

La clozapine : une *success story* "atypique" qui ne se dément pas

Sylvain Pirot

La clozapine (Leponex[®]) fut une des avancées thérapeutiques majeures dans le traitement de la schizophrénie, notamment de la schizophrénie résistante (pour revue : 1)^(a) : plus de 10 ans après sa mise sur le marché, elle reste LA molécule de référence pour le développement de nouveaux antipsychotiques. De fait, tous les nouveaux agents antipsychotiques commercialisés depuis (molécules de 3^{ème} génération) – la rispéridone, l'olanzapine, ou bien encore la quétiapine, le sertindole et la ziprasidone non disponibles en France – sont dits "atypiques" en raison d'un profil pharmacologique et clinique qui se rapproche de celui de la clozapine. Dans un contexte où la notion "d'atypicité" est devenue le facteur clé du développement d'un neuroleptique, il semble utile de faire un bilan sur le mode d'action de la clozapine et sur les différents mécanismes putatifs responsables de son efficacité – et de ses effets indésirables –, afin de mieux préciser la(les) stratégie(s) thérapeutique(s) mise(s) en œuvre par les industriels dans le traitement de la schizophrénie.

1. La clozapine : un mécanisme d'action "atypique"

1.1. La schizophrénie présente plusieurs dimensions psychopathologiques pouvant se regrouper en trois constellations diagnostiques bien établies (*tableau 1*). En plus de la dichotomie entre les symptômes positifs (productifs) et négatifs (déficitaires), les troubles

cognitifs sont de plus en plus évoqués en raison de leur association avec les problèmes fonctionnels (voir 2,3). Ces atteintes cognitives, qui apparaissent relativement tôt chez les jeunes malades pourraient jouer en fait un rôle déclencheur vis-à-vis des autres signes de la maladie.

1.2. On sait depuis longtemps que les neuroleptiques classiques sont efficaces contre les signes positifs, mais au prix d'importants symptômes extrapyramidaux (SEP) et endocriniens (hyperprolactinémie) induits, respectivement, aux niveaux striatal et hypophysaire (cf. infra). Ils n'améliorent que faiblement les symptômes déficitaires et cognitifs (*pour détails : voir tableau 2*).

La clozapine, elle, est active chez de nombreux patients réfractaires aux neuroleptiques : la notion d' "atypique" fait dans ce cas référence à sa capacité de contrôler les symptômes positifs sans provoquer de SEP ou de dyskinésies tardives (pour revue : 1). Par ailleurs la clozapine est plus active que les neuroleptiques sur les symptômes négatifs et cognitifs, même si son efficacité vis-à-vis des symptômes négatifs et du syndrome déficitaire reste mal évaluée et son efficacité pro-cognitive (relativement modeste) controversée ; elle diminue en outre le risque de suicide (pour détails : 1). Ses effets indésirables consistent surtout en un risque hématologique (neutropénie, agranulocytose) et comitial importants, en des troubles cardio-vasculaires marqués et en une prise de poids majeure, facteur de risque de développement d'une hyperglycémie et d'un diabète de type II.

Symptômes positifs	Symptômes négatifs	Atteintes cognitives
Hallucinations	Retrait social	Mémoire de travail
Illusions	Apathie / mutisme	Attention / vigilance
Agitation	Emoussement affectif	Cognition verbale
Idées délirantes	Désorganisation de la pensée, du langage	Cognition sociale

Les signes positifs sont les mieux connus et consistent en hallucinations auditives (le sujet entend des voix), en l'impression d'être téléguidé (le sujet doit obéir à autrui), en idée de persécution par des êtres extérieurs, et en un état d'irritation et d'agitation extrême. Néanmoins, à long terme, à part les crises aiguës, ce sont les signes négatifs et cognitifs qui sont les plus difficiles à vivre – et les plus difficiles à traiter. Ils sont susceptibles de progressivement conduire à un isolement social et à une incapacité à travailler.

Tableau 1. La schizophrénie, une symptomatologie complexe (d'après 4).

(a) Seul antipsychotique à posséder cette indication et à être délivré jusqu'alors exclusivement à l'hôpital, la clozapine a vu son statut se modifier en 2004, avec la levée de la réserve hospitalière, et ses indications s'harmoniser au niveau européen et s'élargir aux psychoses parkinsoniennes.

Effets bénéfiques							
Molécule	Classe	Cible(s)	POS	NEG	COG	Résistance	Suicide
Halopéridol	NLP	(D ₂ ant)	++	+/-	-	-	+/-
Clozapine	Atypique	(Multi)	++	++	+	++	++
Olanzapine	3 ^e génération	(5-HT _{2A} >D ₂)	++	+	+/-	+/-	+
Risperidone	3 ^e génération	(5-HT _{2A} >D ₂)	++	+	+/-	+/-	+

Effets indésirables						
Molécule	Agran	SEP	DT	AUT/CV	QT	Obésité/Diabète
Halopéridol	-	++	++	+/-	+/-	-
Clozapine	++	-	-	++	-	++
Olanzapine	-	+/-	+/-	++	-	++
Risperidone	-	+	+/-	+	+/-	+

Les neuroleptiques sont efficaces contre les signes positifs, mais au prix d'effets extrapyramidaux (et endocriniens) marqués, et n'améliorent que faiblement les symptômes négatifs et cognitifs. La clozapine est active chez les schizophrènes résistants aux neuroleptiques : elle réduit fortement les symptômes positifs, est plus active que les neuroleptiques classiques sur les signes négatifs et les troubles cognitifs, et diminue les risques de suicide. L'olanzapine et la rispéridone ont un profil clinique (et pharmacologique) qui se rapproche de celui de la clozapine, avec des effets secondaires indésirables plus ou moins importants

NLP : neuroleptiques ; ant : antagoniste ; Multi : multi-récepteur ; POS : symptômes positifs ; NEG : symptômes négatifs ; COG : symptômes cognitifs ; Agran : agranulocytose ; SEP : syndrome extrapyramidal ; DT : dyskinésie tardive ; QT : allongement des ondes QT cardiaques ; AUT/CV : effets autonomes/cardiovasculaires ; ++ : marqué ; + : bien documenté, mais moins marqué ; +/- : variable et peu marqué ; - : absent

Tableau 2. Profils thérapeutiques comparés d'un neuroleptique classique, l'halopéridol, de la clozapine et de deux antipsychotiques de 3^e génération (olanzapine et rispéridone) (d'après 4).

1.3. Les antipsychotiques actuellement disponibles – qu'il s'agisse des neuroleptiques classiques ou des molécules "atypiques" (clozapine et antipsychotiques de 3^e génération tels que l'olanzapine ou la rispéridone) – possèdent des profils d'interactions réceptoriels très différents (voir tableau 3) mais **interagissent tous avec les voies dopaminergiques (DA)** : ce sont en effet tous des antagonistes des récepteurs DA de type D₂. Toutefois, les techniques d'imagerie médicale montrent que les neuroleptiques classiques sont efficaces, d'un point de vue clinique, pour un degré d'occupation *élevé* des récepteurs D₂ (de 70 à 89 % selon les molécules), tandis que les patients répondant aux antipsychotiques atypiques ont une occupation *plus faible* des ces récepteurs aux posologies utilisées – la clozapine est ainsi efficace pour une occupation de seulement 45 % des récepteurs D₂ (par exemple 5,6). C'est d'ailleurs le *degré d'affinité* (ou la vitesse de dissociation) – autrement dit le taux d'occupation – pour les récepteurs D₂ qui est aujourd'hui une des hypothèses les plus communément admises pour rendre compte de "l'atypicité" (cf. infra).

Conséquence directe de l'occupation de ces récepteurs D₂, en particulier au niveau du striatum : le nombre important de SEP qui caractérise les neuroleptiques classiques – avec une propension accrue de ces symptômes au-delà de 80 % d'occupation – et, à l'inverse, le faible nombre d'effets moteurs indésirables observé avec les antipsychotiques

atypiques (cependant, à des posologies élevées, les atypiques, à l'exception de la clozapine, dépassent ce seuil limite de 80 %).

La clozapine est en fait la molécule qui a le plus faible taux d'occupation des récepteurs D₂ (cf. supra), *et cela même pour des posologies relativement élevées* ; c'est pourquoi elle est le seul antipsychotique dépourvu dans la quasi-totalité des cas de SEP – notons toutefois que si la prévalence de SEP sous clozapine est faible, cela ne signifie pas qu'ils soient inexistantes (pour détails : 1). Ce n'est que pour des doses très importantes (supérieures à 800 mg/jour, c'est à dire de l'ordre de la posologie maximale autorisée) que l'affinité de la clozapine pour les récepteurs D₂ approche le "seuil SEP" de 80 %. Une étude a d'ailleurs montré qu'un isomère de la clozapine, qui présente une affinité D₂ accrue, perd les propriétés d'atypicité (8).

Il semble donc qu'**une affinité relativement faible pour les récepteurs D₂ (avec une vitesse de dissociation rapide) soit une des clés de l'atypicité** (au moins pour ce qui est des effets extrapyramidaux et endocriniens), la clozapine étant l'unique antipsychotique pour lequel cette faible affinité est maintenue pour une large fourchette posologique (voir 7 et 70)^(b) – dans cette perspective, les neuroleptiques classiques, à faibles doses, devraient se comporter de façon "atypique" (9 ; cf. également § 3) !

(b) Kapur et coll. suggèrent que c'est surtout la vitesse de dissociation (k_{off}) particulièrement rapide de la clozapine qui explique dans ce cas l'absence de SEP : la fixation "faible" aux récepteurs D₂ ainsi obtenue laisserait le champ libre à la DA endogène pour (re)stimuler rapidement les récepteurs du striatum, d'où des effets neurologiques négligeables.

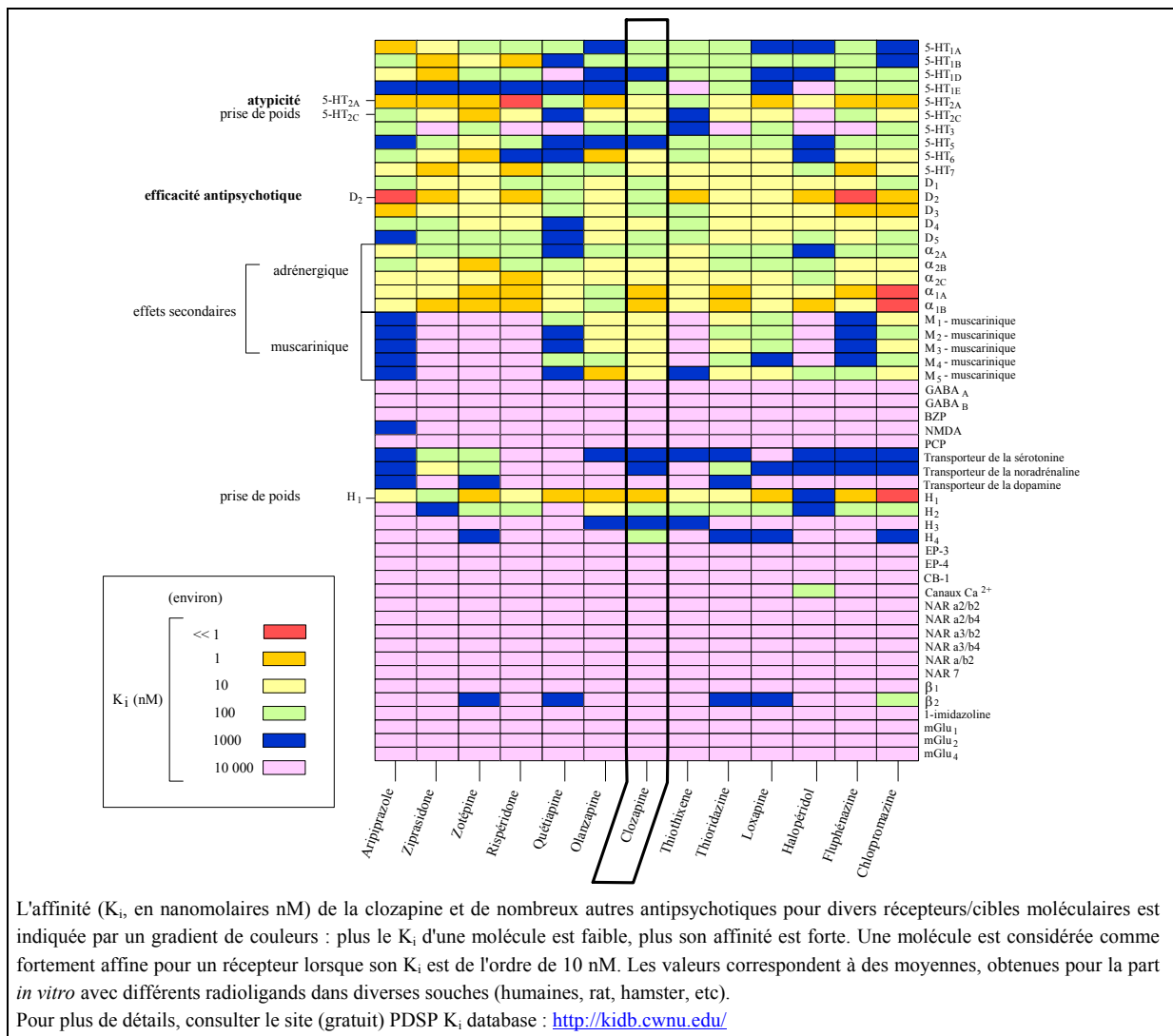
Mais ce n'est pas la seule clé : de faibles doses de raclopride (un antagoniste sélectif des récepteurs D₂/D₃) n'occupant que 45 % des récepteurs D₂ (tout comme la clozapine) sont en effet dépourvues d'effet antipsychotique chez le schizophrène. Par ailleurs la rispéridone est considérée comme atypique et présente pourtant un k_{off} pour les récepteurs D₂ très lent. D'autres mécanismes sont par conséquent mis en jeu dans les effets de la clozapine.

