

UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE MEDECINE

***IMPLICATION DES RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> DANS TROIS  
MODELES ANIMAUX D'ANXIETE CHEZ LA SOURIS***

**THESE DE DOCTORAT**

Ecole Doctorale : **Chimie-Biologie**

Discipline : **Médecine**

Spécialité : **Neuropsychopharmacologie**

*Présentée et soutenue publiquement par*

**Bríd Áine NIC DHONNCHADHA**

*Le 15 décembre 2003, devant le jury ci-dessous*

***Rapporteurs :***

Madame Sandra FILE, Professeur de Psychopharmacologie, Université de Londres, Londres, Royaume Uni

Madame Catherine BELZUNG, Professeur de Pharmacologie, Université de Tours

***Examineurs :***

Madame Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie, Université de Nantes

Monsieur Michael SPEDDING, Directeur des Sciences Expérimentale, Servier, Paris

Madame Martine HASCOET-LE CLEACH, Docteur en Pharmacologie, Université de Nantes

Monsieur Michel BOURIN, Professeur de Pharmacologie, Université de Nantes

***Directeurs de thèse :*** Monsieur Michel BOURIN

## ABREVIATIONS

5-HT : .5-hydroxytryptamine  
SN : système nerveux  
SNC : système nerveux central  
NR : noyaux du raphé  
NCL : noyau caudal linéaire  
NRM : noyau du raphé median  
NRD : noyau du raphé dorsal  
NRP : noyaux du raphé pallidus  
NRO : raphé obscurus  
NRM : raphé magnus  
SN : substance noire  
ATV : l'aire tegmentale ventrale  
NAc : noyau accumbens  
TpH : tryptophane hydroxylase  
VMAT2 : transporteur de type 2 vésiculaire de la monoamine  
SERT : protéine transporteuse de la sérotonine  
MAO-A : monoamine oxydase-A  
ARNm : acide ribonucléique c messenger  
i3 : boucle intracellulaire 3  
GPCR: G protein-coupled receptor  
TM : transmembranaires  
5,7-DHT : 5,7-dihydroxytryptamine  
DAergic : dopaminergic  
DA : dopamine  
GABA: gamma-aminobutyric acid  
FPT: Four Plate test  
L/D: Light/dark test  
EPM: Elevated Plus Maze  
ANOVA :  
ESM : écart standard à la moyenne  
kg : kilogramme  
mg : millegramme  
µl : microlitre  
min. minute  
s : second  
CLHP : chromatographie liquide à haute performance  
mCPBG : metachlorophenylbiguanide  
AI Activité intrinsèque

BUS: buspirone  
TAG: Trouble D'Anxiété Generalisé  
TP: Trouble de Panique  
5-HTTP: 5-hydroxytryptophan  
IRSS(s): inhibiteur de la recapture sélectif de la sérotonine(s)  
AD(s): Antidépresseurs(s)  
IRSN: inhibiteur mixte de la recapture de la NA et de la 5-HT  
HVA: l'acide homovanillique  
5-HIAA: le l'acide 5-hydroxy-3-indoleactique  
NA: Noradrénaline  
PAG: substance grise périaqueducatale  
IS: Test de Interaction Sociale  
G-S: Test de Geller-Seifter  
VMAT2 : transporteur vésiculaire de type 2 de la monoamine  
TpH : tryptophane hydroxylase  
SERT :protéine transporteuse de la sérotonine  
MAO A : monoamine oxydase A  
ARNm : ribonucléique messenger  
CPF : cortex préfrontal  
AA : d'acide arachidonique  
PI : phosphoinositide  
MAP-kinase : protéine mitogen kinase  
BDNF : facteur dérivé neurotrophique cérébral  
JaK : kinase Janus  
STAT: signal transducers and activators of transcription  
PL : Phospholipases  
Ca<sup>++</sup> :Calcium  
PKC : Proteine kinase C  
NO : Oxyde nitrique  
cNOS :NOS constitutive  
iNOS :NOS inductible  
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique  
GMPc : Guanine monophosphate cyclique  
UEEPM : labyrinthe élevé instable  
ETM : labyrinthe en T élevé  
EBO : Entrées Bras Ouverts  
EBF : Entrés Bras Fermés  
ET : Entrés total  
TBO : Temps Bras Ouverts  
TBF : Temps Bras Fermés

TT : Temps Total

KO: Knouckout

SAP: Stretched Attend Posture

## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>LA SEROTONINE.....</b>	<b>12</b>
2.1.	HISTORIQUE.....	12
2.2.	DISTRIBUTION DE LA SEROTONINE DANS LE SYSTEME NERVEUX.....	13
2.3.	LA SYNTHÈSE SEROTONINERGIQUE.....	16
2.4.	LES RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES.....	18
<b>3.</b>	<b>DISTRIBUTION DES RÉCEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> DANS LE SYTEME NERVEUX.....</b>	<b>20</b>
3.1	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2A</sub> .....	21
3.2	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2B</sub> .....	23
3.3	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2C</sub> .....	24
3.4	INTERACTIONS ENTRE LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2</sub> ET LES AUTRES SYSTEMES DE NEUROTRANSMISSION.....	25
3.4.1	<i>Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et le système dopaminergique (DAergique).....</i>	<i>25</i>
3.4.2	<i>Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et le système glutamatergique.....</i>	<i>26</i>
3.4.3	<i>Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et le système GABAergique.....</i>	<i>26</i>
<b>4</b>	<b>SIGNAL DE TRANSDUCTION DU RÉCEPTEUR.....</b>	<b>28</b>
4.1	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2A</sub> .....	29
4.2	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2B</sub> .....	30
4.3	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2C</sub> .....	31
<b>5</b>	<b>PHARMACOLOGIE DES RECEPTEURS 5HT<sub>2</sub>.....</b>	<b>32</b>
5.1	STRUCTURE DU RECEPTEUR COUPLE A UNE PROTEINE G.....	33
5.2	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2A</sub> .....	34
5.3	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2B</sub> .....	35
5.4	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2C</sub> .....	35
5.4.1	<i>Edition de l'ARN du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>.....</i>	<i>36</i>
5.5	ACTIVITE CONSTITUTIVE.....	37
5.6	CARACTERISATION DES SOUS TYPES DE RECEPTEURS 5-HT <sub>2</sub> <i>IN VITRO</i> .....	38
5.6.1	<i>Etude de liaison.....</i>	<i>39</i>
5.6.2	<i>Etudes de l'hydrolyse des phosphoinositides (PI).....</i>	<i>39</i>
5.6.3	<i>Affinité des ligands des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.....</i>	<i>40</i>
5.7	CARACTERISATION DES SOUS TYPES DE RECEPTEURS 5-HT <sub>2</sub> <i>IN VIVO</i> .....	43
5.7.1	<i>Mouvement de torsion de la tête.....</i>	<i>44</i>
5.7.2	<i>Alimentation.....</i>	<i>44</i>
5.7.3	<i>Régulation de la température.....</i>	<i>45</i>
5.7.4	<i>Activité Motrice.....</i>	<i>46</i>
5.7.5	<i>Comportement sexuel.....</i>	<i>47</i>
<b>6</b>	<b>LES MODELES ANIMAUX DE L'ANXIETE.....</b>	<b>48</b>
6.1	LES MODELES D'ANXIETE CHEZ LA SOURIS.....	51
6.1.1	<i>Le test du labyrinthe en croix élevé (EPM).....</i>	<i>52</i>
6.1.2	<i>Le test de la double enceinte illuminée (Light/Dark Paradigm, L/D).....</i>	<i>56</i>
6.1.3	<i>Le test des quatre plaques (Four Plates Test, FPT).....</i>	<i>58</i>
<b>7</b>	<b>SYSTEME SEROTONINERGIQUE ET ANXIETE.....</b>	<b>60</b>
7.1	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>1A</sub> .....	63
7.2	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>3</sub> .....	64
<b>8</b>	<b>RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> ET ANXIETE.....</b>	<b>66</b>
8.1	NEUROANATOMIE DE L'ANXIETE.....	67
8.2	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2A</sub> .....	70
8.3	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2B</sub> .....	73
8.4	LES RECEPTEURS 5-HT <sub>2C</sub> .....	74

<b>TRAVAIL EXPERIMENTALE</b> .....	<b>79</b>
<b>1. MATERIALS ET METHODES</b> .....	<b>80</b>
1.1. ANIMAUX .....	80
1.2. MOLECULES UTILISEES .....	81
1.2.1 <i>Mode d'Administration</i> .....	82
1.3. MODELES COMPORTEMENTAUX .....	83
1.3.1 <i>Procédure Générale</i> .....	83
1.3.2 <i>Activité Locomotrice (Test d'Actimétrie)</i> .....	83
1.3.3 <i>Test de la plaque chauffante</i> .....	85
1.4. MODELES D'ANXIETE .....	85
1.4.1 <i>FOUR PLATE TEST (FPT) ou TEST DES QUATRE PLAQUES</i> .....	85
1.4.2 <i>LIGHT/DARK PARADIGM (L/D) ou TEST DE LA DOUBLE ENCEINTE ILLUMINEE</i> .....	87
1.4.3 <i>ELEVATED PLUS MAZE (EPM) ou LABYRINTHE EN CROIX SURLEVE</i> .....	89
1.5. ANALYSES NEUROCHIMIQUES .....	91
1.5.1 <i>Réactifs</i> .....	91
1.5.2 <i>Prélèvement des structures</i> .....	91
1.5.3 <i>Dosage des Concentrations des Neurotransmetteurs</i> .....	92
1.6.1 <i>Activité locomotrice</i> .....	94
1.6.2 <i>FPT</i> .....	94
1.6.3 <i>L/D</i> .....	94
1.6.4 <i>EPM</i> .....	94
1.6.5 <i>Analyses cérébrales:</i> .....	95
1.6.6 <i>Etudes Effets Propres</i> .....	95
1.6.7 <i>Etudes d'interaction et d'associations</i> .....	95
1.6.8 <i>Etudes Neurochimiques</i> .....	96
<b>RESULTATS</b> .....	<b>97</b>
<b>1 OBJECTIFS DE L'ETUDE 1</b> .....	<b>99</b>
1.1 RESUME DES RESULTATS .....	100
<b>2 OBJECTIFS DE L'ETUDE 2A</b> .....	<b>103</b>
2.1 RESULTATS DE L'ETUDE 2A .....	103
2.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE 2B .....	106
2.3 EFFETS COMPORTEMENTAUX DE LA CLOZAPINE .....	107
2.3.1 <i>Administration aiguë de la clozapine dans le test de l'actimétrie</i> .....	107
2.3.2 <i>Administration aiguë de la clozapine dans le FPT</i> .....	107
2.3.3 <i>Administration aiguë de clozapine dans le L/D</i> .....	108
2.3.4 <i>Administration aiguë de la clozapine dans l'EPM</i> .....	110
2.4 DISCUSSION .....	112
<b>3. OBJECTIFS DE L'ETUDE 3A</b> .....	<b>115</b>
3.1 RESUME DES RESULTATS .....	117
<b>3.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE 3B</b> .....	<b>119</b>
3.3 EFFETS COMPORTEMENTAUX DE LA PIRENPERONE .....	120
3.3.1 <i>Administration aiguë de la pirenperone dans le test de l'actimétrie</i> .....	120
3.3.2 <i>Administration aiguë de la pirenperone dans le FPT</i> .....	120
3.3.3 <i>Administration aiguë de la pirenperone dans le test de la L/D</i> .....	121
3.3.4 <i>Administration aiguë de la pirenperone dans l'EPM</i> .....	123
3.4 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU DERAMCICLANE .....	125
3.4.1 <i>Administration aiguë du déramciclane sur le test de l'actimétrie</i> .....	125
3.4.2 <i>Administration aiguë du déramciclane dans le FPT</i> .....	125
3.4.3 <i>Administration aiguë du déramciclane dans le test de la L/D</i> .....	126
3.4.4 <i>Administration aiguë du déramciclane dans l'EPM</i> .....	128
3.5 DISCUSSION .....	130
<b>4 OBJECTIF DE L'ETUDE 4A</b> .....	<b>134</b>
4.1 RESULTATS DE L'ETUDE 4A .....	135

<b>4.2</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE 4B.....</b>	<b>136</b>
4.3	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DU DOI .....	138
4.3.1	<i>Administration aiguë du SR 46349B et du DOI dans le test d'actimétrie .....</i>	<i>138</i>
4.3.2	<i>Administration aiguë du SR 46349B et du DOI dans l'EPM .....</i>	<i>138</i>
4.4	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU FLUMAZÉNIL ET DE L'ALPRAZOLAM.....	142
4.4.1	<i>Administration aiguë de flumazénil et de l'alprazolam dans le test de l'actimétrie.....</i>	<i>142</i>
4.4.2	<i>Administration aiguë de flumazénil et de l'alprazolam dans le FPT .....</i>	<i>142</i>
4.4.3	<i>Administration aiguë du flumazénil et de l'alprazolam dans le test de l'EPM .....</i>	<i>143</i>
4.5	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU FLUMAZÉNIL ET DU DOI .....	146
4.5.1	<i>Administration aiguë du flumazénil et du DOI dans le test de l'actimétrie.....</i>	<i>146</i>
4.5.2	<i>Administration aiguë du flumazénil et du DOI dans le FPT .....</i>	<i>146</i>
4.5.3	<i>Administration aiguë du flumazénil et du DOI dans l'EPM.....</i>	<i>147</i>
4.6	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DU BW 723C86.....	151
4.6.1	<i>Administration aiguë du SR 46349B et du BW 723C86 dans le test de l'actimétrie .....</i>	<i>151</i>
4.6.2	<i>Administration aiguë du SR 46349B et du BW 723C86 dans le FPT.....</i>	<i>151</i>
4.7	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DU BW 723C86 .....	153
4.7.1	<i>Administration aiguë du SB 206553 et du BW 723C86 dans le test de l'actimétrie.....</i>	<i>153</i>
4.7.2	<i>Administration aiguë du SB 206553 et du BW 723C86 dans le FPT .....</i>	<i>153</i>
4.8	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DU BW 723C86.....	155
4.8.1	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et du BW 723C86 dans le test de l'actimétrie .....</i>	<i>155</i>
4.8.2	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et du BW 723C86 dans le FPT.....</i>	<i>155</i>
4.9	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU FLUMAZÉNIL ET DU BW 723C86 .....	157
4.9.1	<i>Administration aiguë du flumazénil et du BW 723C86 dans le test de l'actimétrie .....</i>	<i>157</i>
4.9.2	<i>Administration aiguë du flumazénil et du BW 723C86 dans le FPT .....</i>	<i>157</i>
4.10	DISCUSSION .....	159
<b>5</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE 5A .....</b>	<b>163</b>
5.1	EFFETS COMPORTEMENTAUX DE LA PAROXÉTINE.....	165
5.1.1	<i>Administration aiguë de la paroxétine dans le test de l'actimétrie .....</i>	<i>165</i>
5.1.2	<i>Administration aiguë de la paroxétine dans le FPT.....</i>	<i>165</i>
5.1.3	<i>Administration aiguë de la paroxétine dans l'EPM .....</i>	<i>166</i>
5.2	EFFETS COMPORTEMENTAUX DE LA VENLAFAXINE .....	169
5.2.1	<i>Administration aiguë de la venlafaxine dans le test de l'actimétrie.....</i>	<i>169</i>
5.2.2	<i>Administration aiguë de la venlafaxine dans le FPT.....</i>	<i>169</i>
5.2.3	<i>Administration aiguë de la venlafaxine dans l'EPM.....</i>	<i>170</i>
5.3	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DE LA PAROXÉTINE .....	173
5.3.1	<i>Administration aiguë du SR 46349B et de la paroxétine dans le test de l'actimétrie.....</i>	<i>173</i>
5.3.2	<i>Administration aiguë du SR 46349B et de la paroxétine dans le FPT .....</i>	<i>173</i>
5.4	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DE LA PAROXÉTINE .....	175
5.4.1	<i>Administration aiguë du SB 206553 et de la paroxétine dans le test de l'actimétrie .....</i>	<i>175</i>
5.4.2	<i>Administration aiguë de SB 206553 et de la paroxétine dans le FPT.....</i>	<i>175</i>
5.5	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DE LA PAROXÉTINE.....	177
5.5.1	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et de la paroxétine dans le test de l'actimétrie.....</i>	<i>177</i>
5.5.2	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et de la paroxétine dans le FPT .....</i>	<i>177</i>
5.6	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DE LA VENLAFAXINE .....	179
5.6.1	<i>Administration aiguë du SR 46349B et de la venlafaxine dans le test de l'actimétrie .....</i>	<i>179</i>
5.6.2	<i>Administration aiguë du SR 46349B et de la venlafaxine dans le FPT .....</i>	<i>179</i>
5.7	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DE LA VENLAFAXINE .....	181
5.7.1	<i>Administration aiguë du SB 206553 et de la venlafaxine dans le test de l'actimétrie.....</i>	<i>181</i>
5.7.2	<i>Administration aiguë du SB 206553 et de la venlafaxine dans le FPT .....</i>	<i>181</i>
5.8	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DE LA VENLAFAXINE.....	183
5.8.1	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et de la venlafaxine dans le test de l'actimétrie .....</i>	<i>183</i>
5.8.2	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et de la venlafaxine dans le FPT .....</i>	<i>183</i>
5.9	DISCUSSION .....	185
<b>6</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE 5B.....</b>	<b>189</b>
6.1	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU DOI ET DE LA PAROXÉTINE.....	190
6.1.1	<i>Administration aiguë du DOI et de la paroxétine dans le test de l'actimétrie .....</i>	<i>190</i>
6.1.2	<i>Administration aiguë du DOI et de la paroxétine dans le FPT .....</i>	<i>191</i>
6.1.3	<i>Administration aiguë du DOI et de la paroxétine dans l'EPM .....</i>	<i>192</i>

6.2	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU BW 723C86 ET DE LA PAROXÉTINE .....	194
6.2.1	<i>Administration aiguë du BW 723C86 et de la paroxétine dans le test de l'actimétrie</i> .....	194
6.2.2	<i>Administration aiguë du BW 723C86 et de la paroxétine dans le FPT</i> .....	195
6.2.3	<i>Administration aiguë du BW 723C86 et de la paroxétine dans l'EPM</i> .....	196
6.3	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RO 60-0175 ET DE LA PAROXÉTINE .....	198
6.3.1	<i>Administration aiguë du RO 60-0175 et de la paroxétine dans le test de l'actimétrie</i> .....	198
6.3.2	<i>Administration aiguë du RO 60-0175 et de la paroxétine dans le FPT</i> .....	199
6.3.3	<i>Administration aiguë du RO 60-0175 et de la paroxétine dans l'EPM</i> .....	200
6.4	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DE LA PAROXÉTINE .....	202
6.4.1	<i>Administration aiguë du SR 46349B et de paroxétine dans le test de l'actimétrie</i> .....	202
6.4.2	<i>Administration aiguë du SR 46349B et de la paroxétine dans l'EPM</i> .....	202
6.5	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DE LA PAROXÉTINE .....	204
6.5.1	<i>Administration aiguë du SB 206553 et de la paroxétine dans le test de l'actimétrie</i> .....	204
6.5.2	<i>Administration aiguë du SB 206553 et de la paroxétine dans l'EPM</i> .....	204
6.6	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DE LA PAROXÉTINE.....	206
6.6.1	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et de la paroxétine dans le test de l'actimétrie</i> .....	206
6.6.2	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et de la paroxétine dans l'EPM</i> .....	206
6.7	EFFETS COMPORTEMENTAUX DE DOI ET DE LA VENLAFAXINE .....	208
6.7.1	<i>Administration aiguë de DOI et de la venlafaxine dans le test de l'actimétrie</i> .....	208
6.7.2	<i>Administration aiguë du DOI et de la venlafaxine dans le FPT</i> .....	209
6.7.3	<i>Administration aiguë du DOI et de la venlafaxine dans l'EPM</i> .....	210
6.8	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU BW 723C86 ET DE LA VENLAFAXINE.....	212
6.8.1	<i>Administration aiguë du BW 723C86 et de la venlafaxine dans le test de l'actimétrie</i> .....	212
6.8.2	<i>Administration aiguë du BW 723C86 et de la venlafaxine dans le FPT</i> .....	213
6.8.3	<i>Administration aiguë du BW 723C86 et de la venlafaxine dans l'EPM</i> .....	214
6.9	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RO 60-0175 ET DE LA VENLAFAXINE .....	216
6.9.1	<i>Administration aiguë du RO 60-0175 et de la venlafaxine dans le test de l'actimétrie</i> .....	216
6.9.2	<i>Administration aiguë du RO 60-0175 et de la venlafaxine dans le FPT</i> .....	217
6.9.3	<i>Administration aiguë du RO 60-0175 et de la venlafaxine dans l'EPM</i> .....	218
6.10	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DE LA VENLAFAXINE .....	220
6.10.1	<i>Administration aiguë du SR 46349B et de venlafaxine dans le test de l'actimétrie</i> .....	220
6.10.2	<i>Administration aiguë du SR 46349B et de la venlafaxine dans l'EPM</i> .....	220
6.11	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DE LA VENLAFAXINE.....	222
6.11.1	<i>Administration aiguë du SB 206553 et de la venlafaxine dans le test de l'actimétrie</i> .....	222
6.11.2	<i>Administration aiguë du SB 206553 et de la venlafaxine dans l'EPM</i> .....	222
6.12	EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DE LA VENLAFAXINE .....	224
6.12.1	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et de la venlafaxine dans le test de l'actimétrie</i> .....	224
6.12.2	<i>Administration aiguë du RS 10-2221 et de la venlafaxine dans l'EPM</i> .....	224
6.13	DISCUSSION .....	226
<b>7</b>	<b>OBJECTIFS DE 'LETUDE 6 .....</b>	<b>229</b>
7.1	EFFETS COMPORTEMENTAUX APRES ADMINISTRATION DU DOI OU DU VEHICULE ....	231
7.2	CONCENTRATIONS DES NEUROTRANSMETTEURS APRES TRAITEMENT, DANS LE FPT OU EPM.....	231
7.3	TURNOVER AMINERGIQUE POST DE L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT DANS LE FPT OU EPM.....	233
7.4	DISCUSSION .....	236
	<b>DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>238</b>
	<b>CONCLUSION ET ETUDES FUTURES.....</b>	<b>261</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>262</b>

# 1 INTRODUCTION

Lors de ces 30 dernières années, les chercheurs ont essayé de déterminer les circuits neurobiologiques de l'anxiété normale, ce qui leur a permis d'avancer dans la compréhension du mécanisme impliqué dans les différents états d'anxiété lorsqu'elle devient pathologique. La découverte des benzodiazépines (BZDs) au début des années 60 et leur succès commercial considérable dans le traitement de l'anxiété ont généré l'élaboration de nombreux modèles animaux. Ces modèles sont non seulement largement utilisés pour rechercher de nouvelles molécules anxiolytiques, mais permettent également d'étudier les mécanismes cérébraux impliqués dans cette pathologie. La nosologie psychiatrique reconnaît l'existence de différents types d'anxiété tel l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale, le trouble panique et les états de stress post-traumatique. Bien qu'il existe de nombreuses tentatives pour relier les modèles animaux aux différentes entités cliniques, une corrélation entre données cliniques et animales ne peut être totalement envisageable. En effet, le comportement anxieux défini dans un modèle donné peut être différent de celui généré dans d'autres modèles d'anxiété en termes de réponse à la molécule étudiée, et /ou du substrat neuronal impliqué.

Les animaux, comme les êtres humains, expriment différents types d'anxiété en réponse aux diverses conditions environnementales dans lesquelles ils sont placés (*i.e.* stress aigu *versus* stress chronique, réponses spontanées *versus* réponses conditionnées, conditions de stabulation, cycle lumineux, etc.). Seuls des aspects restreints de la psychopathologie humaine peuvent être alors simulés et donc explorés en utilisant ces modèles animaux. Seuls certains symptômes plutôt qu'un sous type d'anxiété complet peuvent être analysés. L'évaluation neurobiologique complète de la réponse anxiolytique d'une molécule nécessite d'être examinée selon plusieurs protocoles à visée anxiolytique. C'est pourquoi, dans cette étude, trois modèles animaux d'anxiété sont utilisés: deux modèles éthologiques (le test du labyrinthe en croix surélevé [« *elevated plus maze* », EPM] et le test de la double enceinte illuminée [« *light/dark paradigm* », L/D]), ainsi qu'un modèle basé sur le conditionnement (le test des quatre plaques [« *four plate test* », FPT]). Malheureusement la validité prédictive de ces modèles animaux a été essentiellement basée sur les propriétés pharmacologiques des BZDs, ces dernières étant alors les seuls anxiolytiques présents sur le marché. Ce constat est devenu plus apparent dans les années 80 lorsque les anxiolytiques non BZD agissant seulement sur le système sérotoninergique se sont avérés être inactifs dans de nombreux modèles animaux.

Actuellement, la recherche en psychopharmacologie dans le traitement de l'anxiété est un secteur très actif. D'anciennes molécules ont été réévaluées et leurs indications se sont étendues. De nouvelles molécules tels les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) ont été ajoutées ces dernières années avec succès à la panoplie du clinicien. De nouvelles substances prometteuses sont actuellement à l'étude. Elles possèdent soit un profil d'activité différent par rapport aux anxiolytiques établis soit moins d'effets secondaires.

Des études préliminaires sur l'implication de la sérotonine dans l'anxiété suggèrent qu'une augmentation de la transmission sérotoninergique favoriserait le syndrome anxieux tandis qu'une diminution de l'activité sérotoninergique l'atténuerait (Iversen 1984). Cependant plus de deux décennies de recherches ont décrit un phénomène beaucoup plus complexe. Les effets paradoxaux obtenus en manipulant le système sérotoninergique sur les modèles animaux de l'anxiété démontrent sans doute que ces modèles animaux ne reflètent pas tous les mêmes mécanismes neurobiologiques, ou que la multitude des récepteurs sérotoninergiques localisés au niveau pré ou post-synaptique jouent des rôles différents selon l'aspect de l'anxiété. Par ailleurs, l'existence de nombreux récepteurs 5-HT et l'absence de ligand possédant une sélectivité suffisante pour chaque sous type de récepteurs a rendu difficile la détermination sans équivoque d'un sous type de récepteur 5-HT dans la modulation d'une réponse biologique particulière. De même son implication dans une fonction cérébrale de façon critique n'est pas totalement prouvée. Le rôle spécifique de chaque sous type de récepteurs 5-HT selon les diverses facettes de l'anxiété et les différents modèles animaux est encore en grande partie inconnu. La découverte et le développement de ligands de structures nouvelles pour chaque sous type de récepteurs sérotoninergiques et l'étude de leurs rôles respectifs dans les modèles animaux seront indispensables pour la compréhension des pathologies complexes liées à la sérotonine.

La première preuve de l'implication des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans l'anxiété provient d'études utilisant des agonistes et antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> non sélectifs. La méta-chlorophénylpiperazine (mCPP), un agoniste partiel des récepteurs 5HT<sub>2</sub> possède des effets de type anxiogène dans de nombreuses études que ce soit chez l'Homme ou chez l'animal. D'autre part, les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub> non sélectifs tels que la ritansérine et la kétansérine ont montré un potentiel anxiolytique dans des modèles animaux de l'anxiété et des résultats cliniques prometteurs. Le développement de nouvelles molécules possédant une affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> présente donc un grand intérêt thérapeutique. L'absence de spécificité des molécules se liant aux récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et l'implication différente de la

sérotonine selon les modèles animaux participent au manque de résultats concluants et masquent leur rôle éventuel dans l'étiologie de l'anxiété. L'arrivée récente de techniques d'imagerie cérébrale dynamiques et la disponibilité croissante de nouveaux ligands, a permis de concentrer les études sur une recherche plus systématique des circuits neuronaux impliqués dans les différentes formes d'anxiété. La découverte de ligands plus sélectifs a donné un regain d'intérêt pour l'implication des récepteurs 5HT<sub>2</sub> dans l'anxiété. Cependant, beaucoup de ces nouvelles molécules n'ont pas fait l'objet d'études chez la Souris.

Le travail ici présenté ne se contente donc pas d'approfondir la recherche en passant du Rat à la Souris, mais s'étend aussi à des molécules non encore testées chez l'animal et finalement tente d'analyser lequel des trois sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> est potentiellement indiqué dans l'anxiété.

De plus, plusieurs régions cérébrales sont impliquées dans les désordres anxieux et les sous populations de récepteurs 5HT<sub>2</sub> sont localisées différemment dans ces régions. Ainsi les modifications de la neurotransmission monoaminergique dans le système nerveux central (SNC) chez la Souris en réponse à un stress physiologique sous forme d'exposition aux différents modèles d'anxiété seront analysées. A cette fin, nous évaluerons les concentrations noradrénergiques (NA) dopaminergiques (DA) et sérotoninergiques dans plusieurs sous régions du cerveau (l'hippocampe, l'hypothalamus, le striatum et le cortex). De même, les métabolites de ces amines seront également dosés (l'acide homovanillique [HVA], et l'acide 5-hydroxy-3-indoleactique [5-HIAA]) afin d'évaluer le taux de renouvellement de ces amines qui pourra être utilisé comme index de leur activité dans ces régions.

Une voie de recherche intéressante pour l'analyse des désordres physiopathologiques est d'essayer de comprendre le mode d'action d'un traitement efficace et d'extrapoler cette nouvelle connaissance aux théories de dysfonctionnement cérébral lié à trouble. Pour cette raison la participation de certains sous types de récepteurs 5HT<sub>2</sub> sera explorée à l'aide d'anxiolytiques efficaces et possédant une affinité de liaison pour ce récepteur. De nombreux antidépresseurs (ADs) possèdent une affinité pour ces sous types de récepteurs 5HT<sub>2</sub>. Ces molécules sont de plus en plus utilisées dans le traitement de l'anxiété sans que leur mécanisme d'action exact soit totalement élucidé. Ainsi, nous tenterons de mieux comprendre quel sous type de récepteurs 5HT<sub>2</sub>, le cas échéant, est impliqué dans l'effet anxiolytique de la paroxétine (un inhibiteur de la recapture sélectif de la sérotonine, (IRSS) le plus fréquemment administré dans les troubles anxieux) et de la venlafaxine (un inhibiteur mixte de la recapture de la NA et de la 5-HT, IRSN) à l'aide de nos modèles comportementaux

## 2. LA SÉROTONINE

### 2.1. HISTORIQUE

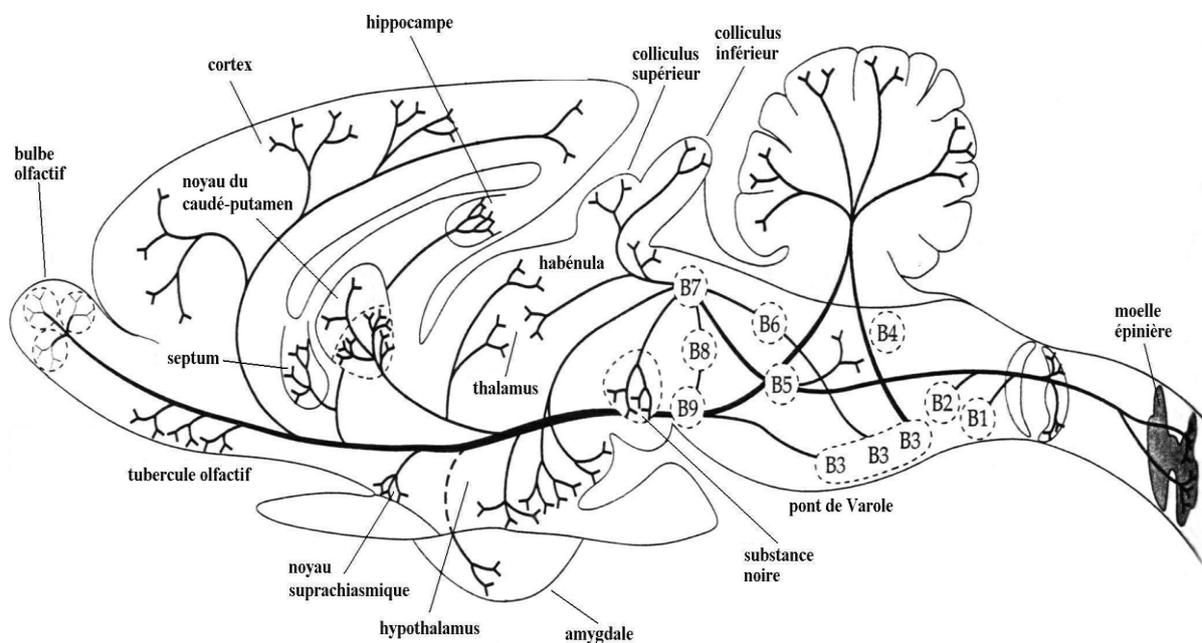
L'existence d'une substance chimique transportée par le sang et produisant une vasoconstriction était connue depuis de nombreuses années. Cette substance fut appelée sérotonine pour indiquer son origine à partir du sérum sanguin et ses propriétés sur la tonicité des muscles vasculaires. Dans le milieu du vingtième siècle, la sérotonine fut isolée, synthétisée et sa structure moléculaire fut élucidée (Rapport *et al.*, 1948; Rapport, 1949; Hamlin et Fisher, 1951). Parallèlement, une substance augmentant la motilité intestinale, l'entéramine, sécrétée par les cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal fut identifiée (Erspamer, 1946). Ce n'est que plus tard que l'on a montré que l'entéramine et la sérotonine étaient en une seule et unique substance (Erspamer et Asero, 1952; Erspamer, 1954), et le nom de sérotonine fut conservé (Erspamer, 1986; Whitaker-Azmitia, 1999). La sérotonine est une indole-amine, désignée chimiquement comme 3-(2-aminoethyl)indol-5-ol, mais appelée communément 5-hydroxytryptamine (5-HT).

Depuis, des études ont démontré la présence de cette substance dans le sang et le tractus intestinal de pratiquement toutes les espèces de vertébrés ainsi que dans les tissus de nombreux invertébrés tels les anémones de mer, les sangsues, les homards, les crabes, les pieuvres, les calamars, les guêpes et les scorpions (Erspamer et Boretti, 1951). La 5-HT est aussi retrouvée dans des plantes et des fruits, particulièrement dans les ananas et les bananes. Des études chez l'Homme, le Chien et le Rat ont montré que la 5-HT est largement distribuée dans les différents organes (Twarog et Page, 1953; Bogdansky *et al.*, 1956). La 5-HT est ainsi retrouvée au niveau de la rate, du foie, des poumons et de la peau. Des études ont montré la présence de la 5-HT au niveau du système nerveux central (SNC) des mammifères, en quantité variable selon les différentes régions cérébrales (Amin *et al.*, 1954, Twarog et Page, 1953). Ces découvertes marquent le début des travaux sur la 5-HT en tant que neurotransmetteur du SNC et son implication dans certaines maladies mentales (Woolley et Shaw, 1957). 90% de la sérotonine humaine serait localisée au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, 8 à 10% dans les plaquettes sanguines et 1 à 2% dans le SNC.

## 2.2. DISTRIBUTION DE LA SEROTONINE DANS LE SYSTEME NERVEUX

La visualisation des neurotransmetteurs *in situ* par histochimie à fluorescence, autoradiographie et immunocytochimie a permis une meilleure connaissance du SNC. Parmi les systèmes étudiés, le système sérotoninergique est le plus vaste. Le système 5-HT adulte est organisé en deux sous systèmes: une distribution rostrale dont les corps cellulaires sont localisés au niveau du mésencéphale et de la région du pont, envoyant des projections vers le cerveau antérieur et une distribution caudale localisée essentiellement au niveau de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral (Törk, 1990).

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont localisés dans 9 noyaux, B1 à B9 (Dahlstrom et Fuxe, 1964a, b, c; Fuxe, 1965) (figure 1). La plupart de ces noyaux sont associés aux noyaux du raphé (NR) et à la région réticulaire de la partie basse du tronc cérébral. Le plus grand groupe de neurones sérotoninergiques est retrouvé au niveau des noyaux du raphé dorsal (NRD, B6, B7). Ce groupe rassemble au moins 165 000 cellules chez l'Homme (Törk, 1990). Néanmoins tous les neurones sérotoninergiques regroupés ne représentent qu'une minuscule fraction du quota des cellules nerveuses du cerveau.



**Figure 1 : Représentation schématique de l'innervation sérotoninergique du système nerveux central du Rat.**

Le système sérotoninergique rostral comprend les groupes de cellules B5 à B9 associés aux noyaux du raphé de la région mésencéphalique et du pont de varole. Les noyaux rostraux comprennent le noyau caudal linéaire (B8; NCL), le noyau du raphé median (RNM; B8 et B5), le noyau du pontin oral, le NRD (B6 et B7) et ou la région suprallemmiscalaire (B9).

Le NRD est le noyau sérotoninergique le plus important du tronc cérébral. Il contient environ 50% des neurones sérotoninergiques du cerveau de Rat (Wiklund et Björklund, 1980; Descarrie *et al.*, 1982) et 50 à 60% du SNC chez l'Homme (Baker *et al.*, 1990). Des études ont montré que les NRD et NRM représentent 80% des terminaisons sérotoninergiques du cerveau antérieur et donc peuvent être considérés comme la source majeure de l'innervation du cerveau antérieur (Azmitia et Segal, 1978).

Le système sérotoninergique caudal comprend les groupes de cellules B1 à B4. Les noyaux caudaux comprennent les noyaux du raphé pallidus (NRP: B1), du raphé obscurus (NRO: B2), du raphé magnus (NRM: B3) et les neurones de la moelle ventrolatérale (B1/B3) et l'aera prostema (B4).

Les corps cellulaires sérotoninergiques sont exclusivement présents au niveau des amas cellulaires du tronc cérébral, mais leurs fibres diffusent pratiquement dans toutes les régions du cerveau. Les neurones sérotoninergiques étendent leurs projections au niveau postérieur vers la moelle épinière, en revanche au niveau antérieur ils se projettent vers la totalité de l'encéphale, respectivement systèmes descendant et ascendant

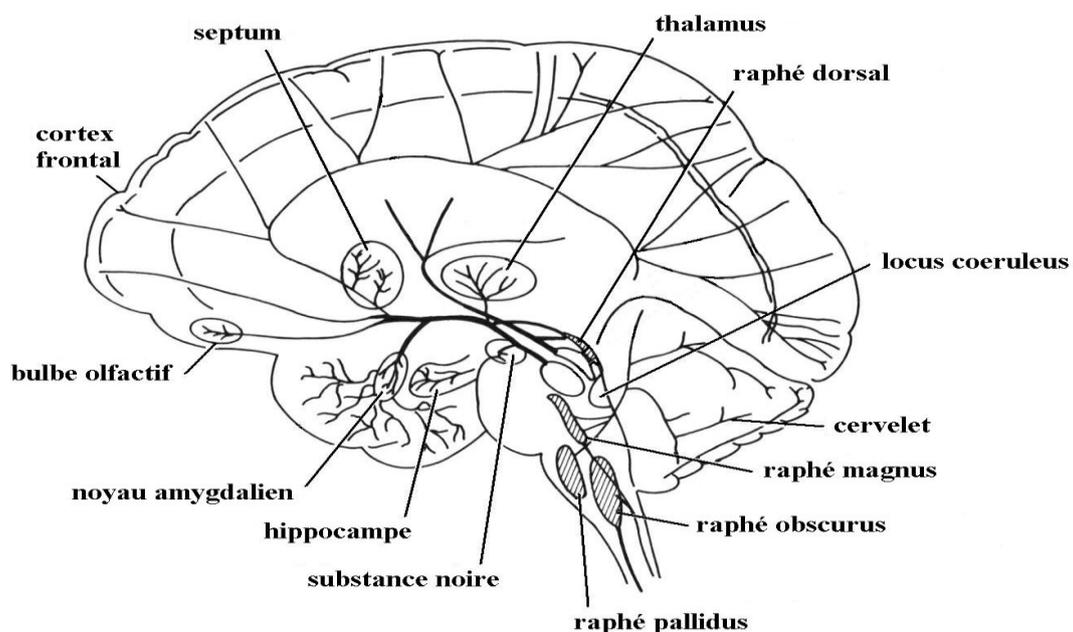
Les quatre groupes de projections descendantes (NRO, NRP, NRM et la moelle ventrolatérale) dans le cerveau des primates innervent la substance gélatineuse de la corne dorsale, les moto-neurones de la corne ventrale et les neurones autonomes intermédiaires de la moelle épinière (Pineyro et Blier, 1999). Dans le cerveau des primates, les noyaux des neurones ascendants (NRM, NRD, B9), utilisent de multiples voies pour innervent la plupart des aires corticales et sous corticales du cerveau antérieur, avec une distribution hautement semblable à celle retrouvée chez le Rat. Des analyses plus précises ont montré que le système sérotoninergique rostral donne lieu à deux projections ascendantes distinctes, les voies ventrale et dorsale.

La voie ascendante ventrale prend son origine essentiellement au niveau des groupes de cellules B6 à B8 et assure des projections vers de nombreuses parties du diencephale, ganglion basal, du système limbique et du cortex. Les fibres sérotoninergiques passent à travers le mésencéphale où elles innervent la substance noire (SN), l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le noyau interpedonculaire. Une grande partie de la voie ventrale pénètre le faisceau mésencéphalique médian dont les fibres bifurquent dans plusieurs directions. Les projections

diencéphaliques aboutissent dans l'habenula médiane, dans différents noyaux thalamiques, les corps mamillaires, de nombreuses aires hypothalamiques (particulièrement l'hypothalamus postérieur et les noyaux ventromédians et suprachiasmatiques) et les aires pré-optiques médianes et latérales). D'autres fibres innervent le striatum ventral et dorsal (noyau caudé et putamen et noyau accumbens (NAc)), des structures limbiques tels que le complexe amygdalien, la formation hippocampique et le noyau septal (médian et latéral), une partie du noyau olfactif, les tubercules olfactifs et la couche glomérulaire du bulbe olfactif et toutes les régions du néocortex.

