique (Flores et al., 2005c) associée à des perturbations de l'expression de certaines protéines impliquées dans la fusion des vésicules avec la membrane synaptique (Halim et al., 2003) et dans la stabilisation des microtubules (Wong et al., 2005). Il serait donc intéressant de tester l'effet d'un traitement chronique à l'épothilone D seul ou en combinaison avec un NL typique ou atypique sur les troubles comportementaux et neurochimiques des animaux LNHV.

Références bibliographiques



- Abdul-Monim Z, Neill JC, Reynolds GP. Sub-chronic psychotomimetic phencyclidine induces deficits in reversal learning and alterations in parvalbumin-immunoreactive expression in the rat. *J Psychopharmacol.* **2007**; *21*: 198-205.
- Abi-Dargham A, Malawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2002**; *97*: 8104-8109.
- Accili D, Fishburn CS, Drago J, Steiner H, Lachowicz JE, Park BH, Gauda EB, Lee EJ, Cool MH, Sibley DR, Gerfen CR, Westphal H, Fuchs S. A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1996**; *93*: 1945-1949.
- Aggleton JP. One-trial object recognition by rats. *Quarterly. J Exp Psychology.* **1985**; *85*: 73-83.
- Ahnaou A, Nayak A, Heylen A, Ashton D, Drinkenburg WH. Sleep and EEG profile in neonatal hippocampal lesion model of schizophrenia. *Physiol Behav.* **2007**; *sous presse*.
- Ainge JA, Heron-Maxwell C, Theofilas P, Wright P, de Hoz L, Wood ER. The role of the hippocampus in object recognition in rats: examination of the influence of task parameters and lesion size. *Behav Brain Res.* **2006**; *167*: 183-195.
- Akbarian S, Bunney WE Jr, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry.* **1993a**; *50*: 169-177.
- Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE Jr, Jones EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry.* **1993b**; *50*: 178-187.
- Al-Amin HA, Weickert CS, Weinberger, DR, Lipska BK. Delayed onset of enhanced MK-801-induced motor hyperactivity after neonatal lesions of the rat ventral hippocampus. *Biol Psychiatry.* **2001**; *49*: 528-539.
- Al-Amin HA, Weinberger DR, Lipska BK. Exaggerated MK-801-induced motor hyperactivity in rats with the neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behav Pharmacol.* **2000**; *11*: 269-278.
- Alcantara AA, Chen V, Herring BE, Mendenhall JM, Berlanga ML. Localization of dopamine D2 receptors on cholinergic interneurons of the dorsal striatum and nucleus accumbens of the rat. *Brain Res.* **2003**; *986*: 22-29.
- Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* **2007**; *68*: 416-421.
- Almeida SS, Tonkiss J, Galler JR. Prenatal protein malnutrition affects avoidance but not escape behavior in the elevated T-maze test. *Physiol Behav.* **1996a**; *60*: 191-195.
- Almeida SS, Tonkiss J, Galler JR. Prenatal protein malnutrition affects the social interactions of juvenile rats. *Physiol Behav.* **1996b**; *60*: 197-201.

- Alquicer G, Silva-Gomez AB, Peralta F, Flores G. Neonatal ventral hippocampus lesion alters the dopamine content in the limbic regions in postpubertal rats. *Int J Devl Neuroscience*. **2004**; 22 : 103-111.
- Amaral DG, Witter MP. The hippocampal formation In: *The Rat Brain Paxinos G (Ed), Academic Press 2nd edition*. **1995**; 443-493
- Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*. **1989**; 31: 571-591.
- Andersen P, Bliss TV, Lomo T, Olsen LI, Skrede KK. Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Acta Physiol Scand*. **1969**; 76: 4A-5A.
- Andersen SL, Dumont NL, teacher MH. Developmental differences in dopamine synthesis inhibition by (+/-)-7-OH-DPAT. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. **1997**; 356: 173-181
- Andrieux A, Salin P, Schweitzer A, Begou M, Pachoud B, Brun P, Gory-Faure S, Kujala P, Suaud-Chagny MF, Hofle G, Job D. Microtubule Stabilizer Ameliorates Synaptic Function and Behavior in a Mouse Model for Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **2006**; 60: 1224-1230.
- Andrieux A, Salin PA, Vernet M, Kujala P, Baratier J, Gory-Faure S, Bosc C, Pointu H, Proietto D, Schweitzer A, Denarier E, Klumperman J, Job D. The suppression of brain cold-stable microtubules in mice induces synaptic defects associated with neuroleptic-sensitive behavioral disorders. *Genes Dev*. **2002**; 16: 2350-2364.
- Angrist BM, van Kammen DP. CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia. *Trends Neurosci*. **1984**; 7: 388-390.
- Angst MJ, Macedo CE, Guiberteau T, Sandner G. Alteration of conditioned emotional response and conditioned taste aversion after neonatal ventral hippocampus lesions in rats. *Brain Res*. **2007**; 1143: 183-192.
- Anstrom KK, Woodward DJ. Restraint increases dopaminergic burst firing in awake rats. *Neuropsychopharmacology*. **2005**; 30: 1832-1840.
- Arguello PA, Gogos JA. Modeling madness in mice: one piece at a time. *Neuron*. **2006**; 52: 179-196.
- Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. **1991a**; 48: 625-632.
- Arnold SE, Lee VM, Gur RE, Trojanowski JQ. Abnormal expression of two microtubule-associated proteins (MAP2 and MAP5) in specific subfields of the hippocampal formation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1991b**; 88: 10850-10854.
- Arsenault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. **2004**; 184: 110-117.
- Ashe PC, Chlan-Fourney J, Juorio AV, Li X. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in rats with neonatal ibotenic acid lesions on the ventral hippocampus. *Brain Res*. **2002**; 956: 126-135.
- Audet MA, Doucet G, Oleskevich S, Descarries L. Quantified regional and laminar distribution of the noradrenaline innervation in the anterior half of the adult rat cerebral cortex. *J Comp Neurol*. **1988**; 274: 307-318.

Au-Yang SM, Shen H, Yang CR. Medial prefrontal cortical output neurons to the ventral tegmental area (VTA) and their responses to burst-patterned stimulation of the VTA: neuroanatomical and in vivo electrophysiological analyses. *Synapse*. **1999**; *34*: 245-255.

- B -

Baddeley A. Working memory. *Science*. **1992**; *255*: 556-559.

Baier PC, Branisa P, Koch R, Schindehütte J, Paulus W, Trenkwalder C. Circadian distribution of motor-activity in unilaterally 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Exp Brain Res*. **2006**; *169*: 283-288.

Baik JH, Picetti R, Saiardi A, Thiriet G, Dierich A, Depaulis A, Le Meur M, Borrelli E. Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*. **1995**; *377*: 424-428.

Ballmaier M, Zoli M, Leo G, Agnati LF, Spano P. Preferential alterations in the mesolimbic dopamine pathway of heterozygous reeler mice : an emerging animal-based model of schizophrenia. *Eur J Neurosci*. **2002**; *15*: 1197-1205.

Bannon MJ. Dopamine. *Encyclopedia of life science*. **2002**.

Barta PE, Dhingra L, Royall R, Schwartz E. Improving stereologic estimates for the volume of structures identified in three-dimensional arrays of spatial data. *J Neurosci Methods*. **1997**; *75*: 111-118.

Bassareo V, Di Chiara G. Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience*. **1999**; *89*: 637-641.

Baudry M, Arst D, Oliver M, Lynch G. Development of glutamate binding sites and their regulation by calcium in rat hippocampus. *Brain Res*. **1981**; *227*: 37-48.

Bayer SA. development of the hippocampal region in the rat II. Morphogenesis during embryonic and early postnatal life. *J Comp Neurol*. **1980**; *190*: 87-114.

Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res*. **2005**; *161*: 306-312.

Becker A, Grecksch G, Bernstein HG, Höllt V, Bogerts B. Social behaviour in rats lesioned with ibotenic acid in the hippocampus : quantitative and qualitative analysis. *Psychopharmacology*. **1999**; *144*: 333-338.

Becker A, Grecksch G. Haloperidol and clozapine affect social behaviour in rats postnatally lesioned in the ventral hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav*. **2003**; *76* : 1-8.

Becker A, Grecksch G. Social memory is impaired in neonatally ibotenic acid lesioned rats. *Behav Brain Res*. **2000**; *109*: 137-140.

Bediou B, Hénaff MA, Bertrand O, Brunelin J, d'Amato T, Saoud M, Krolak-Salmon P. Impaired fronto-temporal processing emotion in schizophrenia. *Neurophysiol Clin*. **2007**; *37*: 77-87.

## *Références bibliographiques*

---

- Begou M, Brun P, Bertrand JB, Job D, Schweitzer A, d'Amato T, Saoud M, Andrieux A, Suaud-Chagny MF. Post-pubertal emergence of alterations of locomotor activity in STOP null mice. *Synapse*. **2007**; *61*: 689-697.
- Benes FM. Brain development, VII. Human brain growth spans decades. *Am J Psychiatry*. **1998**; *155*: 1489.
- Ben-Horin N, Hazvi S, Bendel P, Schul R. The ontogeny of a neurotoxic lesion in rat brain revealed by combined MRI and histology. *Brain Res*. **1996**; *718*: 97-104.
- Bennay M, Gernert M, Schwabe K, Enkel T, Koch M. Neonatal medial prefrontal cortex lesion enhances the sensitivity of the mesoaccumbens dopamine system. *Eur J Neurosci*. **2004**; *19*: 3277-3290.
- Benstaali C, Mailloux A, Bogdan A, Auzeby A, Touitou Y. Circadian rhythms of body temperature and motor activity in rodents Their relationships with the light-dark cycle. *Life Sci*. **2001**; *68*: 2645-2656.
- Bentivoglio M, Morelli M. The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain. In: *Handbook of chemical neuroanatomy* (Dimmett SB, Bentivoglio M, Bjöklund A, Hökfelt T, Eds, Amsterdam, Elsevier). **2005**; *21*: 1-107.
- Benveniste H, Blackband S. MR microscopy and high resolution small animal MRI: applications in neuroscience research. *Prog Neurobiol*. **2002**; *67*: 393-420.
- Berger B, Gaspar P, Verney C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends Neurosci*. **1991**; *14*: 21-27.
- Berger MA, Defagot MC, Villar MJ, Antonelli MC. D4 dopamine and metabotropic glutamate receptors in cerebral cortex and striatum in rat brain. *Neurochem Res*. **2001**; *26*: 345-352.
- Berk M, Terre-Blanche MJ, Maude C, Lucas MD, Mendelsohn M, O'Neill-Kerr AJ. Season of birth and schizophrenia: southern hemisphere data. *Aust N Z J Psychiatry*. **1996**; *30*: 220-222.
- Bernstein HG, Grecksch G, Becker A, Höllt V, Bogerts B. Cellular changes in rat brain areas associated with neonatal hippocampal damage. *Neuroreport*. **1999**; *10*: 2307-2311.
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res*. **1998**; *28*: 309-369.
- Bertaina-Anglade V, Enjuanes E, Morillon D, Drieu la Rochelle C. The object recognition task in rats and mice : a simple and rapid model in safety pharmacology to detect amnesic properties of a new chemical entity. *J Pharmacol Toxicol Methods*. **2006**; *54*: 99-105.
- Bertolino A, Roffman JL, Lipska BK, van Gelderen P, Olson A, Weinberger DR. Reduced N-Acetylaspartate in prefrontal cortex of adults rats with neonatal hippocampal damage. *Cerebral Cortex*. **2002**; *12*: 983-990.
- Bhardwaj SK, Beaudry G, Quirion R, Levesque D, Srivastava LK. Neonatal ventral hippocampus lesion leads to reductions in Nerve Growth Factor Inductible-B mRNA in the prefrontal cortex and increased amphetamine response in the nucleus accumbens and dorsal striatum. *Neuroscience*. **2003**; *122*: 669-676.

- Bhardwaj SK, Quirion R, Srivastava LK. Post-pubertal adrenergic changes in rats with neonatal lesions of the ventral hippocampus. *Neuropharmacology*. **2004**; *46*: 85-94.
- Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*. **2007**; *30*: 194-202.
- Björklund A, Lindvall O. Dopamine-containing systems in the CNS. In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy Classical Neurotransmitters in the CNS*. (Björklund A, Hökfelt T, Eds). **1984**; *2*: 55-122.
- Black MD, Lister S, Hitchcock JM, Van Giersbergen P, Sorensen SM. Neonatal hippocampal lesion model of schizophrenia in rats : sex differences and persistence of effects into maturity. *Drug Dev Res*. **1998**; *43*: 206-213.
- Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and schizoaffective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet*. **2001**; *13*: 2991-2995.
- Blasi G, Mattay VS, Bertolino A, Elvevag B, Callicott JH, Das S, Kolachana BS, Egan MF, Goldberg TE, Weinberger DR. Effect of catechol-O-methyltransferase val158met genotype on attentional control. *J Neurosci*. **2005**; *25*: 5038-5045.
- Bloch B. La dopamine dans tous ses états. *Médecine/Sciences*. **2000**; *16*: 1285-1288.
- Bodeau-Pean S, Laurent C, Campion D, Jay M, Thibaut F, Dollfus S, Petit M, Samolyk D, d'Amato T, Martinez M, Mallet J. No evidence for linkage or association between the dopamine transporter gene and schizophrenia in a French population. *Psychiatry Res*. **1995**; *59*: 1-6.
- Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. **2004**; *45*: 1-17.
- Bosse R, Fumagalli F, Jaber M, Giros B, Gainetdinov RR, Wetsel WC, Missale C, Caron MG. Anterior pituitary hypoplasia and dwarfism in mice lacking the dopamine transporter. *Neuron*. **1997**; *19*: 127-138.
- Boulleret V, Nehlig A, Marescaux C, Namer IJ. Magnetic resonance imaging follow-up of progressive hippocampal changes in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. **2000**; *41*: 642-650.
- Bouvrais-Veret C, Weiss S, Andrieux A, Schweitzer A, McIntosh JM, Job D, Giros B, Martres MP. Sustained increase of alpha7 nicotinic receptors and choline-induced improvement of learning deficit in STOP knock-out mice. *Neuropharmacology*. **2007**; *52*: 1691-1700.
- Bouwmeester H, Gerrits M, Roozmond JG, Snapper J, Ronken F, Kruse CG, Westenberg HG, van Ree JM. Neonatal basolateral amygdala lesions affect monoamine and cannabinoid brain systems in adult rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. **2006**; *1*: 1-13.
- Bouwmeester H, Snape J, Ronken E, Kruse CG, van Ree JM. Effects of neonatal amygdala lesions on [125I] neurotensin binding in specific brain areas of adult rats. *Eur J Neurosci*. **2003**; *17*: 1319-1322.
- Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry*. **2005**; *162*: 1483-1493.