2. La clozapine : un mécanisme d'action pléiotrope

La recherche du lien entre les profils pharmacologique et clinique de la clozapine n'a pas cessé de faire l'objet de multiples études depuis sa mise sur le marché, mais force est de constater que le(les) mécanisme(s) à l'origine de ses effets bénéfiques (sur les symptômes positifs et déficitaires) ne sont toujours pas connus. Outre son action sur les récepteurs D₂, la clozapine présente une forte affinité pour les récepteurs DA D₁ et surtout D₄ ainsi que

pour de nombreux récepteurs, sérotoninergiques (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇), muscariniques (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅), adrénergiques (α₁ et α₂) et histaminergique (H₁) (voir tableau 3). La clozapine possède par ailleurs des propriétés glutamatergiques indirectes (facilitation) (cf. infra) (10). C'est la combinaison de ces effets multiples qui est vraisemblablement responsable de l'action unique (et jusqu'alors inégalée) de la clozapine. Quant au(x) récepteur(s) impliqué(s) dans ses effets secondaires indésirables (i.e effets autonomes/cardiovasculaires et métaboliques, obésité, etc), ils sont relativement bien identifiés.

2.1. Dans les années 1990, trois hypothèses principales ont été évoquées pour rendre compte de l'efficacité et du faible nombre de SEP de la clozapine (pour détails : 11) : son action sélective sur les neurones DA, son action différentielle sur les récepteurs DA (D₁, D₂, D₃, D₄ et D₅), **son action duale anti-D₂ / anti 5-HT₂**, en particulier 5-HT_{2A}.



L'affinité (K_i, en nanomolaires nM) de la clozapine et de nombreux autres antipsychotiques pour divers récepteurs/cibles moléculaires est indiquée par un gradient de couleurs : plus le K_i d'une molécule est faible, plus son affinité est forte. Une molécule est considérée comme fortement affine pour un récepteur lorsque son K_i est de l'ordre de 10 nM. Les valeurs correspondent à des moyennes, obtenues pour la part *in vitro* avec différents radioligands dans diverses souches (humaines, rat, hamster, etc).

Pour plus de détails, consulter le site (gratuit) PDSP K_i database : <http://kidb.cwnu.edu/>

Tableau 3. Cibles moléculaires de divers antipsychotiques (d'après 10).

Sous l'impulsion de *Meltzer et coll.*, qui remarquèrent très vite, que l'affinité de la clozapine pour le récepteur 5-HT₂ était 10 fois supérieure à celle pour le récepteur D₂, cette dernière hypothèse a occupé le devant de la scène pendant plusieurs années et conduit au développement (et à la mise sur le marché) d'antipsychotiques de 3^e génération partageant cet antagonisme D₂/5-HT_{2A} (12,13,14). La rispéridone est ainsi le premier antipsychotique atypique à avoir été commercialisé sur la base d'une affinité plus importante pour le récepteur 5-HT_{2A} que pour le D₂ – c'est d'ailleurs grâce à ses propriétés antagonistes 5-HT_{2A} que la rispéridone bloque chez l'animal les effets du LSD (pour détails : 15). D'autres "atypiques" partageant cette action duale anti D₂/anti 5-HT_{2A} ont depuis été mis sur le marché : l'olanzapine, la ziprasidone, la zotépine et la quétiapine, pour ne citer qu'eux (voir tableau 3).

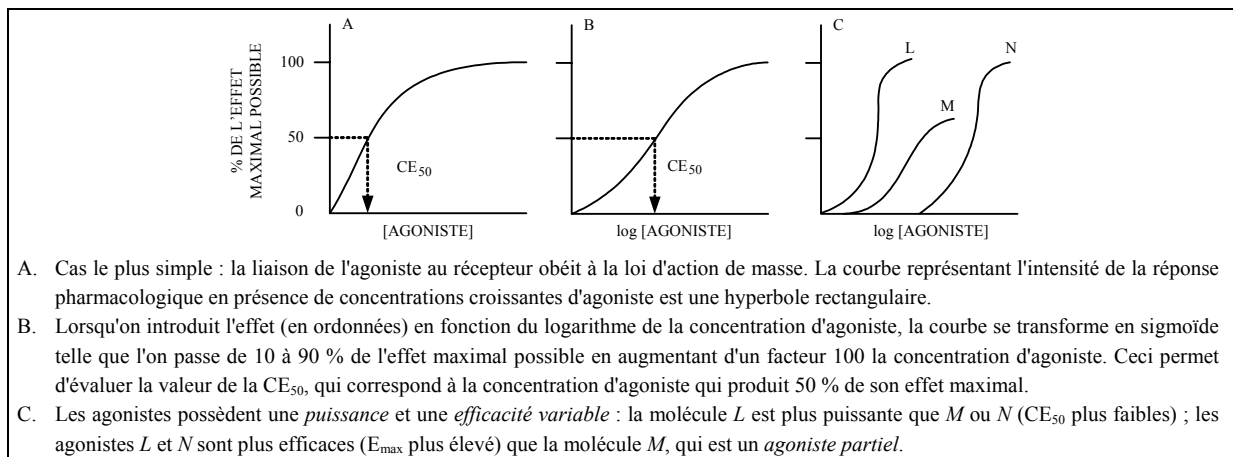
L'analyse détaillée du profil pharmacologique de ces différents antipsychotiques a depuis montré que ce n'est pas tant leur forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} qui les différencie des neuroleptiques "typiques" mais leur faible affinité pour les D₂ (voir 7). En outre, la notion d'antipsychotique atypique, dès le début attachée à la clozapine et caractérisant toutes les propriétés cliniques qui la distinguaient des autres neuroleptiques, s'est progressivement affaiblie pour ne se réduire qu'au seul trait commun qui pourrait unir ces molécules dites "atypiques" : leur plus faible propension à induire des effets neurologiques de type parkinsoniens et [à quelque exception près (e.g la rispéridone)] endocriniens (7). En effet l'amélioration apportée par les molécules atypiques en ce qui concerne les symptômes positifs et négatifs est somme toute modeste et leur efficacité dans le domaine controversée (en raison de biais méthodologiques importants : hétérogénéité des populations sélectionnées, non-équivalence des posologies entre la molécule atypique

et son comparateur, etc). C'est surtout parce qu'ils entraînent moins de SEP et sont généralement mieux tolérés que les antipsychotiques atypiques ont une meilleure compliance et sont par conséquent jugés "plus efficaces" que les neuroleptiques conventionnels (cf infra § 3).

Cette définition restrictive de l'atypicité a paradoxalement contribué à remettre en question "l'hypothèse sérotoninergique", déjà ébranlée par l'échec du développement de molécules à action spécifique anti-5HT_{2A}. En effet, non seulement certains neuroleptiques classiques, tels les phénothiazines, ont une action anti-5-HT₂ sans présenter un caractère "atypique" (i.e elles ont des effets extrapyramidaux marqués), mais l'amisulpride et le remoxipride répondent à la définition sans avoir le moindre effet sur les récepteurs sérotoninergiques – ce sont des antagonistes sélectifs des récepteurs D₂/D₃ (7,16). En outre, les antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₂ (tels le M100907, qui bloque spécifiquement le récepteur 5-HT_{2A}, ou le SR46349B, qui agit sur les 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}) ne sont pas plus (voire moins) efficaces que les neuroleptiques classiques (10,17). Autrement dit, sans nier que l'effet (antagoniste) sur les récepteurs 5-HT_{2A} puisse contribuer à l'atypicité, il n'est ni nécessaire ni suffisant (18,19).

2.2. Le caractère atypique de la clozapine (et des antipsychotiques de 3^{ème} génération) pourrait être lié, en marge de son antagonisme puissant pour les récepteurs 5-HT_{2A}, à son action sur les récepteurs 5-HT_{1A} : la clozapine est en effet un **agoniste partiel**^(c) de ces récepteurs, tout comme d'ailleurs la ziprasidone et la quétiapine (20,21). En fait, le récepteur 5-HT_{1A} exerce tant au niveau pré- que post-synaptique, des *effets fonctionnels globalement opposés* à ceux du 5-HT_{2A} (pour détails : 22).

(c) L'activité intrinsèque (ou efficacité) d'un *agoniste partiel* est inférieure à celle d'un agoniste "total", qui en interagissant avec le récepteur mime les effets des médiateurs endogènes et peut à ce titre induire une activation maximale du récepteur ; l'amplitude de l'effet de l'agoniste partiel sera moindre, même pour des concentrations saturantes. En simplifiant à l'extrême, l'efficacité d'un agoniste "total" est égale à 1, celle d'un antagoniste est nulle et celle d'un agoniste partiel comprise entre 0 et 1 (voir figure ci-dessous).



Courbes concentration-effet (CE) illustrant plusieurs mécanismes d'interaction d'un agoniste avec le récepteur biologique.

Un effet agoniste (même partiel) vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A} aurait donc les mêmes conséquences fonctionnelles (en particulier sur la neurotransmission DA mésocorticale) et cliniques (sur les symptômes négatifs et cognitifs) qu'un antagonisme vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2A}. Les effets stimulants de la clozapine sur la libération de DA corticale sont ainsi bloqués par le WAY100635, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A} ; la libération de DA corticale induite par le sulpiride ou l'halopéridol est à l'inverse *facilitée* par le M100907 ou le SR46349-B (antagonistes respectivement 5-HT_{2A} et 5-HT_{2A/2C}), ces effets étant eux aussi bloqués par le WAY100635 (23,24,25,26).

L'efficacité clinique de la clozapine pourrait donc être en partie liée à une activation des récepteurs 5-HT_{1A}, les agonistes de ces récepteurs ayant un intérêt comme traitement adjuvant des antipsychotiques classiques ou atypiques (27,28). La tandospirone, un agoniste partiel 5-HT_{1A}, accroît d'ailleurs chez le schizophrène l'efficacité cognitive de faibles doses d'halopéridol (29,30). Ces effets demandent toutefois à être confirmés et l'hypothèse étayée par des arguments solides : si l'effet sur les récepteurs 5-HT_{1A} contribue à l'atypicité, cela reste à montrer : pour preuve, la rispéridone et l'olanzapine, qui répondent parfaitement à la définition et sont pourtant dépourvus d'affinité pour ces récepteurs ; dans cette perspective, nous verrons que la rispéridone facilite *indirectement* la transmission sérotoninergique corticale, d'où une activation possible des récepteurs 5-HT_{1A} (cf. infra § 2.7.2.)

