

**Université de Lille Nord de France**

**Faculté de Médecine**

Année 2012

N° \_\_\_\_\_

**THESE**

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE NORD DE FRANCE

Discipline : Neurosciences

Présentée par

**Benjamin ROLLAND**

—  
**Mécanismes dopaminergiques  
des symptômes schizophréniques et  
nouvelles perspectives de modulation thérapeutique**

—  
Directeur de Thèse : Olivier Cottencin

**Soutenu le 1<sup>er</sup> octobre 2012**

**JURY**

Régis Bordet  
Pierre-Michel Llorca  
Joëlle Mikaleff  
Jack Foucher  
Olivier Cottencin

Examineur  
Rapporteur  
Rapporteur  
Président  
Directeur

## **Merci aux membres du jury qui ont accepté d'examiner ce travail**

### **A Madame le Docteur Joëlle MICALLEF-ROLL**

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté d'examiner ce travail, et vous remercie sincèrement de vos remarques et commentaires sur ce dernier.

### **A Monsieur le Professeur Pierre-Michel LLORCA**

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez pu siéger à ce jury et que vous ayez accepté d'examiner ce travail. Je vous suis reconnaissant des précieuses réflexions que vous m'avez prodiguées en vue de l'améliorer.

### **A Monsieur le Docteur Jack FOUCHER**

Je vous remercie très sincèrement d'avoir pu être présent à ce jury et j'attends avec impatience vos questions et commentaires sur mon travail.

### **A Monsieur le Professeur Régis BORDET**

Je suis très fier que vous ayez accepté d'être présent à ce jury de thèse et je vous remercie très profondément pour votre présence constante et votre écoute au cours de mon parcours, et notamment à certains moments plus compliqués que d'autres.

### **A Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN**

Le hasard (ou le destin) ont voulu que soyez présent à différentes étapes charnières de ma carrière. Aujourd'hui, je pense pouvoir dire que notre lien ne doit plus rien au hasard et je suis très heureux de vous savoir présent à mes côtés, pour ce travail comme pour le reste. Il est important pour moi de vous témoigner ici toute ma gratitude et ma fidélité.

## Aux collègues et amis qui m'ont aidé dans ce travail

**A Renaud JARDRI**, notre Etoile Polaire du Nord, qui luit sans artifice et nous montre le chemin. Je mesure bien tout ce que je te dois, et je te remercie infiniment de ton aide si précieuse et de ton soutien sans faille.

**A Kevin MARCHE**, tu as été en réalité le premier à m'initier à la pratique de la recherche. Merci infiniment pour tes conseils d' « ancien » et pour ton aide répétée à de nombreuses étapes de ce travail. Merci également pour ton amitié sans faille. Je suis heureux de ton avenir de « (singe) savant de Marseille ».

**A Ali AMAD**, ce travail m'a permis de mieux te connaître et de comprendre que tes idées (nombreuses) allaient bientôt compter à Lille. Je te remercie pour ton aide et tes conseils, et pour nos longues conversations très scientifiques sur les rats qui rient quand on les chatouille et les araignées cocaïnomanes.

## A mes précieux compagnons de route

**Vincent LAPREVOTE**, déjà loin mais encore si proche. Je ne suis pas sûr que j'écrierai ces remerciements si je ne t'avais pas connu.

**Pierre GEOFFROY**, encore loin mais déjà si proche. Heureusement que j'ai quelques années d'avance sur toi, sinon je serais sûrement jaloux...

**Dewi GUARDIA**, mon binôme d'addicto. J'ai beaucoup de chance d'avoir un collègue de ton niveau à mes côtés, et je te suis très reconnaissant de notre complicité au quotidien.

**Pierre GRANDGENEVRE**, c'est un peu en lien avec l'addiction que nous avons fait connaissance, et c'est un grand plaisir de te croiser désormais régulièrement dans le cadre du travail. Ça n'est que le début, je le sais, d'un mélange fécond entre amitié et travail.

**Héloïse BERNARD**, bien évidemment seule une marseillaise peut vraiment comprendre un marseillais. Mais je crois que ta sérénité, ta finesse et ton œil malicieux me sont aussi très précieux, en amitié comme au travail.

**A toute l'équipe du Laboratoire de Pharmacologie** pour l'ambiance qui y règne, et en particulier, pour leur amitié et leur soutien, à la « bande du 3<sup>e</sup> » : Julie, Jean-Christophe, Patrick, Claire, Bérangère, Camille, Charlotte...

Un grand merci à **Maïté CHABEAU**, notre wonder-secrétaire d'addictologie, pour son aide et sa débrouillardise au quotidien.

A tous mes amis, ma famille et mes proches



## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>PARTIE THEORIQUE</b> .....	<b>10</b>
I]  PRINCIPAUX SYMPTOMES DE LA SCHIZOPHRENIE .....	11
I.1) <i>Symptomes Cognitifs</i> .....	11
I.2) <i>Symptômes Négatifs</i> .....	14
I.3) <i>Symptômes Positifs</i> .....	15
II]  PLACE DE LA DOPAMINE DANS LA SCHIZOPHRENIE .....	17
II.1) <i>Naissance de l'hypothese dopaminergique</i> .....	17
II.2) <i>Antipsychotiques atypiques et role du noyau accumbens</i> .....	19
II.3) <i>Approche transnosographique et modelisation animale</i> .....	22
II.4) <i>La theorie dopaminergique: questions actuelles</i> .....	26
III]  APPROCHE DIACHRONIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE .....	33
III.1) <i>La schizophrénie : un processus évolutif</i> .....	34
III.2) <i>Aspsec neurodégénératifs et neurodéveloppementaux</i> .....	38
III.3) <i>Modélisation animale et stratégies de « disease-modifying »</i> .....	43
IV]  LES RECEPTEURS PPARS : INTERET DANS LA SCHIZOPHRENIE.....	48
IV.1) <i>Les PPARs et leurs fonctions cellulaires</i> .....	48
IV.2) <i>Interet des recepteurs ppars dans la schizophrenie</i> .....	52
<b>ETUDE 1</b> .....	<b>55</b>
I]  OBJECTIFS .....	56
II]  METHODES.....	57
III]  RESULTATS .....	64
III.1) <i>Effet immediat de l'injection de kaïnate</i> .....	64
III.2) <i>Scores de PPI a JPN35</i> .....	64
III.3) <i>Scores de PPI a JPN56</i> .....	66
IV]  DISCUSSION .....	68
IV.1) <i>Effets du kaïnate sur le ppi a jpn56</i> .....	68
IV.2) <i>Action du fénofibrate sur l'effet du kaïnate</i> .....	69
IV.3) <i>Mécanismes d'action potentiels du fénofibrate</i> .....	70
IV.4) <i>Perspectives</i> .....	75

<b>ETUDE 2 .....</b>	<b>78</b>
I] OBJECTIF .....	79
II] MATERIEL ET METHODES .....	82
II.1) <i>Participants</i> .....	82
II.2] <i>Procédure d'IRM</i> .....	82
II.3) <i>Pré-traitement des données</i> .....	83
II.4) <i>Détermination de la zone d'intérêt</i> .....	84
II.5) <i>Traitement des données</i> .....	85
II] RESULTATS .....	86
III.1) <i>Résultats de l'analyse multiple par General Linear Model</i> .....	86
III.2) <i>Résultats de l'ANCOVA portant sur les groupes HA-HAV</i> .....	87
IV] DISCUSSION .....	93
IV.1) <i>Connectivité fonctionnelle globale du NACC</i> .....	93
IV.2) <i>Connectivité spécifique du NAcc dans le groupe HAV</i> .....	95
IV.3) <i>Connectivité spécifique du NAcc dans le groupe HA</i> .....	99
IV.4) <i>Implications des résultats sur la place de la voie Mésolimbique</i> .....	102
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>120</b>

# ***Introduction***

---

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique complexe dont l'expression symptomatique se caractérise par une grande hétérogénéité, à la fois entre les individus atteints, mais aussi chez un même individu à différents moments de la maladie. Certains types de symptômes, notamment les symptômes positifs – i.e. délires et hallucinations, ont une évolution et une présentation clinique tout à fait différentes d'autres types de symptômes. Cette mosaïque sémiologique a toujours constitué un écueil scientifique important à la compréhension neurobiologique de la schizophrénie, au point que certains auteurs aient proposé de scinder cette maladie en un certain nombre de sous-ensembles cliniques distincts, ou aient même contesté la pertinence nosographique du concept de schizophrénie.

Les modèles étiopathogéniques actuels tentent de dépasser cette controverse et proposent un véritable changement d'échelle temporelle dans l'approche conceptuelle de la maladie. Alors que les processus biologiques sous-jacents à la schizophrénie étaient autrefois appréhendés dans une optique purement symptomatique, et donc dans l'immédiateté de leur expression clinique, la compréhension des troubles fait aujourd'hui l'objet d'une approche plus dynamique, au sein de laquelle chaque phase de la maladie vient s'emboîter avec les précédentes pour former une trajectoire globale dont la logique évolutive est davantage porteuse de sens, sur le plan scientifique, que l'analyse de chaque phase considérée isolément.



Ainsi, même si la schizophrénie est généralement caractérisée par un début, associé à l'apparition des premiers symptômes, il apparaît que de processus neurobiologiques bien plus précoces étaient déjà à l'œuvre avant ce moment.

# ***Partie Théorique***

---

## I] PRINCIPAUX SYMPTOMES DE LA SCHIZOPHRENIE

La schizophrénie se caractérise par une symptomatologie hétérogène, que l'on regroupe aujourd'hui en trois principaux types de symptômes : les symptômes « cognitifs », les symptômes « négatifs », et les symptômes « positifs » (van Os et Kapur, 2009).

### I.1) SYMPTOMES COGNITIFS

L'étymologie même du terme de schizophrénie, de *σχίζειν* et *φρήν* (littéralement « fractionnement de l'esprit »), renvoie à une notion de trouble cognitif. En clinique, les symptômes cognitifs font d'abord référence aux troubles du cours de la pensée, du raisonnement logique et de l'attention (van Os et Kapur, 2009). Ils correspondent également à la notion clinique de dissociation (Bob et Mashour, 2011).

Sur un plan neuropsychologique, les anomalies classées au sein des troubles cognitifs de schizophrénie concernent surtout l'atteinte des fonctions exécutives, dans la mesure où les dysfonctions observées chez les patients se situent au niveau de la mémoire de travail (Cannon *et al.*, 2005), de la fluence verbale (Allen *et al.*, 1993), de la planification des

tâches, de l'organisation du discours, de la pensée et du comportement (Wilmsmeier *et al.*, 2010).

Ainsi, ces troubles sont l'expression d'une atteinte du cortex préfrontal, notamment du cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL), zone particulièrement impliquée dans les fonctions exécutives (Barch et Ceaser, 2012). Des données de neuroimagerie semblent valider l'implication du CPF DL dans la schizophrénie. En étude morphologique, il a été montré que les patients atteints de schizophrénie présentaient une perte de substance grise au niveau du CPF DL, avec la présence anormalement élevées de neurones immatures au sein de la substance blanche avoisinante (Yang *et al.*, 2011). Par ailleurs, en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), le CPF DL est hypoactivé chez les sujets atteints de schizophrénie lors de tâches de mémoire de travail, comme l'ont montré des données anciennes (Weinberger *et al.*, 1986) mais récemment confirmées (Callicott *et al.*, 2003 ; Woodward *et al.*, 2009). Cette hypoactivation serait en partie liée à des facteurs de prédisposition génétique (Walton *et al.*, 2012). Par ailleurs, il a été montré que le niveau d'activation de la partie caudale du CPF DL était négativement corrélé à l'intensité des symptômes de désorganisation psychique (Barbalat *et al.*, 2009).

D'autres structures nerveuses ont été impliquées dans la survenue des symptômes cognitifs, notamment certaines structures extra-cérébrales comme le cervelet (Picard *et al.*, 2008), mais aussi des zones non corticales comme le striatum (Simpson *et al.*, 2010), qui est une structure très impliquée dans les hypothèses de survenue des symptômes positifs.

Au niveau psychopharmacologique, les mécanismes supposés être en lien avec les troubles cognitifs sont assez peu connus. Les modèles dopaminergiques de schizophrénie mettent en avant un phénomène d'hypodopaminergie préfrontale (Knable et Weinberger, 1997). Ces théories sont supportées par la découverte que les récepteurs dopaminergiques D1 étaient sous-exprimés au niveau de cette zone du cortex (Okubo *et al.*, 1997) et que les agonistes aux récepteurs D1 semblent activer le cortex préfrontal (Mu *et al.*, 2007). Toutefois, la dopamine n'est pas le seul neuromédiateur ayant été impliqué dans la survenue des dysfonctionnements préfrontaux de la schizophrénie. Le blocage des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) du glutamate entraîne des troubles cognitifs et des déficits préfrontaux proches de ceux observés dans la schizophrénie (Moghaddam et Javitt, 2011). De même, des anomalies du système frontal de neurotransmission du GABA seraient en lien avec les symptômes cognitifs dans la schizophrénie (Lewis *et al.*, 1999), en particulier au niveau du CPFDL (Dean *et al.*, 1999). Enfin, les différents systèmes de neurotransmission semblent se réguler les uns les autres. Par exemple, il a été montré, au niveau préfrontal, que le fonctionnement des récepteurs NMDA était modulé par plusieurs types de récepteurs à la dopamine, notamment les récepteurs D1 (Chen *et al.*, 2004) et D4 (Wang *et al.*, 2003).

Les recherches actuelles en matière de troubles s'orientent donc vers des modèles psychopharmacologiques complexes, intégrant l'hypothèse de phénomènes de perte d'équilibre au sein d'un réseau multiple de neurotransmission (Rolls *et al.*, 2008).

## I.2) SYMPTOMES NEGATIFS

Les symptômes dits « négatifs » de schizophrénie font référence aux dimensions de repli social, d'isolement et de froideur affective qui peuvent être présentes au cours de la maladie (van Os et Kapur, 2009). Bien que non systématiques, les symptômes négatifs sont très fréquents dans la schizophrénie puisqu'ils surviendraient dans 50 à 90% des premiers épisodes, et resteraient présents au long cours chez 20 à 40% des patients (Mäkinen *et al.*, 2008). La persistance de symptômes négatifs est associée à un pronostic plus péjoratif en termes d'autonomie personnelle (Chang *et al.*, 2011) et de qualité de vie (Galderisi *et al.*, 2012). Contrairement aux symptômes positifs, les symptômes négatifs sont beaucoup plus stables dans le temps (Eaton *et al.*, 1995), ce qui laisse penser qu'il s'agit de deux types de troubles au moins partiellement différents sur le plan neurobiologique.

En revanche, la présence de symptômes négatifs serait cliniquement et neurobiologiquement associée à celle des symptômes cognitifs, et ces deux catégories de symptômes partageraient une grande covariance sur l'impact en termes de qualité de vie au long cours (Milev *et al.*, 2005). De plus, des anomalies du cortex préfrontal expliqueraient également la survenue des symptômes négatifs (Wible *et al.*, 2001). Enfin, les hypothèses pharmacologiques avancées pour expliquer ces deux types de symptômes sont similaires, en particulier l'hypothèse d'une diminution de la transmission dopaminergique, comme cela sera détaillé plus loin. Pour toutes ces raisons, certains auteurs estiment que les anomalies affectives et sociales regroupées sous le terme de

symptômes négatifs constituent en réalité une forme particulière de déficit cognitif, différent de celui impliquant les fonctions exécutives, mais devant toutefois lui être rattaché sous la forme de l'appellation commune de « symptômes déficitaires » (Ekinci *et al.*, 2012).

### I.3) SYMPTOMES POSITIFS

Les symptômes dits « positifs » de schizophrénie font référence aux délires et aux hallucinations, symptômes qui surviennent souvent associés dans la schizophrénie (van Os et Kapur, 2009). Même si les symptômes positifs sont fréquents dans cette maladie, ils ne concernent qu'une partie des patients, regroupés au sein d'une sous-catégorie nosographique appelée « schizophrénie paranoïde » (American Psychiatric Association., 2000). Par ailleurs, l'état associant hallucinations et délires, souvent appelé « état psychotique » (Gaebel et Zielasek, 2009), n'est pas pathognomonique de la schizophrénie et peut se rencontrer dans d'autres pathologies psychiatriques, comme les troubles bipolaires ou certaines dépressions mélancoliques (Tamminga et Davis, 2007). On trouve également des états psychotiques dans de nombreuses pathologies neurologiques, le plus souvent neurodégénératives (Iglewicz *et al.*, 2011), ou bien après l'intoxication avec des drogues dites hallucinogènes ou psychotomimétiques (Paparelli *et al.*, 2011). Il existe toutefois des subtilités cliniques entre ces différents états psychotiques (Caton *et al.*, 2005), et les contours nosologiques du concept de psychose restent aujourd'hui encore assez nébuleux (Gaebel et Zielasek, 2009).

Les méthodes contemporaines de neuroimagerie ont permis d'explorer plus en détails les anomalies à la fois structurelles et fonctionnelles sous-jacentes aux symptômes positifs. Les symptômes positifs ayant été les plus étudiés sont sans doute les hallucinations acoustico-verbales. Au niveau structurel, il a été montré que leur intensité était corrélée à l'importance de la perte de substance grise au niveau du Gyrus Temporal Supérieur, zone qui correspond aux aires du langage (Allen *et al.*, 2012). Au niveau fonctionnel, une récente méta-analyse portant sur des études « de capture » (c'est-à-dire comparant les activations cérébrales per-hallucinatoires vs. les activations extra-hallucinatoires chez un même sujet) a montré que la survenue d'hallucinations en état de repos se traduisait en IRMf par l'activation d'un réseau de structures impliquant l'Aire de Broca, le Cortex Insulaire Antérieur, le Gyrus Précentral, les Gyri Temporaux Médians et Inférieurs, le Lobule Pariétal Inférieur et la Région Parahippocampique (Jardri *et al.*, 2011). Il est à noter que les Noyaux Gris Centraux, en particulier le Striatum, n'apparaissent pas dans cette méta-analyse comme des zones retrouvées associées aux hallucinations acoustico-verbales dans cet article, même si les auteurs soulignent que la technique employée peut être par elle-même à l'origine d'une non-détection de ces structures. L'articulation de ces données avec les principales hypothèses pharmacologiques des symptômes positifs est discutée dans le chapitre II.



## II] PLACE DE LA DOPAMINE DANS LA SCHIZOPHRENIE

### II.1) NAISSANCE DE L'HYPOTHESE DOPAMINERGIQUE

Dès 1952, deux équipes parisiennes, respectivement au Val de Grâce et à l'Hôpital Saint-Anne, travaillent séparément sur les possibles applications psychiatriques de la chlorpromazine, molécule utilisée jusque-là comme anesthésique (López-Muñoz *et al.*, 2005). En 1954, Jean DELAY et Pierre DENIKER, l'équipe de Saint-Anne, sont les premiers à rapporter l'effet de la chlorpromazine sur les délires schizophréniques (Delay et Deniker, 1955). Ils décrivent en même temps l'effet « neuroleptique » de ces traitements, c'est-à-dire l'ensemble d'effets extra-pyramidaux qui ont longtemps été considérés comme le reflet périphérique d'une action centrale ciblant les symptômes schizophréniques (López-Muñoz *et al.*, 2005). La ou les cibles pharmacologiques des neuroleptiques n'étaient pas connues à cette époque. Dans les années qui ont suivi leur découverte, des théories sérotoninergiques plus ou moins contradictoires ont été successivement proposées (Rolland et Bordet, 2012). Ces théories étaient en rapport avec la découverte à peu près concomitante des propriétés sérotoninergiques du diétylamide de l'acide lysergique ou LSD (*LysergSäureDiethylamid*), drogue hallucinogène de synthèse (Baumeister et Hawkins, 2004). Elles n'ont eu que peu de développements à l'époque, et ont été rapidement supplantées par les théories dopaminergiques (Rolland et Bordet, 2012).

A la fin des années 1950, l'équipe du suédois CARLSSON découvre que la dopamine, jusque-là considérée comme un précurseur de la noradrénaline, est en réalité un neurotransmetteur à part entière du système nerveux central, et que les noyaux gris centraux constituent la zone du cerveau recevant la plus grande partie des fibres dopaminergiques (Anden *et al.*, 1964). Il est montré par ailleurs que la dopamine est impliquée dans la survenue des symptômes extrapyramidaux observés dans la maladie de Parkinson et induits par les traitements neuroleptiques (Carlsson, 1964). Ces découvertes firent suggérer que l'action clinique des neuroleptiques était due à un blocage des récepteurs dopaminergiques. Van ROSSUM formule en 1966 cette « hypothèse dopaminergique » et propose que les délires et hallucinations schizophréniques soient la traduction d'une hyperfonction du système dopaminergique (van Rossum, 1966). Dans les années 1970, cette hypothèse vient trouver une validation supplémentaire après les travaux de Philip SEEMAN qui confirment que les récepteurs cérébraux de la dopamine sont bien la cible des neuroleptiques (Seeman *et al.*, 1975), que l'effet clinique de ces derniers est proportionnel à leur fixation au niveau des récepteurs dopaminergiques (Seeman *et al.*, 1975), et par ailleurs que les anomalies dopaminergiques de la schizophrénie semblent se produire à un niveau présynaptique (Seeman and Lee, 1975).

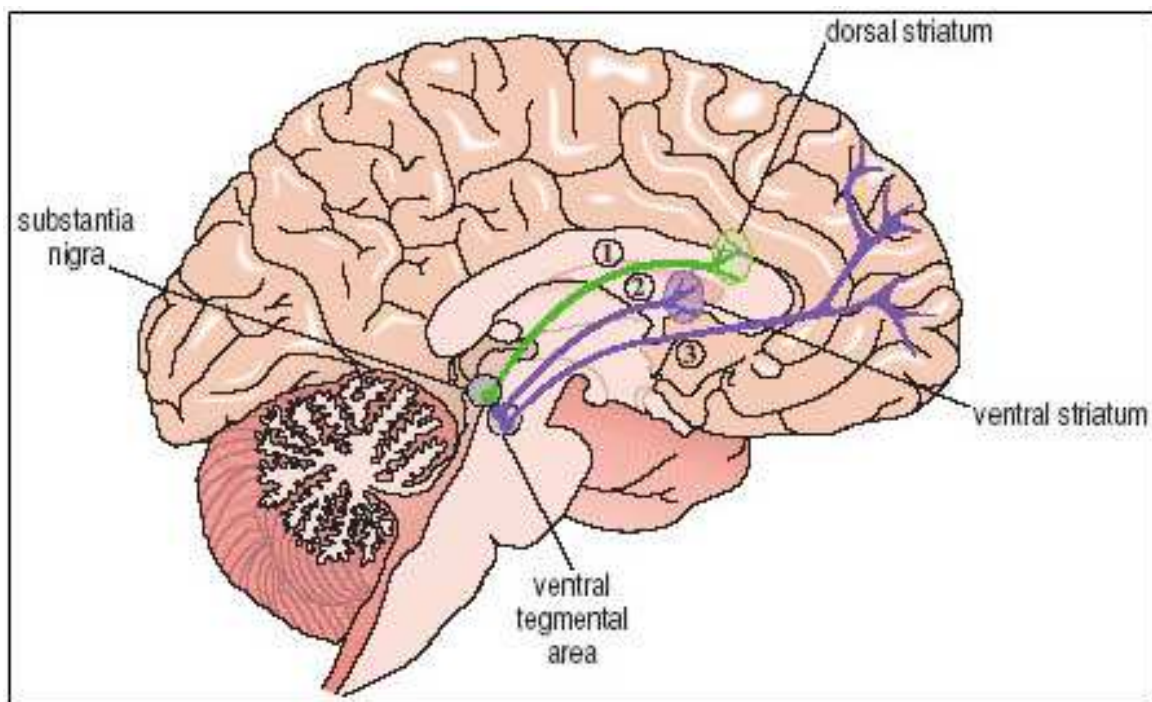
## II.2) ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ET ROLE DU NOYAU ACCUMBENS

A peu près à la même époque que les travaux de SEEMAN est découvert l'effet thérapeutique d'une nouvelle molécule, la clozapine. Cette molécule présentait un profil pharmacologique rapidement considéré comme « atypique », dans la mesure où elle agit sur les symptômes positifs de schizophrénie (Rodová *et al.*, 1973), mais sans entraîner les effets « neuroleptiques » habituels des produits apparentés à la chlorpromazine (Matz *et al.*, 1974). Très rapidement, il est montré chez le rat que la clozapine et l'halopéridol, un neuroleptique proche de la chlorpromazine, agissent de manière différente sur deux « structures » dopaminergiques anatomiquement séparées, l'une située dans le striatum, et l'autre au niveau limbique (Wilk *et al.*, 1975).

On propose alors qu'il existe au moins deux voies dopaminergiques distinctes, l'une impliquée dans les symptômes délirants de schizophrénie, et l'autre impliquée dans les effets secondaires des neuroleptiques et la maladie de Parkinson. Par la suite, on fait l'hypothèse que la structure ciblée conjointement par la clozapine et les neuroleptiques « classiques » est le *Nucleus Accumbens* (NAcc) (Costall et Naylor, 1976), structure dite « paralimbique » appartenant au striatum ventral et découverte quelques années auparavant (Koikegami *et al.*, 1967). Il était alors déjà connu que les corps cellulaires des neurones dopaminergiques étaient tous situés au niveau de deux noyaux accolés du tronc cérébral : la *Substantia Nigra – pars compacta* (SNc) et l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) (Hanaway *et al.*, 1971). Les axones dopaminergiques issus de la SNc viennent se projeter au niveau du Striatum Dorsal et de la partie la plus supérieure du Striatum Ventral, pour former la voie dopaminergique nigro-striée, tandis que ceux de l'ATV forment deux voies

partant respectivement vers le système limbique (voie mésolimbique) et vers le cortex, en particulier le cortex préfrontal (voie mésocorticale) (Perez-Costas *et al.*, 2010). Ainsi, dans la deuxième moitié des années 1970 naît l'hypothèse que la voie mésolimbique issue de l'ATV et dirigée vers le NAcc est responsable, par son hyperfonctionnement, des symptômes positifs, tandis que la voie nigrostriée, lorsqu'elle est bloquée par les neuroleptiques, entraîne l'apparition de symptômes extrapyramidaux (Howes et Kapur, 2009).

#### Schéma illustrant les voies dopaminergiques intracérébrales (en anglais)



- 1 : VOIE NIGROSTRIEE (issue de la *Substantia Nigra – pars compacta*)
- 2 : VOIE MESOLIMBIQUE (issue de l'Aire Tegmentale Ventrale)
- 3 : VOIE MESOCORTICALE (issue de l'Aire Tegmentale Ventrale)

L'état des théories dopaminergiques de la schizophrénie dans les années 1980 était que les « neuroleptiques » ou antipsychotiques dits « classiques », bloquaient les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques de type D2, à la fois au niveau de la voie mésolimbique mais aussi au niveau de la voie nigrostriée, tandis que cette dernière n'était pas ciblée par l'action de la clozapine et des autres antipsychotiques dits « atypiques » alors en cours de développement (Howes et Kapur, 2009).

Dans les années 1990, les théories dopaminergiques se complexifient. Progressivement émerge l'hypothèse selon laquelle il pourrait exister un déficit de transmission dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale, lequel serait responsable des déficits préfrontaux en lien avec les symptômes négatifs de la maladie (Davis *et al.*, 1991). La schizophrénie commence donc à être perçue alors comme une maladie impliquant la dopamine de manière complexe, puisque certaines zones semblent surexposées à l'action de ce neurotransmetteur tandis que dans d'autres zones la dopamine est insuffisamment présente ; c'est ce que certains auteurs ont rétrospectivement appelé la « deuxième hypothèse dopaminergique » (Howes et Kapur, 2009).

Dans ce contexte, Herbert MELTZER développe une hypothèse pharmacologique tentant d'expliquer la différence entre antipsychotiques « atypiques » et « classiques ». Il constate que la clozapine est beaucoup plus affine pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-Hydroxy-Tryptamine-2 (5-HT<sub>2</sub>) que pour les récepteurs dopaminergiques D2, en particulier au niveau des zones corticales (Andree *et al.*, 1986 ; Matsubara et Meltzer, 1989). Il conclut que les antipsychotiques de la famille de la clozapine se caractérisent par un faible rapport d'affinité D2/5-HT<sub>2</sub> en comparaison avec les molécules apparentées à la chlorpromazine

(Meltzer, 1992). Dans les années qui suivent, il est proposé que le blocage des récepteurs 5-HT2 limite le blocage des récepteurs D2 au niveau nigro-strié, avec pour conséquence une diminution des effets extra-pyramidaux, mais aussi au niveau cortical, avec pour conséquence une augmentation de la transmission dopaminergique à ce niveau, et donc un effet favorable sur les symptômes négatifs (Schotte *et al.*, 1996). Toutefois, SEEMAN conteste cette théorie sérotoninergique de l'atypicité des nouvelles molécules, et propose une série d'arguments laissant envisager que c'est plutôt la rapidité de dissociation des récepteurs D2 et non l'affinité pour les récepteurs 5-HT2 qui caractérise les molécules de seconde génération (Seeman, 2002).

## II.3) APPROCHE TRANSNOSOGRAPHIQUE ET MODELISATION ANIMALE

### II.3.1) ANOMALIES COGNITIVES EN LIEN AVEC LA DOPAMINE ET AVEC LES SYMPTOMES POSITIFS

Sur le plan neurobiologique, la dopamine serait très impliquée dans la régulation des processus attentionnels et pré-attentionnels (Nieoullon, 2002). L'excès de transmission dopaminergique aboutit à des anomalies cognitives caractéristiques :

- une hyperexcitation psychomotrice (O'Neill et Shaw, 1999)
- une diminution de l'Inhibition Latente, processus attentionnel de filtrage des stimuli (Lubow et Moore, 1959).
- une diminution du Prepulse Inhibition (PPI), qui est également un processus de filtrage des stimuli, mais situé davantage à niveau pré-attentionnel (Swerdlow *et al.*, 1986).