## *Références bibliographiques*

---

- Brake WG, Boksa P, Gratton A. Effects of perinatal anoxia on the acute locomotor response to repeated amphetamine administration in adult rats. *Psychopharmacology*. **1997a**; *133*: 389-395.
- Brake WG, Flores G, Francis D, Meaney MJ, Srivastava LK, Gratton A. Enhanced nucleus accumbens dopamine and plasma corticosterone stress responses in adult rats with neonatal excitotoxic lesions to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. **2000**; *96*: 687-695.
- Brake WG, Noel MB, Boksa P, Gratton A. Influence of perinatal factors on the nucleus accumbens dopamine response to repeated stress during adulthood: an electrochemical study in the rat. *Neuroscience*. **1997b**; *77*: 1067-1076.
- Brake WG, Sullivan RM, Flores G, Srivastava LK, Gratton A. Neonatal ventral hippocampal lesions attenuate the nucleus accumbens dopamine response to stress : an electrochemical study in the adult rat. *Brain Res*. **1999**; *831*: 25-32.
- Brake WG, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ, Gratton A. Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants. *Eur J Neurosci*. **2004**; *19*: 1863-1874.
- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1997**; *94*: 2569-2574.
- Brenner E, Sonnewald U, Schweitzer A, Andrieux A, Nehlig A. Hypoglutamatergic activity in the STOP knockout mouse : a potential model for chronic untreated schizophrenia. *J Neurosci Res*. **2007**; *85*: 3487-3493.
- Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. Spatial memory, recognition memory and the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2004**; *5*: 14515-14520.
- Bromet EJ, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **1999**; *46*: 871-881.
- Brose N, O'Neill RD, Boutelle MG, Anderson SM, Fillenz M. Effects of an anxiogenic benzodiazepine receptor ligand on motor activity and dopamine release in nucleus accumbens and striatum in the rat. *J Neurosci*. **1987**; *7*: 2917-2926.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. **2004b**; *61*: 774-780.
- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES. A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **2001**; *49*: 473-486.
- Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. **2004a**; *161*: 889-895.
- Brun P, Begou M, Andrieux A, Mouly-Badina L, Clerget M, Schweitzer A, Scarna H, Renaud B, Job D, Suaud-Chagny MF. Dopaminergic transmission in STOP null mice. *J Neurochem*. **2005**; *94*: 63-73.

Bukalo O, Fentrop N, Lee AY, Salmen B, Law JW, Wotjak CT, Schweizer M, Dityatev A, Schachner M. Conditional ablation of the neural cell adhesion molecule reduces precision of spatial learning, long-term potentiation, and depression in the CA1 subfield of mouse hippocampus. *J Neurosci.* **2004**; *24*: 1565-1577.

Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry.* **2001**; *58*: 1032-1037.

Bunney WE, Bunney BG. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* **2000**; *31*: 138-46.

Bustillo J, Lauriello J, Horan W, Keith S. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. *Am J Psychiatry.* **2001**; *158*: 163-175.

- C -

Cannon M, Clarke MC. Risk for schizophrenia – broadening the concepts, pushing back the boundaries. **2005**; *79*: 5-13.

Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* **2002**; *159*: 1080-1092.

Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, Tuulio-Henrisson A, Pirkola T, Glahn D, Finkelstein J, Hietanen M, Kaprio J, Koskenvuo M. The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet.* **2000**; *67*: 369-382.

Cantor-Graae E, Pedersen CB, McNeil TF, Mortensen PB. Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Psychiatry.* **2003**; *182*: 117-122.

Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* **1963**; *20*: 140-144.

Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **2001**; *41*: 237-260.

Carr DB, O'Donnell P, Card JP, Sesack SR. Dopamine terminals in the rat prefrontal cortex synapse on pyramidal cells that project to the nucleus accumbens. *J Neurosci.* **1999**; *19*: 11049-11060.

Carr DB, Sesack SR. Hippocampal afferents to the rat prefrontal cortex: synaptic targets and relation to dopamine terminals. *J Comp Neurol.* **1996**; *369*: 1-5.

Castellani S, Adams PM. Acute and chronic phencyclidine effects on locomotor activity, stereotypy and ataxia in rats. *Eur J Pharmacol.* **1981**; *73*: 143-154.

Cepeda C, Colwell CS, Itri JN, Chandler SH, Levine MS. Dopaminergic modulation of induced whole cell currents in neostriatal neurons in slices: contribution of calcium conductances. *J Neurophysiol.* **1998**; *79*: 82-94.

Chambers RA, Jones RM, Brown S, Taylor JR. Natural reward-related learning in rats with neonatal ventral hippocampal lesions and prior cocaine exposure. *Psychopharmacology.* **2005**; *179*: 470-478.

## *Références bibliographiques*

---

- Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **2001**; *50*: 71-83.
- Chambers RA, Moore J, McEvoy JP, Levin ED. Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. **1996**; *15*: 587-594.
- Chambers RA, Self DW. Motivational responses to natural and drug rewards in rats with neonatal ventral hippocampal lesions : an animal model of dual diagnosis schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. **2002**; *27*: 889-905.
- Chambers RA, Taylor JR. Animal modeling dual diagnosis schizophrenia: sensitization to cocaine in rats with neonatal ventral hippocampal lesions. *Biol Psychiatry*. **2004**; *56*: 308-316.
- Chartoff EH, Heusner CL, Palmiter RD. Dopamine is not required for the hyperlocomotor response to NMDA receptor antagonists. *Neuropsychopharmacology*. **2005**; *30*: 1324-1333.
- Chen BT, Rice ME. Synaptic regulation of somatodendritic dopamine release by glutamate and GABA differs between substantia nigra and ventral tegmental area. *J Neurochem*. **2002**; *81*: 158-169.
- Chen J, Lispka BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in post-mortem human brain. *Am J Hum Genet*. **2004**; *75*: 807-821.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. **1997**; *48*: 1398-1403.
- Chergui K, Charlety PJ, Akaoka H, Saunier CF, Brunet JL, Buda M, Svensson TH, Chouvet G. Tonic activation of NMDA receptors causes spontaneous burst discharge of rat midbrain dopamine neurons in vivo. *Eur J Neurosci*. **1993**; *5*: 137-144.
- Chergui K, Suaud-Chagny MF, Gonon F. Nonlinear relationship between impulse flow, dopamine release and dopamine elimination in the rat brain in vivo. *Neuroscience*. **1994**; *62*: 614-645.
- Chiodo LA. Dopamine-containing neurons in the mammalian central nervous system: electrophysiology and pharmacology. *Neurosci Biobehav Rev*. **1988**; *12*: 49-91.
- Chrapusta SJ, Egan MF, Wyatt RJ, Weinberger DR, Lipska BK. Neonatal ventral hippocampal damage alters serum corticosterone and dopamine release to acute footshock in adult Spague-Dawley rats. *Synapse* **2003**; *47*: 270-277.
- Christie MJ, James LB, Beart PM. An excitant amino acid projection from the medial prefrontal cortex to the anterior part of nucleus accumbens in the rat. *J Neurochem*. **1985**; *45*: 477-482.
- Cilia J, Hatcher PD, Reavill C, Jones DN. Long-term evaluation of social-rearing induced prepulse inhibition deficits in rats: an update. *Psychopharmacology*. **2005**; *180*: 57-62.
- Cilia J, Reavill C, Hagan JJ, Jones DN. Long-term evaluation of isolation-rearing induced prepulse inhibition deficits in rats. *Psychopharmacology*. **2001**; *156*: 327-337.
- Ciliax BJ, Nash N, Heilman C, Sunahara R, Hartney A, Tiberi M, Rye DB, Caron MG, Niznik HB, Levey AI. Dopamine D(5) receptor immunolocalization in rat and monkey brain. *Synapse*. **2000**; *37*: 125-145.

- CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. OMS. Genève, Paris : Masson. **1993**.
- Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, Lerch JP, Trimble K, Uchiyama M, Sakuraba Y, Kaneda H, Shiroishi T, Houslay MD, Helkelman RD, Sled JG, Gondo Y, Porteous DJ, Roder JC. Behavioral phenotypes of DISC1 missense mutations in mice. *Neuron*. **2007**; *54*: 387-402.
- Clark RE, Zola SM, Squire LR. Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *J Neurosci*. **2000**; *20*: 8853-8860.
- Conde F, Maire-Lepoivre E, Audinat E, Crepel F. Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *J Comp Neurol*. **1995**; *352*: 567-593.
- Conroy SK, Rodd Z, Chambers A. Ethanol sensitization in a neurodevelopmental lesion model of schizophrenia in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. **2006**; *86*: 386-394.
- Corbett R, Camacho F, Woods AT, Kerman LL, Fishkin RJ, Brooks K, Dunn RW. Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. *Psychopharmacology*. **1995**; *120*: 67-74.
- Corda MG, Piras G, Giorgi O. Neonatal ventral hippocampal lesions potentiate amphetamine-induced increments in dopamine efflux in the core, but not the shell, of the nucleus accumbens. *Biol Psychiatry*. **2006**; *60*: 1188-1195.
- Couegnas A, Schweitzer, Andrieux A, Ghandour MS, Boehm N. Expression pattern of STOP lacZ reporter gene in adult and developing mouse brain. *J Neurosci Res*. **2007**; *85*: 1515-1527.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet*. **2005**; *42*: 193-204.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. **1976**; *192*: 481-483.
- Creese I, Iversen SD. The pharmacological and anatomical substrates of the amphetamine response in the rat. *Brain Res*. **1975**; *83*: 419-436.
- Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD. Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA*. **2001**; *286*: 427-435.
- Cunningham MG, Bhattacharyya S, Benes FM. Amygdalo-cortical sprouting continues into early adulthood: implications for the development of normal and abnormal function during adolescence. *J Comp Neurol*. **2002**; *453*: 116-130.

- D -

- Daenen EW, Van der Heyden JA, Kruse CG, Wolterink G, Van Ree JM. Adaptation and habituation to an open field and responses to various stressful events in animals with neonatal lesions in the amygdala or ventral hippocampus. *Brain Res*. **2001**; *918*: 153-165.
- Daenen EW, Wolterink G, Gerrits MA, Van Ree JM. Amygdala or ventral hippocampal lesions at two early stages of life differentially affect open field behaviour later in life; an animal model of neurodevelopmental psychopathological disorders. *Behav Brain Res*. **2002a**; *131*: 67-78.

- Daenen EW, Wolterink G, Gerrits MA, Van Ree JM. The effects of neonatal lesions in the amygdala or ventral hippocampus on social behaviour later in life. *Behav Brain Res.* **2002b**; *136*: 571-582.
- Daenen EW, Wolterink G, Van der Heyden JA, Kruse CG, Van Ree JM. Neonatal lesions in the amygdala or ventral hippocampus disrupt prepulse inhibition of the acoustic startle response; implications for an animal model of neurodevelopmental disorders like schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* **2003a**; *13*: 187-197.
- Daenen EW, Wolterink G, Van Ree JM. Hyperresponsiveness to phencyclidine in animals lesioned in the amygdala on day 7 of life. Implications for an animal model of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* **2003b**; *13*: 273-279.
- Dahlström A, Fuxe K. Evidence for the existence of monomine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand.* **1964**; *62*: 5-55.
- Dalery J and d'Amato T. *La schizophrénie, recherches actuelles et perspectives.* Paris : MASSON. **1995**.
- Daniel DG, Weinberger DR, Jones DW, Zigun JR, Coppola R, Handel S, Bigelow LB, Goldberg TE, Berman KF, Kleinman JE. The effects of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J Neurosci.* **1991**; *11*: 1907-1917.
- Daniels WM, Pietersen CY, Carstens ME, Stein DJ. Maternal separation in rats leads to anxiety-like behavior and a blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels in response to a subsequent stressor. *Metab Brain Dis.* **2004**; *19*: 3-13.
- Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res: Neuroimaging.* **2003**; *122*: 69-87.
- Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* **2003**; *29*: 587-593.
- Davies LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry Suppl.* **1994**; *25*: 18-21.
- Day-Wilson KM, Jones DN, Southam E, Cilia J, Totterdell S. Medial prefrontal cortex volume loss in rats with social isolation rearing-induced deficits in prepulse inhibition of acoustic startle. *Neuroscience.* **2006**; *141*: 1113-1121.
- De Kloet ER. Stress in the brain. *Eur J Pharmacol.* **2000**; *405*: 187-198.
- De Leonibus E, Verheij MM, Mele A, Cools A. Distinct kinds of novelty processing differentially increase extracellular dopamine in different brain regions. *Eur J Neurosci.* **2006**; *23*: 1332-1340.
- De Oliveira IR, Juruena MF. Treatment of psychosis: 30 years of progress. *J Clinical Pharmacy Therapeutics.* **2006**; *31*: 523-534.
- Delle Donne KT, Sesack SR, Pickel VM. Ultrastructural immunocytochemical localization of the dopamine D2 receptor within GABAergic neurons of the rat striatum. *Brain Res.* **1997**; *746*: 239-255.

## *Références bibliographiques*

---

- Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA. The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of orientational object recognition in rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* **2007**; *31*: 673-704.
- Deroche V, Piazza PV, Casolini P, Maccari S, Le Moal M, Simon H. Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depends on stress-induced corticosterone secretion. *Brain Res.* **1992**; *598*: 343-348.
- Dervaux A, Laqueille X, Bourdel MC, Leborgne MH, Olié JP, Lôo H, Krebs MO. Cannabis and schizophrenia: demographical and clinical correlates. *Encephale.* **2003**; *29*: 11-17.
- Dhawan JK, Kumar VM, Govindaraju V, Raghunathan P. Changes in magnetic resonance imaging and sex behavior after 6-OHDA injection in the medial preoptic area. *Brain Res Bull.* **1998**; *45*: 333-339.
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1988**; *85*: 5274-5278.
- Dickerson FB, Lehman AF. Evidence-based psychotherapy for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* **2006**; *194*: 3-9.
- Diergaarde L, Gerrits MA, Brouwers JP, van Ree JM. Early amygdala damage disrupts performance on medial prefrontal cortex-related tasks but spares spatial learning and memory in the rat. *Neuroscience.* **2005a**; *130*: 581-590.
- Diergaarde L, Gerrits MA, Stuy A, Spruijt BM, van Ree JM. Neonatal amygdala lesions and juvenile isolation in the rat: differential effects on locomotor and social behavior later in life. *Behav Neurosci.* **2004**; *118*: 298-305.
- Diergaarde L, Spruijt BM, Wolterink-Donselaar IG, Gerrits MA, van Ree JM. Neonatal amygdala lesions affect appetitive motivational and consummatory aspects of social behavior in the rat. *Behav Neurosci.* **2005b**; *119*: 814-820.
- Ding DC, Gabbott PL, Totterdell S. Differences in the laminar origin of projections from the medial prefrontal cortex to the nucleus accumbens shell and core regions in the rat. *Brain Res.* **2001**; *917*: 81-89.
- Dixon L, Breier A and Lieberman JA. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia : prevalence and impact on outcomess. *Schizophrenia Res.* **1999**, *35*: 93-100.
- Drago J, Padungchaichot P, Accili D, Fuchs S. Dopamine receptors and dopamine transporter in brain function and addictive behaviors: insights from targeted mouse mutants. *Dev Neurosci.* **1998**; *20*: 188-203.
- Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, Price JL, Mathis CA. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry.* **2001**; *49*: 81-96.
- DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. American Psychiatric Association. Paris : Masson, **2003**.
- Dugast C, Brun P, Sotty F, Renaud B, Suaud-Chagny MF. On the involvement of a tonic dopamine D2-autoinhibition in the regulation of pulse-to-pulse-evoked dopamine release in the rat striatum in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **1997**; *355*: 716-719.

Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, Paulus MP, Geyer MA. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci.* **1999**; *19*: 9550-9556.

- E -

Eastwood SL, Lyon L, George L, Andrieux A, Job D, Harrisson PJ. Altered expression of synaptic protein mRNAs in STOP (MAP6) mutant mice. *J Psychopharmacol.* **2007**; *21*: 635-644.

Egerton A, Reid L, Mc Gregor S, Morris BJ, Pratt JA. Chronic phencyclidine administration produces attentional set shifting deficits in the rat. *Society for Neuroscience. Washington DC.* **2004**. No 796.13.

Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci.* **2007**; *30*: 123-152.

Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev.* **2004**; *56*: 331-349.

Ekelund J, Hennah W, Hiekkalinna T, Parker A, Meyer J, Lonnqvist J, Peltonen L. Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry.* **2004**; *9*: 1037-1041.

El Yazaji M, Battas O, Agoub M, Moussaoui D, Gutknecht C, Dalery J, d'Amato T, Saoud M. Validity of the depressive dimension extracted from principal component analysis of the PANSS in drug-free patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res.* **2002**; *56*: 121-127.