2.3. La clozapine présente une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2C}, structurellement très proches des 5-HT_{2A}. La combinaison d'un antagonisme pour les récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT_{2A} pourrait donc là encore contribuer (en partie) à l'efficacité de l'antipsychotique – en fait les antipsychotiques atypiques comme les neuroleptiques classiques possèdent, pour nombre d'entre eux, une affinité relativement importante pour le 5-HT_{2C} (31). Cette hypothèse n'a toutefois pour l'instant justifié que peu d'études, même si la ritansérine et la miansérine (antagonistes mixtes 5-HT_{2A/2C} peu spécifiques) ont des effets bénéfiques seuls ou en traitement adjuvant – effets qui demandent à être confirmés avec des molécules plus spécifiques (32,33,34,35). Il convient de noter que les récepteurs 5-HT_{2C} sont vraisemblablement impliqués (avec d'autres récepteurs : cf. infra) dans la prise de poids et les troubles métaboliques associés (diabète, hypercholestérolémie, etc) qui caractérisent la clozapine et de nombreux antipsychotiques de 3^{ème} génération (36,37).

Signalons enfin la forte affinité de la clozapine (et de nombreux autres "atypiques") pour les récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇ : l'effet antagoniste sur ces récepteurs pourrait donc lui aussi contribuer à l'atypicité, ce qui reste là encore à prouver (38,39,40,41). L'affinité non négligeable de la clozapine pour les récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{1E} et 5-HT₃ a quant à elle suscité, tout du moins jusqu'alors, peu d'intérêt.

2.4. La mise en évidence des différents sous-types de récepteurs DA a, dans les années 1990, fait le lit de l'hypothèse alternative suivante : en marge de ses effets sur le récepteur D₂, l'efficacité de la clozapine (autrement dit son atypicité) pourrait être étroitement liée à sa forte affinité pour les autres récepteurs DA, en particulier le récepteur D₄ présent en grandes quantités dans les structures limbiques – son affinité pour le D₄ est 10 fois plus importante que pour le D₂ (42). Cette hypothèse était d'autant plus plausible qu'une augmentation importante de la densité (*post-mortem*) des récepteurs D₄ est observée dans le striatum dorsal et le nucleus accumbens de sujets schizophrènes (43,44).

Force est de constater que cette hypothèse s'est là encore révélée fautive : plusieurs neuroleptiques conventionnels ("typiques") tels que l'halopéridol et la fluphénazine ont une affinité plus forte pour le récepteur D₄ que la clozapine (45). En outre, un antagoniste sélectif de ces récepteurs, le L-745870, et la fanansérine, un antagoniste D₄/5-HT_{2A}, sont dépourvus d'effets antipsychotiques (46,47,48). Enfin, certains antipsychotiques atypiques tels que la quétiapine ou l'amisulpride sont efficaces en dépit d'une affinité insignifiante pour le récepteur D₄. Autrement dit, *sans nier que l'effet sur le récepteur D₄ puisse lui aussi contribuer à l'atypicité* – en particulier en ce qui concerne les troubles cognitifs (pour détails : 49) – *il n'est ni nécessaire ni suffisant*. D'ailleurs l'affinité des antipsychotiques atypiques ou typiques pour le récepteur D₄ est du même ordre de grandeur, le ratio d'affinité D₂/D₄ ne permettant pas de différencier les deux types de molécules (50).

2.5. L'affinité non négligeable de la clozapine pour les récepteurs D₁ et D₅^(d) n'a jusqu'alors que peu motivé d'études et d'hypothèses, probablement parce que le rôle éventuel joué par ces récepteurs dans l'éthiopathogénie de la schizophrénie n'est pas clairement établi. L'administration d'un antagoniste spécifique des récepteurs D₁ seul s'avère en tout cas totalement inefficace dans le traitement de la maladie (pour revue : 51).

(d) Les récepteurs D₁ et D₅ possèdent une pharmacologie très voisine (jusqu'à aujourd'hui quasi-indissociable) ; le récepteur D₅ présente néanmoins certaines particularités : outre une très forte affinité pour la DA endogène (10 fois supérieure à celle du D₁), sa localisation est limitée à certaines régions limbiques telles que les noyaux mamillaires, le noyau prétectal antérieur ou certaines couches de l'hippocampe, régions qui sont faiblement pourvues en récepteurs D₁. Au contraire, des régions possédant une forte densité en récepteurs D₁ telles que le nucleus accumbens, le striatum dorsal ou le cortex préfrontal expriment très faiblement le récepteur D₅. On peut par conséquent imaginer que, malgré des propriétés pharmacologiques très proches, les récepteurs D₁ et D₅ possèdent des rôles fonctionnels propres.

En fait, plusieurs études se sont focalisées sur les propriétés des *agonistes* des récepteurs D₁ dans l'espoir d'améliorer les fonctions cognitives des schizophrènes – certains auteurs ont d'ailleurs argué que la clozapine agirait non pas comme un antagoniste mais comme un agoniste partiel des récepteurs D₁ (pour revues : 51,52,53,54).

Les agonistes (mais, aussi certains antagonistes) de ces récepteurs ont en effet des *effets procognitifs* dans un certain nombre de modèles comportementaux chez le rongeur (55,56,57,58). Ces effets dépendraient spécifiquement des récepteurs D₁ localisés dans le cortex préfrontal (peut-être "up-régulés" chez les schizophrènes : cf. infra) et la libération probable d'acétylcholine, qui joue également un rôle critique dans les processus cognitifs (59,60).

L'implication des récepteurs D₁ dans les troubles cognitifs qui caractérisent la schizophrénie est en tout état de cause très vraisemblable : le système DA mésocortical, dont l'activité serait réduite dans cette pathologie (cf. infra), joue en effet un rôle majeur dans les processus mnésiques et intervient de façon prépondérante, via les récepteurs D₁, dans les fonctions cognitives et prédictives (en particulier la mémoire de travail) auxquelles le cortex préfrontal est associé (pour revues : 53,61). Reste à prouver chez le schizophrène l'intérêt (procognitif) putatif des agonistes (et antagonistes ?) des récepteurs D₁.

2.6. Les nombreuses hypothèses concernant les récepteurs 5-HT ou les différents récepteurs DA pouvant difficilement rendre compte de l'atypicité et de l'efficacité unique de la clozapine, on constate un "retour aux origines" avec le rôle majeur que l'on attribue aux neurones DA mésocorticolimbiques^(e) et à l'action sélective de la clozapine sur ces neurones.

Les études d'imagerie médicales réalisées chez le sujet schizophrène, ainsi que les nombreuses études expérimentales et cliniques portant sur les effets psychomimétiques de l'amphétamine et des antagonistes glutamatergiques de type NMDA^(f), mettent en évidence **une hyperactivité et une hyper-sensibilité** (notamment aux stimuli environnementaux) **des voies DA mésolimbiques**, accompagnée d'une *down-regulation* des récepteurs D₂/D₃ striataux (pour revues et détails : 63,64,70,71).

A l'inverse les études réalisées chez l'animal (dans les modèles utilisant les antagonistes NMDA) mettent en évidence une **hypoactivité des voies DA mésocorticales**. Cette hypodopaminergie corticale n'a toutefois pas encore été démontrée directement (faute de techniques non-invasives suffisamment fines) chez l'homme, hormis dans une étude *post-mortem* (72). C'est surtout la densité des récepteurs D₁ préfrontaux qui a pu être évaluée grâce à des radioligands relativement spécifiques, mais les études *post-mortem* comme les études en PET-Scan ont donné des résultats contradictoires, probablement pour des raisons méthodologiques – hétérogénéité des populations sélectionnées, effets témoins plus des traitements neuroleptiques que du processus psychotique lui-même, etc (73,74,75,76). On s'attend à une *augmentation* du nombre de récepteur D₁ corticaux – par un processus d'*up-regulation* compensatoire du déficit en DA : une seule étude a pour l'heure mis en évidence un tel effet dans le cortex préfrontal dorsomédian (mais pas dans le cortex préfrontal médian ni dans le cortex orbitofrontal) chez des schizophrènes jamais traités ou non médiqués depuis au moins 2 semaines ; l'augmentation du nombre des récepteurs D₁ est dans ce cas fortement corrélée aux faibles performances des patients dans le test du *n-back*, un test de mémoire de travail (77). Ce résultat demande bien sûr à être confirmé.

(e) Rappelons que les neurones DA sont issus de l'aire tegmentale ventrale (ATV) mésencéphalique : les neurones mésolimbiques se projettent vers le nucleus accumbens et d'autres structures limbiques telles que l'amygdale et l'hippocampe ; les neurones mésocorticaux se projettent vers le cortex préfrontal, notamment le cortex préfrontal dorsolatéral.

(f) Les antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), tels que la phencyclidine (PCP), le MK-801 ou la kétamine, induisent chez les sujets normaux des troubles psychotiques reproduisant très fortement ceux de la schizophrénie, avec non seulement des signes positifs (hallucinations, délire paranoïde, désorganisation de la pensée) mais aussi des troubles négatifs (émoussement affectif, retrait relationnel, troubles de l'attention, du jugement...) et cognitifs (altération des performances obtenues au Wisconsin Card Sorting Test, un test caractéristique du fonctionnement préfrontal ; détérioration de la mémoire verbale déclarative). Chez les schizophrènes, ils exacerbent les signes positifs pré-existants mais n'aggravent pas les signes négatifs ; ils entraînent également la réapparition des signes chez les patients en cours de rémission.

D'où l'hypothèse, formulée dès les années 1980, que les symptômes de la schizophrénie puissent correspondre (au moins en partie) à un état d'**hypofonctionnement glutamatergique**, notamment au niveau préfrontal. La défaillance de la transmission entre le cortex cérébral et le striatum/le nucleus accumbens d'une part, et l'aire tegmentale ventrale d'autre part – assurée par le glutamate (qui agit notamment sur des récepteurs NMDA) – retentirait dans ce cas, entre autres, sur les transmissions DA mésolimbique et mésocorticale, les rendant respectivement *hyper* et *hypo*active (voir figure 1) (pour détails voir aussi NPTD n°5 p 23-25 et n°24 p 11-18). Cette "hypothèse glutamatergique" s'appuie sur de nombreuses données, obtenues pour la plupart chez l'animal (pour revues : 62,63,64,65). Diverses études *post-mortem* des marqueurs du métabolisme du glutamate ou des récepteurs glutamatergiques mettent également en évidence une transmission glutamatergique (notamment corticale) *déficitaire* chez les schizophrènes mais les résultats sont inconstants (66,67,68). L'étude des modifications d'expression (taux d'ARNm) des différentes sous-unités constitutives du récepteur NMDA a quant à elle donné des résultats également contradictoires, en particulier dans le cortex (pour détails, voir 69)

En tout état de cause, l'hypoactivité des voies DA mésocorticales est en accord avec l'atteinte fonctionnelle et structurale du cortex préfrontal classiquement observée chez le schizophrène, cette "hypofrontalité" étant directement responsable des symptômes négatifs et cognitifs de la maladie (pour revues : 78,79,80,81 ; voir aussi NPTD n°4, p 55).

La modification d'activité des systèmes DA nigrostriataux et tubéro-infundibulaire (i.e les neurones DA hypothalamo-hypophysaires inhibant la sécrétion de prolactine) reste quant à elle à établir chez l'homme.