On retrouve ces trois types d'anomalies chez les patients présentant des symptômes positifs de schizophrénie (Kilts, 2001), ce qui est en cohérence avec l'hypothèse dopaminergique des symptômes positifs (Seeman *et al.*, 2006). Mais ces anomalies sont également présentes dans d'autres types de troubles comportant un lien avec une augmentation de la transmission dopaminergique, tels que la Chorée de Huntington (Braff *et al.*, 2001) le Trouble Obsessionnel Compulsif (Ahmari *et al.*, 2012) ou certaines addictions (Stojanov *et al.*, 2003). Dans notre travail, nous nous focaliserons essentiellement sur le PPI, paramètre cognitif utilisé dans notre travail.

### II.3.2) DEFICIT DU PREPULSE INHIBITION (PPI)

Le PPI est un processus physiologique consistant en l'inhibition du réflexe de sursaut provoqué par un son (*Pulse*) lorsque ce son est immédiatement précédé d'un son de plus faible intensité (*Prepulse*) (Surhone *et al.*, 2010). Le PPI est un phénomène commun à tous les mammifères, et qui n'est pas sujet aux processus d'habituation retrouvés dans d'autres processus cognitifs (Abel *et al.*, 1998).

Le PPI est le résultat d'un processus de filtrage pré-attentionnel qui se trouve directement sous le contrôle inhibiteur de l'activité dopaminergique mésolimbique (Swerdlow, Braff, *et al.*, 1990 ; Swerdlow, Mansbach, *et al.*, 1990). La présence d'anomalies du PPI serait donc le reflet d'un état d'hyperréactivité de l'axe dopaminergique, lequel serait observé dans la schizophrénie mais aussi dans d'autres pathologies du système nerveux central impliquant la dopamine, et précédemment citées. Les anomalies du PPI sont donc aujourd'hui

considérées comme un « endophénotype » de troubles ayant tous en commun une hyperactivation ou une hypersensibilité de l'axe dopaminergique (Braff, 2010).

### II.3.3) MODELISATION ANIMALE ET APPROCHE TRANSNOSOGRAPHIQUE

L'induction d'une augmentation de la transmission dopaminergique chez l'animal permet d'induire les trois types d'anomalies décrites chez l'homme: hyperlocomotion (Helmeste et Seeman, 1982), déficit de l'Inhibition Latente (Weiner *et al.*, 1988), et déficit du PPI (Swerdlow, Mansbach, *et al.*, 1990). L'aspect dit « translationnel » de ce type de mécanismes pharmacologiques a ainsi permis de disposer de modèles animaux relatifs à la schizophrénie (van den Buuse *et al.*, 2003). En effet, les antipsychotiques corrigent les anomalies induites par une augmentation de la transmission dopaminergique, et cet effet correcteur est utilisé pour repérer le potentiel antipsychotique de nouvelles molécules (Castagné *et al.*, 2009).

L'hypothèse selon laquelle une hyperactivité dopaminergique serait le principal facteur aboutissant aux symptômes positifs de schizophrénie a amené certains auteurs à proposer que toute forme d'états psychotiques, quel qu'en soit l'origine, soient le fruit de cette même hyperdopaminergie. Il a été montré que les drogues dopaminergiques, en particulier les psychostimulants tels que l'amphétamine et la cocaïne, pouvait entraîner des états psychotiques proches des symptômes positifs de schizophrénie (Sekine *et al.*, 2001). Par ailleurs, comme indiqué précédemment, les psychostimulants entraînent des troubles attentionnels et pré-attentionnels similaires à ceux observés en association avec les symptômes positifs de schizophrénie, en particulier un déficit du PPI (Swerdlow,



Mansbach, *et al.*, 1990) et de l'inhibition latente (Weiner *et al.*, 1988). Ces troubles sont réversibles avec l'emploi des antipsychotiques (Kumari *et al.*, 1998). Pour toutes ces raisons, l'emploi d'amphétamine constitue l'un des principaux modèles de symptômes positifs de schizophrénie chez l'animal, et ce modèle est encore régulièrement utilisé actuellement pour tester l'effet antipsychotique de nouvelles molécules (Jones *et al.*, 2011). Philip SEEMAN fait l'hypothèse que tous les états psychotiques induits par les différentes classes de drogues hallucinogènes résultent de l'action de ces drogues sur les récepteurs D2, en provoquant le passage de ces récepteurs à un état hyperactivé qu'il appelle D2<sup>High</sup> (Seeman *et al.*, 2009).

En dépit de tous ces éléments, l'hypothèse selon laquelle une hyperdopaminergie mésolimbique serait le mécanisme des symptômes positifs de schizophrénie, voire de tous les tableaux psychotiques quelle qu'en soit l'origine, fait également face à de nombreux contre-arguments, dont certains sont apportés par les techniques d'investigation scientifique les plus récentes.

## II.4) LA THEORIE DOPAMINERGIQUE: QUESTIONS ACTUELLES

### II.4.1) DONNEES PSYCHOPHARMACOLOGIQUES

Comme on l'a vu, certains auteurs de premier plan font, aujourd'hui encore, l'hypothèse qu'une augmentation de la transmission dopaminergique mésolimbique est sous-jacente aux symptômes positifs de schizophrénie voire à tous les états de psychose. Toutefois, d'autres mécanismes pharmacologiques ont été impliqués dans les symptômes de schizophrénie paranoïde, ainsi que dans d'autres tableaux psychotiques. L'interaction de ces mécanismes alternatifs avec le système dopaminergique n'est pas encore clairement établie à l'heure actuelle.

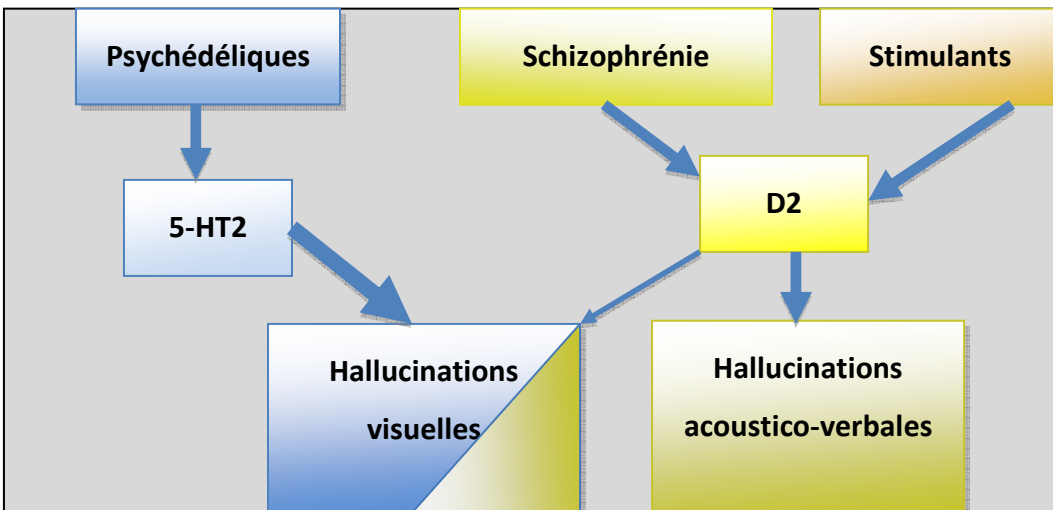
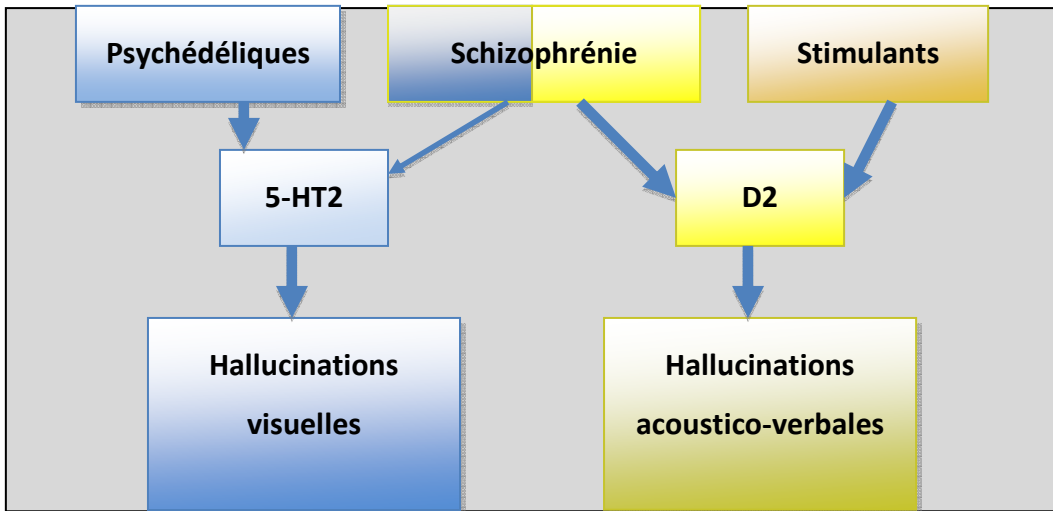
#### *a) Mécanismes sérotoninergiques*

Le principal mode d'action supposé des drogues dites psychédéliques, dont le chef de file est le LSD, serait une stimulation des récepteurs sérotoninergiques, en particulier des récepteurs de type 5-HT<sub>2</sub> (Cunningham et Appel, 1987). Or, les psychédéliques sont connus pour leurs propriétés hallucinatoires, et donnent par ailleurs des troubles non perceptifs de type intuitif avec un vécu mystique et une impression de fusion avec le monde extérieur (Geyer et Vollenweider, 2008). Dans la mesure où il n'a jamais été montré de connexions vraiment claires de ces mécanismes sérotoninergiques avec le système dopaminergique, il a donc été contesté que l'ensemble des tableaux hallucinatoires ou psychotiques soient le résultat systématique d'anomalies dopaminergiques (González-Maeso et Sealfon, 2009).

Par ailleurs, dans la mesure où les psychédéliques semblent entraîner des hallucinations de nature principalement visuelle, il a été avancé que les hallucinations visuelles puissent être

davantage liées à des mécanismes sérotoninergiques, tandis que les hallucinations acoustico-verbales seraient de nature dopaminergique (González-Maeso et Sealfon, 2009). Dans la schizophrénie, les hallucinations sont beaucoup plus souvent acoustico-verbales (Andreasen et Flaum, 1991). Toutefois, il existe aussi des hallucinations visuelles, surtout observées chez les sujets jeunes et dans les formes débutantes de schizophrénie (David *et al.*, 2011), ce qui pourrait laisser suggérer que les anomalies sérotoninergiques soient plus importantes au cours de ces phases (González-Maeso et Sealfon, 2009). Toutefois, à notre connaissance, il n'a jamais été montré d'anomalie sérotoninergique patente dans la schizophrénie, en particulier d'anomalies du système de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

Les données disponibles, mais aussi le manque de données sur ces sujets soulèvent donc des questions physiopathologiques encore très actuelles. En premier lieu, y a-t-il un parallèle entre le mode sensoriel de l'hallucination et le mécanisme pharmacologique impliqué (cf. schéma ci-dessous, cas n°1) ? Ou bien au contraire existe-t-il des mécanismes calqués sur la pathologie, à savoir dopaminergiques dans la schizophrénie – et ce quel que soit le mode sensoriel impliqué, et sérotoninergique avec les psychédéliques (cf. schéma ci-dessous, cas n°2) ?



**b) Mécanismes glutamatergiques**

La phencyclidine (PCP) est une drogue hallucinogène de synthèse, mise au point à la fin des années 1950 et utilisée comme anesthésique (Catenacci *et al.*, 1959). Une molécule dérivée, la kétamine, est synthétisée dans les années suivantes (Gjessing, 1968). Immédiatement, il est observé que ces molécules entraînent des troubles psychiatriques très proches de la schizophrénie, car réunissant des symptômes positifs avec délires et hallucinations, des symptômes négatifs avec retrait social, et des troubles cognitifs avec syndrome dissociatif (Cohen *et al.*, 1962). Cette classe de molécule a rapidement été appelée « anesthésiques dissociatifs ».

En 1985, on montre que ce type de drogues agissent en bloquant les récepteurs corticaux au glutamate de type NMDA (Thomson *et al.*, 1985). Cette découverte a ouvert le champ d'une alternative pharmacologique à l'hypothèse dopaminergique pour expliquer les symptômes de schizophrénie, non seulement les symptômes positifs mais aussi les symptômes négatifs et cognitifs. Cette hypothèse non-dopaminergique dans la schizophrénie est défendue notamment par l'équipe du chercheur Daniel JAVITT, qui estime que le système glutamatergique paraît pouvoir entraîner des symptômes schizophréniques en l'absence de sollicitation du système dopaminergique (Moghaddam et Javitt, 2011). Pourtant, il semble que les antipsychotiques, plus particulièrement les antipsychotiques atypiques, puissent corriger les anomalies comportementales induites par les antagonistes NMDA (Bakshi *et al.*, 1994 ; Amargós-Bosch *et al.*, 2006 ; Santana *et al.*, 2011). Il a été montré par ailleurs que la clozapine semblait agir directement sur un site de fixation du récepteur NDMA (Schwieler *et al.*, 2008).

Certains auteurs ont proposé qu'il puisse exister une forme d'équilibre complexe entre les 3 différents systèmes de neurotransmission impliqués dans la survenue de troubles

psychotiques, et que ces derniers puissent apparaître lorsque l'un des trois systèmes est perturbé par une molécule exogène ou bien par un processus physiopathologique interne comme la schizophrénie (Geyer et Vollenweider, 2008).

Sur un plan purement psychopharmacologique, il semble donc persister un certain nombre d'éléments encore mal connus quant à la place exacte que la transmission dopaminergique occupe dans la survenue des symptômes positifs de schizophrénie. L'implication de la dopamine dans tous les types de symptômes positifs, en particulier tous les types d'hallucinations, reste encore contestée aujourd'hui. C'est particulièrement le cas pour les hallucinations visuelles, pour lesquelles des mécanismes sérotoninergiques de type 5-HT<sub>2</sub> ont été envisagés. Par ailleurs, le rôle respectif de la dopamine et du glutamate, ainsi que les détails de leurs interactions respectives, sont encore mal connus.

#### **II.4.2) DONNEES ISSUES DE LA NEUROIMAGERIE**

En ce qui concerne les symptômes positifs, nous avons vu que les résultats d'IRMf peinaient à retrouver une association entre la survenue des hallucinations

acousticoverbales et l'activation du Striatum (Jardri *et al.*, 2011). En revanche, les premières études de neuroimagerie nucléaire réalisées dans la schizophrénie sont venues apporter des données dans le sens des travaux de CARLSSON et SEEMAN. Les différentes études en Tomographie par Emission de Positrons (TEP) ou en *Single-Photon Emission-Computed Tomography* (SPECT) ont retrouvé une hyperfonction dopaminergique présynaptique au niveau du striatum (Leysen *et al.*, 1993). Ce type d'anomalies est également observé chez des sujets présentant un premier épisode et vierges de tout traitement antipsychotique, ce qui semble permettre d'exclure que les résultats observés soient le fruit des traitements (Schmitt *et al.*, 2009). Une très récente méta-analyse confirme la présence d'une hyperdopaminergie striatale dans la schizophrénie, sans étudier plus précisément le lien avec la symptomatologie ni donner plus de précision sur la localisation striatale préférentielle de cette anomalie (Howes *et al.*, 2012).

Pourtant, des études, récentes également, remettent sérieusement en question l'origine mésolimbique des anomalies. Une étude en TEP a ainsi montré que c'était l'activité du Striatum Dorsal, et non celle du Striatum Ventral, qui était corrélée avec l'importance des symptômes positifs (Kegeles *et al.*, 2010). En IRMf, une étude récente ayant consisté en une Analyse en Composantes Indépendantes sur des enregistrements d'IRMf au repos de sujets atteints de schizophrénie paranoïde a observé que c'est également le Striatum Dorsal qui était associé à la présence de symptômes positifs, tandis l'activation du Striatum Ventral était quant à elle davantage associée à la survenue de symptômes négatifs (Sorg *et al.*, 2012).

Ainsi, sans remettre en question l'hypothèse dopaminergique proprement dite, cette série de résultats jette un doute sur l'origine mésolimbique des anomalies dopaminergiques en

lien avec les symptômes positifs. Les traitements de seconde génération sont, comme on l'a vu, censés n'agir que faiblement au niveau de la voie nigro-striée et du Striatum Dorsal, raison pour laquelle ils n'entraîneraient que peu d'effets extra-pyramidaux. Par ailleurs, dans une perspective transnosographique, ces données semblent en contradiction avec une étude de TEP plus ancienne qui montrait que l'apparition de symptômes psychotiques induits par la méthamphétamine, un psychostimulant favorisant l'action de la dopamine, était inversement corrélée à la concentration de transporteur de la dopamine au niveau du NAcc (Sekine *et al.*, 2001), ce qui semblait impliquer clairement le niveau d'activité dopaminergique dans cette structure. Le débat reste ouvert à l'heure actuelle.



### III] APPROCHE DIACHRONIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE

Lorsqu'il invente le terme de schizophrénie, Eugène BLEUER veut dépasser le concept kraepelinien de « démence précoce », lequel ne comprenait pas les troubles psychotiques de bon pronostic évolutif (Ellenberger, 2012). Pourtant, même s'il n'était probablement pas représentatif de la diversité clinique du champ des schizophrénies, le terme de « démence précoce » avait l'intérêt de mettre en lumière la maladie dans une perspective évolutive.

Aujourd'hui, on assiste à un retour en force des modèles longitudinaux de schizophrénie. Ce phénomène est dû en grande partie à un certain nombre de découvertes qui, au cours des dernières années, ont montré qu'au delà des symptômes cliniques proprement dit, la schizophrénie était caractérisée par une superposition d'anomalies qui possèdent leur rythme évolutif propre et doivent être analysées avec une approche séquentielle.

## III.1) LA SCHIZOPHRENIE : UN PROCESSUS EVOLUTIF

### III.1.1) PARTICULARITE DE L'AGE DE DEBUT

Si la symptomatologie de la schizophrénie est comme on l'a vu très hétérogène, il est généralement admis que l'une des caractéristiques fondamentales de la schizophrénie est que l'apparition de troubles survient au moment de l'adolescence ou bien dans les années qui suivent (Rajji *et al.*, 2009). Il existe toutefois des cas de débuts très précoces, dont certains dès l'enfance (Russell, 1994). Ces cas comportent cependant plusieurs particularités cliniques, notamment une très haute proportion d'hallucinations visuelles (David *et al.*, 2011). Par ailleurs, les schizophrénies à début précoces ont longtemps été considérées comme étant associées à une évolution plus péjorative, c'est-à-dire à un développement de troubles déficitaires plus importants (Amminger *et al.*, 2011). Cette notion est aujourd'hui remise en question par des études suggérant que chez ces patients, l'évolution péjorative ne serait pas liée à l'âge de début mais à un délai plus long entre le début des troubles et la mise en place du traitement (Schimmelmann *et al.*, 2007). Cette hypothèse s'inscrit dans les principales théories explicatives actuelles du processus schizophréniques, qui seront développées plus loin.

Il existe également des cas de schizophrénie à début tardif, au delà de 50 ans ou même de 65 ans selon les auteurs, mais cette entité clinique suscite beaucoup de controverses. Certains auteurs estiment qu'elle fait partie intégrante des troubles schizophréniques (Vahia *et al.*, 2010), et qu'elle pourrait représenter, selon les critères diagnostiques, jusqu'à un quart du total des cas de schizophrénie (Mitford *et al.*, 2010). Mais d'autres auteurs, au contraire, ont montré que les cas de schizophrénies à début tardif étaient fréquemment

associés à des anomalies organiques sous-jacentes, en particulier neuro-vasculaires, anomalies que l'on ne retrouve pas dans les formes du sujet jeune (Girard *et al.*, 2011). Enfin, certains soulignent l'existence de caractéristiques psychopathologiques spécifiques, lesquelles imposeraient de classer ces troubles au sein d'entités nosographiques distinctes mais n'ayant pas ou plus de statut officiel dans la nosographie internationale, comme la « paraphrénie » (Riecher-Rössler *et al.*, 1995), ou bien le concept français de « psychose hallucinatoire chronique » (Dubertret et Gorwood, 2001).

En conséquence, même si la plupart des premiers symptômes de schizophrénie apparaissent autour de 15-20 ans, il semble exister une répartition statistique importante de l'âge de début des troubles. Aucune étude épidémiologique n'a toutefois été réalisée, à notre connaissance, pour préciser si les formes de début aux âges extrêmes constituent une part importante ou au contraire marginale de la population de sujets souffrant de schizophrénie. Cette question est toutefois compliquée, en particulier en raison de l'hétérogénéité clinique des tableaux de schizophrénie. Les modes d'entrée bruyants, généralement riches en symptômes positifs, s'opposent à des formes d'entrée déficitaires, généralement beaucoup plus insidieuses. Il n'est pas sûr que ces deux types de modalités d'entrée dans la maladie partagent les mêmes caractéristiques épidémiologiques. Par ailleurs, le concept de « début » de maladie tend à devenir plus complexe à définir, dans la mesure où des données récentes indiquent qu'il existe un certain nombre d'anomalies cliniques ou infra-cliniques présentes bien avant le début des troubles, lequel est classiquement défini par le début de la prise en charge et le moment du diagnostic de la maladie.

### III.1.2) PRODROMES CLINIQUES ET PARACLIQUES

Jusqu'à une période assez récente, les premiers signes cliniques de schizophrénie étaient considérés comme inauguraux, faisant irruption chez un sujet « normal », « *comme un coup de tonnerre dans un ciel serein* », pour reprendre la métaphore de Valentin MAGNAN (Garrabé, 1997). Or, de nombreuses données cliniques et paracliniques sont venues contredire cette conception au cours des dernières années, en révélant que nombre de sujets qui allaient développer une schizophrénie présentaient des anomalies déjà présentes, bien que parfois imperceptibles. Bien qu'il semble exister une composante biologique forte dans cette trajectoire, il semble que des interventions précoces puissent en enrayer le cours, et influencer considérablement sur le pronostic de la maladie

Des travaux récents, en particulier ceux de l'équipe australienne de Philip McGORRY, ont montré que lorsqu'un ensemble de signes cliniques « *a minima* » — i.e. éléments schizotypiques ou épisodes psychotiques brefs — sont présents chez des sujets jeunes et ne réunissant pas encore les critères de schizophrénie, il existe un fort risque (de l'ordre de 40%) de transition vers la maladie dans l'année qui suit l'évaluation (Yung *et al.*, 2003). Ils montrent également qu'une intervention précoce chez ces individus à haut-risque, qu'elle soit psychothérapeutique ou pharmacothérapeutique, influe sur le taux de transition (McGorry *et al.*, 2002). McGORRY estime que cette phase pré-transitionnelle est une période charnière au cours de laquelle une prise en charge adaptée peut avoir un effet de modification du cours évolutif de la maladie ou effet « *disease-modifying* » (McGorry, 2011).

A côté des prodromes cliniques, on sait aujourd'hui que certains paramètres cognitifs sont anormaux avant la survenue clinique de la maladie. Il a par exemple été montré que les anomalies du PPI en lien avec l'axe dopaminergique, déjà connues chez les patients (cf. chapitre II), sont déjà présentes chez les sujets à haut-risque et s'aggravent après la transition (Ziermans *et al.*, 2012). Cet aspect évolutif a toutefois été également observé pour d'autres anomalies cognitives telles que la Mismatch Negativity (Atkinson *et al.*, 2012), qui est considérée comme sans rapport avec le fonctionnement l'axe dopaminergique (Leung *et al.*, 2010).

Sur le plan neurostructurel, un amincissement cortical multiple (cortex préfrontal, cingulaire antérieur, inféro-pariétal, parahippocampique, temporal supérieur, cingulaire postérieur, et insulaire) est retrouvé chez les sujets à haut-risque en comparaison avec les sujets normaux (Jung *et al.*, 2011). En revanche, les anomalies structurelles classiques observées chez les sujets ayant déjà développé une schizophrénie (diminution du volume de l'hippocampe gauche et des noyaux caudés) ne sont pas retrouvées chez les sujets à haut-risque (Velakoulis *et al.*, 2006 ; Hannan *et al.*, 2010).

## III.2) ASPECTS NEURODEGENERATIFS ET NEURODEVELOPPEMENTAUX

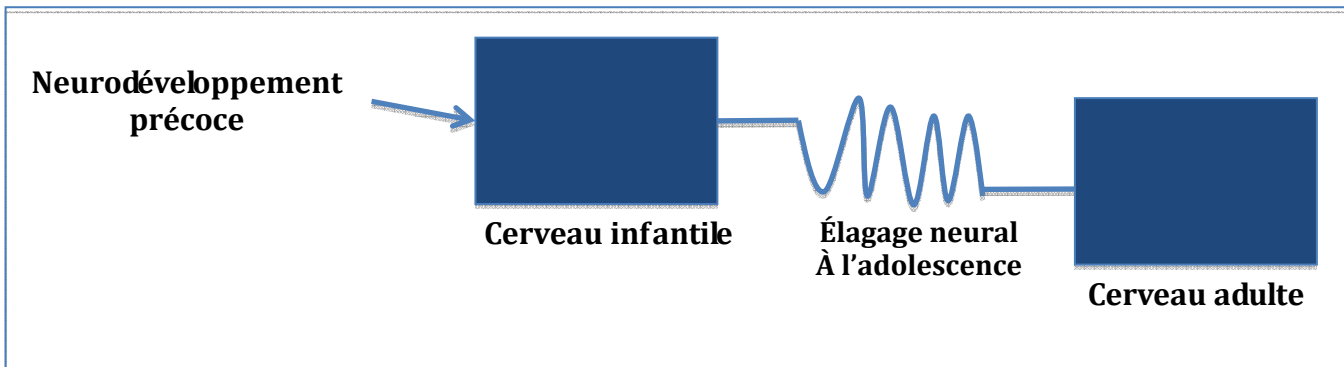
### III.2.1) LES DIFFERENTES THEORIES

Comme on l'a vu, il existe un phénomène de détérioration clinique et cognitive entourant l'entrée dans la maladie. Il semble que ces phénomènes de détérioration participent à la transition vers la psychose et puissent être en partie prévenus par une prise en charge précoce et adaptée. Le psychiatre Jeffrey LIEBERMAN a proposé que ces phénomènes soient la traduction d'une détérioration neuronale, et donc de processus neurodégénératifs (Lieberman, 1999). Une telle conception, lorsqu'elle a été formulée, s'opposait alors à l'hypothèse la plus en vogue à l'époque, laquelle considérait que la schizophrénie était une pathologie d'ordre essentiellement neurodéveloppemental. Cette hypothèse était apparue à la fin des années 1980, suite aux travaux de Daniel WEINBERGER, qui faisait le constat que des anomalies structurelles fixées étaient présentes dès la jeune enfance chez les sujets qui allaient secondairement développer une schizophrénie (Weinberger, 1987).

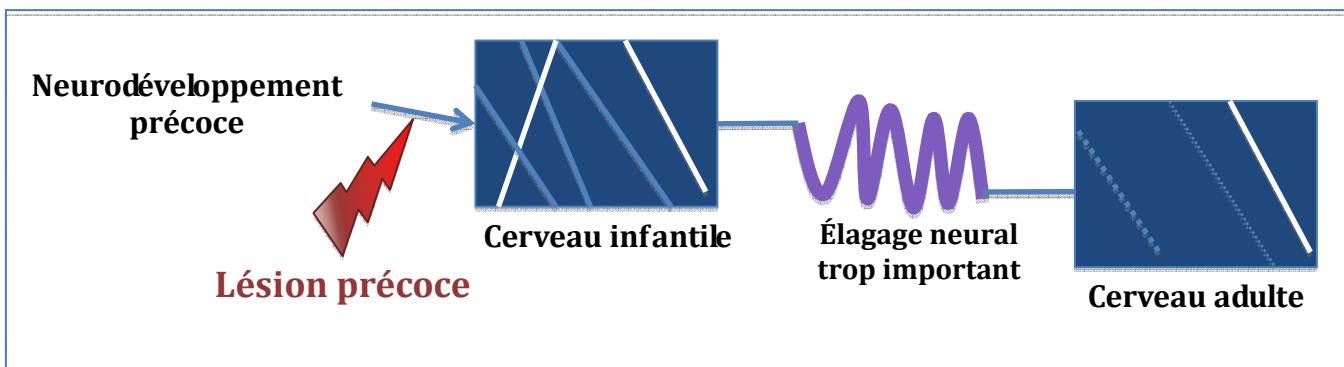
Depuis une quinzaine d'années, on constate qu'il existe des données à la fois cliniques, génétiques, cognitives et structurelles, apportant du crédit simultanément aux deux théories, neurodéveloppementale et neurodégénérative (Malaspina, 2006). Il a par conséquent été envisagé des modèles mixtes qui supposent que des phénomènes lésionnels se déroulant au moment de la naissance ou juste avant, puissent parasiter le neurodéveloppement d'une telle sorte que des anomalies structurelles précoces en résultent. Mais ces anomalies structurelles ne se révéleraient cliniquement qu'au moment

de la fin de la maturation cérébrale, c'est-à-dire à l'adolescence, lorsque survient le processus physiologique d'élagage synaptique et neuronal nécessaire à la formation du cerveau adulte, cet élagage étant alors supposé comme trop important (Keshavan *et al.*, 1994 ; McGlashan et Hoffman, 2000 ; Faludi et Mirnics, 2011).