La voie ascendante dorsale provient essentiellement des noyaux B7 et B8. Elle envoie des fibres vers la substance noire mésencéphalique, ainsi que vers les colliculi inférieurs et supérieurs. La plupart des axones de la voie dorsale pénètrent à leur tour le faisceau mésencéphalique médian où ils rejoignent la voie ventrale pour former un système ascendant associé.

La distribution des corps cellulaires sérotoninergiques ainsi que leur réseau de projection semblent remarquablement stables à travers la phylogénie. Les principaux noyaux cellulaires du tronc cérébral décrits chez le Rat sont présents dans le cerveau du Singe et de l'Homme (figure. 2).



**Figure 2 : Représentation schématique de l'innervation sérotoninergique du système nerveux central d'Homme.**

Par contre, une preuve anatomique indique que des différences phylogéniques existent, elles peuvent être résumées ainsi: chez les mammifères supérieurs, le système a évolué vers un type de transmission rapide et précis dans lequel les neurones 5-HT émettent peu de collatérales (Fallon et Loughlin, 1982), ont une forte proportion d'axones myélinisés et du fait de l'existence d'une grande quantité de synapses jonctionnelles, les domaines terminaux de l'innervation sont localisés. Chez les mammifères inférieurs le système est plus diffus, très ramifié. Une innervation non myélinisée et non jonctionnelle prédomine au niveau des domaines terminaux (voir Azmitia, 1986, Descarries *et al.*, 1990, Törk, 1990, Jacobs et Azmitia 1992, Azmitia et Azmitia-Whitaker, 1995).

### 2.3. LA SYNTHÈSE SÉROTONINERGIQUE

La structure chimique de la 5-HT est proche de celle du tryptophane qui est le précurseur alimentaire du neurotransmetteur. Les enzymes, la tryptophane hydroxylase, (TpH) et la décarboxylase des acides aminés catalyse l'étape limitante dans la conversion du tryptophane en 5-HT. Les voies de la synthèse de la sérotonine et de son métabolisme sont représentées dans figure 3. Le transporteur vésiculaire de type 2 de la monoamine (VMAT2) transporte la sérotonine dans les vésicules présynaptiques. La libération de sérotonine est régulée par l'action inhibitrice des autorécepteurs. Cette suppression de l'activité sérotoninergique provoque également une diminution de la libération de sérotonine dans les régions terminales (Gothert, 1990). Les neurones sérotoninergiques possèdent des autorécepteurs somatodendritiques et présynaptiques. Les autorécepteurs somatodendritiques suppriment la décharge cellulaire (Rogawski et Aghajanian, 1981). En inhibant l'activité neuronale, les récepteurs somatodendritiques aboutissent également à une réduction de la synthèse et de la libération de 5HT dans les aires de projection de ces cellules.

Les autorécepteurs présynaptiques peuvent inhiber la libération et sans doute également la synthèse dans les terminaisons nerveuses (Sawada et Nagata, 1986). Une fois libérée dans la fente synaptique, la 5HT se lie aux récepteurs postsynaptiques, transmettant ainsi un signal d'une cellule à l'autre. La protéine transporteuse de la sérotonine (SERT) retrouvée dans la membrane plasmique des neurones sérotoninergiques, facilite la recapture de la sérotonine hors de la synapse dans les neurones présynaptiques et possède un rôle prédominant dans la détermination des effets extracellulaires de la sérotonine. Dans les neurones présynaptiques, la

monoamine oxydase A (MAO A) catalyse la dégradation de la sérotonine et participe à une étape importante de la régulation intracellulaire du taux de sérotonine.

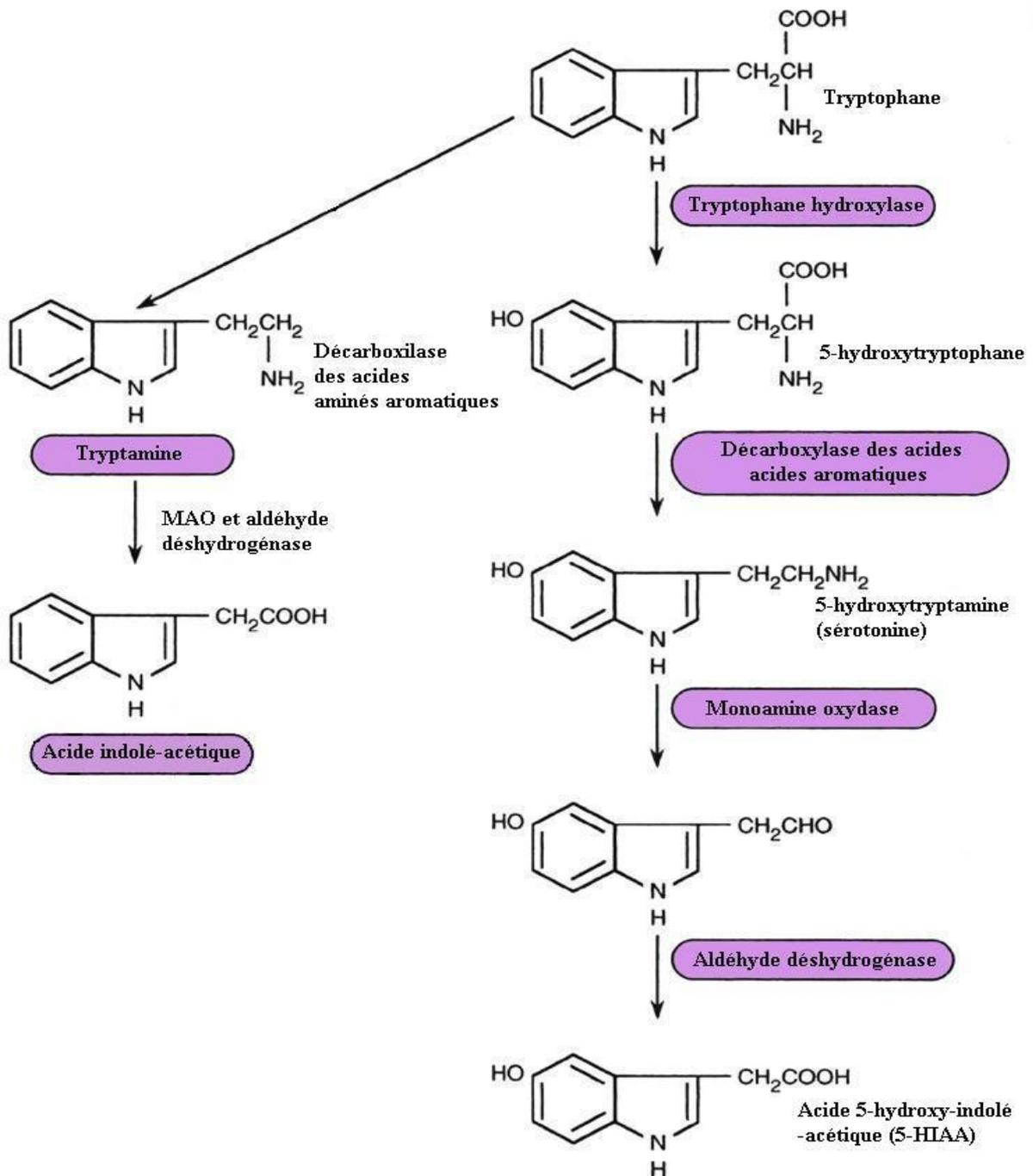


Figure 3 : Synthèse et dégradation de la sérotonine

## 2.4 LES RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES

L'histoire des récepteurs sérotoninergiques a commencé avec les travaux de Gaddum et Picarelli (1957) qui ont défini deux sous types de récepteurs 5-HT basés sur leur blocage par la dibenzylamine ou la morphine et appelés D et M respectivement. Le développement, dans les années 70, des études de liaison récepteurs avec des radio-ligands et la disponibilité croissante de ligands sélectifs, a permis la caractérisation de plusieurs sous types de récepteurs et leur distribution cérébrale a été étudiée grâce à l'autoradiographie quantitative. La technique de clonage moléculaire a permis une identification exponentielle de récepteurs nouveaux.

Sept familles principales de récepteurs sérotoninergiques, (nommées 5HT<sub>1</sub> à 5HT<sub>7</sub>) sont actuellement reconnues (Hoyer *et al.*, 1994; Barnes et Sharp, 1999; Hoyer *et al.*, 2002). A l'origine, ces récepteurs ont été classés selon leurs caractéristiques pharmacologiques, alors que le système de classification actuel tient compte de la séquence en acides aminés de ces récepteurs. Un grand nombre de gènes codants pour les sous types de récepteurs sérotoninergiques ont été identifiés (Hoyer et Martin, 1994) et la distribution acide ribonucléique messager (ARNm) correspondante a été décrite (Boess et Martin, 1994). On peut noter qu'environ 70 récepteurs sérotoninergiques ont été clonés et séquencés à partir de nombreuses espèces de vertébrées et d'invertébrées (Kroeze *et al.*, 2002).

Excepté les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, les récepteurs sérotoninergiques possèdent 7 domaines transmembranaires hélicoïdaux relativement hydrophobes, trois boucles intracellulaires, une partie N-terminale extracellulaire et une partie C-terminale intracellulaire. Des trois boucles intracellulaires, la troisième boucle (i3) est la plus longue. Cet arrangement de sept hélices transmembranaires représente le modèle architectural de la super famille des récepteurs couplés à une protéine G (Baldwin, 1993; 1994; Schertler et Hargrave, 1995). Le récepteur 5-HT<sub>3</sub>, par contre, possède quatre domaines transmembranaires (IM) et appartient à la famille des récepteurs canaux ioniques (Derkach *et al.*, 1989, Kroeze et Roth, 1998).

Des études préliminaires ont indiqué que la majorité des récepteurs sérotoninergiques sont localisés au niveau postsynaptique, en ce qui concerne les fibres 5-HT et les terminaisons, puisque la destruction sélective du système sérotoninergique (par la 5,7-dihydroxytryptamine; 5,7-DHT) ne résulte généralement pas en une diminution significative des sites de liaisons dans les aires de projections (Vergé *et al.*, 1986; Manrique *et al.*, 1993; Compan *et al.*, 1998, Vergé et Callas, 2000). Contrastant avec les hétérorécepteurs sérotoninergiques, les neurones sérotoninergiques n'expriment que peu d'autorécepteurs au niveau somatodendritique,

localisés dans les noyaux du raphé (essentiellement les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>), ou aux niveaux axonal et terminal (récepteurs 5HT<sub>1B</sub>). Même si la plupart des récepteurs sérotoninergiques sont préférentiellement exprimés par des neurones non sérotoninergiques et de plus localisés au niveau postsynaptique, ils peuvent être aussi localisés au niveau présynaptique, c'est-à-dire au niveau des terminaisons ou au niveau axonal, tels les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>3</sub>.

Bien que cette thèse soit orientée vers sur la neurotransmission sérotoninergique cérébrale, quelques données sur la fonction de la sérotonine au niveau périphérique doivent être mentionnées. Les premières résultats datant de 1954, (Erspamer, 1954) indiquent que la sérotonine exerce des effets pharmacologiques périphériques. A ce niveau, la 5-HT est produite dans les cellules entérochromaffines de l'intestin. La 5-HT libre est captée et stockée dans les plaquettes pour une libération ultérieure pendant l'activation plaquettaire et qui contribue au processus de l'hémostase. La sérotonine exerce des effets vasoconstricteurs et vasodilatateurs grâce aux récepteurs 5-HT vasculaires (Frishman et Grewall, 2000). Le système sérotoninergique intervient également dans la régulation de la motilité intestinale (Sanger, 1996) et la croissance du muscle lisse utérin (Hoyer *et al.*, 1994; Roth 1994).

### 3. DISTRIBUTION DES RÉCEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> DANS LE SYTEME NERVEUX

L'étude de la localisation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans le cerveau permet une meilleure compréhension des implications fonctionnelles de ces sous types de récepteurs dans certaines pathologies. Les récepteurs peuvent être étudiés au niveau fonctionnel soit grâce à des associations avec des antagonistes spécifiques, soit par des études de liaisons suivies d'études d'autoradiographies (Pazos *et al.*, 1985; Pazos et Palacios, 1985). Les réponses fonctionnelles des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> peuvent être évaluées par des modifications quantitatives immédiates des gènes natifs suivies d'une activation du récepteur (Tilakartane et Friedman, 1996). Les corps cellulaires synthétisant les récepteurs sont marqués par la technique d'histochimie par hybridation *in situ*, tandis que la protéine-récepteur est localisée par autoradiographie. L'utilisation d'anticorps spécifiques des récepteurs 5-HT permet la localisation des récepteurs 5-HT par immunocytochimie à un niveau de résolution cellulaire ou sous cellulaire.

Les études préliminaires de cartographie des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> par autoradiographie ont employé des marqueurs radioactifs non-sélectifs par exemple, la [<sup>3</sup>H]-kétansérine, la [<sup>3</sup>H]-mésulergine, le [<sup>3</sup>H]-LSD et la [<sup>3</sup>H]-spipéronne (Pazos *et al.*, 1985; Hoyer *et al.*, 1986). Cependant le développement de ligands plus sélectifs tels le MDL 100,907, le SB (Lopez-Gimenez *et al.*, 1999; 2001), utilisés conjointement avec des techniques de biologie moléculaire plus performantes (Jansson *et al.*, 1998; 2001; Jakab et Goldman-Rakic, 1998) a permis une meilleure connaissance plus complète de la distribution des trois sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> au niveau du SNC (Tableau 1). La présence de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans les régions de projections neuronales sérotonergiques est en accord avec la localisation postsynaptique présumée des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

**Tableau 1 : Distribution des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> au niveau du SNC**

Régions Cérébrales	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2B</sub>	5-HT <sub>2C</sub>
<i>Télencéphale</i>			
Système Olfactif	++++ <sup>c, g</sup>		+++ <sup>b, c, d, g</sup>
Cortex Cérébrale	++++ <sup>c</sup>	++ <sup>a</sup>	++++ <sup>b, c, d</sup>
Ganglion Basale	++ <sup>c</sup>		++ <sup>b, c, d</sup>
Septum	- <sup>c</sup>	+++ <sup>a</sup>	+++ <sup>b, c, d</sup>
Hippocampe	++ <sup>c</sup>		+++ <sup>b, c, d</sup>
Amygdale	++ <sup>c</sup>	+++ <sup>a</sup>	+++ <sup>b, c, d, g</sup>
<i>Diencephale</i>			
Thalamus	++ <sup>c</sup>		+++ <sup>b, c, d/_g</sup>
Hypothalamus	++ <sup>c</sup>	+++ <sup>a</sup>	+++ <sup>b, c, d, g</sup>
<i>Mésencéphale</i>			
Substance Grise	- <sup>c</sup>		++ <sup>b, c, d, f</sup>
Substance Noire	++ <sup>c</sup>		+++ <sup>b, c, d</sup>
<i>Métencéphale</i>			
Cervelet	++ <sup>c</sup>	+++ <sup>a</sup>	++ <sup>b, c/_d, g</sup>
Raphé Dorsal	+ <sup>c</sup>		+++ <sup>d</sup>
Raphé Median	+ <sup>c</sup>		+++ <sup>d</sup>

La densité des récepteurs est représentait par : ++++ Très forte, +++ forte, ++ intermédiaire, + basse, - Pas détectée ; <sup>a</sup> = Duxon *et al.*, 1997, <sup>b</sup> = Abramowski *et al.*, 1995, <sup>c</sup> = Pompeiano *et al.*, 1994, <sup>d</sup> = Clemett *et al.*, 2000, <sup>e</sup> = Guerts *et al.*, 2002, <sup>f</sup> = Griffiths and Lovick, 2002, <sup>g</sup> = Marazziti *et al.*, 1999

### 3.1 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2A</sub>

Le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> est largement distribué dans les muscles squelettiques (Guillet-Deniau *et al.*, 1997; Hajduch *et al.*, 1999), les muscles lisses vasculaires et utérins (Cohen *et al.*, 1981; Roth *et al.*, 1984; Wilcox *et al.*, 1992; Kuemmerle *et al.*, 1995; Ellwood et Curtis, 1997), les reins (Garnovskaya *et al.*, 1995), les plaquettes sanguines (Cook *et al.*, 1994), les neurones

moteurs (Fenik et Veasey, 2003), le tissu cardiovasculaire (Nilsson *et al.*, 1999) et dans d'autres tissus (Hoyer *et al.*, 1994; 2002).

La distribution des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> au niveau cérébral a été étudiée d'un point de vue anatomique, à un niveau cellulaire et sous cellulaire (Wu *et al.*, 1998; Hamada *et al.*, 1999; Cornea-Hébert *et al.*, 1999). Chez le Rat, la plus grande quantité de sites de liaison pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> est retrouvée au niveau du cortex frontal, comprenant au moins 90% de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans cette région (Pazos *et al.*, 1985; Pompeiano *et al.*, 1994; Wright *et al.*, 1995; Wolf et Schutz, 1997). Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont particulièrement abondant dans le claustrum et les bulbes olfactifs (Pazos *et al.*, 1985). Ces données sont semblables aux découvertes récentes concernant la localisation de ce sous type de récepteur dans le cortex des primates (Jakab et Goldman-Rakic, 1998) ainsi que dans celui du Rat (Willins *et al.*, 1997). La présence de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> au niveau des interneurons du cortex de Rat a été également retrouvée grâce à des études immunocytochimiques (Morilak *et al.*, 1993; 1994) et électrophysiologiques (Sheldon et Aghajanian, 1990; Gellman et Aghajanian, 1993; Marek et Aghajanian, 1996) ainsi que dans le cortex de Primates (De Lima *et al.*, 1988; Smiley *et al.*, 1996).

Dans le néocortex, les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont distribués de façon hétérogène parmi les différentes couches. Willins *et al.*, (1997) ont démontré que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont exprimés de façon importante dans les cellules pyramidales de la couche V du cortex frontal, alors que Morilak *et al.*, (1993; 1994) ont rapporté que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont distribués de la même façon dans toutes les couches (II à VI) du néocortex chez la rat. Plus récemment, Hamada *et al.*, (1998), ont montré que la couche VI du néocortex contient un grand nombre de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>. La localisation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> par l'étude de l'expression de l'ARNm dans le cortex du Rat est semblable à la distribution des sites de liaison des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> ainsi qu'au marquage immunologique 5HT<sub>2A</sub> dans le cortex (Pazos *et al.*, 1985; Blue *et al.*, 1988; Appel *et al.*, 1990; Mengod *et al.*, 1990; Pompeiano *et al.*, 1994; Pasqualetti *et al.*, 1996).

Des concentrations importantes et intermédiaires de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> ont été décrites dans le noyau olfactif antérieur, le noyau endopiriforme, le putamen et noyau caudé, le NAc et la SN, le noyau hypothalamique ventromédian et les noyaux du raphé caudal et dorsal (Mijnster *et al.*, 1997; Willins *et al.*, 1997; Hamada *et al.*, 1998; Wu *et al.*, 1998; Cornea-Hébert *et al.*, 1999; Bubser *et al.*, 2001). D'autres études ont montré une plus faible quantité de récepteurs 5HT<sub>2A</sub> dans les noyaux amygdaliens, la substance grise centrale et le colliculus supérieurs

(tubercules quadrijumeaux), dans les noyaux thalamique, le septum, le cervelet et de nombreuses structures de l'hippocampe, à savoir, les couches cellulaires pyramidales CA1, CA2 et CA3 (Pazos *et al.*, 1985; 1987; Roth *et al.*, 1987; Mengod *et al.*, 1990; Morilak *et al.*, 1993; Pompeiano *et al.*, 1994; Wright *et al.*, 1995; Willins *et al.*, 1997; Mijinster *et al.*, 1997; Jansson *et al.*, 1998; Wu *et al.*, 1998; Hamada *et al.*, 1998; Jakab et Goldman-Rakic, 1998; Cornea-Hébert *et al.*, 1999; Fay et Kubin, 2000; Xu et Pandey, 2000; Geurts *et al.*, 2002).

On a d'abord pensé que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (Pompeiano *et al.*, 1994; Wright *et al.*, 1995) étaient généralement cantonnés à la région somatodendritique des neurones. Arvano *et al.*, (1999) et Jakab et Goldman-Rakic (1998) ont montré que les récepteurs 5HT<sub>2A</sub> sont localisés aussi bien au niveau des sites somatodendritiques qu'au niveau présynaptique sur les neurones terminaux. A un niveau ultrastructural, la protéine récepteur 5-HT<sub>2A</sub> a été localisée juste sous l'épaississement de la membrane de structures postsynaptiques (Hamada *et al.*, 1998).

### **3.2 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2B</sub>**

Les sous-types de récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> sont de loin les moins étudiés des trois sous-types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Ce récepteur est présent dans de nombreux organes, tels que le fundus gastrique (Wainscott *et al.*, 1996), le muscle lisse vasculaire (Ullmer *et al.*, 1995), le système cardiovasculaire (Loric *et al.*, 1992), la moelle épinière (Helton *et al.*, 1994) et le cerveau (Choi *et al.*, 1996). L'ARNm codant pour le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> est exprimé plus abondamment dans le foie et le rein humains. Des niveaux inférieurs d'expression ont été détectés dans le pancréas et la rate (Bonhaus *et al.*, 1995) mais la présence d'ARNm codant pour le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> dans le cerveau paraît être relativement limitée (Loric *et al.*, 1992; Kursar *et al.*, 1994). De faibles concentrations de récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> sont exprimées dans des régions spécifiques du cerveau de Rat (Duxon *et al.*, 1995; 1997b), de Souris (Choi et Maroteaux, 1996), de Cobaye (Newberry *et al.*, 1996) et d'Homme (Bonhaus *et al.*, 1995). L'immunoreactivité du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> a été rapportée dans des neurones du cervelet, de l'hypothalamus dorsal, du septum latéral, de l'amygdale intermédiaire, de l'hippocampe et du mésencéphale (Flanigan *et al.*, 1995; Choi et Maroteaux, 1996; Duxon *et al.*, 1997b).

### 3.3 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2C</sub>

Le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> est exprimé quasi exclusivement dans le cerveau avec une quantité moindre au niveau des neurones spinaux (Pompeiano *et al.*, 1994; Marazziti *et al.*, 1999; Bancilia *et al.*, 1999). Son expression est beaucoup plus répandue que celle du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, cependant la densité des sites de récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> est généralement considérablement inférieure à celle des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (Morilak *et al.*, 1993; Pompeiano *et al.*, 1994). L'ARNm codant pour les récepteurs 5HT<sub>2C</sub>, des études d'immunoréactivité et de liaisons montrent une distribution similaire dans le SNC (Molineaux *et al.*, 1989; Hoffman et Mezey, 1989; Mengod *et al.*, 1990; Pompeiano *et al.*, 1994).

De plus grandes concentrations de récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> sont localisées dans le plexus choroïde (Pazos et Palacios, 1985; Sharma *et al.*, 1997), cinq fois plus que dans toute autre région du cerveau. Des quantités modérées de récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> sont exprimées dans le cortex frontal et dans beaucoup de régions subcorticales, y compris le striatum et une partie du système limbique, la formation hippocampique (surtout la région CA1), les noyaux hypothalamiques (y compris les neurones), le noyau olfactif antérieur, la SN, plusieurs noyaux du tronc cérébral, le septum, l'amygdale ventromédiane, le noyau subthalamique et l'habenula latérale, le noyau gris central et le colliculus supérieur, le cervelet et les nerfs trijumeaux vertébraux, le noyau accumbens, les corps mamillaires et le noyau caudé. Une concentration plus faible est retrouvée dans le rhomboencéphale et la moelle épinière (Pazos *et al.*, 1985; Pazos *et al.*, 1987; Mengod *et al.*, 1990; Abramowski *et al.*, 1995; Erberle-Wang *et al.*, 1997; Sharma *et al.*, 1997; Clemmett *et al.*, 2000). Bien qu'une immunoréactivité du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> ait été rapportés dans le cervelet (Abramowski *et al.*, 1995), une étude récente n'a pas confirmé ces résultats (Clemett *et al.*, 2000).

L'observation consistante de neurones 5-HT<sub>2C</sub> positifs par immunoréactivité dans les NR et particulièrement le NRD, par Clemett *et al.*, (2000) et Sharma *et al.*, (1997), suggère que les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> pourraient être localisée au niveau présynaptique sur certains neurones sérotoninergiques dans certaines régions du SNC.

### 3.4 INTERACTIONS ENTRE LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> ET LES AUTRES SYSTEMES DE NEUROTRANSMISSION

Les noyaux noradrénergiques (LC), dopaminergiques (région rétro-rubrale, SN, ATV et substance grise périaqueducatale [PAG]) et cholinergiques (noyau basal de Meynert, noyau parabrachial, noyau tegmental latérodorsal) expriment des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> semblent donc tenir une place importante parmi les récepteurs centraux impliquant un contrôle par la sérotonine des aires catécholaminergiques et cholinergiques.

#### 3.4.1 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> ET LE SYSTEME DOPAMINERGIQUE (DAERGIQUE)

De nombreux travaux se sont accumulés pour étayer un rôle fonctionnel pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> dans le contrôle de la neurotransmission DA (Schmidt et Fadayel, 1995; Gobert et Millan, 1999; Lucas et Spaminato, 2000; Bunney *et al.*, 2000; Di Matteo *et al.*, 2001; McMahon *et al.*, 2001; Pehek *et al.*, 2001).

L'utilisation de techniques immunohistochimiques (Cornea-Hebert *et al.*, 1999; Doherty and Pickel, 2000; Nocjar *et al.*, 2002) et d'hybridation *in situ* (Pompeiano *et al.*, 1994; Burnet *et al.*, 1995; Wright *et al.*, 1995) ont permis de localiser les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> dans l'AVT de Rat. Une étude immunohistochimique récente a montré une forte densité de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> dans l'AVT et la SN du mésencéphale humain (Ikemoto *et al.*, 2000).

De nombreux auteurs ont montré la présence de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> au niveau somatodendritique dans les subdivisions du AVT, les régions parabrachiale et paranigrale (Cornea-Hebert *et al.*, 1999; Doherty et Pickel, 2000; Nocjar *et al.*, 2002). Les neurones DAergiques présentes dans les subdivisions de l'AVT, sont différenciés en partie par leurs cibles mesocorticales, mesolimbiques ou striatales respectivement (Swanson, 1982; Fallon, 1988; Joel et Weiner, 2000). Ces données fournissent une base anatomique potentielle pour l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> ou la modulation de l'activité des neurones DAergiques dans l'ATV. L'activation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> peut donc agir, soit directement sur la libération de la DA au niveau des dendrites (Westerink *et al.*, 1996) aussi bien qu'au niveau des terminaisons mesocorticales (cortex préfrontal, CPF) et mesolimbiques (NAc) (Pessia *et*

*al.*, 1994; Westerink *et al.*, 1996) et indirectement, du fait d'une localisation sur des neurones non-DAergiques.

D'autre part, l'ARNm codant pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> est co-exprimé avec les neurones GABAergiques du mésencéphale ventral suggérant une influence indirecte de ce récepteur sur la fonction DAergique (Eberle-Wang *et al.*, 1997).

### 3.4.2 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> ET LE SYSTEME GLUTAMATERGIQUE

La présence de récepteurs marqués dans un groupe mineur d'axones corticaux asymétriques (formant synapse) suggère que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> puissent moduler la neurotransmission excitatrice, au niveau présynaptique dans un système d'axones corticaux distinct. Les candidats pour ce système d'axones incluent des voies cortico-corticales spécifiques ou des voies thalamo-corticales formant des synapses asymétriques et utilisant le glutamate (Winfield *et al.*, 1982). Il existe une modulation sérotoninergique présynaptique du système de neurotransmission glutamatergique cortical mise en évidence par le fait qu'une réduction des potentiels excitateurs sérotoninergiques pouvait être due à l'inhibition par un agoniste du récepteur métabotrope au glutamate (Aghajanian et Marek, 1997). Cependant, une étude récente a montré une localisation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> présynaptiques préférentiellement sur des fibres monoaminergique plutôt que directement sur des axones glutamatergiques dans le CPF chez le Rat (Miner *et al.*, 2003). Certains résultats suggèrent que les récepteurs 5HT<sub>2A</sub> présynaptiques sont facilitant de la libération présynaptique du glutamate dans le noyau dorso-latéral (NDL) (Hasuo *et al.*, 2002).

### 3.4.3 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> ET LE SYSTEME GABAERGIQUE

Des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont localisés sur des neurones GABAergiques dans plusieurs régions cérébrales (Leysen *et al.*, 1993; Sumiyoshi *et al.*, 1995; Pompeiano *et al.*, 1994; Willins *et al.*, 1997; Jakab et Goldman-Rakic, 1998; 2000; Feng *et al.*, 2001; Griffiths et Lovick, 2002). Il a été montré que les interneurons GABAergiques du cortex expriment des récepteurs 5HT<sub>2A</sub>

(Millhorn *et al.*, 1988 ; Morilak *et al.*, 1993 ; Stamp et Semba, 1995 ; Wilins *et al.*, 1997). Dans le cortex piriforme, les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont présents sur des interneurons GABAergiques localisés dans les couches II et III et les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> sur les cellules pyramidales (Sheldon et Aghajanian, 1990; 1991). Des études anatomiques ont montré que des interneurons de la région CA1 de l'hippocampe expriment l'ARNm des sous types de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> (Pompeiano *et al.*, 1994; Wright *et al.*, 1995). Il semble que la sérotonine augmente la transmission synaptique GABAergique dans la région CA1 en activant les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> présynaptiques (Shen et Andrade, 1998).

Des cellules GABAergiques sont localisées dans le ND (Nanopoulos *et al.*, 1982; Belin *et al.*, 1983). Une étude électrophysiologique récente, utilisant des coupes de cerveau de Rat, a montré l'existence de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sur des cellules GABAergiques dans la partie ventrale du ND (Liu *et al.*, 2000).

Les récepteurs GABA<sub>A</sub> sont exprimés dans le plexus choroïde (Amenta *et al.*, 1989) où les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> sont présents en grand nombre (Hartig *et al.*, 1990). L'examen de la distribution des récepteurs GABA<sub>A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> dans le SNC suggère que ces récepteurs puissent co exister dans d'autres régions du SNC telles que le télencéphale, le diencephale, le mésencéphale, le pont de Varole, le bulbe rachidien et le cervelet (Hartig *et al.*, 1990; Wisden *et al.*, 1992).

Il semble que la sérotonine module la fonction GABAergique dans l'AVT. Dans l'AVT des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont présents sur des dendrites non DAergique, et probablement sur des neurones GABAergiques (Steffensen *et al.*, 1998). Des données récentes indiquent que l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dépolarise des neurones non dopaminergiques, vraisemblablement des cellules GABAergiques dans l'AVT qui, à leur tour, inhibent la décharge et la libération ultérieure de transmetteurs à partir des neurones DAergique (Di Giovanni *et al.*, 2001).

## 4 SIGNAL DE TRANSDUCTION DU RÉCEPTEUR

La grande diversité de couplage des récepteurs 5-HT à des voies de signalisation distinctes (et quelque fois opposées) est en train de devenir, en règle générale, appréciée comme un mécanisme de réponse fin du récepteur aux exigences de cellules et tissus spécifiques dans lesquels ils est exprimé. Des voies de signalisation cellulaire, inter-réagissent à différents niveaux permettant ainsi à la cellule de recevoir, de traiter et de répondre aux informations (Nestler *et al.*, 2002). Ces réseaux facilitent l'intégration des signaux parmi diverses échelles temporelles (découplage temporel), la production de réponses distinctes dépendantes de l'intensité et de la durée d'entrée et régulent l'amplification complexe et les boucles de rétrocontrôle négatif. Etant donné leur rôle étendu et crucial dans l'intégration et le réglage fin des processus physiologiques, ce n'est pas surprenant que des anomalies soient maintenant identifiées pour les voies de signalisation dans la pathologie humaine.

Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sont couplés à la voie de l'hydrolyse du phosphoinositide (PI); de la synthèse et de la libération d'acide arachidonique (AA), au couplage Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, à l'activité de la MAP-kinase (la protéine mitogen kinase), à l'activation de la cascade des facteurs de transcription de la kinase Janus (JaK) et STAT (signal transducers and activators of transcription), activation de l'expression du c-fos et activation facteur dérivé neurotrophique cérébral (BDNF) (Roth *et al.*, 1984; Conn et Sanders-Bush, 1984; Roth et Chuang, 1987; Mayer et Sanders-Bush, 1994; Launay *et al.*, 1996; Guillet-Deniau *et al.*, 1997; Clarke *et al.*, 1997; Raymond *et al.*, 2001) (Tableau 2). Comme beaucoup de ligands modifient le nombre et l'activité des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, il est possible que les effets précis que ces modifications entraînent sur les cascades de transduction soient différents. Il est donc possible d'imaginer des cas dans lesquels plusieurs cascades de signaux de transduction sont atténuées pendant que d'autres sont augmentés, selon le type de cellule et le répertoire précis de protéines G exprimées dans chaque neurone. Ces effets sur la transduction semblent entraîner des modifications distinctes, mais mesurables, sur la transcription d'un petit ensemble de gènes qui sont activés ou non pour donner une réponse clinique favorable.

**Tableau 2 : Mécanisme de signal de transduction des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>**

Récepteur	Système de liaison commun	Autre Système de transduction	Couplage protéine G-
5-HT <sub>2A</sub>	PLC Activer PKC Activer ERK Stimuler PLA <sub>2</sub> Activer	NHE-1 Activer AC Activer AC Inhiber Ca <sup>2+</sup> Activer Juk/STAT 3 Activer	Gqα, G <sub>11</sub> α ≥ Giα
5-HT <sub>2B</sub>	PLC Activer ERK Activer PLA <sub>2</sub> Activer	Cycle de cellule Activer iNOS Activer cNOS Activer	Gqα, G <sub>11</sub> α
5-HT <sub>2C</sub>	PLC Activer PKC Activer PLA <sub>2</sub> Activer	Echange Na/Ca <sup>2+</sup> Activer Signaux PD2	Gqα, G <sub>11</sub> α

#### 4.1 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2A</sub>

Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> activent les phospholipases (PL) C<sub>β</sub> dans la plupart des tissus et les cellules dans lesquels ils sont exprimés, ce qui résulte en l'accumulation de PI et en l'élévation de calcium (Ca<sup>++</sup>) intracellulaire (Grotewiel et Sanders-Bush, 1999), entraînant l'activation des canaux Ca<sup>++</sup> et la stimulation des PKC. Le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> humain possède 8 sites potentiels de phosphorylation pour les PKC, ce qui est important pour le couplage avec une protéine G (4 sites dans la troisième boucle intracellulaire et 4 au niveau C-terminal) (Kroeze *et al.*, 2002). La PKC peut modifier la fonction des molécules de signalisation couplées au récepteur. L'activation de la PKC réduit la stimulation de la sous unité α de la protéine G (G<sub>αII</sub>) de la PLC (Filtz *et al.*, 1999). La phosphorylation de la G<sub>αi2</sub> par la PKC diminue l'inhibition de l'activité de l'adényl-cyclase médiée par le récepteur (Palaparti et Anand-Srivastava, 1998).

Le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> peut activer d'autres PLs, comme le PLA<sub>2</sub> et médie la libération d'AA (Felder *et al.*, 1990; Berg *et al.*, 1998a, b; Tournois *et al.*, 1998). Guillet-Deniau *et al.*, (1997)

ont identifié un récepteur 5-HT<sub>2A</sub> couplé aux systèmes Jak/STAT dans des myoblastes du muscle squelettique chez le RAT.

Dans le cerveau, les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> régulent également l'expression de la neurotrophine (Vaidya *et al.*, 1997) et du c-fos (Moorman et Leslie, 1996), mais la signification physiologique de ces données ne soit pas encore claire. De plus, le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> peut réguler le transport du Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> (Mayer et Sanders-Bush, 1994). Des rapports préliminaires indiquent que le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> peut stimuler ou inhiber le synthétase de l'oxyde nitrique (NOS) dans certaines cellules et tissus (Miller et Gonzalez, 1998; Matsuda *et al.*, 2000).

#### **4.2 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2B</sub>**

Tout comme les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> sont couplés à la PLC. Un récepteur cloné à partir de cellules de Rat et de cellules humaines stimule l'accumulation de PI dans des cellules mammaifères (Schmuck *et al.*, 1994; Kursar *et al.*, 1994; Kellerman *et al.*, 1998). Le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> semble également stimuler la mobilisation de Ca<sup>++</sup> dans des astrocytes dérivés de cortex cérébral, de l'hippocampe et du tronc cérébral de Rat (Sandén *et al.*, 2000). De plus, en étant couplée à la libération intracellulaire de calcium (Cox et Cohen, 1996; Ullmer *et al.*, 1996), l'activation d'une protéine oncogène de la famille ras peut être impliquée dans l'activation du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> (Launay *et al.*, 1996) par G<sub>αq</sub> et G<sub>βγ</sub>. D'habitude le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> ne régule pas la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), mais quand il est exprimé dans des cellules AV12, le récepteur induit une augmentation modeste au niveau de l'AMPC (Lucaites *et al.*, 1996). Le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> peut également amplifier le NO, en réagissant avec deux isoformes de NOS, la NOS inductible (iNOS) et la NOS constitutive (cNOS) (Manivetr *et al.*, 2000). Le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> pourrait réguler d'autres procédés de transport car il stimule la phosphorylation du SERT et de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (Launay *et al.*, 1998).

### 4.3 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2C</sub>.

Les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> sont couplés à au moins deux voies de transduction cellulaire distinctes, la PLC associée au mécanisme d'accumulation de PI et à la PLA<sub>2</sub> associée à la libération de l'AA (Julius *et al.*, 1988; Felder *et al.*, 1990; Berg *et al.*, 1994b, 1998; Kaufman, 1995; Briddon *et al.*, 1998; Grotewiel et Sanders-Bush, 1999). Le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> peut activer la PLA<sub>2</sub> grâce à des protéines G<sub>q/11α</sub>. Chen *et al.*, (1994) ont montré que ces récepteurs peuvent aussi être couplés à des protéines G<sub>0α</sub> et G<sub>1α</sub> dans les oocytes de Xénope. Le couplage des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> à la sous-classe G<sub>i</sub> des protéines G a été illustré par Alberts *et al.*, (2003) dans plusieurs cellules de mammifères.

Le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> est capable de se coupler à la PLC dans le plexus choroïde et d'autres régions du cerveau (Wolf et Schutz, 1997). Dans les cellules épithéliales du plexus choroïde, les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> stimulent également la formation de la guanine monophosphate cyclique GMPc (Canton, 1996). Ces récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, comme les récepteurs 5HT<sub>2A</sub>, activent l'expression du c-fos dans le cerveau (Moorman et Leslie, 1996), mais la signification de cette découverte reste néanmoins inconnue. Enfin, les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> peuvent réguler le co-transport de NA<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> dans les fibroblastes (Mayer et Sanders-Bush, 1994).

Berg *et al.*, (1998a, b) ont montré que pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, certains agonistes activent préférentiellement la PLA<sub>2</sub> ou la PLC. C'est probablement la meilleure preuve pour "un stimulus induisant une modification directe d'un récepteur par un agoniste "ce qui signifie qu'un simple sous-type de récepteur peut être couplé avec différentes efficacités à plusieurs systèmes de signalisation dépendant de la nature de l'agoniste auquel ce récepteur est exposé. Contrairement à ce qui est observé avec le récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, tous les agonistes 5-HT<sub>2C</sub> ont montré une efficacité relative plus importante pour la PLA<sub>2</sub> que pour la PLC.

Etant donné qu'il existe des différences dans les systèmes de transduction entre les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, il est possible que ces distinctions subtiles au niveau des voies de signalisation proximales et distales puissent, en partie, expliquer l'avantage biologique de posséder des molécules de signalisation apparemment semblables (Felder *et al.*, 1990; Berg *et al.*, 1996).

## 5 PHARMACOLOGIE DES RECEPTEURS 5HT<sub>2</sub>

Dès l'année 1954, l'existence de différents sous types de récepteurs sérotoninergiques fut connue. Le groupe de Gaddum (Gaddum et Picarelli, 1957), grâce à des études sur des organes isolés, a suggéré que les récepteurs 5-HT pouvaient être subdivisés en deux sous types (M et D). L'un de ces sous types, le récepteur D, s'approchait des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> actuels. En 1978, grâce à l'utilisation de radio-ligands, Leysen et collaborateurs ont découvert un site d'un récepteur qu'ils ont appelé "récepteur aux neuroleptiques" marqué par la [<sup>3</sup>H] spipéronne (Leysen *et al.*, 1978). C'est ce site de liaison qui fut plus tard appelé récepteur 5-HT<sub>2</sub> (Peroutka et Synder, 1979) et qui correspond actuellement au sous type de récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (Hoyer *et al.*, 1994 ; 2002). Au même moment, il a été montré que la [<sup>3</sup>H] mésulergine se liait à un récepteur sérotoninergique précis du plexus choroïde (Pazos *et al.*, 1984). Ce récepteur auquel la sérotonine se lie également avec une haute affinité fut appelé récepteur 5-HT<sub>1C</sub>. Le clonage du récepteur 5HT<sub>1C</sub> dans des oocytes de Xénope (Julius *et al.*, 1988), a révélé que la structure de ce récepteur présentait une forte homologie avec cell des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Ce récepteur fait donc appelé récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>. Un autre récepteur 5-HT<sub>2</sub> a été retrouvé au niveau du fundus gastrique (Kursar *et al.*, 1994). Ce récepteur anciennement dénommé récepteur 5-HT<sub>2F</sub> ou "*Serotonin Récepteur-Like (SRL)*" avant d'être renommé récepteur 5HT<sub>2B</sub>.

La famille des récepteurs 5HT<sub>2</sub> comprend donc trois sous types de récepteurs, les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> (Hoyer *et al.*, 1994; 2002). Il existe une forte homologie entre ces récepteurs et leurs équivalents chez le Rat et la Souris (Yang *et al.*, 1992; Foguet *et al.*, 1992a, b; Kursar *et al.*, 1992; Boess et Martin, 1994). Chaque récepteur possède 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G (RCPGs, Récepteurs Couplés à une Protéine G). Cette classe présente 46 à 50 % d'homologie de séquence totale et est couplée à la famille des protéines Gq (Martin et Humphrey, 1994, Porter *et al.*, 1999). L'activation de ces récepteurs induit une stimulation. Bien que les récepteurs 5HT<sub>2</sub> aient une structure, une pharmacologie et un système de seconds messagers similaires, il existe quelques différences (Tableau 3).