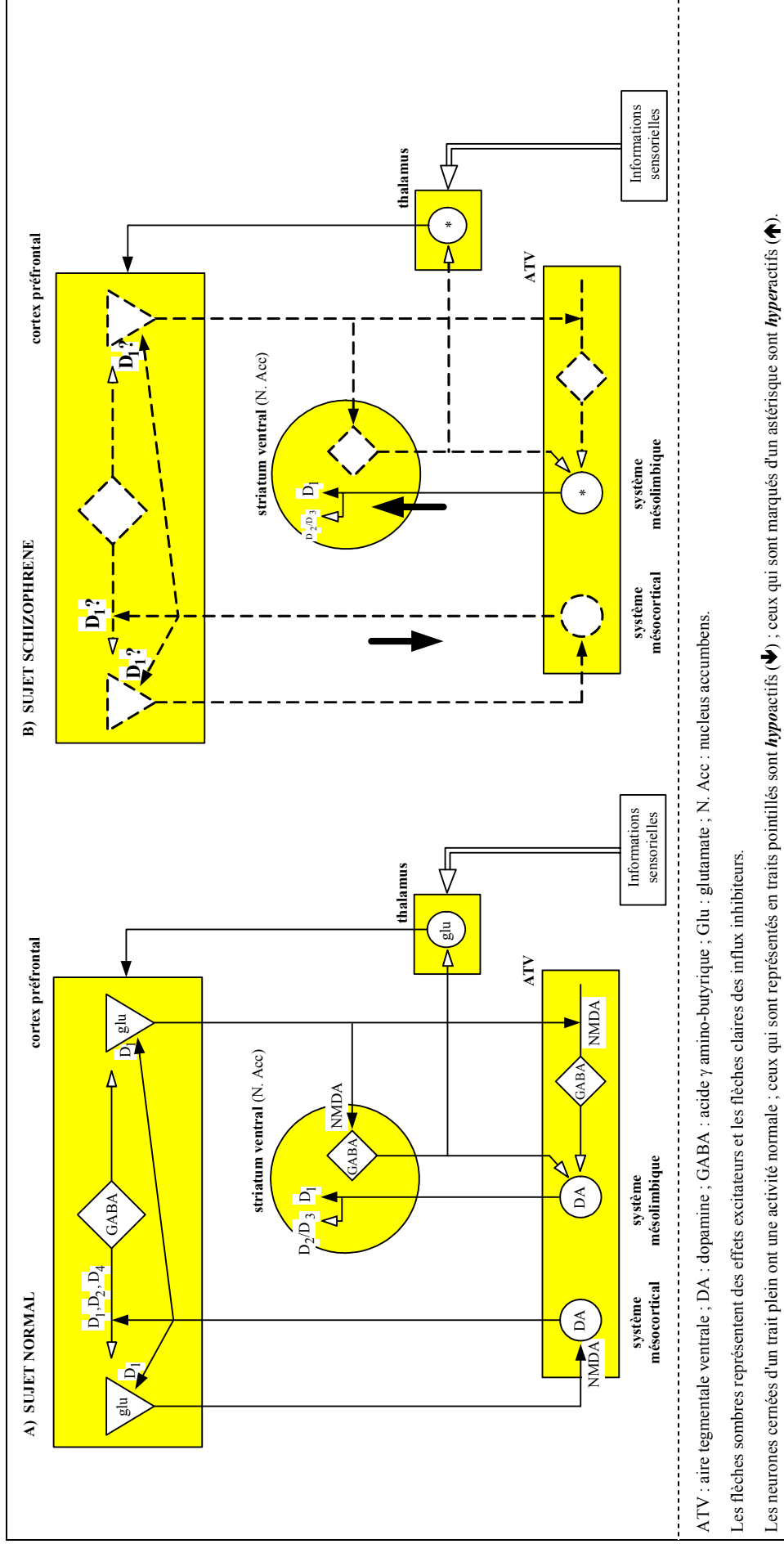
La schizophrénie se caractériserait donc par une **dysrégulation des projections DA mésocorticolimbiques consistant en un déséquilibre de la balance cortico-sous-corticale** : l'hyperactivité (et l'hyper-réactivité aux stimuli externes et internes) des voies DA mésolimbiques entraînerait une hyperstimulation – et un processus compensatoire de *down-regulation* – des récepteurs D₂/D₃ striataux, en particulier dans le nucleus accumbens, d'où les symptômes positifs ; l'hypoactivité des voies mésocorticales induirait quant à elle une hypostimulation des récepteurs D₁ préfrontaux (cf. supra) responsable des symptômes négatifs et des troubles cognitifs qui caractérisent la maladie (*figure 1*) (pour revues : 51,82).

Cette "nouvelle" théorie DA de la schizophrénie – par opposition à l'hypothèse "hyperdopaminergique" postulée initialement sur la base des effets des neuroleptiques –, très en vogue à l'heure actuelle, a une valeur heuristique indéniable car non contente d'expliquer les symptômes positifs, elle prend en compte ce qui semble être au cœur de la psychopathologie des schizophrénies : les symptômes négatifs et les troubles de la cognition qui leur sont associés. Elle a en outre le mérite d'intégrer "l'hypothèse glutamatergique" puisque c'est la défaillance de la transmission cortico-sous-corticale (qu'il s'agisse des projections glutamatergiques du cortex préfrontal vers l'aire tegmentale ventrale ou vers le nucleus accumbens...), et l'hypoactivité des récepteurs NMDA associée qui seraient responsables du dysfonctionnement des voies DA mésocorticolimbiques, celui-ci pouvant aggraver en retour la transmission et la plasticité mettant en jeu les récepteurs NMDA (*voir figure 1*) (63). Elle intègre également l'hypofonctionnement des interneurons GABAergiques observé dans de nombreuses études chez le schizophrène (*pour détails, NPTD n° 24 p 11-18*). Rappelons toutefois qu'un tel modèle intégré des interactions DA/glutamate s'appuie essentiellement sur des données obtenues chez l'animal ; il est donc **largement spéculatif** et demande à être confirmé sur bien des points chez le schizophrène –

l'hyperactivité des voies DA mésolimbiques/nigrostriatales et la *down-regulation* des récepteurs D₂/D₃ qui en découle sont les seuls faits à être réellement établis chez l'homme (cf. supra). Il convient également de prendre en compte l'ensemble des interactions réciproques DA/glutamate directes ou indirectes (via des interneurons GABA) existant à tous les niveaux (pré- ou post-synaptiques, niveau intracellulaire) et dans toutes les structures concernées (*quid* du rôle de l'amygdale, de l'hippocampe ?), la *figure 1* ne donnant qu'un aperçu simplifié des réseaux mis en jeu. Signalons enfin d'autres hypothèses complémentaires, qui prennent en compte les deux modes de libération (phasique et tonique) de la DA, l'altération globale de la fonction hippocampique, la désinhibition (via des interneurons GABAergiques) des boucles glutamatergiques cortico-corticales ou bien encore la transmission cholinergique excessive au sein du cortex (pour revues : 83,84,85,86,87).

Dans la perspective d'un tel modèle, l'atypicité et les propriétés uniques de la clozapine pourraient être liées au moins en partie à ses propriétés glutamatergiques : plusieurs études suggèrent en effet que **l'antipsychotique facilite la transmission glutamatergique, au sein du cortex préfrontal via la mise en jeu de récepteurs NMDA** (pour revue : 69). Ainsi chez l'animal, l'administration aiguë de clozapine mais pas d'halopéridol augmente de manière sélective les concentrations de glutamate et d'aspartate dans le cortex préfrontal médian (90,91). En outre, dans des tranches de cortex préfrontal, la clozapine (et l'halopéridol, mais dans une moindre mesure) facilite la transmission excitatrice impliquant les récepteurs NMDA (92). La clozapine augmente également l'expression de certaines sous-unités constitutives du récepteur NMDA dans le cortex préfrontal mais pas dans le striatum (93). Par ailleurs la clozapine (et l'olanzapine) normalise, contrairement à l'halopéridol, les troubles du comportement (isolement social, hyperactivité locomotrice) et les troubles du filtrage sensorimoteur^(g) induits par des antagonistes NMDA comme la PCP ou le MK-801 (94,95,96,97). Les deux antipsychotiques bloquent aussi la neurotoxicité induite par ces molécules (98,99,100). Chez l'homme, le passage d'une médication par des neuroleptiques conventionnels à un traitement par la clozapine est associé à une augmentation des concentrations sériques de glutamate et d'aspartate (101). De même, des schizophrènes traités par la clozapine présentent des taux sériques de glutamate et d'aspartate plus importants que des patients traités par des neuroleptiques conventionnels (102).

(g) Ces troubles sont évalués grâce à la *Prepulse Inhibition* (PPI) du réflexe de sursaut, modèle qui permet d'étudier les processus précoces du traitement de l'information sensorielle (pour détails, voir page 65 de ce même numéro)



- A) L'activité des neurones DA mésocorticolimbiques (localisés dans l'ATV) est modulée par les afférences glutamatergiques issues du cortex préfrontal : cette modulation fait intervenir des effets à la fois excitateurs (essentiellement directs) et inhibiteurs (indirects). L'influence excitatrice directe exercée par le cortex préfrontal met en jeu, entre autres, les récepteurs NMDA et serait restreinte aux neurones DA du mésencéphale qui se projettent en retour vers le cortex (neurones DA mésocorticaux) – des effets excitateurs *indirects* s'exercent toutefois également (via le tegmentum pédonculopontin) sur les neurones DA mésolimbiques (non représenté sur la figure). L'influence inhibitrice du cortex préfrontal est quant à elle indirecte et fait intervenir (via la stimulation de récepteurs NMDA) les interneurones GABAergiques de l'ATV et les projections (GABAergiques) striatomésencéphaliques ; elle serait restreinte aux neurones DA se projetant sur le noyau accumbens (neurones DA mésolimbiques). Le contrôle excitateur est tonique, le contrôle inhibiteur s'exerce dans des conditions phasiques (lors de stimuli environnementaux, tels que le stress, qui réclament des réponses comportementales nouvelles non routinières) et est normalement plus puissant que le premier. En outre, le contrôle inhibiteur qui s'exerce sur l'activité des neurones DA mésolimbiques peut être directement activé par les projections DA mésocorticales.
- Il existe par ailleurs une boucle de rétrocontrôle cortico-striato-thalamo-cortical qui "filtre" les informations sensorielles transmises par le thalamus au cortex pour ne laisser passer que les informations pertinentes. Les neurones DA mésolimbiques (ainsi que les neurones DA nigrostriataux) ont des effets opposés : ils exercent des effets inhibiteurs sur les neurones striato-thalamiques, de telle sorte qu'ils "ouvrent le filtre" des informations sensorielles qui parviennent au cortex cérébral.
- Au niveau du striatum, les neurones DA mésolimbiques (et nigrostriataux) et les afférences glutamatergiques d'origine corticale convergent vers les neurones GABAergiques éfèrents (non représenté, pour des raisons de clarté). La DA exerce donc à ce niveau un puissant effet modulateur, notamment sur la transmission mettant en jeu les récepteurs NMDA ; globalement la stimulation des récepteurs D_1 /*facilite* et celle des récepteurs de "type D_2 " (i.e D_2 ou D_3) *inhibe* (par des mécanismes à la fois pré- et post-synaptiques) cette transmission. Au sein du cortex préfrontal, l'influence exercée par la DA sur l'activité des cellules (pyramidales) éfèrentes est complexe car elle fait intervenir à la fois des effets directs et indirects (via la mise en jeu d'interneurones GABAergiques). En fait, les différents récepteurs DA – localisés, pour ce qui est des récepteurs D_1 , sur les cellules pyramidales tandis que des récepteurs D_1 , D_2 et D_4 sont présents sur les interneurones – permettent au neurotransmetteur d'exercer des effets modulateurs complexes (excitateurs / inhibiteurs) sur ces cellules selon leur niveau d'activité (pour détails, 89).
- B) Chez le sujet schizophrène, la défaillance de la transmission glutamatergique au niveau du cortex préfrontal et l'hypo-fonctionnement du récepteur NMDA associé (cause ou conséquence directe de cette défaillance ? cela reste à établir) retentirait sur le système DA mésocortical, le rendant *hypoactif* en raison d'une régularisation marquée de son taux de décharge associée à une réduction importante de son activité en bouffée (pour détails, 64). L'hypo-stimulation (et l'*up-regulation* probable, symbolisée par les gros caractères en gras) du cortex préfrontal qui en découle participe vraisemblablement pour une large part aux troubles cognitifs (et aux symptômes négatifs) qui caractérisent la maladie.
- A l'inverse, l'hypo-fonctionnement glutamatergique préfrontal rend le système DA mésolimbique *hyperactif* – en raison de décharges à haute fréquence de façon quasi-continue – et hyper-réactif à certains stimuli environnementaux (e.g le stress), l'hypo-stimulation (et la *down-regulation* clairement mise en évidence, symbolisée par les petits caractères) des récepteurs D_2/D_3 du noyau accumbens qui en découle précipitant quant à elle les symptômes positifs. L'ensemble de ces processus fait intervenir un hypo-fonctionnement global des interneurones GABAergiques (particulièrement vulnérables au dysfonctionnement du récepteur NMDA) au niveau de l'ATV et probablement au niveau du cortex préfrontal. Le déséquilibre de la balance cortico-sous-corticale (en particulier la *down-regulation* des récepteurs D_2 striataux) aggrave probablement en retour la transmission / la plasticité déjà déficientes mettant en jeu les récepteurs NMDA. La défaillance de la transmission (glutamatergique) cortico-striatale ouvre par ailleurs le filtre des informations sensorielles au sein de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale, d'où les troubles du filtrage sensorimoteur observés chez les schizophrènes.