El-Khodor BF, Boksa P. Birth insult increases amphetamine-induced behavioral responses in the adult rat. *Neuroscience.* **1998**; *87*: 893-904.

El-Khodor BF, Boksa P. Long-term reciprocal changes in dopamine levels in prefrontal cortex versus nucleus accumbens in rats born by Caesarean section compared to vaginal birth. *Exp Neurol.* **1997**; *145*: 118-129.

Ellenbroek BA, Geyer MA, Cools AR. The behavior of APO-SUS rats in animal models with construct validity for schizophrenia. *J Neurosci.* **1995**; *15*: 7604-7611.

Ellenbroek BA, van den Kroonenberg PT, Cools AR. The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr Res.* **1998**; *30*: 251-260.

Elvegag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol.* **2000**; *14*: 1-21.

Endo,K., Hori,T., Abe,S., Asada,T. Alterations in GABA<sub>A</sub> receptor expression in neonatal ventral hippocampal lesioned rats : comparison of prepubertal and postpubertal periods. *Synapse.* **2007**; *61*: 357-366.

Ennaceur A, Delacour J. A new-one trial test for neurobiological studies of memory in rats. I. Behavioral data. *Behav Brain Res.* **1988**; *31*: 47-59.

Ennaceur A, Neave N, Aggleton JP. Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Exp Brain Res.* **1997**; *113*: 509-519.

Eronen M, Angermeyer MC, Schulze B. The psychiatric epidemiology of violent behaviour. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* **1998**; *33*: S13-23.

Eugster CH, Muller GF, Good R. The active ingredients from *Amanita muscaria*: ibotenic acid and muscazone. *Tetrahedron Lett.* **1965**; 23: 1813-1815.

- F -

Falls DL. Neuregulins: functions, forms and signaling strategies. *Exp Cell Res.* **2003**; 284: 14-30.

Fatemi SH, Emamian ES, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, Shier A, Sheikh S, Bailey K. Defective corticogenesis and reduction in Reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Mol Psychiatry.* **1999**; 4: 145-154.

Fatemi SH, Pearce DA, Brooks AI, Sidwell RW. Prenatal viral infection in mouse causes differential expression of genes in brains of mouse progeny: a potential animal model for schizophrenia and autism. *Synapse.* **2005**; 57: 91-99.

Featherstone RE, Rizos Z, Nobrega JN, Kapur S, Fletcher PJ. Gestational methylazoxymethanol acetate treatment impairs select cognitive functions: parallels to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* **2007**; 32: 483-492.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Functional Neuroanatomy. In *Principles of Neuropsychopharmacology*, R. S. Feldman, J. S. Meyer, and L. F. Quenzer, eds. (Sunderland: Sinauer Associates). **1997**: 111-153.

Ferbinteanu J, Kennedy PJ, Shapiro ML. Episodic memory-from brain to mind. *Hippocampus.* **2006**; 16: 691-703.

Finch DM. Neurophysiology of converging synaptic inputs from the rat prefrontal cortex, amygdala, midline thalamus, and hippocampal formation onto single neurons of the caudate/putamen and nucleus accumbens. *Hippocampus.* **1996**; 6: 495-512.

Finlay JM, Zigmond MJ. The effects of stress on central dopaminergic neurons: possible clinical implications. *Neurochem Res.* **1997**; 22: 1387-1394.

Fiore M, Grace AA, Korf J, Stampachiachiere B, Aloe L. Impaired brain development in the rat following prenatal exposure to methylazoxymethanol acetate at gestational day 17 and neurotrophin distribution. *Dev Neurosci.* **2004**; 15: 1791-1795.

Flagstad P, Glenthøj BY, Didriksen M. Cognitive deficits caused by late gestational disruption of neurogenesis in rats : a preclinical model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* **2005**; 30: 250-260.

Flagstad P, Mork A, Glenthøj BY, van Beek, J, Michael-Titus AT, Didriksen M. Disruption of neurogenesis on gestational day 17 in the rat causes behavioral changes relevant to positive and negative schizophrenia symptoms and alters amphetamine-induced dopamine release in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology.* **2004**; 29: 2052-2064.

Flecknell PA. Anaesthesia of animals for biomedical research. *Br J Anaesth.* **1993**; 71: 885-894.

Flores G, Alquicer G, Silva-Gomez AB, Stewart J, Quirion R, Srivastava LK. Alterations in dendritic morphology of prefrontal cortical and nucleus accumbens neurons in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Neuroscience.* **2005c**; 133: 463-470.

## *Références bibliographiques*

---

- Flores G, Barbeau D, Quirion R, Srivastava LK. Decreased binding of dopamine D3 receptors in limbic subregions after neonatal bilateral lesion of rat hippocampus. *J Neurosci.* **1996**; *16*: 2020-2026.
- Flores G, Silva-Gomez AB, Barbeau D, Srivastava LK, Zamudio S, Fidel De La Cruz L. Effect of excitotoxic lesions of the neonatal ventral hippocampus on the immobility response in rats. *Life Sci.* **2005a**; *76*: 2339-2348.
- Flores G, Silva-Gomez AB, Ibanez O, Quirion R, Srivastava LK. Comparative behavioural changes in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the neonatal ventral hippocampus and the prefrontal cortex. *Synapse.* **2005b**; *147-153*.
- Flores G, Wood GK, Liang JJ, Quirion R, Srivastava LK. Enhanced amphetamine sensitivity and increased expression of dopamine D2 receptors in postpubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex. *J Neurosci.* **1996**; *16*: 7366-7375.
- Floresco SB, Todd CL, Grace AA. Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci.* **2001**; *21*: 4915-4922.
- Forwood SE, Winters BD, Bussey TJ. Hippocampal lesions that abolish spatial maze performance spare object recognition memory at delays of up to 48 hours. *Hippocampus.* **2005**; *15*: 347-355.
- Fradley RL, O'Meara GF, Newman RJ, Andrieux A, Job D, Reynolds DS. STOP knockout and NMDA NR1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behav Brain Res.* **2005**; *163*: 257-264.
- Franzek E, Beckmann H. Gene-environment interaction in schizophrenia: season-of-birth effect reveals etiologically different subgroups. *Psychopathology.* **1996**; *29*: 14-26.
- Frazier CJ, Strowbridge BW, Papke RL. Nicotinic receptors on local circuits neurons in dentate gyrus: a potential role in regulation of granule cell excitability. *J Neurophysiol.* **2003**; *89*: 3018-3028.
- Freeman AS, Meltzer LT, Bunney BS. Firing properties of substantia nigra dopaminergic neurons in freely moving rats. *Life Sci.* **1985**, *36*: 1983-1994.
- French SJ, Totterdell S. Hippocampal and prefrontal cortical inputs monosynaptically converge with individual projection neurons of the nucleus accumbens. *J Comp Neurol.* **2002**; *446*: 151-165.
- Friedman HV, Bresler T, Garner CC, Ziv NE. Assembly of new individual excitatory synapses : time course and temporal order of synaptic molecular recruitment. *Neuron.* **2000**; *27*: 57-69.
- Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C, Dolan RJ, Frackowiak RS, Liddle PF. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry.* **1995**; *167*: 343-349.

- 6 -

- Gabbott PL, Dickie BG, Vaid RR, Headlam AJ, Bacon SJ. Local-circuits neurones in the medial prefrontal cortex (areas 25, 32 and 24b) in the rat: morphology and quantitative distribution. *J Comp Neurol.* **1997**; *377*: 465-499.

## *Références bibliographiques*

---

- Gainetdinov RR, Mohn AR, Caron MG. Genetic animal models: focus on schizophrenia. *Trends Neurosci.* **2001**; *24*: 527-533.
- Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science.* **1999**; *283*: 397-401.
- Gallagher BJ, Jones BJ, McFalls JA, Pisa AM. Schizophrenic subtype, seasonality of birth and social class: a preliminary analysis. *Eur Psychiatry.* **2007**; *22*: 123-128.
- Gaskin S, Tremblay A, Mumby DG. Retrograde and anterograde object recognition in rats with hippocampal lesions. *Hippocampus.* **2003**; *13*: 962-969.
- Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stober G, Willinger U, Murray RM. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull.* **1999**; *25*: 413-423.
- George TP, Verrico CD, Picciotto MR, Roth RH. Nicotinic modulation of mesoprefrontal dopamine neurons: pharmacologic and neuroanatomic characterization. *J Pharmacol Exp Therap.* **2000**; *295*: 58-66.
- Gerrits MA, Wolterink G, van Ree JM. Cerebral metabolic consequences in the adult brain after neonatal excitotoxic lesions of the amygdala in rats. *Eur Neuropsychopharmacology.* **2005**; *16*: 358-365.
- Geyer M, Moghaddam B. Animal models relevant to schizophrenia. In *Neuropsychopharmacology : the fifth generation of progress*. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins. **2002**.
- Geyer MA, Krebs-Thomas K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology.* **2001**; *156*: 1367-1377.
- Geyer MA, Wilkinson LS, Humby T, Robbins TW. Isolation rearing of rats produces a deficit in prepulse inhibition of acoustic startle similar to that in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **1993**; *34*: 361-372.
- Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Lange N, Rajapakse JC, Kaysen D, Vauss YC, Rapoport JL. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *J Comp Neurol.* **1996**; *366*: 223-230.
- Gilmore JH, Fredrik Jarskog L, Vadlamudi S, Lauder JM. Prenatal Infection and Risk for Schizophrenia: IL-1beta, IL-6, and TNFalpha inhibit Cortical Neuron Dendrite Development. *Neuropsychopharmacology.* **2004**; *29*: 1221-1229.
- Gilvarry CM, Walsh E, Samele C, Hutchinson G, Mallet R, Rabe-Hesketh S, Fahy T, van Os J, Murray RM. Life events, ethnicity and perceptions of discrimination in patients with severe mental illness. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* **1999**; *34*: 600-608.
- Giros B, Wang YM, Suter S, McLeskey SB, Pifl C, Caron MG. Delineation of discrete domains for substrate, cocaine, and tricyclic antidepressant interactions using chimeric dopamine-norepinephrine transporters. *J Biol Chem.* **1994**; *269*: 15985-15988.

## *Références bibliographiques*

---

- Glantz LA, Lewis DA. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Arch Gen Psychiatry*. **1997**; *54*: 660-609.
- Glover V, Sandler M, Owen F, Riley GJ. Dopamine is a monoamine oxidase B substrate in man. *Nature*. **1997**; *265*: 80-81.
- Godbout R, Mantz J, Pirot S, Glowinski J, Thierry AM. Inhibitory influence of the mesocortical dopaminergic neurons on their target cells: electrophysiological and pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. **1991**; *258*: 728-738.
- Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, Karayiorgou M. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1998**; *95*: 9991-9996.
- Gogos JA, Santha M, Takacs Z, Beck KD, Luine V, Lucas LR, Nadler JV, Karayiorgou M. The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nat Genet*. **1999**; *21*: 434-439.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent 3rd TF, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2004**; *101*: 8174-8179.
- Goldman-Rakic PS, Muly EC, Williams GV. D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev*. **2000**; *31*: 295-301.
- Gonon F, Cespuaglio R, Ponchon JL, Buda M, Jouvet M, Adams RN, Pujol JF. [In vivo continuous electrochemical determination of dopamine release in rat neostriatum]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. **1978**; *286*: 1203-1206.
- Gonon F, Fombarlet, CM, Buda, MJ, Pujol JF. Electrochemical treatment of pyrolytic carbon fiber electrodes. *Anal Chem*. **1981**; *53*: 1386-1389.
- Gonon F, Navarre F, Buda, MJ. In vivo monitoring of dopamine release in the rat brain with differential normal pulse voltammetry. *Anal Chem*. **1984**; *56*: 573-575.
- Gonon F, Sundstrom L. Excitatory effects of dopamine released by impulse flow in the rat nucleus accumbens in vivo. *Neuroscience*. **1996**; *75*: 13-18.
- Gonon F. Nonlinear relationship between impulse flow and dopamine released by rat midbrain dopaminergic neurons as studied by in vivo electrochemistry. *Neuroscience*. **1988**; *24*: 19-28.
- Goodman A. Congenital anomalies in relatives of schizophrenic probands may indicate a retinoid pathology. *Schizophrenia Res*. **1996**; *19*: 163-170.
- Goto Y, Grace AA. Alterations in medial prefrontal cortical activity and plasticity in rats with disruption of cortical development. *Biol Psychiatry*. **2006**; *60*: 1259-1267.
- Goto Y, Grace AA. Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nat Neurosci*. **2005**; *8*: 805-812.
- Goto Y, O'Donnell P. Delayed mesolimbic system alteration in a developmental animal model of schizophrenia. *J Neurosci*. **2002**; *22*: 9070-9077.

## *Références bibliographiques*

---

- Goto Y, O'Donnell P. Prefrontal lesion reverses abnormal mesoaccumbens response in an animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **2004**; *55*: 172-176.
- Gottesman II. Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness. New York, NY: Freeman. **1991**.
- Gourevitch R, Rocher C, Le Pen G, Krebs MO, Jay TM. Working memory deficits in adult rats after prenatal disruption of neurogenesis. *Behav Pharmacol*. **2004**; *15*: 287-292.
- Grace AA, Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: single spike firing. *J Neurosci*. **1984**; *4*: 2866-2876.
- Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Rev*. **2000**; *31*: 330-341.
- Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*. **1991**; *41*: 1-24.
- Grayson B, Idris NF, Neill JC. Atypical antipsychotics attenuate a sub-chronic PCP-induced cognitive deficit in the novel object recognition task in rats. *Behav Brain Res*. **2007**; *22*: 31-38.
- Grecksch G, Bernstein HG, Becker A, Höllt V, Bogerts B. Disruption of latent inhibition in rats with postnatal hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology*. **1999**; *20*: 525-532.
- Green AI, Brown ES. Comorbid schizophrenia and substance abuse. *J Clin Psychiatry*. **2006**; *67*: e08.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bull*. **2000**; *26*: 119-136.
- Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Res*. **2004**; *72*: 1-3.
- Gribkoff VK, Ashe JH. Modulation by dopamine of population responses and cell membrane properties of hippocampal CA1 neurons in vitro. *Brain Res*. **1984**; *292*: 327-338.
- Grillet N, Dubreuil V, Dufour HD, Brunet JF. Dynamic expression of RGS4 in the developing nervous system and regulation by the neural-type specific transcription factor Phox2b. *J Neurosci*. **2003**; *23*: 10613-10621.
- Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, Voorn P. Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci*. **1999**; *877*: 49-63.
- Groenewegen HJ, Wright CI, Uylings HB. The anatomical relationships of the prefrontal cortex with limbic structures and the basal ganglia. *J Psychopharmacol*. **1997**; *11*: 99-106.
- Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*. **2007**; *78*: 1-39.
- Gulledge AT, Jaffe DB. Dopamine decreases the excitability of layer V pyramidal cells in the rat prefrontal cortex. *Neurosci*. **1998**; *18*: 9139-9151.
- Guzman R, Lövblad KO, Meyer M, Spenger C, Schroth G, Widmer HR. Imaging the rat brain on a 1.5 T clinical MR-scanner. *J Neurosci Methods*. **2000**; *97*: 77-85.

- Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat.* **2003**; *26*: 317-330.
- Hajos M, Richards CD, Szekely AD, Sharp T. An electrophysiological and neuroanatomical study of the medial prefrontal cortical projection to the midbrain raphe nuclei in the rat. *Neuroscience* **1998**; *87*: 95-108.
- Halbreich U, Kahn LS. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview. *Psychoneuroendocrinology.* **2003**; *28*: 1-16.
- Halim ND, McClintock BW, Weinberger DR, Kleinman JE, Lipska BK. Presynaptic proteins in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia and rats with abnormal prefrontal development. *Mol Psychiatry.* **2003**; *8*: 797-810.
- Hall FS, Wilkinson LS, Humby T, Inglis W, Kendall DA, Marsden CA, Robbins TW. Isolation rearing in rats: pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacol Biochem Behav.* **1998**; *59*: 859-872.
- Hall FS, Wilkinson LS, Humby T, Robbins TW. Maternal deprivation of neonatal rats produces enduring changes in dopamine function. *Synapse.* **1999**; *32*: 37-43.
- Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, Tononi G. Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr Res.* **2004**; *71*: 1-16.
- Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry.* **2005**; *10*: 40-68.
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain.* **1999**; *122*: 593-624.
- Harte MK, Powell SB, Swerdlow NR, Geyer MA, Reynolds GP. Deficits in parvalbumin and calbindin immunoreactive cells in the hippocampus of isolation reared rats. *J Neural Transm.* **2007**; *114*: 893-898.
- Hauss-Wegrzyniak B, Galons JP, Wenk GL. Quantitative volumetric analyses of brain magnetic resonance imaging from rat with chronic neuroinflammation. *Exp Neurology.* **2000**; *165*: 347-354.
- Heckers S, Heinsen H, Geiger B, Beckmann H. Hippocampal neuron number in schizophrenia: a stereological study. *Arch Gen Psychiatry.* **1991**; *48*: 1002-1008.
- Heckers S, Heinsen H, Heinsen YC, Beckman H. Limbic structures and lateral ventricle in schizophrenia. A quantitative postmortem study. *Arch Gen Psychiatry.* **1990**; *47*: 1016-1022.
- Heckers S, Konradi C. Hippocampal neurons in schizophrenia. *J Neural Transm.* **2002**; *109*: 891-905.
- Heckers S. Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus.* **2001**; *11*: 520-528.
- Heidbreder CA, Weiss IC, Domeney AM, Pryce C, Homberg J, Hedou G, Feldon J, Moran MC, Nelson P. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience.* **2000**; *100*: 749-768.

- Heston LL. The genetics of schizophrenic and schizoid disease. *Science*. **1970**; *167*: 249-256.
- Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshari S, Oishi K, Hookway C, Kong S, Wu D, Xue R, Andrade M, Tankou S, Mori S, Gallagher M, Ishizuka K, Pletnikov MV, Kida S, Sawa A. Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2007**; *104*: 14501-14506.
- Hoffman BJ, Hansson SR, Mezey E, Palkovits M. Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system. *Front Neuroendocrinol*. **1998**; *19*: 187-231.
- Hoover WB, Vertes RP. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in rat. *Brain Struct Funct*. **2007**; *212*: 149-179.
- Hori SE, Powell KK, Robertson GS. Darbepoetin alfa (Aranesp®) improves recognition memory in adult rats that have sustained bilateral ventral hippocampal lesions as neonates or young adults. *Neuroscience*. **2007**; *144*: 1-7.
- Hori T, Subramaniam S, Srivastava LK, Quirion R. Behavioral and neurochemical alterations following repeated phencyclidine administration in rats with neonatal ventral hippocampal lesions. *Neuropharmacology*. **2000**; *39*: 2478-2491.
- Hotte M, Naudon L, Jay TM. Modulation of recognition and temporal order memory retrieval by dopamine D1 receptor in rats. *Neurobiol Learn Mem*. **2005**; *84*: 85-92.
- Hu JH, Ma YH, Jiang J, Yang N, Duan SH, Jiang ZH, Mei ZT, Fei J, Guo LH. Cognitive impairment in mice over-expressing gamma-aminobutyric acid transporter 1 (GAT1). *Neuroreport*. **2004**; *15*: 9-12.
- Hu TW. Perspectives: an international review of the national cost estimates of mental illness, 1990-2003. *J Ment Health Policy Econ*. **2006**; *9*: 3-13.
- Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*. **1986**; *143*: 993-937.
- Husi H, Ward MA, Choudhary JS, Blackstock WP, Grant SG. Proteomic analysis of NMDA-receptor-adhesion protein signalling complexes. *Nat Neurosci*. **2000**; *3*: 661-669.
- Hutchinson G, Mallett R, Fletcher H. Are the increased rates of psychosis reported for the population of Caribbean origin in Britain an urban effect ? *Int Rev Psychiatry*. **1999**; *11*: 122-128.
- Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*. **1997**; *387*: 167-178.
- Huttunen MO, Machon RA, Mednick AS. Prenatal factors in the pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. **1994**; *164*: 15-19.
- Hyde TM, Crook JM. Cholinergic systems and schizophrenia: primary pathology or epiphenomena ? *J Chem Neuroanat*. **2001**; *22*: 53-63.

- I -

- Imperato A, Puglisi-Allegra S, Casolini P, Angelucci L. Changes in brain dopamine and acetylcholine release during and following stress are independent of the pituitary-adrenocortical axis. *Brain Res.* **1991**; *538*: 111-117.
- Imperato A, Puglisi-Allegra S, Casolini P, Zocchi A, Angelucci L. Stress-induced enhancement of dopamine and acetylcholine release in limbic structures: role of corticosterone. *Eur J Pharmacol.* **1989**; *165*: 337-338.
- Inoue A, Okabe S. The dynamic organization of postsynaptic proteins: translocating molecules regulate synaptic function. *Curr Opin Neurobiol.* **2003**; *13*: 332-340.
- Insausti R, Herreo MT, Witter MP. Entorhinal cortex of the rat: cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus.* **1997**; *7*: 146-183.
- Insel BJ, Brown AS, Bresnahan MA, Schaefer CA, Susser ES. Maternal-fetal blood incompatibility and the risk of schizophrenia in offspring. *Schizophr Res.* **2005**; *80*: 331-342.
- Ishikawa A, Nakamura S. Ventral hippocampal neurons project axons simultaneously to the medial prefrontal cortex and amygdala in the rat. *J Neurophysiol.* **2006**; *96*: 2134-2138.

- J -

- Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **2000**; *250*: 274-285.
- Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* **1991**; *148*: 1301-1308.
- Jay TM, Glowinski J, Thierry AM. Inhibition of hippocampo-prefrontal cortex excitatory responses by the mesocortical DA system. *Neuroreport.* **1995**; *6*: 1845-1848.
- Jay TM, Glowinski J, Thierry AM. Selectivity of the hippocampal projection to the prelimbic area of the prefrontal cortex in the rat. *Brain Res.* **1989**; *505*: 337-340.
- John J, Govindaraju V, Raghunathan P, Kumar VM. Magnetic resonance imaging of temporal changes of neurotoxic lesion in the rat. *Brain Res Bull.* **1996**; *40*: 273-277.
- Johnson K, Ryan L, Davis J, Elmore A, Guenther B, Marcus J, Maronpot RR. Application of magnetic resonance imaging in developmental neurotoxicity testing : a pilot study. *Neurotoxicology.* **2006**; *27*: 846-851.
- Jones GH, Hernandez TD, Kendall DA, Marsden CA, Robbins TW. Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: study of behavioral responses and postmortem and in vivo neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav.* **1992**; *43*: 17-35.
- Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry.* **1998**; *155*: 355-364.

- Kahn RS, Harvey PD, Davidson M, Keefe RS, Apter S, Neale JM, Mohs RC et Davis KL. Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function. *Schizophrenia Res.* **1994**; *11*: 217-224.
- Kallmann FJ. The genetic theory of schizophrenia. An analysis of 691 schizophrenic twin index families. 1946. *Am J Psychiatry.* **1994**; *151*: 188-198.
- Kalsbeek A, Voorn P, Buijs RM, Pool CW, Uylings HBM. Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat. *J Comp Neurol.* **1988**; *269*: 58-72.
- Kane JM. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **1999**; *46*: 1396-1408.
- Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis-linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophrenia Res.* **2005**; *79*: 59-68.
- Karhunen T, Tilgmann C, Ulmanen I, Panula P. Catechol-O-methyltransferase (COMT) in rat brain : immunoelectron microscopic study with antiserum against rat recombinant COMT protein. *Neurosci Lett.* **1995**; *187*: 57-60.
- Karim A, Arslan MI. Isolation modifies the behavioural responses in rats. *Bangladesh Med Res Council Bull.* **2000**; *26*: 27-32.
- Karlsson P, Farde L, Halldin C, Sedvall G. PET study of D(1) receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* **2002**; *159*: 761-767.
- Kato K, Shishido T, Ono M, Shishido K, Kobayashi M, Niwa S. Glycine reduces novelty- and methamphetamine-induced locomotor activity in neonatal ventral hippocampal damaged rats. *Neuropsychopharmacology.* **2001**; *24*: 330-332.
- Kato K, Shishido T, Ono M, Shishido K, Kobayashi M, Suzuki H, Nabeshima T, Furukawa H, Niwa S. Effects of phencyclidine on behavior and extracellular levels of dopamine and its metabolites in neonatal ventral hippocampal damaged rats. *Psychopharmacology.* **2000**; *150*: 163-169.
- Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* **1990**; *16*: 537-545.
- Kelly PH, Seviour PW, Iversen SD. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Res.* **1975**; *94*: 507-522.
- Kesby JP, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters MK 801-induced hyperlocomotion in the adult rat: an animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **2006**; *60*: 591-596.
- Kesner RP, Gilbert PE, Wallenstein GV. Testing neural network models of memory with behavioral experiments. *Curr Opin Neurobiol.* **2000**; *10*: 260-265.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber R, Kinney DK. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry.* **1994**; *51*: 442-455.

## *Références bibliographiques*

---

- Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR, Lipska BK. Differential DNA damage in response to the neonatal and adult excitotoxic hippocampal lesion in rats. *Eur J Neurosci.* **2000**; *12*: 4424-4433.
- Kim DS, Szczycka MS, Palmiter RD. Dopamine-deficient mice are hypersensitive to dopamine receptor agonists. *J Neurosci.* **2000**; *20*: 4405-4413.
- Kim JJ, Kwon JS, Park HJ, Youn T, Kang DH, Kim MS, Lee DS, Lee MC. Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a [<sup>15</sup>(O)]H<sub>2</sub>O PET study. *Am J Psychiatry.* **2003**; *160*: 919-923.
- Kiss JZ, Muller D. Contribution of the neural cell adhesion molecule to neuronal and synaptic plasticity. *Rev Neurosci.* **2001**; *12*: 297-310.
- Kita T, Takahashi M, Wagner GC, Kubo K, Nakashima T. Methamphetamine-induced changes in activity and water intake during light and dark cycles in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* **1998**; *22*: 1185-1196.
- Kiyatkin EA, Rebec GV. Heterogeneity of ventral tegmental area neurons: single-unit recording and iontophoresis in awake, unrestrained rats. *Neuroscience.* **1998**; *85*: 1285-1309.
- Köhler C, Schwarcz R. Comparison of ibotenate and kainate neurotoxicity in the rat brain: an histological study. *Neuroscience.* **1983**; *8*: 819-835.
- Kolman A. Epoprolool D (Kosan/Roche). *Curr Opin Investig Drugs.* **2004**; *5*: 657-667.
- Kondoh T, Bannai M, Nishino H, Torii K. 6-Hydroxydopamine-induced lesions in a rat model of hemi-Parkinson's disease monitored by magnetic resonance imaging. *Exp Neurology.* **2005**; *192*: 194-202.
- Konick LC, Friedman L. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **2001**; *49*: 28-38.
- Konradi C, Keckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther.* **2003**; *97*: 153-179.
- Koponen H, Rantakallio P, Veijola J, Jones P, Jokelainen J, Isohanni M. Childhood central nervous system infections and risk for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **2004**; *254*: 9-13.
- Kruegger DD, Howell JL, Hebert BF, Olausson P, Taylor JR, Nairn AC. Assessment of cognitive function in the heterozygous reeler mouse. *Psychopharmacology.* **2006**; *189*: 95-104.
- L -
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski C, Weinshilboum R. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorder. *Pharmacogenetics.* **1996**; *6*: 243-250.
- Lane A, Kinsella A, Murphy P, Byrne M, Keenan J, Colgan K, Cassidy B, Sheppard N, Horgan R, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med.* **1997**; *27*: 1155-1164.

- Laplante F, Nakagawasai O, Srivastava LK, Quirion R. Alterations in behavioral responses to a cholinergic agonist in post-pubertal rats with neonatal ventral hippocampal lesions : relationship to changes in muscarinic receptor levels. *Neuropsychopharmacology*. **2005**; *30*: 1076-1087.
- Laplante F, Srivastava LK, Quirion R. Alterations in dopaminergic modulation of prefrontal cortical acetylcholine release in post-pubertal rats with neonatal ventral hippocampal lesions. *J Neurochem*. **2004a**; *89*: 314-323.
- Laplante F, Stevenson CW, Gratton A, Srivastava LK, Quirion R. Effects of neonatal ventral hippocampal lesion in rats on stress-induced acetylcholine release in the prefrontal cortex. *J Neurochem*. **2004b**; *91*: 1473-1482.
- Larson J, Hoffman JS, Guidotti A, Costa E. Olfactory discrimination learning deficit in heterozygous reeler mice. *Brain Res*. **2003**; *971*: 40-46.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry*. **1999b**; *46*: 56-72.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza DC, Krystal J, Seibyl J, Baldwin R, Innis R. Dopamine and serotonin transporters in patient with schizophrenia: an imaging study with [(123)I]beta-CIT. *Biol Psychiatry*. **2000b**; *47*: 371-379.
- Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol*. **1999a**; *13*: 358-371.
- Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Brain Res Rev*. **2000a**; *31*: 371-384.
- Lavin A, Moore HM, Grace AA. Prenatal disruption of neocortical development alters prefrontal cortical neuron responses to dopamine in adult rats. *Neuropsychopharmacology*. **2005**; *30*: 1426-1435.
- Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia-a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. **1998**; *172*: 110-120.
- Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*. **1991**; *71*: 155-234.
- Le Pen G, Gaudet L, Mortas P, Mory R, Moreau JL. Deficits in reward sensitivity in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia. *Psychopharmacology*. **2002b**; *161*: 434-441.
- Le Pen G, Gourevitch R, Hazane F, Hoareau C, Jay TM, Krebs MO. Peri-pubertal maturation after developmental disturbance: a model for psychosis onset in the rat. *Neuroscience*. **2006**; *143*: 395-405.
- Le Pen G, Gourevitch R, Hazane F, Hoareau C, Jay TM, Krebs MO. Peri-pubertal maturation after developmental disturbance: a model for psychosis onset in the rat. *Neuroscience*. **2006**; *143*: 395-405.
- Le Pen G, Grottick AJ, Higgins GA, Martin JR, Jenck F, Moreau JL. Spatial and associative learning deficits induced by neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats: further evaluation of an animal model of schizophrenia. *Behav Pharmacol*. **2000**; *11*: 257-268.