**Tableau 3: Caractéristiques des sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>**

Récepteur Humain	Ancien Nom	No. d'Acide Aminés	Location Chromosomique	Introns	Variantes Attachés Fonctionnel	Variantes des RNAm édités
5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2A</sub> 5-HTD	471	13q14-q21	2	0	0
5-HT <sub>2B</sub>	SRL 5-HT <sub>2F</sub>	481	2q36.3-q37.1	2	0	0
5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>1C</sub>	460	Xq24	3	1	> 14

### 5.1 STRUCTURE DU RECEPTEUR COUPLE A UNE PROTEINE G

Chacun des récepteurs sérotoninergiques couplés à une protéine G est une protéine métabotropique possédant une extrémité C-terminale extracellulaire, sept hélices transmembranaires plutôt hydrophobes reliées par trois boucles externes (e1, e2, e3) et trois boucles internes (i1, i2, i3) de longueur variable avec une extrémité intracellulaire terminale. Les ligands des récepteurs 5-HT peuvent interagir avec les résidus au niveau des hélices transmembranaires. Le domaine intracellulaire semble interagir avec diverses protéines cytoplasmiques pour moduler les signaux et réguler la distribution cellulaire et sous cellulaire des récepteurs (Kroeze *et al.*, 2002). La liaison d'une molécule agoniste à son RCPG induit un changement de conformation du récepteur provoquant l'activation et la dissociation des sous unités  $\alpha$  et  $\beta\gamma$  de la protéine G. Ces sous unités dissociées peuvent alors activer ou inhiber différents effecteurs en aval tels que les nucléotides cyclases, phospholipases et kinases, résultant ainsi en une grande variété d'effets cellulaires.

## 5.2 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2A</sub>

Parmi les trois sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> a été le plus étudié. Il a été cloné à partir de cellules de Hamster (Chambard, 1990), de Rat (Jules *et al.*, 1990; Pritchett *et al.*, 1988), de Souris (Yang *et al.*, 1992), de Porc (Johnson *et al.*, 1995; Ullmer *et al.*, 1995); de Singe Rhésus (Johnson *et al.*, 1995) et de cellules humaines (Hsieh *et al.*, 1990 ; Julius *et al.*, 1990 ; Saltzman *et al.*, 1991; Stam *et al.*, 1992; Chen *et al.*, 1992; Cook *et al.*, 1994; Erdmann *et al.*, 1996). Le gène du récepteur 5HT<sub>2A</sub> humain, d'environ 20kb, est composé de 471 acides aminés et est localisé sur le chromosome 13q14-q21 (chromosome 14 chez la Souris). Il est composé de 3 exons séparés par deux introns (Chen *et al.*, 1992). Le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> de Rat et de Souris présente 45% d'homologie avec le récepteur 5HT<sub>2B</sub> et 49% avec le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> (80% avec les régions transmembranaires) (Saltzman *et al.*, 1991). Le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> humain possède 87% d'homologie avec celui de Rat (Barnes et Sharp, 1999).

Des études *in vitro* réalisées sur des cellules humaines ont suggéré que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> subissent une régulation transcriptionnel et post-transcriptionnel (Roth *et al.*, 1998). Une réduction de la quantité d'ARNm qui intervient lors d'un traitement antidépresseur reflète un changement transcriptionnel. Par contre, une modification du taux d'enzyme, de seconds messagers (par exemple protéine kinase C, PKC) et de récepteurs représente des processus post-transcriptionnels qui régulent l'expression de l'ARNm du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>.

Quant au mécanisme potentiel du contrôle de la transcription, plusieurs études ont examiné les régions 5' en aval de plusieurs gènes du récepteur 5-HT pour identifier les régions de contrôle de la transcription et de ses mécanismes. Des études ont caractérisé le promoteur fonctionnel en 5' dans la région codant pour le gène du récepteur 5HT<sub>2A</sub> de la Souris (Ding *et al.*, 1993; Roth *et al.*, 1994), du Rat (Du *et al.*, 1994; 1995; Garlow et Ciaranello, 1995) et de l'Homme (Zhu *et al.*, 1995; Shih *et al.*, 1996). Il est possible que les mécanismes post-traductionnels jouent un rôle considérable dans la régulation fine du nombre de récepteurs et de leur activité *in vivo* (Kroeze et Roth, 1998).

### 5.3 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2B</sub>

Le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> a d'abord été décrit comme étant le récepteur qui contrôle la contraction du fundus gastrique (Girouette, 1959). Cependant, il a été difficile de le caractériser au niveau pharmacologique, car il possède des caractéristiques semblables à celles des autres sous types de la famille des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (Humphrey *et al.*, 1993). Il y a donc eu confusion dans la pharmacologie de ce récepteur, ce qui a mené à une première classification comme récepteur 5-HT<sub>1</sub> malgré la relative faible affinité de la 5-CT par rapport à la 5-HT (Buchheit *et al.*, 1986).

Ce récepteur a été cloné chez le Rat et la Souris en 1992 (Foguet *et al.*, 1992a, 1992b) et chez l'Homme en 1994 (Kursar *et al.*, 1994; Schmuck *et al.*, 1994). Le gène du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> est localisé sur le chromosome 2q36.3-2q.37.1. L'ADN du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> chez la Souris code pour une protéine de 479 acides aminés d'une masse moléculaire de 53.6 kDA (Choi *et al.*, 1996). Tout comme les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> possèdent deux introns dans les régions codantes. Le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> humain a 45% d'homologie avec le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> et 42% d'homologie avec le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> (Barnes et Sharp, 1999). Les données d'études de liaison du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> chez l'Homme et la Souris sont relativement proches (Choi *et al.*, 1996), alors que chez le Rat et la Souris, elles diffèrent clairement (Choi *et al.*, 1996).

### 5.4 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2C</sub>

Le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> a été identifié comme étant un site de liaison de haute affinité pour la [<sup>3</sup>H]-5-HT dans le plexus choroïde (Pazos *et al.*, 1985). Le clonage des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> a été réalisée chez la Souris (Lubert *et al.*, 1987; Yu *et al.*, 1991), le Rat (Jules *et al.*, 1988) et l'Homme (Saltzman *et al.*, 1991; Stam *et al.*, 1994). La structure globale du gène et les positions des séquences d'introns et d'exons sont conservées parmi les espèces (Canton, 1996). Le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> est une protéine de poids moléculaire de 51.916 kDa composée de 460 acides aminés (Julius *et al.*, 1988), très glycosylée et semblable au récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (Abramowski et Straufenbiel, 1995).

Le gène du récepteur, localisé sur le chromosome Xq24, contient 3 introns (Yu *et al.*, 1991; Stam *et al.*, 1994; Xre *et al.*, 1996) et une polymorphisme G-G sur le codon 23 (nucléotide

68) entraînant la substitution d'une sérine par la cystéine (Ousted *et al.*, 1999). Les fréquences de population de l'allèle sont environ de 85% pour la cystéine et de 15% pour la sérine. Les conséquences pharmacologiques de ce polymorphisme sont inconnues, mais une modification de l'affinité pour les agonistes ou les antagonistes a été envisagée. La signification fonctionnelle de ce polymorphisme est démontrée par l'association d'allèles de la sérine avec la réponse thérapeutique à la clozapine, donnant ainsi un exemple que la contribution du polymorphisme génétique aux différences individuelles dans la réponse aux substances psychoactives.

#### 5.4.1 EDITION DE L'ARN DU RECEPTEUR 5-HT<sub>2C</sub>

Le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> est le seul RCPG à être soumis à l'édition de l'acide ribonucléique (l'ARN) (Burn *et al.*, 1997; Fitzgerald *et al.*, 1999). La désamination par l'adénine déaminase d'une base, ou plus, d'adénine présente à cinq sites spécifiques de l'ARNpre-messager (ARNpre-m) du récepteur, conduit à la conversion des bases transcrites en inosine. Jusqu'à la traduction de l'ARNm mature, ces bases d'inosine sont lues comme guanine, ce qui résulte en une altération des acides aminés présents dans la deuxième boucle intracellulaire et en la formation d'isoformes distinctes du récepteur (Bruns *et al.*, 1997; Le Fitzgerald *et al.*, 1999). La production d'une nouvelle isoforme de l'ARNm peut avoir des implications biologiques dans plusieurs processus cellulaires tels que la modification de la localisation des protéines et /ou de leur fonction, une modification de la stabilité de l'ARN et de l'efficacité lors de la transcription, ainsi que des effets pendant le développement. Des résultats ont montré que le phénomène d'édition alternatif avait des conséquences fonctionnelles :

- ⇒ les niveaux d'épissage ou d'isoformes éditées changent en fonction des substances administrées
- ⇒ les niveaux relatifs d'épissage ou d'isoformes éditées sont modulés dans certaines pathologies.

Jusqu'ici, au moins 14 isoformes du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> ont été identifiées (Xie *et al.*, 1996; Wang *et al.*, 2000). Ces variants diffèrent dans leur distribution tissulaire (par exemple le plexus choroïde *versus* d'autres régions du cerveau, Canton *et al.*, 1996) ainsi qu'au niveau du couplage à la protéine G (Price *et al.*, 2001). En outre, la quantité de l'ARNm édité des

récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et la proportion relative des différentes isoformes varient selon qu'il s'agit du Rat, de la Souris ou de l'Homme (Canton *et al.*, 1996; Palczewski *et al.*, 2000). Il est concevable que ce processus intervienne dans la spécificité inter-espèces notamment dans l'activation de la cascade des seconds messagers induite par la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>. Les études de liaisons ligand récepteur *in vitro* des différentes isoformes peuvent également varier, il en est de même pour leur propriété de signalisation (Niswender *et al.*, 1998; 1999; Fitzgerald *et al.*, 1999; Herrick-Davis *et al.*, 1999; Price et Sanders-Bush, 2000; Quirk *et al.*, 2001; Berg *et al.*, 2001a; Porter *et al.*, 2001). De plus, le processus d'édition résulte en une réduction systématique de l'efficacité de la voie de signalisation de la PLC et une perte de son activité constitutive (Herrick-Davis *et al.*, 1999). Les isoformes du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> recombinant chez l'Homme possèdent des affinités variables pour les agonistes selon que ces derniers se lient préférentiellement à la forme associée ou non du récepteur. Les antagonistes ne semblent pas être affecté (Niswender *et al.*, 1999).

## 5.5 ACTIVITE CONSTITUTIVE

La théorie de la pharmacologie du récepteur met l'accent sur la nécessité d'une interaction de l'agoniste avec un état inactif du récepteur pour produire un stimulus tel q'un système de transduction d'un signal intracellulaire ou l'ouverture d'un canal ionique. Un modèle plus complexe de la fonction du récepteur inclut le concept que le récepteur peut adopter la conformation active en l'absence d'agoniste (activité constitutive) utilisant l'énergie cinétique pour passer de la conformation inactive à la conformation active (Samama *et al.*, 1993; Egan *et al.*, 2000; Teitler *et al.*, 2002). Les études de liaisons de radioligands ont démontré que les récepteurs natifs, affichant une activité constitutive possèdent une affinité plus forte pour leur ligand endogène que les récepteurs ne possèdent pas cette activité (Kjelsberg *et al.*, 1992; Samama *et al.*, 1993; Herrick-Davis *et al.*, 1997; Egan *et al.*, 1998b; 2000).

Fonctionnellement, ce modèle ouvre la possibilité de développer des substances qui ne bloquent pas seulement la capacité des agonistes à stimuler les récepteurs (antagonistes compétitifs classiques) mais aussi prédit la création de substances qui réduiront l'activité constitutive du récepteur (Samama *et al.*, 1994). Cette nouvelle classe de substances a été appelée agonistes inverses. De nombreux antipsychotiques et certains antagonistes des

récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, possèdent cette propriété (Hietala *et al.*, 2001; Weiner *et al.*, 2001; Rauser *et al.*, 2001).

Des études antérieures suggèrent que les récepteurs sérotoninergiques puissent être constitutivement actifs (Barker *et al.*, 1994; Niswender *et al.*, 1999). Dans les cellules recombinantes qui expriment le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> systèmes de transduction du signal sont stimulés en l'absence d'agoniste. Cette stimulation est annulée par les antagonistes compétitifs, révélant leur activité d'agoniste. Parmi les récepteurs natifs de type actif, le récepteur 5-HT<sub>2C</sub>, en l'absence de 5-HT, supporte un niveau élevé d'hydrolyse de PI qui est bloquée par les agonistes inverses. En outre, les agonistes inverses se lient préférentiellement et stabilisent la protéine G non couplée aux récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>. Ces résultats indiquent que les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> s'isomérisent spontanément dans un état actif. Ainsi le couplage aux protéines G, l'activation de la PLC et les agonistes inverses inhibent ce processus de signalisation en stabilisant l'état désactivé et découplent les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> des protéines G.

Les résultats indiquent que les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> ont une plus grande capacité à s'isomériser dans la conformation active ou à s'y maintenir que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (Grotewiel et Sanders-Bush, 1999).

## **5.6 CARACTERISATION DES SOUS TYPES DE RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> *IN VITRO***

Il n'est pas possible d'étudier les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans le tissu cérébral natif du système nerveux central à cause du manque de ségrégation complète des trois sous types de récepteur, dans des régions distinctes du cerveau. L'utilisation de systèmes d'expression recombinante est alors une approche utile et permet ainsi la caractérisation de ces récepteurs (Porter *et al.*, 1999). Peu d'études pharmacologiques mesurant des réponses fonctionnelles ont été réalisées pour caractériser les effets de divers composés au niveau des trois sous-classes de récepteur 5-HT<sub>2</sub> et déterminer la spécificité de l'effet de la substance au niveau des récepteurs individuels.

### 5.6.1 ETUDE DE LIAISON

La majorité des études de liaison ont utilisé le [<sup>125</sup>I]-DOI et le [<sup>125</sup>I]-LSD pour les récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub> et la [<sup>3</sup>H]-5-HT pour le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> (Siegel *et al.*, 1996; Wainscott *et al.*, 1993; Thomas *et al.*, 1996), mais aussi des antagonistes tels : la *N*- [<sup>3</sup>H]-méthylspipéronne, la [<sup>3</sup>H]-kétansérine et le [<sup>3</sup>H]-MDL 100,907 pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et la [<sup>3</sup>H]-mesulergine pour les récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub> (Bonhaus *et al.*, 1995; Fitzgerald *et al.*, 1999; Jerman *et al.*, 2001).

La plupart de ces études ont été réalisées chez le Rat ou chez l'Homme en utilisant des homogénats de tissus cérébraux tels que le cortex frontal et le plexus choroïde. Les récepteurs 5HT<sub>2A/2B/2C</sub> clonés chez le Rat et chez l'Homme, sont exprimés de façon stable dans des cellules ovariennes de Hamster chinois, (OHC), des cellules humaines embryonnaires de rein (HEK 293), des neuroblastes humains (SH-SY5Y), des fibroblastes de Souris (NIH-3T3) ou de Hamster (AV12), permettant leur utilisation dans les études de liaison (Wainscott *et al.*, 1993; Bonhaus *et al.*, 1995; Briddon *et al.*, 1998; Wood *et al.*, 1997; Porter *et al.*, 1999; Jerman *et al.*, 2001).

### 5.6.2 ETUDES DE L'HYDROLYSE DES PHOPHOINOSITIDES (PI)

La possibilité des différents ligands des récepteurs 5HT<sub>2</sub> à stimuler l'hydrolyse des PI ou à antagoniser la stimulation de PI par la 5HT est expérimentée dans des lignées de cellules recombinantes exprimant les sous types de récepteurs 5HT<sub>2</sub> et permettant l'évaluation des caractéristiques fonctionnelles des ligands 5HT<sub>2</sub>. L'activité intrinsèque (AI) ou efficacité relative des agonistes, antagonistes et agonistes inverses à induire l'hydrolyse des PI est ainsi déterminée. L'augmentation de la concentration en Ca<sup>++</sup> permet également de mesurer l'efficacité des agonistes des récepteurs 5HT<sub>2</sub> (Porter *et al.*, 1999; Jerman *et al.*, 2001).

### 5.6.3 AFFINITE DES LIGANDS DES RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub>

Une analyse des résultats, récapitulés dans le tableau 4, montre que la sérotonine possède une affinité plus élevée pour les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> que pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. La littérature indique que le DOI se comporte comme un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> par rapport aux récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> (Newton *et al.*, 1996; Porter *et al.*, 1999) et que le BW 723C86 possède une sélectivité variable chez l'Homme et chez le Rat aux récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (Baxter *et al.*, 1996; Porter *et al.*, 1999 ; Jerman *et al.*, 2001). Le mCPP est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> mais semble de posséder de propriété agoniste sur les trois sous types des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Le SB 206553 est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub>, avec une faible affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> chez l'Homme. La kétansérine montre une affinité plus importante pour le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> humain que pour celui de Rat. La pirenpérone et la clozapine possèdent également une affinité plus importante pour la forme humaine du récepteur (Waincott *et al.*, 1996).

Une étude récente (Aloyo et Harvey, 2000) présente les premières données sur la pharmacologie des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> de lapin. Un haut degré de corrélation entre les affinités de liaisons de plusieurs ligands 5-HT<sub>2</sub> pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> chez le Lapin et chez l'Homme a été observé indiquant que le Lapin constitue un excellent modèle animal pour prédire l'effet des molécules chez l'Homme. Leurs données indiquent aussi que les affinités des antagonistes au pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> du Rat et de l'Homme sont très proches. Au contraire il n'existe aucune corrélation significative entre les affinités de liaison de ces ligands pour le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> de Rat et d'Homme. Cette absence de corrélation est en accord avec les différences précédemment rapportées pour la pharmacologie du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> du Rat et de l'Homme (Kao *et al.*, 1992; Nelson *et al.*, 1993; Hagen *et al.*, 1994; Johnson *et al.*, 1994).

**Tableau 4: Affinités des ligands aux récepteurs 5-HT<sub>2</sub>**

Substance	Espèces	Cellules	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2B</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	Reference
5-HT	humain	SH-SY5Y	7,7	8,9	8,0	Jerman <i>et al.</i> , 2001 <sup>b</sup>
	Rat	CHO-K1	7,5	9,0	8,6	Vickers <i>et al.</i> , 2001 <sup>b</sup>
	humain	AV 12	7,77	9,5	15,5	Wainscott <i>et al.</i> , 1996 <sup>c</sup>
	Rat	AV 12	ND	11,3	ND	Wainscott <i>et al.</i> , 1996 <sup>c</sup>
	humain	HEK 293	ND	7,9	8,7	Wood <i>et al.</i> , 1997 <sup>a</sup>
	humain	CHO-K1	7,51	8,68	8,24	Porter <i>et al.</i> , 1999 <sup>b</sup>
	humain	Cos-7	7,20	9,10	6,80	Bonhaus <i>et al.</i> , 1995 <sup>a</sup>
(±) DOI	humain	SH-SY5Y	8,24	7,48	7,00	Jerman <i>et al.</i> , 2001 <sup>b</sup>
	Rat	CHO-K1	8,9	8,7	7,9	Vickers <i>et al.</i> , 2001 <sup>b</sup>
	humain	AV 12	0,65	20,0	2,36	Wainscott <i>et al.</i> , 1996 <sup>c</sup>
	Rat	AV 12	ND	26,6	ND	Wainscott <i>et al.</i> , 1996 <sup>c</sup>
	humain	CHO-K1	9,05	8,85	8,10	Porter <i>et al.</i> , 1999 <sup>b</sup>
BW 723C86	humain	SH-SY5Y	6,16	7,40	5,89	Jerman <i>et al.</i> , 2001 <sup>b</sup>
	Rat	CHO-K1	6,8	9,4	7,0	Vickers <i>et al.</i> , 2001 <sup>b</sup>
	humain	HEK 293	ND	7,16	7,01	Wood <i>et al.</i> , 1997 <sup>a</sup>
	humain	HEK 293	7,00	ND	6,30	Baxter <i>et al.</i> , 1996 <sup>a</sup>
	Rat	Cortex	6,60	ND	6,90	Baxter <i>et al.</i> , 1996 <sup>a</sup>
	Rat	Estomac	ND	7,90	ND	Baxter <i>et al.</i> , 1996 <sup>a</sup>
	humain	CHO-K1	6,66	8,97	8,24	Porter <i>et al.</i> , 1999 <sup>b</sup>
mCPP	humain	SH-SY5Y	6,72	IA	6,97	Jerman <i>et al.</i> , 2001 <sup>b</sup>
	Rat	CHO-K1	7,1	7,6	7,6	Vickers <i>et al.</i> , 2001 <sup>b</sup>
	humain	HEK 293	ND	7,47	6,29	Wood <i>et al.</i> , 1997 <sup>a</sup>
	humain	AV 12	ND	28,7	ND	Wainscott <i>et al.</i> , 1996 <sup>c</sup>
	Rat	AV 12	ND	26,8	ND	Wainscott <i>et al.</i> , 1996 <sup>c</sup>
	humain	CHO-K1	6,65	7,20	7,09	Porter <i>et al.</i> , 1999 <sup>b</sup>
	humain	Cos-7	7,30	7,50	6,60	Bonhaus <i>et al.</i> , 1995 <sup>a</sup>
RO 60-0175	Rat	CHO-K1	6,8	8,6	7,9	Vickers <i>et al.</i> , 2001 <sup>b</sup>
	humain	CHO-K1	6,35	9,05	7,49	Porter <i>et al.</i> , 1999 <sup>b</sup>

Les valeurs sont exprimées en a) pKi, b) pCE<sub>50</sub>, c) Ki ; IA = inactif ; ND ; Non Decté

**Tableau 4 continué: Affinités des ligands aux récepteurs 5-HT<sub>2</sub>**

Compound	Species	Cell system	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2B</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	Reference
kétansérine	humain	SH-SY5Y	8,7	6,0	7,0	Jerman <i>et al.</i> , 2001 <sup>d</sup>
	human		2,5	ND	102	Aloyo, Harvey, 2000 <sup>c</sup>
	rat		1,5	ND	59	Aloyo, Harvey, 2000 <sup>c</sup>
	humain	HEK 293	ND	5,8	7,4	Wood <i>et al.</i> , 1997 <sup>a</sup>
	Rat	AV 12	2,0	395	161	Wainscott <i>et al.</i> , 1996 <sup>c</sup>
	humain	Cos-7	8,5	6,2	6,7	Bonhaus <i>et al.</i> , 1995 <sup>a</sup>
RS 10-2221	human		876	ND	2.9	Aloyo, Harvey, 2000 <sup>c</sup>
	rat		141	ND	3.55	Aloyo, Harvey, 2000 <sup>c</sup>
SB 206553	humain	HEK 293	ND	7,8	8,0	Wood <i>et al.</i> , 1997 <sup>a</sup>
	humain	SH-SY5Y	6,3	7,5	8,4	Jerman <i>et al.</i> , 2001 <sup>d</sup>
	humain	HEK 293	ND	7,8	8,0	Wood <i>et al.</i> , 1997 <sup>a</sup>

Les valeurs sont exprimées en a) pK<sub>i</sub>, b) pCE<sub>50</sub>, c) K<sub>i</sub> ; d) pK<sub>B</sub> ; IA = inactif ; ND ; Non Decté

Les variations de puissance et d'efficacité pour chaque sous type de récepteur rapportées dans la littérature (Baxter *et al.*, 1994; Bonhaus *et al.*, 1995; Newton *et al.*, 1996; Wood *et al.*, 1997; Porter *et al.*, 1999; Aloyo et Harvey, 2000; Jerman *et al.*, 2001) peuvent être dûes au moins en partie, aux différents niveaux d'expression du récepteur, au degré d'amplification et/ou à l'environnement cellulaire du récepteur. L'existence de différences d'affinités pourrait aussi être en rapport la notion d'agonistes inverses où les ligands peuvent avoir des affinités différentes selon les états conformationnels du récepteur (Leff, 1995). Si la protéine existe dans les deux états, protéine G couplée et non couplée, il est possible que l'affinité de liaison varie avec le degré de pré-couplage du récepteur à la protéine G dans la membrane (analogue au niveau de l'activité constitutive) et avec le ligand utilisé (agoniste, antagoniste ou agoniste inverse qui peuvent permettre de classer préférentiellement les différents états conformationnels du récepteur). Une information supplémentaire est la découverte récente de processus d'édition de l'ARNm du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> (Burn *et al.*, 1997). Il a été suggéré que cela puisse affecter l'efficacité du couplage de la protéine G au récepteur, et par voie de conséquence, faire varier la puissance et l'efficacité des agonistes selon l'isoforme étudiée (par exemple l'isoforme VSV, une des isoformes principales exprimée chez le Rat et chez l'Homme et l'isoforme non-éditée INI (Porter *et al.*, 1999)).

## **5.7 CARACTERISATION DES SOUS TYPES DE RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> *IN VIVO***

Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sont impliqués dans le contrôle de nombreuses réponses comportementales y compris l'appétit, la température, l'activité motrice, le comportement sexuel, la nociception, ainsi que l'apparition de convulsions et les troubles psychiatriques (Van Oekelen *et al.*, 2003). Les sous-types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sont également des cibles pour une large variété de substances incluant les antipsychotiques, les antidépresseurs et les antihistaminiques, ainsi que les hallucinogènes agonistes 5-HT<sub>2</sub>, telles que le LSD. Il existe plusieurs méthodes *in vivo* permettant d'analyser les propriétés de liaison des molécules agissant au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

### 5.7.1 MOUVEMENT DE TORSION DE LA TÊTE

La stimulation des récepteurs 5-HT dans le cerveau des rongeurs induit des comportements caractéristiques, souvent indiqués comme étant un syndrome sérotoninergique, y compris des balancements de la tête d'un côté à l'autre, ou « *Head Twitching, HT* » (Grahme-Smith, 1971; Jacobs, 1976; Colpeart et Janssen, 1983). L'administration de 5-HT, de précurseur de la 5-HT ou d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, tels le DOI, aux souris induit des mouvements caractéristiques et évidents, qui peuvent être mesurés facilement (Darmani *et al.*, 1995; 1996). Le DOI, après administration systémique ou intracérébrale induit des « *HT* », sans doutes, *via* les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, ses effets étant atténués par des antagonistes tels que la kétansérine, la ritansérine, la miansérine et l'antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, le MDL 100,907 (Pranzatelli, 1990; Schreiber *et al.*, 1995; Dursun et Handley, 1996; Nissar *et al.*, 1996; Willins et Meltzer, 1997; Vickers *et al.*, 2001). En effet, une forte corrélation existe entre la puissance des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> à inhiber les « *HT* » induites par des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et leur affinité pour ces récepteurs (Dursun et Handley, 1996; Wettstein *et al.*, 1999). L'induction de « *HT* » chez la Souris par le DOI a été proposée comme méthode comportementale pharmacologique pour analyser les variations génétiques intersouche dans la réponse à la 5-HT, en identifiant les souches répondant par une forte, une faible ou basse apparition de « *HT* » (Weiss *et al.*, 2003).

### 5.7.2 ALIMENTATION

La 5-HT et en particulier le récepteur 5-HT<sub>2C</sub>, est impliquée dans le contrôle de la prise alimentaire, (Dourish, 1995; Bickerdike *et al.*, 1999; De Vry and Schreiber, 2000). L'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, tels le mCPP et le RO 60-0175, produit des effets hypophagiques chez le Rat (Kennett et Curzon, 1989 a, b; 1991; Prinssen *et al.*, 2000; Hewitt *et al.*, 2002) qui peuvent être atténués par l'administration d'antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (Schreiber et De Vry, 2002).

Un syndrome d'obésité est observé chez des souris mutantes 5-HT<sub>2C</sub> (knockout, KO) (Milatovich *et al.*, 1992; Tecott *et al.*, 1995). Ces animaux ont montré une augmentation de la prise de nourriture de 25 à 30% à partir de l'âge de deux mois et ce durant toute la vie. Le mCPP et la d-fenfluramine (un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et libérant la 5-HT, (Mennini

*et al.*, 1994 ; Porter *et al.*, 1999), utilisé pour freiner l'appétit avant d'être retiré du marché) ont réduit la prise de nourriture chez des souris sauvages non mutées, mais n'ont eu aucun effet sur la quantité de nourriture consommée par les animaux KO. Ces résultats illustrent que le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> est la cible principale de ces substances pour exercer leur effets sur l'appétit (Tecott *et al.*, 1995; Vickers *et al.*, 1999). Des données récentes confirment que l'effet hypophagique de la d-fenfluramine chez le Rat est attribuable à l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (Vickers *et al.*, 1999; 2001; 2003; Heisler *et al.*, 2002) et qu'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, le RS 10-2221 est capable d'augmenter la prise de nourriture et de poids chez le Rat (Bonhaus *et al.*, 1997).

La stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> augmenterait la consommation de nourriture (hyperphagie) chez des rats dont la prise alimentaire est faible (Kennett *et al.*, 1997a, b) tandis que des effets hypophagiques ont été trouvés lorsque cette prise alimentaire basale est forte suite à la privation de nourriture (De Vry *et al.*, 1999) ou à une alimentation uniquement pendant les phases sombres (Schreiber et De Vry, 1999).

Un effet hypophagique de courte durée en association ainsi que des effets hypodipsiques, ont été observés avec le DOI, un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub>, (Schechter et Simanski, 1988; Aulakh *et al.*, 1995; Simansky, 1996). Il a donc été suggéré que la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> semble perturber la chemin normale de la prise de l'alimentation (Simansky et Vaidya, 1990; Halford *et al.*, 1998) et ne soit donc pas un comportement spécifique. Cependant l'administration locale de DOI dans l'hypothalamus réduit la prise alimentaire (Currie et Coscina, 1998). Ces différences d'effets sont sans doute liées au mode d'administration des ligands impliquant les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. Ainsi il est possible que le DOI réagisse sur des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> après injection intra-hypothalamique, et reproduisant des comportements hypophagiques, tandis que l'administration systémique stimule les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (De Vry et Schreiber, 2000).

### 5.7.3 REGULATION DE LA TEMPERATURE

La stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> chez le Rat induit une hyperthermie (Pranzatelli, 1990 ; Aulakh *et al.*, 1994 ; Mazzola-Pomietto *et al.*, 1995 ; 1997) et l'administration d'antagonistes, la kétanserine et le MDL 100,907 entraînent des effets hypothermiques dose-dépendants chez

la Souris (Ullrich *et al.*, 2000). L'effet sur la température corporelle d'une molécule libérant de la 5-HT, la para-chloroamphetamine (PCA), a été étudiées chez la Souris. Ce produit induit une hyperthermie, bloquée par un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A/2B/2C</sub>, le LY53857, et par un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, la kétansérine, tandis que l'antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub>, le SB 206553, potentialise ses effets. Ces résultats suggèrent que l'effet hyperthermique de la PCA chez la Souris implique les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (Sugimoto *et al.*, 2000). L'hyperthermie induite par un psychostimulant, la 3,4-methylenedioxyamphétamine (MDMA ou ecstasy) est mélangée avec ses effets toxiques et neurodégénératifs (Malberg et Seiden, 1998; Shankaran et Gudelsky, 1999; Mehan *et al.*, 2001). Chez la Souris les effets hyperthermique induite par MDMA, sont atténués par la kétansérine et le MDL 100,907 (Nash *et al.*, 1994; Kramer *et al.*, 1997; Fantegrossi *et al.*, 2003).

#### 5.7.4 ACTIVITE MOTRICE

Bien que tous les sous-types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> soient impliqués dans le contrôle de l'activité motrice, les effets des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> sont tout à fait distincts. Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> augmentent l'activité locomotrice tandis que les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> diminuent ce paramètre chez le Rat (Kennett *et al.*, 1997; Martin *et al.*, 1998; Grottick *et al.*, 2000). Cependant, des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> n'augmentent pas l'activité motrice (Kennett *et al.*, 1997; Dekeyne *et al.*, 2000; Vickers *et al.*, 2000). Divers antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> diminuent l'activité motrice chez la Souris, par exemple la trazodone, la mirtazapine et la miansérine (Brocco *et al.*, 2002). L'hypolocomotion induite par le mCPP chez le Rat est bloquée par des antagonistes sélectifs ou non des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (Forbes *et al.*, 1993; Kennett *et al.*, 1994; Bromidge *et al.*, 1997; Gleason et Shannon, 1998; Prinssen *et al.*, 2000; Gleason *et al.*, 2001). Chez des souris KO 5-HT<sub>2C</sub>, une réponse paradoxale du mCPP a été observée, consistant en une hyperactivité. Ces résultats démontrent le manque de spécificité du mCPP comme outil pharmacologique pour étudier le rôle des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dans la locomotion; la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> pouvant également induire une hypolocomotion (Heisler et Tecott, 2000).

Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub>, le DOI et le LSD diminuent l'activité locomotrice chez le Rat, (Krebs-Thomson *et al.*, 1998). L'effet du DOI est attribué aux récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> tandis que l'effet du LSD est attribué à ces deux récepteurs (Mittman *et al.*, 1990 ; Mittman et Geyer, 1991). Cependant, une augmentation de l'activité locomotrice a été observée chez la Souris (Dursun et Handley, 1996), ce qui explique les effets moteurs différents chez la Souris et le Rat consécutifs à une stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>.

Les antipsychotiques atypiques tels la clozapine et l'olanzapine n'induisent que de faibles effets moteurs secondaires. Cette caractéristique peut être attribuée à leur action sur des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> dans le SN (Carlson *et al.*, 2003). Les sous-types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ont été également impliqués dans l'activité locomotrice de divers psychostimulants. Certaines données suggèrent que l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> exercerait une forte influence inhibitrice sur l'hyperactivité induite par le MDMA et que le blocage des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> démasquerait l'hyperactivité provoquée par d'autres mécanismes (DA et GABA) (Bankson et Cunningham, 2002). Des données ont également indiqué que le cortex préfrontal (CPF) est une région cérébrale où les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> exerceraient un contrôle inhibiteur sur l'hyperactivité induite par la cocaïne, connue pour être dépendante de l'activation des circuits DA mésoaccumbens (Filip et Cunningham, 2003).

#### 5.7.5 COMPORTEMENT SEXUEL

La stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> provoquent des érections peniennes chez le Rat (Berendsen *et al.*, 1990; Millan *et al.*, 1997). En revanche, aucune participation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> ou 5-HT<sub>2B</sub> n'a jusqu'ici été identifiée. Des érections chez le Rat peuvent être induites par des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, le mCPP (Humphrey *et al.*, 1993, Protais *et al.*, 1995) ou le RO 60-0175 (Berendsen *et al.*, 1990; Protais *et al.*, 1995; Millan *et al.*, 1997; Chagraoui *et al.*, 2003) et supprimées par des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (Millan *et al.*, 1997).

En conclusion, ces études comportementales *in vivo* peuvent être utilisées pour caractériser des molécules possédant une affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et par conséquent, une participation de ces propriétés dans leur effets cliniques.

## 6 LES MODELES ANIMAUX DE L'ANXIETE

Selon McKinney (1984) et Kaplan (1973) les modèles animaux sont développés chez une espèce pour étudier les phénomènes qui se produisent dans une autre espèce et qu'un modèle ne peut être validé que s'il possède des analogies avec le comportement chez l'Homme ou avec une pathologie. L'utilisation de modèles animaux est bien établie pour l'étude des bases biologiques des troubles psychiatriques. Malgré de traditionnelles difficultés pour accepter les modèles animaux de pathologies psychiatriques reposant sur le fait qu'il n'y a aucune preuve que ce qui se produit dans le cerveau de l'animal est équivalent à ce qui se produit dans le cerveau d'un être humain, ces modèles sont devenus un outil inestimable pour l'analyse des multiples causes génétiques, environnementales ou pharmacologiques de symptômes similaires à ceux de malades possédant un désordre spécifique (Shekhar *et al.*, 2001).

Actuellement les modèles animaux recherchés devraient répondre idéalement à trois critères de validité

⇒ validité créative (face validity) où le modèle est phénotypiquement similaire et implique que la réponse observée dans le modèle animal soit identique à la réponse comportementale et physiopathologique observée chez l'Homme. La réponse comportementale chez la Souris est bien sûr très différente de l'ethogramme humain qui inclut l'aspect verbal qui est absent chez les rongeurs.

⇒ La validité prédictive (predictive validity) implique que le modèle soit sensible aux agents pharmacologiques cliniquement efficaces et que les substances anxiogènes doivent produire l'effet inverse. Enfin les substances n'ayant aucune activité en clinique ne doivent pas en avoir dans les modèles animaux.

⇒ Le critère de validité théorique (construct validity) est en rapport avec la ressemblance entre le raisonnement théorique à la base du modèle animal et le comportement humain.

Cela exige que les étiologies comportementales et les facteurs biologiques sous-jacents du trouble soient semblables chez les animaux et les êtres humains. Souvent les chercheurs oublient de spécifier s'ils cherchent un modèle de corrélation (par exemple basé sur la validité prédictive, *i.e.* un modèle qui est sélectivement sensible aux molécules thérapeutiques), un modèle isomorphe (validité créative, *i.e.* un modèle qui implique que la réponse comportementale humaine et animale soient la même) ou un modèle homologue (validité

théorique vraie, *i.e.* un modèle qui implique que la cause de la réponse du comportement chez l'animal soit suffisante pour provoquer la même réponse chez l'Homme).

Les comportements observés sont les résultantes de l'intégration de tous les processus mis en place au niveau de différents systèmes d'organes, en interaction avec l'environnement social et physique. Les modèles animaux peuvent permettre l'étude de mécanismes comportementaux spécifiques et physiopathologiques, mais peuvent également aider dans le développement et la prédiction des réponses thérapeutiques de ligands pharmacologiques (Vermetten et Bremner, 2002).

La découverte des BZDs dans les années soixantes et leur succès commercial considérable dans le traitement de l'anxiété, ont suscité le développement de nombreux modèles animaux de l'anxiété. Malheureusement, comme les BDZs étaient les seules molécules anxiolytiques disponibles sur le marché à ce moment là, la validité prédictive de ces premiers modèles a été basée principalement sur leur capacité à détecter l'activité pharmacologique des BDZs. Ceci a été mis en évidence dans les années 1980 lorsque des anxiolytiques non benzodiazépines telle la BUS s'est révélée être inactive sur certains modèles animaux de l'anxiété, cependant la BUS s'est avérée peu efficace chez l'Homme. Deuxièmement, il est devenu évident que l'anxiété n'est pas un trouble unitaire mais un phénomène complexe qui implique probablement plusieurs systèmes de neurotransmission avec des origines étiologiques variées et peuvent être classés en plusieurs formes comprenant l'anxiété état et trait et l'anxiété normale et pathologique. Les études animales ne peuvent pas modéliser tous les aspects de l'anxiété humaine mais elles permettent des investigations détaillées des processus neurobiologiques et psychologiques dans des états où la peur peut inférer, telles que des réponses à des stress aversifs aigus ou répétés. La réalité clinique de l'hétérogénéité des troubles anxieux suggère qu'il existe des substrats neurobiologiques distincts pour chacun de ces troubles. Il est alors nécessaire d'examiner si les différents modèles animaux sont capables de détecter ces différences. Associer un test d'anxiété particulier à un trouble de l'anxiété particulier est une tâche extrêmement difficile. Plusieurs modèles animaux associés peuvent donc être plus appropriés pour un type de désordre anxieux plutôt qu'un autre, de même un seul modèle ne peut sans doute pas suffire pour détecter des ligands qui affectent un trouble provoqué par des mécanismes divers et multiples.

Handley (1991) a essayé de classer les modèles animaux de l'anxiété d'après la nature du stimulus aversif et de la réponse obtenus, suggérant que le contrôle neuronal de l'anxiété soit différent selon que l'interprétation d'un signal aversif est inné ou appris (Gray, 1982) et selon

qu'il induit une réponse ou inversement inhibe un comportement continu et récompensé. Les modèles animaux d'anxiété peuvent être classés en deux grandes sous-classes principales (Tableau 5): la première implique des réponses conditionnées de l'animal à des événements stressants et souvent douloureux (par exemple: l'exposition à des chocs électriques plantaires), la seconde inclut des modèles basés sur des stress éthologiques et implique les réactions spontanées ou naturelles de l'animal aux stimuli stressants (par exemple: la fuite, l'évitement, l'immobilisation) qui n'impliquent ni douleur ni inconfort (par exemple: exposition à un nouveau compartiment fortement illuminé ou exposition à un prédateur).

**Tableau 5 : Classement des modèles animaux d'anxiété**

Réponses Conditionnées	Réponses Non-Conditionnées
Test de Geller-Seifter (GS)	Labyrinthe en croix surélevé (EPM)
Test de Vogel	Test de la double enceinte (L/D)
Test des Quatre Plaques (FPT)	Test d'interaction sociale (IS)
Aversion gustative	Vocalisations ultrasoniques
Enfouissement défensif	Batterie de tests peur/anxiété
Evitement passif/actif	Menace d'un prédateur
	Test de l'escalier
	Test de la planche à trous
	Open field

Les modèles animaux de peur et d'anxiété ayant des bases éthologiques tentent de se rapprocher des conditions naturelles sous lesquelles de tels états émotionnels existent. En utilisant des stimuli aversifs non-douloureux pour induire peur et anxiété, les tests éthologiques minimiseraient de possibles effets de motivation ou de perception qui pourraient être confondus et interférer avec des mécanismes d'apprentissage ou de mémoire, de faim ou de soif ou des mécanismes de nociception (Rodgers *et al.*, 1997). Ces modèles doivent permettre de concevoir un profil comportemental vraiment complet des interventions expérimentales. Comparés aux modèles conditionnés, les tests basés sur des données éthologiques semblent être plus proches de l'anxiété humaine. Cependant, les modèles éthologiques présentent des différences individuelles et un niveau de base comportemental variable. Néanmoins, les stimuli éthologiques sont de nature diverse.