Figure 1. Le modèle dopaminergique / glutamatergique de la schizophrénie (d'après 63,88).

L'ensemble de ces données ont conduit certains auteurs à proposer un effet de type "agoniste direct" de la clozapine sur le récepteur NMDA, ce qui paraît toutefois peu probable au regard de l'affinité (très faible) de l'antipsychotique pour ce récepteur (voir tableau 3) – il s'agit plutôt d'un **effet facilitateur indirect** mettant en jeu plusieurs mécanismes possibles : inhibition du transporteur de la glycine, d'où une augmentation de ses concentrations locales, la glycine agissant (comme co-agoniste) sur un site modulateur du récepteur NMDA ; phosphorylation (via la mise en jeu de protéines kinases A, C ou de la calmoduline de type II) et augmentation d'activité du récepteur NMDA ; stimulation des récepteurs muscariniques M₁ par la N-desmethylclozapine, un des métabolites principaux de la clozapine, et facilitation de l'activité des récepteurs NMDA, etc (pour revue : 65,69). Quoi qu'il en soit, un tel processus permettrait à la clozapine de **corriger sélectivement la dysrégulation qui touche les voies DA mésocorticolimbiques** chez le schizophrène, i.e de rétablir l'équilibre cortico-sous-cortical en DA et d'agir ainsi sur les symptômes positifs, négatifs et les troubles cognitifs.

D'aucuns voient dans ces effets sur les récepteurs NMDA et dans cette "voie DA finale" les tenants et aboutissants de l'atypicité et de l'efficacité qui caractérise les antipsychotiques de 3^{ème} génération – notons que la quétiapine, à l'instar de la clozapine et l'olanzapine, normalise les troubles du filtrage sensorimoteur induits chez le rat par la PCP (97). L'hypothèse demande toutefois là encore à être étayée, certains "atypiques" ne partageant pas les effets de la clozapine sur le récepteur NMDA. C'est le cas de la rispéridone, qui a des effets inconstants sur l'hyperactivité locomotrice induite par la PCP ou le MK-801, et est dépourvue d'effets sur l'isolement social et les troubles de la PPI du réflexe de sursaut induits par la PCP (94,97,103).

2.7. Une hypothèse alternative particulièrement intéressante, défendue par *Svensson et coll.*, fait intervenir **les récepteurs α_1 - et α_2 -adrénergiques** dans la régulation des voies DA mésocorticolimbiques par la clozapine (pour revue, 64). L'antipsychotique présente en effet une forte affinité pour les récepteurs α_1 ainsi qu'une affinité importante pour les récepteurs α_2 -adrénergiques (voir tableau 3). Or de nombreuses données électrophysiologiques, biochimiques et comportementales obtenues chez l'animal mettent en évidence la modulation fine exercée par les projections noradrénergiques centrales (via la mise en jeu des récepteurs α_1 et α_2) sur

les systèmes DA mésocorticolimbiques (cf. infra). Les interactions entre les systèmes noradrénergique et DA interviennent en effet à de multiples niveaux, en particulier dans l'ATV et le cortex préfrontal.

2.7.1. L'activité des neurones DA mésocorticolimbiques est sous le contrôle de récepteurs α_1 : la stimulation électrique du locus coeruleus – noyau d'origine des neurones noradrénergiques – active les neurones DA, et cet effet met en jeu les récepteurs α_1 -adrénergiques ; à l'inverse, l'administration systémique de prazosin, un antagoniste spécifique de ces récepteurs, *inhibe* les neurones de l'ATV mais dans le même temps *accroît* la libération de DA dans le nucleus accumbens, en particulier dans la région nommée *shell* – clozapine, rispéridone (à faibles doses) et quétiapine ont d'ailleurs le même effet tandis que l'halopéridol et le raclopride (antagoniste des récepteurs D₂/D₃) augmentent plus particulièrement la libération de DA dans le *core* du nucleus accumbens (104,105,106,107,108). Par ailleurs, le prazosin bloque les troubles de la PPI du réflexe de sursaut induits par la PCP ; il inhibe également l'hyperactivité locomotrice induite chez l'animal par le MK-801 et la libération concomitante de DA évoquée dans le nucleus accumbens (109,110,111). Enfin, le prazosin augmente les effets supprimeurs du raclopride (à faibles doses) sur la Réponse d'Évitement Conditionnée (REC), modèle prédictif^(h) de l'efficacité d'un antipsychotique (112,113,114,115).

Le blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques (tel qu'il est obtenu avec le prazosin) peut donc réduire la réactivité des voies DA mésolimbiques aux nombreux stimuli environnementaux auxquelles elles sont soumises – en fait, les effets modulateurs du prazosin font intervenir une *stimulation* de l'activité basale et une *inhibition* de l'activité évoquée des neurones DA (pour détails, 64). La clozapine – ainsi que l'ensemble des antipsychotiques de 3^{ème} génération, tous également fortement affins pour les récepteurs α_1 – n'agirait pas autrement : **son antagonisme pour les récepteurs α_1** , associé à une occupation relativement faible (< à 50 %) des récepteurs D₂ striataux, notamment accumbiques, **lui permettrait de stabiliser les fluctuations d'activité anormalement importantes des neurones DA mésolimbiques** (et les dysrégulations qui en découlent) **et de normaliser l'hyperactivité/l'hypersensibilité qui les caractériseraient chez les schizophrènes** (pour détails, 64).

(h) La REC est un conditionnement pavlovien classique réalisé dans une boîte à 2 compartiments : l'animal a 10 secondes après la présentation d'un son strident (*Conditionned Stimulus CS*) pour éviter un choc électrique délivré (au niveau des pattes) dans un des compartiments et se réfugier dans le compartiment attendant. La REC est bloquée par les antipsychotiques, conventionnels ou atypiques (dont la clozapine), cet effet supprimeur étant étroitement corrélé à leur antagonisme vis-à-vis des récepteurs D₂ du nucleus accumbens. La REC (et sa suppression) est par conséquent un bon index de la mise en jeu du système DA mésolimbique.

Ceci interviendrait en particulier dans les conditions de stress ou au cours des rechutes psychotiques – justement associés à une augmentation d'activité des systèmes noradrénergiques et à une hyperstimulation probable des récepteurs α_1 (116,117,118).

Cette hypothèse, pour séduisante qu'elle soit, reste toutefois à mettre en évidence chez l'homme, d'autant que l'utilisation du prazosin comme traitement adjuvant des neuroleptiques classiques (essentiellement antagonistes des récepteurs de type D_2) n'a pas donné les résultats escomptés – mais il est vrai que la molécule traverse très difficilement la barrière hémato-encéphalique ; de plus, un blocage excessif des récepteurs α_1 -adrénergiques entraîne des effets indésirables secondaires non négligeables tels que ceux observés lors de l'utilisation des antipsychotiques atypiques. Il convient par ailleurs de prendre en compte dans les effets de la clozapine l'existence des deux sous-types de récepteurs α_{1A} et α_{1B} et les régulations différentielles probables qu'ils exercent dans les diverses structures du système nerveux central. Enfin et surtout, le blocage des récepteurs α_1 localisés dans l'ATV et le cortex préfrontal, et la régulation complexe des voies DA mésocorticale et mésolimbique qui en découle – en attestent les nombreuses études réalisées chez l'animal (par exemple : 119,120) –, doivent être appréhendés de façon précise si l'on veut prendre compte des effets complexes de la clozapine.

2.7.2. Parallèlement au contrôle exercé par les récepteurs α_1 , l'activité des neurones DA mésocorticolimbiques est également sous le contrôle de récepteurs α_2 -adrénergiques : l'administration systémique d'idazoxan, un antagoniste spécifique de ces récepteurs, active en effet les neurones de l'ATV – plus précisément, l'idazoxan augmente légèrement leur activité basale en même temps qu'il accroît fortement la variabilité de leur mode de décharge (105). L'administration périphérique d'idazoxan augmente également la libération basale de DA dans le cortex préfrontal mais pas dans le nucleus accumbens (ni dans le striatum) ; cet effet fait essentiellement intervenir un blocage local des récepteurs et ne met pas en jeu les récepteurs α_2 présents dans l'ATV (121,122). Enfin, l'idazoxan augmente, à l'instar du prazosin (cf. supra), les effets supprimeurs de faibles doses de raclopride sur la REC et la libération concomitante de DA dans le cortex préfrontal – administré seul, il est dépourvu d'effets sur ces paramètres (122). L'ensemble de ces effets (électrophysiologiques, biochimiques et comportementaux) est en fait retrouvé avec la reboxétine, un inhibiteur spécifique de la recapture de noradrénaline (123,124).

Le blocage des récepteurs α_2 -adrénergiques (tel qu'il est obtenu avec l'idazoxan) peut donc augmenter l'activité des voies DA mésocorticales. La clozapine – et l'ensemble des antipsychotiques atypiques, tous

également fortement affins pour les récepteurs α_2 – n'agirait là encore pas autrement : **son antagonisme pour les récepteurs α_2** (en particulier les récepteurs α_2 préfrontaux), associé à une occupation relativement faible des récepteurs D_2 striataux et corticaux, **lui permettrait d'accroître (et de normaliser ainsi) de façon subtile l'activité anormalement faible des neurones DA mésocorticaux qui caractériserait la schizophrénie** (pour détails, 64).

En faveur d'une telle hypothèse, de nombreuses études montrent que la clozapine augmente fortement, et ce contrairement aux neuroleptiques conventionnels, la libération de DA dans le cortex préfrontal de rat (125,126,127,128,129,130,131). D'autre part, l'administration combinée d'idazoxan et de raclopride mime l'action de la clozapine sur la transmission glutamatergique corticale et sur les troubles cognitifs (préfrontaux) induits par le MK-801 : leur administration conjointe – seuls, ils n'ont pas d'effets – facilite en effet les potentiels post-synaptiques excitateurs évoqués au niveau des cellules pyramidales du cortex préfrontal, et renverse les troubles de la mémoire de travail induits par l'antagoniste NMDA (132).

Ces effets spécifiquement préfrontaux seraient, entre autres, responsables de l'**efficacité procognitive** (même modeste) de la clozapine – à cet égard notons que l'idazoxan améliore les performances cognitives de patients atteints de démence de type frontal (133). Cette hypothèse demande bien évidemment là encore à être étayée chez l'homme, seules deux études ayant pour l'heure mis en évidence les effets bénéfiques d'un traitement adjuvant par l'idazoxan ou la reboxétine – qui semblent faciliter de la même manière la transmission DA mésocorticale (cf. supra) – en complément des neuroleptiques classiques (134,135). Par ailleurs, il convient de prendre à nouveau en compte dans les effets de la clozapine l'existence de différents sous-types de récepteurs α_2 (voir tableau 3) et les régulations différentielles probables qui en découlent.

Enfin et surtout, le blocage des récepteurs α_2 par les antipsychotiques atypiques retentit sur d'autres neurotransmetteurs que la DA, en particulier la noradrénaline elle-même et la sérotonine : parce qu'elle bloque ces récepteurs noradrénergiques, la rispéridone facilite ainsi la transmission sérotoninergique préfrontale, très vraisemblablement déficiente chez le schizophrène (pour détails voir : 64,136,137). **L'atypicité et l'efficacité clinique (en particulier sur les symptômes cognitifs et négatifs) de la clozapine pourraient donc être liées à son effet facilitateur indirect (via le blocage des récepteurs α_2) sur la transmission sérotoninergique corticale** – rappelons qu'un effet direct est également plausible, eu égard à ses propriétés d'agoniste partiel 5-HT_{1A} (cf. supra). Sachant que la transmission sérotoninergique régule elle-même la transmission DA corticale – via la mise en jeu de récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} (voir § 2.2.) –, on voit là la

complexité des interactions et (hétéro-) régulations multiples pouvant être tenues pour responsables des effets bénéfiques de la clozapine et des antipsychotiques atypiques en général : est-ce la facilitation de la transmission sérotoninergique corticale *per se* qui sous-tend l'atypicité / l'efficacité clinique, ou son impact sur les voies DA, ou bien les deux ? *Quid* des systèmes noradrénergiques, inévitablement affectés par le blocage des récepteurs α_1 et α_2 , et qui interagissent également fortement tant au niveau cortical que sous-cortical avec les systèmes DA ? Autant de questions sans réponses, qui nous ramènent encore et toujours à l'hypothèse glutamatergique et à la "voie DA finale", soumise à l'influence de nombreux récepteurs et vers laquelle convergent de multiples réseaux ...