- Le Pen G, Grottick AJ, Higgins GA, Moreau JL. Phencyclidine exacerbates attentional deficits in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. **2003a**; 28: 1799-1809.
- Le Pen G, Kew J, Alberati D, Borroni E, Heitz MP, Moreau JL. Prepulse inhibition deficits of the startle reflex in neonatal ventral hippocampal-lesioned rats : reversal by glycine and a glycine transporter inhibitor. *Biol Psychiatry*. **2003b**; 54: 1162-1170.
- Le Pen G, Moreau JL. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia : reversal by clozapine, olanzapine and riseridone and not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology*. **2002a**; 27 : 1-11.
- Lee JH, Kim HJ, Kim JG, Ryu V, Kim BT, Kang DW, Jahng JW. Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation. *Neurosci Res*. **2007**; 58: 32-39.
- Lee M, Chen K, Shih JC, Hiroi N. MAO-B knockout mice exhibit deficient habituation of locomotor activity but normal nicotine intake. *Genes Brain Behav*. **2004**; 3: 216-227.
- Lena I, Chessel A, Le Pen G, Krebs MO, Garcia R. Alterations in prefrontal glutamatergic and noradrenergic systems following MK-801 administration in rats prenatally exposed to methylazoxymethanol at gestational day 17. *Psychopharmacology*. **2007**; 192: 373-383.
- Levin ED, Christopher NC. Effects of clozapine on memory function in the rat neonatal hippocampal lesion model of schizophrenia. *Progress Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. **2006**; 30: 223-229.
- Lew JY, Garcia-Espana A, Lee KY, Carr KD, Goldstein M, Haycock JW, Meller E. Increased site-specific phosphorylation of tyrosine hydroxylase accompanies stimulation of enzymatic activity induced by cessation of dopamine neuronal activity. *Mol Pharmacol*. **1999**; 55: 202-209.
- Lewis BL, O'Donnell P. Ventral tegmental area afferents to the prefrontal cortex contain membrane potential 'up' states in pyramidal neurons via D(1) dopamine receptors. *Cereb Cortex*. **2000**; 10: 1168-1175.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. **2005**; 6: 312-324.
- Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*. **2002**; 25: 409-432.
- Lewis DA. Development of the prefrontal cortex during adolescence: insights into vulnerable neural circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. **1997**; 16: 385-398.
- Li N, Wu X, Li L. Chronic administration of clozapine alleviates reversal-learning impairments in isolation-reared rats. *Behav Pharmacol*. **2007**; 18: 135-145.
- Li T, Ma X, Sham PC, Sun X, Hu X, Wang Q, Meng H, Deng W, Liu X, Murray RM, Collier DA. Evidence for association between novel polymorphisms in the *PRODH* gene and schizophrenia in a Chinese population. *Am J Med Genet*. **2004**; 129: 13-15.
- Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*. **1997**; 17: 205-229.

- Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs*. **2004**; 18: 251-267.
- Lieberman JA. Neurobiology and the natural history of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. **2006**; 67: e14.
- Lillrank SM, Lipska BK, Bachus SE, Wood GK, Weinberger DR. Amphetamine-induced c-fos mRNA expression is altered in rats with neonatal ventral hippocampal damage. *Synapse*. **1996**; 23: 292-301.
- Lillrank SM, Lipska BK, Kolachana BS, Weinberger DR. Attenuated extracellular dopamine levels after stress and amphetamine in the nucleus accumbens of rats with neonatal ventral hippocampal damage. *J Neural Transm*. **1999a**; 106: 183-196.
- Lillrank SM, Lipska BK, Weinberger DR, Fredholm BB, Fuxe K, Ferre S. Adenosine and dopamine receptor antagonist binding in the rat ventral and dorsal striatum : lack of changes after a neonatal bilateral lesion of the ventral hippocampus. *Neurochemistry International*. **1999b**; 34: 235-244.
- Lindemayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophrenia Res*. **1995**; 14: 229-234.
- Lindstrom LH, Gefvert O, Hagberg G, Lundberg T, Bergstrom M, Hartvig P, Langstrom B. Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry*. **1999**; 46: 681-688.
- Lipska BK, Al-Amin HA, Weinberger DR. Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. **1998**; 19: 451-464.
- Lipska BK, Aultman JM, Verma A, Weinberger DR, Moghaddam B. Neonatal damage of the ventral hippocampus impairs working memory in the rat. *Neuropsychopharmacology*. **2002**; 27: 47-54.
- Lipska BK, Chrapusta SJ, Egan MF, Weinberger DR. Neonatal excitotoxic ventral hippocampal damage alters dopamine response to mild repeated stress and to chronic haloperidol. *Synapse*. **1995a**; 20: 125-130.
- Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. **1993a**; 9: 67-75.
- Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotics drugs. *Eur J Neurosci*. **2001**; 14: 135-144.
- Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. Gene expression in dopamine and GABA systems in an animal model of schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci*. **2003a**; 18: 391-402.
- Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weinberger DR. The neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia: effects on dopamine and GABA mRNA markers in the rat striatum. *Eur J Neurosci*. **2003b**; 18: 3097-3104.

- Lipska BK, Swerdlow NR, Geyer MA, Jaskiw GE, Braff DL, Weinberger DR. Neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats causes post-pubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. *Psychopharmacology*. **1995b**; *122*: 35-43.
- Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*. **2000**; *23*: 223-239.
- Lipska BK, Weinberger DR. Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviours in the rat. *Brain Res Dev Brain Res*. **1993b**; *75*: 213-222.
- Lipska BK, Weinberger DR. Genetic variation in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1995c**; *92*: 8906-8910.
- Lipska BK, Weinberger DR. Gonadectomy does not prevent novelty or drug-induced motor hyperresponsiveness in rats with neonatal hippocampal damage. *Brain Res Dev Brain Res*. **1994a**; *78*: 253-258.
- Lipska BK, Weinberger DR. Subchronic treatment with haloperidol and clozapine in rats with neonatal excitotoxic hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology*. **1994b**; *10*: 199-205.
- Lipska BK. Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. **2004**; *29*: 282-286.
- Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety*. **2000**; *12*: 178-187.
- Liu H, Heath SC, Sobin C, Roos JL, Galke BL, Blundell ML, Lenane M, Robertson B, Wijsman EM, Rapoport JL, Gogos JA, Karayiorgou M. Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2002**; *99*: 3717-3722.
- Liu WS, Pesold C, Rodriguez MA, Carboni G, Auta J, Lacor P, Larson J, Condie BG, Guidotti A, Costa E. Down-regulation of dendritic spine and glutamic acid decarboxylase 67 expressions in the reelin haploinsufficient heterozygous reeler mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2001**; *98*: 3477-3482.
- Lodge DJ, Grace AA. The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. *Neuropsychopharmacology*. **2006**; *31*: 1356-1361.
- Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common diseases. *Nat Genet*. **2003**; *33*: 177-182.
- Lopes da Silva FH, Witter MP, Boeijinga PH, Lohman AH. Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiol Rev*. **1990**; *70*: 453-511.
- Lorento de No R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *J Psychol Neurol*. **1934**; *46*: 113-177.
- Louilot A, Le Moal M, Simon H. Differential reactivity of dopaminergic neurons in the nucleus accumbens in response to different behavioural situations: an in vivo voltametric study in freely moving rats. *Brain Res*. **1986**; *397*: 395-400.

Louilot A, Taghzouti K, Simon H, Le Moal M. Limbic system, basal ganglia, and dopaminergic neurons : executive and regulatory neurons and their role in the organization of behaviour. *Brain Behav Evol.* **1989**; *33*: 157-161.

- M -

Macaya A, Munell F, Gubits RM, Burke RE. Apoptosis in substantia nigra following striatal excitotoxic injury. *Proc Natl Acad U S A.* **1994**; *91*: 8117-8121.

Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Res.* **2003**; *60*: 285-298.

Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, Van Os J. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med.* **1998**; *28*: 871-879.

Marcotte ER, Pearson DM, Srivastava LK. Animal models of schizophrenia: a critical review. *J Psychiatry Neurosci.* **2001**; *26*: 395-410.

Markowska A, Bakke MK, Walther B, Ursin H. Comparison of electrolytic and ibotenic acid lesions in the lateral hypothalamus. *Brain Res.* **1985**; *328*: 313-323.

Marquis JP, Goulet S, Dore F. Neonatal lesions of the ventral hippocampus in rats lead to prefrontal cognitive deficits at two maturational stages. *Neuroscience.* **2006**; *140*: 759-767.

Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull.* **1998**; *46*: 281-309.

Mass R, Schoemig T, Hitschfeld K, Wall E, Haasen C. Psychopathological syndromes of schizophrenia: evaluation of the dimensional structure of the positive and negative syndrome scale. *Schizophrenia Bull.* **2000**; *26*: 167-177

Masserano JM, Vulliet PR, Tank AW, Weiner N. The role of tyrosine hydroxylase in the regulation of catecholamine synthesis. In: *Handbook of experimental pharmacology.* (Eds Trendelenburg U and Weiner N). **1989**; *vol 90*: 427-469.

Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* **2001**; *58*: 148-157.

McGowan SW, Lawrence A, Sale T, Quedsted D, Grasby PM. Presynaptic dopaminergic dysfunction in medicated schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* **2004**; *61*: 134-142.

McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res.* **1999**; *40*: 173-177.

McKinney WT Jr, Bunney WE Jr. Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry.* **1969**; *21*: 240-248.

McNeil TF, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* **2000**; *31*: 166-178.

## *Références bibliographiques*

---

- Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin<sub>2</sub> pKi values. *J Pharmacol Exp Ther.* **1989**; *251*: 238-246.
- Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry.* **1995**; *152*: 183-190.
- Meredith GE. The synaptic framework for chemical signalling in nucleus accumbens. *Ann N Y Acad Sci.* **1999**; *877*: 140-156.
- Meyer G, Ferres-Torres R, Mas M. The effects of puberty and castration on hippocampal dendritic spines of mice. A golgi study. *Brain Res.* **1978**; *155*: 108-112.
- Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR, Berman KF. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* **2005**; *62*: 379-386.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* **1998**; *78*: 189-225.
- Mitchell CP, Goldman MB. Neonatal lesions of the ventral hippocampal formation disrupt neuroendocrine responses to auditory stress in the adult rat. *Psychoneuroendocrinology.* **2004**; *19*: 1317-1325.
- Mitchell CP, Grayson DR, Goldman MB. Neonatal lesions of the ventral hippocampal formation alter GABA-A subunit mRNA expression in adult rat frontal pole. *Biol Psychiatry.* **2005**; *57*: 49-55.
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry.* **2005**; *10*: 79-104.
- Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, Mori H, Mishina M, Nabeshima T. Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neuronal systems in mice lacking the NMDA receptor epsilon1 subunit. *J Neurosci.* **2001**; *21*: 750-757.
- Mogensen GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor systems. *Prog Neurobiol.* **1980**; *14*: 69-97.
- Moghaddam B, Gruen RJ. Do endogenous excitatory amino acids influence striatal dopamine release? *Brain Res.* 1991; *544*: 329-330.
- Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell.* **1999**; *98*: 427-436.
- Mokler DJ, Torres OI, Galler JR, Morgane PJ. Stress-induced changes in extracellular dopamine and serotonin in the medial prefrontal cortex and dorsal hippocampus of prenatally malnourished rats. *Brain Res.* **2007**; *1148*: 226-233.
- Molteni R, Lipska BK, Weinberger DR, Racagni G, Riva MA. Developmental and stress-related changes of neurotrophic factor gene expression in an animal model of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* **2001**; *6*: 285-292.

- Moore H, Grace AA. Interactions between amygdala and prefrontal cortical afferents to the nucleus accumbens and their modulation by dopamine receptor activation. *Soc Neurosci Abstr.* **1996**; 22: 1088.
- Moore H, Jentsch D, Ghajarnia M, Geyer MA, Grace AA. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **2006**, 60: 253-64.
- Moore H, West AR, Grace AA. The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **1999**; 46: 40-55.
- Morgane PJ, Austin-LaFrance R, Bronzino J, Tonkiss J, Diaz-Cintra S, Cintra L, Kemper T, Galler JR. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev.* **1993**; 17: 91-128.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med.* **1999**; 340: 603-608.
- Mothet JP, Parent AT, Wolosker H, Brady Jr RO, Linden DJ, Ferris CD et al. D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the *N*-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2000**; 97: 4926-4931.
- Mouri A, Noda Y, Enomoto T, Nabeshima T. Phencyclidine animal models of schizophrenia: approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Neurochem Int.* **2007**; 51: 173-184.
- Mrzljak L, Uylings HB, Van Eden CG, Judas M. Neuronal development in human prefrontal cortex in prenatal and postnatal stages. *Prog Brain Res.* **1990**; 85: 185-222.
- Muchimapura S, Fulford AJ, Mason R, Marsden CA. Isolation rearing in the rat disrupts the hippocampal response to stress. *Neuroscience.* **2002**; 112: 697-705.
- Muchimapura S, Mason R, Marsden CA. Effects of isolation rearing on pre- and post-synaptic serotonergic function in the rat dorsal hippocampus. *Synapse.* **2003**; 47: 209-217.
- Munk-Jørgensen P. Has deinstitutionalization gone too far? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **1999**; 249: 136-143.
- Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* **1999**; 56: 940-945.

### - N -

- Namer IJ, Steibel J, Klinguer C, Trifilieff E, Mohr M, Poulet P. Magnetic resonance imaging of PLP-induced experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats. *J Neuroimmunol.* **1998**; 92: 22-28.
- Neff NH, Yang HY. Another look at the monoamine oxidases and the monoamine oxidase inhibitor drugs. *Life Sci.* **1974**; 14: 2061-2074.
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* **2005**; 19: 1-93.

- Nieto-Sampedro M, Needels DL, Cotman CW. A simple, objective method to measure the activity of factors that promote neuronal survival. *J Neurosci Methods*. **1985**; *15*: 37-48.
- Nirenberg MJ, Chan J, Pohorille A, Vaughan RA, Uhl GR, Kuhar MJ, Pickel VM. The dopamine transporter: comparative ultrastructure of dopaminergic axons in limbic and motor compartments of the nucleus accumbens. *J Neurosci*. **1997**; *17*: 6899-6907.
- Nunez JL, Lauschke DM, Juraska JM. Cell death in the development of the posterior cortex in male and female rats. *J Comp Neurol*. **2001**; *436*: 32-41.

- O -

- O'Donnell P, Grace AA. Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: hippocampal gating of prefrontal cortical input. *J Neurosci*. **1995**; *15*: 3622-3639.
- O'Donnell P, Lewis BL, Weinberger DR, Lipska BK. Neonatal hippocampal damage alters electrophysiological properties of prefrontal cortical neurons in adult rats. *Cerebral Cortex*. **2002**; *12*: 975-982.
- O'Donnell P. Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *Eur J Neurosci*. **2003**; *17*: 429-435.
- O'Loan J, Eyles DW, Kesby J, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D deficiency during various stages of pregnancy in the rat; its impact on development and behaviour in adult offspring. *Psychoneuroendocrinology*. **2007**; *32*: 227-234.
- O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Meara G, Clifford JJ, Croke DT, Waddington JL. Susceptibility genes for schizophrenia: characterization of mutant mouse models at the level of phenotypic behaviour. *Neurosci Bioheav Rev*. **2007**; *31*: 60-78.
- Overton PG, Clark D. Burst firing in midbrain dopaminergic neurons. *Brain Res Brain Res Rev*. **1997**; *25*: 312-334.
- Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*. **2004**; *9*: 14-27.
- Ozaki M. Neuregulins and the shaping of synapses. *The Neuroscientist*. **2001**; *7*: 146-154.
- Ozawa K, Hashimoto K, Kishimoto T, Shimizu E, Ishikura H, Iyo M. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **2006**; *59*: 546-554.

- P -

- Pakkenberg B. Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br J Psychiatry*. **1987**; *151*: 744-752.
- Pakkenberg B. Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical dissectors. *Biol Psychiatry*. **1993**; *34*: 768-772.
- Palmer AA, Printz DJ, Butler PD, Dulawa SC, Printz MP. Prenatal protein deprivation in rats induces changes in prepulse inhibition and NMDA receptor binding. *Brain Res*. **2004**; *996*: 193-201.