La peur conditionnée chez l'animal requiert l'association d'un stimulus neutre avec un choc électrique. Les présentations subséquentes du stimulus vont interrompre l'activité normale de l'animal et induire un comportement d'évitement ou de défense. L'entraînement préalable des sujets pour atteindre un niveau spécifique de réponse décroît la variabilité individuelle. L'évaluation automatisée des paramètres étudiés, avec un contrôle rigoureux et des manipulations méthodologiques des variables expérimentales, facilite aussi l'utilisation de modèles conditionnés. Néanmoins, de tels tests nécessitent des efforts et du temps. La nécessité d'un certain degré de motivation (privation de nourriture ou d'eau) et l'implication de stimuli ou d'évènements douloureux perturbent souvent les résultats, aboutissant à d'autres interprétations possibles (Treit, 1985; Rodgers *et al.*, 1997). De plus, l'influence d'une expérience antérieure des drogues et souvent un faible taux de réponse basale sont des difficultés supplémentaires rencontrées dans les modèles de conflit utilisant des primates (Sepinwall *et al.*, 1978).

## **6.1 LES MODELES D'ANXIETE CHEZ LA SOURIS**

Les modèles de comportement chez le rongeur ont été optimisés pour le Rat au cours du dernier siècle. Actuellement, la Souris est de loin la plus étudiée comme organisme d'étude génétique, car sa stabulation est plus facile (beaucoup plus de souris peuvent être logées dans un espace donné), son élevage est plus rapide, les techniques de recombinaisons homologues sont maintenant standardisées pour la Souris (et généralement non disponibles pour le Rat) et son génome est caractérisé de façon plus complète. L'environnement doit répondre à ce paradoxe en essayant d'adapter à la Souris des tests développés chez le Rat, avec un succès mitigé. Quelques tests ont été facilement modifiés et validés pour la Souris tandis que d'autres restent moins fiables et moins robustes dans cette espèce. La plupart des modèles impliquent l'exposition de l'animal à des stimuli externes (par exemple signal associé avec des chocs plantaires, une forte lumière, un prédateur) ou interne (par exemple états induit par une substance /drogue) qui sont supposés être capables d'induire l'anxiété chez les animaux.

Etant donné qu'aucun de ces modèles n'implique un comportement apparenté à l'anxiété pathologique, Lister les a décrits comme des modèles animaux de l'anxiété "état". L'anxiété "état" est ce qui est vu dans une réponse par rapport au niveau de stress et à la façon dont le

stress est perçue (Belzung et Griebel, 2001). Dans de telles procédures, les sujets (animaux) vont faire l'expérience de l'anxiété à un moment particulier dans le temps et cette anxiété est augmentée par la présence de stimuli anxiogènes. Les modèles de l'anxiété "pathologique" font souvent référence aux modèles d'anxiété "trait"; l'anxiété "trait" est une caractéristique persistante et robuste de la personnalité individuelle qui reflète la façon dont on interagit avec l'environnement social et physique. Contrairement à l'anxiété "état", l'anxiété trait ne varie pas d'un moment à l'autre et est considérée comme une caractéristique durable d'un individu.

### 6.1.1 LE TEST DU LABYRINTHE EN CROIX ÉLEVÉ (EPM)

Un des tests comportementaux les plus utilisés pour la recherche dans l'anxiété et fréquemment utilisé chez la Souris est l'EPM (Lister, 1987), modèle initialement développé pour le Rat (Hendley et Mithani, 1984; Pellow *et al.*, 1985) et plus récemment, pour d'autres espèces telles le Cobaye, le Campagnol, le Hamster et la Gerbille (Hendrie *et al.*, 1994; Rex *et al.*, 1994; Yannielli *et al.*, 1996; Geoffrey *et al.*, 2002). De nombreux dérivés de l'EPM ont également été développés y compris le labyrinthe en T élevé (Viana *et al.*, 1994; Zangrossi et Graeff, 1997), le labyrinthe en forme de zéro (Shepherd *et al.*, 1994) et l'exposition à un labyrinthe élevé instable (UEEPM) (King, 1999; Jones et King, 2001; Jones *et al.*, 2002), un modèle d'anxiété extrême récemment établi chez le Rat est constitué de quatre bras ouverts oscillant dans le plan horizontal. L'EPM a été largement utilisé comme un outil d'étude des bases psychologiques et neurochimiques de l'anxiété, pour le screening de substances modulant l'anxiété ou le screening de génotypes de Souris (Hogg, 1996; Bourin, 1997; Holmes *et al.*, 2000; File, 2001; Belzung et Griebel, 2001; Carola *et al.*, 2002). L'EPM a la forme d'une croix avec deux bras ouverts qui se font face et sont séparés par un carré central et deux bras de même dimension, mais fermés par des parois. Le labyrinthe est élevé par rapport au sol de telle façon que les bras ouverts combinent des éléments non familiers, c'est-à-dire une ouverture sur le vide. L'EPM est basé sur l'aversion naturelle des rongeurs pour les espaces ouverts et utilise le conflit entre le désir d'exploration de l'animal et son aversion pour les espaces ouverts élevés. Le profil comportemental induit par l'EPM semble inclure des facteurs néophobiques et exploratoires, un conflit entre exploration et évitement des bras

ouverts qui représentent le facteur stressant. Ce modèle est donc souvent classé comme modèle comportemental non conditionnée et spontané de conflit (Wall et Messier, 2001).

Les souris provenant généralement de leur cage de maintenance montrent un comportement caractérisé par l'évitement des bras ouverts avec une nette préférence pour les bras fermés. L'ordre de préférence est les bras fermés, la plate forme centrale et puis les bras ouverts, indiquant un penchant pour les sections relativement sécurisées du labyrinthe (Espejo, 1997). Ce comportement est supprimé par les anxiolytiques et potentialisé par les substances anxiogènes. Les paramètres d'anxiété mesurés sont le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le nombre d'entrées dans les bras ouverts rapporté au nombre total d'entrées dans les bras et le temps passé sur les bras ouverts. Bien qu'une version automatisée de l'EPM existe (par exemple grâce à l'utilisation de cellules photo-électriques et d'un système vidéo) et soit utilisée maintenant dans quelques laboratoires (Dawson et Tricklebank, 1995; Cole et Rodgers, 1995; Torres et Escarabajal, 2002), la plupart des groupes de recherche observent encore le comportement de leurs animaux pendant le test. Ainsi, les différents paramètres de l'EPM sont traditionnellement comptabilisés directement pendant la durée du test ou bien à partir d'images vidéo par des observateurs entraînés.

Lister (1987) a montré que les paramètres comportementaux de l'EPM chez la Souris fournissent des données sur deux facteurs indépendants, l'un reflétant l'anxiété et l'autre l'activité motrice. Le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts et le temps passé sur les bras ouverts représentent de bons paramètres pour la mesure de l'anxiété dans ce modèle (Rodgers et Johnson, 1995). Par contre, le nombre total d'entrées, mesure initialement proposée comme mesure de l'activité de l'animal, représente une donnée contaminée et les modifications observées de ce paramètre peuvent refléter des variations soit au niveau de l'anxiété soit au niveau moteur. Des analyses plus tardives des différents paramètres ont confirmé l'analyse de ces données et il a été montré que le nombre d'entrées dans les bras fermés fournissant une meilleure mesure de l'activité motrice (Cruz *et al.*, 1994; Rodgers et Johnson, 1996). Cependant le paramètre, indicateur de l'activité locomotrice dans l'EPM, à prendre en compte reste inconnu. Quelques chercheurs utilisent donc le paramètre entrées totales comme un indicateur de l'activité locomotrice (Lister, 1987; Rodgers *et al.*, 1995; Espejo, 1997), ou comme un indicateur mixte de l'activité anxiolytique/locomotrice (Rodgers *et al.*, 1995) et les entrées dans les bras fermés comme un index d'exploration protégées (Fernandes et File, 1996). La signification des paramètres dans l'EPM est modifiée chez le Rat par le genre : pour le Rat mâle l'élément le plus fort est l'anxiété, avec une activité motrice relativement

insignifiante. Pour les femelles, la situation est inversée avec une activité motrice représentant le facteur le plus important. Ceci implique des conséquences importantes pour les expérimentations, étant donné que les femelles seraient moins sensibles aux manipulations qui modifient l'anxiété dans ce test et seraient plus sensibles à celles qui influencent l'activité motrice spontanée. Il serait important de déterminer si les différences selon le genre retrouvées chez le Rat s'appliquent aussi à la Souris, en utilisant des souris génétiquement modifiées mais où le nombre d'animaux est limité où les groupes peuvent comprendre des mâles et des femelles. Il pourrait y avoir une perte de sensibilité due aux effets génétiques.

L'EPM permet une sélection rapide des substances modulant l'anxiété et permet également l'analyse de l'implication des récepteurs mutés chez la Souris (géotypes modifiés tels CCK<sub>2</sub> KO et 5HT<sub>1A</sub> KO) sans nécessiter d'entraînement et sans impliquer des programmes complexes. Ce test offre un grand nombre d'avantages par rapport à d'autres modèles animaux de l'anxiété impliquant privation de nourriture ou d'eau, ou une administration de chocs. En effet, l'action de certaines molécules sur les phénomènes de faim ou de sensibilité à la douleur peu interférer avec les résultats expérimentaux. Malheureusement, les comportements des animaux sur le labyrinthe peuvent être influencés par des variations dans les conditions de test, ce qui peut entraîner des divergences dans les résultats incluant une large gamme d'animaux (âge, sexe, souches) et différentes procédures expérimentales (conditions d'hébergement, de préhension (« *handling* »), temps de passage, exposition préalable à d'autres tests, conditions d'éclairage, méthode de comptabilisation des paramètres, voies d'administration des substances, construction du labyrinthe lui-même) (Griebel *et al.*, 1993; Handley *et al.*, 1993; Rodgers et Cole, 1994; Hogg, 1996; Rodgers *et al.*, 1997; Van Gaalen et Steckler, 2000; Griebel *et al.*, 2000; File, 2001; Wall et Messier, 2001; Andrade *et al.*, 2003; Wahlsten *et al.*, 2003). Il est probablement exact qu'il existe de nombreuses variantes du labyrinthe dépendantes de chaque laboratoire employant ce modèle. Ainsi il est plus facile de comprendre les variations de résultats entre les laboratoires qui utilisent des procédures différentes.

Les molécules agissant sur le système sérotoninergique sont particulièrement enclines aux variations de résultats dans l'EPM ce qui peut s'expliquer par le fait que l'EPM détecte de multiples effets des substances qui interagissent avec le système 5-HT. Plusieurs groupes de chercheurs ont montré que l'utilité et la sensibilité de ce modèle pouvaient être améliorées grâce à une approche éthologique plus adaptée (Shephard *et al.*, 1994; Rodgers *et al.*, 1992; Rodgers, 1991). Très tôt, il y a eu des tentatives pour exploiter des bases de données plus

larges telles le travail de Pellow et collègues (1985) qui incorporent des mesures d'attitude, d'immobilisme et une quantification de la défécation; Moser (1989) enregistre les redressements, les tentatives d'entrée dans un bras par une posture d'étirement (« *stretched attend posture* » ou SAP) (où la souris avance en s'étirant et revient à la même place, allers-retours, les défécations et mictions. Lee et Rodgers (1990) incluent des mesures de redressements et le temps passé sur la plate-forme. Rodgers et Johnson (1995) ont développé et redéfini une version « éthologique » du labyrinthe chez la Souris qui intègre des postures comportementales spécifiques (par exemple: l'estimation du risque (*risk assessment*), le plongeon de la tête (« *head dipping* ») et le SAP) et les mesures spatio-temporelles conventionnelles d'évitement des bras ouverts. Cependant, au lieu d'éliminer les problèmes rencontrés avec ce modèle, le nombre croissant de paramètres comportementaux pris en compte dans l'EPM peut conduire à la confusion et entraîne des difficultés pour interpréter et comparer les résultats entre les laboratoires (Wall et Meisser, 2000).

Bien que de premières données aient suggéré très tôt une bonne stabilité pour les procédures de test-retest (Pellow *et al.*, 1985; Lister, 1987; File *et al.*, 1990), une littérature importante indique maintenant qu'une seule exposition préalable au labyrinthe induit une augmentation de l'évitement des bras ouverts dans les tests suivants (Lee et Rodgers 1990; Sherpherd *et al.*, 1992; Rodgers et Cole 1993; Treit *et al.*, 1993; Dawson *et al.*, 1994; Rodgers *et al.*, 1992; 1996; 1997; Fernandes et Dossier, 1996; Espejo, 1997; Flaherty *et al.*, 1998; Griebel *et al.*, 1998; Holmes et Rodgers 1998) indiquant ainsi une augmentation du niveau d'anxiété. L'efficacité anxiolytique des BDZs est fortement réduite voire abolie par une exposition préalable au test sans administration de substance (Lister, 1987; File, 1990; Rodgers *et al.*, 1992; Rodgers et Berger, 1993; Holmes et Rodgers, 1998). Ajouté à ces observations, l'exposition préalable au test semble altérer fondamentalement la nature de la future réponse émotionnelle au labyrinthe. Plus spécifiquement, il existe deux états d'anxiété distincts générés chacun par les deux expositions au test (File, 1993 ; File et Zangrossi; 1993; Fernandes et File, 1996; Flaherty *et al.*, 1998; Holmes et Rodgers, 1998; Andreatini et Bacellar, 2000). Il apparaît que c'est l'aspect ouvert du bras qui serait le facteur le plus important contrôlant le comportement lors de la première exposition (Treit *et al.*, 1993), alors que les redressements sont l'aspect le plus important lors de la deuxième exposition (Fernandes et File, 1996). Cela a deux implications pour la recherche. En premier lieu, cela veut dire que le même modèle animal peut être utilisé pour l'étude des modifications comportementales dans deux états différents de l'anxiété et qu'il est possible qu'une modification comportementale puisse être détectée dans l'un et non dans l'autre.

Deuxièmement, cela veut aussi dire qu'il faut faire attention si les souris subissent seulement un retest sans que les substances étudiées aient été évaluées dans un test simple sur des souris naïves.

### 6.1.2 LE TEST DE LA DOUBLE ENCEINTE ILLUMINEE (LIGHT/DARK PARADIGM, L/D)

Le test d'exploration de la double enceinte illuminée est un autre test communément utilisé chez les rongeurs comme modèle animal de l'anxiété (Hascoët *et al.*, 2001; Bourin et Hascoët, 2003). Imaginé par Crawley et collègues il y a 20 ans (Crawley, 1981; Crawley et Goodwin, 1994), ce test est basé sur l'aversion innée des rongeurs pour les lieux fortement éclairés et sur leur comportement spontané d'exploration en réponse à un stress léger, c'est-à-dire un nouvel environnement et la lumière. Ce modèle autorise les souris à explorer librement deux compartiments qui varient dans la taille (2/1), la couleur (blanche/noire) et l'éclairage (fort/atténué). Les souris témoins placées dans le compartiment éclairé se déplacent rapidement vers le compartiment sombre. Après l'administration d'un traitement anxiolytique (BDZ), l'apparente appréhension de rester ou de se déplacer dans le compartiment éclairé est abolie. Depuis lors, le test L/D a été largement utilisé pour étudier les anxiolytiques chez la Souris (Costall *et al.*, 1989; Kilfoil *et al.*, 1989; Onaivi et Martin, 1989; Young et Johnson, 1991; Sanchez, 1995), a été étendu au Rat (Pich et Samanin, 1986; Sanchez, 1996; Timothy *et al.*, 1999) et a été sujet à diverses modifications. Les dimensions de la boîte et des compartiments ont été modifiés (Young et Johnson, 1991; Gao et Cutler, 1992; Imizaumi *et al.*, 1994). Dans d'autres variantes, un tunnel reliant les deux compartiments a été ajouté (Belzung *et al.*, 1987; De Angelis, 1992) ou la forme de l'appareil a été transformée en un couloir dans lequel se déplace les animaux (Shimada *et al.*, 1995).

Parallèlement à ces développements, des indices supplémentaires d'activité anxiolytique ont été retenus tels l'activité comportementale relative par rapport au temps passé dans chaque compartiment (Costall *et al.*, 1989; Young et Johnson, 1991; Sanchez, 1995; Hascoët et Bourin, 1998). Cinq paramètres principaux sont disponibles pour mesurer le profil anxiolytique des substances étudiées : le temps de latence pour le premier passage du compartiment éclairé vers le sombre, le nombre de transitions entre les deux compartiments, les mouvements dans chaque compartiment et le temps passé dans chaque compartiment. Les

redressements et les activités de toilettage sont parfois mesurés. Griebel et collègues (1997) ont introduit le paramètre "tentatives d'entrées dans le compartiment clair suivies par les réponses d'évitement" qui inclut les SAPs. Les BZDs diminuent le nombre de tentatives d'entrée dans la partie aversive, car les souris entrent directement dans le compartiment éclairé sans hésitation, ce qui reflète un profil indicatif de l'activité anxiolytique (Griebel *et al.*, 1996; 1997). Un autre paramètre suggéré par Lapin (1999) comme un index de l'effet anxiogène est la tendance le comportement des souris à se pencher et à jeter des coups d'œil furtifs hors du compartiment sombre. La diminution de ce comportement semble être un effet constant des substances anxiogènes. Cependant, ce comportement est invariablement ignoré au profit d'un simple index spatio-temporel. La mesure la plus constante et la plus utilisée pour étudier l'effet de type anxiolytique est le temps passé dans le compartiment illuminé, ce paramètre fournissant la réponse dose-effet la plus régulière avec diverses substances (Hascoët et Bourin, 1998).

Il existe de nombreuses expérimentations non génétiques et non pharmacologiques utilisées pour étudier le niveau général de stress de l'animal, qui lorsqu'elles sont exécutées avant le test ont des effets profonds sur le comportement dans le L/D modèle. Une exposition préalable des souris au test de l'EPM supprime la réponse anxiolytique du diazépam dans le modèle de L/D (Rodgers et Sherpers, 1993) alors que le stress induit par le test de suspension par la queue peut augmenter la sensibilité de la réponse de type anxiolytique (Sánchez, 1997). Le test de la nage forcée supprime le comportement général et augmente l'effet désinhibiteur du diazépam dans les deux compartiments alors que des chocs électriques plantaires juste avant le test réduisent significativement l'activité dans le compartiment sombre sans altérer le comportement dans le compartiment éclairé. L'exposition de souris CD-1 à l'odeur d'un prédateur (mimée par la 2,5-dihydro-2,4,5-trimethylthiazoline ou TMT) ou une odeur témoin (acide butyrique ou AB) induit une anxiété dans le test de la L/D par rapport aux souris témoins. Les souris exposées soit à la TMT soit à l'AB mettent plus de temps à entrer à nouveau dans la partie éclairée et passent aussi moins de temps dans ce compartiment par rapport aux souris témoins (Hebb *et al.*, 2002). Certaines données indiquent qu'une expérience préalable au test compromet sérieusement l'efficacité anxiolytique du chlordiazépoxyde (CDP) dans le test de la L/D chez la Souris sans altérer considérablement le comportement basal (Holmes *et al.*, 2001). Le choix de la souche et de l'âge de l'animal est également un facteur important. Les études menées par Hascoët et collègues (Hascoët et Bourin, 1998; Hascoët *et al.*, 1999) indiquent une préférence pour la souche de Souris Swiss âgées de 4 semaines, un effet âge ayant été observé.

### 6.1.3 LE TEST DES QUATRE PLAQUES (FOUR PLATES TEST, FPT)

Le test des quatre plaques proposé par Boissier et confrères, (1968) est basé sur la suppression d'un comportement simple et inné chez la Souris c'est-à-dire l'exploration d'un nouvel environnement. L'appareil consiste en quatre plaques de métal rectangulaires identiques reliées entre elles et formant ainsi le sol de la cage. Le comportement exploratoire est supprimé par la délivrance d'un faible choc électrique plantaire. Chaque fois que la Souris se déplace d'une plaque à l'autre par l'expérimentateur qui électrifie le sol entier, provoquant une réaction rapide de l'animal. Les BDZs augmentent le nombre de passages punis accepté par l'animal (Bourin *et al.*, 1992). Avant que toute conclusion ne soit tirée des résultats de ce test pour une substance étudiée, il est nécessaire de vérifier que cette substance n'a pas d'effet analgésique. Cela est facilement vérifiable grâce à l'utilisation du test de la plaque chauffante avec la morphine comme substance de référence.

Ce modèle n'est pas utilisé communément dans d'autres laboratoires et la comparaison est de ce fait difficile à formuler. De plus, les facteurs pouvant influencer le comportement des souris dans ce test n'ont pas été profondément étudiés. Cependant, son succès dans notre laboratoire et la démonstration d'un effet de type anxiolytique pour des antidépresseurs dans ce modèle (par rapport à beaucoup de modèles traditionnels utilisés) accentue la validité de ce modèle (Hascoët *et al.*, 2000a). Notre laboratoire a rapporté également qu'une exposition unique préalable d'une souris non traitée au test des quatre plaques réduit les réponses punies lors d'un re-test à des intervalles qui vont de 24 h à 42 jours (Hascoët *et al.*, 1997). En outre, l'expérience préalable atténue également la réponse aux anxiolytiques, diazépam et lorazépam, de façon semblable à celle observée dans l'EPM et la L/D.

A l'heure actuelle, le FPT est de plus en plus utilisé, pour la détection de l'effet anxiolytique potentiel de nouveaux médicaments (Wesolowska *et al.*, 2003 ; Griebel *et al.*, 2002 ; Tatarczynska *et al.*, 2001).

Pour ma thèse, ces trois modèles d'anxiété ont été utilisés chez de la Souris. L'EPM et le L/D reposent sur le comportement spontané et par conséquent, les animaux n'ont pas besoin d'entraînement. Ces modèles n'impliquent pas de stimulation nociceptive, de privation de nourriture ou de longues séances d'entraînement n'aboutissant qu'à des variables déconcertantes. De plus, ils permettent le dépistage d'effets fiable d'anxiolytiques aussi bien que d'effets anxiogènes et ont été validés au niveau comportemental et physiologique. Le modèle de la L/D est considéré comme étant plus éthologique que l'EPM avec moins de stimuli aversifs. Le FPT diffère considérablement des deux autres modèles car il implique une réponse punie. Il est simple à utiliser et n'exige pas d'entraînement préalable de l'animal. L'utilisation de ces trois tests peut donner de meilleures indications quant au rôle du sous type de récepteur 5-HT<sub>2</sub> impliqué dans l'anxiété et produire de nombreuses informations supplémentaires pour l'analyse des effets des différents ligands utilisés.

## 7 SYSTEME SEROTONINERGIQUE ET ANXIETE

La plupart des travaux effectués dans la neurochimie de l'anxiété se sont focalisés sur les amines monoaminergiques 5-HT et NA, sur le complexe récepteur GABA-benzodiazépine (BDZ) et sur différents composés sans lien de parenté (tels la CCK, le lactate de sodium, la caféine). L'intérêt porté aux systèmes GABAergique, 5-HTergique et NAergique provient de l'efficacité clinique des substances agissant par leur intermédiaire dans le traitement des différents troubles anxieux ainsi que des études impliquant leurs agonistes et antagonistes dans l'induction et la prévention de l'anxiété.

La sérotonine a depuis longtemps été impliquée dans la neurochimie de l'anxiété, mais son intérêt quelle suscite a considérablement augmenté depuis les dix dernières années pour diverses raisons: l'introduction, au niveau clinique, d'un anxiolytique non benzodiazépinique, la BUS (Traber et Glaser, 1987; Eison, 1989) et l'utilisation avec succès des antidépresseurs, en particulier les IRSS dans le traitement des troubles anxieux. (Bourin et Lambert, 2002; Nemeroff, 2003; Ables et Baughman, 2003; Vaswani *et al.*, 2003).

Le développement de ligands spécifiques pour les récepteurs 5-HT a permis la visualisation et l'étude de la multiplicité des récepteurs 5-HT et de leur rôle fonctionnel dans la maladie (Lucki, 1996; Passchier et Van Waarde, 2001). De plus, l'utilisation de techniques de déplétion par le tryptophane chez l'Homme (Bell *et al.*, 2001) ainsi que des manipulations moléculaires (Murphy *et al.*, 1999; Zhuang *et al.*, 1999) et la microdialyse chez l'animal (Evrard *et al.*, 1996), permettent une estimation plus rigoureuse de l'intégralité du système sérotoninergique dans le SNC.

L'hypothèse originelle quant au rôle de la sérotonine dans la genèse de l'anxiété provient d'études de conditionnement opérant utilisant des antagonistes sérotoninergiques (Robichaud et Sledge, 1969) et de l'observation de l'association entre une réduction du "turnover" de la 5-HT et les effets anxiolytiques des benzodiazépines (Goldberg *et al.*, 1967; Wise *et al.*, 1972). Ces études permettent de conclure qu'une réduction de la neurotransmission sérotoninergique résulterait en un effet de type anxiolytique, alors qu'une augmentation de l'activité de ce système induirait un effet anxiogène (Iversen, 1984; Chopin et Briley, 1987; Griebel, 1995).

L'inhibition des récepteurs post synaptiques 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub>, a depuis, grandement étayé cette hypothèse (Dourish *et al.*, 1986; Costall et Naylor, 1992; Kennett, 1993; Handley, 1995; McCreary *et al.*, 1996).

Cependant les effets comportementaux de substances modifiant l'activité du système sérotoninergique central sont souvent variables et les procédures qui augmentent cette transmission induisent des résultats contradictoires. Le mCPP, un agoniste sérotoninergique provoque des effets anxiogènes chez les patients souffrant des troubles paniques (Charney *et al.*, 1987), de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Zohar *et al.*, 1987) et d'anxiété généralisée (Germine *et al.*, 1992), ainsi que chez les sujets sains, à de fortes doses (Charney *et al.*, 1987). La fenfluramine, une substance qui libère de la sérotonine, est également anxiogène dans les troubles paniques (Targum, 1990; Tancer *et al.*, 1994 -95). D'autre part, il semblerait que les IRSS exercent leur activité en augmentant la disponibilité du neurotransmetteur dans la synapse. Le L-tryptophane et le 5-HTP, les précurseurs de la 5-HT, sont soit sédatifs, soit anxiolytiques, soit n'exercent aucun effet sur l'anxiété (Westenberg et Den Boer, 1989; Van Vliet *et al.*, 1996). Toutes ces données ne sont donc pas prises en compte par l'hypothèse classique et on ne sait toujours pas si l'anxiété résulte d'une activité sérotoninergique déficiente ou excessive.

Une autre hypothèse reliant la 5HT et l'anxiété accentue l'association entre une faible quantité de 5-HT et avec une hypersensibilité à des signaux environnementaux, notamment une augmentation de la sensibilité à une menace (Handley, 1995). Soubrié (1986) suggère qu'une baisse de la transmission sérotoninergique mène à une incapacité à adopter une attitude passive, d'attente, ou à accepter des situations qui nécessitent ou qui créent de fortes tendances inhibitrices.

Rassembler toutes ces informations dans une théorie cohérente présente plusieurs problèmes. Il est désormais accepté que voire l'anxiété soit secondaire à une activité sérotoninergique excessive ou diminuée à l'interaction entre plusieurs structures cérébrales. Ces modèles théoriques placent moins l'accent sur des niveaux globaux, mais analysent les différents circuit neuronaux sérotoninergiques et les différents récepteurs modulant divers aspects de l'anxiété (Deakin et Graeff, 1991; Graeff *et al.*, 1993; Graeff et Deakin, 1996; Graeff, 1998, Deakin, 1998). La libération de 5-HT à partir des nerfs terminaux du DRN est supposée augmenter l'anxiété apprise dans l'amygdale, alors que la 5-HT libérée à partir des terminaisons nerveuses du DRN innervant la DPAG inhiberait la peur non conditionnée. En effet l'amygdale serait principalement responsable de la peur conditionnée (évitement). Un dysfonctionnement de ces mécanismes résulterait en l'anxiété « trait » chez l'Homme, ou plus communément anxiété généralisée. Au contraire, la DPAG organiserait la réponse aux stimuli non conditionnés aversifs. Cliniquement, son dysfonctionnement entraînerait des troubles paniques. La réponse de ces deux systèmes à des modifications de la disponibilité de 5-HT est

assez différente. Ainsi, l'augmentation de la 5-HT au niveau de la DPAG inhiberait la panique alors qu'au niveau de l'amygdale elle serait anxiogène (Graeff, 1996).

Le modèle de Deakin et Graeff est étayé d'une fait, par des expérimentations montrant que la fenfluramine et le mCPP, deux agonistes sérotoninergiques, augmentent la conductance de la peau dans un test de stimulus aversif conditionné (son bruyant) chez le volontaire sain. D'autre part, un antagoniste (la ritansérine) induit exactement l'effet opposé (Graeff *et al.*, 1996; 1997; Guimaraes *et al.*, 1997). La microinjection d'un antagoniste 5-HT dans l'amygdale basolatérale induit dans le test de Vogel le comportement supprimé par une punition sous forme de choc électrique (Petersen et Scheel-Krüger, 1984). La microinjection de 8-OH-DPAT dans la même région de l'amygdale diminue le nombre d'appuis punis sur un levier dans une version modifiée du test de Geller-Seifter (Hodges *et al.*, 1987). L'évidence de la participation de la DPAG dans le trouble panique provient d'études chez l'Homme et chez l'animal. La stimulation électrique de la DPAG chez l'animal de laboratoire induit une réaction de défense, c'est-à-dire une fuite vigoureuse ou une agression défensive (Hunsperger, 1956) et induit des symptômes paniques chez les malades de neurochirurgie (Nashold *et al.*, 1974; Amano *et al.*, 1978). Les différentes façons d'augmenter l'activité sérotoninergique dans la DPAG induisent toutes un effet anti-aversif (stimulation électrique du DRN, Kiser *et al.*, 1980), alors qu'une déplétion en 5-HT (para-chloro-phenylalanine; PCPA, Kiser *et al.*, 1978) induit un comportement de fuite chez l'animal consécutif à une stimulation électrique de la DPAG. On ne sait toujours pas avec certitude si ces différents systèmes anatomiques sont dus à différents sous types de récepteurs 5-HT, ce qui rendrait possible des manipulations pharmacologiques. La plupart des recherches dans ce domaine ont été, jusqu'à présent, réalisées grâce à l'utilisation de modèles animaux (Beckett *et al.*, 1992; Beckett et Marsden, 1997; Jenck *et al.*, 1998) et il existe toujours quelques controverses, car les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>1</sub>, facilitent ou inhibent selon le mode d'administration, l'aversion créée par la stimulation de la PAG (Jenck *et al.*, 1989a, b; Nogueira et Graeff, 1995).

Finalement, les preuves en faveur d'implication et la signification de processus moléculaires et génétiques dans la régulation centrale du système sérotoninergique dans l'anxiété commencent à apparaître. Un polymorphisme du gène codant pour le SERT a été associé avec des traits de personnalité anxieuse (Lesch et Mossner, 1998; Katsuragi *et al.*, 1999; Melke *et al.*, 2001). Les avancées en neuroimagerie vont permettre de délimiter les voies physiopathologiques de la peur chez des sujets souffrant de troubles anxieux *in vivo* et éclairer l'homologie proposée avec les modèles précliniques. Il reste à clarifier le rôle et les

modulations induites par les différents sous types de récepteurs 5-HT, à un niveau expérimental plus basal, par administration aiguë et chronique de ligands sérotoninergiques.

## 7.1 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>1A</sub>

Le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> a été impliqué dans les troubles anxieux. Les molécules de la famille des azapirones (BUS, gépirone, ipsapirone, tandospirone, zalospirone) sont des agonistes partiels des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (Traber et Glaser, 1987) et la BUS est la seule substance non benzodiazépinique à être commercialisée pour le traitement de l'anxiété généralisée dans plusieurs pays (Bourin and Lambert, 2002; Rickels *et al.*, 2003). Cependant, la BUS possède un long délai d'action et ne semble pas être efficace dans tous troubles anxieux, notamment le trouble panique (Rickels *et al.*, 2003). Les autres agonistes 5-HT<sub>1A</sub> tels que l'ipsapirone, la gépirone, la tandospirone et le flésinoxan possèdent tous des propriétés anxiolytiques, mais les doses journalières requises pour cette activité produisent aussi un nombre inacceptable d'effets secondaires (Cutler *et al.*, 1993; Rickels *et al.*, 1997).

Il a été proposé que les agonistes partiels du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> puissent réduire l'anxiété par une activité agoniste au niveau des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub>, une activité antagoniste au niveau des récepteurs post synaptiques ou par une combinaison des deux mécanismes (Cao et Rodgers, 1997). La participation du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> dans la modulation des comportements anxieux est étayée par des études récentes utilisant des souris KO 5-HT<sub>1A</sub> qui ont montré une augmentation de leur comportement anxieux dans plusieurs modèles animaux (Heisler *et al.*, 1998; Parks *et al.*, 1998; Ramboz *et al.*, 1998; Toth, 2003).

Les effets des ligands sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sur le comportement animal ont été largement étudiés (Olivier *et al.*, 1999; Prut et Belzung, 2003; File et Seth, 2003; Bourin et Hascoët, 2003; Milland et Brocco, 2003; Blanchard *et al.*, 2003; Sanchez, 2003; De Boer et Koolhaas, 2003). L'administration d'agonistes partiels 5-HT<sub>1A</sub> (BUS, ipsapirone, gépirone) et à un certain degré, d'agonistes complets des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (par exemple le 8-OHDPAT, le flésinoxan) résulte en un effet de type anxiolytique (Hascoët *et al.*, 1994; Hascoët et Bourin, 1998; Beneytez *et al.*, 1998). Certains auteurs ont prédit des propriétés de type anxiolytique pour des antagonistes du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> tels que le WAY 100135 (Fletcher *et al.*, 1993), mais ces derniers ont montré des effets quelque peu variables dans les modèles animaux. Des effets de type anxiolytique des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> ont été

rapportés dans le test de la L/D chez la Souris (Bill et Fletcher, 1994), l'EPM (Rodgers et Cao, 1994 ; Cao et Rodgers, 1997 ; 1998). Cependant, des résultats négatifs ont également été rapportés dans le test L/D: (Lopez-Rubalcava *et al.*, 1992) et dans l'épreuve de Vogel, (prise de boisson punie) (Vanover *et al.*, 1999; Griebel *et al.*, 2000). Ces résultats contradictoires ont été reliés soit à une stimulation pré- ou postsynaptique, soit à une localisation anatomique différente de ces récepteurs, soit au modèle animal utilisé (Gonzalez *et al.*, 1996; File *et al.*, 1996).

## 7.2 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>3</sub>

L'identification des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (Fozard *et al.*, 1978; 1979) a été rapidement suivie par la synthèse d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (par exemple l'ondansetron, le zacopride, le zatoksetron) et leur évaluation dans plusieurs modèles animaux de l'anxiété (Costall et Naylor, 1992; Olivier *et al.*, 2000). Les résultats les moins équivoques (propriétés de type anxiolytique) des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> ont été découverts dans le test de la L/D chez la Souris (Costall *et al.*, 1987a; 1990; 1993; Kilfoil *et al.*, 1989; Onaivi et Martin, 1989; Bill *et al.*, 1992; Middlefoel *et al.*, 1996a, b). Des résultats similaires ont été rapportés dans le test d'interaction sociale (Jones *et al.*, 1988; Piper *et al.*, 1988; Kennett *et al.*, 1990; Dunn *et al.*, 1991) avec cependant quelques résultats négatifs pour certains composés comme le zacopride (File et Johnston, 1989; Barnes *et al.*, 1990), résultats pouvant cependant être expliqués selon l'isomère employé. En effet, le S (-) zacopride se comporte comme un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> chez le Furet, alors que l'isomère R(+)- se comporte comme un antagoniste (Middlefell *et al.*, 1990). Peu de groupes de recherche ont examiné les effets des agonistes, mais une étude suggère que le métachlorophénylbiguanide (mCPBG) puisse induire des effets anxiogènes dans le test de l'interaction sociale quand le niveau basal d'anxiété n'est pas trop élevé. Quelques effets positifs ont été rapportés pour les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dans le test de l'EPM (Costall *et al.*, 1989a, b; 1993; Dunn *et al.*, 1991; Silvestre *et al.*, 1996; Zhang *et al.*, 2001), cependant, des résultats négatifs, voire aucun effet, ont également été rapportés (Piper *et al.*, 1988; File et Johnson, 1989; Kshama *et al.*, 1990; Borsini *et al.*, 1993 ; Rodgers *et al.*, 1995). Les antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub> n'ont que très peu d'effets, voire aucun, dans les tests employant des procédures de conflit (Jones *et al.*, 1988; Piper *et*

*al.*, 1988; Dunn *et al.*, 1990; Higgins *et al.*, 1991; Borsini *et al.*, 1993; Cervo et Samanin, 1995).

Plusieurs antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, surtout l'ondansétron, ont ensuite été étudiés en clinique comme outil thérapeutique contre les troubles anxieux. L'intérêt de ce récepteur a diminué devant des résultats cliniques décevants (Schneier *et al.*, 1996; Broocks *et al.*, 1997; Freeman *et al.*, 1997; McCann *et al.*, 1997; Romach *et al.*, 1998). Néanmoins il a été suggéré que des molécules possédant des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, conjointement avec, une affinité pour d'autres récepteurs, ou un autre mécanisme d'action (tel que l'inhibition de la recapture) puissent être bénéfiques dans l'anxiété (Alvarez-Guerra *et al.*, 2000; Eguchi *et al.*, 2001), proposant ainsi une nouvelle voie de recherche.

Deux sous-classes du récepteur 5-HT<sub>3</sub> ont été identifiées: les sous récepteurs 5-HT<sub>3A</sub> (Maricq *et al.*, 1991) et 5-HT<sub>3B</sub> (Davies *et al.*, 1999). Ces récepteurs n'ont pas été beaucoup étudiés dans les troubles anxieux. Un comportement de type anxiolytique a été mesuré chez la Souris mutante dont le sous type de récepteur 5-HT<sub>3A</sub> est manquant. Une réduction du comportement de type anxiolytique a été observée dans le test de la L/D chez la Souris (corrélant ainsi les résultats obtenus avec les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>). Les Souris KO 5-HT<sub>3A</sub> ont passé plus de temps dans le compartiment clair par rapport aux animaux témoins. Dans le test de l'EPM, le nombre d'entrées dans les bras ouverts a été également augmenté chez les Souris KO 5-HT<sub>3A</sub> (Kelley *et al.*, 2003). Ces résultats suggèrent que le récepteur 5-HT<sub>3A</sub> puisse être impliqué dans les troubles anxieux. Le développement de ligands spécifiques pourra sans doute permettre de vérifier cette hypothèse.

## 8 RECEPTEURS 5-HT<sub>2</sub> ET ANXIÉTÉ

Un dysfonctionnement sérotonergique a été impliqué dans les différentes pathologies neuropsychiatriques, mais les efforts entrepris pour développer des substances pharmacologiques plus spécifiques ont été gênés par la complexité de ce système au niveau des récepteurs. L'identification et la caractérisation des multiples sites de liaison sérotoninergiques au niveau du tissu cérébral ainsi que la synthèse de ligands sélectifs pour ces récepteurs furent le point de départ, vers les années 80, de nombreuses études visant les effets comportementaux de substances agissant sur le système sérotoninergique dans des modèles animaux de l'anxiété (Griebel, 1995). L'augmentation de la connaissance de la pharmacologie des récepteurs 5-HT et la disponibilité croissante d'agonistes et antagonistes sélectifs de ces récepteurs ont permis une caractérisation plus détaillée du lien existant entre le système sérotoninergique et l'anxiété.

Les premiers résultats utilisant des antagonistes des récepteurs 5-HT corroborent l'hypothèse selon laquelle une diminution de la transmission sérotoninergique est impliquée dans l'effet des nouveaux anxiolytiques non benzodiazépiniques. De nombreux antagonistes 5-HT<sub>2</sub> ont donc été testés dans plusieurs modèles expérimentaux de l'anxiété chez l'Homme et chez l'animal. Une brève revue historique, avec l'aide d'un tableau synoptique résumant les résultats obtenus avec des ligands des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (utilisés dans cette thèse) étudiés dans les modèles animaux de l'anxiété, va permettre d'introduire ce travail

**(Tableaux 6).**

**Ces tableaux sont accessibles sur la version papier de la thèse.**

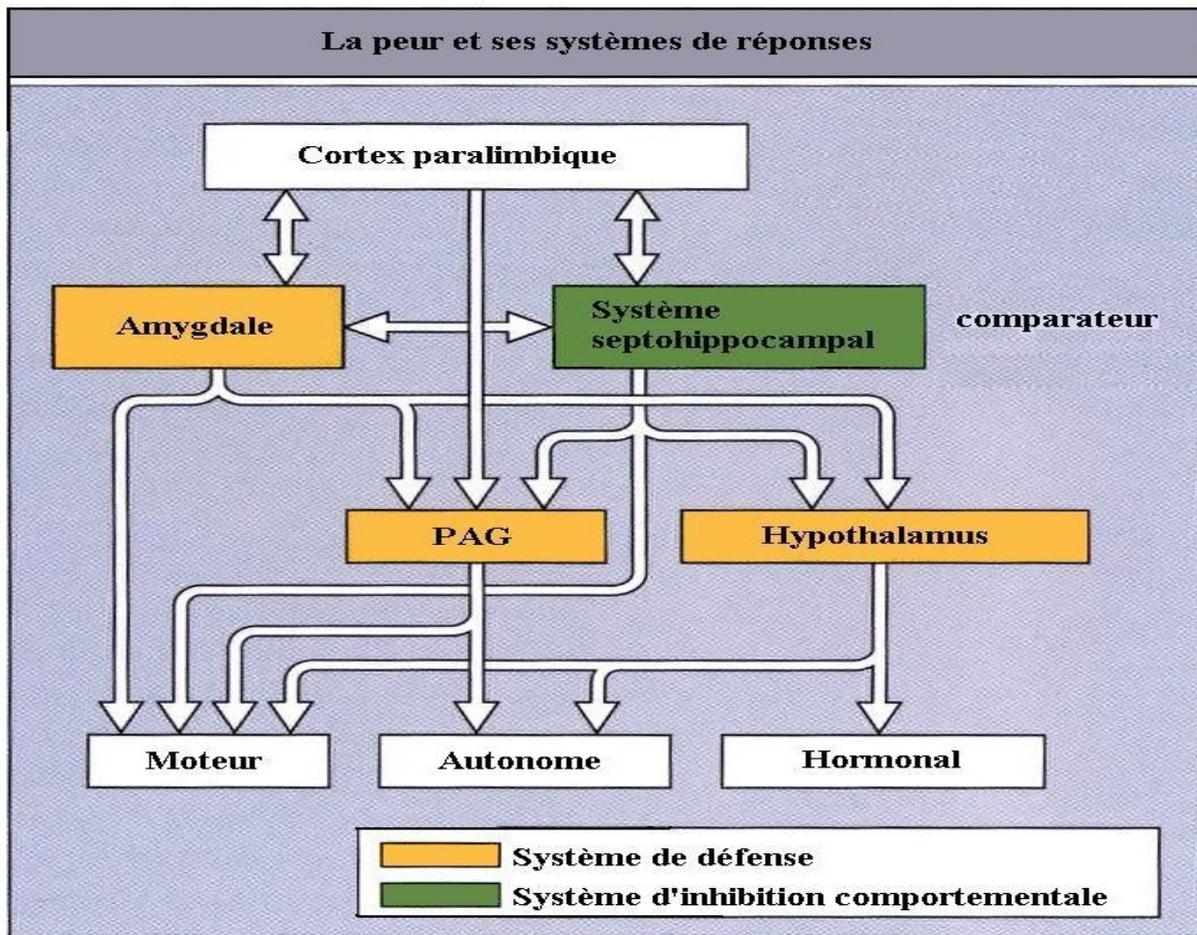
La localisation cérébrale prédominante dans les régions limbiques et corticales (particulièrement dans le cortex frontal) des trois sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, est en accord avec leur implication possible dans l'anxiété (par exemple: l'hippocampe, l'hypothalamus, l'amygdale et la PAG (Pompeiano *et al.*, 1994).