3. Conclusion et perspectives

Les différents mécanismes putatifs responsables de l'efficacité de la clozapine restent à ce jour inconnus. On sait seulement que ses effets indésirables, en particulier les effets autonomes / cardiovasculaires et la prise de poids (et les troubles métaboliques associés) sont directement liés à la mise en jeu des récepteurs 5-HT_{2C}, histaminergiques H₁ et α_1 -adrénergiques : les antipsychotiques atypiques et d'autres psychotropes (amitriptyline, mirtazapine, imipramine) ayant également une forte affinité pour ces récepteurs sont en effet eux aussi dotés, à divers degrés, des mêmes effets secondaires (37,138 ; pour détails voir NPTD n°24 p 18).

C'est probablement parce qu'elle possède un mécanisme d'action pléiotrope et de multiples cibles réceptorielles – convergeant vers la transmission glutamatergique corticale (impliquant les récepteurs NMDA) et vers les voies DA mésocorticolimbiques ? – **que la clozapine est unique :**

i) unique en terme d'efficacité, car même si les antipsychotiques de 3^{ème} génération représentent un progrès notable dans le traitement de la schizophrénie, notamment parce qu'ils sont mieux tolérés sur les plans

neurologique et cognitif (d'où une meilleure compliance) que leurs prédécesseurs, aucun ne possède l'efficacité (certes partielle) de la clozapine vis-à-vis des symptômes positifs et négatifs ; celle-ci demeure en outre le seul traitement de référence dans la schizophrénie résistante (9,139).

ii) unique en terme d'effets neurologiques, car même si la proportion de SEP induits par les nouveaux antipsychotiques est moins importante que dans le cas des neuroleptiques conventionnels – et encore, ce point est de plus en plus controversé (pour détails : 9, 140)⁽ⁱ⁾ – elle reste (hormis pour la quétiapine) supérieure à ce qui est observé dans le cas de la clozapine, dont la fenêtre de tolérance neurologique est particulièrement large (cf. supra § 1.3. ; 139).

Il faut donc bien reconnaître qu'en dépit d'efforts considérables fournis par les industriels pour développer soit des molécules agissant spécifiquement sur un (ou deux) type(s) de récepteur(s) soit des molécules au profil pharmacologique proche de celui de la clozapine, **celle-ci reste LA molécule de référence** – et c'est pourtant une des moins spécifiques ! Autrement dit, mieux vaut être une "*molécule sale*" au spectre d'action relativement large, (ce que *Roth et coll.* nomment *selectively non-selective drugs*) qu'une molécule sélective d'une (ou quelques) cible(s) précise(s) (pour détails, voir 10). On le voit d'ailleurs avec les antipsychotiques atypiques actuellement commercialisés, "sales" mais relativement efficaces, les essais cliniques utilisant des antagonistes (et agonistes) spécifiques (seuls ou en traitement adjuvant) ayant donné des résultats pour l'heure peu probants^(j).

Dans cette perspective, les industriels sont-ils "condamnés" à ne synthétiser que des molécules atypiques "sales" de type *clozapine-like*, dépourvues toutefois le plus possible d'affinité pour les récepteurs (5-HT_{2C}, H₁, α_1 - et α_2 -adrénergiques, muscariniques) directement tenus pour responsables des effets indésirables – en particulier l'agranulocytose, les troubles cardiovasculaires et la prise de poids importante ?

(i) Comme le souligne fort justement A. Bottéro dans le n°24 de NPTD, "la pratique des antipsychotiques atypiques a montré que leur risque d'induire des effets indésirables extra-pyramidaux s'accroît lorsque l'on augmente leurs posologies [...]. Pour le redire autrement, à faible posologie, les neuroleptiques de première génération deviennent eux aussi des atypiques et pourraient faire aussi bien qu'eux".

(j) A noter toutefois les nombreux essais étudiant l'effet des **agonistes indirects du site modulateur glycine situé sur le récepteur NMDA**, chez des sujets atteints de schizophrénie chronique et stabilisés par un traitement neuroleptique conventionnel ou atypique : tous concluent unanimement en une amélioration significative des symptômes négatifs, et certains signalent une amélioration des symptômes positifs et des scores cognitifs (pour détails, NPTD n°24 p 9-24 ; pour revue, 69). Les agonistes du site glycine n'ayant pas (ou peu) d'effets indésirables, ils pourraient donc être une alternative adjuvante particulièrement intéressante aux neuroleptiques atypiques en cas de symptomatologie négative prédominante. Les effets thérapeutiques de la clozapine ne sont toutefois pas renforcés par ces molécules, probablement parce que la clozapine elle-même facilite déjà (indirectement, et vraisemblablement de multiples façons) la transmission NMDA (pour détails, cf. supra § 2.6.)

Certes non : cette stratégie du "me too" a montré ses limites, ne serait-ce que parce qu'en l'état actuel des connaissances il paraît difficile de réunir en une seule et même molécule une forte affinité pour certains récepteurs (idéalement un antagonisme faible pour les récepteurs D₂, D₃ et / ou D₄, un antagonisme fort pour les récepteurs 5-HT_{2A}, et peut-être les récepteurs α_1 et α_2 -adrénergiques, 5-HT₆ et / ou 5-HT₇ ; un agonisme partiel pour les récepteurs D₁ et 5-HT_{1A}) sans que d'autres, jugés "indésirables", soient également touchés. Mais les autres stratégies, nous l'avons vu, se sont avérées jusqu'à présent fort peu payantes^(k)...

Alors, rien de vraiment nouveau sous le "ciel pharmacologique" des schizophrénies ? Non, même si l'aripiprazole (Abilify[®]), nouvel antipsychotique récemment mis sur le marché Américain, se prévaut d'un mécanisme d'action original associant l'antagonisme classique pour les récepteurs D₂ *post*-synaptiques à un agonisme partiel (faible) pour les récepteurs D₂ *pré*-synaptiques – ces (auto-)récepteurs inhibent la libération de DA (voir NPTD n°24 p 9-24 ; pour revue : 142). Ce double mécanisme permettrait à l'aripiprazole de normaliser, ou tout du moins "stabiliser", l'hyperactivité des voies DA mésolimbiques (associées aux symptômes psychotiques aigus) sans pour autant induire de SEP, tout en épargnant les voies DA mésocorticales hypofonctionnelles (à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs). Cette notion de *sélectivité anatomique* repose toutefois sur des données *in vitro* extrêmement parcellaires et très contestées ; une hypothèse alternative de *sélectivité fonctionnelle* a par conséquent été proposée, où les différents effets (antagoniste, agoniste "total" ou agoniste partiel) *pré*- et *post*-synaptiques de l'aripiprazole dépendent étroitement du(des) type(s) de protéine(s) G couplée(s) au récepteur D₂ et des voies de signalisation intracellulaires qui lui sont associées (pour détails, 10). Quand on sait que l'antipsychotique présente également, tout du moins *in vitro*, une activité d'agoniste partiel pour les autres récepteurs DA D₃ et D₄ ainsi que pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₇, et une activité d'antagoniste / agoniste partiel pour les 5-HT_{2A}, on imagine la complexité des mécanismes putatifs à nouveau

mis en jeu (143,144). En tout état de cause, il s'agit là encore d'une molécule "sale" qui, en pratique, n'a (toujours) pas fait la preuve d'un gain supplémentaire par rapport aux autres neuroleptiques atypiques, tant sur le plan des symptômes déficitaires que sur le plan cognitif. Et les nombreux posters portant sur l'aripiprazole, présentés lors du 8^{ème} Congrès Mondial de Psychiatrie qui s'est déroulé à Vienne en juillet dernier, ont eu beau mettre en avant ses atouts – amélioration des symptômes positifs et négatifs, réduction de "l'hostilité" des patients, peu (pas) de prise de poids et faible incidence sur les facteurs métaboliques, risques de diabètes réduits, pas d'allongement des ondes QT cardiaques, etc –, il faudra attendre quelques années d'utilisation clinique pour être convaincu de son intérêt réel (pour détails, 145).

Soyons justes : le cas de l'aripiprazole a le mérite de mettre en lumière les difficultés et les écueils pharmacologiques auxquels les industriels sont confrontés dans la mise au point d'antipsychotiques innovants (mais ceci est valable pour tous les psychotropes) : l'effet antagoniste / agoniste (partiel ou "plein") et le degré d'affinité (autrement dit le taux d'occupation) tout comme la vitesse de dissociation d'une molécule sont étroitement liés non seulement à l'activité intrinsèque mais également à la localisation régionale, cellulaire et sub-cellulaire du(des) récepteur(s) incriminé(s) – localisation *pré*- ou *post*-synaptique, synaptique *versus* extra-synaptique (gliale), etc – ainsi qu'à leur mode de couplage (aux seconds messagers et aux protéines intracellulaires) et à leur "état" (le récepteur D₂ existe par exemple sous deux formes *high affinity* et *low affinity*). Dans cette perspective, et avec le recul, trouver LA pilule magique pouvant guérir, ou plutôt améliorer au mieux – en tout cas mieux que ne le fait la clozapine – tous les symptômes (positifs, déficitaires, cognitifs, manifestation affective de chacun de ces symptômes) qui caractérisent la schizophrénie, semble tenir de la gageure, ou de la chance. L'avenir réside peut-être dans une **polymédication ciblée** associant plusieurs molécules spécifiques, dévolues chacune au traitement des différentes dimensions de la maladie. La "Recherche et Développement" a de beaux jours devant elle...

(k) Certains développent une stratégie alternative originale : le S33138, antagoniste "optimisé" des récepteurs D₃ – il montre une préférence nette, mais non une sélectivité absolue, pour les récepteurs D₃ *versus* D₂ –, aurait des effets bénéfiques sur les symptômes négatifs et cognitifs. A faibles doses, le S33138 favorise en effet l'interaction sociale chez le rat et améliore (parce qu'il renforce la transmission cholinergique corticale, tout comme la clozapine) ses performances dans un modèle de mémoire de travail, ce qui suggère des effets bénéfiques sur les symptômes négatifs et cognitifs. A plus forte dose, impliquant au moins partiellement un blocage des récepteurs D₂, le S33138 est actif dans des modèles prédictifs du contrôle des symptômes positifs, et ce, sans effets moteurs indésirables (SEP) (pour revues, 10 et 141). Ces résultats demandent bien sûr à être confirmés chez l'homme, le S33138 étant actuellement en phase II. C'est également le cas du A437,203, antagoniste *sélectif* des récepteurs D₃.