### Neurodéveloppement normal



### Schizophrénie



#### **Schéma illustratif des modèles mixtes de schizophrénie**

Suite à une lésion précoce intervenant au moment du neurodéveloppement précoce, des anomalies structurelles fixées conduisent à une maturation préadolescence du cerveau qui se transforme en

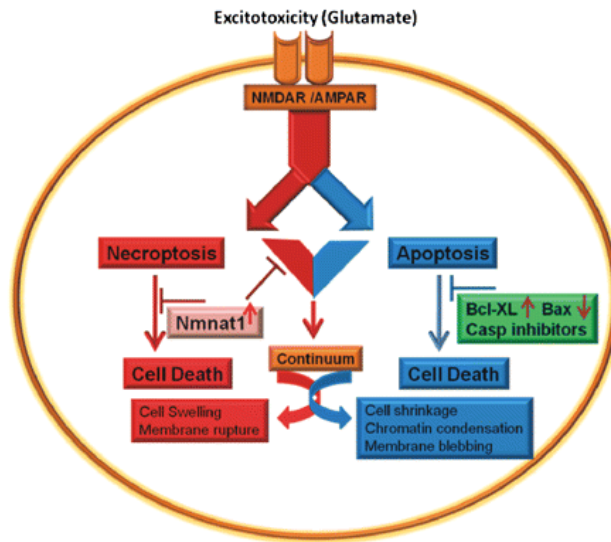
Il est fondamental de savoir par quel(s) mécanisme(s) étiopathogénique(s) pourrait survenir ce type de processus. Une piste importante, au cours des dernières années, a été celle de l'excitotoxicité glutamatergique et du stress oxydant.

### III.2.2) IMPLICATION DU GLUTAMATE ET DU STRESS OXYDANT

Bien que sa découverte soit de nature récente, la transmission glutamatergique constitue de loin la principale voie de communication excitatrice dans le cerveau (Meldrum, 2000). Par ailleurs, lorsque l'excitation neuronale induite par le glutamate dépasse un certain seuil, on constate des phénomènes de régression synaptique, voire d'apoptose ou même de nécrose au niveau des neurones d'aval ; ce phénomène a été nommé excitotoxicité (Roberts et Davies, 1987). Il est observé essentiellement par l'intermédiaire des récepteurs ionotropiques au glutamate : les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolopropionate (AMPA), et Kaïnate (KA) (Frandsen *et al.*, 1989).

L'excitotoxicité glutamatergique se produit par l'activation des récepteurs ionotropiques au glutamate qui favorisent l'entrée dans le cytosol d'ions calcium  $Ca^{2+}$  (Choi, 1985). Cet afflux de calcium dans la cellule entraînerait la production de radicaux libres de l'oxygène, lesquels favoriseraient la mise en branle des mécanismes apoptotiques voire entraîneraient la nécrose. (Martin *et al.*, 1998).





**Schéma en anglais illustrant les mécanismes de mort cellulaire par excitotoxicité glutamatergique**  
 Issu d'un article libre accès de *Proc Natl Acad Sci U S A* (Verghese *et al.*, 2011)

L'excitotoxicité serait un mécanisme neural permanent qui pourrait jouer un rôle physiologique en permettant en particulier au cerveau de contrôler voire de supprimer les réseaux neuronaux trop fortement stimulés (Farooqui *et al.*, 2008). Chez l'animal, il a été montré que l'excitotoxicité intervenait dans les processus physiologiques du neurodéveloppement (Uribe *et al.*, 2012). Il a donc été logiquement envisagé que ce mécanisme soit impliqué lors de l'élagage neural intervenant à l'adolescence, et soit aussi le mécanisme par lequel surviendraient certaines des anomalies observées durant la phase accompagnant le début des symptômes (Benes, 2000).

Cette hypothèse corrobore les nombreuses données qui ont pu être collectées ces dernières années sur la vulnérabilité des sujets souffrant de schizophrénie face au stress oxydant. Il a en effet été constaté que les cellules de patients atteints de schizophrénie étaient plus sensibles à l'effet d'agents oxydants, ce qui laisse suspecter une atteinte des mécanismes de régulation de la balance d'oxydo-réduction (Ramchand *et al.*, 1996). En effet, on a retrouvé, au cours de la phase de début de schizophrénie, des taux anormalement bas de superoxyde dismutase (Yamada *et al.*, 1997), et de glutathion peroxydase (Buckman *et al.*, 1987), deux enzymes intervenant dans la régulation du stress oxydant. Ces anomalies s'accompagnent de l'expression de nombreux marqueurs inflammatoires, en particulier d'interleukines et de prostaglandines, anomalies qui ne sont pas la conséquence des traitements antipsychotiques (Zhang *et al.*, 2004).

Actuellement, il est donc envisagé que des mécanismes de stress oxydant, au moins en partie liés à l'excitotoxicité glutamatergique, soient impliqués dans les phénomènes neurodégénératifs se déroulant dans la phase de transition vers la psychose de sujets à risque. Ces mécanismes s'accompagneraient d'un cortège de processus inflammatoires qui seraient la conséquence du processus initial, mais pourraient également faire le lit d'un véritable cercle vicieux dans la physiopathologie des troubles (Bitanhirwe et Woo, 2011). L'idée d'une intervention neuroprotectrice précoce, permettant la prévention de ces phénomènes morbides, découle logiquement de ces hypothèses (Bitanhirwe et Woo, 2011).

### III.3) MODELISATION ANIMALE ET STRATEGIES DE « DISEASE-MODIFYING »

#### III.3.1) MODELISATION ANIMALE PAR LESIONS NEONATALES EXCITOTOXIQUES

##### a) *Le modèle de LIPSKA*

L'émergence d'hypothèses mixtes de schizophrénie, associant des processus à la fois neurodéveloppementaux puis neurodégénératifs, a conduit à évaluer chez l'animal l'impact de lésions neurodéveloppementales précoces par excitotoxicité. C'est sous l'impulsion de l'équipe de Barbara LIPSKA et Daniel WEINBERGER que ces modèles ont pu être mis au point. Dans les années 1990, LIPSKA montre que la réalisation d'une lésion excitotoxique néonatale au niveau de l'hippocampe ventral chez le rat au 7<sup>e</sup> jour postnatal (JPN7) entraîne une série d'atteintes cérébrales qui n'apparaissent que chez l'animal adulte (JPN56). LIPSKA constate notamment la survenue d'une hyperdopaminergie mésolimbique corrigée par l'halopéridol, ainsi qu'une hypodopaminergie préfrontale (Lipska *et al.*, 1993). Elle montre ensuite que le terrain génétique de l'animal est important dans l'expression des anomalies, puisque certaines souches de rats ne développent pas les troubles observés avec d'autres (Lipska et Weinberger, 1995). L'âge auquel la lésion est réalisée est également très important pour l'apparition des anomalies, et il semble que les alentours de JPN7 soient un moment de vulnérabilité spécifique à ce type de lésion chez le rat (Wood *et al.*, 1997).

La réalisation d'une lésion de l'hippocampe ventral à JPN7 entraîne par ailleurs une hyperlocomotion et une altération du PPI similaires à ceux immédiatement induits par l'amphétamine, mais n'apparaissant qu'après la puberté (Sams-Dodd *et al.*, 1997). De plus,

les animaux présentent également des anomalies des comportements sociaux, avec en particulier beaucoup moins d'interactions avec leurs congénères (Sams-Dodd *et al.*, 1997). Chez l'animal adulte, les antipsychotiques, en utilisation chronique, permettent de corriger l'hyperlocomotion et les anomalies du PPI, mais pas le trouble des interactions sociales (Rueter *et al.*, 2004). Il a été montré enfin que les anomalies induites par la lésion mettent en jeu des mécanismes impliquant à la fois les récepteurs D2 et les récepteurs NMDA (Tseng *et al.*, 2007). En conséquence, le modèle de LIPSKA est considéré comme un modèle heuristique de schizophrénie, dans la mesure où il reproduit un certain nombre d'anomalies avec une séquence temporelle superposable à celle observée dans la schizophrénie, et des dysfonctions neurobiologiques superposable à ce qui est constaté chez les patients (Tseng *et al.*, 2009).

Toutefois, il a été montré que l'hippocampe ventral n'était pas la seule cible potentielle permettant d'induire un trouble neurodéveloppemental dont les conséquences sont observables à l'âge adulte. Une injection réalisée dans le thalamus induit également une perturbation du PPI à l'âge adulte, ce qui laisse suggérer que l'atteinte sous-jacente concerne davantage un réseau fonctionnel plutôt qu'une structure cérébrale en particulier (Wolf *et al.*, 2010). Même une injection systémique d'agent excitotoxique en intrapéritonéal peut entraîner des anomalies du PPI, mais pas d'hyperlocomotion à l'âge adulte (Howland *et al.*, 2004). De plus, des agents lésionnels non-excitotoxiques, en particulier des antimétabolites, sont capables d'induire des lésions retardées similaires, et dans ce cas la lésion est généralement réalisée en prénatal et pas à JPN7 (Elmer *et al.*, 2004).

### **b) Interventions pharmacologiques sur ces modèles**

En plus des antipsychotiques, de nombreux traitements correcteurs ont fait l'objet d'études sur le modèle de LIPSKA ou des modèles apparentés. C'est notamment le cas pour des modulateurs du récepteur NMDA tels que la glycine (Le Pen *et al.*, 2003) ou bien même les corticoïdes dans une perspective anti-inflammatoire (Enkel et Koch, 2009). Toutefois, dans toutes ces études, les traitements sont donnés à l'âge adulte. A notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'à présent évalué l'impact de traitements qui seraient administrés avant la puberté, dans une perspective de *disease-modifying* plus que de simple correction d'anomalies. Aucune étude, par ailleurs, n'a évalué l'action sur ces modèles de molécules spécifiquement destinées à corriger des anomalies du stress oxydant. Pourtant, sur un plan clinique, de telles molécules ont, comme on va le voir, déjà été testées.

#### **III.3.2) TRAITEMENTS « DISEASE-MODIFIERS » DEJA TESTES DANS LA SCHIZOPHRENIE**

Des molécules antioxydantes ont été testées chez des sujets souffrant de schizophrénie. L'équipe suisse de Kim DO a travaillé sur l'effet de la N-Acétyl-Cystéine, un précurseur du glutathion, dans la schizophrénie. En 2008, cette équipe a publié les résultats d'une étude en double aveugle comparant les effets de la N-Acétyl-Cystéine à 2g/j et d'un placebo sur le paramètre de *Mismatch Negativity* (MMN), mentionné au chapitre précédent (Lavoie *et al.*, 2008). L'étude retrouvait un effet significatif de la N-Acétyl-Cystéine sur la MMN mais pas sur la P300 qui est un autre paramètre électrophysiologique perturbé dans la schizophrénie (Morstyn *et al.*, 1983). Mais l'étude présentait également certaines limites, puisque l'échantillon était réduit (11 sujets testés), que le traitement était laissé peu de temps (60 jours), et que l'âge des sujets n'était pas un facteur contrôlé.

Un autre essai réalisé par la suite montrait que la même dose de N-Acétyl-Cystéine administrée pendant 24 semaines chez des patients présentant une schizophrénie paranoïde stabilisée permettait d'obtenir une réduction modérée du score de la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) évaluant les symptômes négatifs et de celui évaluant les symptômes généraux, mais pas du score PANSS mesurant les symptômes positifs (Berk *et al.*, 2008). Une autre équipe a évalué l'effet de la N-Acétyl-Cystéine sur des paramètres d'oxydo-réduction avec un modèle neurodéveloppemental de schizophrénie, mais il ne s'agissait pas du modèle lésionnel de LIPSKA (Radonjić *et al.*, 2010). Aucune étude animale mesurant l'effet de la N-Acétyl-Cystéine sur des paramètres cognitifs ou comportementaux n'a jamais été publiée à notre connaissance.

D'autres molécules antioxydantes ont fait l'objet d'une évaluation dans la schizophrénie. C'est le cas notamment de l'acide ascorbique, mais la seule étude disponible pour cette molécule est peu contributive car les paramètres cliniques évalués sont limités (simple échelle *Brief Psychiatric Rating Scale* - BPRS), le temps de traitement est très réduit (8 semaines), et l'âge des patients n'est également pas un facteur contrôlé (Dakhale *et al.*, 2005). Par ailleurs, certaines études ont évalué l'intérêt d'ajouter à l'alimentation des patients des acides gras de type  $\omega_3$ , connus pour leurs vertus antioxydantes (Patten *et al.*, 2012), mais une récente méta-analyse a conclu que ces produits n'apportaient aucune amélioration significative sur l'ensemble de la symptomatologie, et ces résultats ont été contrôlés pour l'âge et le sexe (Fusar-Poli et Berger, 2012).

L'intérêt d'autres types de molécules a été mentionné, par exemple les modulateurs des enzymes NOX qui participent à la production de radicaux libres dans le système nerveux central (Sorice *et al.*, 2012), ou bien l'*Insuline-like Growth Factor – 1* (IGF-1) qui pourrait inverser certains processus lésionnels (Bou Khalil, 2011). Ces molécules n'ont pas été testées en pratique. Nous avons choisi, pour notre part, de porter notre intérêt vers un autre type de cible pharmacologique susceptible de jouer un rôle de *disease modifier* dans la schizophrénie: les récepteurs PPARs.

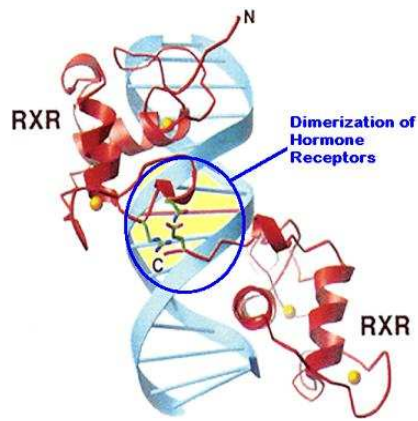
## IV] LES RECEPTEURS PPARS : INTERET DANS LA SCHIZOPHRENIE

### IV.1) LES PPARS ET LEURS FONCTIONS CELLULAIRES

#### IV.1.1) LA SUPERFAMILLE DES RECEPTEURS NUCLEAIRES

Les « Récepteurs Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes » ou *Peroxisome-Proliferator Activated Receptors* (PPARs) constituent un groupe de molécules appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires (Gronemeyer *et al.*, 2004). Les récepteurs nucléaires partagent une fonction commune qui est de se fixer sur l'ADN et de réguler l'expression du génome un fois activés (Laudet et Gronemeyer, 2001). La régulation de l'expression génique permet de moduler des fonctions cellulaires propres à chaque famille de récepteurs (Gronemeyer *et al.*, 2004). La fixation sur l'ADN nécessite une structure particulière, dite en doigt-de-zinc, ainsi qu'un processus de dimérisation qui se produit au moment de l'activation des récepteurs par des ligands endogènes ou exogènes (Laudet et Gronemeyer, 2001).





**Figure en anglais illustrant l'action d'un récepteur nucléaire**

Le récepteur est ici activé, dimérisé et fixé sur l'ADN par un motif en doigt-de-zinc

(Source Internet)

#### IV.1.2) ACTIONS DES RECEPTEURS PPARS

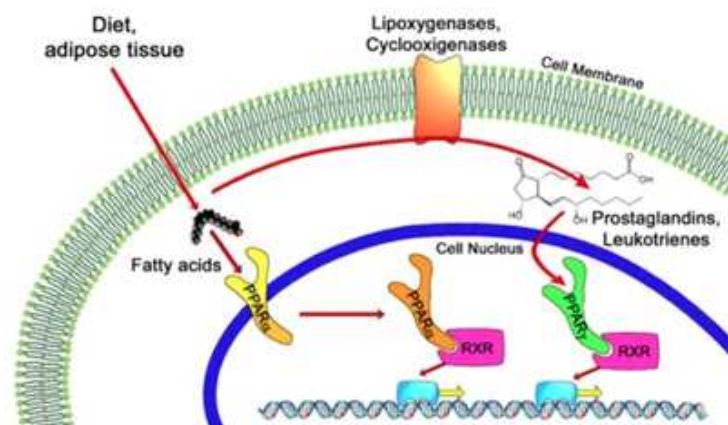
##### **a) Actions glucido-lipidiques**

Il existe trois sous-groupes connus de PPARs : les PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , et PPAR $\beta/\delta$  (Abbott, 2009). Ces différents sous-types ont tous la particularité d'être activés par des ligands endogènes de nature lipidique, tels que des acides gras ou bien certains de leurs dérivés oxydés (Cimini *et al.*, 2005). De nombreux gènes ciblés par la fixation des PPARs sur l'ADN appartiennent au métabolisme glucido-lipidique (Cimini *et al.*, 2005). Les PPARs, une fois activés, exercent un effet de régulation globale des grandes voies du métabolisme énergétique, et ainsi, les molécules dont ils contrôlent la présence dans l'organisme en sont les principaux ligands, ce qui aboutit à la création d'une boucle de rétrocontrôle contribuant à un mécanisme d'homéostasie métabolique (Bensinger et Tontonoz, 2008).

##### **b) Actions sur l'inflammation**

Dans les organismes pluricellulaires, les lipides n'ont pas qu'une simple fonction énergétique. Ils ont été utilisés très tôt au cours de l'évolution pour la transmission

d'informations entre cellules, et notamment pour tout ce qui concerne les processus de la réaction inflammatoire, dont beaucoup de médiateurs sont des lipides, des lipoprotéines, ou des lipides oxydés (Hazen et Chisolm, 2002). Or, certains PPARs sont également activés par ces médiateurs lipidiques de l'inflammation, et exercent une fonction de régulation de gènes impliqués dans la réaction inflammatoire mais aussi dans les processus intracellulaires qui peuvent en découler, en particulier les réactions programmées de mort cellulaire, apoptose et nécrose (Greig *et al.*, 2012). Les PPARs ont donc des fonctions de protection cellulaire (Bordet *et al.*, 2006).



**Schéma en anglais illustrant l'implication des récepteurs PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  dans la modulation de la réponse inflammatoire**

Les PPARs agissent aussi sur la balance d'oxydo-réduction des cellules, les radicaux libres constituant une forme spécifique d'inflammation et participant comme agents physiologiques de la réponse inflammatoire (Robinson *et al.*, 2004). Dès lors, quel peut être l'impact de ces différentes propriétés cellulaires sur le tissu nerveux et les pathologies du Système Nerveux Central et plus particulièrement dans le cas de la schizophrénie ?



## IV.2) INTERET DES RECEPTEURS PPARS DANS LA SCHIZOPHRENIE

### IV.2.1) EFFETS SUR LE STRESS OXYDANT ET L'EXCITOTOXICITE

Les récepteurs PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  sont largement exprimés dans les neurones (Moreno *et al.*, 2004). Ces deux sous-groupes de récepteurs ont montré des effets neuroprotecteurs prometteurs sur les pathologies inflammatoires du tissu nerveux (Bordet *et al.*, 2006). De plus, il a été observé chez l'animal que les mécanismes intracérébraux de stress oxydant pouvaient être réduits par l'utilisation d'agonistes PPAR $\alpha$  (Gelosa *et al.*, 2010) ou PPAR $\gamma$  (Collino *et al.*, 2006). Enfin, certains résultats expérimentaux ont montré que l'activation des récepteurs PPAR $\gamma$  permettait de protéger les neurones contre les effets excitotoxiques issus d'une stimulation du récepteur NMDA (Zhao *et al.*, 2006) ou bien du récepteur KA (Jeong *et al.*, 2011). Dans la mesure où l'hyperstimulation de certains récepteurs NMDA est un mécanisme envisagé pour expliquer les anomalies oxydatives observées dans la schizophrénie, l'une de nos hypothèses de travail est que l'action neuroprotectrice des récepteurs PPARs sur les neurones d'aval pourrait avoir une action de *disease-modifying* sur le cours évolutif de la schizophrénie.

Si l'on reprend l'idée selon laquelle les anomalies dopaminergiques observées au cours de cette maladie seraient la conséquence d'une organisation structurelle et fonctionnelle défailante de certains réseaux de neurotransmission, l'application précoce de traitements activant les récepteurs PPARs pourrait permettre de prévenir ou de diminuer la survenue d'anomalies de la dopamine menant aux symptômes positifs ou négatifs. Mais les PPARs

pourraient également avoir une action plus directe sur la transmission dopaminergique.

#### IV.2.2) EFFET DIRECT SUR LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE

Parce qu'elle affecte l'expression de larges parties du génome, l'activation des récepteurs nucléaires, et notamment des récepteurs PPARs, module également l'expression de protéines exprimées à la surface des cellules (Dadras *et al.*, 2001). Même si aucune donnée directe n'a été obtenue sur le sujet, il est possible que l'activation des récepteurs PPARs puisse influencer sur certaines molécules impliquées dans la neurotransmission. Des données indirectes existent sur la modulation que les PPARs seraient susceptibles d'exercer sur l'axe dopaminergique. D'abord, il a été montré que les souris *knock-out* au gène du récepteur PPAR $\alpha$  présentaient un nombre de neurones dopaminergiques nettement réduit au niveau de la *Substantia Nigra*, bien que la fonctionnalité de la voie nigro-striée demeure a priori intacte (Gonzalez-Aparicio *et al.*, 2011). Ceci peut laisser suggérer que les récepteurs PPAR $\alpha$  sont importants pour la croissance et la maturation des fibres dopaminergiques. Par ailleurs, il a été montré que ces mêmes PPAR $\alpha$  entraînaient une diminution de la libération de dopamine au niveau des fibres dopaminergiques présentes dans le NAcc (Melis *et al.*, 2010), les mêmes fibres qui ont été impliquées dans les symptômes positifs de schizophrénie.

Il pourrait donc être intéressant d'évaluer si certains activateurs de PPARS ont des effets de *disease-modifying* lorsqu'ils sont utilisés avant la survenue des troubles, ou bien même des effets antipsychotiques propres lorsqu'ils sont utilisés après le début des troubles. En premier lieu, nous avons voulu évaluer cette hypothèse sur un modèle animal, ce qui est l'objet de notre étude I.



# ***Etude 1***

---

## I] OBJECTIFS

Dans un premier temps, nous souhaitons observer si, chez l'animal, l'activation précoce des récepteurs PPARs permet de modifier l'impact d'une lésion neurodéveloppementale néonatale sur certains paramètres cognitifs dépendants de l'axe dopaminergique. La mise en évidence de données en faveur d'un effet *disease-modifier* sur un modèle animal entraînant des troubles similaires à ceux observés dans la schizophrénie permettrait de disposer d'un faisceau d'arguments supplémentaire avant d'envisager l'utilisation de certains agonistes PPARs chez l'homme.

Nous avons fait le choix d'évaluer en premier lieu l'intérêt du fénofibrate, agoniste PPAR $\alpha$ . En effet, dans la perspective d'une utilisation future chez l'homme, les agonistes PPAR $\alpha$  ont un niveau de sécurité a priori bien meilleur que les agonistes PPAR $\gamma$  (Kung et Henry, 2012). En ce qui concerne le modèle neurodéveloppemental choisi, nous souhaitons nous baser sur un modèle dérivé de ceux de LIPSKA (Lipska *et al.*, 1993), mais, dans la mesure où il s'agissait d'une investigation préliminaire, nous avons opté en première intention pour un modèle plus simple (Howland *et al.*, 2004), consistant en la réalisation au 7<sup>e</sup> jour de vie d'une injection intra-péritonéale d'acide kaïnique (KA), molécule qui active sélectivement le récepteur éponyme au glutamate (Armstrong *et al.*, 1998). Durant la période post-natale précoce du développement cérébral, les récepteurs KA sont responsables, au niveau hippocampique, de modifications structurelles qui, en conditions physiologiques, auraient un rôle fondamental dans le neurodéveloppement (Lauri *et al.*, 2005). En revanche, une



stimulation excessive des récepteurs KA est responsable de lésions fixées au niveau de l'hippocampe, avec les des conséquences similaires bien qu'atténuées à celles des modèles de lésions hippocampiques directes. Un travail précédent avait en effet montré que l'injection intrapéritonéale de KA (1,5 mg/kg) chez le rat âgé de 7 jours entraînait des anomalies du PPI qui n'apparaissent qu'après la puberté, c'est-à-dire à JPN56 (Howland *et al.*, 2004). Toutefois, contrairement au modèle de LIPSKA, on n'observe pas dans ce modèle d'hyperactivité significativement augmentée à l'âge adulte, ni lésion histologique particulière au niveau de l'hippocampe (Howland *et al.*, 2004).

## II] METHODES

### II.2) PROTOCOLE EXPERIMENTAL

#### II.2.1) ANIMAUX

60 rats nouveau-nés de sexe mâle ont été obtenus de 18 rates gestantes de souche Wistar (Elevage Janvier, Le Genest Saint-Isle, France). Dès leur réception, les femelles ont été placées en cages individuelles avec accès continu à l'eau de boisson et à la nourriture. La pièce de stabulation était soumise à un cycle alternant lumière pendant 12h, à partir de 6h du matin, puis obscurité pendant 12h. Le jour de la naissance des ratons est désigné « JPN0 ». A JPN3, après identification sexuelle des nouveau-nés, seuls 4 mâles par portée

ont été conservés, ou moins lorsque ce nombre n'était pas obtensible. Cette démarche avait pour but de répartir équitablement les rats issus des différentes portées au sein des différents groupes (voir plus loin). Toutes les expérimentations ont été réalisées selon les législations françaises et européennes en vigueur sur l'expérimentation animale.

## II.2.2) INJECTION D'ACIDE KAINIQUE

A JPN7, les rats ont été retirés de la portée, pesés, puis placés dans des compartiments individuels en verre pour l'injection intrapéritonéale. La moitié des animaux a reçu une injection de 10 mL/kg contenant du KA (1,5 mg/kg, Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France), l'autre moitié a reçu 10 mL/kg de sérum physiologique. Cette injection a été réalisée chez 66 animaux. 6 animaux sont morts suite à des convulsions, qui constituent un effet immédiat habituel du KA (Howland *et al.*, 2004).

Les rats ayant survécu ont été marqués à l'oreille en fonction du traitement reçu, puis replacés dans leur litière. Ils n'ont plus été manipulés jusqu'au sevrage maternel à JPN25. Au final ont été gardés pour l'étude 30 mâles ayant reçu du KA, et 30 mâles ayant reçu du sérum physiologique.

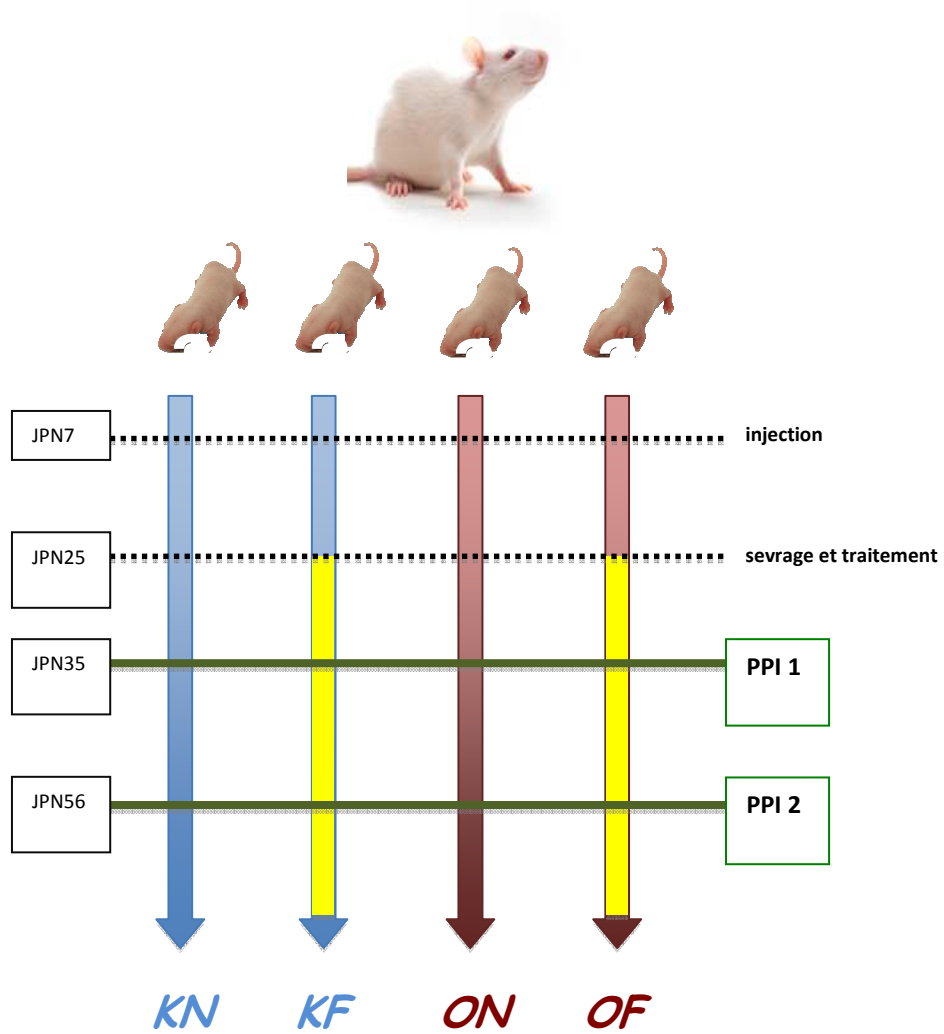
### II.2.3) TRAITEMENT PAR FÉNOFIBRATE ET CONSTITUTION DES GROUPES

Lors du sevrage maternel, à JPN25, les rats ont été séparés de leur mère et placés dans des cages contenant 3 à 5 animaux. La moitié des animaux a reçu une nourriture contenant du fénofibrate 0,2% (UAR, Villemoisson-sur-Orge, France). L'autre moitié a reçu la même nourriture sans fénofibrate. Les animaux de chaque litière ont été soigneusement répartis au sein des 4 groupes suivants :

Groupe	Injection à JPN7	Nourriture après JPN25
KN	KA 1,5mg/kg	normale
KF	KA 1,5mg/kg	Fénofibrate 0,2%
ON	Sérum physiologique	normale
OF	Sérum physiologique	Fénofibrate 0,2%

La dose de fénofibrate avec laquelle les animaux ont été traités a été choisie sur la base des résultats obtenus suite aux précédents travaux de notre équipe de recherche, qui avaient évalué l'effet neuroprotecteur du fénofibrate 0,2% sur des modèles animaux d'autres pathologies cérébrales (Deplanque *et al.*, 2003 ; Marche *et al.*, 2011). A partir du sevrage à JPN25, les animaux ont été régulièrement manipulés afin de les habituer au contact avec l'expérimentateur humain.