## 8.1 NEUROANATOMIE DE L'ANXIÉTÉ

Il existe quelques rares études chez l'Homme étudiant les substrats neuroanatomiques centraux impliqués dans l'anxiété, à la raison de questions méthodologiques évidentes. Cependant, certaines régions ont été impliquées dans la genèse des troubles anxieux. La détermination de la neuroanatomie de l'anxiété provient d'études expérimentales animales (comprenant également des études de stimulations et d'ablations) ainsi que chez l'Homme d'études d'imagerie anatomique par la technique de résonance magnétique nucléaire (IRM) et d'imagerie fonctionnelle (par tomographie d'émission de positon [PET]/tomographie d'émission monophotonique informatisée [SPECT]). Il est devenu plus clair qu'il ne fallait pas raisonner en sites anatomiques distincts mais en circuits neuronaux qui sous tendent les différents types d'anxiété.

Il existe deux concepts en ce qui concerne l'anatomie fonctionnelle de l'anxiété (Graeff, 1990). Le premier implique un système de défense directement dirigé vers des réponses immédiates à des menaces externes (par exemple un prédateur) et des menaces internes (par exemple la suffocation), vaguement analogue à un système de fuite/ attaque (attaques de panique) et un système d'inhibition comportementale (Gray, 1988), assurant la suppression de la réponse qui peut augmenter le danger. Le deuxième concept implique l'organisation d'un système complexe à plusieurs niveaux pour analyser différentes demandes de traitement de l'information. L'amygdale et le système septo-hippocampal (niveaux intermédiaires) peuvent médier des processus plus automatiques et exercer un contrôle sur des régions inférieures tels que l'hypothalamus, le LC ou la PAG, alors que les régions corticales supérieures (cortex paralimbique) seraient impliquées dans des situations impliquant une composante plus cognitive (Coupland et Nutt, 1997; Sandford *et al.*, 2000). Chaque système a la capacité d'interagir avec celui qui est situé en dessous (Figure 4).

### Figure 4 : Neuroanatomie d'anxiété



*D'après Dinan, 1997*

L'amygdale possède de nombreuses connexions avec le cortex, le thalamus, d'autres structures limbiques et le LC, se projetant vers le striatum, le mésencéphale et le tronc cérébral pour contrôler des réponses à des stimuli aversifs. Des lésions étendues et des études neurochimiques impliquent l'amygdale dans l'expression, le conditionnement (un centre d'apprentissage des nouvelles peurs) et l'extinction de la peur (Davis, 1992; LeDoux, 1992; 1996; Bar et LeDoux, 1996). L'amygdale reçoit des informations sensorielles hautement développées de toutes sortes par ses noyaux latéraux et basolatéraux. A leur tour, ces noyaux se projettent vers le noyau central de l'amygdale qui se projete ensuite dans toute une variété de régions cibles hypothalamiques et du tronc cérébral lesquelles médient directement les signes spécifiques de peur et d'inquiétude. (Le Doux *et al.*, 1990; Coplan et Lydiard, 1998; Davis, 1998; Gorman *et al.*, 2000). Une fois activé, le noyau central de l'amygdale va jouer un rôle central dans l'intégration des réponses apparentées à la peur à travers différentes efférences qui incluent:

⇒ activation de la PAG responsable de réponses comportementales supplémentaires, y compris un comportement de défense et d'immobilisation (De Oca *et al.*, 1998)

- ⇒ activation des cellules noradrénergiques au niveau du LC qui contribuent à une augmentation de la pression sanguine, du rythme cardiaque, et de la réponse comportementale à la peur (Cedarbaum et Aghajanian, 1978),
- ⇒ activation de l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénergique (HPA) grâce à des efférences directes du noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus et une stimulation indirecte à travers le "bed nucleus" de la strie terminale (BNST) (Dunn et Whitener, 1986),
- ⇒ activation de la réponse cardiorespiratoire et gastro-intestinale grâce à la stimulation du noyau parabrachial (PBN) (Price et Amaral, 1981; Takeuchi *et al.*, 1982; Jia *et al.*, 1994) et du noyau moteur dorsal du vague (NMDV) (Davis, 1998; Le Doux, 1998).

L'hippocampe a été identifié comme faisant partie d'un système de comparaison qui détecte si une menace ou son contexte est familier, exigeant une réponse autonome conditionnelle ou originale et à partir de là, un processus d'ordre plus élevé (Gray, 1982). Le septum, le cingulate postérieur et les noyaux thalamiques apparentés ont aussi été impliqués dans ces systèmes (Gabriel, 1993). Différents aspects de l'inhibition comportementale peuvent impliquer des régions différentes. Le septum médian ou l'hippocampe dorsal peuvent être impliqués dans le comportement d'évitement, ceci explique que des lésions de ces régions libèrent ce comportement dans les tâches conditionnées. Le septum latéral et l'hippocampe dorsal peuvent traiter les signaux de sécurité qui sont des signaux liés à l'environnement indiquant une diminution du danger et permettant l'approche (Handley, 1995). Ces résultats expérimentaux sont étayés par des études d'imagerie par résonance magnétique montrant des anomalies du lobe temporal (surtout les régions parahippocampales droites), chez des malades souffrant de troubles paniques (Fontane *et al.*, 1990). Chez l'animal, un stress constant provoque une dégénérescence au niveau de l'hippocampe par l'intermédiaire d'un taux élevé chronique de glucocorticoïdes (McEwen and Sapolsky, 1995; Sapolsky, 1996). Un fonctionnement altéré de cette région et a des répercussions sur le conditionnement aux signaux de l'environnement (Kim et Fanselow, 1992; Phillips et LeDoux, 1992). Des études menées sur des vétérans du Vietnam souffrant d'état de stress post-traumatique (PTSD) ont montré une réduction de 8% du volume de l'hippocampe. Ceci fait naître l'idée intéressante que de hauts niveaux d'anxiété pourraient induire des dégâts structurels, ou réciproquement (Bremmer *et al.*, 1995).

Le cortex paralimbique (orbitofrontal, insulaire, temporal antérieur, cingulaire antérieur) relie les aires d'associations sensorielles, pré-motrices et exécutives avec les systèmes de défense et d'inhibition comportementale, médiant des influences émotives sur le processus cognitif et des

réponses plus exigeantes. Les malades ayant des lésions au niveau des aires du cortex paralimbique présente une anxiété diminuée (Coupland et Nutt, 1997).

Les régions du tronc cérébral sont responsables de la corrélation physiologique entre anxiété, peur et panique. Deakin et Graeff, (1991) ont suggérés que la PAG est la site principal de la coordination de la réponse défense/fuite aux stimuli aversifs inconditionnés. La PAG reçoit des afférences descendantes du cortex paralimbique et du système limbique, ainsi que des afférences ascendantes de structures sensorielles profondes. La stimulation du PAG ventrolatéral provoque l'immobilisation, une hypotension, une bradycardie, une analgésie et une adaptation à une blessure profonde. La stimulation de la PAG latérale au niveau caudal induit un comportement de fuite et au niveau rostral de la peur, accompagnée de tachycardie et d'une augmentation de la pression sanguine (Bandler et Shipley, 1994).

L'hypothalamus reçoit des "inputs" très répandus du système limbique et du LC. Il peut activer le système sympatho-adrénergique et libérer des peptides ainsi que des hormones, tels que le facteur de libération corticotrophine (corticotrophin releasing factor, CRF), la vasopressine, l'ocytocine et l'hormone de croissance en réponse à des facteurs stressants.

Le LC, un noyau noradrénergique localisé latéralement par rapport à la PAG, possède des afférences nombreuses vers le cortex, les aires limbiques et le thalamus (Valentino et Aston-Jones, 1996). Des études pharmacologiques ont montrés que le LC a été largement impliqué dans la genèse de la panique. La stimulation directe du LC chez l'animal abouti à des comportements similaires à l'anxiété humaine (Redmond et Huang 1979; Redmond 1985) qui peuvent être bloqués par des lésions du LC, par des molécules anti-adrénergiques et des substances anxiolytiques (Uhde et al., 1984). L'activation du LC par le stress et les stimuli aversifs (Stanford, 1990) et son rôle dans le conditionnement (Rasmussen et Jacobs 1986), indique le LC dans l'orchestration du système de réponse à une peur (Redmond, 1986; Charney et Heninger, 1986). Les études de stimulation électrique et d'ablation chez le primate suggèrent également un rôle pour le LC dans l'anxiété (Redmond, 1987), avec des répercussions existantes entre le LC et NRD (Kent *et al.*, 1998). Alors que les projections sérotoninergiques du NRD inhibent la décharge du LC, l'innervation noradrénergique du LC excite les neurones du NRD. Un équilibre 5-HT/NA affecte donc le taux de décharge des neurones du LC. Le LC peut stimuler indirectement la PAG par des projections excitatrices de l'amygdale.

## **8.2 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2A</sub>**

Des recherches préliminaires impliquant les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans l'anxiété ont utilisé des antagonistes non-sélectifs 5-HT<sub>2A/2C</sub>, (la majorité des études utilisent la ritansérine ou la kétansérine).

Des études montrent que l'administration de kétansérine, de trazodone, de pirenperone et de spipéronne diminue l'aversion induite au niveau de la PAG (Jenck *et al.*, 1989b) étayant ainsi les données cliniques (Ansseau *et al.*, 1983). Ce modèle impliquait les effets désagréables ou aversifs induits par une neurostimulation localisée de la PAG résultant en une facilitation de la fuite, ce qui était cliniquement associé avec la panique, et était atténué par des anxiolytiques classiques chez le Rat (Bouvier *et al.*, 1982). Cependant comme beaucoup de ces molécules possèdent des affinités pour les récepteurs dopaminergiques, alpha-adrénergiques, histaminergiques ou 5-HT<sub>1</sub> (Clements-Jewery *et al.*, 1980; Leysen *et al.*, 1981; 1982; Colpaert et Janssen, 1984) et que de plus il y a peu d'études d'interaction, l'effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ne suffit pas à lui seul à expliquer leurs propriétés anxiolytiques.

La ritansérine et la kétansérine ont montré des effets de type anxiolytique dans un EPM chez la Rat (Critchley et Handley, 1987; Motta *et al.*, 1992), dans les tests de la L/D et les interactions sociales actives chez la Souris (Colpaert *et al.*, 1985; Gao et Coutelier, 1993). Ce test mesure le temps passé par un couple de rats ou de souris dans des interactions sociales actives qui sont supprimées par un haut niveau d'illumination et un environnement non familier. Les BDZs augmentent le temps passé dans des interactions sociales dans les mêmes conditions (de Angelis et File, 1979; File, 1980). Les deux molécules ont augmenté des réponses punies chez le pigeon (Gleeson *et al.*, 1989) et la ritansérine était active dans le test de Vogel (Stefansky *et al.*, 1992). Le test de conflit de Vogel (Vogel *et al.*, 1971) implique une procédure où des animaux assoiffés sont motivés pour appuyer sur le levier pour obtenir de l'eau mais parfois également une punition.

Mais, plusieurs équipes ont mis en évidence des effets négatifs ou bien aucun effet. L'administration de kétansérine et de ritansérine n'ont pas modifié l'interaction sociale chez le Rat (Gardner, 1986; Kennett, 1992; Costall et Naylor, 1995). D'autres études n'ont pu démontré d'activité anxiolytique de la ritansérine dans l'EPM chez le Rat et chez la Souris (Graeff *et al.*, 1990; Rodgers *et al.*, 1995); ni dans le L/D chez la Souris (Costall et Naylor, 1995) et le test de conflit de Geller-Seifter (G-S) (Brocco *et al.*, 1990). Dans le test G-S (Gellet *et al.*, 1962), les rats sont entraînés à appuyer sur un levier pour obtenir une récompense sous forme de nourriture, ce levier étant associé ou non à un signal lumineux (stimulus externe), l'appui ultérieur sur le levier lorsque le signal est présent résulte en une

punition. Des effets négatifs (ou faiblement anxiogènes) ont également été rapportés dans des tests basés sur les vocalisations ultrasoniques induites par une séparation ou des chocs (Winslow et Insel, 1991; De Vry *et al.*, 1993; Sanchez, 1993).

La pléthore d'études utilisant la kétansérine ou la ritansérine a montré des résultats allant d'un effet anxiolytique, anxiogène ou nul. L'apparition d'antagonistes des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> plus sélectifs pourrait sans doute éclairer le rôle de ce sous type de récepteurs dans l'anxiété. Le SR 46349B et le MDL 100907 sont des antagonistes du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> très puissants et spécifiques (Carr *et al.*, 1991; Rinaldi-Carmona *et al.*, 1992). Le SR 46349B n'a cependant pas montré d'effets dans le test de Vogel chez le Rat, ni dans l'EPM, et dans la batterie de tests de défense chez la Souris (« *mouse defense test battery, MDTB*») ou le test de la L/D (Griebel *et al.*, 1997). Le MDL 100,907 possède une faible activité anxiolytique dans le test de vocalisations induites par la séparation chez les bébés rats (Kehne *et al.*, 1996).

Peu d'études ont examiné les effets des agonistes du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, sans doute à cause du manque de ligands sélectifs disponibles et du fort intérêt à bloquer les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>. Il a été suggéré que le test d'enfouissement de billes du verre chez la Souris pouvait constituer une épreuve utile pour déceler une activité anxiolytique puisque ce comportement a été inhibé par une large variété d'anxiolytiques (Broekkamp *et al.*, 1986). L'agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub>, le TFMPP ou (1-(3-trifluorométhylphényl)piperazine) et le DOI ont diminué sélectivement l'enfouissement à des doses n'affectant pas l'activité locomotrice (Njung et Handley, 1991). D'autres études ont révélé des effets opposés du DOI, aucune influence dans l'EPM chez la Souris (Rodgers *et al.*, 1995) et des effets anxiolytiques ou anxiogènes semblant dépendre de la souche et de la dose de DOI administrée (Onaivi *et al.*, 1995).

Les modifications durables qui ont lieu après un stress sont particulièrement importantes pour le développement de la réponse pathologique et il est donc intéressant de noter que des changements viables du récepteur 5HT<sub>2A</sub> ont été retrouvés après une simple exposition à un stress (Stanford, 1996). Assez tôt, des essais cliniques ont indiqué que la ritansérine, un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2A/2C</sub> pouvait être un anxiolytique efficace (Ceulemans *et al.*, 1985; Hensman *et al.*, 1991) dans des modèles conditionnés d'anxiété chez l'Homme, mais était sans effet chez les malades souffrant de trouble panique (Den Boer et Westenberg, 1990).

Parmi les différentes molécules possédant des propriétés antagonistes pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> étudiés en clinique, la sérazépine (CGS-15040A) a montré une efficacité dans des essais

multi-centriques dans l'anxiété généralisée (Jones et Blackburn, 2002) et le déramciclane est étudié également dans plusieurs essais cliniques (Koks et Vasar, 2002). Parmi les traitements anxiolytiques efficaces, la BUS augmente d'une façon marquée le niveau d'ARNm codant pour le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> dans plusieurs régions du cerveau. Ceci s'accompagne par une augmentation considérable du nombre de sites de liaison du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> dans toutes les régions sous-hippocampiques. Ces résultats montrent qu'un traitement chronique par la BUS régule différemment l'ARNm des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> ainsi que leurs sites de liaison exprimés dans diverses régions de l'hippocampe (Chen *et al.*, 1995) ce qui pourrait donc confirmer des propriétés anxiolytiques de cette sous-classe de récepteur. Il a été suggéré qu'une diminution du métabolisme de la sérotonine et la distribution caractéristique du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> constitueraient une prédisposition génétique à l'anxiété (Popova *et al.*, 1996).

### **8.3 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2B</sub>**

L'implication du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> dans l'anxiété a été entravée par le manque de détection de ce récepteur dans le cerveau de Rat (Foguet *et al.*, 1992; Pompeiano *et al.*, 1994), la détection de petites quantités seulement chez la Souris (Loric *et al.*, 1992) et dans le cerveau humain (Schmuck *et al.*, 1994). L'évidence de l'expression du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> dans le CNS du Rat, surtout dans les régions impliquées dans l'anxiété (amygdale, hippocampe, et hypothalamus) a ravivé l'exploration de ses effets dans les modèles animaux (Duxon *et al.*, 1997). De conclusions récentes suggèrent que le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> puis médier l'activité anti-conflit dans ces mêmes tests. Le SB 206553, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub> a été testé dans de nombreux modèles de l'anxiété de conditionnement et a montré des propriétés anxiolytiques dans le test de Vogel chez le Rat (Griebel *et al.*, 1997), dans le test de G-S et dans un test de conflit chez le Ouistiti (Kennett *et al.*, 1996). Le SB 206553 augmente également le pourcentage de temps passé sur les bras ouverts et le nombre total d'entrées dans les bras dans l'EPM chez le Rat (Griebel *et al.*, 1997), cependant il est dépourvu d'effets dans deux modèles chez la Souris, le MDTB et le L/D (Griebel *et al.*, 1997). Du fait d'une pharmacologie similaire des récepteurs 5-HT<sub>2C/2B</sub> (Jerman *et al.*, 2001; Roth *et al.*, 1998) et du manque d'études d'interactions, le récepteur exact impliqué dans les effets des antagonistes du récepteur 5-HT<sub>2C/2B</sub> dans ces modèles n'a pas été déterminé.

L'identification du BW 723C86 (Martin *et al.*, 1993), un puissant agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et ensuite la découverte de ses propriétés anxiolytiques dans l'EPM chez le Rat (Duxon *et al.*, 1995), le test de SI et le test de G-S (Kennett *et al.*, 1996) ont conduit à évaluer l'implication de ce sous-type de récepteur dans les modèles animaux d'anxiété. Kennett et son équipe (1996) n'ont trouvé aucun effet du BW 723C86 dans l'EPM chez le Rat, la différence dans les voies d'administration peut expliquer ces résultats contradictoires, (administration sous cutanée dans l'étude Kennett et intra-amygdalienne dans l'étude de Duxon).

#### 8.4 LES RECEPTEURS 5-HT<sub>2C</sub>

Une substance psychoactive le mCPP, a fait l'objet d'une attention considérable dans l'anxiété. Ce métabolite de la trazodone et de la néfazodone, deux antidépresseurs, possède une grande affinité pour plusieurs récepteurs 5-HT (Fiorella *et al.*, 1995; Thomas *et al.*, 1996). Dans une variété de modèles animaux, le mCPP produit diverses modifications comportementales dont une augmentation de l'anxiété (Hoyer *et al.*, 1988; Gleeson *et al.*, 1989; Kennett *et al.*, 1989; Whitton et Curzon, 1990). Des études cliniques ont montré que le mCPP pouvait induire des symptômes anxieux chez des volontaires sains (Mueller *et al.*, 1985; Charney *et al.*, 1987). Cette substance augmente aussi les attaques de panique chez des malades souffrant de troubles paniques et les symptômes obsessionnels chez des malades souffrant de troubles obsessionnels compulsifs (Charney *et al.*, 1987; Kahn et Wetzler, 1991). Ces premières études suggèrent que ce sous type de récepteur joue un rôle dans le contrôle de l'anxiété (Whitton et Curzon, 1990; Kennett 1993).

Quelques études impliquent le récepteur 5-HT<sub>1D</sub> (Zohar et Cohen, 1995; Loi *et al.*, 1995) ou le sous type de récepteur 5-HT<sub>1A</sub> (Jenck *et al.*, 1989a) dans les effets anxiogènes du mCPP. La majorité des études chez l'animal indique un effet de type anxiogène du mCPP (Kilts *et al.*, 1982 dans le test de conflit de Vogel; Mansbach et Geyer, 1988a dans le test du saut réflexe induit par la peur; tandis que d'autres auteurs ont rapporté un effet de type anxiolytique (Davis *et al.*, 1986 dans le test du saut réflexe induit par la peur; Jenck *et al.*, 1989a dans le modèle de stimulation de la DPAG; Rocha *et al.*, 1993 dans le test de l'aversion conditionnée du goût de Njung et Handley, 1991 dans le test de l'enfouissement chez la Souris). Cependant, il existe une confusion quant à la sous classe de récepteurs réellement impliquée, car le mCPP possède une affinité pour plusieurs sous-classes de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D/2A/2B</sub> et

peut se comporter comme agoniste ou antagoniste 5-HT<sub>2B</sub> (Sugimoto *et al.*, 1996; Thomas *et al.*, 1996).

Dans un modèle chez le Rat, le fait de bloquer les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> avec un antagoniste 5-HT<sub>2C</sub> peut prévenir certains des effets anxiogènes du mCPP. Une des premières études d'antagonisme effectuée par Hoyer, (1988) a révélé que les effets anxiogènes induits par le mCPP chez le Rat dans le test de SI sont bloqués par trois antagonistes non spécifiques du récepteur 5-HT mais possèdent une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, la miansérine, la cyproheptadine et la métergoline. Cependant, Kennett et collègues (1989) n'ont pu antagoniser l'activité du mCPP après un pré-traitement par la ritansérine dans le test de SI chez le Rat.

Étant donné que la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> provoque une réponse anxiogène, on a cru que bloquer ces mêmes récepteurs pouvait induire des effets anxiolytiques. Plusieurs antagonistes du récepteur 5-HT<sub>1C</sub> (ancienne classification de ce sous type de récepteur), la miansérine, la 1-naphthyl pipérazine, le ICI 169 369, le pizotifène et le LY 53857 ont tous augmenté le temps passé dans des interactions sociales actives chez le Rat (Kennett, 1992). Cependant la miansérine et l'eltoprazine, deux autres antagonistes non sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>1C</sub>, ont montré des effets anxiogènes dans l'EPM chez le Rat (Pellow *et al.*, 1985) et dans le L/D chez la Souris (Griebel *et al.*, 1990). Après la reclassification du récepteur 5-HT<sub>1C</sub> dans la famille des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et l'examen du profil de liaison de nombreux antagonistes 5-HT<sub>2</sub> non-sélectifs, des études ont révélé un effet de type anxiolytique des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dans le test de G-S (Kennett *et al.*, 1994). Le SB 200646A, un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2C/2B</sub> (Forbes *et al.*, 1993), augmente les réponses punies chez le Rat dans le test de G-S et dans un modèle de conflit chez le Ouistiti (Kennett *et al.*, 1995).

La régulation de l'anxiété par les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> est confirmé par une apparente baisse de l'anxiété « trait » chez des souris KO 5-HT<sub>2C</sub>, révélée par le test de l'"open field" et du labyrinthe élevé en forme de zéro (Tecott, 1996). La distribution centrale du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> conforte aussi son implication dans les troubles anxieux et plusieurs administrations intracérébrales d'agonistes et antagonistes du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> supportent leur rôle dans l'anxiété selon la structure étudiée (Kennett et Curzon, 1988; Whitton et Curzon, 1990, Tableau 7).

**Tableau 7: Effets de l'administration intra-cérébrale des ligands 5-HT<sub>2</sub> chez le Rat**

Région	Substance	Test	Dose Active	Effets	Références
Raphé Dorsal	mCPP	IS		0	Higgins <i>et al.</i> , 1992
	mCPP	Vogel		0	Higgins <i>et al.</i> , 1992
Hipp. Dorsal	mCPP	IS	1.0 µg	-	Whitton, Curzon, 1990
CN Amyg.	mCPP	IS		0	Whitton, Curzon, 1990
MN Amyg.	mCPP	EPM	3.1 nmol	+	Duxon <i>et al.</i> , 1995
DPAG	mCPP	SE DPAG	16, 32 nmol	0	Nogueira, Graeff, 1995
DPAG	mCPP	ETM IA		-	Zanoveli <i>et al.</i> , 2003
DPAG	mCPP	ETM EI		+	Zanoveli <i>et al.</i> , 2003
MN Amyg.	BW 723C86	SI	0.09, 0.93 nmol	+	Duxon <i>et al.</i> , 1997
MN Amyg.	BW 723C86	EPM	0.31 nmol	+	Duxon <i>et al.</i> , 1995
MN Amyg.	BW 723C86	Vogel		0	Duxon <i>et al.</i> , 1997
DPAG	DOI	SE DPAG	4 - 16 nmol	+	Nogueira, Graeff, 1995
DPAG	DOI	ETM IA		0	Zanoveli <i>et al.</i> , 2003
DPAG	DOI	ETM EI		+	Zanoveli <i>et al.</i> , 2003
BLN Amyg.	kétansérine	GS	10 nmol	-	Zangrossi, Graeff, 1994
BLN Amyg.	méthysergide	GS	0.5, 2.5 µg	+	Hodges <i>et al.</i> , 1987
Collicul. Inf.	α-Me-5-HT	EPM	20 µg	+	Melo, Brandao, 1995

Hipp: = Hippocampe; Amyg. = Amygdale; NC = Noyau Centrale; NM = Noyau Medial; NBL = Noyau Basolaterale; DPAG: Dorsal Periaqueductal Grey; Collicul. Inf. = Colliculus Inférieur; IS = Interaction Sociale; EPM = Elevated Plus Maze; GS = Geller-Seifter. SE DPAG: Stimulation Electrique de la DPAG; IA ETM: Elevated T Maze « *Inhibitory Avoidance* » (peur conditionnée); ETM EI: Elevated T Maze « *Escape Inhibition* » (peur non conditionnée)

Des études concernant des agonistes plus spécifiques du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> ont impliqué le RO 60-0175, l'Org 12962 ou le RO 60-03332 lesquels démontrent une activité de type anxiolytique dans le modèle de stimulation de la DPAG (Jenck *et al.*, 1998). Le RO 60-0175 induit aussi un effet de type anxiolytique dans le test de Vogel, le test de G-S et le test de SI chez le Rat (Kennett *et al.*, 2000), mettant ainsi en cause la validité du mCPP comme outil pour étudier les effets médiés par le récepteur 5-HT<sub>2C</sub>.

A cause des résultats contradictoires obtenus avec les ligands du récepteur 5-HT<sub>2</sub>, c'est à dire effets anxiolytiques, anxiogènes voire nuls que ce soit dans les modèles spontanés ou conditionnés (Griebel, 1995), de la confusion quant au rôle exact de la 5-HT dans l'anxiété (neurotransmission augmentée ou abaissée) et un manque de répercussions cliniques, un déclin dans la recherche du rôle possible de ce récepteur dans l'anxiété commence à apparaître. Cependant, la grande utilisation thérapeutique de substances qui agissent en modulant la neurotransmission sérotoninergique, en particulier les IRSSs, pour le traitement de divers troubles anxieux, a accentué l'importance thérapeutique de ce système de neurotransmission (Jones et Blackburn, 2002; Vaswani *et al.*, 2003). Il a été suggéré que les anxiolytiques cliniquement actifs impliquent la famille des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, par exemple les antidépresseurs possèdent une affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et partagent la capacité de réguler la liaison des ligands 5-HT<sub>2</sub> (Peroutka et Synder, 1980; Akiyoshi *et al.*, 1996; Palvimaki *et al.*, 1996). Les effets fonctionnels de l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sont également désensibilisés par une administration à long terme d'IRSSs, et d'IMAOs (Eison et Mullins, 1996). Il est possible que quelques-uns des effets produits par l'administration à long terme des IRSSs, et des IMAOs sur le comportement apparenté à l'anxiété impliquent une désensibilisation. Des études récentes montrant que les effets discriminants des IRSSs, peuvent impliquer une des composantes du récepteur 5-HT<sub>2A/2C</sub>, suggèrent que ces sous-types de récepteurs puissent avoir un rôle important dans certains effets de cette classe de molécules dans le SNC (Kennett, 1993; Millan *et al.*, 1999; Jenck *et al.*, 2000; McCreary *et al.*, 2003). Beaucoup d'antipsychotiques possèdent également une affinité pour le récepteur 5-HT<sub>2</sub> et agissent comme antagoniste ou agoniste inverse de ces récepteurs (Arnt et Dkarsfeldt, 1998; Richelson, 1999) et ce qui contribue peut-être à leurs effets anxiolytiques (Hilbert *et al.*, 1992; Blin *et al.*, 1996).

Le but de cette thèse était d'apprécier le possible participation des différents sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans les comportements liés à l'anxiété en réévaluant les effets d'agonistes et d'antagonistes connus du récepteur 5-HT<sub>2</sub> et en les comparant aux nouvelles molécules. Ce qui semble potentiellement important est le fait que la plupart des antagonistes 5-HT<sub>2</sub> testés soient des antagonistes non-sélectifs d'un sous type donné mais possèdent également de fortes affinités pour les sites 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. La plupart des effets des ligands traditionnels des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ont été étudiés dans des modèles d'anxiété (conditionnés) chez le Rat. Peu d'études utilisant de nouvelles molécules, plus sélectives, ont été réalisées chez la Souris, une recherche plus avancée utilisant ces ligands sélectifs dans des modèles animaux de l'anxiété est donc nécessaire avant que toute conclusion définitive puisse être tirée quant à la participation des différentes sous-classes de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> au comportement lié à l'anxiété chez la Souris.

## **TRAVAIL EXPERIMENTALE**

# 1. MATERIALS ET METHODES

## 1.1. ANIMAUX

Les animaux utilisés sont des souris mâles de souche Swiss, provenant du centre d'élevage Janvier, Le Genest, France. Les animaux sont hébergés dans l'animalerie du laboratoire dans des conditions standardisées, par groupe de 18 animaux dans des cages en polypropylène translucide (440 mm de profondeur x 302 mm de large x 179 mm de haut), pendant 4 à 6 jours avant les expérimentations. La température est maintenue constante à 20°C, l'hygrométrie à 50% et l'eau et la nourriture sont distribués *ad libitum*, (aliment complet pour rats /souris, M 25 biscuit (Dietex, France)). Un cycle d'éclairage 12:12 standard est utilisé entre 07.00h et 19.00h.

Les animaux naïfs pèsent environ  $20 \pm 2$  g (âgés de 4 semaines) le jour de l'expérimentation et sont placés dans des cages correspondant aux groupes de traitement dans la salle d'expérimentation. Les tests se déroulent entre 07.00 h et 12.00 h, dans une salle obscure et calme. Les animaux sont utilisés une seule fois pour chaque expérimentation.

Les expérimentations sont réalisées selon les directives du Ministère Français de l'Agriculture concernant l'expérimentation animale (loi N°87 848 du 19 octobre 1987).

## 1.2 MOLECULES UTILISEES

Les substances suivantes ont été utilisées:

**Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>**: le DOI-hydrochloride [(±)-1-(2,5-diméthoxy-4-iodophényl)-2-aminopropane] (Sigma, France); le BW 723C86 hydrochloride [ $\alpha$ -méthyl-5-(2-thiénylméthoxy)-1H-indole-3-éthanamine] (Tocris, France); le RO 60-0175 hydrochloride [(s)-2-(6-chloro-5fluoroindol-1-yl)-1-méthyléthylamine hydrochloride] (Roche, Suisse) et le mCPP hydrochloride [1-(3-chlorophényl)pipérazine] (Tocris, France)

**Les antagonistes des récepteur 5-HT<sub>2</sub>**: le SR 46349B [2-propèn-1-one, 1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-O-[2-(diméthylamino)éthyl]oxime] (Sanofi Recherche, France); le RS 10-2221 hydrochloride [8-[5-2,4-diméthoxy-5-(4-trifluorométhylphénylsulphonamido)phényl-5-oxopentyl]-1,3,8-triazaspiro[4,5]décane-2,4-dione] (Tocris, France); le SB 206553 hydrochloride [(N-3-pyridinyl-3,5-dihydro-5-méthyl-benzo[1,2-b:4,5-b']dipyrrole-1[2H]carboxamide) hydrochloride] (Sigma, France); le SDZ SER082 fumarate [(+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11a-octahydro-7H-10-méthylindolo[1,7-bc][2,6]-naphthyridine (Tocris, France)]; le déramciclane [(Egis 3886) 1R, 2S, 4R)-(-)-N,N-diméthyl-2-[(1,7,7-triméthyl-2-phénylbicyclo-[2,2,1]-hept-2-yl)oxy]-ethanamine-2-(E)-butendioate (1 : 1)] (Egis, Hongrie), la N-desmétylclozapine [Normethylclozapine/8-chloro-11-(1-napthalenyloxy)propan-2-ol], (Tocris, France).

**Les ligands des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**: la buspirone hydrochloride (Bristol-Myers, France), le 1-PP hydrochloride phenylpiperazine hydrochloride (Sigma, France).

**Les ligands des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>**: le 2-méthyl-5-hydroxytryptamine hydrochloride, [(2-Me-5-HT hydrochloride)] (Tocris, France); l'ondansetron [GR 38032F] (Glaxo Group Research, Royaume Uni)

**Les antipsychotiques**: la cyamémazine [Cyano-3(diméthylamino-3 methyl-2 propyl)-10 phénothiazine], (Aventis Pharma, France); la clozapine [8-Chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazépine] (Sigma, France).

**Les molécules antidépressives:** la paroxétine hydrochloride [(3*S-trans*)-3[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl-4-(4-fluorophenyl)-piperidine] (SmithKline Beecham, France), la venlafaxine hydrochloride [1-[2-(Diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]cyclohexanol] (Wyeth-Ayerst, France)

**Les ligands des récepteurs BZD:** l'alprazolam [8-Chloro-1-méthyl-6-phényl-4H-(1,2,4)-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazépine] (Sigma, France), le diazépam [(7-chloro-1-méthyl-5-phényl-3H-1,4-benzodiazépine-2[1H]-one)] (Sigma, France), le flumazénil [RO 15-1788] (Roche, Suisse).

### 1.2.1 MODE D'ADMINISTRATION

Le DOI, le RO 60-0175, le mCPP, la kétansérine, le SDZ SER082, le SB 206553, la buspirone, le 1-PP, la cyamémazine, la clozapine, l'ondansétron, la N-desméthylclozapine, le 2-Me-5-HT, la paroxétine et la venlafaxine sont solubilisés dans de l'eau distillée. Le BW 723C86, le RS 10-2221, le diazépam, l'alprazolam, le flumazénil sont mis en suspension dans une solution de tween 80 à 5% (Merck, Allemagne).

Lors des études des effets propres des molécules dans les tests, les substances sont administrées 30 minutes (min.) avant le test par voie intra-péritonéale (i.p.), sous un volume de 0.5ml/20g de poids corporel. Pour les études d'interactions ou d'associations, les pré-traitements sont administrés i.p. 45 min. avant le test et les traitements i.p. 30 min. avant le test. Les animaux contrôles reçoivent une solution saline à 9% (NaCl).

## 1.3 MODELES COMPORTAMENTAUX

### 1.3.1 PROCEDURE GENERALE

Tous les tests sont réalisés dans l'obscurité, dans une pièce calme et tempérée. Les souris (n = 10 par groupe, sauf pour les analyses cérébrales, n = 12) sont amenées dans la pièce et mises en cages d'expérimentations au moins 1 heures avant le déroulement du test afin de diminuer une réponse néophobique à cet environnement. De même, les tests expérimentaux sont préalablement salis par des souris et ne sont pas nettoyés entre les sessions d'une même expérimentation. Après l'administration soit du véhicule soit du traitement, les souris sont replacées dans la même cage jusqu'au moment du test. Les souris ne sont utilisées qu'une seule fois et ne sont pas manipulées durant leur hébergement dans l'animalerie (c'est-à-dire préhension ou « handling »). Chaque procédure se déroule en aveugle et les traitements sont randomisés.

### 1.3.2 ACTIVITE LOCOMOTRICE (TEST D'ACTIMETRIE)

L'activité motrice spontanée des animaux naïfs de chacune des molécules utilisées est déterminée dans un actimètre (Boissier et Simon, 1965). Cet appareil est constitué de compartiments munis de cellules photoélectriques (Figure 5). La rupture des faisceaux électriques témoigne de l'activité horizontale de l'animal. L'activité est enregistrée pendant une période de test de 10 min. Ce test est réalisé indépendamment des modèles d'anxiété, permettant ainsi d'éliminer des doses trop sédatives ou trop stimulantes.

Figure 5 : Test D'actimétrie



### *1.3.3 TEST DE LA PLAQUE CHAUFFANTE*

Ce test permet d'évaluer les propriétés analgésiques des molécules (suppression sélective de la douleur) (Jacob *et al.*, 1974). L'animal est placé sur une plaque chauffante (55°C) dans un cylindre de verre sans fond. On mesure les latences des trois réactions : le lèchement, le premier bond et l'échappement. Un « cut-off time » de 3 minutes est appliqué en l'absence de réaction de la souris. Deux doses de morphine sont testées parallèlement comme témoin interne. Ce test permet de lever toute ambiguïté concernant les résultats du test des quatre plaques.

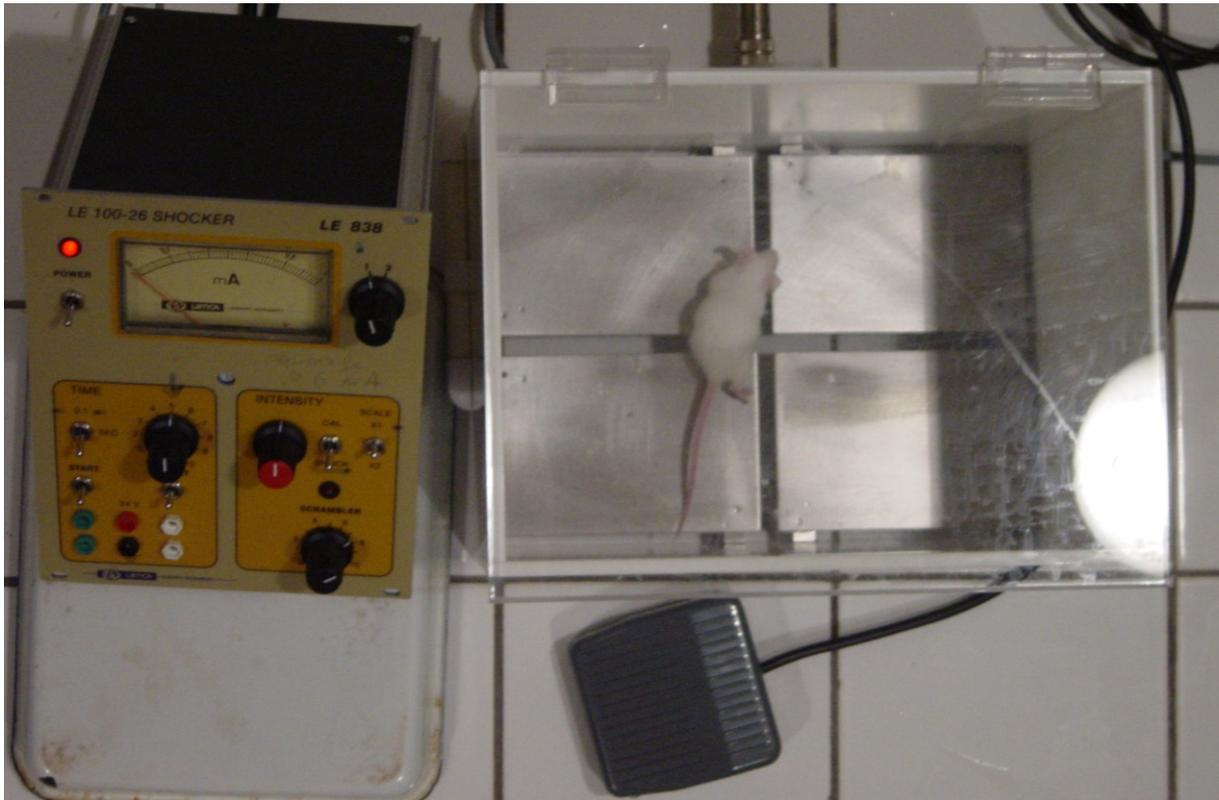
## **1.4 MODELES D'ANXIETE**

### *1.4.1 FOUR PLATE TEST (FPT) OU TEST DES QUATRE PLAQUES*

#### *1.4.1.1 Appareil*

Ce test consiste en une cage (18 cm × 25 cm × 16 cm) dont le sol est composé de quatre plaques en métal ( 8 cm × 11 cm) séparées l'une de l'autre par 4 mm (Figure 6) et connectées à un générateur de chocs (0,6mAmps, 0,5 secondes).