- Pappas GD, Kriho V, Pesold C. Reelin in the extracellular matrix and dendritic spines of the cortex and hippocampus: a comparison between wild type and heterozygous reeler mice by immunoelectron microscopy. *J Neurocytol.* **2001**; *30*: 413-425.
- Park CM, Clegg KE, Harvey-Clark CJ, Hollenberg MJ. Improved techniques for successful neonatal rat surgery. *Lab Anim Sci.* **1992**; *42*: 508-513.
- Parker G. Season of birth in schizophrenia: no latitude as the equator. *Br J Psychiatry* **2000**; *176*: 68-71.
- Parsey RV, Oquendo MA, Zea-Ponce Y, Rodenhiser J, Kegeles LS, Pratap M, Cooper TB, van Heertum R, Mann JJ, Laruelle M. Dopamine D(2) receptor availability and amphetamine-induced dopamine release in unipolar depression. *Biol Psychiatry.* **2001**; *50*: 313-322.
- Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL, Evans AC. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science.* **1999**; *283*: 1908-1911.
- Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* **1998.** San Diego: Academic Press.
- Penmartz CM, Dolleman-Van der Weel MJ, Lopes da Silva FH. Differential membrane properties and dopamine effects in the shell and core of the rat nucleus accumbens studied in vitro. *Neurosci Lett.* **1992**; *136*: 109-112.
- Penner JD, Brown AS. Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* **2007**; *7*: 797-805.
- Penschuck S, Flagstad P, Didriksen M, Leist M, Michael-Titus AT. Decrease in parvalbumin-expressing neurons in the hippocampus and increased phencyclidine-induced locomotor activity in the rat methylazoxymethanol (MAM) model of schizophrenia. *Eur J Neurosci.* **2005**; *23*: 279-284.
- Persico AM, Macciardi F. Genotypic association between dopamine transporter gene polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet.* **1997**; *74*: 53-57.
- Peters YM, O'Donnell P. Social isolation rearing affects prefrontal cortical response to ventral tegmental area stimulation. *Biol Psychiatry.* **2005**; *57*: 1205-1208.
- Petralia RS, Esteban JA, Wang YX, Partridge JG, Zhao HM, Wenthold RJ, Malinow R. Selective acquisition of AMPA receptors over postnatal development suggests a molecular basis for silent synapses. *Nat Neurosci.* **1999**; *2*: 31-36.
- Pickel VM, Garzon M, Mengual E. Electron microscopic immunolabeling of transporters and receptors identifies transmitter-specific functional sites envisioned in Cajal's neuron. *Prog Brain Res.* **2002**; *136*: 145-155.
- Pijnenburg AJ, Honig WM, Van Rossum JM. Inhibition of d-amphetamine-induced locomotor activity by injection haloperidol into the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacologia.* **1975**; *41*: 87-95.
- Pillai-Nair N, Panicker AK, Rodriguiz RM, Gilmore KL, Demyanenko GP, Huang JZ, Wetsel WC, Maness PF. Neural cell adhesion molecule-secreting transgenic mice display abnormalities in GABAergic interneurons and alterations in behavior. *J Neurosci.* **2005**; *25*: 4659-4671.

- Pirot S, Godbout G, Mantz J, Tassin JP, Glowinski J, Thierry AM. Inhibitory effects of ventral tegmental area stimulation on the activity of prefrontal cortical neurons: evidence for the involvement of both dopaminergic and GABAergic components. *Neuroscience*. **1992**; *49*: 857-865.
- Plagemann A, Harder T, Lindner R, Melchior K, Rake A, Rittel F, Rohde W, Dorner G. Alterations of hypothalamic catecholamines in the newborn offspring of gestational diabetic mother rats. *Brain Res Dev Brain Res*. **1998**; *109*: 201-209.
- Plailly J, d'Amato T, Saoud M, Royet JP. Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgements. *Neuroimage*. **2006**; *29*: 302-313.
- Pletnikov MV, Ayhan Y, Nikolskaia O, Xu Y, Ovanesov MV, Huang H, Mori S, Moran TH, Ross CA. Inducible expression of mutant human DISC1 in mice is associated with brain and behavioral abnormalities reminiscent of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. **2007**; *sous presse*.
- Podhorna J, Didriksen M. The heterozygous reeler mouse: behavioural phenotype. *Behav Brain Res*. **2004**; *153*: 43-54.
- Ponchon JL, Cespuglio R, Gonon F, Jouvet M, Pujol JF. Normal pulse polarography with carbon fiber electrodes for in vitro and in vivo determination of catecholamines. *Anal Chem* **1979**; *51*: 1483-1486.
- Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, d'Amato T, Saoud M. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **2005**; *57*: 188-191.
- Powell KJ, Hori SE, Leslie R, Andrieux A, Schellink H, Thorne M, Robertson GS. Cognitive impairments in the STOP null mice mouse model of schizophrenia. *Behav Neurosci*. **2007**; *121*: 8626-8635.
- Pralong E, Magistretti P, Stoop R. Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Prog Neurobiol*. **2002**; *67*: 173-202.
- Pschorn U, Korperich H, Heymans L, Subramanian S, Kuhn W. MRI and MRS studies on the time course of rat brain lesions and the effect of drug treatment: volume quantification and characterization of tissue heterogeneity by parameter selection. *Magn Reson Med*. **1993** ; *30*: 174-182.
- Pull CB, Pichot P, Overall JE. [Establishment, with the aid of a computer program, of the French equivalents of certain American psychiatric diagnostics] *Ann Med Psychol (Paris)*. **1979**; *137*: 59-70.

### - R -

- Ralph RJ, Paulus MP, Fumagalli F, Caron MG, Geyer MA. Prepulse inhibition deficits and perseverative motor patterns in dopamine transporter knock-out mice: differential effects of D1 and D2 receptor antagonists. *J Neurosci*. **2001**; *21*: 305-313.
- Ralph RJ, Varty GB, Kelly MA, Wang YM, Caron MG, Rubinstein M, Grandy DK, Low MJ, Geyer MA. The dopamine D2, but not D3 or D4, receptor subtype is essential for the disruption of prepulse inhibition produced by amphetamine in mice. *J Neurosci*. **1999**; *19* : 4627-4633.

- Ramanathan M, Jaiswal AK, Bhattacharya SK. Hyperglycaemia in pregnancy: effects on the offspring behaviour with special reference to anxiety paradigms. *Indian J Exp Biol.* **2000**; 38: 231-236.
- Rankin SL, Partlow GD, McCurdy RD, Giles ED, Fisher KR. Postnatal neurogenesis in the vasopressin and oxytocin-containing nucleus of the pig hypothalamus. *Brain Res.* **2003**; 971: 189-196.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry.* **2005**; 10: 434-449.
- Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* **1999**; 56: 649-654.
- Remington G, Kapur S. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacology.* **2000**; 148: 3-15.
- Remington G, Kapur S. D2 and 5-HT2 receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET. *J Clin Psychiatry.* **1999**; 60: 15-19.
- Retaux S, Besson MJ, Penit-Soria J. Opposing effects of dopamine D2 receptor stimulation on the spontaneous and the electrically evoked release of [3H]GABA on rat prefrontal cortex slices. *Neuroscience.* **1991**; 42: 61-71.
- Rice DP. The economic impact of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* **1999**; 60: 4-6; discussion 28-30.
- Richtand NM, Taylor B, Welge JA, Ahlbrand R, Ostrander MM, Burr J, Hayes S, Coolen LM, Pritchard LM, Logue A, Herman JP, McNamara RK. Risperidone treatment prevents elevated locomotor activity following neonatal hippocampal lesions. *Neuropsychopharmacology.* **2006**; 31: 77-89.
- Risold PY, Swanson LW. Chemoarchitecture of the rat lateral septal nucleus. *Brain Res Brain Res Rev.* **1997**; 2: 91-113.
- Risterucci C, Jeanneau K, Schöppenthau S, Bielser T, Künnecke B, von Kienlin M, Moreau JL. Functional magnetic resonance imaging reveals similar brain activity changes in two different animal models of schizophrenia. *Psychopharmacology.* **2005**; 180: 724-734.
- Roberts RC. Schizophrenia in translocation: disrupted in schizophrenia (DISC1) : integrating clinical and basic findings. *Schizophrenia Bull.* **2007**; 33: 11-15.
- Robertson GS, Hori SE, Poxell KJ. Schizophrenia: an integrative approach to modelling a complex disorder. *J Psychiatry Neurosci.* **2006**; 31: 157-167.
- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. **1993**; 18: 247-291.
- Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, Emrich HM, Schneider U. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport.* **2000**; 11: 4013-4015.
- Ross EM, Wilkie TM. GTPase-activating proteins for heterotrimeric G proteins: regulators of G proteins signaling (RGS) and RGS-like proteins. *Annu Rev Biochem.* **2000**; 69: 795-827.

- Rosso IM, Cannon TD, Huttunen T, Huttunen MO, Lonnqvist J, Gasperoni TL. Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. *Am J Psychiatry*. **2000**; *157*: 801-807.
- Rots NY, de Jong J, Workel JO, Levine S, Cools AR, de Kloet ER. Neonatally maternally deprived rats have as adults elevated basal pituitary-adrenal activity and enhanced susceptibility to apomorphine. *J Neuroendocrinol*. **1996**; *8*: 501-506.
- Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics*. **1997**; *11*: 578-594.
- Roulet P, Sargolini F, Oliverio A, Mele A. NMDA and AMPA antagonist infusions into the ventral striatum impair different steps of spatial information processing in a nonassociative task in mice. *J Neurosci*. **2001**; *21*: 2143-2149.
- Roysommuti S, Carroll SL, Wyss JM. Neuregulin-1b modulates in vivo entorhinal-hippocampal synaptic transmission in adult rats. *Neuroscience*. **2003**; *121*: 779-785.
- Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, Falzone TL, Dziewczapolski G, Zhang G, Fang Y, Larson JL, McDougall JA, Chester JA, Saez C, Pugsley TA, Gershanik O, Low MJ, Grandy DK. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*. **1997**; *90*: 991-1001.
- Rueter LE, Ballard ME, Gallagher KB, Basso AM, Curzon P, Kohlhaas KL. Chronic low dose risperidone and clozapine alleviate positive but not negative symptoms in the rat neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Psychopharmacology*. **2004**; *176*: 312-319.
- Rusak B, Zucker I. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev*. **1979**; *59*: 449-526.
- Russell TA, Rubia K, Bullmore ET, Soni W, Suckling J, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC, Sharma T. Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry*. **2000**; *157*: 2040-2042.
- S -
- Sabeti J, Gerhardt GA, Zahniser NR. Chloral hydrate and ethanol, but not urethane, alter the clearance of exogenous dopamine recorded by chronoamperometry in striatum of unrestrained rats. *Neurosci Lett*. **2003**; *343*: 9-12.
- Salamone JD. The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res*. **1994**; *61*: 117-133.
- Sams-Dodd F, Lipska BK, Weinberger DR. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology*. **1997**; *132*: 303-310.
- Sams-Dodd F. Effects of continuous D-amphetamine and phencyclidine administration on social behaviour, stereotyped behaviour, and locomotor activity in rats. *Neuropsychopharmacology*. **1998**; *19*: 18-25.
- Saoud M, d'Amato T. La schizophrénie de l'adulte. Des causes aux traitements. Masson, Collection les âges de la vie, Paris, **2006**.

## *Références bibliographiques*

---

- Schaefer CA, Brown AS, Wyatt RJ, Kline J, Begg MD, Bresnahan MA, Susser ES. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Bull.* **2000**; *26*: 275-286.
- Schneider K, Koch M. Behavioral and morphological alterations following neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex in rats. *Exp Neurol.* **2005a**; *195*: 185-198.
- Schneider M, Koch M. Deficient social and play behavior in juvenile and adult rats after neonatal cortical lesion: effects of chronic pubertal cannabinoid treatment. *Neuropsychopharmacology.* **2005b**; *30*: 944-957.
- Schneider M, Koch M. The effect of chronic peripubertal cannabinoid treatment on deficient object recognition memory in rats after neonatal mPFC lesion. *Eur Neuropsychopharmacol.* **2007**; *17*: 180-186.
- Schroeder H, Grecksch G, Becker A, Bogerts B, Hoell V. Alterations of the dopaminergic and glutamatergic neurotransmission in adults rats with postnatal ibotenic acid hippocampal lesion. *Psychopharmacology.* **1999**; *145*: 61-66.
- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron.* **2002**; *36*: 241-263.
- Schwabe K, Enke T, Klein S, Schutte M, Koch M. Effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex on adult rat behaviour. *Behav Brain Res.* **2004**; *153*: 21-34.
- Schwabe K, Klein S, Koch M. Behavioural effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex and subchronic pubertal treatment with phencyclidine of adult rats. *Behav Brain Res.* **2006**; *168*: 150-160.
- Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **1993**; *33*: 639-677.
- Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* **2007**; *20*: 111-115.
- Selten JP, Veen N, Feller W, Blom JD, Schols D, Camoenie W, Oolders J, van der Velden M, Hoek HW, Rivero VM, van der Graaf Y, Kahn R. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to The Netherlands. *Br J Psychiatry.* **2001**; *178*: 367-372.
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol.* **2005**; *19*: 187-194.
- Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS. Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J Comp Neurol.* **1989**; *290*: 213-242.
- Sesack SR, Pickel VM. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol.* **1992**; *320*: 145-160.
- Setlow B. The nucleus accumbens and learning and memory. *J Neurosci Res.* **1997**; *49*: 515-521.
- Shean GD. Recent developments in psychosocial treatments for schizophrenic patients. *Expert Rev Neurother.* **2007**; *7*: 817-827.

## *Références bibliographiques*

---

- Shergill SS, Bramer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. **2000**; *57*: 1033-1038.
- Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci*. **2003**; *23*: 297-302.
- Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci*. **1999**; *22*: 197-217.
- Shimizu H, Iwayama Y, Yamada K, Toyota T, Minabe Y, Nahamura K, Nakajima M, Hattori E, Mori N, Osumi N, Yoshikawa T. Genetic and expression analyses of the STOP (MAP6) gene in schizophrenia. *Schizophrenia Res*. **2006**; *84*: 244-252.
- Shoval G, Weizman A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. **2005**; *15*: 319-329.
- Shultz PL, Galler JR, Tonkiss J. Prenatal protein restriction increases sensitization to cocaine-induced stereotypy. *Behav Pharmacol*. **1999**; *10*: 379-387.
- Silva-Gomez AB, Bermudez M, Quirion R, Srivastava LK, Picazo O, Flores G. Comparative behavioural changes between male and female postpubertal rats following neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Brain Res*. **2003a**; *973*: 285-292.
- Silva-Gomez AB, Rojas D, Juarez I, Flores G. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain Res*. **2003b**; *983*: 128-136.
- Simonet M and Brazo P. Modèle cognitivocomportemental de la schizophrénie/Cognitive and behavioral model in schizophrenia. *EMC-Psychiatry*. **2005**; *2*: 62-80.
- Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behaviour. *Front Neuroendocrinology*. **2005**; *26*: 163-174.
- Smeets WJ, Gonzalez A. Catecholamine systems in the brain of vertebrates: new perspectives through a comparative approach. *Brain Res Rev*. **2000**; *33*: 308-379.
- Sokoloff P, Diaz J, Le Foll B, Guillin O, Leriche L, Bezard E, Gross C. The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drugs Targets*. **2006**; *5*: 25-43.
- Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev*. **2000**; *24*: 417-463.
- Spielewoy C, Roubert C, Hamon M, Nosten-Bertrand M, Betancur C, Giros B. Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. *Behav Pharmacol*. **2000**; *11*: 279-290.
- Staal RG, Mosharov EV, Sulzer D. Dopamine neurons release transmitter via a flickering fusion pore. *Nat Neurosci*. **2004**; *7*: 341-346.
- Steiner HX, McBean GJ, Köhler C, Roberts PJ, Schwarcz R. Ibotenate-induced neuronal degeneration in immature rat brain. *Brain Res*. **1984**; *307*: 117-124.