## Diagramme de Flux de l'étude I



#### II.2.4) MESURE DU PREPULSE INHIBITION (PPI)

##### **a)        *dispositif***

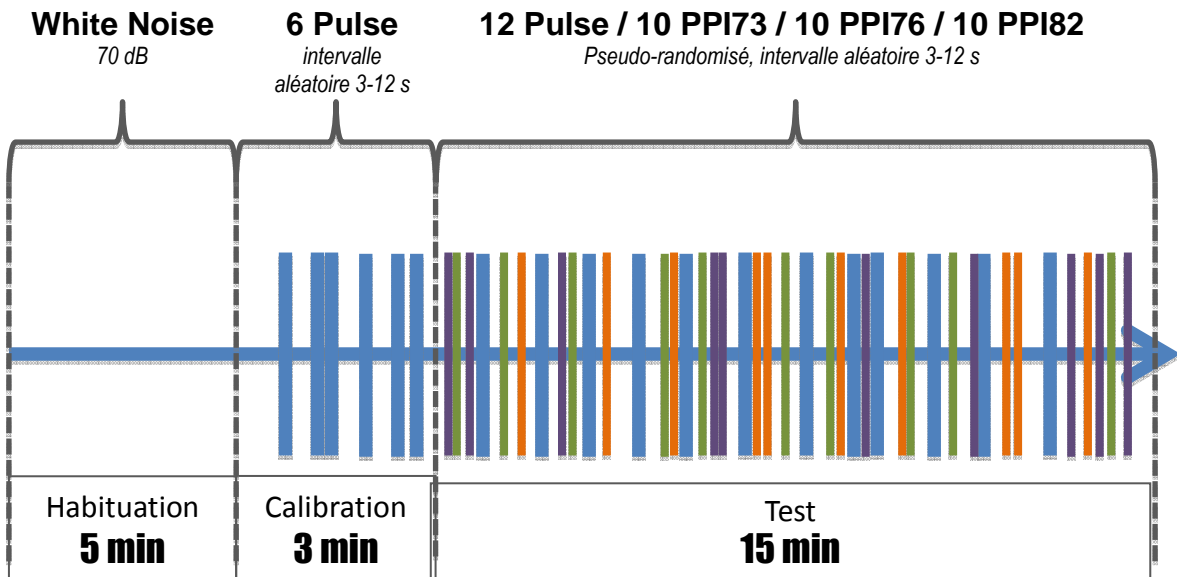
A JPN35 et JPN56, les animaux ont été individuellement placés dans l'appareil mesurant le PPI (*LE 118-8 Startle and Fear Interface, Panlab, Barcelone, Espagne*). Cet appareil est composé d'une chambre à sursaut, provoqué par un stimulus acoustique, avec atténuateur de son. L'animal était placé dans un cylindre de plexiglas reposant sur un transducteur piézoélectrique qui détecte les vibrations provoquées par les mouvements de l'animal. Un programme informatique spécialisé (*Startle.exe, Panlab, Barcelone, Espagne*) permettait de contrôler la séquence temporelle de présentation des stimuli acoustiques et d'enregistrer les réflexes de sursaut qui y correspondaient.

##### **b)        *déroulement des sessions de mesure du PPI***

Chaque session débutait par une période de 5 minutes d'habituation avec exposition à un bruit blanc de 70dB qui persistait tout au long de la session. Puis l'animal était exposé à une phase de calibration des données consistant en la présentation successive de 6 « Pulses » (120 dB, 40 ms).

Au cours de l'expérimentation proprement dite, qui duraient environ 15 min, l'animal était exposé à 12 « Pulses » (120dB, 40 ms), 42 présentations blanches (pas de stimulus), 10 présentations « Prepulse » (73dB, 20 ms) + « Pulse » (120dB, 40 ms), 10 présentations « Prepulse » (76dB, 20 ms) + « Pulse » (120dB, 40 ms), et 10 présentations « Prepulse » (82dB, 20 ms) + « Pulse » (120dB, 40 ms). L'ensemble de ces présentations se réalisait dans

un ordre randomisé par ordinateur, avec un délai aléatoire de 3-12s entre chaque présentation. Le temps séparant les « Prepulse » des « Pulse » était de 100ms.



**c) calcul du PPI**

L'intensité moyenne du sursaut ( $S_m$ ) a été calculé pour les expositions au Pulse ( $S_mP$ ) et aux trois intensités de « Prepulse » ( $73\text{dB} = S_m73$ ,  $76\text{dB} = S_m76$ ,  $82\text{dB} = S_m82$ ). Les scores de PPI pour chaque intensité de prepulse (respectivement PPI73, PPI76 et PPI82) est donné en pourcentage, et calculés selon la formule suivante (exemple pour PPI73) :

$$\text{PPI73} = \left( 1 - \frac{S_m73}{S_mP} \right) \times 100$$

Le score de PPI moyen (PPI<sub>m</sub>) est défini selon la formule suivante :

$$\text{PPI}_m = \left( 1 - \frac{Sm73 + Sm76 + Sm82}{3 \times SmP} \right) \times 100$$

#### II.2.5) ANALYSES STATISTIQUES

Les 4 scores de PPI (PPI<sub>73</sub>, PPI<sub>76</sub>, PPI<sub>82</sub> et PPI<sub>m</sub>) ont été calculés à JPN35 et JPN56. Pour chacun des 4 groupes d'animaux, une moyenne par groupe (moyenne ± DS) a été obtenue. Chaque groupe est composé de 15 animaux. Une analyse de la variance à deux facteurs (ANOVA-2F) a été utilisée pour évaluer l'interaction KA x FENO (fénofibrate). Des tests *t* de Student ont également été réalisés groupe à groupe. Le seuil de significativité statistique a été défini comme  $p < 0,05$ . L'ensemble des tests a été réalisé avec le logiciel XLSTAT2011.

## III] RESULTATS

Les résultats de l'étude I ont fait l'objet d'une publication scientifique (Rolland *et al.*, 2012), consultable en annexe.

### III.1) EFFET IMMEDIAT DE L'INJECTION DE KAÏNATE

Dans les minutes suivant l'injection de KA, les animaux ont quasiment tous présenté des mouvements tonico-cloniques, ce qui est la traduction des effets normaux de l'injection. 36 animaux ont reçu une injection de KA et 6 sont morts des conséquences de l'injection. 30 animaux ont reçu une injection de sérum physiologique et tous ont survécu.

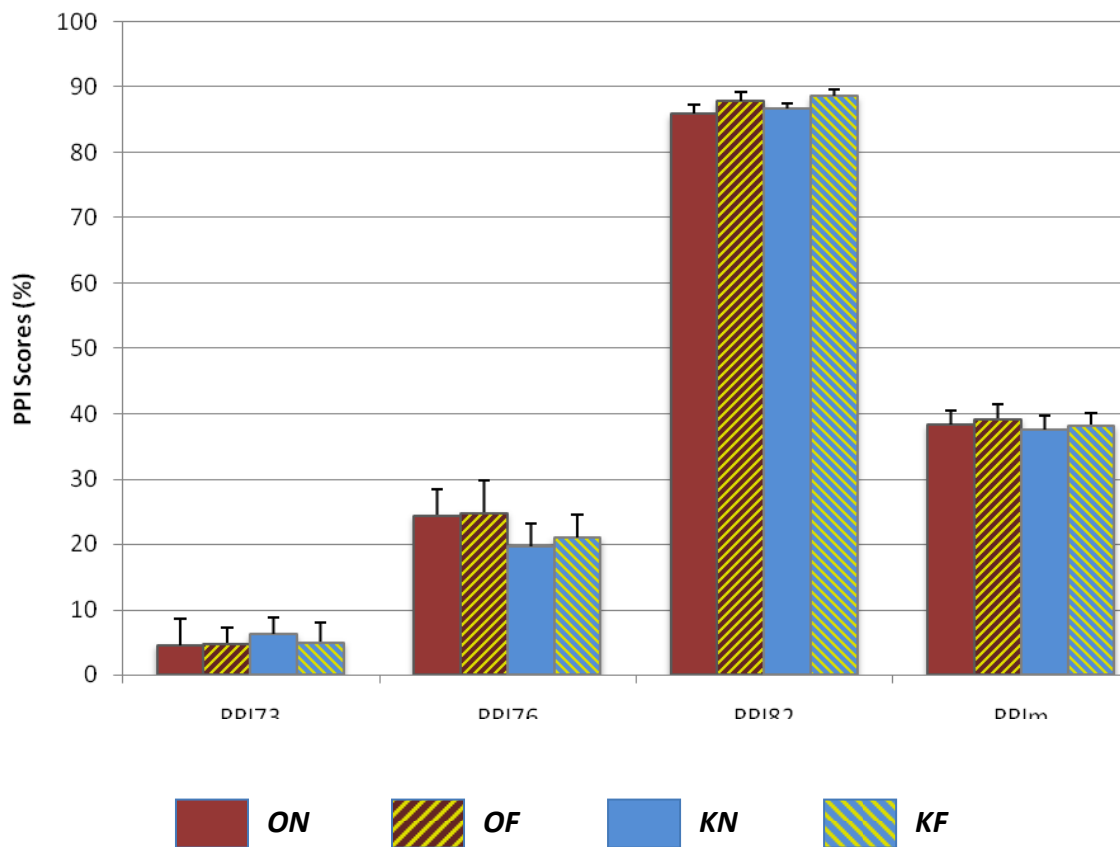
### III.2) SCORES DE PPI A JPN35

A JPN35, c'est-à-dire à une période pré-pubertaire, les scores de PPI sont représentés au niveau du tableau et du graphique associé (cf. ci-dessous), avec les différents résultats de l'ANOVA-2F. On constate tout d'abord que les scores de PPI sont croissants avec l'intensité du Prepulse, ce qui signifie que plus le Prepulse est intense, plus le sursaut est atténué. L'observation d'une atténuation inversement proportionnelle à l'écart entre l'intensité du Prepulse et du Pulse est un phénomène physiologique et décrit de longue date (Swerdlow *et al.*, 1994).



Les différents scores de PPI sont très proches au sein des 4 groupes. L'ANOVA ne met en évidence aucun effet significatif du facteur Kaïnate (KA), du facteur Fénofibrate (FENO), ni de l'interaction KA\*FENO.

Groupe	PPI73	PPI76	PPI82	PPI <sub>m</sub>
KN	6,2% ± 2,5	19,7% ± 3,6	85,9% ± 1,3	37,5% ± 2,1
KF	5,1% ± 2,9	21% ± 3,5	87,9% ± 1,3	38,2% ± 1,8
ON	4,6% ± 3,9	24,5% ± 4	86,6% ± 0,9	38,3% ± 2,1
OF	4,8% ± 2,4	24,9% ± 4,8	88,7% ± 0,9	39,2% ± 2,3
<b>ANOVA</b> <i>Facteur KA</i>	F <sub>1,59</sub> = 0,096 p = 0,758	F <sub>1,59</sub> = 1,167 p = 0,285	F <sub>1,59</sub> = 0,405 p = 0,527	F <sub>1,59</sub> = 0,096 p = 0,758
<b>ANOVA</b> <i>Facteur FENO</i>	F <sub>1,59</sub> = 0,025 p = 0,878	F <sub>1,59</sub> = 0,048 p = 0,827	F <sub>1,59</sub> = 0,405 p = 0,8	F <sub>1,59</sub> = 0,153 p = 0,697
<b>ANOVA</b> <i>KA*FENO</i>	F <sub>1,59</sub> = 0,051 p = 0,882	F <sub>1,59</sub> = 0,014 p = 0,907	F <sub>1,59</sub> = 0,001 p = 0,99	F <sub>1,59</sub> = 0,153 p = 0,697



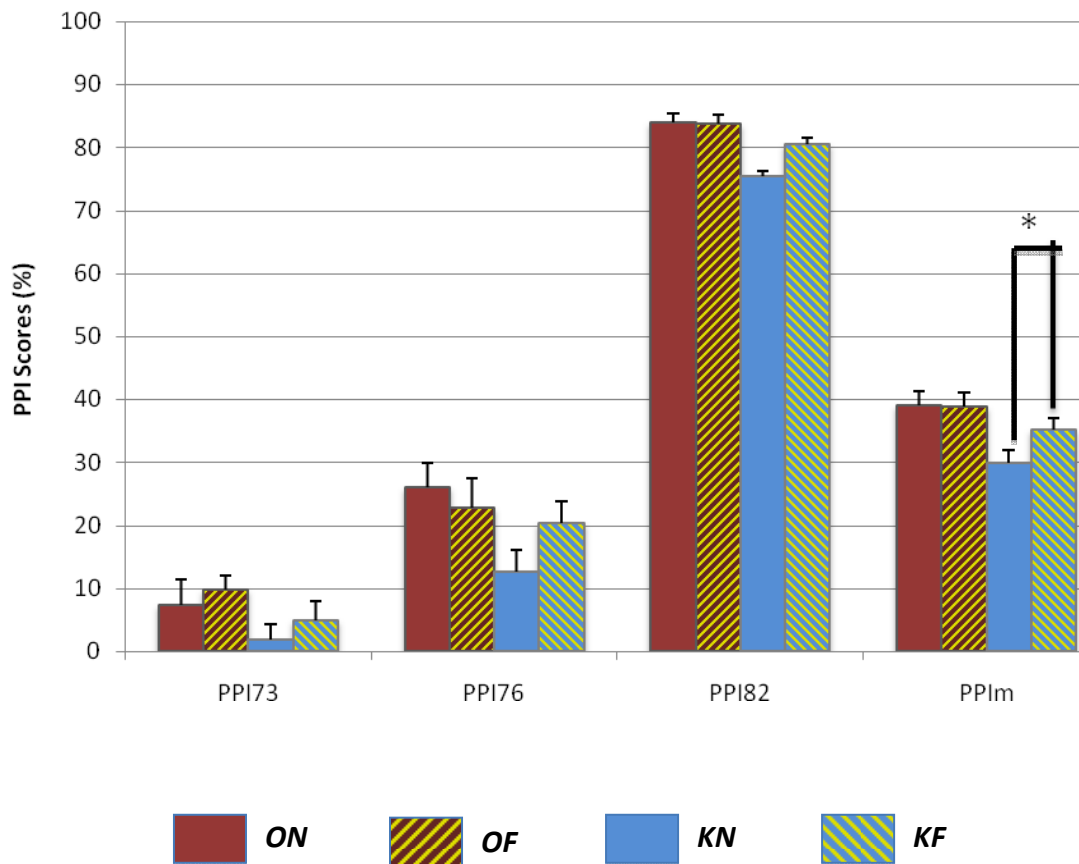
Résultats des tests de PPI à JPN35

### III.3) SCORES DE PPI A JPN56

A JPN56, c'est-à-dire en période post-pubertaire, des différences importantes sont observées entre les groupes pour les différents scores de PPI. Ces scores, ainsi que les résultats des différents éléments de l'ANOVA-2F sont présentés au niveau du tableau page suivante. Les scores de groupe témoins ON et OF sont plus élevés que pour les groupes KN et KF pour les 3 différentes intensités de Prepulse. On constate que les scores du groupe KF sont intermédiaires en ceux du groupe KN et ceux des groupes témoin pour les 3 différentes intensités de Prepulse.

A l'ANOVA-2F, le facteur Kainate (KA) se révèle significatif pour expliquer les écarts entre les scores de PPI76 ( $p < 0,05$ ), PPI82 ( $p < 0,01$ ) et PPI<sub>m</sub> ( $p < 0,01$ ). En revanche, si une tendance est observée au niveau du PPI73 ( $p = 0,1$ ), le facteur KA montre un effet qui n'atteint pas le seuil de significativité. Le facteur FENO ne montre pas d'effet significatif sur l'ensemble des animaux pour expliquer les écarts observés entre les groupes. Enfin, le facteur d'interaction KA\*FENO révèle un niveau d'effet qui n'atteint pas le seuil de significativité. Nous avons réalisé deux tests *t* de Student comparant la moyenne des groupes KN et KF pour les scores de PPI82 et de PPI<sub>m</sub>. On retrouve une différence significative entre les scores de PPI des groupes KN et KF pour le PPI<sub>m</sub> ( $t_{28} = -2,202$  ;  $p = 0,036$ ), mais pas pour le PPI82 ( $t_{28} = -1,47$  ;  $p = 0,154$ ).

Groupe	PPI73	PPI76	PPI82	PPIm
KN	1,77% ± 2,1	19,7% ± 3,6	85,9% ± 1,3	37,5% ± 2,1
KF	5,1% ± 2,9	21% ± 3,5	87,9% ± 1,3	38,2% ± 1,8
ON	7,4% ± 2,9	25,9% ± 4	86,6% ± 0,9	38,3% ± 2,1
OF	9,7% ± 4,4	24,9% ± 4,8	88,7% ± 0,9	39,2% ± 2,3
<b>ANOVA Facteur KA</b>	F <sub>1,59</sub> = 2,7 p = 0,1	F <sub>1,59</sub> = 4,28 p < 0,05 *	F <sub>1,59</sub> = 8,7 p < 0,01 **	F <sub>1,59</sub> = 9,6 p < 0,01 **
<b>ANOVA Facteur FENO</b>	F <sub>1,59</sub> = 0,025 p = 0,878	F <sub>1,59</sub> = 0,048 p = 0,827	F <sub>1,59</sub> = 0,405 p = 0,8	F <sub>1,59</sub> = 0,153 p = 0,697
<b>ANOVA KA*FENO</b>	F <sub>1,59</sub> = 1,9 p = 0,17	F <sub>1,59</sub> = 2,1 p = 0,16	F <sub>1,59</sub> = 1,8 p = 0,19	F <sub>1,59</sub> = 1,95 p = 0,17



Résultats des tests de PPI à JPN56

\* p < 0,05

## IV] DISCUSSION

### IV.1) EFFETS DU KAÏNATE SUR LE PPI A JPN56

L'étude I réalisée chez l'animal retrouve les anomalies retardées du PPI décrites par Howland après une injection néonatale de KA (Howland *et al.*, 2004). Cette première donnée est importante car la souche de rats de notre étude (souche Wistar) n'était pas la même que celle qui a été utilisée dans les travaux de HOWLAND (souche Long-Evans). Il a déjà été démontré qu'il existait des différences entre souches de rats sur les effets que les agonistes dopaminergiques entraînent sur le PPI (Shilling *et al.*, 2008). Dans ses modèles de lésions hippocampiques néonatales par excitotoxicité, LIPSKA utilisait initialement des rats de souche Sprague-Dawley (Lipska *et al.*, 1995), et a montré que la souche Lewis n'était pas sensible aux effets d'une injection à PND7 (Lipska et Weinberger, 1995). Il avait déjà été observé que la souche Wistar était sensible à ce genre de lésions, lesquelles entraînent chez les animaux de cette souche les mêmes anomalies retardées du PPI (Schneider et Koch, 2005). Notre étude apporte une nouvelle information en la matière, à savoir que l'injection intrapéritonéale de KA à JPN7 chez le rat Wistar aboutit aux mêmes anomalies retardées du PPI retrouvées chez le rat Long-Evans par HOWLAND *et al.*

Il existe en revanche certaines différences dans nos résultats avec ceux de HOWLAND *et al.* Ces auteurs avaient en effet, pour une raison non précisée dans leur article, séparé les animaux en deux groupes (20 KA et 17 contrôles dans le groupe 1, 19 KA et 14 contrôles

dans le groupe 2). Ils retrouvaient un effet KA significatif à JPN56 uniquement sur le PPI76 dans le groupe 1, et uniquement sur le PPI<sub>m</sub> dans le groupe 2 (Howland *et al.*, 2004). Dans notre travail, avec des effectifs à peu près similaires, l'effet retrouvé est significatif pour le PPI76, le PPI82 et le PPI<sub>m</sub>. Nous faisons l'hypothèse que ces différences sont imputables à la nature différente de souche d'animaux utilisée.

## IV.2) EFFET DU FENOFIBRATE SUR L'EFFET KAINATE

Les différents scores de PPI à JPN56 sont tous plus élevés dans le groupe KF que dans le groupe KN, et se situent à un niveau intermédiaire entre le groupe KN et les groupes contrôle ON et OF. Toutefois, l'ANOVA ne met pas en évidence de significativité dans l'interaction KA\*FENO.

D'un point de vue théorique, le fénofibrate n'est pas censé jouer de rôle direct sur les mécanismes dopaminergiques sous-jacents au PPI en conditions physiologiques, et cela semble confirmé par les résultats de notre travail, puisque les scores de PPI sont équivalents entre les groupes ON et OF. En conséquence, il est possible que l'absence d'interaction significative KA\*FENO avec l'ANOVA-2F soit liée à un manque de puissance, et ce en dépit du nombre important d'animaux utilisés dans chaque groupe.

La significativité pour le PPI<sub>m</sub> du test *t* de Student réalisé entre le groupe KN et le groupe KF va dans le sens de cette interprétation, puisque ce test élimine des analyses les données des groupes contrôle ON et OF. Toutefois, la validité de ces tests de Student est moins forte que celle d'une ANOVA, puisqu'il s'agit ici de tests *t* répétés dont l'erreur n'a pas été

corrigée en fonction du nombre de répétitions comme c'est le cas dans une ANOVA, même si le nombre de tests t réalisés est retreint, ce qui limite le risque d'erreur. Les données obtenues constituent donc un résultat préliminaire intéressant, mais il semblerait important que l'étude soit complétée avec un nombre d'animaux suffisant, ce qui permettrait possiblement d'atteindre la significativité statistique à l'ANOVA-2F.

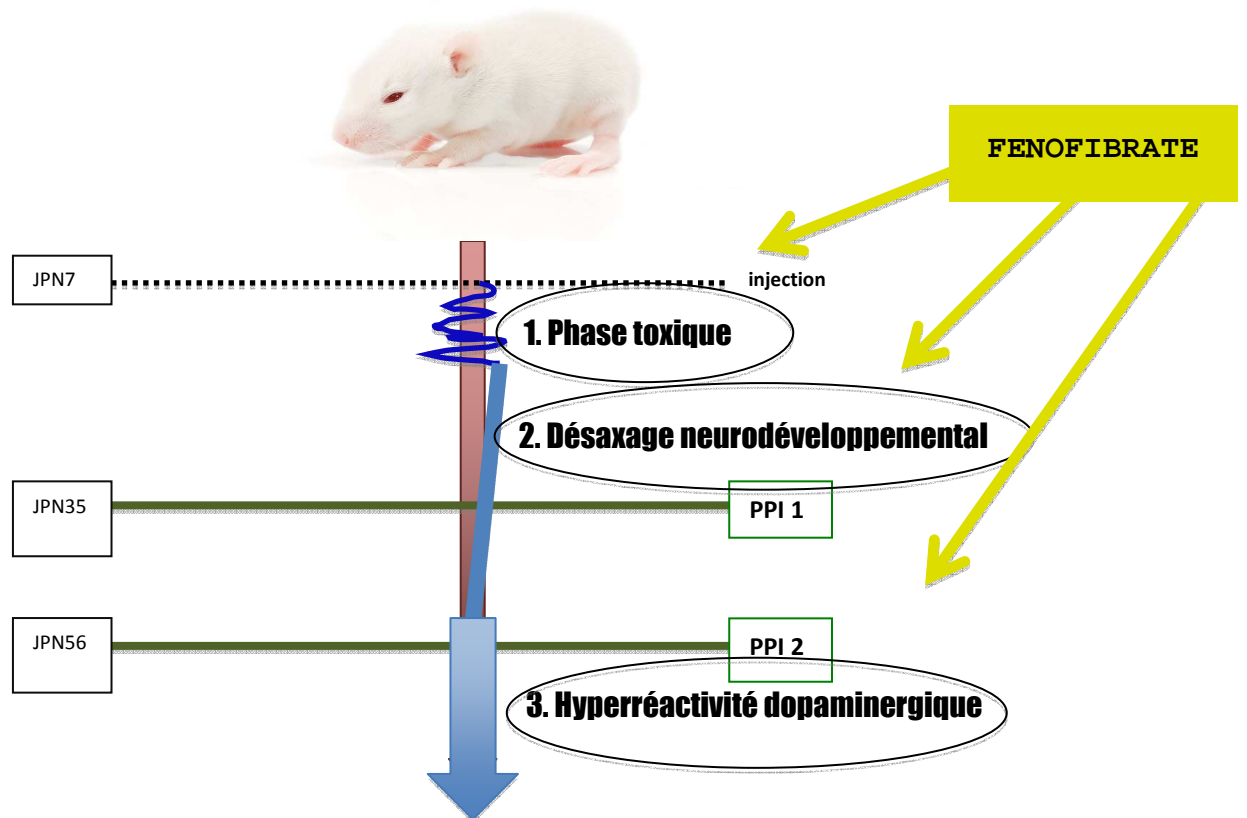
Nous n'avons pas réalisé d'analyse histologique de l'effet correcteur observé avec le fénofibrate car le modèle choisi n'est pas associé avec l'apparition d'anomalies structurelles de l'hippocampe chez les animaux (Howland *et al.*, 2004).

### IV.3) MECANISMES D'ACTION POTENTIELS DU FENOFIBRATE

Le modèle lésionnel utilisé est supposé agir en créant une lésion par excitotoxicité. La durée exacte du processus lésionnel (**1. Phase toxique**) n'est en revanche pas connue. Au cours des semaines qui suivent, les répercussions de la lésion sur la dynamique neurodéveloppementale aboutissent à des anomalies constitutionnelles progressives qui restent silencieuses jusqu'à la puberté (**2. Phase de désaxage neurodéveloppemental**). Par la suite, les anomalies deviennent observables et se révèlent par une hyperréactivité de l'axe dopaminergique (Tseng *et al.*, 2007), exprimée par une diminution du PPI (**3. Phase d'hyperréactivité dopaminergique**).

Afin de pouvoir comprendre l'action du fénofibrate sur le modèle choisi, il est selon nous nécessaire d'envisager 3 différentes hypothèses selon à quelle phase le fénofibrate pourrait agir :

1. Agir sur la phase toxique en réduisant les processus de stress oxydant
2. Agir durant la phase de désaxage
3. Agir directement sur l'hyperréactivité dopaminergique



#### IV.3.1) REGULATION DU STRESS OXYDANT

A la fin de la section théorique de cette thèse, il a été évoqué l'intérêt du fénofibrate dans la schizophrénie en tant qu'agent antioxydant. C'était l'hypothèse principale formulée au moment du choix du protocole expérimental de notre étude, et le fénofibrate pourrait ainsi avoir agi en régulant les anomalies de stress oxydant provoquées par le kaïnate. Le stress oxydant induit par excitotoxicité est en effet le mécanisme lésionnel du kaïnate dans ce modèle.

Il existe toutefois deux principaux arguments pour discuter le fait que le fénofibrate agisse par l'intermédiaire d'un effet antioxydant. D'abord, le délai entre la lésion et l'exposition au fénofibrate est un élément méthodologique susceptible d'aller à l'encontre de cette hypothèse. En effet, la lésion intervient à JPN7 tandis que le fénofibrate ne commence à être appliqué qu'à JPN25, lors du sevrage, soit plus de deux semaines plus tard. En conséquence, pour que l'hypothèse d'une action antioxydante du fénofibrate puisse être étayée, il faudrait pouvoir être en mesure de démontrer que la lésion néonatale entraîne des anomalies oxydatives persistant au delà du 25<sup>e</sup> jour de vie. Or, rien n'indique que ce soit le cas, puisque la durée exacte des processus lésionnels n'est pas connue, ni dans le modèle de HOWLAND ni même dans ceux de LIPSKA (Lipska, 2002).



Une deuxième hypothèse envisageable est que le fénofibrate agit en régulant non pas les processus de stress oxydant eux-mêmes, mais les anomalies neurodéveloppementales qui leur sont consécutifs. Comme spécifié dans la partie théorique, certains processus inflammatoires peuvent être à l'origine de réactions en chaînes impliquant une perturbation tardive de l'expression du génome (Lipska, 2002). Lors d'une exposition à un moment de vulnérabilité particulière du développement d'un organisme, ces réactions en chaînes peuvent aboutir à des biais dynamiques se répercutant sur la formation de certaines structures ou sur la mise en place de certaines fonctions (Fatemi et Folsom, 2009).

Si l'on applique ce schéma physiopathologique au modèle choisi dans notre étude, il est vraisemblable d'imaginer que des processus neurodéveloppementaux anormaux et impliquant le génome puissent être à l'œuvre bien après que la lésion initiale a cessé d'agir directement. En corrigeant au moins partiellement les répercussions que la lésion peut avoir sur la régulation génomique, le fénofibrate pourrait expliquer l'effet observé sur le PPI après la puberté des animaux dans notre modèle.

Il a été démontré que l'activation des récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$  au niveau cérébral entraînait une régulation de l'activité des cellules dopaminergiques (Melis *et al.*, 2010). Cette découverte est récente et les différents mécanismes impliqués sont encore loin d'être parfaitement compris, mais il est vraisemblable qu'elle met en jeu une régulation de la transcription de protéines impliquées de près ou de loin dans la transmission synaptique de la dopamine. Dans la schizophrénie, comme dans de nombreux modèles animaux, les altérations du PPI seraient liées à une hyperréactivité de l'axe dopaminergique aboutissant à un défaut du filtrage sensoriel dont les anomalies du PPI sont la conséquence (Swerdlow *et al.*, 1994).

En régulant l'hyperactivité de l'axe dopaminergique, le fénofibrate pourrait s'opposer pharmacologiquement aux conséquences de la lésion néonatale sur le fonctionnement inapproprié de ce système de neurotransmission. Il semble douteux, en revanche, que le fénofibrate par lui-même entraîne une simple hypofonction de l'axe dopaminergique, auquel cas les animaux contrôle traités par fénofibrate (groupe OF) devraient présenter un PPI globalement plus élevé que celui des animaux du groupe contrôle sans fénofibrate (groupe ON). Or, ce n'est pas ce qui est observé dans les résultats de l'étude I.

## IV.4) PERSPECTIVES

### IV.4.1) PERSPECTIVES EXPERIMENTALES

Au vu des résultats de notre première étude, le fénofibrate paraît avoir une action correctrice sur le modèle choisi. Nous avons opté pour un modèle simple, adapté à une première étude. Nous nous retrouvons toutefois face aux limites de ce modèle, qui n'entraîne que anomalies isolées du PPI et n'entraîne ni hyperactivité, ni corrélat histologique dans l'hippocampe, ce qui ne permet pas d'apporter la preuve d'une action structurelle directe du fénofibrate.