**Figure 6 : Le test des quatre plaques (FPT)**



#### **1.4.1.2 Procédure**

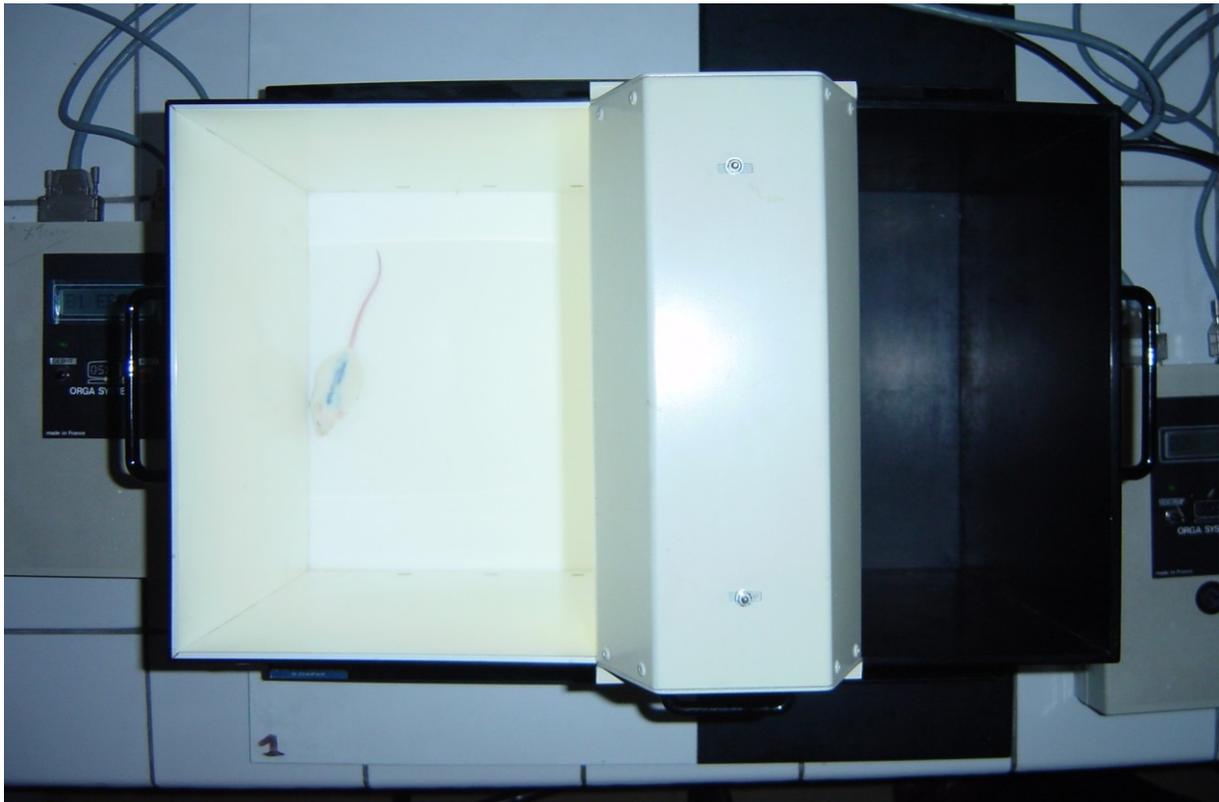
Après une période de latence de 15 secondes l'animal reçoit un choc électrique plantaire chaque fois qu'il se déplace d'une plaque à l'autre (Boissier *et al.*, 1968). L'activité est enregistrée pendant 60 s. Le traitement par une substance ayant une activité de type anxiolytique induit une augmentation du nombre de chocs punis acceptés par l'animal.

## *1.4.2 LIGHT/DARK PARADIGM (L/D) OU TEST DE LA DOUBLE ENCEINTE ILLUMINEE*

### *1.4.2.1 Appareil*

Cet appareil est constitué d'une enceinte automatisée, contrôlée par un ordinateur. Il a été construit par OSYS, Orga system (Changé, France) et est composé de quatre boîtes en plexiglas, d'une interface RS 232C/RS 422 ainsi que d'un logiciel de traitement des données (Figure 7). Chaque appareil (46 cm de long × 27 cm de large × 30 cm de haut), est divisé en deux compartiments, un petit (18 cm de long × 27 cm de large) et un grand (27 cm de long × 27 cm de large) avec un passage (7,5 cm de haut × 7,5 cm de large) situé au centre permettant le passage d'un compartiment à l'autre. Le petit compartiment est sombre de couleur noire et éclairé par une lumière rouge 6 W (4 lux), tandis que le grand compartiment est de couleur blanche et bien éclairé 60 W (400 lux). Les compartiments possèdent des cellules photoélectriques (4 dans le compartiment blanc et 3 dans le compartiment sombre) qui permettent l'enregistrement du temps de latence avant le premier passage, du temps passé dans chaque compartiment, des mouvements et du nombre de transitions.

**Figure 7 : Test de la Double Enceinte**



#### ***1.4.2.2 Procédure***

Des souris naïves sont placées au milieu du compartiment éclairée « dos » à l'ouverture. Ce test dure 5 minutes et les quatre paramètres sont enregistrés. Les indices d'anxiété utilisés dans ce modèle incluent le nombre de transitions et le pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre (Crawley et Goodwin, 1980 ; Hascoët et Bourin, 1998).

### *1.4.3 ELEVATED PLUS MAZE (EPM) OU LABYRINTHE EN CROIX SURLEVE*

#### *1.4.3.1 Appareil*

L'EPM est construit en plexiglas et consiste en deux bras ouverts (16 cm de long x 5 cm de large) et deux bras fermés par des cloisons latérales (16cm de long × 5 cm de large × 10 cm de haut) reliées par une plateforme (5 cm de large x 5 cm de long) (Figure 8). Le labyrinthe est surélevé à 26 cm par rapport au sol et une lumière est focalisée sur son centre. Le sol et les murs intérieurs du labyrinthe sont recouverts de feutrine noire.

#### *1.4.3.2 Procédure*

La souris est placée sur la plateforme centrale, face à un bras ouvert. Le temps passé ainsi que le nombre de passages dans chaque bras, sont relevés par un expérimentateur pendant 5 min. L'efficacité anxiolytique d'une substance est évaluée par l'augmentation des paramètres dans les bras ouverts *i.e.* les entrées dans les bras ouverts, le temps passé sur les bras ouverts et le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées (Lister, 1987).

**Figure 8 : Labryinthe sur croix surlevé**



## 1.5 ANALYSES NEUROCHIMIQUES

### 1.5.1 REACTIFS

L'acide ascorbique, l'acide citrique monohydraté, l'acétate de sodium trihydraté, l'acide perchlorique et le bisulfite de sodium sont achetés chez Merck (Darmstadt, Allemagne); l'acide 5-hydroxy-3-indole acétique (5-HIAA), l'acide homovanillique (HVA), DA, 5-HT, NA, l'octanesulfonate de sodium sont achetés chez Sigma (Saint Louis, USA); l'éthylènediaminotétracétate de sodium (EDTA), la dibutylamine sont achetés chez Fluka Chimie (Buchs, Allemagne) et le méthanol est fourni par Carlo Ebra (Val de Reuil, France).

### 1.5.2 PRELEVEMENT DES STRUCTURES

Les souris sont euthanasiées par étirement cervical sans anesthésie. Le cerveau est prélevé après une rapide dissection du crâne et placé sur une plaque réfrigérée (Leica EG 1130, Nussloch, Allemagne, Figure 9) aux alentours de  $-5^{\circ}\text{C}$ . Les structures cérébrales (l'hypothalamus, l'hippocampe, le striatum et le cortex) sont disséquées selon la technique d'Iversen et Glowinski (1966). Le cervelet est enlevé, ***puis les deux hémisphères sont séparés. L'hypothalamus est ensuite prélevé, puis on retire une partie du cerveau moyen et du thalamus, laissant apparaître l'hippocampe qui est également prélevé. Le striatum est prélevé, le tissu restant correspondant au cortex. Les structures sont placées dans des tubes en polypropylène préalablement pesés, contenant 600 $\mu\text{l}$  d'une solution d'homogénéisation glacée [8.8 mg d'acide ascorbique et 122 mg d'EDTA dans 1000 ml d'acide perchlorique 0,1M].*** Chaque tube contenant une structure cérébrale est pesé puis le tissu est disloqué par ultrasons (Branson Sonifer, ???). Afin d'éviter une dégradation des neurotransmetteurs, le tube est maintenu dans la glace durant cette phase. Les homogénats obtenus sont centrifugés à 12 000g pendant 10 min à  $+4^{\circ}\text{C}$  (Heraeus Biofuge, ???). Le surnageant est ensuite stocké dans un congélateur à  $-80^{\circ}\text{C}$  avant analyse.

**Figure 9 : La plaque réfrigérée**



### *1.5.3 DOSAGE DES CONCENTRATIONS DES NEUROTRANSMETTEURS*

#### *1.5.3.1 Description du système chromatographique*

Le système est constitué d'une pompe Varian (Sunnyvale, USA) modèle Prostar, d'un injecteur automatique réfrigéré Waters (Milford, USA) modèle Wisp 717, un détecteur ampérométrique (0,5 Volt) Decade (Leiden, Pays Bas) avec une cellule électrochimique Antec Leyden (Zolterwoude, Pays Bas) modèle VT-03 et colonne C18 (Nucléosil, diamètre des particules 5  $\mu\text{m}$ , 15 cm, Colochrom, Gagny, France) thermostaté à 45°C. Le débit de la pompe est de 1,6 ml/min, la durée d'analyse est de 25 min, 20  $\mu\text{l}$  de surnageant sont injectés dans le système.

La phase mobile est composée de 4,2 g/l d'acide citrique monohydraté, 6,8 g/l d'acétate de sodium trihydraté, 0,8 g/l d'acide octanesulfonique, 0,05 g/l d'EDTA, 0,02 % (v/v) de dibutylamine et 7 % (v/v) de méthanol.

Pour chaque série d'analyse, une gamme constituée d'un mélange de 5-HT, DA, HVA, 5-HIAA et NA est préparée dans la solution d'homogénéisation. Les courbes de calibration sont calculées par régression linéaire. Les concentrations d'amines dans le surnageant sont déterminées en fonction de ces courbes de calibration. Les concentrations cérébrales sont exprimées par le rapport entre la concentration en amine extraite dans le surnageant et la masse de la structure cérébrale.

## 1.6 ANALYSE STATISTIQUE

### 1.6.1 *ACTIVITE LOCOMOTRICE*

Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles (n=10).

### 1.6.2 *FPT*

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  écart standard à la moyenne (ESM) de 10 animaux par groupe. Le paramètre étudié est le nombre de passages punis accepté par les souris

### 1.6.3 *L/D*

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  ESM de 10 animaux par groupe pour le nombre de transitions entre les deux compartiments, en pourcentage du temps passé dans le compartiment sombre par rapport au temps total (300s) et en mouvements par rapport au temps passé dans le compartiment approprié.

### 1.6.4 *EPM*

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  ESM de 10 animaux par groupe pour les paramètres suivants : nombre d'entrées dans les bras ouverts (EBO), nombre d'entrées dans les bras fermés (EBF), entrées totales (ET), temps passé dans les bras ouverts (TBO), temps passé dans les bras fermés (TBF), temps total passé dans les bras (TT) ou en pourcentage des entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot).

### 1.6.5 ANALYSES CEREBRALES:

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  ESM (ng/g) pour les concentrations des neurotransmetteurs dans chaque région.

### 1.6.6 ETUDES EFFETS PROPRES

Les données sont analysées grâce à un test paramétrique d'homogénéité des variances à un facteur (ANOVA), pour groupes indépendants, après avoir vérifié la normalité de la distribution des valeurs par le test non-paramétrique de Kolmogorof-Smirov. Une ANOVA significative ( $p < 0,05$ ), permet la réalisation d'un test *a posteriori* de Dunnett pour détecter une éventuelle différence entre les groupes traités et le groupe contrôle.

Les effets du diazépam et de l'alprazolam inclut comme des témoins standards dans les tests d'anxiété, sont comparés au groupe contrôle par un test *t* de Student ( $p < 0,05$ ).

### 1.6.7 ETUDES D'INTERACTION ET D'ASSOCIATIONS

Les données des études d'interactions ou d'associations sont analysées grâce a une ANOVA à deux facteurs (pré-traitement x traitement). Une différence significative entre les groupes ( $p < 0,05$ ), permet de réaliser un test *a posteriori* de Sidak pour comparer l'effet des pré-traitements sur les traitement administrés.

Les effets du diazépam et de l'alprazolam inclut comme des témoins internes dans les tests d'anxiété, sont comparés au groupe contrôle par un test *t* de Student ( $p < 0,05$ ).

Les analyses sont réalisées grâce au programme SPSS pour ordinateur compatible IBM.

### 1.6.8 ETUDES NEUROCHIMIQUES

Un test *t* de Student a été réalisée afin de comparer le groupe traité au groupe contrôle pour chaque région du cerveau et chaque neurotransmetteur. Le « turnover » DAergique et 5-HTergique est analysé une ANOVA à un facteur, suivi par un test de Dunnett si une différence significative est observée ( $p < 0.05$ ).

## **RESULTATS**

**Etude 1:** Influence de la buspirone et de son métabolite le 1-PP sur l'activité de la paroxétine dans le modèle de la double enceinte illuminée et le test des quatre plaques chez la Souris

The influence of buspirone, and its metabolite 1-PP, on the activity of paroxetine in the mouse light/dark paradigm and four plates test.

Hascoët Martine, Bourin Michel, **Nic Dhonnchadha Bríd Áine.**

Pharmacol Biochem Behav. 2000 Sep; 67(1):45-53.

## 1 OBJECTIFS DE L'ETUDE 1

Les antidépresseurs sont maintenant utilisés dans le traitement en première intention de la plupart des troubles anxieux, (Feighner, 1999; Gorman et Kent, 1999; Zohar et Westenberg, 2000) cependant les effets des IRSSs dans les modèles d'anxiété chez l'animal varient : ils peuvent être anxiolytiques, anxiogènes ou ne pas avoir d'effet (Matto *et al.*, 1995; Inoue *et al.*, 1996; Hascoët *et al.*, 2000) Ceci pose le problème de savoir si les modèles animaux validés à l'aide des effets des BZDs sont pertinents pour mettre en évidence l'activité anxiolytique des IRSSs. La paroxétine a été l'IRSS le plus largement étudié aussi bien chez l'animal que chez l'Homme (Lightowler *et al.*, 1994; Schreiber *et al.*, 1998; Hascoët *et al.*, 2000) cependant son mécanisme d'action précis dans l'anxiété demeure inconnu. Plusieurs sous types de récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>1</sub> et 5-HT<sub>2</sub>) peuvent être impliqués dans quelques uns des effets induits par la paroxétine.

La BUS agit comme un agoniste partiel des récepteurs post-synaptiques 5-HT<sub>1A</sub> localisés dans l'hippocampe, mais aussi comme agoniste complet au niveau des auto-récepteurs et des récepteurs pré-synaptiques 5-HT<sub>1A</sub> du noyau dorsal du raphé (De Montigny et Blier, 1992; Dong *et al.*, 1997). La liaison de la BUS à ces récepteurs la conduit à modifier l'activité des neurones sérotoninergiques. D'autre part la BUS a une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> pré-synaptiques, ainsi que pour les récepteurs α<sub>1</sub>-adrénergiques et les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (Schoeffter et Hoyer, 1991). La BUS a une demi-vie d'élimination courte de 2 à 3 heures et possède un métabolite, la 1-(2-pyrimidinyl)-pipérazine (1-PP), qui se lie faiblement aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et possède des propriétés antagonistes au niveau des récepteurs α<sub>2</sub>-adrenergiques. Il a été avancé que la formation de 1-PP *in vivo* peut être un inconvénient majeur de l'utilisation de la BUS comme anxiolytique (Amano *et al.*, 1993). Cependant d'autres données montrent qu'au contraire, chez les rongeurs notamment dans le labyrinthe élevé en croix, son activité pourrait être le fait de l'action de son métabolite principal (Cao et Rodgers, 1997a).

Notre étude a été entreprise pour étudier les effets de la paroxétine sur deux modèles animaux d'anxiété le test de la double enceinte sombre et éclairée (L/D) et le test des quatre plaques (FPT). Cette étude explore le rôle du système sérotoninergique et notamment celui des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans les effets induits par la paroxétine sur les deux modèles. Dans ce but, des doses sub-actives de buspirone (0,06 et 0,5 mg/kg, i.p.) et de son métabolite le 1-PP (0,06 et 0,5 mg/kg, i.p.) furent utilisées en association avec des doses actives de paroxétine (4, 8 et

16 mg/kg, i.p.). Ces doses furent choisies en fonction d'expériences précédentes (Hascoët *et al.*, 2000; Redrobe et Bourin, 1998).

## 1.1 RESUME DES RESULTATS

La paroxétine a entraîné une augmentation significative dose-dépendante des réponses punies à 4, 8 et 16 mg/kg dans le FPT. Un effet anxiolytique plus faible et moins reproductible fut observé dans le L/D. Ces résultats peuvent cependant être dus à la différence observée entre les valeurs de contrôle de base (53 à 60%), spécialement pour le paramètre «pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre».

Dans les tests d'anxiété étudiés, les doses de BUS (0,06 et 0,5 mg/kg) et de 1-PP (0,06 et 0,5 mg/kg) n'ont pas modifié la réponse comportementale des souris en administration unique. Seule la plus faible dose de BUS (0,06 mg/kg) en association avec la dose de paroxétine la plus élevée (16 mg/kg), a potentialisé l'effet de la paroxétine dans le FPT. L'administration associée de doses sub-actives de BUS a potentialisé faiblement les effets de la paroxétine dans le L/D. On observa une diminution additionnelle du pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre après co-administration de BUS (0,06 mg/kg) et de paroxétine (8 mg/kg). L'addition de BUS (0,5 mg/kg) à 4 mg/kg de paroxétine diminua également le temps passé dans le compartiment sombre.

Ces résultats semblent indiquer des différences selon la région du cerveau envisagée et une différence dose-dépendante entre les activités au niveau des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pré- ou post-synaptiques. Ils peuvent impliquer aussi d'autres récepteurs (notamment l'activation des récepteurs D<sub>2</sub> or 5-HT<sub>2A</sub>).

BUS est un agoniste partiel et ainsi bloque partiellement les auto-récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Le blocage de ces récepteurs les «désinhibe», alors que leur stimulation retarde la «désinhibition»; cela est lié au temps qu'il faut pour les désensibiliser et peut expliquer les effets potentialisateurs de la BUS.

La dose la plus élevée de 1-PP (0,5 mg/kg) a antagonisé les effets de la paroxétine dans le FPT aux doses de 8 et 16 mg/kg. Le 1-PP a une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\alpha_2$  que pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (Mennini *et al.*, 1987) mais possède aussi une faible affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (De Vry *et al.*, 1991). Il reste à déterminer si ses effets sont dus à la stimulation des récepteurs  $\alpha_2$  ou des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> ou à un agonisme partiel au niveau des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. La stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pré-synaptiques et ou le blocage des

sites 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques peut entraîner une diminution de la neurotransmission sérotoninergique (Fletcher *et al.*, 1993; Olivier *et al.*, 1999) qui peut réduire la capacité anxiolytique de la paroxétine dans le FPT. Des études complémentaires avec des agonistes spécifiques du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> (8-OHDPAT) ou des antagonistes (WAY 100,635) sont nécessaires pour répondre à la question. La co-administration de 1-PP à la paroxétine dans le test L/D n'altère pas la propriété «anxiolytique» de la paroxétine dans ce test, ce qui indique probablement un mécanisme d'action différent.

Les effets de la paroxétine étant différents dans les deux tests, il semble que le FPT est préférable pour démontrer ses propriétés «anxiolytiques», car la réponse est supérieure et permet ainsi d'être antagonisée pour en expliquer le mécanisme. Cependant le récepteur précisément impliqué n'est pas connu car le 1-PP manque de spécificité. Ces résultats peuvent indiquer la participation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> ou  $\alpha_2$  dans le type de peur produite dans le FPT et dans la réponse «anxiolytique» induite par l'administration de paroxétine, ce qui ne peut pas être observé dans le L/D test.

**Etude 2:** Effet anxiolytique des antipsychotiques, la cyamémazine et la clozapine, dans des modèles d'anxiété chez la Souris.

*Etude 2a* : Effet anxiolytique de la cyamémazine sur le test du labyrinthe en croix élevé et le test de la double enceinte illuminée chez la Souris

Cyamemazine as an anxiolytic drug on the elevated plus maze and light/dark paradigm in mice. Bourin Michel, **Nic Dhonnchadha Bríd Áine**, Colombel Marie Claude, Dib Michael, Hascoët Martine. Behav. Brain Res. 2001 124: 87-95.

*Etude 2b* : Effet anxiolytique de la clozapine dans le test des quatre plaques, le test de la double enceinte illuminée et le test du labyrinthe en croix élevé chez la Souris.

## 2 OBJECTIFS DE L'ETUDE 2a

Bien que les antipsychotiques soient essentiellement utilisés pour traiter la schizophrénie, leur profil pharmacologique leur donne la possibilité d'un spectre d'utilisation plus large. Des études récentes indiquent que beaucoup d'antipsychotiques possèdent, eux mêmes, des propriétés anxiolytiques (Blin *et al.*, 1996; El-Khayat et Baldwin, 1998; Kaplan, 2000) ou bien les exercent en association avec les IRSSs (Jacobsen, 1995; Weiss *et al.*, 1999; McDougale *et al.*, 2000). Il a été avancé que leur antagonisme sérotoninergique puissant ainsi que le blocage des récepteurs dopaminergiques conduit à une amélioration de l'anxiété.

La cyamémazine est un neuroleptique qui possède des propriétés anxiolytiques chez l'Homme (Dubroca, 1989; Radat, 1995). La cyamémazine présente une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub> et 5-HT<sub>3</sub> chez le Rat ainsi que les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>4</sub> et une affinité moindre pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et D<sub>1</sub> (Garay et d'Alché-Birée, 1995). Des études récentes ont montré les effets antagonistes de la cyamémazine pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>3</sub> (Alvarez-Guerra *et al.*, 2000).

Comme l'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> a été impliqué dans l'anxiolyse (Griebel *et al.*, 1997; Olivier *et al.*, 2000), notre étude avait pour but de réévaluer la cyamémazine quant à son potentiel anxiolytique dans trois modèles d'anxiété chez la Souris: le FPT, l'EPM et le L/D avec une étude de l'activité locomotrice conduite en parallèle. Pour ce faire deux types d'administrations, aiguë et chronique 10 jours, administration 2 fois par jour, de la cyamémazine (0,125; 0,25; 0,375; 0,5 et 1 mg/kg, i.p.) ont été pratiquées. Puis l'implication possible des systèmes sérotoninergiques a été explorée à l'aide de différents ligands: le DOI, un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub>; le mCPP, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1B/2C</sub>; la 2-méthyl 5-hydroxytryptamine, un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>; la *N*-desméthylclozapine; un antagoniste non sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et l'ondansétron, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

### 2.1 RESULTATS DE L'ETUDE 2A

La cyamémazine entraîne des effets sédatifs en actimétrie de la dose de 1 mg/kg à 4 mg/kg aussi bien en administration aiguë que chronique. On a observé un faible effet de type anxiolytique dans le L/D test avec une diminution du temps passé dans le compartiment

sombre à la seule dose de 0,375 mg/kg. A des doses plus élevées la cyamémazine induit une sédation. L'administration chronique de cyamémazine n'a pas permis de retrouver le faible effet «anxiolytique» observé après administration aiguë.

L'administration aiguë de cyamémazine s'est avérée inactive dans le FPT ainsi que dans l'EPM quels que soient les paramètres étudiés. Ceci peut suggérer différents mécanismes impliqués dans ces deux tests. D'autre part, l'administration chronique de cyamémazine conduit à une augmentation significative du temps passé dans les bras ouverts pour les doses de 0,25 à 1 mg/kg et une diminution concomitante du nombre d'entrées dans les bras fermés. Cependant le nombre d'entrées dans les bras ouverts fut augmenté seulement aux doses de 0,125 et 0,5 mg/kg.

La différence entre les effets chroniques et aigus de la cyamémazine dans le L/D test et l'EPM est difficile à expliquer. L'atténuation des effets «anxiolytiques» induits par la cyamémazine dans le L/D test peut résulter d'une augmentation de l'efflux de DA et de son métabolisme qui peut ainsi masquer les effets observés en aigu. Dans l'EPM une sensibilisation de certains récepteurs peut être nécessaire pour induire un effet «anxiolytique». Des études neurochimiques ou de liaison pourraient permettre de mieux comprendre les différences observées en modes d'administration aigu et chronique.

Des études d'association ou d'interaction avec les différents ligands des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> n'ont pas permis de montrer ni une potentialisation ni un antagonisme des réponses anxiolytiques observées lors d'une administration chronique de cyamémazine aux doses de 0,125; 0,25; 0,375 et 0,5 mg/kg dans l'EPM. Les effets de la cyamémazine observés dans l'EPM après administration chronique dans la première expérience ne furent pas reproduits montrant ainsi un manque de reproductibilité du test. Les niveaux des contrôles à la ligne de base sont voisins dans toutes les expériences avec des moyennes des temps passés dans les bras fermés de 160 à 190s (avec une exception à 143s), de temps dans les bras ouverts de 17 à 22s, des entrées dans les bras ouverts de 2 à 3s et des entrées dans les bras fermés de 10 à 11s; ceci indique probablement la difficulté de maintenir un effet anxiolytique pour des composés non-BDZ, spécialement si cette réponse est particulièrement faible. Une autre possibilité peut dépendre du mode d'administration dans l'étude chronique (i.p. deux fois par jour pendant 10 jours). Une administration par mini-pompe peut être plus avantageuse pour maintenir une concentration constante du produit durant l'étude. Cependant le mCPP (1 mg/kg) a été capable d'antagoniser les effets de la cyamémazine (0,5 mg/kg) sur le temps passé et le nombre d'entrées dans les bras ouverts. Mais comme la cyamémazine n'avait pas induit un effet anxiolytique franc en comparaison avec le groupe contrôle il est difficile d'avoir une

conclusion tranchée de l'interprétation du phénomène. De plus comme le mCPP n'est pas un agoniste spécifique d'un sous type de récepteurs sérotoninergiques, il est difficile de conclure sur le type de récepteur impliqué. L'utilisation de ligands plus spécifiques devrait apporter une réponse plus satisfaisante.

Ces résultats ont été décevants du fait que la cyamémazine n'a pas montré d'action anxiolytique dans le FPT et l'EPM, avec un effet faible dans le L/D test, et seulement observé à une dose après administration aiguë. Ainsi il semble que le L/D test soit le mieux adapté à la détection de l'activité des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, notamment l'activité « anxiolytique » des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (Costall et Naylor, 1992; 1995) avec un manque d'effet des ligands des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Ceci peut indiquer que les effets de la cyamémazine peuvent être médiés par les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dans ce test. L'utilisation d'agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> pour antagoniser l'effet « anxiolytique » observé de la cyamémazine dans ce modèle pourrait confirmer cette théorie.

## 2.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE 2B

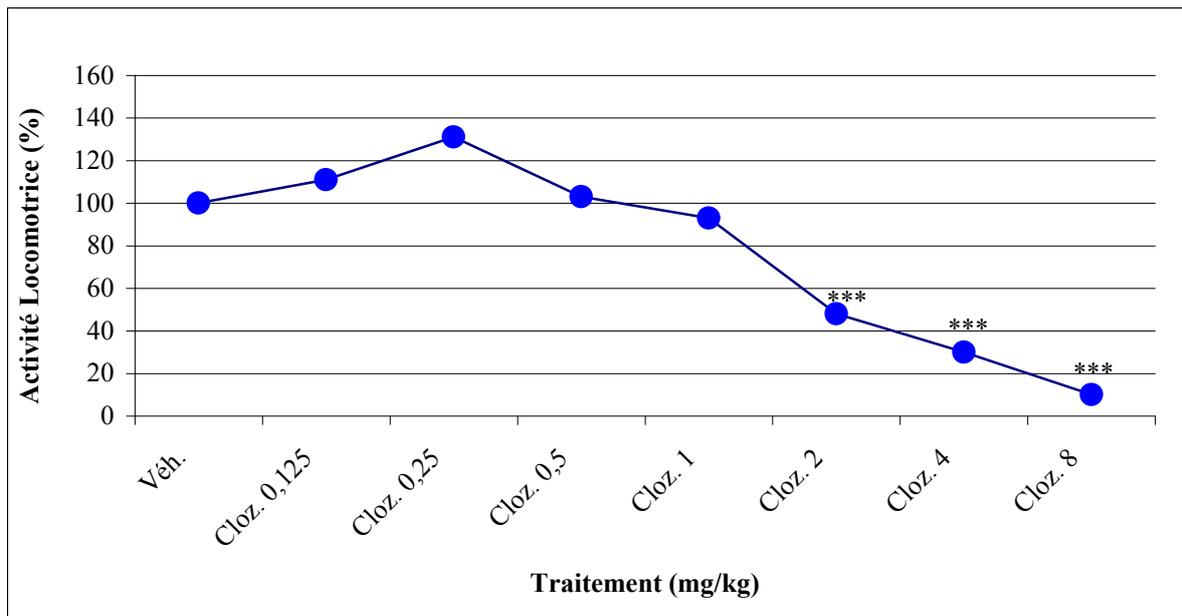
La clozapine est le prototype d'un antipsychotique atypique produisant peu ou pas d'effets extrapyramidaux chez les schizophrènes. La clozapine est efficace dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. Son efficacité pourrait refléter une propriété anxiolytique (Bruhwyler *et al.*, 1990; Arnt et Skarsfeldt, 1998). Le large spectre pharmacologique de l'action de la clozapine peut expliquer son profil thérapeutique, l'exact mécanisme pharmacologique impliquer dans son efficacité particulier reste d'être élucidé (Manzaneque *et al.*, 2002). La clozapine présente une affinité élevée pour les récepteurs sérotoninergiques, particulièrement les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, lui conférant un profil particulier. La clozapine a un large spectre d'activité pour de nombreux d'autres récepteurs tels que les récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>1-7</sub>), dopaminergiques (D<sub>1-4</sub>), muscariniques, histaminergiques et adrénergiques, (Leysen *et al.*, 1993) et a été largement étudiée pour ses effets anxiolytiques chez le Rat (Corbett *et al.*, 1993; Wiley *et al.*, 1993; Fowler *et al.*, 1998). Comme beaucoup d'antipsychotiques la clozapine possède également des propriétés d'agoniste inverse partiel au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> (Milligan *et al.*, 1995; Berg *et al.*, 1999; Herrick-Davis *et al.*, 2000), cependant la signification de cette propriété n'est pas claire.

Ainsi il a été proposé que l'action anxiolytique de la clozapine puisse contribuer à l'efficacité de cet antipsychotique en améliorant les symptômes négatifs de la schizophrénie, notre étude a utilisé les méthodes les plus adaptées pour caractériser chez la Souris le profil de la clozapine. Cette étude a été menée en parallèle avec la cyamémazine dans le but d'évaluer l'administration en aigu d'un autre antipsychotique sur trois modèles d'anxiété chez la Souris: le FPT, le L/D test et l'EPM. Une gamme de doses de clozapine de 0,015 à 1 mg/kg, i.p., a été étudiée dans les trois modèles d'anxiété après avoir pratiqué une étude de l'activité locomotrice (0,125 à 8 mg/kg, i.p.).

## 2.3 EFFETS COMPORTEMENTAUX DE LA CLOZAPINE

### 2.3.1 ADMINISTRATION AIGUË DE LA CLOZAPINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

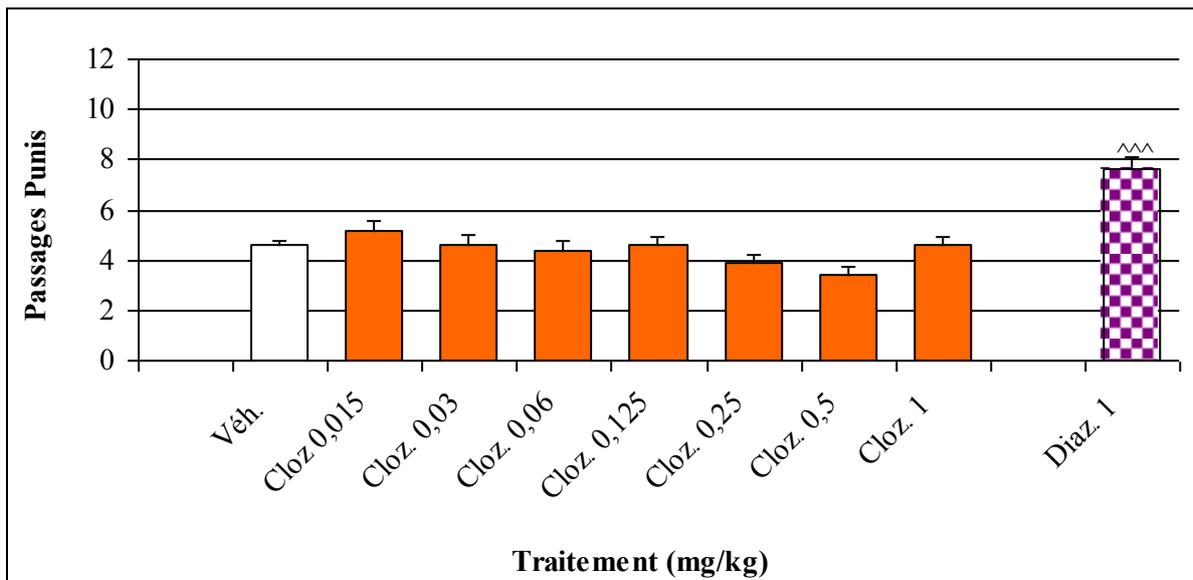
La clozapine réduit l'activité locomotrice aux doses de 2, 4 et 8 mg/kg [ $F_{(7, 79)} = 40,381$ ;  $p < 0,001$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 10).



**Figure 10 :** Effets de l'administration aiguë de la clozapine i.p. 30 min avant le test sur l'activité locomotrice des souris. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle \*\*\* ( $p < 0,001$ ).

### 2.3.2 ADMINISTRATION AIGUË DE LA CLOZAPINE DANS LE FPT

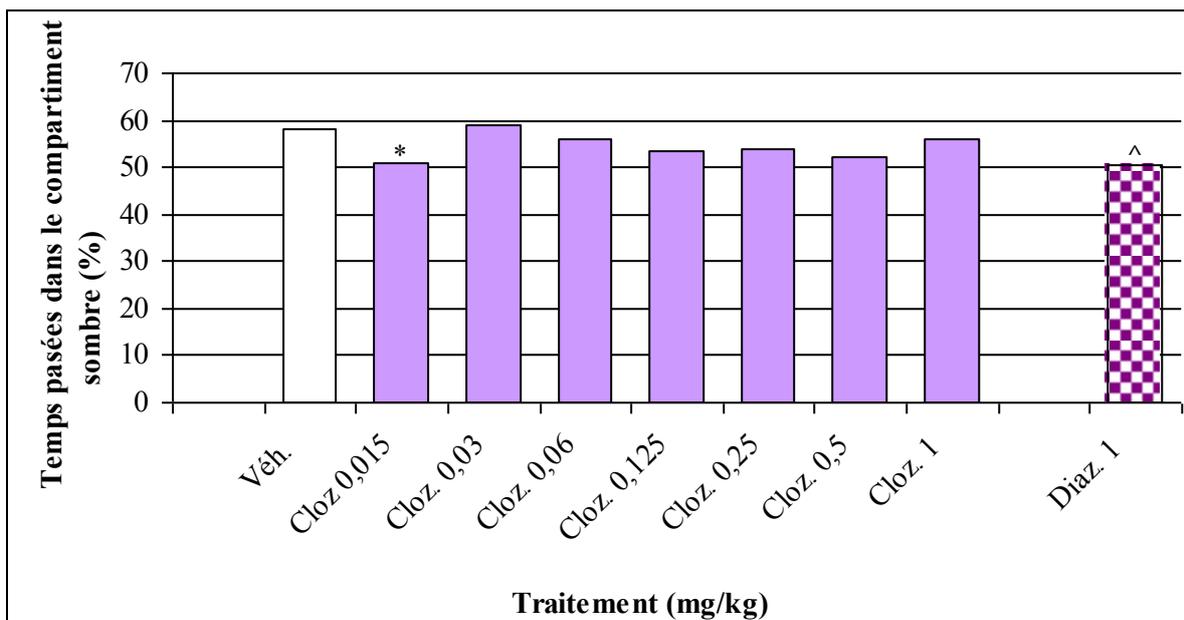
La clozapine aux doses de 0,015 à 1 mg/kg n'a pas modifié la réponse comportementale des souris, [ $F_{(7, 79)} = 2,740$ ;  $p < 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis des souris (test de Student,  $p < 0,001$ ) (Figure 11).



**Figure 11** : Effets de l'administration aiguë de la clozapine i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur, suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle; <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ )

### 2.3.3 ADMINISTRATION AIGUË DE CLOZAPINE DANS LE L/D

La clozapine a diminué significativement le pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre de la L/D [ $F_{(7, 79)} = 2,550$ ;  $p < 0,05$ ] pour la dose de 0,015 mg/kg. Cet effet est proche de celui du diazépam (1 mg/kg) (Figure 12). Les autres paramètres mesurés dans ce test ne sont pas modifiés par l'administration de clozapine: latence [ $F_{(7, 79)} = 1,440$ ;  $p > 0,05$ ], transitions [ $F_{(7, 79)} = 0,780$ ;  $p > 0,05$ ], mouvements dans le noir [ $F_{(7, 79)} = 1,342$ ;  $p > 0,05$ ] et dans la partie éclairée [ $F_{(7, 79)} = 1,647$ ;  $p > 0,05$ ] (Tableau 8).



**Figure 12 :** Effets de l'administration aiguë de la clozapine i.p. 30 min. avant le test. Les résultats représentent le pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre par rapport au temps total (300s) ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle (\*  $p < 0,05$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle; ^ ( $p < 0,05$ ).

**Tableau 8 :** Effets de l'administration de la clozapine dans le L/D

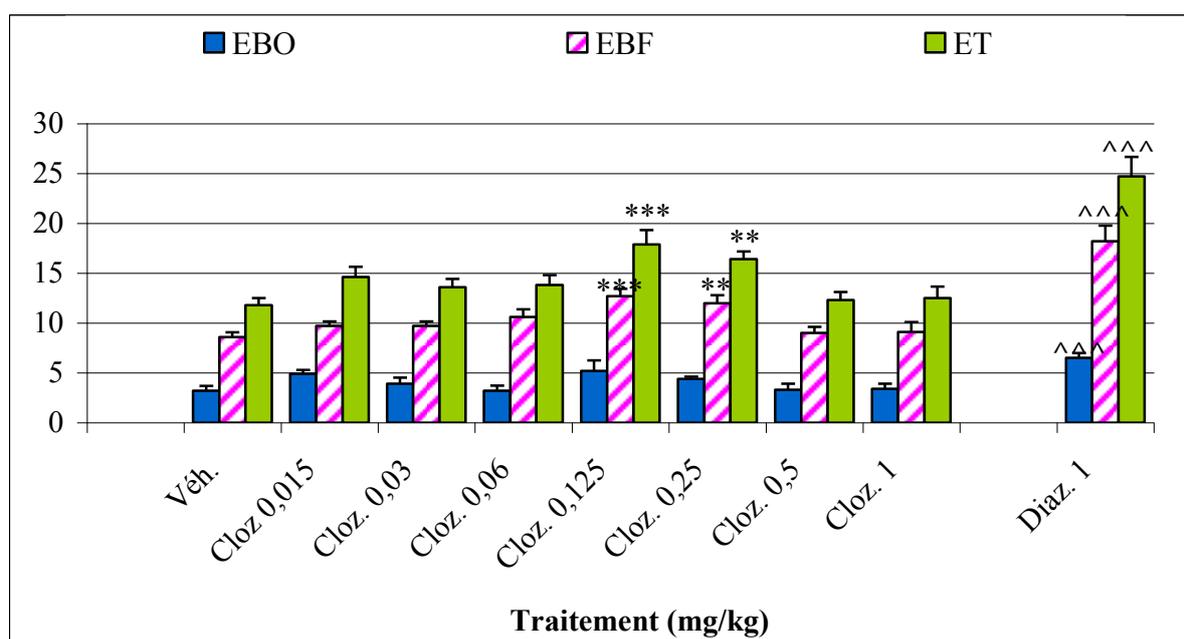
Composé (mg/kg)	Latence (s)	Transitions	Mouvements/Unité de Temps	
			Sombre	Eclairée
Contrôles	22,2 ± 4,94	13,7 ± 1,07	0,73 ± 0,06	0,73 ± 0,03
clozapine 0,015	35,7 ± 7,19	13,9 ± 1,03	0,71 ± 0,06	0,73 ± 0,05
clozapine 0,03	20,0 ± 2,26	16,1 ± 1,46	0,81 ± 0,07	0,87 ± 0,06
clozapine 0,06	26,6 ± 4,24	15,0 ± 0,79	0,77 ± 0,05	0,81 ± 0,05
clozapine 0,125	20,0 ± 2,35	16,1 ± 1,35	0,87 ± 0,05	0,77 ± 0,05
clozapine 0,25	24,5 ± 2,81	16,1 ± 1,03	0,83 ± 0,06	0,77 ± 0,04
clozapine 0,5	24,6 ± 2,85	16,0 ± 0,88	0,90 ± 0,06	0,75 ± 0,03
clozapine 1	29,7 ± 5,90	15,0 ± 1,33	0,79 ± 0,04	0,80 ± 0,03
diazépam 1	19,7 ± 2,13	15,0 ± 1,27	0,76 ± 0,05	0,84 ± 0,06

Effets de l'administration aiguë de la clozapine i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur ou test  $t$  de Student pour le diazépam).