REFERENCES

1. Llorca P.M., Pere J.J. Leponex®, 10 ans après. Une revue clinique. *L'Encéphale* 2004 ; XXX : 474-491.
2. Harvey P.D., Keefe R.S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 176-184.
3. Meltzer H.Y. Cognitive factors in schizophrenia : causes, impact, and treatment. *CNS Spectr* 2004 ; 9 : 15-24.
4. Millan M.J. Le récepteur dopaminergique D₃ : nouvelle cible pour un traitement amélioré de la schizophrénie. *M/S* 2005 ; 21 : 434-442.
5. Farde L., Wiesel F.A., Halldin C., Sedvall G. Central D₂-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 71-76.
6. Nordstrom A.L., Farde L., Nyberg S., Karlsson P., Halldin C., Sedvall G. D₁, D₂ and 5-HT₂ receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration : a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 1444-1449.
7. Kapur S., Remington G. Dopamine D₂ receptors and their role in atypical antipsychotic action : still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 873-883.
8. Kapur S., McClelland R.A., Vanderspek S.C. et coll. Increasing D₂ affinity results in the loss of clozapine's atypical antipsychotic action. *Neuroreport* 2002 ; 13 : 831-835.
9. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003 ; 361 : 1581-1589.
10. Roth B.L., Sheffler D.J., Kroeze W.K. Magic shotguns versus magic bullets : selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev* 2004 ; 3 : 353-359.
11. Pere J.J. Clinical psychopharmacology : the example of clozapine (Leponex). *Encephale* 1995 ; 21 (spec n°3) : 9-12.
12. Meltzer H.Y. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine : the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1989 ; 99 (suppl) : S18-S27.
13. Meltzer H.Y., Matsubara S., Lee J.-C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and serotonin₂ pK_i values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989 ; 251 : 238-246.
14. Altar C.A., Wasley A.M., Neale R.F., Stone G.A. Typical and atypical antipsychotic occupancy of D₂ and S₂ receptors : an autoradiographic analysis in rat brain. *Brain Res Bull* 1986 ; 16 : 517-525.
15. Colpaert F.C. Discovering risperidone : the LSD model of psychopathology. *Nature Rev Drug Discov* 2003 ; 2 : 315-320.
16. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R.R. et coll. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 180-190.
17. Meltzer H.Y., Arvanitis L., Bauer D., Rein W. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 975-984.
18. Meltzer H.Y. An atypical compound by any other name is still a... *Psychopharmacology* 2000 ; 148 : 16-19.
19. Meltzer H.Y. Action of atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 153-154.
20. Assié M.B., Cosi C., Koek W. 5-HT_{1A} receptor agonist properties of the antipsychotic, nemonapride : comparison with bromerguride and clozapine. *Eur J Pharmacol* 1997 ; 334 : 141-147.
21. Newman-Tancredi A., Gavaudan S., Conte C. et coll. Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors : a [³⁵S]GTPγS binding study. *Eur J Pharmacol* 1998 ; 355 : 245-256.
22. Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin receptors : their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 ; 27 : 1159-1172.
23. Rollema H., Lu Y., Schmidt A.W., Zorn S.H. Clozapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT_{1A} receptor activation. *Eur J Pharmacol* 1997 ; 338 : R3-R5.
24. Ichikawa J., Ishii H., Bonaccorso S. et coll. 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation : a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001a ; 76 : 1521-1531.
25. Ichikawa J., Dai J., Meltzer H.Y. DOI, a 5-HT_{2A/2C} receptor agonist, attenuates clozapine-induced cortical dopamine release. *Brain Res* 2001b ; 907 : 151-155.
26. Bonaccorso S., Meltzer H.Y., Li Z. et coll. SR46349-B, a 5-HT_{2A/2C} receptor antagonist, potentiates haloperidol-induced DA release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 2002 ; 27 : 430-441.
27. Millan M.J. Improving the treatment of schizophrenia : focus on serotonin 5-HT_{1A} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 ; 295 : 853-861.
28. Bantick R.A., Deakin J.F., Grasby P.M. The 5-HT_{1A} receptor in schizophrenia : a promising target for novel atypical neuroleptics ? *J Psychopharmacol* 2001 ; 15 : 37-46.
29. Sumiyoshi T., Matsui M., Nohara S. et coll. Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry* 2001a ; 158 : 1722-1725.
30. Sumiyoshi T., Matsui M., Yamashita I. et coll. The effect of tandospirone, a serotonin_{1A} agonist, on memory function in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001b ; 49 : 861-868.
31. Roth B.L., Ciaranello R.D., Meltzer H.Y. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-HT_{1C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; 260 : 1361-1365.

32. Gelders Y.G. Thymosthenic agents, a novel approach in the treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989 ; 155 : 33-36.
33. Miller C.H., Fleischhacker W.W., Ehrmann H., Dane J.M. Treatment of neuroleptic induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist ritanserin. *Psychopharmacol Bull* 1990 ; 26 : 373-376.
34. Duinkerke S.J., Botter P.A., Jansen A.A. et coll. Ritanserin, a selective 5-HT_{21C} antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebo-controlled double-blind trial. *Br J Psychiatry* 1993 ; 163 : 451-455.
35. Wiesel, Nordstrom A.-L., Farde L., Eriksson B. An open clinical and biochemical study of ritanserin in acute patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1994 ; 114 : 31-38.
36. Reynolds G.P., Zhang Z.-J., Zhang X.-B. Associations of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002 ; 359 : 2086-2087.
37. Kroeze W.K., Hufeisen S.J., Popadak B.A. et coll. H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 28 : 519-526.
38. Roth B.L., Craig S.C., Choudhary M.S. et coll. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-HT₆ and 5-HT₇ receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 ; 268 : 1403-1410.
39. Frederick J.A., Meador-Woodruff J.H. Effects of clozapine and haloperidol on 5-HT₆ receptor mRNA levels in rat brain. *Schizophr Res* 1999 ; 38 : 7-12.
40. Branchek T.A., Blackburn T.P. 5-HT₆ receptors as emerging targets for drug discovery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000 ; 40 : 319-334.
41. Zhukovskaya N.L., Neumaier J.F. Clozapine downregulates 5-hydroxytryptamine₆ (5-HT₆) and upregulates 5-HT₇ receptors in HeLa cells. *Neurosci Lett* 2000 ; 288 : 236-240.
42. Van Tol H.H., Bunzow J.R., Guan H.C. et coll. Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991 ; 350 : 610-614.
43. Seeman P., Guan H.-C., Van Tol H.H.M. Dopamine D₄ receptors elevated in schizophrenia. *Nature* 1993 ; 365 : 441-445.
44. Murray A.M., Hyde T.M., Knable M.B. et coll. Distribution of putative D₄ dopamine receptors in post-mortem striatum from patients with schizophrenia. *J Neurosci* 1995 ; 15 : 2186-2191.
45. Schotte A., Janssen P.F.M., Gommeren W. et coll. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs : in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996 ; 124 : 57-73.
46. Bristow L.J., Kramer M.S., Kulagowski J., Patel S., Ragan C.I., Seabrook G.R. Schizophrenia and L-745, 870, a novel dopamine D₄ receptor antagonist. *Trends Pharmacol Sci* 1997 ; 18 : 186-188.
47. Kramer M.S., Last B., Getson A., Reines S.A. The effects of a selective D₄ dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. D₄ Dopamine Antagonist Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; 54 : 567-572.
48. Truffinet P., Tamminga C.A., Fabre L.F., Meltzer H.Y., Riviere M.E., Papillon-Downey C. Placebo-controlled study of the D_{4/5}-HT_{2A} antagonist fananserin in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 419-425.
49. Wong A.H.C., Van Tol H.H.M. The dopamine D₄ receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 ; 27 : 1091-1099.
50. Roth B.L., Tandra S., Burgess L.H., Sibley D.R., Meltzer H.Y. D₄ dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology* 1995 ; 120 : 365-368.
51. Abi-Dargham A., Moore H. Prefrontal DA transmission at D₁ receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist* 2003 ; 9 : 404-416.
52. Friedman J.I., Temporini H., Davis K.L. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999 ; 45 : 1-16.
53. Goldman-Rakic P.S., Castner S.A., Svensson T.H., Siever L.J., Williams G.V. Targeting the dopamine D₁ receptor in schizophrenia : insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* 2004 ; 174 : 3-16.
54. Holmes A., Lachowicz J.E., Sibley D.R. Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice : recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 2004 ; 47 : 1117-1134.
55. Williams G.V., Goldman-Rakic P.S. Modulation of memory fields by dopamine D₁ receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995 ; 376 : 572-575.
56. Granon S., Passetti F., Thomas K.L., Dalley J.W., Everitt B.J., Robbins T.W. Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D₁ dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 1208-1215.
57. Robbins T.W. Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res* 2000 ; 133 : 130-138.
58. Lidow M.S., Koh P.O., Arnsten A.F. D₁ dopamine receptors in the mouse prefrontal cortex : immunocytochemical and cognitive neuropharmacological analyses. *Synapse* 2003 ; 47 : 101-108.
59. Levin E.D., McGurk S.R., Rose J.E., Butcher L.L. Cholinergic-dopaminergic interactions in cognitive performance. *Behav Neural Biol* 1990 ; 54 : 271-299.
60. Steele T.D., Hodges D.B. Jr, Levesque T.R., Locke K.W. D₁ agonist dihydroxidine releases acetylcholine and improves cognitive performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997 ; 58 : 477-483.

61. Seamans J.K., Yang C.R. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 2004 ; 74 : 1-58.
62. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 1367-1377.
63. Laruelle M., Kegeles L.S., Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine and schizophrenia. From pathophysiology to treatment. *Ann NY Acad Sci* 2003 ; 1003 : 138-158.
64. Svensson T.H. α -adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 ; 27 : 1145-1158.
65. Heresco-Levy U. Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 ; 27 : 1113-1123.
66. Tsai G., Passani L.A., Slusher B.S. et coll. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 1995 ; 52 : 829-836.
67. Abkarian S., Sucher N.J., Bradley D. et coll. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci* 1996 ; 16 : 19-30.
68. Keshavan M.S., Stanley J.A., Pettegrew J.W. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia : methodological issues and findings – part II. *Biol Psychiatry* 2000 ; 48 : 369-380.
69. Millan M.J. N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents : novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology* 2005 ; 179 : 30-53.
70. Kapur S., Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D₂ receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 ; 27 : 1081-1090.
71. Abi-Dargham A., Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia : insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 2005 ; 20 : 15-27.
72. Akil M., Pierri J.N., Whitehead R.E. et coll. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 1580-1589.
73. Laruelle M., Casanova M., Weinberger D., Kleinman J. Postmortem study of the dopaminergic D₁ receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenics and controls. *Schizophrenia Res* 1990 ; 3 : 30-31.
74. Knable M.B., Hyde T.M., Murray A.M., Herman M.M., Kleinman J.E. A post-mortem study of frontal cortical dopamine D₁ receptors in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. *Biol Psychiatry* 1996 ; 40 : 1191-1199.
75. Okubo Y., Suhara T., Suzuki K. et coll. Decreased prefrontal dopamine D₁ receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997 ; 385 : 634-636.
76. Karlsson P., Farde L., Halldin C., Sedvall G. PET study of D₁ dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 761-767.
77. Abi-Dargham A., Mawlawi O., Lombardo I. et coll. Prefrontal dopamine D₁ receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 3708-3719.
78. McCarley R.W., Wible C.G., Frumin M. et coll. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999 ; 45 : 1099-1119.
79. Pearlson G.D., Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia : a selective review. *Biol Psychiatry* 1999 ; 46 : 627-649.
80. Weinberger D.R., Laruelle M. Neurochemical and neuropharmacological imaging in schizophrenia. In : Davis K.L., Charney D.S., Coyle J.T., Nemeroff C. eds. *Neuropharmacology – the fifth generation of progress*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins. 2001 ; 833-855.
81. Hill K., Mann L., Laws K.R. et coll. Hypofrontality in schizophrenia : a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004 ; 110 : 243-256.
82. Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis ? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004 ; 7 (suppl 1) : S1-S5.
83. Grace A.A. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity : a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991 ; 41 : 1-24.
84. Walters J.R., Ruskin D.N., Allers K.A., Bergstrom D.A. Pre- and postsynaptic aspects of dopamine-mediated transmission. *Trends Neurosci* 2000 ; 23 : S41-S47.
85. Moghaddam B., Jackson M.E. Glutamatergic animal models of schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2003 ; 1003 : 131-137.
86. Farber N.B. The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Ann NY Acad Sci* 2003 ; 1003 : 119-130.
87. Tamminga C.A., Lathi A.C., Mefoff D.R., Gao X.M., Holcomb H.H. Evaluating glutamatergic transmission in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2003 ; 1003 : 113-118.
88. Carlson A., Walters N., Holm-Waters S., Tedroff J., Nilsson M., Carlsson M.L. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia : new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001 ; 41 : 237-260.
89. Yang C.R., Seamans J.K., Gorelova N. Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 1999 ; 21 : 161-194.
90. Daly D.A., Moghaddam B. Actions of clozapine and haloperidol on the extracellular levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex and striatum of conscious rats. *Neurosci Lett* 1993 ; 152 : 61-64.