Sur le plan expérimental, au vu des résultats obtenus, notre objectif est désormais de mettre en place une expérience basée sur le même schéma méthodologique que l'étude I, en appliquant cette fois le modèle de LIPSKA avec injection intrahippocampique directe d'un agent excitotoxique. Ceci permettra d'étendre l'analyse des répercussions comportementales de la lésion à J7 à d'autres types de tests, en particulier les données actimétriques. On pourra également réaliser une analyse histologique de l'hippocampe, et il sera intéressant de voir si l'éventuelle correction des tests de PPI s'accompagne d'une réduction de l'atteinte microscopique. Si ça n'est pas le cas, cela pourrait encore renforcer les hypothèses 2 et 3 formulées plus haut sur le mode d'action du fénofibrate.

Par ailleurs, afin de séparer justement l'hypothèse 2 (action sur le neurodéveloppement) de l'hypothèse 3 (action sur l'axe dopaminergique), il sera intéressant de tester différents schémas temporels d'exposition au fénofibrate. Une amélioration en cas d'exposition après

JPN56, en particulier après un premier test anormal de PPI à cette date, irait dans le sens de l'hypothèse 3 et rapprocherait alors l'effet du fénofibrate de celui d'un antipsychotique, bien que d'action non directement pharmacologique puisque le fénofibrate n'agit pas sur les récepteurs de la dopamine. Au contraire, une action du fénofibrate uniquement si celui-ci est délivré avant la puberté plaiderait davantage pour l'hypothèse 2 et donc pour un rôle de *disease-modifier*.

#### IV.4.2) PERSPECTIVES D'APPLICATION A L'HOMME

Après l'étude I, il est trop tôt pour envisager directement une application précoce du fénofibrate chez les sujets souffrant de schizophrénie, mais dans la perspective de résultats probants pour les études expérimentales à venir, il convient d'anticiper une éventuelle translation de la thématique à l'homme. Une étude chez l'homme pourra consister à mesurer le PPI chez les patients en début de schizophrénie, avec et sans fénofibrate. Il serait toutefois beaucoup plus intéressant de mesurer directement l'expression des symptômes positifs de schizophrénie et l'influence du fénofibrate sur la fréquence et l'intensité de ceux-ci.

Avant de mettre en place un tel protocole, il convient toutefois de revenir à la question du rôle de la dopamine dans les symptômes positifs de schizophrénie. Nous avons vu que la responsabilité de d'une hyperactivité de l'axe dopaminergique pour l'ensemble des symptômes positifs était contestée. C'est notamment le cas pour les hallucinations visuelles qui seraient, selon certains auteurs, davantage en rapport avec des dysfonctionnements du système sérotoninergique. Or, les principales échelles mesurant les

symptômes positifs de schizophrénie, comme par exemple la *Positive and Negative Syndrome Scale* ou PANSS (Kay *et al.*, 1987), ne font pas la distinction entre les différentes modalités hallucinatoires, en particulier entre hallucinations visuelles et hallucinations acoustico-verbales.

En conséquence, avant d'évaluer l'impact du fénofibrate sur les symptômes positifs de schizophrénie, il faudra disposer d'arguments permettant de penser que l'ensemble des différents types d'hallucinations est bien en lien avec des anomalies de l'axe dopaminergique mésolimbique. C'est avec cet objectif qu'a été conçue notre étude II.

# ***Etude 2***

---

## I] OBJECTIF

Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'effet *disease-modifier* du fénofibrate observé dans l'étude I résultait d'une modulation précoce de l'axe dopaminergique mésolimbique. Dans une approche translationnelle, il nous paraît légitime d'envisager une évaluation directe de l'effet thérapeutique du fénofibrate sur l'évolution des symptômes positifs de sujets souffrant de schizophrénie, puisque cette catégorie de symptômes est supposé avoir un sous-bassement pharmacologique identique à celui observé en cas d'altération du PPI, à savoir l'hyperactivité de l'axe dopaminergique mésolimbique.

Toutefois, la superposition des mécanismes neurobiologiques en jeu dans le PPI et dans les symptômes positifs de schizophrénie n'est pas formellement établie et il reste certains éléments qui la remettent en question. D'abord, la nature dopaminergique et sous-corticale des hallucinations schizophréniques a été remise en question dans le cas particulier des hallucinations visuelles, dans la mesure où des mécanismes sérotoninergiques corticaux peuvent expliquer les états d'hallucinations visuelles induits par les psychédéliques (González-Maeso et Sealfon, 2009). Par ailleurs, au sein des théories dopaminergiques elles-mêmes, la nature mésolimbique des anomalies dopaminergiques a été également contestée. Une étude récente a montré que, si le Striatum Ventral semblait davantage activé dans la schizophrénie en comparaison avec le sujet sain, la présence d'hallucinations actives se caractérisait surtout par une hyperactivation du Striatum Dorsal

(Sorg *et al.*, 2012). Or, le Striatum Dorsal reçoit des projections dopaminergiques émanant uniquement de la *Substantia Nigra – pars compacta*, et pas de l'Aire Tegmentale Ventrale (Dunnett *et al.*, 2005). La modulation dopaminergique du Striatum Dorsal se fait donc par la voie nigrostriée, et non par la voie mésolimbique, ce qui semble remettre en question l'implication de l'axe mésolimbique dans la survenue des symptômes positifs.

Dans l'étude II, nous souhaitons vérifier que la survenue d'hallucinations, qu'elles soient auditives ou visuelles, est en lien avec une activation spécifique de l'axe mésolimbique. La confirmation de cette hypothèse dans notre étude permettrait d'apporter un argument en faveur de l'implication de la voie dopaminergique mésolimbique dans les divers types d'hallucinations schizophréniques, ce qui resterait en accord avec l'hypothèse pharmacologique dopaminergique avancée pour expliquer l'action des antipsychotiques. Dans le cadre de notre sujet de recherche, ceci permettrait également d'envisager plus clairement une évaluation de l'effet modulateur du fénofibrate sur les symptômes positifs de schizophrénie, effet que nous suspectons au vu des résultats expérimentaux obtenus dans l'étude I.

Nous avons donc voulu évaluer l'impact de la présence d'hallucinations visuelles sur la connectivité fonctionnelle en Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle (IRMf) d'une zone striatale dont les projections dopaminergiques soient uniquement issues de la voie mésolimbique. Notre choix s'est ainsi porté sur le *Nucleus Accumbens* (NAcc) qui est tout-entier la cible de projections de la voie mésolimbique, alors que certaines autres zones du Striatum Ventral reçoivent également des projections dopaminergiques issues de la voie nigrostriée (Dunnett *et al.*, 2005). Pour cela, nous avons comparé la connectivité



fonctionnelle du NAcc entre patients atteints de schizophrénie et présentant des hallucinations auditives et patients atteints de schizophrénie et présentant des hallucinations auditives ET visuelles. Le choix de ces groupes, écartant la comparaison avec des sujets sains, avait notamment pour but de contrôler l'effet du traitement antipsychotique.

Cette étude a été menée sous l'encadrement du Dr Renaud JARDRI, psychiatrie et Maître de Conférence Universitaire au CHRU de Lille.

## II] MATERIEL ET METHODES

### II.1) PARTICIPANTS

26 sujets ont participé à notre étude. Tous les sujets présentaient un diagnostic de schizophrénie paranoïde – critères DSM IV-TR (American Psychiatric Association., 2000), et présentaient des hallucinations actives au moment de l’enregistrement des données. 13 sujets rapportaient des hallucinations acoustico-verbales simples tandis que les 13 autres sujets rapportaient des hallucinations mixtes, à la fois acoustico-verbales et visuelles. Tous les sujets ont donné par écrit leur consentement éclairé pour participer à cette étude. L’ensemble des aspects théoriques et des modalités pratiques de cette étude a été soumis à un Comité de Protection des Personnes, et jugé conforme à la législation française en vigueur relative à l’encadrement des recherches biomédicales (CPP Nord-Ouest IV, France).

### II.2] PROCEDURE D’IRM

La procédure d’enregistrement a été réalisée en condition de repos (*resting-state*). Les sujets ont reçu pour consigne de rester les yeux fermés, de ne penser à rien de particulier et de ne pas s’endormir. Après l’enregistrement, il a été vérifié par interrogatoire que les sujets ne s’étaient pas endormis.

L'acquisition des images s'est faite à l'aide d'une IRM 1,5 Tesla ACHIEVA (Philips Medical Systems, Andover, MA). Un premier enregistrement de 10 min permettait l'acquisition d'une IRM structurelle en séquence T1 (150 coupes transversales, champ de vue = 256 mm<sup>2</sup>; taille de voxel = 1mm<sup>3</sup>). Le reste de l'enregistrement (20 min) consistait en l'acquisition de 300 images d'IRMf en technique BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent) (30 coupes transverses; champ de vue 240 = mm<sup>3</sup>; taille de voxel = 4 mm<sup>3</sup>; temps de répétition = 3000 ms; temps d'écho = 70 ms). Les sujets avaient des dispositifs de protection sonore (casques et bouchons) permettant d'atténuer le bruit de la machine pendant l'enregistrement.

### II.3) PRE-TRAITEMENT DES DONNEES

Le traitement des données et les analyses qui suivent ont été réalisées à l'aide du programme informatique *Brain Voyager QX v2.3* (Brain Innovation, Pays-Bas, 2011).

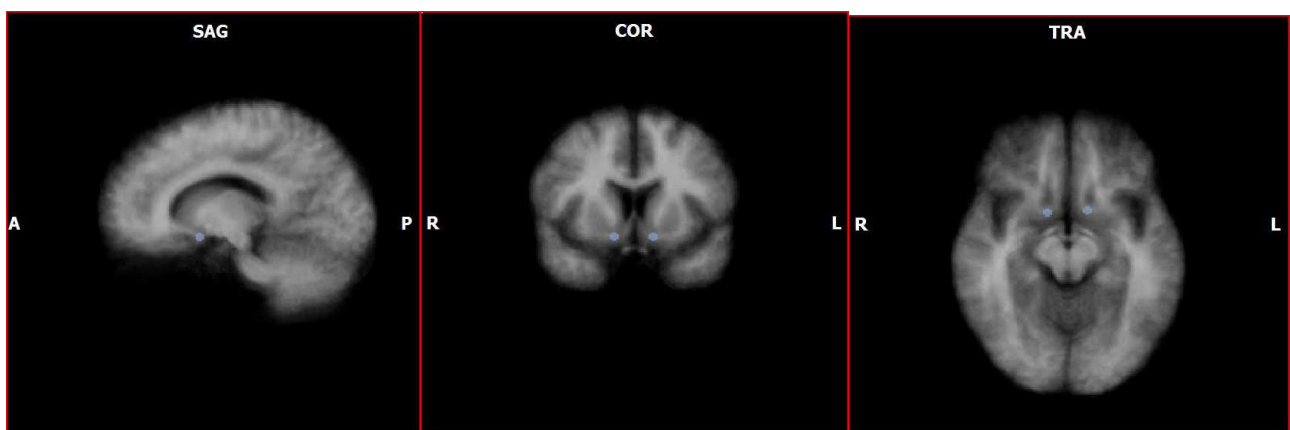
Le prétraitement des données fonctionnelles a d'abord consisté à réaliser une correction du décalage d'acquisition entre les différentes coupes fonctionnelles (*slice scan time correction*), puis une correction en 3D des mouvements de la tête (*3D head motion correction*), une harmonisation des données par filtrage gaussien (*full-width at half maximum [FWHM] = 5,0 mm*), un filtrage temporel passe-haut (*temporal high-pass filtering*) avec 2 sin/cos, et une suppression de tendance linéaire (*linear trend removal*).

Les données anatomiques ont été traitées par un algorithme corrigeant les inhomogénéités d'intensité, rééchantillonnées à une résolution de 0,5 mm<sup>3</sup>, et normalisées selon l'espace stéréotaxique de Talairach (Talairach et Tournoux, 1988). Les données morphologiques relatives aux tissus non cérébraux du crâne ont été enlevés par traitement automatisé. Enfin, les données fonctionnelles ont été manuellement alignées sur les images anatomiques 3D.

#### II.4) DETERMINATION DE LA ZONE D'INTERET

Les zones d'intérêt correspondant aux NAcc bilatéraux ont été dessinées selon les coordonnées fournies par l'Atlas AFNI des structures cérébrales normalisées en coordonnées Talairach (AFNI Atlas, 2012).

Groupe	NAcc Gauche	NAcc Droit
x	[-15 ; -7]	[8 ; 16]
y	[5 ; 13]	[4 ; 14]
z	[-12 ; -5]	[-12 ; -5]



## II.5) TRAITEMENT DES DONNEES

Pour chaque sujet, le signal temporel correspondant à la zone d'intérêt décrite plus haut a été enregistré et normalisé en z-score. Une analyse en régression multiple a ensuite été réalisée pour chaque sujet à partir du signal normalisé, selon le modèle linéaire général ou *General Linear Model (GLM)* (Friston *et al.*, 2007), en ajoutant 6 covariables de non-intérêt.

Dans un second temps, l'ensemble des résultats individuels a fait l'objet d'une analyse multiple, aboutissant à l'obtention d'une carte corrigée en FDR (Genovese *et al.*, 2002). Puis une analyse de la covariance (ANCOVA) a été réalisée avec le module ANCOVA de *Brain Voyager QX* en testant le facteur groupe et en corrigeant avec le facteur âge des individus [ $p < .05$  FDR corrected (Genovese *et al.*, 2002)].

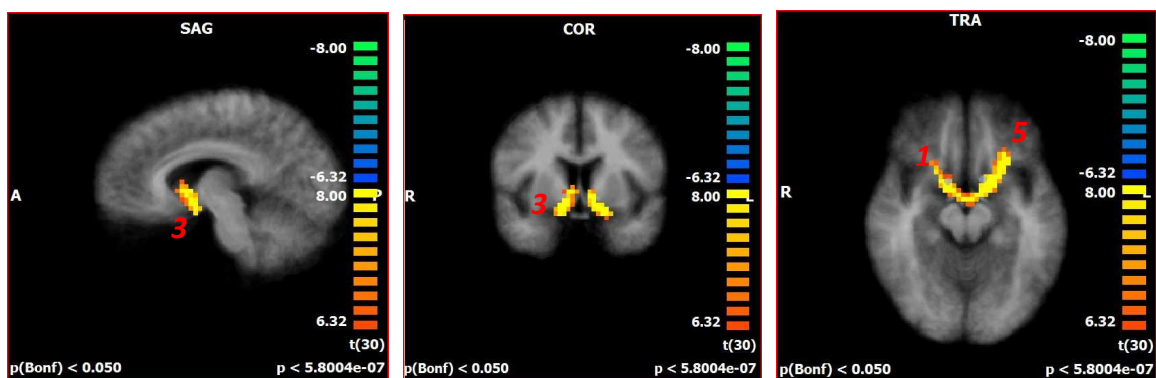
Les zones cérébrales activées retrouvées après les différentes analyses ont fait l'objet d'une séparation en régions (clusters) à l'aide du programme *Brain Voyager QX v2.3*. Pour l'ensemble de ces différentes régions, la zone du pic d'activation (Max) ainsi que la valeur statistique de l'activation ( $p$ ) correspondant à ce pic ont été identifiés et les coordonnées correspondant à ce point ont fait l'objet d'un repérage cartographique à l'aide de l'atlas automatisé du programme informatique *TalairachClient* (Lancaster *et al.*, 2000).

## II] RESULTATS

### III.1) RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIPLE PAR *GENERAL LINEAR MODEL*

Les résultats du GLM montrent un ensemble de 5 régions (clusters) dont l'activation est significativement corrélée à celle des NAcc. Ces régions sont listées dans le tableau suivant :

Cluster	Localisation	Aire de Brodmann	D/G	Taille	x	y	z	Max	p
1	Gyrus Frontal Inf.	47	D	141	32	20	-6	7,414094	2,92E-08
2	<i>Matière Blanche péricorticale</i>	–	D	30	30	20	-2	6,817708	1,45E-07
3	Ventral Striatum	–	D	7371	24	20	-9	7,014223	8,53E-08
4	<i>Matière Blanche périlimbique</i>	–	D	108	9	34	-1	6,818590	2,88E-07
5	Gyrus Frontal Inf	47	G	123	3	32	1	6,479836	3,48E-07



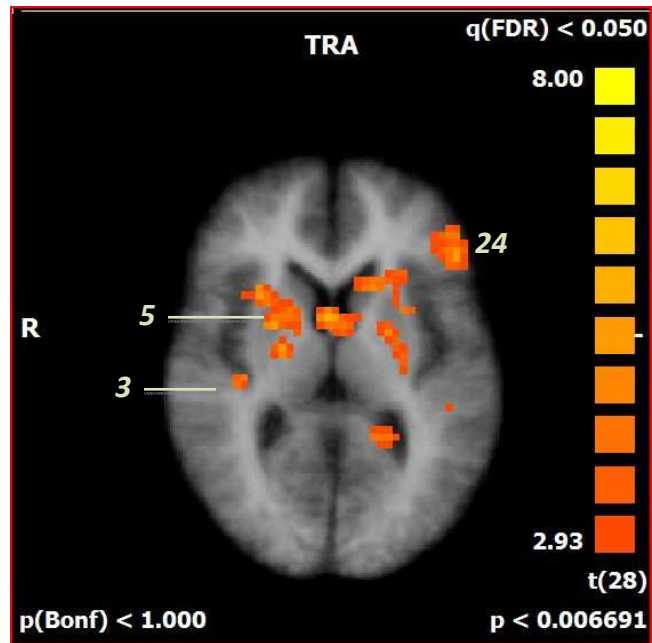
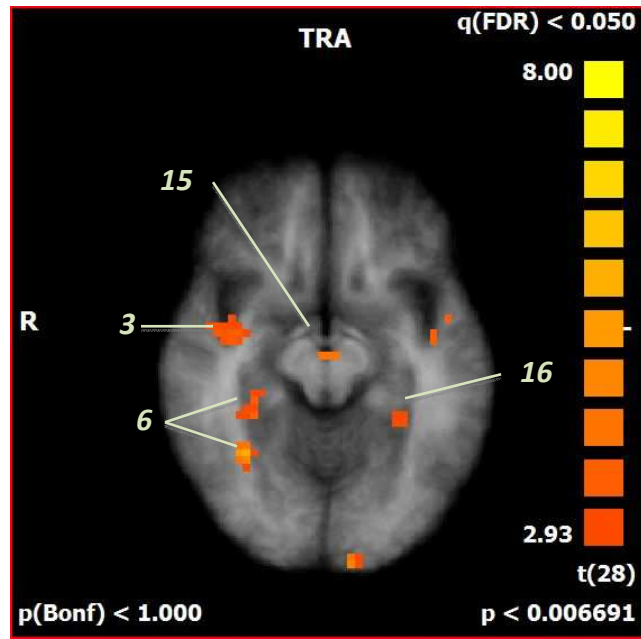
### III.2) RESULTATS DE L'ANCOVA PORTANT SUR LES GROUPES HA-HAV

Les résultats de l'ANCOVA mettent en évidence un ensemble de régions (clusters) dont l'activation est significativement corrélée à celle des NAcc pour chacun des 2 groupes.

#### III.2.1) GROUPE HVA

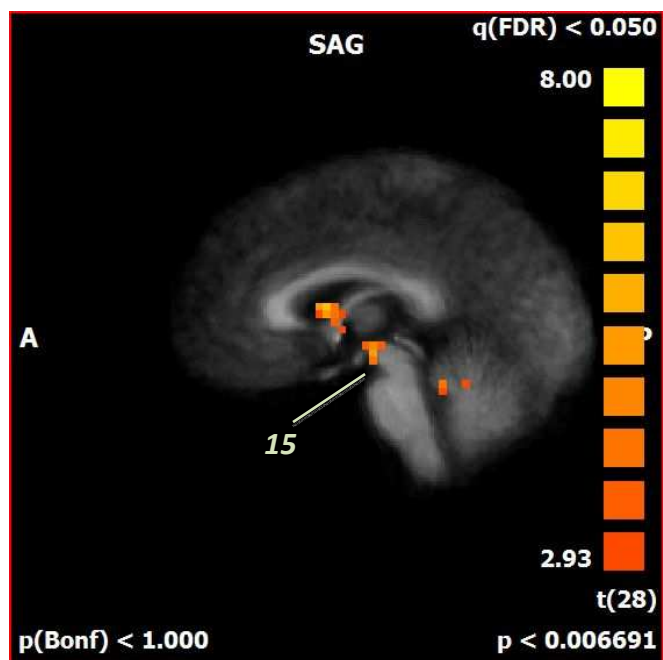
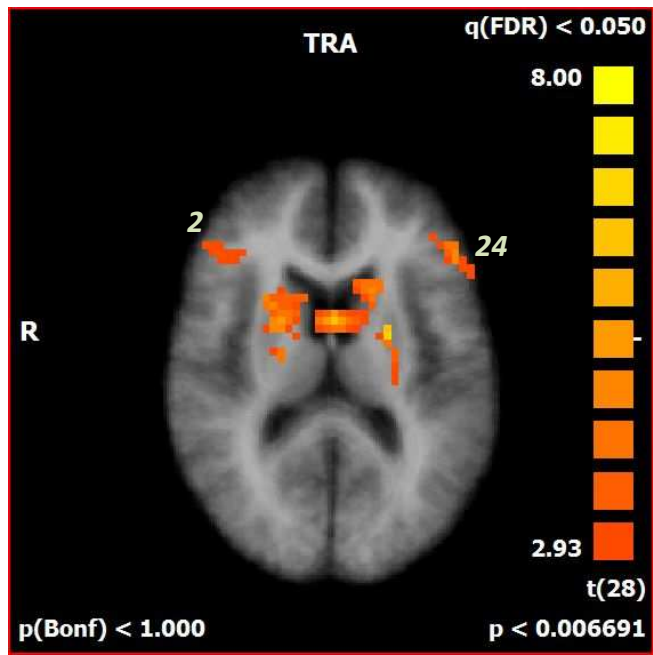
Pour le groupe HA, on retrouve 26 clusters de plus de 250 voxels avec l'ANCOVA :

Cluster	Localisation	Aire de Brodmann	D/G	Taille	x	y	z	Max	p
1	Lobule Temporal Méd.	19	D	270	53	-64	16	3,462339	1,74E-03
2	Gyrus Frontal Méd.	46	D	2457	42	30	13	3,840293	6,44E-04
3	Insula	13	D	2457	39	-4	-8	8,281002	5,19E-08
4	Insula	13	D	351	40	8	-8	5,303864	1,20E-05
5	Putamen	–	D	2673	20	7	10	5,282956	1,30E-05
6	Gyrus Parahippocampique	37	D	1944	32	-42	-8	5,950197	2,00E-06
7	Cervelet	–	D	783	24	-44	-23	5,574115	6,00E-06
8	Gyrus Frontal Méd.	6	D	810	6	-26	57	5,462171	6,00E-06
9	Gyrus Frontal Sup.	6	D	351	20	8	53	4,774291	4,10E-05
10	Pallidum	–	D	486	21	-7	9	5,439260	8,00E-06
11	Gyrus Parahippocampique	34	D	459	10	-17	-19	3,867451	5,99E-04
12	Gyrus Lingual	17	D	216	17	-97	-6	4,650268	7,20E-05
13	Cervelet	–	D	324	13	-31	-15	4,139901	2,88E-04
14	Gyrus Frontal Sup.	8	D	324	7	27	49	4,420637	1,35E-04
15	Mésencéphale	–	–	567	1	-15	-8	5,324193	1,10E-05
16	Putamen	–	G	3105	0	5	13	6,453174	5,45E-07
17	Cervelet, Culmen	–	G	459	-5	-41	-17	4,598468	8,30E-05
18	Gyrus Lingual	18	G	405	-8	-98	-6	6,223320	1,00E-06
19	Gyrus Cingulaire	24	G	405	-11	-13	33	4,909058	3,60E-05
20	Gyrus parahippocampique	19	G	1836	-20	-42	8	7,562832	1,83E-07
21	Cervelet Culmen	–	G	297	-16	-30	-14	4,428493	1,32E-04
22	Putamen	–	G	729	-23	-3	13	7,046368	1,15E-07
23	Insula	13	G	891	-44	-9	-4	3,974643	4,50E-04
24	Gyrus Frontal Inf.	45	G	1269	-49	29	8	5,717791	4,00E-06
25	Gyrus Temporal Méd.	21	G	972	-47	4	-18	4,659473	7,00E-05



Images des clusters de plus de 250 voxels obtenus avec l'ANCOVA pour le groupe HAV



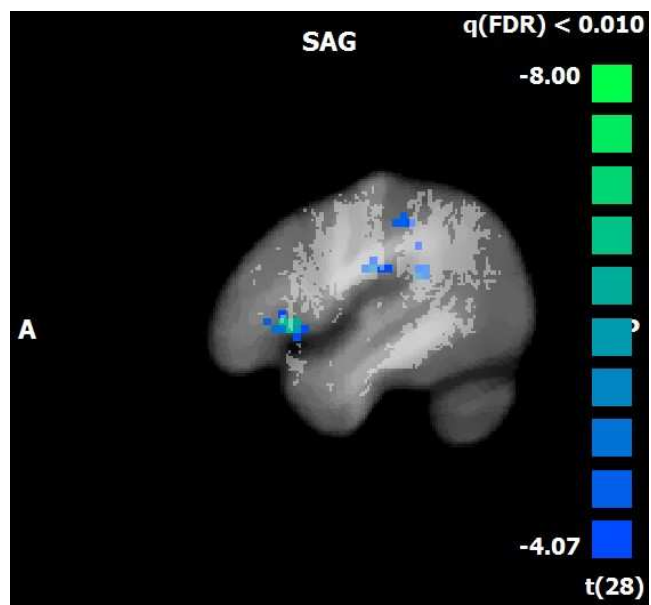
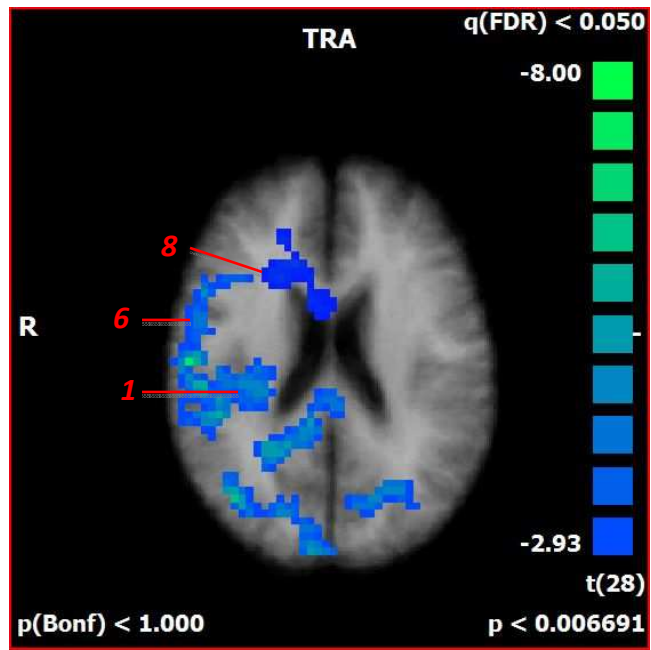


Images des clusters de plus de 250 voxels obtenus avec l'ANCOVA pour le groupe HAV

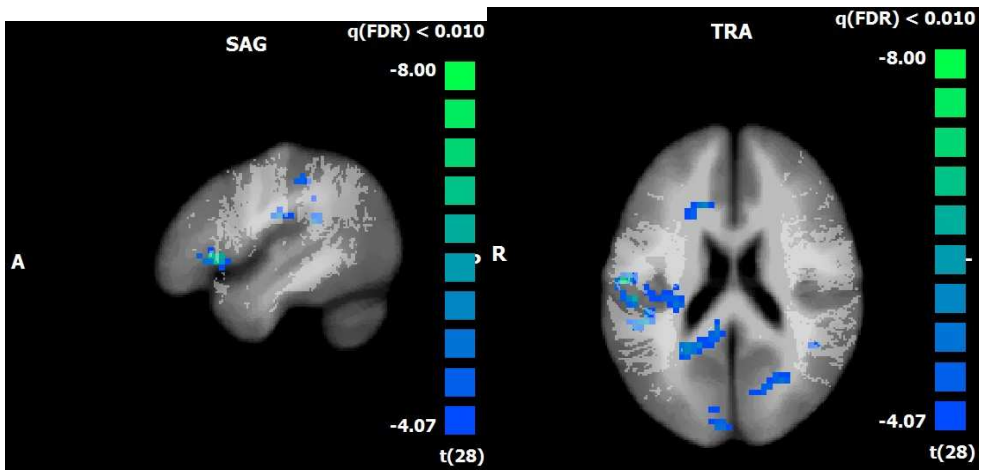
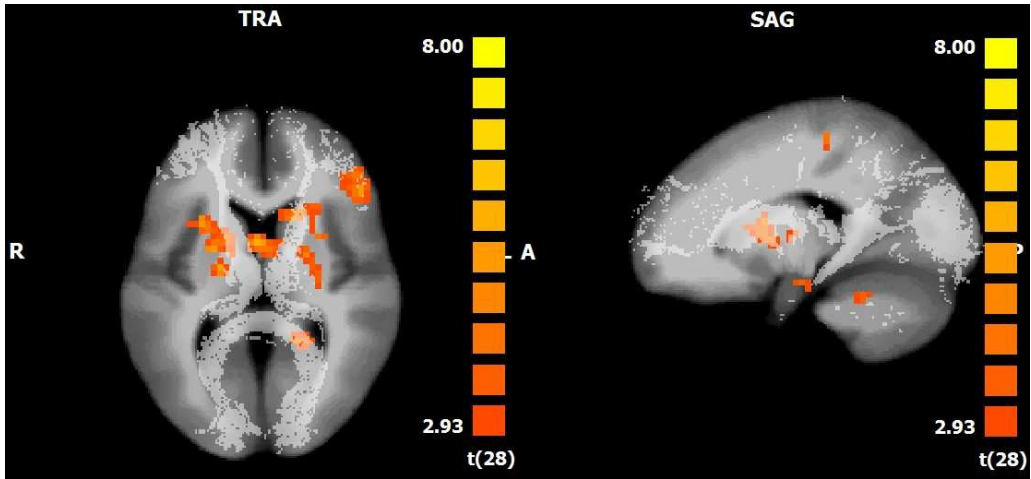
### III.2.2) GROUPE HA