## *Références bibliographiques*

---

- Steinert T, Wiebe C, Gebhardt RP. Aggressive behavior against self and others among first-admission patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* **1999**; *50*: 85-90.
- Stevens J, Casanova M, Bigelow L. Gliosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **1988**; *39*: 1131-1139.
- Stine CD, Lu W, Wolf ME. Expression of AMPA receptor flip and flop mRNAs in the nucleus accumbens and prefrontal cortex after neonatal ventral hippocampal lesions. *Neuropsychopharmacology.* **2001**; *24*: 253-266.
- Stork O, Welzl H, Cremer H, Schachner M. Increased intermale aggression and neuroendocrine response in mice deficient for the neural cell adhesion molecule (NCAM). *Eur J Neurosci.* **1997**; *9*: 1117-1125.
- Sturgeon RD, Fessler RG, London SF, Meltzer HY. Behavioral effects of chronic phencyclidine administration in rats. *Psychopharmacology.* **1982**; *76*: 52-56.
- Suaud-Chagny MF, Chergui K, Chouvet G, Gonon F. Relationship between dopamine release in the rat nucleus accumbens and the discharge activity of dopaminergic neurons during local in vivo application of amino acids in the ventral tegmental area. *Neuroscience.* **1992**; *49*: 63-72.
- Suaud-Chagny MF, Ponc J, Gonon F. Presynaptic autoinhibition of the electrically evoked dopamine release studied in the rat olfactory tubercle by in vivo electrochemistry. *Neuroscience.* **1991**; *45*: 641-652.
- Suaud-Chagny MF. In vivo monitoring of dopamine overflow in the central nervous system by amperometric techniques combined with carbon fibre electrodes. *Methods.* **2004**; *33*: 322-329.
- Susser E, Hoek HW, Brown A. Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: The story of the Dutch Famine Study. *Am J Epidemiol.* **1998**; *147*: 213-216.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology.* **2001a**; *156*: 194-215.
- Swerdlow NR, Geyer MA. Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull.* **1998**; *24*: 285-301.
- Swerdlow NR, Halim ND, Hanlon FM, Platten A, Auerbach PP. Lesion size and amphetamine hyperlocomotion after neonatal ventral hippocampal lesions: more is less. *Brain Res Bulletin.* **2001b**; *55*: 71-77.

- T -

- Takei N, Persaud R, Woodruff P, Brockington I, Murray RM. First episodes of psychosis in Afro-Caribbean and White people. An 18-year follow-up population-based study. *Br J Psychiatry.* **1998**; *172*: 147-153.
- Tanaka S. Dopaminergic control of working memory and its relevance to schizophrenia: a circuit dynamics perspective. *Neuroscience.* **2006**; *139*: 153-171.
- Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J.* **2007**; *100*: 494-498.

- Terayama H, Nishino Y, Kishi M, Ikuta K, Itoh M, Iwahashi K. Detection of anti-Borna Disease Virus (BDV) antibodies from patients with schizophrenia and mood disorders in Japan. *Psychiatry Res.* **2003**; *120*: 201-206.
- Thiel CM, Muller CP, Huston JP, Schwarting RK. High versus low reactivity to a novel environment: behavioural, pharmacological and neurochemical assessments. *Neuroscience.* **1999**; *93*: 243-251.
- Thierry AM, Deniau JM, Feger J. Effects of stimulation of the frontal cortex on identified output VMT cells in the rat. *Neurosci Lett.* **1979**; *15*: 102-107.
- Thierry AM, Gionna Y, Degenetais E, Glowinski J. Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus.* **2000**; *10*: 411-419.
- Thierry AM, Le Douarin C, Penit J, Ferron A, Glowinski J. Variation in the ability of neuroleptics to block the inhibitory influence of dopaminergic neurons on the activity of cells in the rat prefrontal cortex. *Brain Res Bull.* **1986**; *16*: 155-160.
- Thome J, Foley P, Riederer P. Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. *J Neural Transm.* **1998**; *105*: 85-100.
- Thompson JL, Pogue-Geile MF, Grace AA. Developmental pathology, dopamine, and stress: a model for the age of onset of schizophrenia symptoms. *Schizophr Bull.* **2004**; *30*: 875-900.
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gohman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2001**; *98*: 11650-11655.
- Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res.* **2004**; *48*: 1-11.
- Tonkiss J, Galler JR. Prenatal protein malnutrition and working memory performance in adult rats. *Behav Brain Res.* **1990**; *40*: 95-107.
- Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci.* **2003**; *4*: 13-25.
- Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* **2003**; *9*: 1375-1380.
- Torrey EF. Are we overestimating the genetic contribution to schizophrenia? *Schizophr Bull.* **1992**; *18*: 159-170.
- Tseng KY, Amin F, Lewis BL, O'Donnell P. Altered prefrontal cortical metabolic response to mesocortical activation in adult animals with a neonatal ventral hippocampal lesions. *Biol Psychiatry.* **2006**; *60*: 585-590.
- Tseng KY, Lewis BK, O'Donnell P. Post-pubertal disruption of medial prefrontal cortical dopamine-glutamate interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **2007**; *62*: 730-738.
- Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry.* **2000**; *47*: 210-220.
- Tzschentke TM. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol.* **2001**; *63*: 241-320.

- U -

Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand.* **1971**; *367*: 95-122.

- V -

Van Eden CG, Uylings HB. Cytoarchitectonic development of the prefrontal cortex in the rat. *J Comp Neurol.* **1985**; *241*: 253-267.

Van Eden CG. Development of connections between the mediodorsal nucleus of the thalamus and the prefrontal cortex in the rat. *J Comp Neurol.* **1986**; *244*: 349-359.

Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* **2002**; *156*: 319-327.

Varty GB, Marsden CA, Higgins GA. Reduced synaptophysin immunoreactivity in the dentate gyrus of prepulse inhibition, isolation-reared rats. *Brain Res.* **1999**; *842*: 197-203.

Vasquez V, Farley S, Giros B, Dauge V. Maternal deprivation increases behavioural reactivity to stressful situations in adulthood: suppression by the CCK2 antagonist L365,260. *Psychopharmacology.* **2005**; *181*: 706-713.

Vasquez V, Weiss S, Giros B, Martres MP, Dauge V. Maternal deprivation and handling modify the effect of the dopamine D3 receptor agonist, BP 897 on morphine-conditioned place preference in rats. *Psychopharmacology.* **2007**; *193*: 475-486.

Verdoux H. Perinatal risk factors for schizophrenia: how specific are they ? *Curr Psychiatry Rep.* **2004**; *6*: 162-167.

Verheul HB, Balazs R, Sprengel JW, Tulleken CA, Nicolay K, Campagne MV. Temporal evolution of NMDA-induced excitotoxicity in the neonatal rat brain measured with 1H nuclear magnetic resonance imaging. *Brain Res.* **1993**; *618*: 203-212.

Verney C, Baulac M, Berger B, Alvarez C, Vigny A, Helle KB. Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience.* **1985**; *14*: 1039-1052.

Viggiano D, Ruocco LA, Sadile AG. Dopamine phenotype and behaviour in animal models: in relation to attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* **2003**; *27*: 623-637.

Vishnivetskaya GB, Shrinskaya JA, Seif I, Popova NK. Effect of MAO A deficiency on different kinds of aggression and social investigation in mice. *Aggress Behav.* **2007**; *33*: 1-6.

Vogele K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, Honer WG, Falkai P. Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry.* **2000**; *157*: 34-39.

Voorn P, Gerfen CR, Groenewegen HJ. Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calcium-binding protein. *J Comp Neurol.* **1989**; *289*: 189-201.

- Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol.* **2004**; *55*: 401-430.
- Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological Review.* **1997**; *104*: 667-685.
- Walker EF, Neumann CC, Baum K, Davis DM, Diforio D, Bergman A. The developmental pathways to schizophrenia: potential moderating effects of stress. *Dev Psychopathol.* **1996**; *8*: 647-655.
- Walker EF, Walder DJ, Reynolds F. Developmental changes in cortisol secretion in normal and at-risk youth. *Dev Psychopathol.* **2001**; *13*: 721-732.
- Wallace C, Mullen PE, Burgess P. Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *Am J Psychiatry.* **2004**; *161*: 716-727.
- Wan RQ, Corbett R. Enhancement of postsynaptic sensitivity to dopaminergic agonists induced by neonatal hippocampal lesions. *Neuropsychopharmacology.* **1997**; *16*: 259-268.
- Wan RQ, Giovanni A, Kafka SH, Corbett R. Neonatal hippocampal lesions induced hyperresponsiveness to amphetamine: behavioral and in vivo microdialysis studies. *Behav Brain Res.* **1996**; *78*: 211-223.
- Wan RQ, Hartman H, Corbett R. Alteration of dopamine metabolites in CSF and behavioral impairments induced by neonatal hippocampal lesions. *Physiol Behav.* **1998**; *65*: 429-436.
- Ward CH, Beck AT, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK. The psychiatric nomenclature. Reasons for diagnostic disagreement. *Arch Gen Psychiatry.* **1962**; *7*: 198-205.
- Weeber EJ, Beffert U, Jones C, Christian JM, Forster E, Sweatt JD, Herz J. Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning. *J Biol Chem.* **2002**; *277*: 39944-39952.
- Wehrli FW. *NMR in medicine: the instrumentation and clinical applications.* New York: American Institute of Physics, **1986**: 216-228.
- Weihe E, Eiden LE. Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. *Faseb J.* **2000**; *14*: 2435-2449.
- Weinberger DR and Laruelle M. Neurochemical and neuropharmacological. In *Neuropsychopharmacology : the fifth generation of progress.* Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins. **2002**.
- Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs and schizophrenia.: a search for a common ground. *Schizophrenia Res.* **1995**; *16*: 87-110.
- Weinberger DR. Cell biology of the hippocampal formation. *Biol Psychiatry.* **1999**; *45*: 395-402.
- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* **1987**; *44*: 660-669.
- Weiner I, Lubow RE, Feldon J. Disruption of latent inhibition by acute administration of low doses of amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav.* **1988**; *30*: 871-878.

- Whitaker-Azmitia P, Zhou F, Hobin J, Borella A. Isolation-rearing of rats produces deficits as adults in the serotonergic innervation of hippocampus. *Peptides*. **2000**; *21*: 1755-1759.
- White FJ, Kalivas PW. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend*. **1998**; *51*:141-153.
- White FJ. Neurotransmission in the mesoaccumbens dopamine system. In: *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action* (Willner P, Scheelkrüger J Eds, John Wiley and Sons, Chichester, England). **1991**; 61-104.
- White T, Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V. Gyrfication abnormalities in childhood- and adolescent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **2003**; *54*: 418-426.
- Wightman RM, Robinson DL. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with reward. *J Neurochem*. **2002**; *82*: 721-735.
- Wilkinson LS, Killcross SS, Humby T, Hall FS, Geyer MA, Robbins TW. Social isolation in the rat produces developmentally specific deficits in prepulse inhibition of the acoustic startle response without disrupting latent inhibition. *Neuropsychopharmacology*. **1994**; *10*: 61-72.
- Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*. **1995**; *376*: 572-575.
- Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*. **2005**; *52*: 90-110.
- Winters BD, Bussey TJ. Transient inactivation of perirhinal cortex disrupts encoding, retrieval, and consolidation of object recognition memory. *J Neurosci*. **2005**; *25*: 52-61.
- Winters BD, Forwood SE, Cowell RA, Saksida LM, Bussey TJ. Double dissociation between the effects of peri-postrhinal cortex and hippocampal lesions on tests of object recognition and spatial memory: heterogeneity of function within the temporal lobe. *J Neurosci*. **2004**; *24*: 5901-5908.
- Wise RA. Catecholamines theories of reward: a critical review. *Brain Res*. **1978**; *152*: 215-247.
- Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*. **2004**; *5*: 483-494.
- Wolf OT, Dyakin V, Patel A, Vadasz C, de Leon MJ, McEwen BS, Bulloch K. Volumetric structural magnetic resonance imaging (MRI) of the rat hippocampus following kainic acid (KA) treatment. *Brain Res*. **2002b**; *934*: 87-96.
- Wolf OT, Dyakin V, Vadasz C, de Leon MJ, McEwen BS, Bulloch K. Volumetric measurement of the hippocampus, the anterior cingulate cortex, and the retrosplenial granular cortex of the rat using structural MRI. *Brain Res Protocols*. **2002a**; *10*: 41-46.
- Wolterink G, Daenen LE, Dubbeldman S, Gerrits MA, van Rijn R, Kruse CG, Van der Heijden, Van Ree JM. Early amygdala damage in the rats as a model for neurodevelopmental psychopathological disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. **2001**; *11*: 51-59.
- Wong AH, Lipska BK, Likhodi O, Boffa E, Weinberger DR, Kennedy JL, Van Tol HH. Cortical gene expression in the neonatal ventral-hippocampal lesion rat model. *Schizophrenia Res*. **2005**; *77*: 261-267.

## *Références bibliographiques*

---

- Wong AH, Van Tol HH. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev.* **2003**; *27*: 269-306.
- Wong WT, Wong RO. Rapid dendritic movements during synapse formation and rearrangement. *Curr Opin Neurobiol.* **2000**; *10*: 118-124.
- Wood GK, Lipska BK, Weinberger DR. Behavioral changes in rats with early ventral hippocampal damage vary with age at damage. *Brain Res Dev Brain Res.* **1997**; *101*: 17-25.
- Wood GK, Marcotte ER, Quirion R, Srivastava LK. Strain differences in the behavioural outcome of neonatal ventral hippocampal lesions are determined by the postnatal environment and not genetic factors. *Eur J Neurosci.* **2001**; *14*: 1030-1034.
- Wood GK, Quirion R, Srivastava LK. Early environment contributes to developmental disruption of MPFC after neonatal ventral hippocampal lesions in rats. *Synapse.* **2003**; *50*: 223-232.
- Wood GK, Tomasiewicz H, Rutishauser U, Magnuson T, Quirion R, Rochford J, Srivastava LK. NCAM-180 knockout mice display increased lateral ventricle size and reduced prepulse inhibition of startle. *Neuroreport.* **1998**; *9*: 461-466.
- Wright P, Murray RM. Schizophrenia: prenatal influenza and autoimmunity. *Ann Med.* **1993**; *25*: 497-502.
- Wright T, Takei N, Rifkin L, Murray RM. Maternal influenza, obstetric complications and schizophrenia. *Am J Psychiatry.* **1995**; *152*: 1714-1720.
- Wu G, Malinow R, Cline HT. Maturation of a central glutamatergic synapse. *Science.* **1996**; *274*: 972-976.
- Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett.* **2000**; *287*: 37-40.
- Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacol Rev.* **1980**; *32*: 315-335.
- Wyatt RJ, Henter I, Leary MC, Taylor E. An economic evaluation of schizophrenia--1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* **1995**; *30*: 196-205.

- X -

- Xu M, Moratalla R, Gold LH, Hiroi N, Koob GF, Graybiel AM, Tonegawa S. Dopamine D1 receptor mutant mice are deficient in striatal expression of dynorphin and in dopamine-mediated behavioral responses. *Cell.* **1994**; *79*: 729-742.

- Y -

- Yamamoto K, Ozawa N, Shinba T, Hoshino T, Yoshii M. Possible noradrenergic dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Bull.* **1994**; *35*: 529-543.
- Yang CR, Mogenson GJ. Electrophysiological responses of neurones in the nucleus accumbens to hippocampal stimulation and the attenuation of the excitatory responses by the mesolimbic dopaminergic system. *Brain Res.* **1984**; *324*: 69-84.

Yang CR, Seamens JK. Dopamine D1 receptor actions in layer V-VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal interaction. *J Neurosci.* **1996**; *16*: 1922-1935.

- Z -

Zaborsky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M. Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. *Neuroscience.* **1985**; *14*: 427-453.

Zahm DS, Heimer, L. Ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat: I. Neurochemical compartmentation as reflected by the distributions of neurotensin and substance P immunoreactivity. *J Comp Neurol.* **1988**; *272*: 516-535.

Zahm DS. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptative responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev.* **2000**; *24*: 85-105.

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* **2002**; *325*: 1199.

Zhang M, Ballard ME, Kohlhaas KL, Browman KE, Jongen-Rêlo AL, van Unger LV, Fox GB, Gross G, Decker MW, Drescher KU, Rueter LE. Effect of dopamine D<sub>3</sub> antagonists on PPI in DBA/2J mice or PPI deficits induced by neonatal ventral hippocampal lesions in rats. *Neuropsychopharmacology.* **2006**; *31*: 1382-1392.