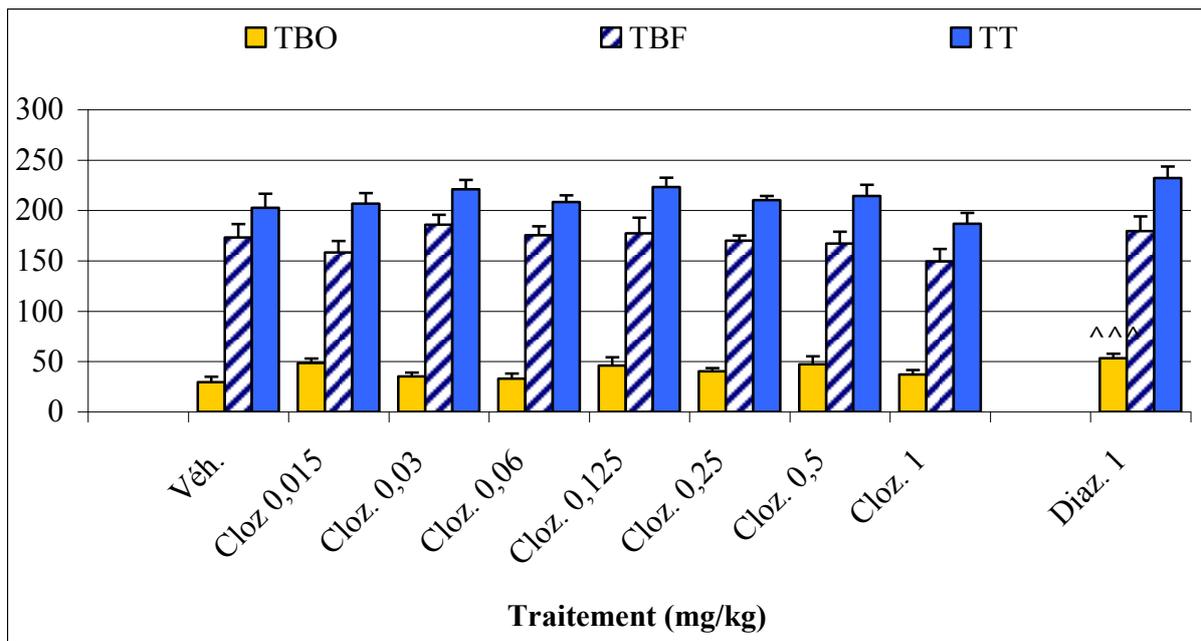
### 2.3.4 ADMINISTRATION AIGUË DE LA CLOZAPINE DANS L'EPM

Les figures 13a, b, c résument les effets comportementaux de la clozapine dans l'EPM. L'ANOVA à un facteur a révélé des effets significatifs du traitement pour les entrées dans les bras fermés [ $F_{(7, 79)} = 3,988; p < 0,001$ ] et le nombre total d'entrées [ $F_{(7, 79)} = 4,5; p < 0,001$ ]. Ces paramètres sont augmentés aux doses de 0,125 et 0,25 mg/kg.

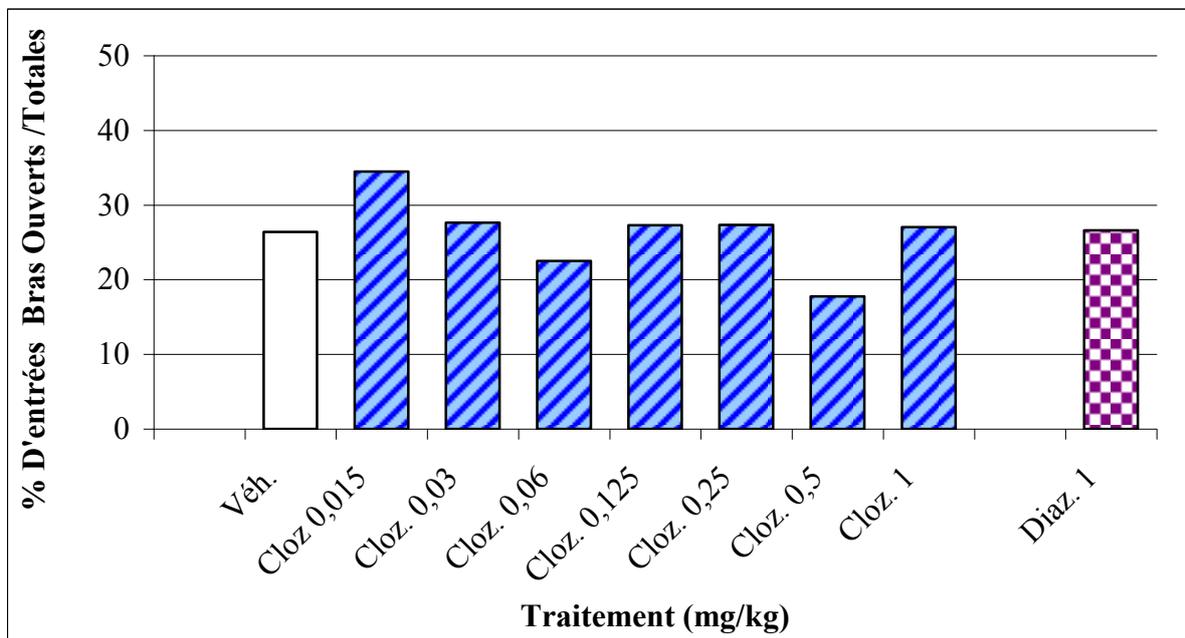
La clozapine en revanche, n'a pas modifié les autres paramètres examinés dans ce test: le nombre d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(7, 79)} = 1,805; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras ouverts [ $F_{(7, 79)} = 1,621; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(7, 79)} = 0,994; p > 0,05$ ], le temps total passé dans les deux bras [ $F_{(7, 79)} = 1,371; p > 0,05$ ] et le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(7, 79)} = 2,004; p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté les entrées dans les bras ouverts, les bras fermés et les entrées totales ( $p < 0,001$ ) ainsi que le temps passé dans les bras ouverts ( $p < 0,01$ ) par rapport au groupe contrôle [test  $t$  de Student].



**Figure 13a :** Effets de l'administration aiguë de la clozapine i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle, \*\* ( $p < 0,01$ ), \*\*\* ( $p < 0,001$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ). EBO: Entrées Bras Ouverts; EBF: Entrées Bras Fermés; ET: Entrées Totales.



**Figure 13b :** Effets de l'administration aiguë de la clozapine i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ). TBO: Temps Bras Ouverts; TBF: Temps Bras Fermés; TT: Temps Total.



**Figure 13c :** Effets de l'administration aiguë de la clozapine i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage des entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur).

## 2.4 DISCUSSION

La clozapine a été sédatrice à partir de la dose de 2 mg/kg (48%) en actimétrie. L'administration aiguë de clozapine n'a pas modifié la réponse comportementale des souris dans le FPT, ce résultat est similaire à celui obtenu après administration aiguë de cyamémazine. Ceci semble indiquer que les antipsychotiques n'entraînent pas d'effet anxiolytique sur ce modèle.

La clozapine possède un effet anxiolytique faible dans le L/D avec puisqu'on observe une diminution du temps passé dans le compartiment sombre pour une dose seulement, 0,015mg/kg, avec une amplitude de réponse similaire de celle diazépam. D'une manière identique aux résultats observés avec la cyamémazine, l'administration aiguë de ces deux antipsychotiques a montré un effet anxiolytique clair dans le L/D. Ces deux composés ont une activité antagoniste au niveau des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et par ailleurs le L/D test chez la Souris semble le mieux adapté pour mettre en évidence les effets des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (Costall et Naylor, 1992; File *et al.*, 1996; Olivier *et al.*, 2000). Ainsi les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> pourraient être impliqués dans l'effet anxiolytique des antipsychotiques dans ce test. Le NAc semble être un important site d'action des antagonistes 5-HT<sub>3</sub> (Stefanski *et al.*, 1993; Plaznik *et al.*, 1994). Higgins *et al.*, (1991) ont suggéré que l'amygdale plus que le NRD semble être impliquée dans les effets désinhibiteurs des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, cette aire cérébrale pourrait être la plus impliquée dans la peur induite dans le test L/D.

En revanche, l'administration aiguë de clozapine a augmenté le nombre d'entrées dans les bras fermés mais aussi dans l'ensemble des bras ouverts et fermés dans l'EPM, mais n'a pas modifié l'indice majeur d'anxiolyse c'est à dire les pourcentages d'entrées et de temps passé dans les bras ouverts. Ces données n'apportent que peu d'éléments suggérant que la clozapine à un effet anxiolytique dans l'EPM.

La clozapine possède la même affinité pour les récepteurs GABAergiques et benzodiazépiniques (Moore *et al.*, 1994; Pälvimäki *et al.*, 1998) ainsi que pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (Arnt et Skarsfeldt, 1998) qui peuvent être impliqués dans les effets anxiolytiques observés. Il a été proposé que le blocage simultané des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> puisse entraîner une synergie des actions anxiolytiques (Millan *et al.*, 1992; Schmidt *et al.*, 2001). Cependant du fait du manque d'expériences utilisant des antagonistes sélectifs dans notre étude, il est difficile de préciser plus avant la nature du sous type de récepteurs

sérotoninergiques impliqué dans le modèle utilisé pour expliquer l'action anxiolytique de la clozapine.

Il a été montré des réponses de type anxiolytique avec la clozapine dans des modèles de conditionnement opérant chez le Rat en aigu (Geller-Seifter tests: Wiley *et al.*, 1993; Moore *et al.*, 1994; Nanry *et al.*, 1995 ; stress conditionné par des chocs: Ishida-Tokuda *et al.*, 1996; Inoue *et al.*, 1996) et en administration chronique (Fowler *et al.*, 1994). Les résultats obtenus avec des modèles non-conditionnés de types étologiques ont été décevants, spécialement chez la Souris, avec des résultats négatifs dans le L/D test (Costall et Naylor, 1995), l'EPM (Cao et Rodgers, 1997; Manzanque *et al.*, 2002) et le stress induisant une hypothermie (Lecci *et al.*, 1990), ainsi que dans le test d'interaction sociale chez le Rat (Costall et Naylor, 1995) qui sont compatibles avec nos résultats.

Tandis que les variables méthodologiques (par exemple les modèles et souche utilisés) peuvent partiellement expliquer quelque de ces anomalies, le gamme de dose utiliser jeu aussi un rôle critique à cet égard. En fait le gamme de dose est considéré essentiel dans le profil des divers antipsychotiques atypique. Ces drogues ont été trouver d'exercer des effets compléments opposé dans différent partie le gamme de dose (Paillere-Martinot *et al.*, 1995; Costall et Naylor, 1995; Vandle, 1996; Bergquist *et al.*, 1999). Ainsi l'effet anxiolytique des antipsychotiques peut en effet être montré seulement dans une petite gamme de dose.

Comme des résultat plus consistant a été rapporté avec des modèle conditionner chez le Rat, le choix d'espèce peut être un important variable dans l'effet de la clozapine, avec la possibilité des profils différentielle récepteur liaison entre le Rat et la Souris. En outre les modèles conditionner chez le Rat, peuvent être plus sensible pour détecté l'effet type anxiolytic de la clozapine.

**Etude 3:** Effet anxiolytiques de ligands sélectifs et non sélectifs, des récepteurs 5HT<sub>2</sub> dans trois modèles animaux chez la Souris.

*Etude 3a* : Effet anxiolytiques de ligands des récepteurs 5HT<sub>2</sub> dans trois modèles animaux chez la Souris.

Anxiolytic-like effects of 5-HT<sub>2</sub> ligands on three mouse models of anxiety. **Nic Dhonnchadha Bríd Áine**, Bourin Michel, Hascoët Martine. *Behav. Brain Res.* 2003 140: 203-214.

*Etude 3b* : Effet anxiolytique de la pirenpérone et du déramciclane dans le test des quatre plaques, le test de la double enceinte illuminée et le test du labyrinthe en croix élevé chez la Souris.

### 3. OBJECTIFS DE L'ETUDE 3a

La première étude a démontré l'effet anxiolytique de la paroxétine dans le FPT. Cependant le type ou les types de récepteurs impliqués demeurent encore hypothétiques (5-HT<sub>1A</sub>,  $\alpha_2$  ou 5-HT<sub>2</sub>). Les recherches dans l'anxiété se sont d'abord concentrées sur le sous type 5-HT<sub>1A</sub>, mais cela n'a conduit qu'à très peu de composés actifs en clinique. Les agonistes et les antagonistes modulent les comportements anxieux des animaux et plus particulièrement les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> chez l'Homme. Il a été mis en évidence que diverses azapirones, telles que la BUS, la gepirone, l'ipsapirone et la tandospirone, étaient efficaces dans le traitement du TAG (Olivier *et al.*, 1999; Davidson *et al.*, 1999), alors que le flesinoxan, un agoniste puissant et sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> aggrave les symptômes des patients souffrant de trouble panique (van Vilet *et al.*, 1996).

Il y a un délai d'action plus long de la BUS comparé à celui des patients traités par une BZD la rendant ainsi moins utile dans le traitement transitoire de l'anxiété réactionnelle aux situations aiguës. La BUS manque d'efficacité chez les patients présentant un trouble panique (Pohl *et al.*, 1989; Sheehan *et al.*, 1993) et n'a pas été étudiée d'une manière systématique dans les autres troubles anxieux tels que les TOCs, la phobie sociale ou le stress post-traumatique. Seules une ou deux études cliniques avec de petits effectifs ont été réalisées (Pato *et al.*, 1991; Duffy et Mulloy, 1994; van Vliet *et al.*, 1997). Il a été proposé que les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> stimulent les récepteurs pré-synaptiques, qui inhibent la libération de 5-HT et par conséquent réduisent la quantité de 5-HT disponible au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>3</sub> post-synaptiques.

La seconde étude impliquait un effet anxiolytique médié par les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> pour la cyamémazine et la clozapine. Les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> sont inactifs dans plusieurs tests d'anxiété (conflit, stimulation de la PAG, l'enfouissement défensif, les vocalisations ultrasoniques des nouveaux-nés et l'hyperthermie induite par le stress) (Jenck *et al.*, 1989; Borsini *et al.*, 1993; Cervo et Samanin, 1995; Zethof *et al.*, 1995; Olivier *et al.*, 1998), alors que dans d'autres modèles des résultats contradictoires ont été décrits (File et Johnson, 1989; Barnes *et al.*, 1990; Costall *et al.*, 1993; Rodgers *et al.*, 1995). Dans un test seulement, le L/D chez la Souris, les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> présentent toujours un profil anxiolytique (Young et Johnson, 1991; Costall et Naylor, 1991; 1995). Plusieurs antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> ont été étudiés en clinique comme cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement des troubles anxieux. Beaucoup d'études cliniques ont été

réalisées avec l'ondansétron. Malheureusement les espoirs ne se sont pas concrétisés en clinique aux doses testées (Olivier *et al.*, 2000). De nouvelles études mériteraient d'être conduites chez l'Homme à des doses beaucoup plus faibles compléter des résultats des études animales.

Du fait des effets limités de la BUS (récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>), du manque d'efficacité de l'ondansétron (récepteurs 5-HT<sub>3</sub>) dans les études cliniques et des réponses diverses observées dans les études animales, le travail de cette thèse s'est focalisé sur les sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> quant à leur possible implication dans les phénomènes anxieux.

L'identification de différents sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>), leur localisation dans des aires cérébrales associées avec l'anxiété, le succès considérable des IRSS, qui possèdent d'assez fortes affinités pour les différents récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, dans les troubles anxieux, ont renouvelé l'intérêt pour ces récepteurs dans l'anxiété.

Les premières études impliquant les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans l'anxiété ont utilisé des ligands pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> non sélectifs, ces études semblaient montrer que l'antagonisme 5-HT<sub>2</sub> induit une diminution de l'anxiété alors que l'agonisme est de nature anxiogène (Charney *et al.*, 1987; Hensman *et al.*, 1991). Cependant ces études dans les modèles animaux n'étaient pas très conclusives, montrant des effets anxiolytiques, anxiogènes ou pas d'effet du tout selon les modèles, les conditions expérimentales ou les espèces utilisés, (Griebel *et al.*, 1995; 1997). Dans le but de résoudre les difficultés liées à l'utilisation de ligands non spécifiques, de nombreux laboratoires ont commencé à développer des dérivés plus spécifiques. Cependant beaucoup de ces composés n'ont été étudiés que chez le Rat. Ainsi d'autres expérimentations utilisant les agonistes et antagonistes 5-HT<sub>2</sub>, sont nécessaires pour caractériser plus avant l'influence des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sur les comportements anxieux de la Souris.

Dans ce but, les mêmes conditions expérimentales furent observées, c'est à dire sortie des animaux de l'animalerie une heure avant le test, les expériences ont été réalisées aux mêmes heures (07h00 à 12h00) dans une salle sombre et calme, l'allocation des groupes s'est faite en randomisant les animaux et les expérimentateurs travaillaient en aveugle quant au traitement administré. Trois modèles animaux d'anxiété ont été réalisés le FPT, le L/D test et l'EPM, avec la potentielle d'induire des ou induisant différents types de peurs (conditionnées ou non conditionnées) et permettant d'obtenir un profil psycho-pharmacologique plus complet de chaque molécule et une meilleure compréhension du rôle des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans les modèles utilisés.

Les agonistes 5-HT<sub>2</sub> suivants ont été étudiés: le DOI un agoniste 5-HT<sub>2A/2C</sub>; le BW 723C86; un agoniste 5-HT<sub>2B</sub> et le RO 60-0175, un agoniste 5-HT<sub>2C</sub>. Divers antagonistes 5-HT<sub>2</sub> furent aussi employés: le SR 46349B, un antagoniste 5-HT<sub>2A</sub>; le SB 206553, un antagoniste 5-HT<sub>2B/2C</sub>; le RS 10-2221, un antagoniste 5-HT<sub>2C</sub> et le SDZ SER082, un antagoniste 5-HT<sub>2C/2B</sub>. La kétansérine, un antagoniste non spécifique 5-HT<sub>2A/2C</sub> et le mCPP, un agoniste partiel non sélectif 5-HT<sub>2C/1B</sub> furent aussi testés car ils ont été largement utilisés pour étudier le rôle des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans l'anxiété. Il a été pratiqué une actimétrie pour chacun de ces composé afin d'utiliser des doses n'induisant ni trop de sédation ni psychostimulation dans chacun des modèles comportementaux utilisés.

### 3.1 RESUME DES RESULTATS

Dans le FPT, l'administration aiguë de DOI (0,5 à 4 mg/kg), agoniste 5-HT<sub>2A/2C</sub> et de BW 723C86 (8 et 16 mg/kg), agoniste 5-HT<sub>2B</sub> a entraîné une augmentation du nombre de passages punis acceptés par les souris. Le RO 60-0175 et le mCPP, considérés comme des agonistes 5-HT<sub>2C</sub> n'ont pas modifié le comportement des souris sur ce test. Ceci suggère que le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> n'est pas impliqué dans l'anxiété générée par ce modèle. Aussi bien les antagonistes sélectifs que non sélectifs n'eurent aucun effet sur ce modèle.

Dans le L/D test, les quatre agonistes 5-HT<sub>2</sub> n'induisent aucune réponse comportementale chez les souris cependant le RO 60-0175 montra une légère activité à la doses de 4 mg/kg mais l'activité locomotrice dans l'actimétrie est diminuée à cette dose. L'administration aiguë des antagonistes fut également sans effet dans ce test à l'exception de la kétansérine, qui diminue le nombre de transitions entre les deux compartiments aux doses de 0,015 et 0,03 mg/kg. Du fait que les antagonistes les plus spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> n'ont pas modifié ce paramètre, on peut penser que les récepteurs adrénergiques ou histaminergiques pourraient être impliqués dans les effets de la kétansérine.

Dans l'EPM tous les agonistes 5-HT<sub>2</sub> ont induit des effets anxiolytiques, cependant les effets étaient plus prononcés avec le DOI (0,5 à 2 mg/kg) et le BW 723C86 (4 à 16 mg/kg). Le RO 60-0175 a présenté un profil anxiolytique à une dose, 4 mg/kg alors que le mCPP a augmenté le temps passé dans les bras ouverts pour seulement une dose (0,25 mg/kg). Une dose plus élevée 0,5 mg/kg diminue le temps et le nombre d'entrées dans les bras ouverts mais d'une manière non statistiquement significative. Cela peut suggérer une implication plus importante des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> or 5-HT<sub>2B</sub> dans ce modèle. L'administration d'antagonistes 5-HT<sub>2</sub> n'a

pas modifié le comportement des animaux sur ce test. La kétansérine a diminué les conduites exploratoires (temps dans les bras ouverts et fermés, temps total et nombre d'entrées) en comparaison avec le groupe contrôle mais d'une manière non significative. Ceci pourrait être dû à un léger effet sédatif aux plus fortes doses, car l'activité locomotrice était diminuée à la dose de 1 mg/kg ou un faible effet anxiogène à la dose de 0,25 mg/kg. Le manque de sélectivité de cette molécule rend difficile l'interprétation de ces résultats du fait de l'implication de divers récepteurs.

Ces résultats sont tout à fait surprenants, par rapport aux résultats publiés par d'autres chercheurs, car tous les antagonistes 5-HT<sub>2</sub> étudiés se sont avérés inefficaces dans les modèles étudiés indiquant une absence d'effet anxiolytique de ces composés dans ces modèles. En revanche l'agonisme des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2B</sub> semble plus impliqué dans l'anxiété induite chez la Souris mesurée dans l' EPM et le FPT.

### 3.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE 3b

En plus des composés étudiés dans l'étude 3a deux autres molécules ont été étudiées. La pirenperone qui est un antagoniste préférentiel des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> avec seulement un petit effet sur les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> avec aussi une activité antidopaminergique (Leysen *et al.*, 1981; Green *et al.*, 1983). Il semble qu'elle agisse aussi sur les récepteurs  $\alpha_2$ adrénergiques *in vivo* (Colpaert et Johnson, 1984). Il a été montré que la pirenperone possédait un modeste effet anxiolytique dans une étude clinique en ouvert sur un petit nombre de patients (5) (Anseau *et al.*, 1983).

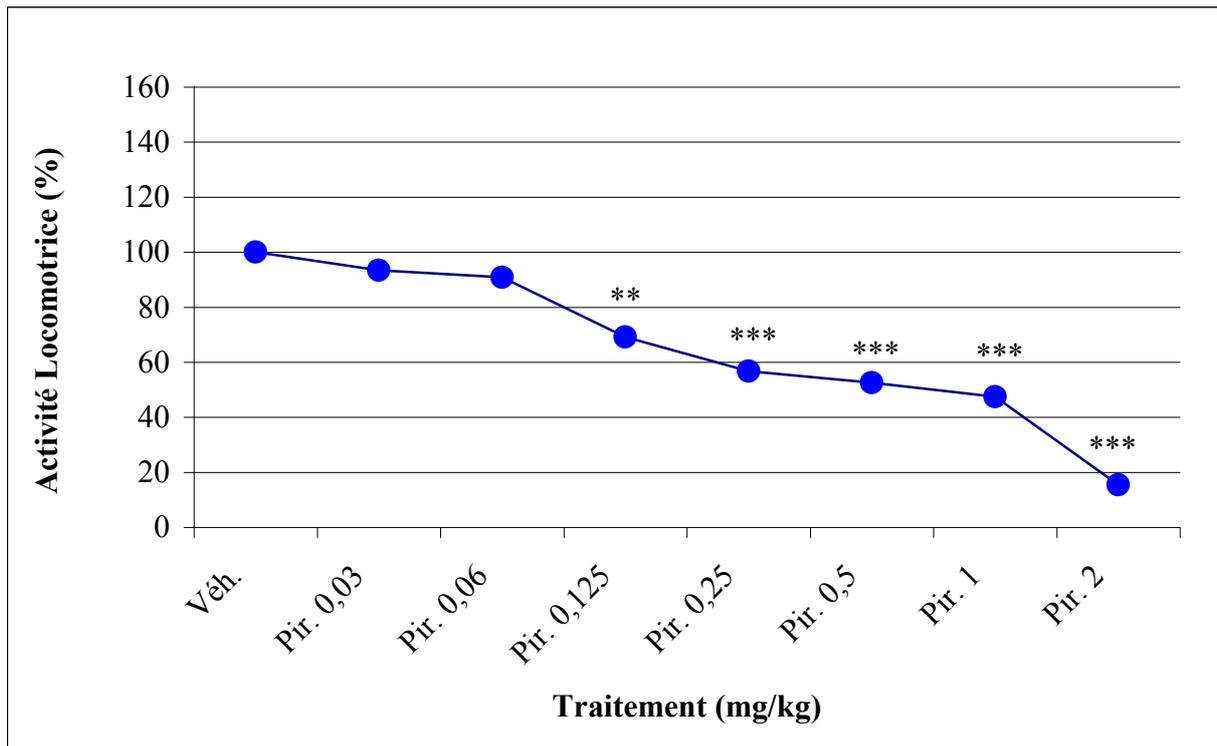
Le second composé à avoir été étudié est le déramciclane, un nouvel anxiolytique non-BDZ ne présentant pas d'effets indésirables tel que la myorelaxation et avec des effets sédatifs réduits dans les doses utilisées en thérapeutique (Berényi *et al.*, 1990). Il a été suggéré que le blocage du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> puisse contribuer aux effets cliniques du déramciclane du moins aux doses utilisées les plus élevées (Kanerva *et al.*, 1999). Le profil de liaison *in vitro* du déramciclane montre une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> dans le cortex du Rat ( $K_i = 11$  nM) et pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dans le plexus choroïde ( $K_i = 27$  nM). Le déramciclane agisse comme un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> centraux et périphériques (Gacsályi *et al.*, 1988; 1996; Magyar *et al.*, 1998; Kanerva *et al.*, 1999; Hazai *et al.*, 1999) et peut être un agoniste inverse pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> sans effets agonistes stimulants directs (Pälvimäki *et al.*, 1998). Le déramciclane a aussi une relativement forte affinité pour les récepteurs sigma ( $K_i = 52$  nM) et possède une affinité modérée pour les récepteurs D<sub>2</sub> avec une plus faible activité pour les récepteurs D<sub>1</sub> (Gacsályi *et al.*, 1997) et n'a aucune affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> or 5-HT<sub>3</sub> (Gacsályi *et al.*, 1996). Par ailleurs le déramciclane inhibe le transporteur du GABA (Kovács *et al.*, 1989; Dhar *et al.*, 1994). Il a été montré que le déramciclane était actif dans divers modèles animaux prédictifs de l'efficacité chez l'Homme ainsi qu'une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> qui pourrait expliquer son activité (Gacsályi *et al.*, 1997).

Le but de cette étude a été d'explorer les conséquences de l'administration aiguë de la pirenperone et le déramciclane, qui l'un et l'autre sont des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub>. Les deux molécules ont été étudiées dans trois modèles d'anxiété chez la Souris le FPT, le L/D test et l'EPM. Des expériences pour étudier l'activité locomotrice de ces molécules ont été réalisées. Le diazepam a été choisi comme substance contrôle dans les tests comportementaux.

### 3.3 EFFETS COMPORTEMENTAUX DE LA PIRENPERONE

#### 3.3.1 ADMINISTRATION AIGUË DE LA PIRENPERONE DANS LE TEST DE L'ACTIMETRIE

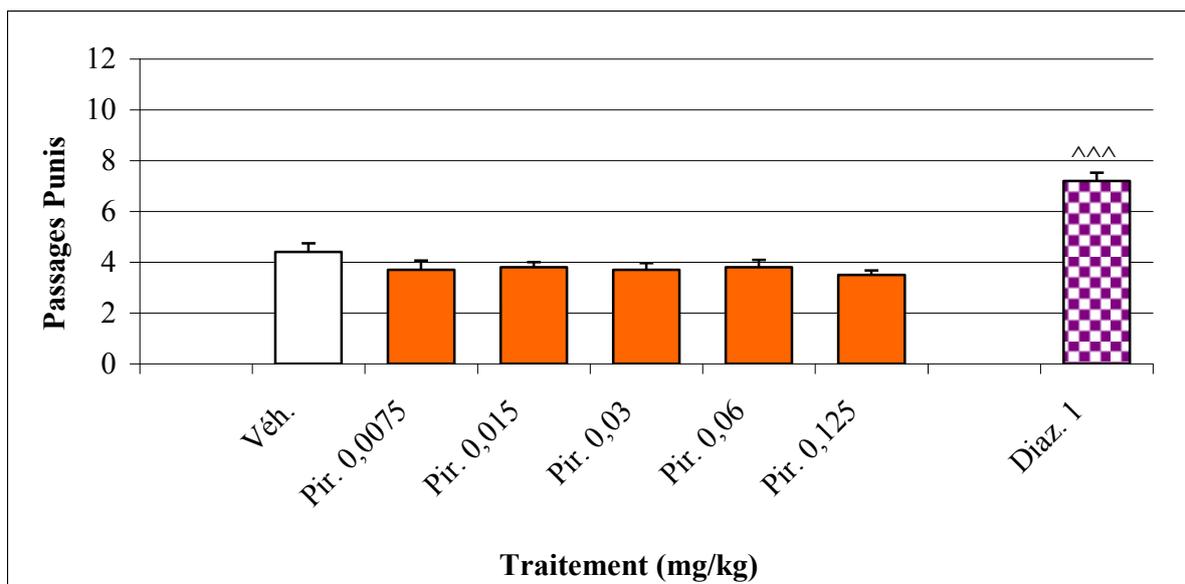
La pirenperone réduit l'activité locomotrice aux doses de 0,125 à 2 mg/kg par rapport au groupe contrôle [ $F_{(7, 79)} = 23,161$ ;  $p < 0,001$ ] (Figure 14).



**Figure 14 :** Effets de l'administration aiguë de la pirenperone, i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle: \*\*\* ( $p < 0,001$ ), \*\* ( $p < 0,01$ ).

#### 3.3.2 ADMINISTRATION AIGUË DE LA PIRENPERONE DANS LE FPT

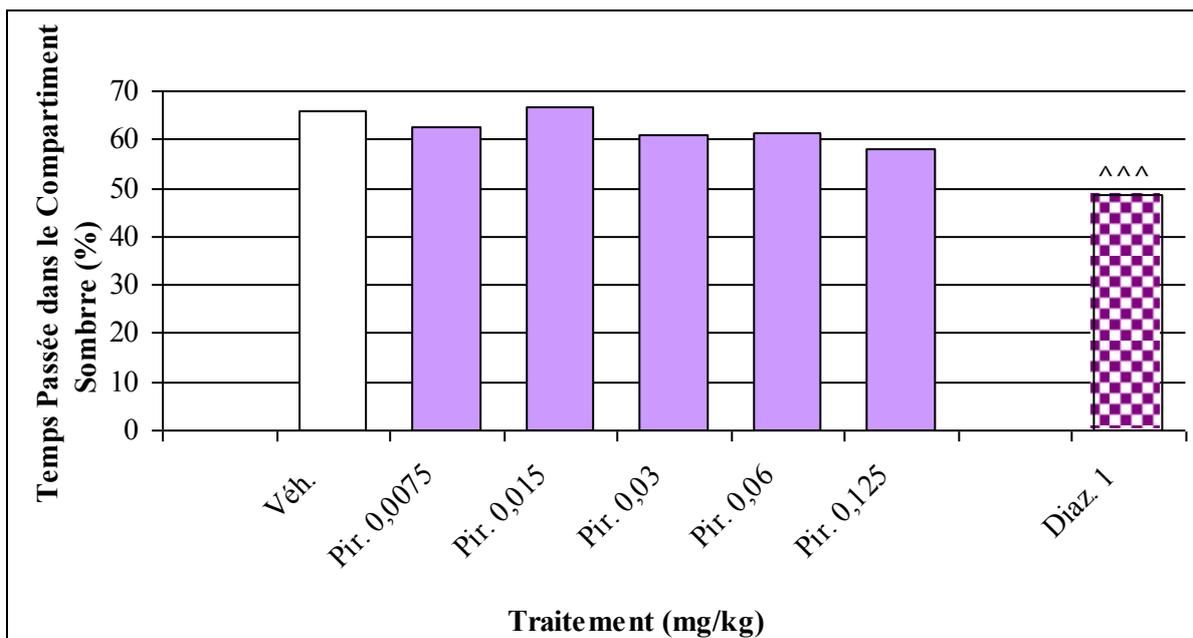
La pirenperone (0,0075 à 0,125 mg/kg) n'a pas modifié la réponse comportementale des souris, [ $F_{(5, 59)} = 1,196$ ;  $p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté significativement le nombre de passages des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 15).



**Figure 15 :** Effets de l'administration aiguë de la pirenperone, i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.3 ADMINISTRATION AIGUË DE LA PIRENPERONE DANS LE TEST DE LA L/D

La pirenperone n'a pas modifié le pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre de la L/D [ $F_{(5, 59)} = 1,965$ ;  $p > 0,05$ ] contrairement au diazépam (1 mg/kg) ( $p < 0,001$ ) (Figure 16). L'administration de la pirenperone a augmenté significativement le temps de latence pour la dose de 0,06 mg/kg [ $F_{(5, 59)} = 2,666$ ;  $p < 0,05$ ] et a diminué les mouvements dans le compartiment éclairé [ $F_{(5, 59)} = 4,533$ ;  $p < 0,05$ ] pour les doses de 0,06 et de 0,125 mg/kg. Les autres paramètres mesurés dans ce test ne sont pas modifiés par l'administration de la pirenperone: transitions [ $F_{(5, 59)} = 0,697$ ;  $p > 0,05$ ] et mouvements dans le compartiment sombre [ $F_{(5, 59)} = 2,166$ ;  $p > 0,05$ ] (Tableau 9).



**Figure 16 :** Effets de l'administration aiguë de la pirenperone, i.p. 30 min. avant le test. Les résultats représentent le pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre par rapport au temps total (300s) ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazepam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ).

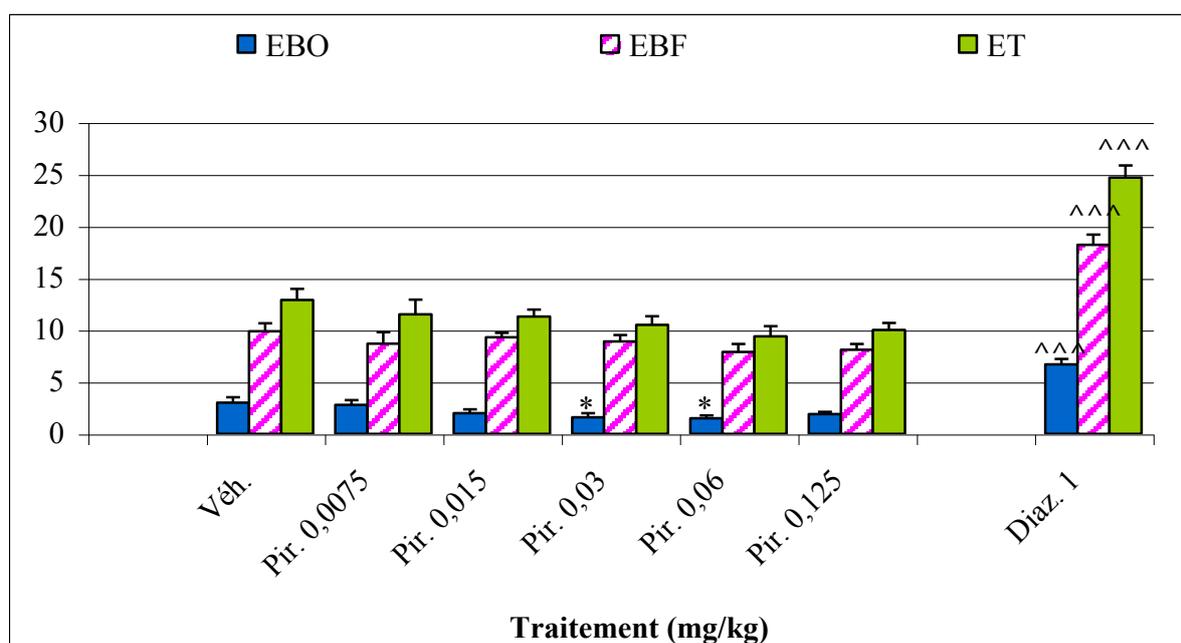
**Tableau 9: Effets de l'administration de la pirenperone dans le L/D**

Composé (mg/kg)	Latence (s)	Transitions	Mouvements/Unité de Temps	
			Sombre	Eclairée
Contrôles	26,2 ± 3,88	12,9 ± 0,97	0,76 ± 0,03	0,95 ± 0,05
pirenperone 0,0075	26,6 ± 3,78	13,3 ± 1,22	0,76 ± 0,04	0,85 ± 0,04
pirenperone 0,015	31,2 ± 4,37	12,5 ± 1,34	0,64 ± 0,04	0,87 ± 0,05
pirenperone 0,03	24,7 ± 2,09	14,0 ± 1,42	0,79 ± 0,07	0,77 ± 0,07
pirenperone 0,06	<b>41,9 ± 4,86*</b>	11,2 ± 0,94	0,59 ± 0,05	<b>0,70 ± 0,06**</b>
pirenperone 0,125	34,0 ± 4,24	12,2 ± 0,90	0,71 ± 0,07	<b>0,70 ± 0,03**</b>
diazepam 1	27,3 ± 3,64	16,1 ± 1,55	0,82 ± 0,08	0,85 ± 0,05

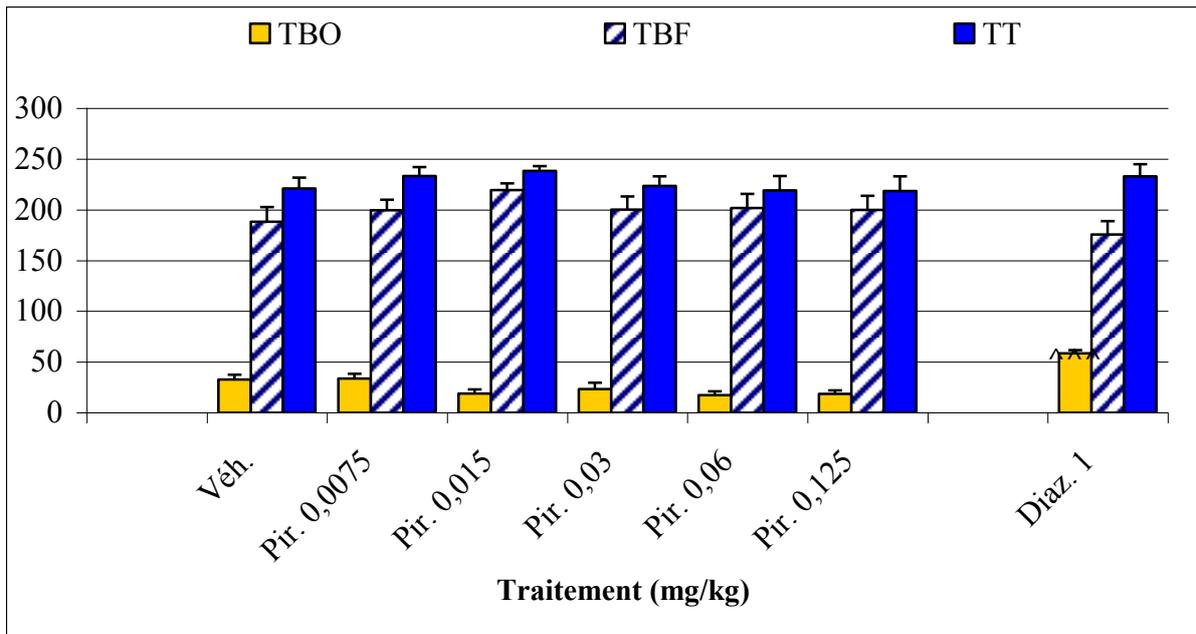
Effets de l'administration aiguë de la pirenperone, i.p. 30 min. avant le test de la L/D. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle, \*.( $p < 0,05$ ), \*\*.( $p < 0,01$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazepam comparé au groupe contrôle.

### 3.3.4 ADMINISTRATION AIGUË DE LA PIRENPERONE DANS L'EPM

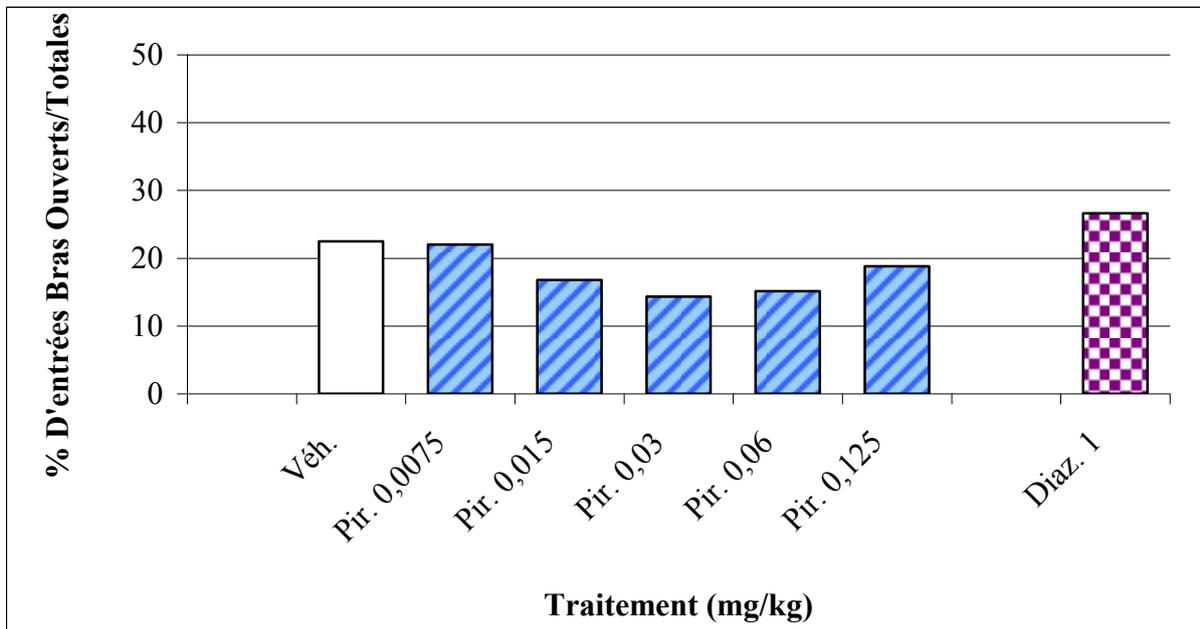
Les figures 17 a, b, c résument les effets comportementaux de la pirenpérone dans l'EPM. L'administration de pirenpérone n'a pas modifié le temps passé dans les bras ouverts [ $F_{(5, 59)} = 2,567; p < 0,05$ ]. Les entrées dans les bras ouverts sont diminuées [ $F_{(5, 59)} = 2,657; p < 0,05$ ] pour les doses de 0,06 et 0,125 mg/kg. La pirenpérone n'a pas modifié les autres paramètres mesurés dans ce modèle: le nombre d'entrée dans les bras fermés [ $F_{(5, 59)} = 1,043; p > 0,05$ ] et le nombre total d'entrées [ $F_{(5, 59)} = 1,624; p > 0,05$ ], le temps passé sur les bras fermés [ $F_{(5, 59)} = 0,671; p > 0,05$ ], et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(5, 59)} = 0,572; p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées sur les bras ouverts [ $F_{(5, 59)} = 1,668; p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté significativement les entrées dans les bras ouverts, les bras fermés et les entrées totales ( $p < 0,001$ ) ainsi que le temps passé dans les bras ouverts ( $p < 0,01$ ) par rapport au groupe contrôle [test  $t$  de Student].