Pour le groupe HA, on retrouve 27 clusters de plus de 500 voxels avec l'ANCOVA :

Cluster	Localisation	Aire de Brodmann	D/G	Taille	x	y	z	Max	p
1	Insula	13	D	17982	29	-22	28	8,281002	8,16E-09
2	Gyrus Précentral	6	D	1809	38	-9	38	6,369466	6,81E-07
3	Gyrus Frontal Inf	45	D	1809	47	15	4	6,897670	1,69E-07
4	Gyrus Lingual	18	D	1215	35	-71	-2	12,149228	1,11E-12
5	Gyrus Frontal Sup	8	D	3294	12	41	47	5,544622	6,00E-06
6	Precuneus, Pariétal	7	D	38718	13	--74	36	10,189419	6,35E-11
7	Insula	13	D	729	33	-3	22	4,799868	4,80E-05
8	Cingulaire Ant.	32	D	7209	14	24	19	6,310334	7,97E-07
9	Gyrus Frontal Sup.	9	D	729	6	54	31	8,247895	5,62E-09
10	Gyrus Frontal Méd.	6	D	891	12	10	52	4,195111	2,49E-04
11	Cervelet, culmen	-	D	1836	1	-45	4	5,308523	1,20E-05
12	Gyrus Frontal Med	6	G	702	-4	-13	65	4,628918	7,60E-05
13	Gyrus Frontal Sup.	6	G	621	-14	15	60	4,932845	3,30E-05
14	Gyrus Frontal Méd.	6	G	1053	-20	0	62	5,114923	2,00E-05
15	Gyrus Frontal Méd.	9	G	1269	-24	35	17	5,247068	1,40E-05
16	Cervelet, Post, Declive	-	G	783	-16	-56	-14	4,671539	6,80E05
17	Matière Blanche, Lobe Frontal	-	G	729	-23	13	23	5,640946	5,00E-06
18	Frontal Gyrus Médian	6	G	729	-23	-10	41	4,633509	7,60E-05
19	Gyrus Post-central	3	G	1053	-29	-26	35	5,025249	2,60E-05
20	Matière Blanche (cingulum?)	-	G	4860	-35	-45	11	8,334855	4,55E-09
21	Cervelet, Clumen	-	G	1026	-30	-42	-25	6,053470	2,00E-06
22	Gyrus précentral	4	G	756	-44	-15	43	5,003183	2,70E-05
23	Gyrus Temporal Sup.	42	G	3969	-64	-30	20	5,603776	5,00E-06
24	Gyrus Frontal Med.	9	G	621	-36	25	25	4,277683	1,99E-04
25	Gyrus Frontal Inf.	45	G	1026	-43	21	14	6,078606	1,00E-06
26	Gyrus Postcentral (temporal)	2	G	837	-49	-26	39	5,753861	4,00E-06
27	Gyrus Frontal Inf.	-	G	648	-49	15	0	5,844023	3,00E-06



Images des clusters de plus de 500 voxels obtenus avec l'ANCOVA pour le groupe HA



## IV] DISCUSSION

### IV.1) CONNECTIVITE FONCTIONNELLE GLOBALE DU NACC

#### IV.1.1) CONNECTIVITE AVEC LES VOIES DOPAMINERGIQUES

La connectivité fonctionnelle du NAcc n'a jamais été étudiée au cours de symptômes hallucinatoires de schizophrénie, ce qui donne peu de matière à comparaison pour nos résultats. Chez le sujet sain, il a été montré que les principales zones de connectivité fonctionnelle des NAcc étaient constituées par le Striatum Ventral, le Cortex Préfrontal et l'ATV (Cauda *et al.*, 2011), ce qui serait notamment en lien avec les voies dopaminergiques (Ballard *et al.*, 2011). Les résultats du GLM montrent dans notre étude que ces zones de connectivité fonctionnelle sont les mêmes chez les patients atteints de schizophrénie et présentant des hallucinations actives. A notre connaissance, ceci n'a jamais été montré jusqu'à présent, et il s'agit donc d'un premier résultat original, suggérant que la connectivité fonctionnelle du NAcc est similaire dans la schizophrénie et chez le sujet sain.

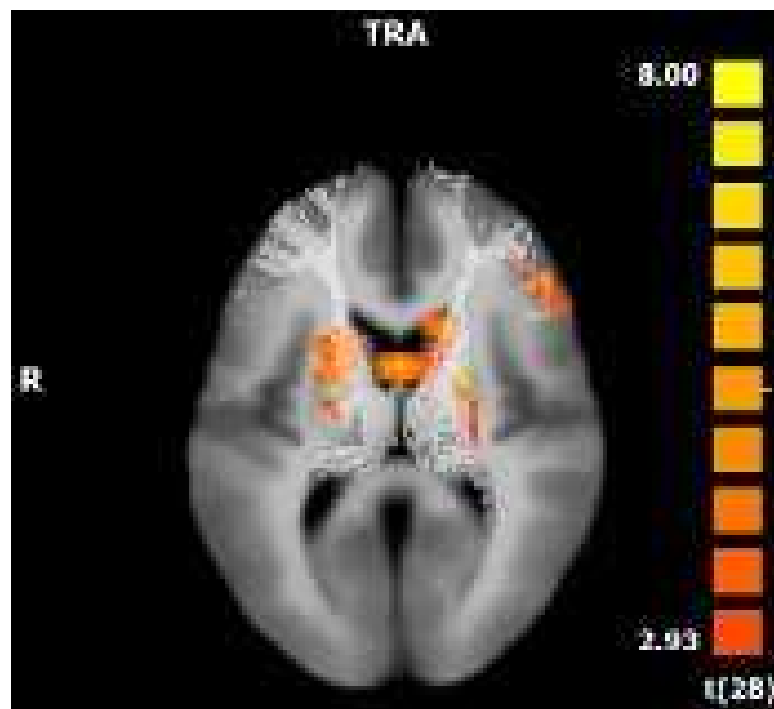
#### IV.1.1) CONNECTIVITE AVEC LES RESEAUX STRIATO-THALAMO-PREFRONTAUX

Dans les résultats du GLM, le Cortex Préfrontal et les Noyaux Gris Centraux sont activés. Par ailleurs, on constate dans les résultats de groupe que ces régions sont également activées, ce qui signifie que des zones particulières de ces différentes structures ont une connectivité fonctionnelle avec le NAcc spécifique de la modalité hallucinatoire.

Nous faisons l'hypothèse que la connectivité fonctionnelle de ces différentes zones correspond à des boucles fonctionnelles Thalamo- Striato-Préfrontal.

Ces boucles correspondent en effet aux circuits d'interactions impliqués dans la survenue d'anomalies du PPI chez l'homme (Kumari *et al.*, 2005), et il a été montré qu'elles étaient également très impliquées dans la survenue d'hallucinations auditives dans la schizophrénie (Hoffman *et al.*, 2011). Certains auteurs ont également suggéré que ces boucles soient mises en jeu dans les hallucinations visuelles (Geyer et Vollenweider, 2008). Elles sont supposées être associées à une connectivité structurelle qui se fait par l'intermédiaire des faisceaux thalamofrontaux (Block *et al.*, 2007).

A titre illustratif, avons souhaité projeter ces faisceaux sur l'image des clusters obtenus pour le groupe HAV :



**Zones significativement connectées avec le NAcc dans le groupe HAV et projection des faisceaux thalamocorticaux**

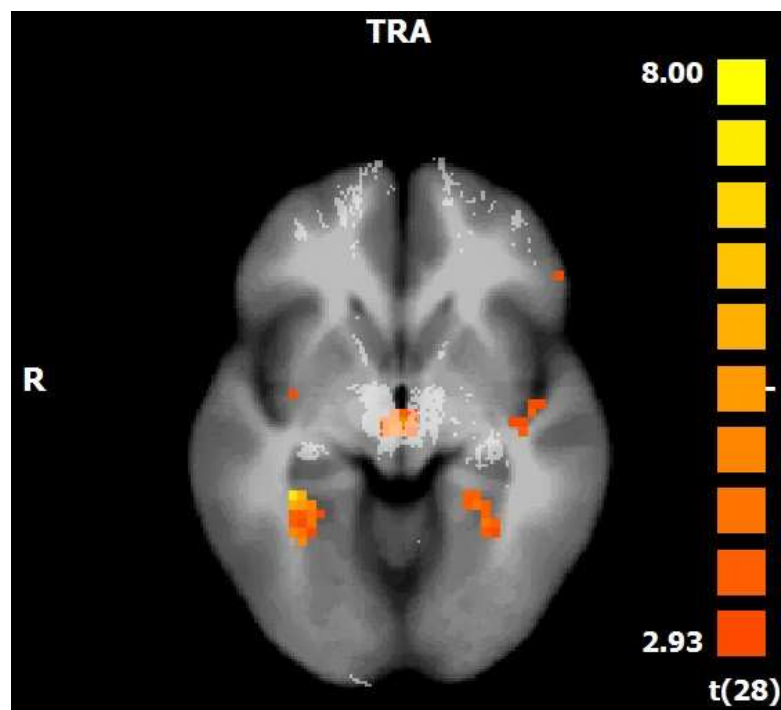
On retrouve le même type de réseaux dans les zones de connection avec le NAcc dans le groupe HA. Nous faisons donc l'hypothèse que la connectivité observée entre ces zones et les NAcc, et ce quelle que soit la modalité hallucinatoire concernée, est l'expression du réseau de boucles thalamo-striato-préfrontales impliqué dans la gestion des processus attentionnelles et de leurs dysfonctions, à commencer par le PPI. Selon la modalité hallucinatoire observée, il semble exister de fines différences dans les zones connectées avec le NAcc. De tels résultats demandent validation par d'autres travaux, mais pourraient permettre de mettre en évidence des patterns de connectivité spécifiques à un type clinique de symptôme positif.

## **IV.2) CONNECTIVITE SPECIFIQUE DU NACC DANS LE GROUPE HAV**

### **IV.2.1) CONNECTIVITE SPECIFIQUE AVEC LES REGIONS PARAHIPPOCAMPIQUES**

Nos résultats montrent que, pour les patients présentant des hallucinations mixtes, i.e. auditives et visuelles, le NAcc est préférentiellement connecté avec les complexes hippocampiques droit et gauche. La seule publication existant à ce jour sur l'étude des activations cérébrales lors d'hallucinations visuelles dans la schizophrénie retrouvait une activation des hippocampes (Oertel *et al.*, 2007). Bien qu'il s'agisse d'un cas clinique et que la méthodologie employée soit différente de la notre, les données de cette publication nous semblent conforter la validité de nos données sur la connectivité du NAcc avec les régions hippocampiques en cas d'hallucinations visuelles. Par ailleurs, même s'il faut être prudent sur d'éventuels rapprochements physiopathologiques, il nous paraît pertinent de

comparer nos observations aux connaissances existant sur les zones cérébrales activées en cas d'hallucinations visuelles dans des pathologies différentes de la schizophrénie. Dans la maladie de Parkinson en particulier, les hallucinations sont très majoritairement visuelles et sont associées à une forte activation du système limbique, et notamment des hippocampes (Kalaitzakis *et al.*, 2009).



**Image montrant les zones parahippocampiques significativement connectées avec le NAcc chez les patients présentant des HAV**

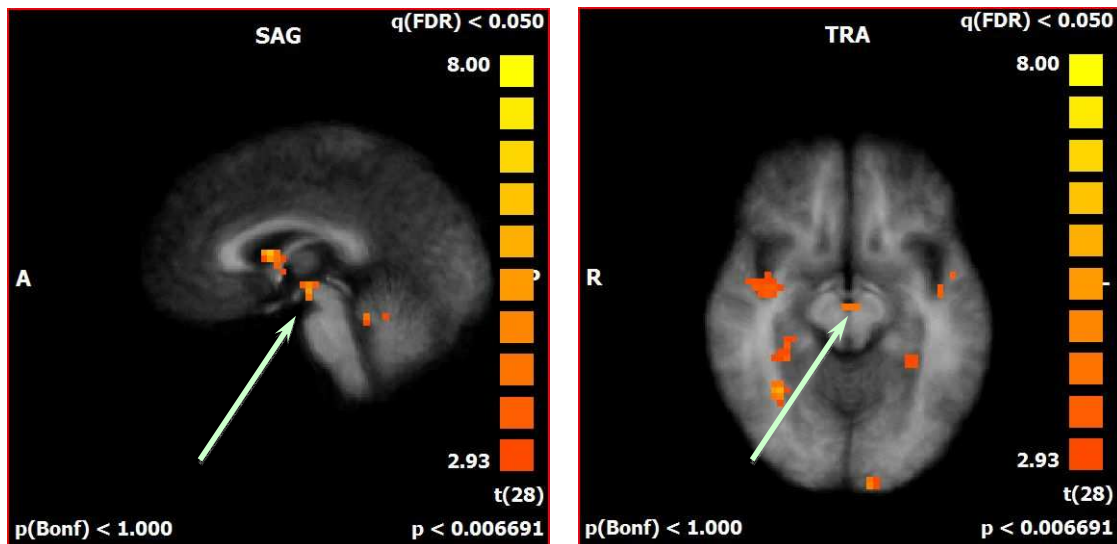
La connectivité du NAcc avec les régions parahippocampiques n'est pas retrouvée dans le groupe de patients avec HA simples. Si l'on fait l'hypothèse que le NAcc est bien une zone fondamentale dans la neurobiologie des symptômes positifs de schizophrénie, cela semble



signifier que les hippocampes sont préférentiellement connectés en cas d'hallucinations visuelles et pas en cas d'hallucinations acoustico-verbales. Cette hypothèse a déjà été avancée par certains auteurs, qui supposent que, l'hippocampe étant une zone fortement impliquée dans la mémoire, et notamment la mémoire visuelle, cette zone soit logiquement associée à l'irruption de fausses perceptions de nature visuelle dans le champ de conscience (Oertel *et al.*, 2007). Des investigations supplémentaires seront nécessaires pour confirmer le rôle des hippocampes dans les hallucinations schizophréniques visuelles. Une étude *seed-based*, similaire à celle présentée ici, mais centrée sur l'hippocampe, est actuellement réalisée dans notre laboratoire, et devrait permettre d'apporter des éléments supplémentaires sur cette question.

#### IV.2.1) CONNECTIVITE SPECIFIQUE AVEC LA REGION MESENCEPHALIQUE

Il s'agit d'un résultat inattendu, d'autant plus que celui-ci n'est pas retrouvé pour le groupe HA. Une zone bilatérale, réduite mais néanmoins significative après les corrections statistiques, est retrouvée au niveau du mésencéphale. Elle correspond, sur le plan neuroanatomique, à la localisation des zones encéphaliques où sont situés les corps cellulaires des neurones dopaminergiques, en particulier l'ATV, même s'il est impossible d'affirmer qu'il s'agit de cette zone en particulier avec de simples données d'IRMf, surtout à 1,5 Tesla, et étant donné la taille très réduite de cette structure. Néanmoins, à notre connaissance, l'ATV est la seule structure mésencéphalique supposée être structurellement connectée au NAcc, par l'intermédiaire des fibres dopaminergiques de la voie mésolimbique.



**Image montrant les une zone mésencéphalique bilatérale, possiblement l'Aire Tegmentale Ventrale, préférentiellement connectée avec les NAcc dans les HAV**

S'il s'agit bien, comme nous le supposons, de l'ATV sur nos images, cela signifie que l'activité du NAcc est connectée à celle de l'ATV dans les HAV. Dans le cadre de notre investigation, ce résultat est d'une grande importance, car il suggère que l'axe mésolimbique paraît bel et bien être impliqué dans les hallucinations visuelles, alors même que c'est dans ce type d'hallucinations que la question se posait. Toutefois, la réponse apportée soulève autant de question qu'elle en résoud. Comment interpréter que l'ATV apparaisse seulement à l'ANCOVA.

Si l'ensemble des modalités hallucinatoires sont médiées par l'activation de l'axe mésolimbique dans la schizophrénie, il aurait été plus logique de retrouver l'ATV dans les résultats du GLM. Si seules les hallucinations acoustico-verbales sont la conséquence d'une augmentation de la transmission dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique, c'est dans le groupe HA qu'il eût été logique de retrouver l'ATV. Notre résultat suggère que

l'ATV serait préférentiellement connecté avec le NAcc dans les HAV par opposition aux HA, ce qui pourrait faire suggérer que les mécanismes sous-jacents aux hallucinations visuelles sollicitent davantage la transmission dopaminergique mésolimbique que ceux aboutissant aux hallucinations acoustico-verbales. Une telle hypothèse serait imprévue. En l'état, nous préférons supposer que c'est la nombre de modalités sensorielles engagées qui explique l'apparition de l'ATV ici. Des différences dans l'intensité des symptômes pourraient également expliquer un tel résultat. Malheureusement, nous ne disposons pas de scores permettant d'évaluer l'intensité des symptômes.

### **IV.3) CONNECTIVITE SPECIFIQUE DU NACC DANS LE GROUPE HA**

#### **IV.3.1) CONNECTIVITE SPECIFIQUE AVEC LE CORTEX AUDITIF PRIMAIRE ET LES ZONES DU LANGAGE**

L'Aire de Brodmann 45 Gauche est retrouvée significativement connectée au NAcc dans le Groupe HA. Cette zone correspond à l'Aire de BROCA, dont l'implication dans la formulation de la parole est bien connue (Grodzinsky et Santi, 2008), et qui a été retrouvée comme fortement associée avec la survenue d'HA (Jardri *et al.*, 2011).

Dans le groupe HA, les NAcc sont significativement connectés avec l'aire 42 de Brodmann (gauche), qui correspond au Cortex Auditif Primaire. Le gyrus de Heschl appartient à cette aire, et c'est une zone qui était déjà signalée pour être spécifiquement associée à la survenue des hallucinations auditives dans la schizophrénie (Gaser *et al.*, 2004). Toutefois, le rôle de cette zone reste encore incertain, car son activation n'est pas retrouvée dans les

résultats de la méta-analyse réalisée récemment sur le sujet (Jardri *et al.*, 2011). On retrouve également du côté gauche des activations plus réduites le long d'un circuit qui paraît anatomiquement en lien avec le cingulum postérieur et le cortex cingulaire postérieur.

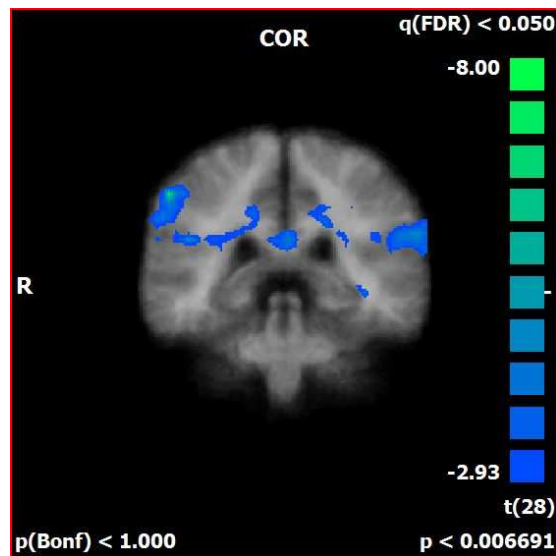


Image montrant l'activation des aires 42 de Brodmann (Cortex Auditif Primaire)

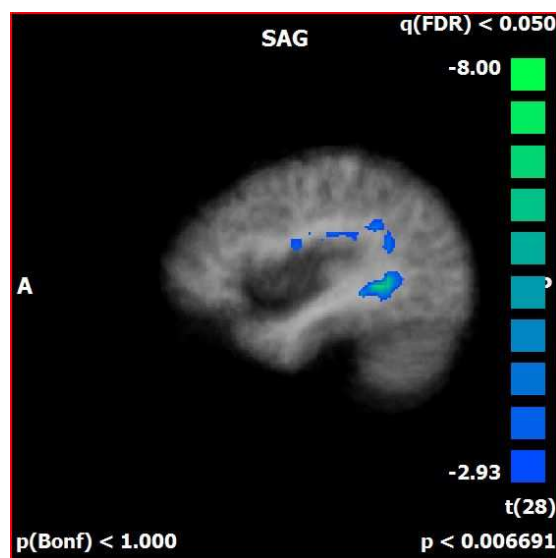


Image montrant l'activation de l'Aire 42 gauche avec des activations associées le long du cingulum postérieur

Considérés conjointement, ces résultats nous semblent intéressants car ils suggèrent que le NAcc apparaît fortement connecté, chez les sujets présentant spécifiquement des hallucinations acoustico-verbales, avec des zones connues ou suspectées pour être directement en lien avec la survenue d'hallucinations acoustico-verbales. Par ricochet, cela pourrait être un argument pour supposer que le NAcc est lui-même plus fortement activé lors de la survenue des HA. Cet argument va dans le sens de l'hypothèse mésolimbique des hallucinations, en particulier des HA. Des études complémentaires pourraient permettre de préciser ce point, en particulier des études de capture permettant de comparer l'activité du NAcc en cours d'hallucination et en dehors des moments hallucinatoires.

#### IV.3.1) CONNECTIVITE SPECIFIQUE AVEC LES PRECUNEI

Dans le groupe HA, nous retrouvons que le NAcc est spécifiquement connecté, et de manière bilatérale, avec le Precuneus, structure associative du Lobule Pariétal Supérieur. Si le Lobule Pariétal Inférieur a été retrouvé associé à la survenue des HA (Jardri *et al.*, 2011), ce n'est pas le cas du Precuneus. En conséquence, sa présence dans nos résultats n'est pas facile à interpréter.

Le Precuneus fait partie du *Default Mode Network* (DMN), réseau cérébral de « repos » qui se désengage au moment des hallucinations chez les sujets souffrant de schizophrénie (Jardri *et al.*, 2012). Peut-être y a-t-il un lien entre le désengagement du DMN lors d'hallucinations acoustico-verbales et la connectivité du Precuneus avec le NAcc observé dans nos résultats. Il n'est bien sûr pas possible de l'affirmer à ce stade.

#### IV.4) IMPLICATIONS DES RESULTATS SUR LA PLACE DE LA VOIE MESOLIMBIQUE

Sans le prouver formellement, l'ensemble des résultats de notre étude apportent du crédit à l'implication du NAcc dans la survenue des hallucinations schizophréniques. Nous avons vu que des zones cérébrales qui avaient été déjà observées en rapport avec les différentes modalités hallucinatoires (Hippocampes pour les Hallucinations Visuelles, Aire de BROCA et Gyrus de HESCHL pour les Hallucinations Acousticoverbales) étaient retrouvées connectées au NAcc dans ces mêmes modalités hallucinatoires. Cela laisse fortement supposer que le NAcc pourrait être directement lié à la survenue des symptômes, et serait connecté avec des structures différentes et spécifiques en fonction de ces derniers.

Par ailleurs, la présence de l'ATV dans le groupe HAV, même si elle n'est pas, comme on l'a vu, sans soulever quelques interrogations, laisse penser que les hallucinations visuelles sont elles aussi liées à l'activation du NAcc par la voie mésolimbique. D'autres travaux devront confirmer les résultats que nous retrouvons ici.

L'ensemble de ces données semblent toutefois répondre à la question que nous nous étions posée avant d'envisager une application à l'homme de l'évaluation du fénofibrate sur les symptômes en lien avec la dopamine dans la schizophrénie. Evaluer les hallucinations dans leur ensemble ne paraît, pour l'instant, pas contradictoire avec une étude basée sur un paradigme purement dopaminergique. Nous souhaitons compléter l'étude présentée ici par une étude en seed-based sur le NAcc, mais comparant cette fois des sujets avec eux-mêmes en per-hallucinatoire et extra-hallucinatoire (étude de capture). Une confirmation des résultats retrouvés ici en per-hallucinatoire apporterait des

arguments particulièrement robustes à nos hypothèses de travail.





# *Conclusion*

---

Notre objectif final est de montrer que l'activation des récepteurs PPARs dans la schizophrénie permet d'entraîner une modulation au long cours de l'axe dopaminergique mésolimbique et ainsi de réduire la symptomatologie schizophrénique, en particulier les symptômes positifs.

Nous avons suivi un double axe de travail. Le premier consistait à montrer qu'un modèle de lésion neurodéveloppementale induisant des troubles dopaminergiques retardés se manifestant, uniquement après la puberté, par des anomalies du PPI pouvait être corrigés par une activation précoce des PPARs. Ce résultat sera complété par la réalisation d'études avec lésion intracérébrale directe en mesurant des paramètres complémentaires au PPI (actimétrie, tests de mémoire, potentialisation par des agonistes dopaminergiques), et en réalisant des analyses histologiques voire immunohistologiques.

Le deuxième axe de travail, en prélude à une recherche clinique humaine, est de mieux circonscrire le rôle de la dopamine dans l'expression des différents types de symptômes positifs, afin de prévoir sur quels symptômes nous nous attendons à ce que l'activation des PPARs puisse influencer. Ce deuxième axe de travail devra poursuivre les recherches menées sur l'étude comparée des mécanismes des différents modes hallucinatoires, mais aussi s'intéresser aux différences entre hallucinations et délires non perceptifs, toujours dans une hypothèse d'origine commune mésolimbique et dopaminergique.



# ***Bibliographie***

---

- Abbott, B.D., 2009. Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR alpha), beta (PPAR beta), and gamma (PPAR gamma) in rodent and human development. *Reprod. Toxicol.* 27, 246–257.
- Abel, K., Waikar, M., Pedro, B., Hemsley, D., Geyer, M., 1998. Repeated testing of prepulse inhibition and habituation of the startle reflex: a study in healthy human controls. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 12, 330–337.
- AFNI Atlas, 2012. The AFNI TTAtlas+tlrc Dataset — AFNI and NIfTI Server for NIMH/NIH/PHS/DHHS/USA/Earth [WWW Document]. URL [http://afni.nimh.nih.gov/afni/doc/misc/afni\\_ttatlas](http://afni.nimh.nih.gov/afni/doc/misc/afni_ttatlas)
- Ahmari, S.E., Risbrough, V.B., Geyer, M.A., Simpson, H.B., 2012. Impaired sensorimotor gating in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 37, 1216–1223.
- Allen, P., Modinos, G., Hubl, D., Shields, G., Cachia, A., Jardri, R., Thomas, P., Woodward, T., Shotbolt, P., Plaze, M., Hoffman, R., 2012. Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophr Bull.* 38(4), 695–703
- Allen, H.A., Liddle, P.F., Frith, C.D., 1993. Negative features, retrieval processes and verbal fluency in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 163, 769–775.
- Amargós-Bosch, M., López-Gil, X., Artigas, F., Adell, A., 2006. Clozapine and olanzapine, but not haloperidol, suppress serotonin efflux in the medial prefrontal cortex elicited by phencyclidine and ketamine. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9, 565–573.
- American Psychiatric Association., 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington DC.
- Amminger, G.P., Henry, L.P., Harrigan, S.M., Harris, M.G., Alvarez-Jimenez, M., Herrman, H., Jackson, H.J., McGorry, P.D., 2011. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophr. Res.* 131, 112–119.
- Anden, N.E., Carlsson, A., Dahlstroem, A., Fuxe, K., Hillarp, N.A., Larsson, K., 1964. Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sci.* 3, 523–530.
- Andreasen, N.C., Flaum, M., 1991. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 17, 27–49.
- Andree, T.H., Mikuni, M., Tong, C.Y., Koenig, J.I., Meltzer, H.Y., 1986. Differential effect of subchronic treatment with various neuroleptic agents on serotonin<sub>2</sub> receptors in rat cerebral cortex. *J. Neurochem.* 46, 191–197.
- Armstrong, N., Sun, Y., Chen, G.Q., Gouaux, E., 1998. Structure of a glutamate-receptor ligand-binding core in complex with kainate. *Nature* 395, 913–917.
- Atkinson, R.J., Michie, P.T., Schall, U., 2012. Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol. Psychiatry* 71, 98–104.
- Bakshi, V.P., Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., 1994. Clozapine antagonizes phencyclidine-induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 271, 787–794.
- Ballard, I.C., Murty, V.P., Carter, R.M., MacInnes, J.J., Huettel, S.A., Adcock, R.A., 2011. Dorsolateral prefrontal cortex drives mesolimbic dopaminergic regions to initiate motivated behavior. *J. Neurosci.* 31, 10340–10346.
- Barbalat, G., Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E., Farrer, C., 2009. Organization of cognitive control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 377–386.
- Barch, D.M., Ceaser, A., 2012. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 16, 27–34.
- Baumeister, A.A., Hawkins, M.F., 2004. The serotonin hypothesis of schizophrenia: a historical case study on the heuristic value of theory in clinical neuroscience. *J Hist Neurosci* 13, 277–291.
- Benes, F.M., 2000. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31, 251–269.