Zhou QY, Palmiter RD. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. *Cell.* **1995**; *83*: 1197-1209.

Zhuang X, Belluscio L, Hen R. G(olf)alpha mediates dopamine D1 receptor signaling. *J Neurosci.* **2000**; *20*: RC91.

Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S, Mikulis DJ. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* **1998**; *55*: 540-546.

Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry.* **2000**; *157*: 196-202.

Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* **1977**; *86*: 103-126.

Zucker M, Weizman A, Rehavi M. Repeated swim stress leads to down-regulation of vesicular monoamine transporter 2 in rat brain nucleus accumbens and striatum. *E Neuropsychopharmacology.* **2005**; *15*: 199-201.

Zuckerman L, Rehavi M, Nachman R, Weiner I. Immune activation during pregnancy leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* **2003**; *28*: 1778-1789.

Zuckerman L, Weiner I. Maternal immune activation leads to behavioral and pharmacological changes in the adult offspring. *J Psychiatr Res.* **2005**; *39*: 311-323.



Lexique



**Aboulie** : diminution ou disparition de la volonté, avec un ralentissement de l'activité intellectuelle et physique. L'aboulie ne s'accompagne d'aucune altération des capacités intellectuelles et s'inscrit dans un contexte qualifié d'inhibition au cours duquel la fonction affective est diminuée alors que le sujet est lucide. L'aboulie se traduit par l'impossibilité ou la difficulté de prendre des décisions et en général, par la lenteur des gestes.

**Alogie** : appauvrissement de la pensée perceptible à travers le discours et le langage. L'alogie peut se traduire par des réponses courtes et concrètes aux questions posées et par une réduction quantitative du discours spontané (pauvreté de discours). Parfois le discours est quantitativement adéquat mais il contient peu d'informations car il est trop concret ou trop abstrait ou encore stéréotypé (pauvreté du contenu dans le discours).

**Anhédonie** : insensibilité au plaisir.

**Apathie** : caractère d'une personne indifférente à l'émotion et aux désirs. Il s'agit d'une sorte d'indolence, d'inertie, due à un état physique ou psychologique provoqué par une pathologie.

**Automatisme mental** : ensemble d'hallucinations dans lesquelles une personne est persuadée que quelqu'un ou quelque chose s'est emparé de sa conscience ou guide ses actes. On peut distinguer deux formes principales d'automatisme mental :

- un automatisme mental mineur qui se limite essentiellement à la pensée : des pensées perçues comme étrangères envahissent la conscience, ou des souvenirs défilent, d'une façon qui semble échapper totalement à la volonté.
- un automatisme mental majeur, nettement plus grave, se caractérise par diverses hallucinations psychiques (intuitions, révélations, injonctions) et psychomotrices (monologues rimés), par des hallucinations auditives (voix épisodiques, reproches), ainsi que par l'impression angoissante de dépossession du comportement.

**Bouffée délirante** : épisode psychotique et transitoire caractérisé par un délire à thèmes polymorphes, souvent accompagné de troubles hallucinatoires multiples, survenant brusquement chez un sujet jusque-là indemne de troubles psychiques et disparaissant spontanément au bout de deux à trois semaines sans laisser de séquelles.

**Catatonie** : attitude se caractérisant par une inertie et un négativisme. La catatonie s'accompagne plus rarement d'actes paradoxaux, de gestes et de paroles bizarres, avec exagération de certains automatismes consistant en une répétition continue des mêmes tics, mêmes gestes et mots.

**Crise comitiale tonico-clonique** : crise épileptique généralisée avec perte de conscience. Pendant la phase tonique, le sujet présente des contractions intenses et généralisées des muscles des membres, du rachis et du thorax. Pendant la phase clonique, le sujet présente des secousses musculaires brusques, synchrones, rapprochées puis espacées.

**Densité post-synaptique** : épaissement, visible en microscopie électronique, de la membrane du neurone postsynaptique en regard d'une terminaison axonale. Des systèmes de réception et des canaux ioniques sont concentrés au niveau de cette région membranaire.

**Dépersonnalisation** : expérience prolongée ou récurrente d'un sentiment de détachement et d'une impression d'être devenu un observateur extérieur de son propre fonctionnement mental ou de son propre corps (par exemple, sentiment d'être dans un rêve).

**Déréalisation** : trouble morbide caractérisé par une impression d'irréalité des personnes et des choses présentes et par l'impossibilité d'évoquer l'image des personnes et des choses absentes.

**Dermatoglyphes** : dessins visibles à la surface de la paume des mains et de la plante des pieds ainsi que sur la pulpe des doigts. Ceux-ci sont constitués par les plis de la peau, les crêtes et les sillons du derme.

**Dyskinésie tardive** : effets indésirables de type neurologique induits par les NL. Le plus souvent, celles-ci sont bucco-faciales et se présentent sous la forme de mouvements répétitifs et incontrôlables, de mâchonnements et de protrusion de la langue. Plus rarement, ces mouvements intéressent d'autres groupes musculaires.

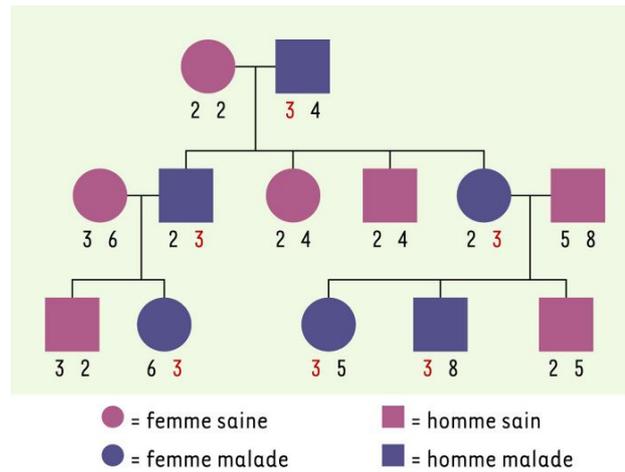
**Dysmorphophobie** : préoccupation ou obsession concernant un défaut imaginaire ou réel dans l'apparence, même si l'imperfection est légère (taches de rousseur, grand nez, peau marbrée, rides, acné, cicatrices).

**Echolalie** : stéréotypies verbales caractérisées par la répétition involontaire et dénuée de sens des derniers mots entendus par le malade.

**Emoussement affectif** : diminution de l'expression de la vie affective associée à une monotonie de l'expression émotionnelle.

**Enurésie** : miction involontaire, incontrôlable et complète traduisant la perte ou la non-acquisition du contrôle du sphincter urinaire.

**Etude de liaison génétique** : analyse du phénomène de liaison dans un échantillon de familles multigénérationnelles dont plusieurs membres sont affectés par la maladie. L'analyse inspecte la coségrégation des allèles d'un marqueur, dont on connaît la localisation sur un chromosome, avec le statut affecté ou non des membres de la famille (**Figure 52**). En observant la ségrégation d'un allèle d'un parent affecté vers sa progéniture, on peut identifier les locus chromosomiques chez les enfants affectés qui héritent d'un allèle particulier par rapport aux enfants non affectés. Le lod score est la mesure statistique de la liaison qui évalue le niveau d'évidence de la localisation du gène. Lorsque le lod score est jugé suffisamment élevé, on peut entreprendre la recherche moléculaire du ou des gènes de susceptibilité situé(s) dans l'entourage de ce marqueur.



**Figure 52 : Représentation fictive d'une transmission non indépendante d'un marqueur génétique et d'une maladie.**

Ce schéma montre que l'allèle 3 est transmis d'une génération à l'autre et coségrégé avec la maladie.

**Hallucinations :** perceptions sensorielles qui procurent la même sensation immédiate de réalité qu'une perception réelle et qui surviennent en l'absence de stimuli externes. Toute anomalie dans le système perceptif, qui fait prendre conscience d'objets et de leurs relations avec l'environnement en réponse à une stimulation des organes des sens, peut faire le lit de délires, d'hallucinations, d'illusions et de mésinterprétations de la réalité. De telles perceptions peuvent impliquer l'ensemble des systèmes sensoriels conduisant à des hallucinations :

- **auditives** : ces hallucinations sont les plus fréquentes. Le patient peut entendre des sons simples (notes de musique, bruits de cloches...) ou le plus souvent des voix. On parle alors d'hallucinations acoustico-verbales. Il s'agit d'une ou de plusieurs voix. La thématique des voix peut être en rapport avec un contenu délirant, souvent persécutif. Les voix peuvent commenter les actes (commentaire des actes) ou les pensées du patient. Elles peuvent converser entre elles et on parle alors d'hallucinations de conversation. Le patient prend souvent une attitude d'écoute, il peut converser avec ses voix (dialogue hallucinatoire), leur obéir (syndrome d'influence).
- **gustatives et olfactives** : ces hallucinations sont rares et entraînent un goût étrange ou des odeurs souvent désagréables en rapport avec la décomposition ou la putréfaction.
- **cénesthésiques** : ces hallucinations sont de nature très diverse et incluent des impressions de brûlures, de piqûres, des sensations de froid ou de chaud, de mouvements.
- **visuelles** : il s'agit de visions qui peuvent être élémentaires (vagues lueurs) ou complexes (panorama animé), et qui s'accompagnent d'euphorie, d'exaltation (délires mystiques et extatiques) ou de passion (délires érotiques ou érotomaniaques).

**Hypertélorisme** : malformation du crâne et du visage se caractérisant par un agrandissement de la petite aile du sphénoïde (os horizontal situé à l'intérieur du crâne, derrière les orbites, à sa partie moyenne), entraînant un agrandissement de la distance séparant les deux orbites contenant les yeux, et de la racine du nez.

**Incidence** : nombre de personnes qui ont contracté une maladie pendant une période donnée dans une population.

**Incurie** : indifférence et manque total de soin ou d'application dans l'exercice d'une fonction ou dans l'exécution d'une tâche.

**Langue plicaturée** : anomalie de la surface de la langue caractérisée par des sillons réguliers ou symétriques. Cette pathologie n'affecte ni la mastication ni la parole.

**Mégalomanie** : surestimation délirante de ses capacités personnelles qui peut s'exprimer sur les plans physiques, sociaux, intellectuels...

**Mutisme** : absence de l'usage de la parole dû généralement à un trouble des fonctions intellectuelles.

**Négativisme** : refus systématique de toute proposition. Le négativisme peut se manifester par de la passivité plus ou moins totale (refus de sortir ou de s'alimenter) et peut aussi se manifester par une opposition active (cris, coups etc...) cherchant à contrarier les attentes de l'autre lorsqu'elles ont été détectées.

**Néologisme** : création d'un mot nouveau soit à partir de sons, soit par fusion de mots ou de fragments de mots usuels.

**Polymorphisme allélique** : caractéristique d'une population où une portion d'ADN a une variation de séquence correspondant à plusieurs formes alléliques dont la plus fréquente ne dépasse pas plus d'une certaine fraction de la population totale, entre 95 ou 99 pour cent. On dit qu'un gène est polymorphe, s'il possède au moins deux allèles ayant une fréquence supérieure ou égale à 1%.

**Potentialisation à long-terme** : processus de renforcement persistant de l'efficacité d'une synapse dont l'amplitude de la réponse post-synaptique évoquée par un stimulus se trouve augmentée après une activation intense du neurone présynaptique. Il s'agit d'un modèle qui permet d'expliquer les mécanismes moléculaires impliqués dans les phénomènes de mémoire et d'apprentissage.

**Précession** : changement graduel d'orientation de l'axe de rotation d'un objet ou, de façon plus générale, d'un vecteur sous l'action de l'environnement. Ce phénomène est aisément observable avec une toupie mais tous les objets en rotation peuvent subir la précession. Lors de la précession, l'angle que fait l'axe de rotation ou le vecteur avec une direction donnée reste fixe. Le vecteur ou l'axe de rotation décrit au cours du temps un cône dont l'axe est la direction fixée.

**Pré-éclampsie** : syndrome général qui atteint 5% des femmes enceintes, classiquement au dernier trimestre de grossesse, et qui associe une hypertension artérielle, une protéinurie, des oedèmes, une hyperuricémie, une thrombopénie, et un retard de croissance *in utero*.

**Prévalence** : nombre de personnes atteintes d'une certaine maladie à un moment donné dans une population donnée.

**Schizophrasie** : type de langage caractérisé par une distorsion dans l'agencement des mots de la phrase bien que ceux-ci appartiennent au registre usuel.

**Spina bifida** : malformation localisée de la moelle épinière, de ses enveloppes et des vertèbres qui l'entourent. Ce terme désigne habituellement les formes où se produit, à travers la malformation osseuse, une hernie (myéломéningocèle) contenant du tissu nerveux (moelle et/ou racines) entraînant dès la naissance une paraplégie d'importance et de niveau variable. L'atteinte sphinctérienne et la présence d'autres malformations (hydrocéphalie fréquente) du système nerveux central s'ajoutent le plus souvent au tableau moteur.

**Symptômes extrapyramidaux** : effets secondaires de type neurologique dus au NL principalement typiques, pouvant être divisés en trois catégories :

- **dystonie** : trouble du tonus musculaire entraînant des attitudes anormales, des spasmes
- **syndrome pseudo-parkinsonien** : qui se caractérise par la présence de tremblement, d'une rigidité musculaire et d'une akinésie.
- **akatisie** : difficulté éprouvée par certains patients à rester assis ou allongés, immobiles

**Test d'inhibition du réflexe de sursaut** : inhibition de la réponse de sursaut provoquée par un son de forte intensité lorsque ce stimulus est précédé d'une exposition à un son d'intensité plus faible. Ce test permet d'appréhender les processus psychologiques et physiologiques impliqués dans le traitement et l'intégration des informations sensorimotrices.

**Test d'inhibition latente** : retard d'apprentissage d'une réponse conditionnée de type pavlovienne par la pré-exposition à un stimulus conditionnel seul. Pendant la phase de pré-exposition, l'animal apprend à ignorer le stimulus conditionnel ce qui conduit à différer l'apprentissage de la réponse conditionnée lors de l'association du stimulus conditionnel, devenu familier, avec un stimulus inconditionnel. Par exemple, lorsqu'un animal est exposé à un son suivi par un événement aversif, toute présentation ultérieure du son seul induira une réponse émotionnelle de type pavlovienne qui résulte du conditionnement de l'animal à ce son. En revanche, si l'animal est exposé plusieurs fois avant l'association de ce son avec le choc électrique, les présentations ultérieures du son n'induiront pas de réponse émotionnelle car le son étant devenu familier, l'apprentissage du conditionnement sera retardé.

**Troubles de la personnalité schizotypique** : la CIM-10 ne considère pas ce trouble comme une forme de trouble de la personnalité, mais plutôt comme un trouble s'apparentant à la schizophrénie, en raison de la fréquence accrue de schizophrénie chez les ascendants. La description clinique de ce trouble inclut des croyances bizarres ou des pensées magiques influençant le comportement, des idées de référence, des perceptions corporelles inhabituelles, une méfiance et une idéation persécutoire et une vie affective pauvre.

**TUNEL** : technique utilisée pour détecter les cellules en apoptose. Une des caractéristiques de l'apoptose repose sur le clivage de l'ADN par les endonucléases. Ce phénomène produit des fragments d'ADN double brin de faible poids moléculaire. Les extrémités de ces fragments peuvent être détectées par un marquage enzymatique des extrémités 3'OH libres avec des nucléotides modifiés par différents groupements (biotine, digoxine, fluorescéine).

**Vol de la pensée** : idée délirante que d'autres personnes ou forces ont enlevé les idées de son propre esprit.

**Volition** : capacité d'exécuter une action de façon volontaire.



Annexe