91. Yamamoto B.K., Cooperman M.A. Differential effects of chronic antipsychotic drug treatment on extracellular glutamate and dopamine concentrations. *J Neurosci* 1994 ; 14 : 4159-4166.
92. Arvanov V.L., Liang X., Schwartz J., Grossman S., Wang R.Y. Clozapine and haloperidol modulate N-methyl-D-aspartate- and non-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in rat prefrontal cortical neurons in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 ; 283 : 226-234.
93. Fitzgerald L.W., Deutch A.Y., Gasic G., Heinemann S.F., Nestler E.J. Regulation of cortical and subcortical glutamate receptor subunit expression by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 1995 ; 15 : 2453-2461.
94. Corbett R., Camacho F., Woods A.T. et coll. Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. *Psychopharmacology* 1995 ; 120 : 67-74.
95. Bakshi V.P., Swerdlow N.R., Geyer M.A. Clozapine antagonizes phencyclidine-induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 ; 271 : 787-794.
96. Bakshi V.P., Geyer M.A. Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacology* 1995 ; 122 : 198-201.
97. Swerdlow N.R., Bakshi V., Geyer M.A. Seroquel restores sensorimotor gating in phencyclidine-treated rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 ; 279 : 1290-1299.
98. Farber N.B., Price M.T., Labruyere J., Nemnich J., St Peter H., Olney J.W. Antipsychotic drugs block phencyclidine receptor-mediated neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 1993 ; 34 : 119-121.
99. Olney J.W., Farber N.B. Efficacy of clozapine compared with other antipsychotics in preventing NMDA-antagonist neurotoxicity. *J Clin Psychiatry* 1994 ; 55 (suppl B) : 43-46.
100. Farber N.B., Foster J., Duhan N.L., Olney J.W. Olanzapine and fluperlapine mimic clozapine in preventing MK-801 neurotoxicity. *Schizophr Res* 1996 ; 21 : 33-37.
101. Evins A.E., Amico E.T., Shih V., Goff D.C. Clozapine treatment increases serum glutamate and aspartate compared to conventional neuroleptics. *J Neurol Transm* 1997 ; 104 : 761-766.
102. Goff D.C., Tsai G., Manoach D.S., Flood J., Darby D.G., Coyle J.T. D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 1628-1630.
103. Maurel-Remy S., Bervoets K., Millan M.J. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by clozapine and MDL 100,907 in rats reflects antagonism of 5-HT_{2A} receptors. *Eur J Pharmacol* 1995 ; 280 : R9-R11.
104. Grenhoff J., Nisell M., Ferre S., Aston-Jones G., Svensson T.H. Noradrenergic modulation of midbrain dopamine cell firing elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rat. *J Neural Transm Gen Sect* 1993 ; 93 : 11-25.
105. Grenhoff J., Svensson T.H. Prazosin modulates the firing pattern of dopamine neurons in rat ventral tegmental area. *Eur J Pharmacol* 1993 ; 233 : 79-84.
106. Marcus M.M., Nomikos G.G., Svensson T.H. Differential actions of typical and atypical antipsychotic drugs on dopamine release in the core and shell of the nucleus accumbens. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996 ; 6 : 29-38.
107. Marcus M.M., Nomikos G.G., Svensson T.H. Effects of atypical antipsychotic drugs on dopamine output in the shell and core of the nucleus accumbens : role of 5-HT_(2A) and alpha₍₁₎-adrenoceptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000 ; 10 : 245-253.
108. Marcus M.M., Malmerfelt A., Nyberg S., Svensson T.H. Biochemical effects in brain of low doses of haloperidol are qualitatively similar to those of high doses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002 ; 12 : 379-386.
109. Mathe J.M., Nomikos G.G., Hildebrand B.E., Hertel P., Svensson T.H. Prazosin inhibits MK-801-induced hyperlocomotion and dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 1996 ; 309 : 1-11.
110. Bakshi V.P., Geyer M.A. Phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition of startle are blocked by prazosin, an alpha-1 noradrenergic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 ; 283 : 666-674.
111. Carasso B.S., Bakshi V.P., Geyer M.A. Disruption in prepulse inhibition after alpha-1 adrenoceptor stimulation in rats. *Neuropharmacology* 1998 ; 37 : 401-404.
112. Wadenberg M.L., Salmi P., Jimenez P., Svensson T., Ahlenius S. Enhancement of antipsychotic-like properties of dopamine D₂ receptor antagonist, raclopride, by the additional treatment with the 5-HT₂ receptor blocking agent, ritanserin, in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996 ; 6 : 305-310.
113. Wadenberg M.L., Hertel P., Fernholm R., Hygge Blakeman K., Ahlenius S., Svensson T.H. Enhancement of antipsychotic-like effects by combined treatment with the alpha-1-adrenoceptor antagonist prazosin and the dopamine D₂ receptor antagonist raclopride in rats. *J Neural Transm* 2000 ; 107 : 1229-1238.
114. Arnt J. Pharmacological specificity of conditioned avoidance response inhibition in rats : inhibition by neuroleptics and correlation to dopamine receptor blockade. *Acta Pharmacol Toxicol* 1982 ; 51 : 321-329.
115. Prinssen E.P., Kleven M.S., Koek W. Effects of dopamine antagonists in a two-way active avoidance procedure in rats : interactions with 8-OH-DPAT, ritanserin, and prazosin. *Psychopharmacology* 1996 ; 128 : 191-197.
116. Maas J.W., Contreras S.A., Miller A.L. et coll. Studies of catecholamine metabolism in schizophrenia/psychosis : I. *Neuropsychopharmacology* 1993 ; 8 : 97-108.
117. van Kammen D.P., Agren H., Yao J.K., O'Connor D.T., Gurklis J., Peters J.L. Noradrenergic activity and prediction of psychotic relapse following haloperidol withdrawal in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 379-384.

118. van Kammen D.P., Kelley M. Dopamine and norepinephrine activity in schizophrenia. An integrative perspective. *Schizophr Res* 1991 ; 4 : 173-191.
119. Blanc G., Trovero F., Vezina P. et coll. Blockade of prefronto-cortical alpha 1-adrenergic receptors prevents locomotor hyperactivity induced by subcortical D-amphetamine injection. *Eur J Neurosci* 1994 ; 6 : 293-298.
120. Darracq L., Blanc G., Glowinski J., Tassin J.P. Importance of the noradrenaline-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *J Neurosci* 1998 ; 18 : 2729-2739.
121. Hertel P., Nomikos G.G., Svensson T.H. Idazoxan preferentially increases dopamine output in the rat medial prefrontal cortex at the nerve terminal level. *Eur J Pharmacol* 1999a ; 371 : 153-158.
122. Hertel P., Fagerquist M.V., Svensson T.H. Enhanced cortical dopamine output and antipsychotic-like effects of raclopride by alpha2 adrenoceptor blockade. *Science* 1999b ; 286 : 105-107.
123. Linnér L., Endersz H., Ohman D., Bengtsson F., Schalling M., Svensson T.H. Reboxetine modulates the firing pattern of dopamine cells in the ventral tegmental area and selectively increases dopamine availability in the prefrontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 ; 297 : 540-546.
124. Linnér L., Wiker C., Wadenberg M.S., Schalling M., Svensson T.H. Noradrenaline reuptake inhibition enhances the antipsychotic-like effect of raclopride and potentiates D₂-blockage-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropsychopharmacology* 2002 ; 27 : 691-698.
125. Moghaddam B., Bunney B.S. Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat : an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1990 ; 54 : 1755-1760.
126. Nomikos G.G., Iurlo M., Andersson J.L., Kimura K., Svensson T.H. Systemic administration of amperozide, a new atypical antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 1994 ; 115 : 147-156.
127. Hertel P., Nomikos G.G., Iurlo M., Svensson T.H. Risperidone : regional effects in vivo on release and metabolism of dopamine and serotonin in the rat brain. *Psychopharmacology* 1996 ; 124 : 74-86.
128. Hernandez L., Hoebel B.G. Chronic clozapine selectively decreases prefrontal cortex dopamine as shown by simultaneous cortical, accumbens, and striatal microdialysis in freely moving rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995 ; 52 : 581-589.
129. Volonte M., Monferini E., Cerutti M., Fodritto F., Borsini F. BIMG 80, a novel potential antipsychotic drug : evidence for multireceptor actions and preferential release of dopamine in prefrontal cortex. *J Neurochem* 1997 ; 69 : 182-190.
130. Kuroki T., Meltzer H.Y., Ichikawa J. Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 ; 288 : 774-781.
131. Youngren K.D., Inglis F.M., Pivrotto P.J. et coll. Clozapine preferentially increases dopamine release in the rhesus monkey prefrontal cortex compared with the caudate nucleus. *Neuropsychopharmacology* 1999 ; 20 : 403-412.
132. Marcus M.M., Jardemark K.E., Wadenberg M.L., Langlois X., Hertel P., Svensson T.H. Combined alpha2 and D_{2/3} receptor blockade enhances cortical glutamatergic transmission and reverses cognitive impairment in the rat. *Int J neuropsychopharmacol* 2005 ; 8 : 315-327.
133. Coull J.T., Sahakian B.J., Hodges J.R. The alpha(2) antagonist idazoxan remediates certain attentional and executive dysfunction in patients with dementia of frontal type. *Psychopharmacology* 1996 ; 123 : 239-249.
134. Litman R.E., Su T.P., Potter W.Z., Hong W.W., Pickar D. Idazoxan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine. *Br J Psychiatry* 1996 ; 168 : 571-579.
135. Raedler T.J., Jahn H., Arlt J. et coll. Adjunctive use of reboxetine in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004 ; 19 : 366-369.
136. Hertel P., Nomikos G.G., Svensson T.H. The antipsychotic drug risperidone interacts with auto- and hetero-receptors regulating serotonin output in the rat frontal cortex. *Neuropharmacology* 1999c ; 38 : 1175-1184.
137. Breier A. Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophr Res* 1995 ; 14 : 187-202.
138. Fontaine K.R., Heo M., Harrigan E.P. et coll. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001 ; 101 : 277-288.
139. Tuunainen A., Wahlbeck K., Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine : a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002 ; 56 : 1-10.
140. Geddes J.R., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P.E. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia – systematic overview and meta-regression analysis. *Biol Med J* 2000 ; 321 : 1371-1376.
141. Joyce J.N., Millan M.J. Dopamine D₃ receptor antagonists as therapeutic agents. *Drug Discovery Today* 2005 ; 10 : 917-925.
142. Swainston Harrison T., Perry C.M. Aripiprazole : a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004 ; 64 : 1715-1736.
143. Lawler C.P., Prioleau C., Lewis M.M. et coll. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 1999 ; 20 : 612-627.
144. Shapiro D.A., Renock S., Arrington E. et coll. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and

- robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 28 : 1400-1411.
145. Gismondi R., Swanink R., Hanssens L. (2005) Long-term diabetes risk with olanzapine vs aripiprazole treatment : results from pooled randomized schizophrenia trials. *The World Journal of Biological Psychiatry*, volume 6 (suppl. 1), 020.06.
- Kostic D., Stock E., Torbeyns A.F., Nyilas M., McQuade R. Aripiprazole vs olanzapine in schizophrenia : a 52-week study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, volume 6 (suppl. 1), 024.03.
- Modell S., Marcus R., Hardy S., Carson W., McQuade R. Efficacy and safety of lower doses of aripiprazole in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, volume 6 (suppl. 1), 024.05.
- Oztiryaki H., Pans M., Kostic D., McQuade R., Iwamoto T. Aripiprazole efficacy by reason for switching : a naturalistic study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, volume 6 (suppl. 1), 024.08.
- Riesgo Y. Risk of metabolic syndrome with olanzapine vs aripiprazole treatment. *The World Journal of Biological Psychiatry*, volume 6 (suppl. 1), 024.10.
- Tsiolka E., Goyvaerts H., Beuzen J.N., Carson W., Saha A. Effects of aripiprazole treatment on excitement/hostility symptoms. *The World Journal of Biological Psychiatry*, volume 6 (suppl. 1), 024.11.
- Volavka J., Czobor P., Citrome L., Kostic D., Marcus R., Hardy S. Efficacy of aripiprazole against hostility in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, volume 6 (suppl. 1), 024.13.
- Loze J-Y., Radhakrishnan M., Kaplita S., Pikalov A., McQuade R. Acute efficacy of aripiprazole in schizophrenia with low sedation. *The World Journal of Biological Psychiatry*, volume 6 (suppl. 1), 025.06.