- Bensinger, S.J., Tontonoz, P., 2008. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature* 454, 470–477.
- Berk, M., Copolov, D., Dean, O., Lu, K., Jeavons, S., Schapkaitz, I., Anderson-Hunt, M., Judd, F., Katz, F., Katz, P., Ording-Jespersen, S., Little, J., Conus, P., Cuenod, M., Do, K.Q., Bush, A.I., 2008. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol. Psychiatry* 64, 361–368.
- Bitanihirwe, B.K.Y., Woo, T.-U.W., 2011. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 878–893.
- Bob, P., Mashour, G.A., 2011. Schizophrenia, dissociation, and consciousness. *Conscious Cogn* 20, 1042–1049.
- Bordet, R., Ouk, T., Petrault, O., Gelé, P., Gautier, S., Laprais, M., Deplanque, D., Duriez, P., Staels, B., Fruchart, J.C., Bastide, M., 2006. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. *Biochem. Soc. Trans.* 34, 1341–1346.
- Bou Khalil, R., 2011. Recombinant human IGF-1 for patients with schizophrenia. *Med. Hypotheses* 77, 427–429.
- Braff, D.L., 2010. Prepulse inhibition of the startle reflex: a window on the brain in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 4, 349–371.
- Braff, D.L., Geyer, M.A., Swerdlow, N.R., 2001. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl.)* 156, 234–258.
- Buckman, T.D., Kling, A.S., Eiduson, S., Sutphin, M.S., Steinberg, A., 1987. Glutathione peroxidase and CT scan abnormalities in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 22, 1349–1356.
- Callicott, J.H., Egan, M.F., Mattay, V.S., Bertolino, A., Bone, A.D., Verchinski, B., Weinberger, D.R., 2003. Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160, 709–719.
- Cannon, T.D., Glahn, D.C., Kim, J., Van Erp, T.G.M., Karlsgodt, K., Cohen, M.S., Nuechterlein, K.H., Bava, S., Shirinyan, D., 2005. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1071–1080.
- Carlsson, A., 1964. Evidence for a role of dopamine in extrapyramidal functions. *Acta Neuroveg (Wien)* 26, 484–493.
- Castagné, V., Moser, P.C., Porsolt, R.D., 2009. Preclinical behavioral models for predicting antipsychotic activity. *Adv. Pharmacol.* 57, 381–418.
- Catenacci, A.J., Grove, D.D., Weiss, W.A., Fisher, S.M., Sismondo, A.M., Moyer, J.H., 1959. Evaluation of phencyclidine as a preanesthetic and anesthetic agent. *Antibiotic Med Clin Ther* 6, 145–150.
- Caton, C.L.M., Drake, R.E., Hasin, D.S., Dominguez, B., Shrout, P.E., Samet, S., Schanzer, B., Schanzer, W.B., 2005. Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 137–145.
- Cauda, F., Cavanna, A.E., D’agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G.C., 2011. Functional connectivity and coactivation of the nucleus accumbens: a combined functional connectivity and structure-based meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 23, 2864–2877.
- Chang, W.C., Hui, C.L.M., Tang, J.Y.M., Wong, G.H.Y., Lam, M.M.L., Chan, S.K.W., Chen, E.Y.H., 2011. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 133, 22–28.
- Chen, G., Greengard, P., Yan, Z., 2004. Potentiation of NMDA receptor currents by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 2596–2600.
- Choi, D.W., 1985. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neurosci. Lett.* 58, 293–297.
- Cimini, A., Benedetti, E., Cristiano, L., Sebastiani, P., D’Amico, M.A., D’Angelo, B., Di Loreto, S., 2005. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and retinoic acid receptors (RXRs) in rat cortical neurons. *Neuroscience* 130, 325–337.

- Cohen, B.D., Rosenbaum, G., Luby, E.D., Gottlieb, J.S., 1962. Comparison of phencyclidine hydrochloride (Sernyl) with other drugs. Simulation of schizophrenic performance with phencyclidine hydrochloride (Sernyl), lysergic acid diethylamide (LSD-25), and amobarbital (Amytal) sodium; II. Symbolic and sequential thinking. *Arch. Gen. Psychiatry* 6, 395–401.
- Collino, M., Aragno, M., Mastrocola, R., Gallicchio, M., Rosa, A.C., Dianzani, C., Danni, O., Thiemermann, C., Fantozzi, R., 2006. Modulation of the oxidative stress and inflammatory response by PPAR-gamma agonists in the hippocampus of rats exposed to cerebral ischemia/reperfusion. *Eur. J. Pharmacol.* 530, 70–80.
- Costall, B., Naylor, R.J., 1976. Antagonism of the hyperactivity induced by dopamine applied intracerebrally to the nucleus accumbens septi by typical neuroleptics and by clozapine, sulpiride and thioridazine. *Eur. J. Pharmacol.* 35, 161–168.
- Cunningham, K.A., Appel, J.B., 1987. Neuropharmacological reassessment of the discriminative stimulus properties of d-lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychopharmacology (Berl.)* 91, 67–73.
- Dadras, S.S., Cook, W.S., Yeldandi, A.V., Cao, W.Q., Rao, M.S., Wang, Z., Reddy, J.K., 2001. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-dependent induction of cell surface antigen Ly-6D gene in the mouse liver. *Gene Expr.* 9, 173–181.
- Dakhale, G.N., Khanzode, S.D., Khanzode, S.S., Saoji, A., 2005. Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 182, 494–498.
- David, C.N., Greenstein, D., Clasen, L., Gochman, P., Miller, R., Tossell, J.W., Mattai, A.A., Gogtay, N., Rapoport, J.L., 2011. Childhood onset schizophrenia: high rate of visual hallucinations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50, 681–686.e3.
- Davis, K.L., Kahn, R.S., Ko, G., Davidson, M., 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148, 1474–1486.
- Dean, B., Hussain, T., Hayes, W., Scarr, E., Kitsoulis, S., Hill, C., Opeskin, K., Copolov, D.L., 1999. Changes in serotonin<sub>2A</sub> and GABA(A) receptors in schizophrenia: studies on the human dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurochem.* 72, 1593–1599.
- Delay, J., Deniker, P., 1955. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *J Clin Exp Psychopathol* 16, 104–112.
- Deplanque, D., Gelé, P., Pétrault, O., Six, I., Furman, C., Bouly, M., Nion, S., Dupuis, B., Leys, D., Fruchart, J.-C., Cecchelli, R., Staels, B., Duriez, P., Bordet, R., 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation as a mechanism of preventive neuroprotection induced by chronic fenofibrate treatment. *J. Neurosci.* 23, 6264–6271.
- Dubertret, C., Gorwood, P., 2001. The French concept of “psychose hallucinatoire chronique” -a preliminary form of schizophrenia? The role of late-life psychosis in the anticipation hypothesis of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 3, 296–303.
- Dunnett, S.B., Björklund, A., Hökfelt, T., 2005. Dopamine. Elsevier.
- Eaton, W.W., Thara, R., Federman, B., Melton, B., Liang, K.Y., 1995. Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 127–134.
- Ekinci, O., Albayrak, Y., Ekinci, A., 2012. Cognitive insight and its relationship with symptoms in deficit and nondeficit schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 200, 44–50.
- Ellenberger, F., 2012. De la démence précoce à la schizophrénie [WWW Document]. Encyclopédie de L’Agora. [http://agora.qc.ca/documents/--de\\_la\\_demence\\_precoce\\_a\\_la\\_schizophrénie\\_par\\_henri\\_f\\_ellenberger](http://agora.qc.ca/documents/--de_la_demence_precoce_a_la_schizophrénie_par_henri_f_ellenberger)
- Elmer, G.I., Sydnor, J., Guard, H., Hercher, E., Vogel, M.W., 2004. Altered prepulse inhibition in rats treated prenatally with the antimetabolic Ara-C: an animal model for sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 174, 177–189.
- Enkel, T., Koch, M., 2009. Chronic corticosterone treatment impairs trace conditioning in rats with a neonatal medial prefrontal cortex lesion. *Behav. Brain Res.* 203, 173–179.
- Faludi, G., Mirnics, K., 2011. Synaptic changes in the brain of subjects with schizophrenia. *Int. J. Dev. Neurosci.*

29, 305–309.

Farooqui, A.A., Ong, W.-Y., Horrocks, L.A., 2008. Endogenous Antioxidant Mechanisms and Glutamate Neurotoxicity, in: *Neurochemical Aspects of Excitotoxicity*. Springer New York, New York, NY, pp. 205–240.

Fatemi, S.H., Folsom, T.D., 2009. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 35, 528–548.

Frandsen, A., Drejer, J., Schousboe, A., 1989. Direct evidence that excitotoxicity in cultured neurons is mediated via N-methyl-D-aspartate (NMDA) as well as non-NMDA receptors. *J. Neurochem.* 53, 297–299.

Friston, K.J., Ashburner, J., Kiebel, S.J., Nichols, T.E., Penny, W., 2007. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press.

Fusar-Poli, P., Berger, G., 2012. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 32, 179–185.

Gaebel, W., Zielasek, J., 2009. Future classification of psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259 Suppl 2, S213–218.

Galderisi, S., Mucci, A., Bitter, I., Libiger, J., Bucci, P., Wolfgang Fleischhacker, W., Kahn, R.S., For The Eufest Study Group, 2012. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*.

Garrabé, J., 1997. *Henri Ey et la pensée psychiatrique contemporaine*. Institut Synthélabo.

Gaser, C., Nenadic, I., Volz, H.P., Büchel, C., Sauer, H., 2004. Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb Cortex*. 14(1), 91-6.

Gelosa, P., Banfi, C., Gianella, A., Brioschi, M., Pignieri, A., Nobili, E., Castiglioni, L., Cimino, M., Tremoli, E., Sironi, L., 2010. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonism prevents renal damage and the oxidative stress and inflammatory processes affecting the brains of stroke-prone rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335, 324–331.

Genovese, C.R., Lazar, N.A., Nichols, T., 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15, 870–878.

Geyer, M.A., Vollenweider, F.X., 2008. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 445–453.

Girard, C., Simard, M., Noiseux, R., Laplante, L., Dugas, M., Rousseau, F., Gagnon, N., Primeau, F., Keller, E., Bernier, P.J., 2011. Late-onset-psychosis: cognition. *Int Psychogeriatr* 23, 1301–1316.

Gjessing, J., 1968. Ketamine (CI-581) in clinical anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 12, 15–21.

Gonzalez-Aparicio, R., Flores, J.A., Tasset, I., Tunez, I., Fernandez-Espejo, E., 2011. Mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  gene present reduced number of dopamine neurons in the substantia nigra without altering motor behavior or dopamine neuron decline over life. *Neuroscience* 186, 161–169.

González-Maeso, J., Sealfon, S.C., 2009. Psychedelics and schizophrenia. *Trends Neurosci.* 32, 225–232.

Greig, F.H., Kennedy, S., Spickett, C.M., 2012. Physiological effects of oxidized phospholipids and their cellular signaling mechanisms in inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 52, 266–280.

Grodzinsky, Y., Santi, A., 2008. The battle for Broca's region. *Trends Cogn. Sci.* 12(12), 474-80.

Gronemeyer, H., Gustafsson, J.-A., Laudet, V., 2004. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov* 3, 950–964.

Hanaway, J., McConnell, J.A., Netsky, M.G., 1971. Histogenesis of the substantia nigra, ventral tegmental area of Tsai and interpeduncular nucleus: an autoradiographic study of the mesencephalon in the rat. *J. Comp. Neurol.* 142, 59–73.

Hannan, K.L., Wood, S.J., Yung, A.R., Velakoulis, D., Phillips, L.J., Soulsby, B., Berger, G., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2010. Caudate nucleus volume in individuals at ultra-high risk of psychosis: a cross-sectional



- magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 182, 223–230.
- Hazen, S.L., Chisolm, G.M., 2002. Oxidized phosphatidylcholines: pattern recognition ligands for multiple pathways of the innate immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 12515–12517.
- Helmeste, D.M., Seeman, P., 1982. Amphetamine-induced hypolocomotion in mice with more brain D2 dopamine receptors. *Psychiatry Res* 7, 351–359.
- Hoffman, R.E., Fernandez, T., Pittman, B., Hampson, M., 2011. Elevated functional connectivity along a corticostriatal loop and the mechanism of auditory/verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 69(5), 407-14.
- Howes, O.D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S., 2012. The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment: Meta-analysis of Imaging Studies. *Archives of General Psychiatry*.
- Howes, O.D., Kapur, S., 2009. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull* 35, 549–562.
- Howland, J.G., Hannesson, D.K., Phillips, A.G., 2004. Delayed onset of prepulse inhibition deficits following kainic acid treatment on postnatal day 7 in rats. *Eur. J. Neurosci.* 20, 2639–2648.
- Iglewicz, A., Meeks, T.W., Jeste, D.V., 2011. New wine in old bottle: late-life psychosis. *Psychiatr. Clin. North Am.* 34, 295–318, vii.
- Jardri, R., Thomas, P., Delmaire, C., Delion, P., Pins, D., 2012. The Neurodynamic Organization of Modality-Dependent Hallucinations. *Cereb. Cortex.* (in Press).
- Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., Thomas, P., 2011. Cortical Activations During Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *Am. J. Psychiatry* 168(1), 73-81.
- Jeong, E.A., Jeon, B.T., Shin, H.J., Kim, N., Lee, D.H., Kim, H.J., Kang, S.S., Cho, G.J., Choi, W.S., Roh, G.S., 2011. Ketogenic diet-induced peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation decreases neuroinflammation in the mouse hippocampus after kainic acid-induced seizures. *Exp. Neurol.* 232, 195–202.
- Jones, C.A., Watson, D.J.G., Fone, K.C.F., 2011. Animal models of schizophrenia. *Br. J. Pharmacol.* 164, 1162–1194.
- Jung, W.H., Kim, J.S., Jang, J.H., Choi, J.-S., Jung, M.H., Park, J.-Y., Han, J.Y., Choi, C.-H., Kang, D.-H., Chung, C.K., Kwon, J.S., 2011. Cortical thickness reduction in individuals at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr Bull* 37, 839–849.
- Kalaitzakis, M.E., Christian, L.M., Moran, L.B., Graeber, M.B., Pearce, R.K., Gentleman, S.M., 2009. Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15(3), 196-204.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261–276.
- Kegeles, L.S., Abi-Dargham, A., Frankle, W.G., Gil, R., Cooper, T.B., Slifstein, M., Hwang, D.-R., Huang, Y., Haber, S.N., Laruelle, M., 2010. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 231–239.
- Keshavan, M.S., Anderson, S., Pettegrew, J.W., 1994. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res* 28, 239–265.
- Kilts, C.D., 2001. The changing roles and targets for animal models of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 50, 845–855.
- Knable, M.B., Weinberger, D.R., 1997. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 11, 123–131.
- Koikegami, H., Hirata, Y., Oguma, J., 1967. Studies on the paralimbic brain structures. I. Definition and delimitation of the paralimbic brain structures and some experiments on the nucleus accumbens. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 21, 151–180.
- Kumari, V., Antonova, E., Zachariah, E., Galea, A., Aasen, I., Ettinger, U., Mitterschiffthaler, M.T., Sharma, T.,

2005. Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *Neuroimage* 26(4),1052-8.
- Kumari, V., Mulligan, O.F., Cotter, P.A., Poon, L., Toone, B.K., Checkley, S.A., Gray, J.A., 1998. Effects of single oral administrations of haloperidol and d-amphetamine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male volunteers. *Behav Pharmacol* 9, 567–576.
- Kung, J., Henry, R.R., 2012. Thiazolidinedione safety. *Expert Opin Drug Saf* 11, 565–579.
- Lancaster, J.L., Woldorff, M.G., Parsons, L.M., Liotti, M., Freitas, C.S., Rainey, L., Kochunov, P.V., Nickerson, D., Mikiten, S.A., Fox, P.T., 2000. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10, 120–131.
- Laudet, V., Gronemeyer, H. (Eds.), 2001. *The Nuclear Receptor FactsBook*, 1st ed. Academic Press.
- Lauri, S.E., Segerstråle, M., Vesikansa, A., Maingret, F., Mulle, C., Collingridge, G.L., Isaac, J.T.R., Taira, T., 2005. Endogenous activation of kainate receptors regulates glutamate release and network activity in the developing hippocampus. *J. Neurosci.* 25, 4473–4484.
- Lavoie, S., Murray, M.M., Deppen, P., Knyazeva, M.G., Berk, M., Boulat, O., Bovet, P., Bush, A.I., Conus, P., Copolov, D., Fornari, E., Meuli, R., Solida, A., Vianin, P., Cuénod, M., Buclin, T., Do, K.Q., 2008. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 33, 2187–2199.
- Le Pen, G., Kew, J., Alberati, D., Borroni, E., Heitz, M.P., Moreau, J.-L., 2003. Prepulse inhibition deficits of the startle reflex in neonatal ventral hippocampal-lesioned rats: reversal by glycine and a glycine transporter inhibitor. *Biol. Psychiatry* 54, 1162–1170.
- Leung, S., Croft, R.J., Guille, V., Scholes, K., O’Neill, B.V., Phan, K.L., Nathan, P.J., 2010. Acute dopamine and/or serotonin depletion does not modulate mismatch negativity (MMN) in healthy human participants. *Psychopharmacology (Berl.)* 208, 233–244.
- Lewis, D.A., Pierri, J.N., Volk, D.W., Melchitzky, D.S., Woo, T.U., 1999. Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 46, 616–626.
- Leysen, J.E., Janssen, P.M., Schotte, A., Luyten, W.H., Megens, A.A., 1993. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT2 receptors. *Psychopharmacology (Berl.)* 112, S40–54.
- Lieberman, J.A., 1999. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol. Psychiatry* 46, 729–739.
- Lipska, B.K., 2002. Neonatal disconnection of the rat hippocampus: a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 4, 361.
- Lipska, B.K., Jaskiw, G.E., Weinberger, D.R., 1993. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 9, 67–75.
- Lipska, B.K., Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., Jaskiw, G.E., Braff, D.L., Weinberger, D.R., 1995. Neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats causes post-pubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. *Psychopharmacology (Berl.)* 122, 35–43.
- Lipska, B.K., Weinberger, D.R., 1995. Genetic variation in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92, 8906–8910.
- López-Muñoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W.W., Clervoy, P., Rubio, G., 2005. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry* 17, 113–135.
- Lubow, R.E., Moore, A.U., 1959. Latent inhibition: the effect of nonreinforced pre-exposure to the conditional stimulus. *J Comp Physiol Psychol* 52, 415–419.
- Mäkinen, J., Miettunen, J., Isohanni, M., Koponen, H., 2008. Negative symptoms in schizophrenia: a review. *Nord J Psychiatry* 62, 334–341.
- Malaspina, D., 2006. Schizophrenia: a neurodevelopmental or a neurodegenerative disorder. *J Clin Psychiatry* 67, e07.

- Marche, K., Danel, T., Bordet, R., 2011. Fetal alcohol-induced hyperactivity is reversed by treatment with the PPAR $\alpha$  agonist fenofibrate in a rat model. *Psychopharmacology (Berl.)* 214, 285–296.
- Martin, L.J., Al-Abdulla, N.A., Brambrink, A.M., Kirsch, J.R., Sieber, F.E., Portera-Cailliau, C., 1998. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res. Bull.* 46, 281–309.
- Matsubara, S., Meltzer, H.Y., 1989. Effect of typical and atypical antipsychotic drugs on 5-HT<sub>2</sub> receptor density in rat cerebral cortex. *Life Sci.* 45, 1397–1406.
- Matz, R., Rick, W., Thompson, H., Gershon, S., 1974. Clozapine--a potential antipsychotic agent without extrapyramidal manifestations. *Curr Ther Res Clin Exp* 16, 687–695.
- McGlashan, T.H., Hoffman, R.E., 2000. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 637–648.
- McGorry, P., 2011. Transition to adulthood: the critical period for pre-emptive, disease-modifying care for schizophrenia and related disorders. *Schizophr Bull* 37, 524–530.
- McGorry, P.D., Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., Francey, S., Cosgrave, E.M., Germano, D., Bravin, J., McDonald, T., Blair, A., Adlard, S., Jackson, H., 2002. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 921–928.
- Meldrum, B.S., 2000. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J. Nutr.* 130, 1007S–15S.
- Melis, M., Carta, S., Fattore, L., Tolu, S., Yasar, S., Goldberg, S.R., Fratta, W., Maskos, U., Pistis, M., 2010. Peroxisome proliferator-activated receptors- $\alpha$  modulate dopamine cell activity through nicotinic receptors. *Biol. Psychiatry* 68, 256–264.
- Meltzer, H.Y., 1992. The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine. *Br J Psychiatry Suppl* 22–29.
- Milev, P., Ho, B.-C., Arndt, S., Andreasen, N.C., 2005. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 162, 495–506.
- Mitford, E., Reay, R., McCabe, K., Paxton, R., Turkington, D., 2010. Ageism in first episode psychosis. *Int J Geriatr Psychiatry* 25, 1112–1118.
- Moghaddam, B., Javitt, D., 2011. From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology.*
- Moreno, S., Farioli-Vecchioli, S., Cerù, M.P., 2004. Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS. *Neuroscience* 123, 131–145.
- Morstyn, R., Duffy, F.H., McCarley, R.W., 1983. Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 729–734.
- Mu, Q., Johnson, K., Morgan, P.S., Grenesko, E.L., Molnar, C.E., Anderson, B., Nahas, Z., Kozel, F.A., Kose, S., Knable, M., Fernandes, P., Nichols, D.E., Mailman, R.B., George, M.S., 2007. A single 20 mg dose of the full D1 dopamine agonist dihydroxidine (DAR-0100) increases prefrontal perfusion in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 94, 332–341.
- Nieoullon, A., 2002. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog. Neurobiol.* 67, 53–83.
- Oertel, V., Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V.G., Haenschel, C., Maurer, K., Linden, D.E., 2007. Visual hallucinations in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res.* 156(3), 269–73.
- O'Neill, M.F., Shaw, G., 1999. Comparison of dopamine receptor antagonists on hyperlocomotion induced by cocaine, amphetamine, MK-801 and the dopamine D1 agonist C-APB in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 145, 237–250.
- Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y.,

- Matsushima, E., Iyo, M., Tateno, Y., Toru, M., 1997. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385, 634–636.
- Paparelli, A., Di Forti, M., Morrison, P.D., Murray, R.M., 2011. Drug-induced psychosis: how to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Front Behav Neurosci* 5, 1.
- Patten, A.R., Brocardo, P.S., Christie, B.R., 2012. Omega-3 supplementation can restore glutathione levels and prevent oxidative damage caused by prenatal ethanol exposure. *The Journal of nutritional biochemistry*.
- Perez-Costas, E., Melendez-Ferro, M., Roberts, R.C., 2010. Basal ganglia pathology in schizophrenia: dopamine connections and anomalies. *J. Neurochem.* 113, 287–302.
- Picard, H., Amado, I., Mouchet-Mages, S., Olié, J.-P., Krebs, M.-O., 2008. The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull* 34, 155–172.
- Radonjić, N.V., Knezević, I.D., Vilimanovich, U., Kravić-Stevović, T., Marina, L.V., Nikolić, T., Todorović, V., Bumbasirević, V., Petronijević, N.D., 2010. Decreased glutathione levels and altered antioxidant defense in an animal model of schizophrenia: long-term effects of perinatal phencyclidine administration. *Neuropharmacology* 58, 739–745.
- Rajji, T.K., Ismail, Z., Mulsant, B.H., 2009. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 195, 286–293.
- Ramchand, C.N., Davies, J.I., Tresman, R.L., Griffiths, I.C., Peet, M., 1996. Reduced susceptibility to oxidative damage of erythrocyte membranes from medicated schizophrenic patients. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 55, 27–31.
- Riecher-Rössler, A., Rössler, W., Förstl, H., Meise, U., 1995. Late-onset schizophrenia and late paraphrenia. *Schizophr Bull* 21, 345–354; discussion 355–356.
- Roberts, P.J., Davies, S.W., 1987. Excitatory receptors and their role in excitotoxicity. *Biochem. Soc. Trans.* 15, 218–219.
- Robinson, J.M., Seguchi, H., Badwey, J.A., 2004. Active oxygen and nitrogen species in biology: from cytotoxic agents to signaling intermediates. *Histochem. Cell Biol.* 122, 273–275.
- Rodová, A., Svestka, J., Náhunek, K., Cesková, E., 1973. A blind comparison of clozapine and perphenazine in schizophrenics. *Act Nerv Super (Praha)* 15, 94–95.
- Rolland, B., Bordet, R., 2012. Sérotonine et Hallucinations, in: *Sérotonine : Aspects Biologiques Et Cliniques*. Lavoisier, Paris, p. 518.
- Rolland, B., Marche, K., Cottencin, O., Bordet, R., 2012. The PPAR $\alpha$  Agonist Fenofibrate Reduces Prepulse Inhibition Disruption in a Neurodevelopmental Model of Schizophrenia. *Schizophrenia Research and Treatment* 2012, 1–5.
- Rolls, E.T., Loh, M., Deco, G., Winterer, G., 2008. Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 696–709.
- Rueter, L.E., Ballard, M.E., Gallagher, K.B., Basso, A.M., Curzon, P., Kohlhaas, K.L., 2004. Chronic low dose risperidone and clozapine alleviate positive but not negative symptoms in the rat neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 176, 312–319.
- Russell, A.T., 1994. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 20, 631–646.
- Sams-Dodd, F., Lipska, B.K., Weinberger, D.R., 1997. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology (Berl.)* 132, 303–310.
- Santana, N., Troyano-Rodriguez, E., Mengod, G., Celada, P., Artigas, F., 2011. Activation of thalamocortical networks by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist phencyclidine: reversal by clozapine. *Biol. Psychiatry* 69, 918–927.
- Schimmelmann, B.G., Conus, P., Cotton, S., McGorry, P.D., Lambert, M., 2007. Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophr. Res.* 95, 1–8.

- Schmitt, G.J.E., Meisenzahl, E.M., Frodl, T., La Fougère, C., Hahn, K., Möller, H.-J., Dresel, S., 2009. Increase of striatal dopamine transmission in first episode drug-naïve schizophrenic patients as demonstrated by [(123)I]IBZM SPECT. *Psychiatry Res* 173, 183–189.
- Schneider, M., Koch, M., 2005. Behavioral and morphological alterations following neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex in rats. *Exp. Neurol.* 195, 185–198.
- Schotte, A., Janssen, P.F., Gommeren, W., Luyten, W.H., Van Gompel, P., Lesage, A.S., De Loore, K., Leysen, J.E., 1996. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl.)* 124, 57–73.
- Schwieler, L., Linderholm, K.R., Nilsson-Todd, L.K., Erhardt, S., Engberg, G., 2008. Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *Life Sci.* 83, 170–175.
- Seeman, P., 2002. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 47, 27–38.
- Seeman, P., Chau-Wong, M., Tedesco, J., Wong, K., 1975. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 72, 4376–4380.
- Seeman, P., Guan, H.-C., Hirbec, H., 2009. Dopamine D2High receptors stimulated by phencyclidines, lysergic acid diethylamide, salvinorin A, and modafinil. *Synapse* 63, 698–704.
- Seeman, P., Lee, T., 1975. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188, 1217–1219.
- Seeman, P., Schwarz, J., Chen, J.-F., Szechtman, H., Perreault, M., McKnight, G.S., Roder, J.C., Quirion, R., Boksa, P., Srivastava, L.K., Yanai, K., Weinschenker, D., Sumiyoshi, T., 2006. Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse* 60, 319–346.
- Sekine, Y., Iyo, M., Ouchi, Y., Matsunaga, T., Tsukada, H., Okada, H., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Takei, N., Mori, N., 2001. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 158, 1206–1214.
- Shilling, P.D., Saint Marie, R.L., Shoemaker, J.M., Swerdlow, N.R., 2008. Strain differences in the gating-disruptive effects of apomorphine: relationship to gene expression in nucleus accumbens signaling pathways. *Biol. Psychiatry* 63, 748–758.
- Simpson, E.H., Kellendonk, C., Kandel, E., 2010. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron* 65, 585–596.
- Sorce, S., Krause, K.-H., Jaquet, V., 2012. Targeting NOX enzymes in the central nervous system: therapeutic opportunities. *Cell. Mol. Life Sci.* 69, 2387–2407.
- Sorg, C., Manoliu, A., Neufang, S., Myers, N., Peters, H., Schwerthöffer, D., Scherr, M., Mühlau, M., Zimmer, C., Drzezga, A., Förstl, H., Bäuml, J., Eichele, T., Wohlschläger, A.M., Riedl, V., 2012. Increased Intrinsic Brain Activity in the Striatum Reflects Symptom Dimensions in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*.
- Stojanov, W., Karayanidis, F., Johnston, P., Bailey, A., Carr, V., Schall, U., 2003. Disrupted sensory gating in pathological gambling. *Biol. Psychiatry* 54, 474–484.
- Surhone, L.M., Tennoe, M.T., Henssonow, S.F., 2010. *Prepulse Inhibition*. VDM Publishing, Sarrebrück.
- Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Geyer, M.A., Koob, G.F., 1986. Central dopamine hyperactivity in rats mimics abnormal acoustic startle response in schizophrenics. *Biol. Psychiatry* 21, 23–33.
- Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Masten, V.L., Geyer, M.A., 1990. Schizophrenic-like sensorimotor gating abnormalities in rats following dopamine infusion into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl.)* 101, 414–420.
- Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Taaid, N., Geyer, M.A., 1994. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 139–154.
- Swerdlow, N.R., Mansbach, R.S., Geyer, M.A., Pulvirenti, L., Koob, G.F., Braff, D.L., 1990. Amphetamine disruption of prepulse inhibition of acoustic startle is reversed by depletion of mesolimbic dopamine. *Psychopharmacology (Berl.)* 100, 413–416.

- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System : An Approach to Cerebral Imaging. Thieme.
- Tamminga, C.A., Davis, J.M., 2007. The neuropharmacology of psychosis. *Schizophr Bull* 33, 937–946.
- Thomson, A.M., West, D.C., Lodge, D., 1985. An N-methylaspartate receptor-mediated synapse in rat cerebral cortex: a site of action of ketamine? *Nature* 313, 479–481.
- Tseng, K.-Y., Lewis, B.L., Lipska, B.K., O'Donnell, P., 2007. Post-pubertal disruption of medial prefrontal cortical dopamine-glutamate interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 62, 730–738.
- Tseng, K.Y., Chambers, R.A., Lipska, B.K., 2009. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behav. Brain Res.* 204, 295–305.
- Uribe, V., Wong, B.K.Y., Graham, R.K., Cusack, C.L., Skotte, N.H., Pouladi, M.A., Xie, Y., Feinberg, K., Ou, Y., Ouyang, Y., Deng, Y., Franciosi, S., Bissada, N., Spreeuw, A., Zhang, W., Ehrnhoefer, D.E., Vaid, K., Miller, F.D., Deshmukh, M., Howland, D., Hayden, M.R., 2012. Rescue from excitotoxicity and axonal degeneration accompanied by age-dependent behavioral and neuroanatomical alterations in caspase-6-deficient mice. *Hum. Mol. Genet.* 21, 1954–1967.
- Vahia, I.V., Palmer, B.W., Depp, C., Fellows, I., Golshan, S., Kraemer, H.C., Jeste, D.V., 2010. Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* 122, 414–426.
- Van den Buuse, M., Garner, B., Koch, M., 2003. Neurodevelopmental animal models of schizophrenia: effects on prepulse inhibition. *Curr. Mol. Med.* 3, 459–471.
- van Os, J., Kapur, S., 2009. Schizophrenia. *Lancet* 374, 635–645.
- van Rossum, J.M., 1966. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 160, 492–494.
- Velakoulis, D., Wood, S.J., Wong, M.T.H., McGorry, P.D., Yung, A., Phillips, L., Smith, D., Brewer, W., Proffitt, T., Desmond, P., Pantelis, C., 2006. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 139–149.
- Verghese, P.B., Sasaki, Y., Yang, D., Stewart, F., Sabar, F., Finn, M.B., Wroge, C.M., Mennerick, S., Neil, J.J., Milbrandt, J., Holtzman, D.M., 2011. Nicotinamide mononucleotide adenylyl transferase 1 protects against acute neurodegeneration in developing CNS by inhibiting excitotoxic-necrotic cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 19054–19059.
- Walton, E., Turner, J., Gollub, R.L., Manoach, D.S., Yendiki, A., Ho, B.-C., Sponheim, S.R., Calhoun, V.D., Ehrlich, S., 2012. Cumulative Genetic Risk and Prefrontal Activity in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*.
- Wang, X., Zhong, P., Gu, Z., Yan, Z., 2003. Regulation of NMDA receptors by dopamine D4 signaling in prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 23, 9852–9861.
- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 660–669.
- Weinberger, D.R., Berman, K.F., Zec, R.F., 1986. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch. Gen. Psychiatry* 43, 114–124.
- Weiner, I., Lubow, R.E., Feldon, J., 1988. Disruption of latent inhibition by acute administration of low doses of amphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 30, 871–878.
- Wible, C.G., Anderson, J., Shenton, M.E., Kricun, A., Hirayasu, Y., Tanaka, S., Levitt, J.J., O'Donnell, B.F., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., 2001. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Res* 108, 65–78.
- Wilk, S., Watson, E., Stanley, M.E., 1975. Differential sensitivity of two dopaminergic structures in rat brain to haloperidol and to clozapine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 195, 265–270.
- Wilmsmeier, A., Ohrmann, P., Suslow, T., Siegmund, A., Koelkebeck, K., Rothermundt, M., Kugel, H., Arolt, V., Bauer, J., Pedersen, A., 2010. Neural correlates of set-shifting: decomposing executive functions in

schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 35, 321–329.

Wolf, R., Matzke, K., Paelchen, K., Dobrowolny, H., Bogerts, B., Schwegler, H., 2010. Reduction of Prepulse Inhibition (PPI) after neonatal excitotoxic lesion of the ventral thalamus in pubertal and adult rats. *Pharmacopsychiatry* 43, 99–109.

Wood, G.K., Lipska, B.K., Weinberger, D.R., 1997. Behavioral changes in rats with early ventral hippocampal damage vary with age at damage. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 101, 17–25.

Woodward, N.D., Waldie, B., Rogers, B., Tibbo, P., Seres, P., Purdon, S.E., 2009. Abnormal prefrontal cortical activity and connectivity during response selection in first episode psychosis, chronic schizophrenia, and unaffected siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 109, 182–190.

Yamada, K., Kanba, S., Anamizu, S., Ohnishi, K., Ashikari, I., Yagi, G., Asai, M., 1997. Low superoxide dismutase activity in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Psychol Med* 27, 1223–1225.

Yang, Y., Fung, S.J., Rothwell, A., Tianmei, S., Weickert, C.S., 2011. Increased interstitial white matter neuron density in the dorsolateral prefrontal cortex of people with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 69, 63–70.

Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., Francey, S.M., McFarlane, C.A., Hallgren, M., McGorry, P.D., 2003. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr. Res.* 60, 21–32.

Zhang, X.Y., Zhou, D.F., Cao, L.Y., Zhang, P.Y., Wu, G.Y., Shen, Y.C., 2004. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 65, 940–947.

Zhao, X., Ou, Z., Grotta, J.C., Waxham, N., Aronowski, J., 2006. Peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) activation protects neurons from NMDA excitotoxicity. *Brain Res.* 1073-1074, 460–469.

Ziermans, T.B., Schothorst, P.F., Sprong, M., Magnée, M.J.C.M., van Engeland, H., Kemner, C., 2012. Reduced prepulse inhibition as an early vulnerability marker of the psychosis prodrome in adolescence. *Schizophr. Res.* 134, 10–15.

# *Annexes*

---





## Research Article

# The PPAR $\alpha$ Agonist Fenofibrate Reduces Prepulse Inhibition Disruption in a Neurodevelopmental Model of Schizophrenia

Benjamin Rolland,<sup>1,2</sup> Kevin Marche,<sup>1</sup> Olivier Cottencin,<sup>2,3</sup> and Régis Bordet<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Pharmacologie Médicale, EA 1046, Université Lille Nord de France, 1 place de Verdun, 59000 Lille, France

<sup>2</sup>Service de Psychiatrie et Addictologie, CHU Lille, 59037 Lille, France

<sup>3</sup>LNFP, EA4559, Université Lille Nord de France, 59000 Lille, France

Correspondence should be addressed to Régis Bordet, regis.bordet@univ-lille2.fr

Received 13 January 2012; Revised 12 March 2012; Accepted 13 March 2012

Academic Editor: Anilkumar Pillai

Copyright © 2012 Benjamin Rolland et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Oxidative stress has been implicated in neurodevelopmental theories of schizophrenia. Antioxidant Peroxisome Proliferator-Activated Receptors  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) agonist fenofibrate has neuroprotective properties and could reverse early preclinical infringements that could trigger the illness. We have evaluated the neuroprotective interest of fenofibrate in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia. The oxidative lesion induced by Kainic Acid (KA) injection at postnatal day (PND) 7 has previously been reported to disrupt Prepulse Inhibition (PPI) at PND56 but not at PND35. In 4 groups of 15 male rats each, KN (KA-PND7 + normal postweaning food), KF (KA-PND7 + fenofibrate 0.2% food), ON (saline-PND7 + normal food), and OF (saline + fenofibrate food), PPI was recorded at PND35 and PND56. Three levels of prepulse were used: 73 dB, 76 dB, and 82 dB for a pulse at 120 dB. Four PPI scores were analyzed: PPI73, PPI76, PPI82, and mean PPI (PPI<sub>m</sub>). Two-way ANOVAs were used to evaluate the effects of both factors (KA + fenofibrate), and, in case of significant results, intergroup Student's *t*-tests were performed. We notably found a significant difference ( $P < 0.05$ ) in PPI<sub>m</sub> between groups KN and KF at PND56, which supposes that fenofibrate could be worthy of interest for early neuroprotection in schizophrenia.

## 1. Introduction

Schizophrenia is a chronic and severe mental illness that affects around 1% of the population and is characterized by delusions, hallucinations, and thought disorder [1]. Two different types of pathophysiological processes have been suggested to underlie schizophrenia: neurodegeneration and neurodevelopmental disruption [2]. Neurodegenerative models suppose that lesional mechanisms and neuronal death are continuous, which could underlie some progressive deficits observed during the course of the illness [3]. Neurodevelopmental models suppose that some early neuronal infringements could disrupt the normal course of the cerebral development, leading to prodromal abnormalities and finally much later to the occurrence of the first clinical symptoms, which will sign the onset of the illness [4].

The concept of neuroprotection applied to schizophrenia could be considered differently in regard to these two models. In a neurodegenerative perspective, neuroprotective therapeutics should be quickly applied after the onset of the illness in order to limit the extension of lesions and consequently the aggravation of symptoms and deficits [5]. On the other hand, neuroprotective strategies could be also envisaged during or between the initial infringement and the occurrence of symptoms, which could limit the long-term symptom burden or even prevent the outcome of the illness.

Oxidative stress has been suggested to be a possible mechanism that could be involved in both neurodevelopmental and neurodegenerative hypotheses of schizophrenia [6, 7]. In rodent, perinatal oxidative stress injuries trigger delayed-onset cognitive dysfunctions, similar to those found in patients [6, 8]. More precisely, lesions made at postnatal

day 7 (PND7) induce disruptions in the neurodevelopment of hippocampus that are responsible for later dysfunctions in a specific cognitive parameter called prepulse inhibition (PPI) [9]. PPI is the attenuation of the startle reflex when the startling stimulus is shortly preceded by a weaker, nonstartling sensory stimulus (prepulse) [10]. Neonatal oxidative lesions induce reduction of PPI scores that occur only after puberty [8, 9], like observed in patients with schizophrenia [11]. The intraperitoneal injection of pro-oxidative drug kainic acid (KA, 1.5 mg/kg) at PND7 reduces PPI at PND56 (postpubertal age) but not at PND35 (prepubertal age) [12].

As previously mentioned, the perspective of developing disease-modifying therapeutics that could be delivered to patients at the very onset of schizophrenia, or even during phases of neurodevelopmental injuries, is becoming one of the major topics of current and future research of the field [5]. Treatments that reverse oxidative stress could improve the symptomatic and functional outcome of patients and reverse the natural course of the illness [6]. N-Acetyl-Cysteine, a glutathione-peroxidase precursor that has antioxidant properties, has been tested in both preclinical and clinical studies and has shown promising results in both humans and animals, in restoring several types of cognitive alterations [13, 14].

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) could be other interesting targets for reducing oxidative stress in schizophrenia. PPAR $\alpha$  are nuclear receptors whose activation regulates the gene expression of major cell metabolism pathways, including energy combustion, hepatic steatosis, lipoprotein synthesis, and inflammation [15]. PPAR $\alpha$  agonist fenofibrate reduces oxidative stress processes in both rodents and humans [16, 17]. Fenofibrate has shown neuroprotective action in animal models of stroke and Huntington's disease [18, 19]. Moreover, fenofibrate can reverse the cognitive dysfunctions that are neurodevelopmentally induced by ethanol in fetal rat [20].

In the present study, we have tested the neuroprotective effects of fenofibrate on the pre-cited model, based on KA-induced delayed alterations of PPI in rat [12].

## 2. Materials and Methods

**2.1. Animals.** 60 male rat pups were obtained from 18 time-mated Wistar females (Janvier, Le Genest Saint Isle, France). Females were housed individually in standard maternity cages with continuous access to drinking fluid and food. The colony room had a 12 h light/12 h dark cycle with lights on at 6 AM. The day of birth of the pups was designated PND 0. On PND 3, the animals were sexed to keep only 4 males per litter (or least if not possible), in order not to mix pups of the same litter in the same group (see what follows). All experiments were performed in accordance with the current French and European Union legislation on animal experimentation.

**2.2. Kainic Acid Injection.** On PND 7, rat pups were removed from the litter, weighed, and individually placed in small glass boxes for intraperitoneal injection. KA (1.5 mg/kg,

Sigma-Aldrich) or saline was injected with a 30-gauge needle (10 mL/kg). 2 animals from each litter received KA and 2 others received saline. There were 6 deaths out of 66 rats, and all pups that died had received KA. These deaths were the consequence of the seizures, which is a usual effect induced by KA [12]. Pups that survived the injection were earmarked according to treatment condition and were returned to their mother. The litters were then left undisturbed weaning on PND 25. In the end were kept 30 male rats injected with KA, and 30 male rats injected with saline.

**2.3. Fenofibrate Administration and Groups.** On PND 25, rat pups were separated from their mother and housed in cages of three to five animals. Half of the animals were fed with a diet containing 0.2% fenofibrate (UAR, Villemeisson-sur-Orge, France). The other half of animals were fed with the same diet but without fenofibrate. Care was taken to ensure that animals of each litter were separated among the four following groups:

- (i) Group KN: KA at PND7 and normal food after weaning on PND25,
- (ii) Group KF: KA at PND7 and fenofibrate 0.2% after PND25,
- (iii) Group ON: saline injection at PND7 and normal food after PND 25,
- (iv) Group OF: saline injection at PND7 and fenofibrate 0.2% after PND25.

The fenofibrate dose was chosen according to our previous experimental findings in brain disorder models [18, 20]. All rats were regularly handled from PND25.

**2.4. Prepulse Inhibition.** On PND 35 and 56, rats were taken individually to the PPI apparatus (*LE 118-8 Startle and Fear Interface, Panlab, Barcelona, Spain*). A sound-attenuated startle chamber contained a clear Plexiglas cylinder resting on a piezoelectric transducer that detected the vibrations caused by the animals' movements. A computer was used to control the timing and presentation of acoustic stimuli and record the corresponding startle responses. Each test session began with a 5 min acclimatization period in the presence of white noise (70 dB), which continued throughout the session. Six successive pulse-only trials (120 dB for 40 ms) were then presented to calibrate the apparatus, followed by 12 pulse-only trials (120 dB for 40 ms), 42 null trials (no stimulus), and ten prepulse + pulse trials in a pseudorandom order with an average intertrial interval of 7 s (range, 3–12 s). The prepulse + pulse trials consisted of a 20 ms prepulse at one of three different intensities (73, 76, or 82 dB), followed by a 100 ms interval and then the startle pulse (120 dB for 40 ms). The test session lasted for a total of 15 min. Prepulse inhibition score for each prepulse level (PPI73, PPI76, and PPI82) is expressed as % prepulse inhibition (PPI), defined as  $(1 - (\text{mean startle amplitude in prepulse} + \text{pulse trials} / \text{mean startle amplitude in pulse-only trials})) \times 100$ . Mean PPI score (PPI<sub>m</sub>) is defined as  $[1 - (\text{mean startle amplitude at 73 dB} + \text{mean startle amplitude at 76 dB} + \text{mean startle$

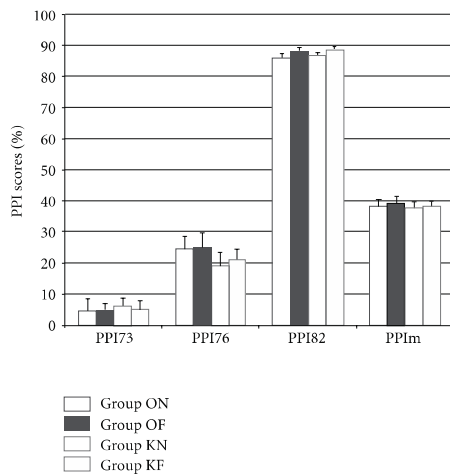


FIGURE 1: PPI scores (%) at PND35. PPI mean scores at PND35 are comparable between groups. No effect of factors KA or FENO is found with the two-way ANOVA.

amplitude at 82 dB)/(3 \* mean startle amplitude in pulse-only trials)] [11].

**2.5. Data Analysis.** Four PPI score, were calculated for each animal at both PND 35 and PND56: PPI73, PPI76, PPI82, and PPIIm. For each group of animals, the mean (mean  $\pm$  SEM) was made for each PPI score. The size of each group was 15. A two-way analysis of variance (ANOVA) was used to evaluate KA  $\times$  FENO (fenofibrate) interaction, followed by Student's *t*-tests between the four groups when the two-way ANOVA was significant. Statistical significance was defined as  $P < 0.05$ . All statistical tests have been performed with XLSTAT2011.

### 3. Results

**3.1. PPI Scores at PND35.** The different PPI scores at PND35 are presented in Figure 1.

Means for PPI73 are 6.2%  $\pm$  2.5 (KN), 5.1%  $\pm$  2.9 (KF), 4.6%  $\pm$  3.9 (ON), and 4.8%  $\pm$  2.4 (OF). Means for PPI76 are 19.7%  $\pm$  3.6 (KN), 21%  $\pm$  3.5 (KF), 24.5%  $\pm$  4 (ON), and 24.9%  $\pm$  4.8 (OF). Means for PPI82 are 85.9%  $\pm$  1.3 (ON), 87.9%  $\pm$  1.3 (OF), 86.6%  $\pm$  0.9 (KN), and 88.7%  $\pm$  0.9 (KF). Means for PPIIm are 38.3%  $\pm$  2.1 (ON), 39.2%  $\pm$  2.3 (OF), 37.5  $\pm$  2.1 (KN), and 38.2  $\pm$  1.8 (KF).

Two-way ANOVAs reveal that the effect of factor KA does not explain the variance of PPI scores for PPI73 ( $F_{1,59} = 0.096$ ,  $P = 0.758$ ), PPI76 ( $F_{1,59} = 1.167$ ,  $P = 0.285$ ), PPI82 ( $F_{1,59} = 0.405$ ,  $P = 0.527$ ), and PPIIm ( $F_{1,59} = 0.191$ ,  $P = 0.663$ ). Similarly, the factor FENO does not influence the different PPI scores: PPI73 ( $F = 0.025$ ,  $P = 0.878$ ), PPI76 ( $F_{1,59} = 0.048$ ,  $P = 0.827$ ), PPI82 ( $F_{1,59} = 3.2$ ,  $P = 0.8$ ), and

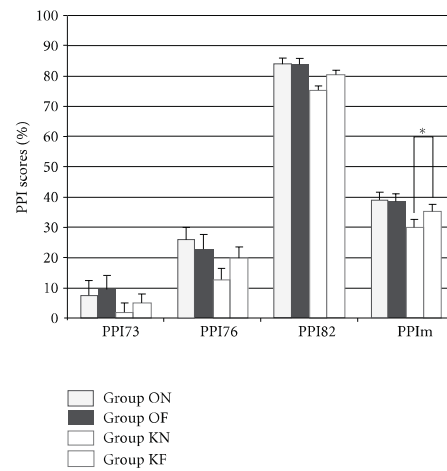


FIGURE 2: PPI scores (%) at PND56. All PPI mean scores are lower in group KN than in control groups (ON and OF). PPI mean scores in group KF tend to be intermediate between control groups (ON and OF) and group KN. \*  $P < 0.5\%$ .

PPIIm ( $F_{1,59} = 0.153$ ,  $P = 0.697$ ), and the interaction KA \* FENO has no influence either on PPI scores: PPI73 ( $F_{1,59} = 0.051$ ,  $P = 0.882$ ), PPI76 ( $F_{1,59} = 0.014$ ,  $P = 0.907$ ), and PPI82 ( $F_{1,59} < 0.001$ ,  $P = 0.99$ ).

**3.2. PPI Scores at PND56.** The different PPI scores at PND56 are presented in Figure 2.

Means for PPI73 are 7.4%  $\pm$  2.9 (ON), 9.7%  $\pm$  4.4% (OF), 1.77%  $\pm$  2.1 (KN), and 4.95%  $\pm$  2.7 (KF). Means for PPI76 are 25.9%  $\pm$  2.6 (ON) and 22.7%  $\pm$  2.4 (OF), 12.6%  $\pm$  3.2 (KN) and 20.2%  $\pm$  3.2 (KF). Means for PPI82 are 84%  $\pm$  1.4 (ON), 83.8%  $\pm$  1.3 (OF), 75.4%  $\pm$  3.1 (KN), and 80.6%  $\pm$  1.8 (KF). Means for PPIIm are 39.1%  $\pm$  2.7 (ON), 38.8%  $\pm$  2.1 (OF), 29.9  $\pm$  1.6 (KN), and 35.3%  $\pm$  1.9 (KF).

A significant effect of factor KA is found in two-way ANOVAs for PPI76 ( $F_{1,59} = 4.28$ ,  $P < 0.5$ ), PPI82 ( $F_{1,59} = 8.7$ ,  $P < 0.01$ ), and PPIIm ( $F_{1,59} = 9.6$ ,  $P < 0.01$ ), but not for PPI73 ( $F_{1,59} = 2.7$ ,  $P = 0.1$ ). No specific effect is found for factor FENO: PPI73 ( $F_{1,59} = 0.76$ ,  $P = 0.39$ ), PPI76 ( $F_{1,59} = 0.35$ ,  $P = 0.56$ ), PPI82 ( $F_{1,59} = 1.5$ ,  $P = 0.22$ ), and PPIIm ( $F_{1,59} = 1.5$ ,  $P = 0.22$ ). The interaction FENO \* KA does not reach significance in two-way ANOVAs: PPI73 ( $F_{1,59} = 0.02$ ,  $P = 0.8$ ), PPI76 ( $F_{1,59} = 2.1$ ,  $P = 0.16$ ), PPI82 ( $F_{1,59} = 1.8$ ,  $P = 0.19$ ), and PPIIm ( $F_{1,59} = 1.95$ ,  $P = 0.17$ ).

Student's *t*-tests comparing means between group KN and group KF reveal a significant difference for PPIIm scores ( $P < 0.5$ ) but not for PPI82 scores ( $P = 0.154$ ).

#### 4. Discussion

First, our study has confirmed in Wistar rat strain what had been previously reported in Long-Evans rats, that is, that KA injection at PND7 could induce PPI disruptions at PND56 that remain undetectable before puberty (PND35) [12]. Furthermore, the effect of KA on PPI seems even more marked in Wistar strain than in Long-Evans, with a clear significant effect in the ANOVAs for both PPI82 ( $P < 0.01$ ) and PPI<sub>m</sub> ( $P < 0.01$ ). This reinforces the relevance of this method as a neurodevelopmental model relevant with schizophrenia. It should be interesting in forthcoming works to test other rat and mice strains.

Secondly, results at PND56 show a disease-modifying action of fenofibrate on the KA-induced PPI disruption. Results at both PND35 and PND56 show that fenofibrate by itself has no direct action on PPI. On the contrary, fenofibrate appears to correct PPI scores in KA-injected rats, which is in favor of a disease-modifying effect.

The difference between group KN and group KF is visible for all PPI scores, especially for PPI82 and PPI<sub>m</sub> (see Figure 2). While these differences are not significant in post hoc ANOVA testing, *t*-test reaches significance for PPI<sub>m</sub> (see Figure 2).

In our study, fenofibrate shows a disease modifying effect on KA-induced PPI disruptions. KA triggers oxidative stress via glutamate KA receptors in the rat brain [21]. Glutamate-related oxidative stress is a form of chemical insult that results in apoptotic processes in neurons [22]. Around PND7 in rat, such lesions are responsible for the occurrence, only at adult age, of disruptions in the mesolimbic dopamine pathway [9]. This results in behavioral anomalies including hyperactivity and reduction in PPI [23].

With a fenofibrate treatment, PPI anomalies are reduced at adult age. Two hypotheses can be made about this disease-modifying effect. The first one is to consider that fenofibrate exerts a neuroprotective action by downregulating the oxidative injuries induced by KA. In so doing, fenofibrate allows to preserve the normal development of PPI-related neurocircuitry. This would suppose, however, that KA triggers oxidative stress chain reactions that persist across the weeks following the initial lesion. While long-term oxidative stress mechanisms have been hypothesized in schizophrenia [24], it has never been proven in neurodevelopmental models of schizophrenia, and notably in this specific model.

Another possible mechanism that could explain the disease-modifying effects of fenofibrate involves direct regulation in cerebral receptors. Indeed, it has been recently proven that the activation of PPAR $\alpha$  receptors in the brain could reduce the activity of dopamine neurons [25]. Dopamine activity at adult age is increased by the KA lesion, and PPI disruptions are related to enhanced dopamine transmission [23]. The disease-modifying action of fenofibrate that is reported here could then fit with a dopamine-correction mechanism. In our study, fenofibrate treatment has been continuous from weaning. Its effect on PPI scores could then have been different if the treatment had been stopped somehow before tests.

Forthcoming research will have to be precise for this model, notably by the mean of histological works, whether the cerebral lesion induced by KA at PND7 consists in a focal oxidative lesion that does not last but diverts the normal course of subsequent neural development, or on the contrary, whether KA triggers chain reactions that keep lesions going long after the initial lesion. Histological samplings could also be precise whether fenofibrate acts by exerting neuroprotective action on oxidative stress processes. If no oxidative stress evidence is observed, then it would be worthy of consideration to look after modifications in the activity of dopamine neurons.

#### 5. Conclusion

Postweaning fenofibrate treatment partially reverses postpubertal alterations triggered by KA-induced oxidative lesion at PND7. This could usher new therapeutic perspectives in both prodromal and early phases of schizophrenia. Fenofibrate, which is for being quite a safe treatment, could be tested in young patients, with the perspective of improving the pejorative outcome observed during the first years of schizophrenia. But before that, it remains to be clarified by which mean fenofibrate reduces KA-induced PPI disruptions. Histological samplings could bring more serious argument for hypothesizing that fenofibrate acts by neuroprotection.

#### Acknowledgment

The authors would like to express their grateful thanks to the Fondation Pierre Houriez, which has partially funded this work.

#### References

- [1] J. van Os and S. Kapur, "Schizophrenia," *The Lancet*, vol. 374, no. 9690, pp. 635–645, 2009.
- [2] D. Malaspina, "Schizophrenia: a neurodevelopmental or a neurodegenerative disorder," *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 67, no. 8, article e07, 2006.
- [3] J. A. Lieberman, L. F. Jarskog, and D. Malaspina, "Preventing clinical deterioration in the course of schizophrenia: the potential for neuroprotection," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 67, no. 6, pp. 983–990, 2006.
- [4] S. H. Fatemi and T. D. Folsom, "The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited," *Schizophrenia Bulletin*, vol. 35, no. 3, pp. 528–548, 2009.
- [5] P. McGorry, "Transition to adulthood: the critical period for pre-emptive, disease-modifying care for schizophrenia and related disorders," *Schizophrenia Bulletin*, vol. 37, no. 3, pp. 524–530, 2011.
- [6] K. Q. Do, J. H. Cabungcal, A. Frank, P. Steullet, and M. Cuenod, "Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia," *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 19, no. 2, pp. 220–230, 2009.
- [7] N. Nishioka and S. E. Arnold, "Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia," *American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 12, no. 2, pp. 167–175, 2004.

- [8] S. B. Powell, "Models of neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia," *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol. 4, pp. 435–481, 2010.
- [9] B. K. Lipska, G. E. Jaskiw, and D. R. Weinberger, "Post-pubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia," *Neuropsychopharmacology*, vol. 9, no. 1, pp. 67–75, 1993.
- [10] L. Li, Y. Du, N. Li, X. Wu, and Y. Wu, "Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats," *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 33, no. 8, pp. 1157–1167, 2009.
- [11] D. L. Braff, M. A. Geyer, and N. R. Swerdlow, "Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies," *Psychopharmacology*, vol. 156, no. 2-3, pp. 234–258, 2001.
- [12] J. G. Howland, D. K. Hannesson, and A. G. Phillips, "Delayed onset of prepulse inhibition deficits following kainic acid treatment on postnatal day 7 in rats," *European Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 10, pp. 2639–2648, 2004.
- [13] J. M. Duarte, A. Kulak, M. M. Gholam-Razaei et al., "N-acetylcysteine normalizes neurochemical changes in the glutathione-deficient schizophrenia mouse model during development," *Biological Psychiatry*. In press.
- [14] S. Lavoie, M. M. Murray, P. Deppen et al., "Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients," *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, no. 9, pp. 2187–2199, 2008.
- [15] S. R. Pyper, N. Viswakarma, S. Yu, and J. K. Reddy, "PPAR-alpha: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer," *Nuclear Receptor Signaling*, vol. 8, article e002, 2010.
- [16] R. S. Rosenson, D. A. Wolff, A. L. Huskin, I. B. Helenowski, and A. W. Rademaker, "Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome," *Diabetes Care*, vol. 30, no. 8, pp. 1945–1951, 2007.
- [17] M. Olukman, E. D. Sezer, S. Ülker, E. Y. Sözmen, and G. M. Çnar, "Fenofibrate treatment enhances antioxidant status and attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats," *Experimental Diabetes Research*, vol. 2010, Article ID 828531, 10 pages, 2010.
- [18] D. Deplanque, P. Gelé, O. Pétrault et al., "Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activation as a mechanism of preventive neuroprotection induced by chronic fenofibrate treatment," *Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 15, pp. 6264–6271, 2003.
- [19] D. K. Bhateja, D. K. Dhull, A. Gill et al., "Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activation attenuates 3-nitropropionic acid induced behavioral and biochemical alterations in rats: possible neuroprotective mechanisms," *European Journal of Pharmacology*, vol. 674, pp. 33–43, 2012.
- [20] K. Marche, T. Danel, and R. Bordet, "Fetal alcohol-induced hyperactivity is reversed by treatment with the PPAR $\alpha$  agonist fenofibrate in a rat model," *Psychopharmacology*, vol. 214, no. 1, pp. 285–296, 2011.
- [21] M. Swamy, K. N. S. Sirajudeen, and G. Chandran, "Nitric oxide (NO), citrullineNO cycle enzymes, glutamine synthetase, and oxidative status in kaicic acid-mediated excitotoxicity in rat brain," *Drug and Chemical Toxicology*, vol. 32, no. 4, pp. 326–331, 2009.
- [22] Y. M. Zhang and B. R. Bhavnani, "Glutamate-induced apoptosis in neuronal cells is mediated via caspase-dependent and independent mechanisms involving calpain and caspase-3 proteases as well as apoptosis inducing factor (AIF) and this process is inhibited by equine estrogens," *BMC Neuroscience*, vol. 7, article 49, 2006.
- [23] D. L. Braff, "Prepulse inhibition of the startle reflex: a window on the brain in schizophrenia," *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol. 4, pp. 349–371, 2010.
- [24] M. S. Keshavan, H. A. Nasrallah, and R. Tandon, "Schizophrenia, 'Just the Facts' 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse," *Schizophrenia Research*, vol. 127, no. 1–3, pp. 3–13, 2011.
- [25] M. Melis, S. Carta, L. Fattore et al., "Peroxisome proliferator-activated receptors-alpha modulate dopamine cell activity through nicotinic receptors," *Biological Psychiatry*, vol. 68, no. 3, pp. 256–264, 2010.