**Figure 17a :** Effets de l'administration aiguë de la pirenpérone, i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM (n=10). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle, \* ( $p < 0,05$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ). EBO: Entrées Bras Ouverts; EBF: Entrées Bras Fermés; ET: Entrées Totales



**Figure 17b :** Effets de l'administration aiguë de la pirenperone, i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle:  $^{^^}$  ( $p < 0,001$ ). TBO: Temps Bras Ouverts; TBF: Temps Bras Fermés; TT: Temps Total.

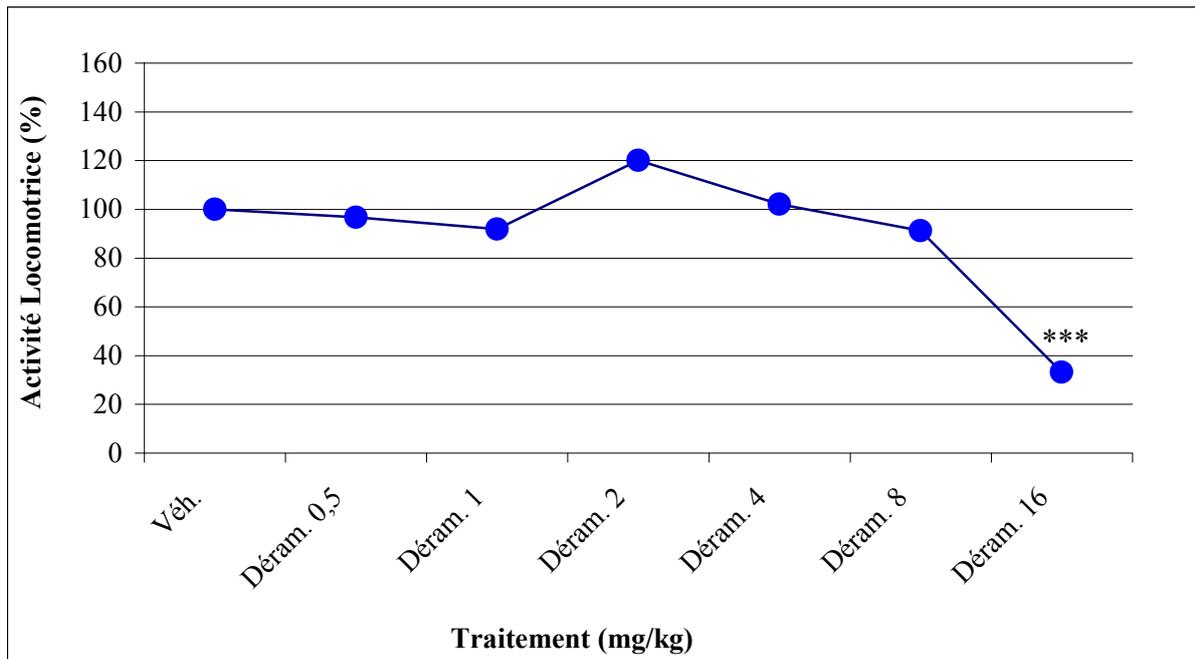


**Figure 17c.** Effets de l'administration aiguë de la pirenperone avant le test. Les résultats sont exprimé sous forme de pourcentage des entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur).

### 3.4 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU DERAMCICLANE

#### 3.4.1 ADMINISTRATION AIGUË DU DERAMCICLANE SUR LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

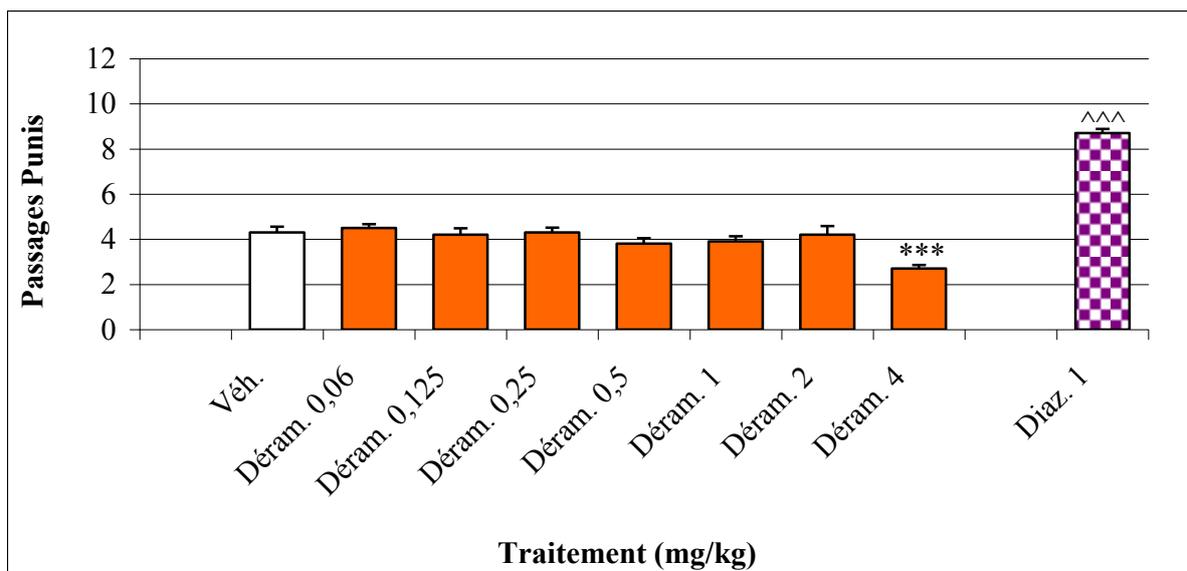
Le déramciclane réduit l'activité locomotrice à la dose de 16 mg/kg [ $F_{(6, 69)} = 17,983$ ;  $p < 0,001$ ] par comparaison au groupe contrôle (Figure 18).



**Figure 18 :** Effets de l'administration aiguë du déramciclane i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle, \*\*\* ( $p < 0,001$ ).

#### 3.4.2 ADMINISTRATION AIGUË DU DERAMCICLANE DANS LE FPT

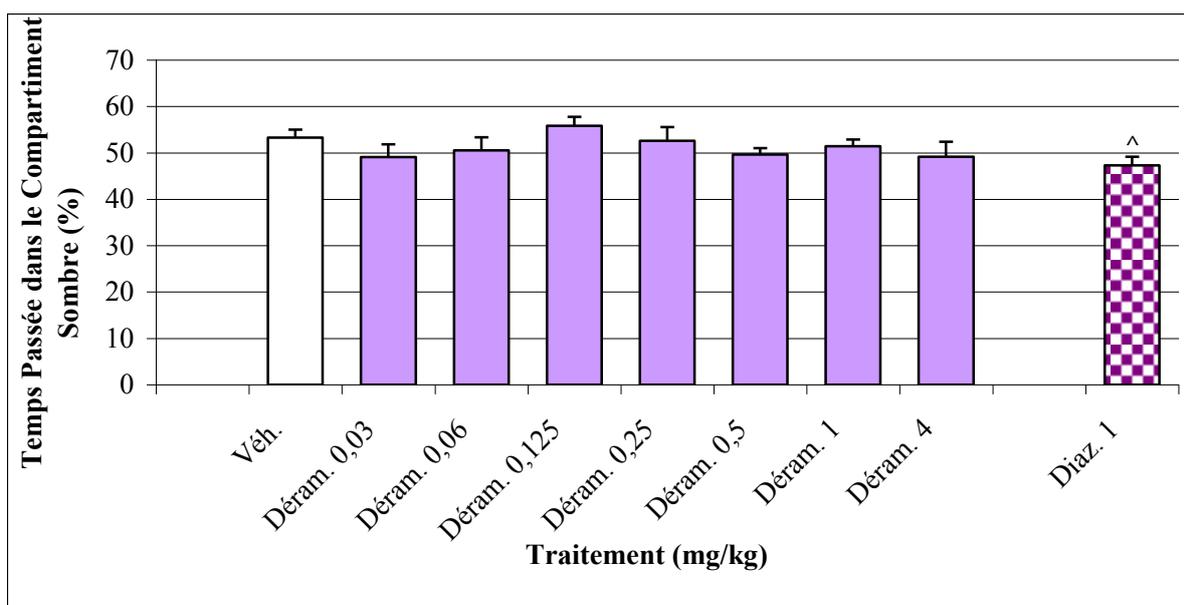
Le déramciclane (0,06 à 0,4 mg/kg) a réduit le nombre de passages punis accepté par des souris dans ce test [ $F_{(7, 79)} = 4,974$ ;  $p < 0,001$ ] par rapport au groupe contrôle. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis acceptés par les souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 19).



**Figure 19 :** Effets de l'administration aiguë du déramciclane i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle, \*\*\* ( $p < 0.001$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

### 3.4.3 ADMINISTRATION AIGUË DU DERAMCICLANE DANS LE TEST DE LA L/D

Le déramciclane n'a pas modifié le comportementaux des souris dans ce modèle : le temps de latence [ $F_{(7, 79)} = 0,548; p > 0,05$ ], transitions [ $F_{(7, 79)} = 0,702; p > 0,05$ ], le pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre [ $F_{(7, 79)} = 0,973; p > 0,05$ ], les mouvements dans le compartiment éclairée [ $F_{(7, 79)} = 0,844; p > 0,05$ ] et sombre [ $F_{(7, 79)} = 1,134; p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté les transitions et le pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre ( $p < 0,05$ ) (Figure 20 et Tableau 10).



**Figure 20 :** Effets de l'administration aiguë du dérampiclane i.p. 30 min. avant le test. Les résultats représentent le pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre par rapport au temps total (300s) ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle; <sup>^</sup> ( $p < 0,05$ ).

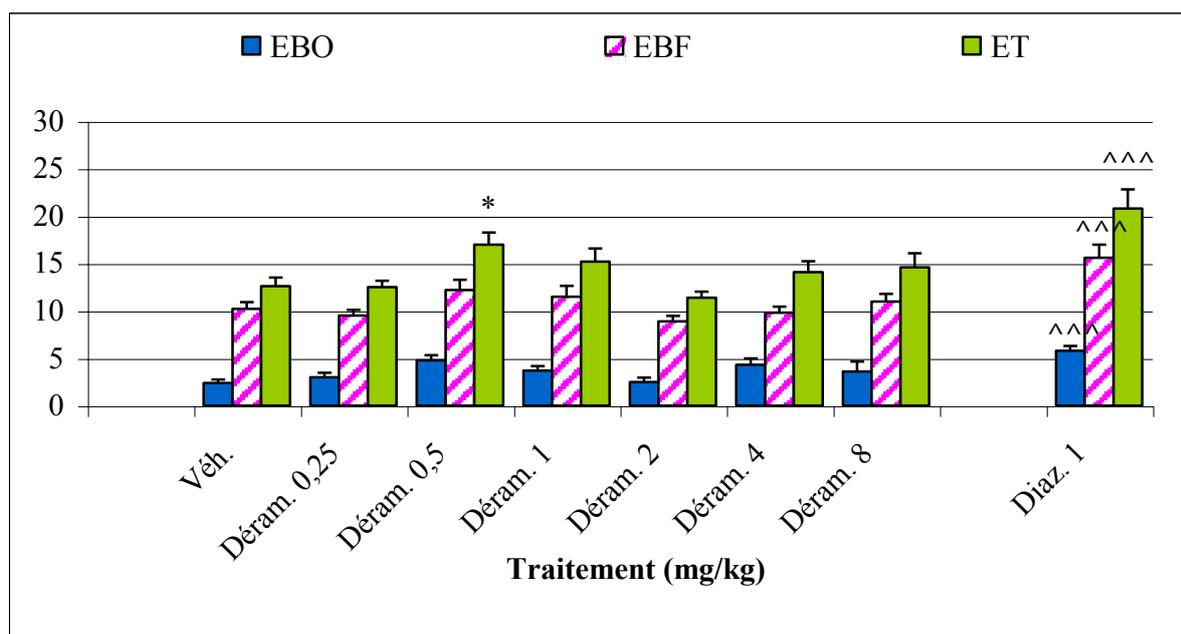
**Tableau 10: Effets de l'administration du dérampiclane dans le test de la L/D**

Composé (mg/kg)	Latence (s)	Transitions	Mouvements/Unité de Temps	
			Sombre	Eclairée
Contrôles	27,2 ± 3,36	16,7 ± 1,24	0,92 ± 0,65	0,86 ± 0,05
derampiclane 0,03	23,9 ± 2,34	14,2 ± 1,62	1,04 ± 0,08	0,76 ± 0,06
derampiclane 0,06	29,7 ± 3,57	15,7 ± 1,03	1,04 ± 0,78	0,80 ± 0,07
derampiclane 0,125	22,3 ± 3,71	16,3 ± 1,46	0,94 ± 0,05	0,84 ± 0,05
derampiclane 0,25	27,1 ± 2,85	14,2 ± 1,27	0,86 ± 0,07	0,79 ± 0,05
derampiclane 0,5	27,1 ± 2,30	15,5 ± 0,85	0,89 ± 0,05	0,73 ± 0,04
derampiclane 1	25,7 ± 3,44	16,5 ± 0,96	0,95 ± 0,04	0,83 ± 0,05
derampiclane 4	23,8 ± 3,97	16,8 ± 1,41	0,90 ± 0,08	0,86 ± 0,04
diazepam 1	23,7 ± 4,33	<b>23,8 ± 3,14<sup>^</sup></b>	1,08 ± 0,12	0,92 ± 0,07

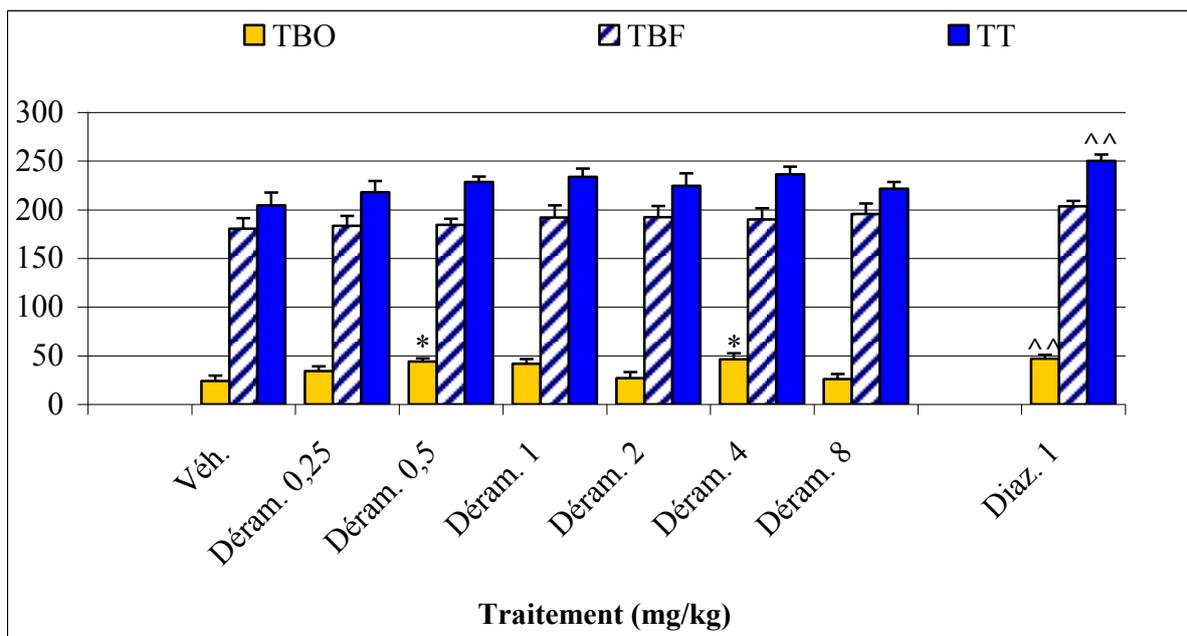
Effets de l'administration aiguë du dérampiclane i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes ± ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: <sup>^</sup> ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.4 ADMINISTRATION AIGUË DU DERAMCICLANE DANS L'EPM

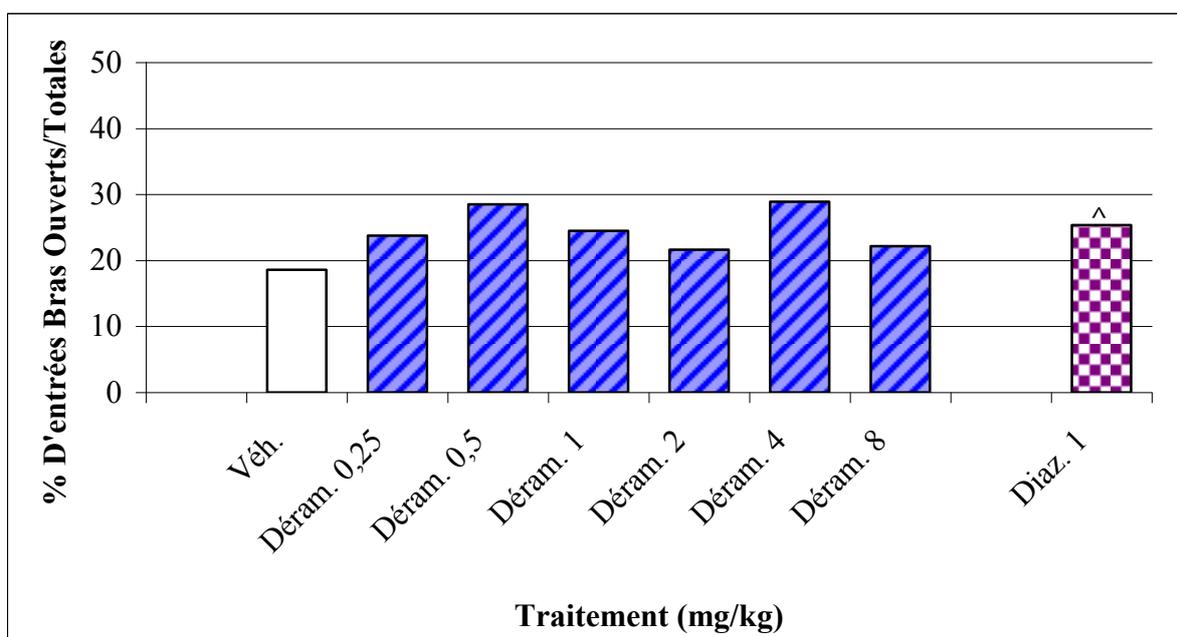
Les figures 21 a, b, c résument les effets du dérámiclane dans l'EPM. Le temps passé dans les bras ouverts [ $F_{(6, 69)} = 3,113; p < 0,01$ ] a été augmenté pour les doses de 0,5 et 4 mg/kg. Le nombre d'entrées totales était également augmenté [ $F_{(6, 69)} = 2,902; p < 0,05$ ] pour la dose de 0,5 mg/kg. Le dérámiclane n'a pas modifié les autres paramètres mesurés dans ce test: le nombre d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(6, 69)} = 2,123; p > 0,05$ ], les bras fermés [ $F_{(6, 69)} = 2,022; p > 0,05$ ] et le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(6, 69)} = 0,272; p > 0,05$ ], le temps total passé dans les deux bras [ $F_{(6, 69)} = 1,195; p > 0,05$ ] et le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(6, 69)} = 1,265; p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté les entrées dans les bras ouverts ( $p < 0,001$ ), fermés et total ( $p < 0,01$ ) ainsi que le temps passé sur les bras ouverts ( $p < 0,01$ ) et sur les deux bras ( $p < 0,001$ ) *via* un test de Student par rapport au groupe contrôle. Le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts ( $p < 0,05$ ) a été augmenté aussi.



**Figure 21a :** Effets de l'administration aiguë de deramciclane i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle, \* ( $p < 0,05$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle; <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ). EBO: Entrées Bras Ouverts; EBF: Entrées Bras Fermés; ET: Entrées Totales.



**Figure 21b :** Effets de l'administration aiguë du deramciclone i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle, \* ( $p < 0.05$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle; ^^ ( $p < 0,01$ ). TBO: Temps Bras Ouverts; TBF: Temps Bras Fermés; TT: Temps Total.



**Figure 21c :** Effets de l'administration aiguë du deramciclone i.p. 30 min. avant le test. Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage des entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle; ( $p < 0.05$ )

### 3.5 DISCUSSION

L'administration en aigu de la pirenperone a induit une diminution de l'activité locomotrice spontanée des souris de la dose de 0,125 à 2 mg/kg (69 à 15 %). Ceci est en accord avec l'étude de Pawlowski *et al.*, (1985), dans laquelle l'administration de la pirenperone (0,1 à 1,6 mg/kg) a induit des effets sédatifs chez la Souris et chez le Rat. Il se peut qu'à des doses supérieures à 0,1 mg/kg la pirenperone se comporte comme un antipsychotique en agissant au niveau des récepteurs D<sub>2</sub>. Le déramciclane a produit des effets sédatifs à la dose de 16 mg/kg (33%), des résultats identiques ont été observés pour des doses plus élevées de déramciclane chez les souris et chez les rats après administration orale et i.p. (Berényi *et al.*, 1990; Gacsályi *et al.*, 1997).

La pirenperone n'a pas modifié les réponses comportementales dans le FPT. L'administration de la pirenperone n'a pas provoqué d'effet dans les procédures de conflit chez le Rat (Witkin et Perez, 1989) et les singes écureuil (Brady et Barrett, 1985) ce qui est en accord avec nos résultats.

Le déramciclane à la dose de 4 mg/kg a réduit le nombre de passages punis acceptés par le souris dans ce test. Dans le test de Vogel basé sur la punition en présence de boisson, le déramciclane a montré une activité 8 à 16 fois plus importante que le diazépam et le chloradiazepoxide (Gacsalyi *et al.*, 1988) à des doses sensiblement plus faibles que celles induisant des effets sédatifs. L'administration du déramciclane a augmenté les réponses punies chez le Rat aux doses de 1 et 10 mg/kg après administration orale chez le Rat (Gacsalyi *et al.*, 1997). Ces résultats pourraient suggérer que le déramciclane possède une activité anxiolytique dans des modèles de punition chez le Rat. Les différences avec nos résultats peuvent être dues, le FPT supprime l'exploration spontanée alors que dans le modèle de Vogel les rats étaient privés d'eau pendant 48 h et de nourriture 24h avant le test.

Dans cette étude l'administration de la pirenperone a provoqué un faible effet anxiolytique dans le L/D avec une augmentation du temps de latence (0,6 mg/kg) et des mouvements dans le compartiment éclairé (0,06 et 0,125 mg/kg), cependant les meilleurs indices n'ont pas été modifiés d'anxiété (transitions et pourcentage de temps passé dans le compartiment sombre). Ces effets étaient également dus à l'effet sédatif léger car une diminution de la locomotion spontanée a été observée à la dose de 0,125 mg/kg ou probablement dus à la stimulation des récepteurs D<sub>2</sub> ou  $\alpha_2$  noradrénergiques. Les ligands dopaminergiques n'ont pas été étudiés d'une manière systématique dans les modèles d'anxiété chez la Souris cependant des résultats contradictoires ont été trouvés avec des agonistes et des antagonistes D<sub>2</sub> (Rodgers *et al.*,

1994 ; 2000; Bartoszyk, 1998; Nakamura et Kurasawa, 2001), ainsi l'application du récepteur D<sub>2</sub> dans les effets anxiolytiques de la pirenperone est difficile à interpréter.

L'administration du déramciclane dans notre étude n'a modifié aucun des paramètres mesurés dans ce test .Le manque d'effets du déramciclane au niveau des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (Gacsalyi *et al.*, 1996) et la sensibilité du L/D pour les effets anxiolytiques des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> peut expliquer la manque d'efficacité du déramciclane pour modifier le comportement des souris sur ce modèle. Il a été montré que le déramciclane possède une activité anxiolytique sur ce test à la dose de 3 mg/kg (Gacsalyi *et al.*, 1997). Il a été trouvé que le déramciclane augmentait le nombre de transitions entre les deux compartiments, la mesure des autres paramètres n'a pas été rapportée. Il faut dire cependant que l'étude avait été réalisée avec des souris NMRI (notre étude avec des souris Swiss), en administration s.c. 20 min. avant le test (le déramciclane a été administré en i.p. 30 min. avant le test dans notre étude) et la durée du test était de 8 min, au lieu des 5 min. habituelles, ce qui peut expliquer les différences de résultats.

Dans notre étude l'administration de déramciclane a entraîné un effet anxiolytique de type désinhibition dans l'EPM, ressemblant ainsi au diazépam, en augmentant l'exploration. Le nombre d'entrées totales a été significativement augmenté à 0,5 mg/kg avec une augmentation concomitante des entrées dans les bras ouverts, cependant d'une manière non significative (Figure 21a). D'autre part le temps passé dans les bras ouverts a été augmenté pour les doses de 0,5 et 4 mg/kg et à 1 mg/kg mais d'une manière non significative ( $p = 0,090$ ) après analyse *post hoc*. Le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts a aussi été augmenté dans une plus grande proportion qu'avec le diazépam (Figure 21c); cependant l'analyse ANOVA n'a pas pu montré une différence significative avec le groupe contrôle. Pris ensemble ces résultats bien que non statistiquement significatifs suggèrent un faible effet anxiolytique du déramciclane chez les souris dans l'EPM. Le déramciclane possède une affinité pour les récepteurs GABAergiques et benzodiazépiniques (Pälvimäki *et al.*, 1998) qui peut expliquer le faible effet anxiolytique observé. Le déramciclane a une relativement forte affinité pour les récepteurs sigma ( $K_i = 52$  nM) qui pourrait expliquer l'action. Malheureusement la connaissance de la fonction des récepteurs sigma est mal comprise. Dans deux études chez le Rat le déramciclane n'a montré aucun effet dans l'EPM (Gacsályi *et al.*, 1997 ; Kõks *et al.*, 2001) ce qui peut être expliqué par des différences d'espèces. Le déramciclane est sujet à un intense métabolisme dans différentes espèces avec un taux et une amplitude variant en fonction des espèces (Hazai *et al.*, 1995) ce qui peut expliquer les différences entre le Rat et la Souris. Dans un autre modèle non conditionné d'anxiété le déramciclane augmente d'une

façon significative les interactions sociales chez le Rat mais seulement à la seule dose de 0,7 mg/kg (Gacsályi *et al.*, 1997). Dans le modèle d'enfouissement chez la Souris qui est considéré comme un test d'anxiolyse le déramciclane est actif à la dose de 10 mg/kg (Gacsályi *et al.*, 1997). Les résultats de cette étude et d'autres mettent en évidence un effet anxiolytique du déramciclane, cependant cet effet est faible et souvent n'est observé qu'à une seule dose.

L'administration de pirenpérone a réduit le nombre d'entrées dans les bras de l'EPM avec un effet significatif sur le nombre d'entrées dans les bras ouverts aux doses de 0,03 et 0,06 mg/kg. Cependant il n'y avait pas d'effet sur le temps passé dans les bras ouverts ou dans les bras fermés cela pourrait suggérer une réduction de l'exploration des souris par la pirenpérone. Dans l'EPM chez le Rat la pirenpérone a produit une augmentation de l'évitement des bras ouverts (entrées et temps) reflétant une augmentation du niveau d'anxiété (Griebel *et al.*, 1997). Il a été mis en évidence que la pirenpérone possédait une activité anxiolytique dans un modèle murin de défense anti-prédateur (Griebel *et al.*, 1995b), la pirenpérone augmente aussi d'une manière dose dépendante la stimulation des seuils de fréquence nécessaires pour induire des réponses d'échappement dans le modèle de stimulation de la PAG chez le Rat (Jenck *et al.*, 1989). Les effets antiaversifs de la pirenpérone peuvent impliquer les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans ce test in; cependant le blocage des récepteurs DA peut aussi contribuer à la suppression du système aversif central (Jenck *et al.*, 1989). Ces deux modèles sont proposés comme modèles paniciogènes (Jenck *et al.*, 1989; Griebel *et al.*, 1995b) suggérant que la pirenpérone peut avoir quelques effets dans l'amélioration des attaques de panique.

Cependant notre étude indique un léger effet anxiogène de la pirenpérone similaire aux effets observés avec la kétansérine dans l'étude précédente (étude 3a). Le déramciclane possède des effets anxiogènes dans le FPT et un faible effet anxiolytique dans l'EPM. Comme l'étude précédente (étude 3a) a montré un manque d'effet des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> dans les trois modèles d'anxiété employé chez la Souris, le récepteur précis impliqué dans les effets observés de ces trois composés demeure inconnu (possiblement  $\alpha_2$ , D<sub>2</sub> ou GABA). Les variations d'effet de ces composés dans les modèles animaux d'anxiété demeure une étude plus poussée mais peuvent être attribués aux différences intra modèles dans le type d'anxiété étudiée.

**Etude 4:** Vérification des sous types des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> impliqués dans l'effet anxiolytique observé des ligand 5-HT<sub>2</sub>, dans deux modèles animaux chez la Souris.

*Etude 4a* : Evidence d'une activité impliquant les récepteurs de type 5HT<sub>2A</sub> dans les propriétés de type anxiolytique du DOI chez la Souris

Evidence for a 5-HT<sub>2A</sub> receptor mode of action in the anxiolytic-like properties of DOI in mice. **Nic Dhonnchadha Bríd Áine**, Hascoët Martine, Jolliet Pascale, Bourin Michel, *Behav. Brain Res.* 2003 147 (1-2) : 175-184

*Etude 4b* : Investigation du sous type de récepteur impliqué dans l'effet anxiolytique du BW 723C86 et du RO 60-0175 observé dans le test des quatre plaques et le test du labyrinthe en croix élevé chez la Souris.

#### 4 OBJECTIF DE L'ETUDE 4a

La substance hallucinogène le DOI possède une affinité égale pour les trois sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> chez le Rat *in vitro* c'est à dire des valeurs de pK<sub>i</sub> de 7,3, 7,4 et 7,8 respectivement pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> récepteurs (Baxter *et al.*, 1995). Même si les effets discriminatifs du DOI sont probablement liés à son activité sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> chez le Rat (Glennon, 1986; Chojnacka-Wojcik et Klodzinska, 1997) et que le DOI es considéré comme agissant comme un agoniste sélectif 5-HT<sub>2A</sub> de ce même récepteur (Porter *et al.*, 1999), cette étude fut entreprise pour vérifier quel était le sous type exact de récepteur impliqué dans les effets anxiolytiques produits par celle molécule dans deux tests d'anxiété chez la Souris, le FPT et l' EPM.

Des études antérieures ont tenté d'identifier le récepteur impliqué dans les effets anxiolytiques induits pat le DOI dans l'EPM chez la souris, mais à l'aide d'antagonistes non-sélectifs 5-HT<sub>2</sub> tels que la miansérine et la kétansérine, ces derniers possédant une affinité égale pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, ne permettant pas la confirmation exacte du sous type de récepteur concerné (Onaivi *et al.*, 1995).

Dans ce but, des doses inactives d'antagonistes spécifiques furent utilisées afin de bloquer l'effet anxiolytique d'une dose active de DOI (1 mg/kg, i.p.). Les antagonistes suivants furent employés: le SR 46349B, un antagoniste sélectif 5-HT<sub>2A</sub> (0,1 et 1 mg/kg, i.p. dans le FPT et 0,125 et 0,5mg/kg, i.p. dans l' EPM); le SB 206553, un antagoniste sélectif 5-HT<sub>2B/2C</sub> (0,1 et 1 mg/kg, i.p. dans les deux tests) et le RS 10-2221, un antagoniste sélectif 5-HT<sub>2C</sub> (0,1 et 1 mg/kg, i.p. dans les deux tests). Le diazépam fut utilisé comme comparateur.

Chaque antagoniste fut administré 45 min. avant l'expérimentation suivi par l'administration de DOI 30 min. avant le test; ce qui est la procédure standard utilisée pour les études utilisant des antagonistes dans notre laboratoire. Parallèlement des études d'activité locomotrice furent mises en œuvre pour éliminer d'éventuels effets stimulants induits par les associations.

#### 4.1 RESULTATS DE L'ETUDE 4A

Dans les deux tests le DOI a induit une importante réponse anxiolytique à la dose de 1 mg/kg, avec une amplitude de réponse similaire à celle du diazépam. Aucun des antagonistes utilisés n'a modifié le comportement des souris dans les tests étudiés quand ils furent administrés seuls. La co-administration des antagonistes 5-HT<sub>2</sub> et du DOI ne modifia pas l'activité locomotrice spontanée des souris en actimétrie. En revanche le SR 46349B, antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, à la dose de 1 mg/kg a réduit l'activité motrice des animaux en comparaison avec le groupe contrôle.

Le SR 46349B antagoniste puissant et hautement sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> ( $pK_i = 8,9$  pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et  $pK_i = 7,5$  pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> chez le Rat), avec aucune inhibition significative pour les autres types de récepteurs (Rinaldi-Carmona *et al.*, 1992; Schreiber *et al.*, 1995). Le SB 206553 montre une haute affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> ( $pA_2$  8,9) et 5-HT<sub>2C</sub> ( $pK_i$  7,9) humains clonés avec une affinité 100 fois supérieure et une plus grande sélectivité que pour les autres sites (Kennett *et al.*, 1996) il est par ailleurs un des antagonistes le plus puissant et sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub> qui soit disponible ( $pK_B$  9,0). Le RS 10-2221 a une affinité nanomolaire chez l'humain ( $pK_i$  8,4) et chez le Rat ( $pK_i$  8,5) pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et possède une sélectivité 100 fois supérieure à celle qu'il a pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2B</sub> chez l'humain,  $pK_i$  de 6,0 et 6,1 respectivement (Bonhaus *et al.*, 1997; 1998).

L'augmentation des passages punis induite par l'administration de DOI (1 mg/kg) dans le FPT fut seulement abolie par le SR 46349B, aux deux doses utilisées (0,1 et 1 mg/kg, i.p.). La non efficacité des antagonistes 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>2B/2C</sub> pour diminuer l'activité du DOI milite contre l'implication des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> ou 5-HT<sub>2C</sub>. Dans l'EPM le DOI a augmenté les paramètres suivants : le temps passé dans les bras ouverts et le nombre et le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts. Ce profil anxiolytique fut antagonisé par le SR 46349B aux deux doses employées (0,125 et 0,5 mg/kg). Le SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg) et le RS 10-2221 (0,1 et 1 mg/kg) n'ont pas modifié les effets anxiolytiques induits par le DOI.

Ces résultats montrent l'implication du sous type de récepteur 5-HT<sub>2A</sub> dans les propriétés anxiolytiques du DOI dans les deux modèles d'anxiété utilisés (réponse conditionnée ou non) cependant il reste à vérifier si ces effets sont dus à une interaction directe avec ces récepteurs ou indirecte avec d'autres systèmes tels que les systèmes dopaminergique ou GABAergique.

## 4.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE 4b

D'un manière identique à l'étude précédente, nous désirions vérifier quel est le sous type de récepteur impliqué dans les effets anxiolytiques qui ont été observés dans le FPT (8 mg/kg) et de l'EPM (8 mg/kg) après administration de BW 723C86 et de RO 60-0175 (1 mg/kg), dans l'EPM. Le BW 723C86 a été défini comme un agoniste (Baxter *et al.*, 1995). Les pEC<sub>50</sub> pour chaque sous types de récepteurs humain sont de 5-HT<sub>2A</sub> = 6,16, 5-HT<sub>2B</sub> = 7,40 et 5-HT<sub>2C</sub> = 5,89 (Jerman *et al.*, 2001). Ses affinités pour les récepteurs chez le Rat sont de 5-HT<sub>2A</sub> = 6,6, 5-HT<sub>2B</sub> = 7,9 et 5-HT<sub>2C</sub> = 6,9, respectivement (Baxter *et al.*, 1996).

Le RO 60-0175 est un agoniste complet des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (Martin *et al.*, 1998), cependant il possède une affinité significative pour les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, sur lesquels il fonctionne comme un agoniste partiel. Le RO 60-0175 possède des propriétés agonistes (pEC<sub>50</sub>) de respectivement 6,35, 9,05 et 7,49 pour les récepteurs humains 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> (Porter *et al.*, 1999). La sélectivité du RO 60-0175 pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> demeure discutable, c'est ainsi que Porter et collaborateurs (1999) ont montré une sélectivité 13 fois plus importante que pour les autres sous types de récepteurs 5 HT, en comparaison avec d'autres études qui montraient un rapport de sélectivité de 25 (Boes *et al.*, 1997) ou de 2 à 3 fonctionnellement (Martin *et al.*, 1998). La question se pose donc du rôle potentiel des récepteurs 5-HT<sub>2B/2A</sub> dans l'effet anxiolytique du RO 60-0175. Ainsi, pour élucider le rôle des différents sous types de récepteurs, des études ont été entreprises pour antagoniser les effets des deux agoniste dans l'EPM et le FPT.

Ainsi l'administration en aigu d'un antagoniste 5-HT<sub>2A</sub>, le SR 46349B, a induit une faible réduction de l'exploration dans l'EPM à 0,5 mg/kg, des doses plus faibles furent utilisées (0,125 et 0,25 mg/kg) pour éliminer un possible interférence des propriétés sédatives liées à l'effet antagoniste des molécules. Ces doses faibles furent aussi employées pour les études antagonistes menées pour le DOI pour vérifier l'implication du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> dans les effets observés dans l'EPM.

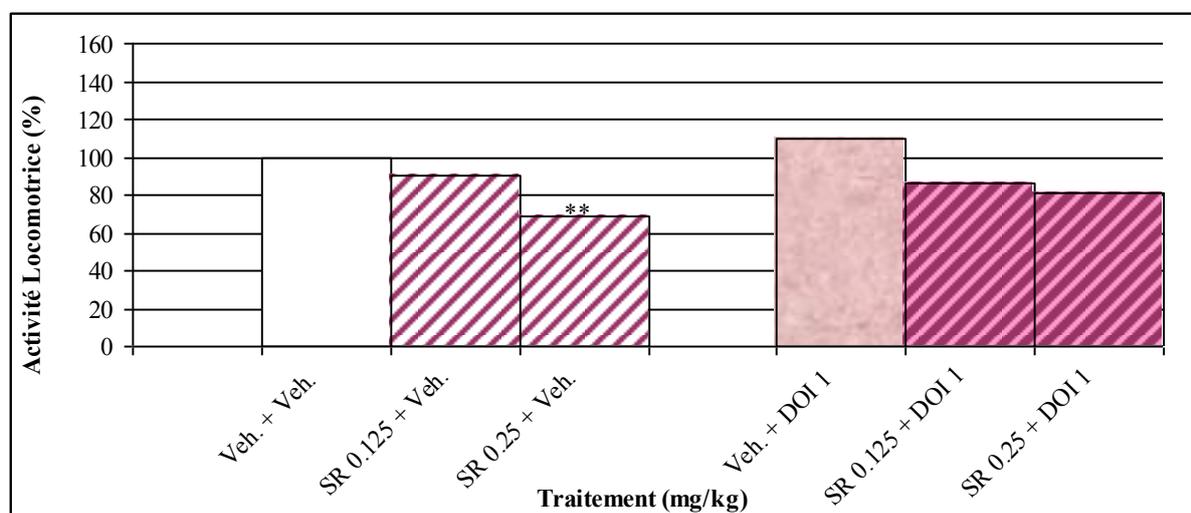
Dans le but d'éliminer l'influence du récepteur aux benzodiazépines dans la réponse anxiolytique des agonistes du récepteur 5-HT<sub>2</sub> le flumazénil qui est un antagoniste de ces récepteurs a été administré aux doses de 2 et 8 mg/kg dans les deux tests. Ces doses ont été établies en fonction d'expérimentations menées antérieurement dans notre laboratoire et vérifiées comme pouvant antagoniser les effets de l'alprazolam aux doses où cette molécule produisait les effets les plus puissants dans les deux tests.

Le SR 46349B, antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, le SB 206553, antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub>, le RS 10-2221, antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et le flumazénil, antagoniste sélectif des récepteurs BZD, ont tous été administrés 45 min. avant le test, suivi par l'administration du DOI, du BW 723C86 ou du RO 60-0175 30 min. avant le test. Des études de locomotricité ont été également conduites pour exclure des effets psychostimulants.

### 4.3 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DU DOI

#### 4.3.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DU DOI DANS LE TEST D'ACTIMÉTRIE

L'administration seule du DOI n'a pas modifié le comportement des souris sur le test de l'actimétrie [ $F_{(1, 54)} = 1,745; p > 0,05$ ] (Figure 22). Un prétraitement par le SR 46349B (0,125 et 0,25 mg/kg) a diminué l'activité locomotrice des souris par rapport au groupe contrôle [ $F_{(2, 54)} = 13,995; p < 0,001$ ] à la dose de 0,25 mg/kg. La co-administration du SR 46349B et du DOI n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 54)} = 1,146; p > 0,05$ ].

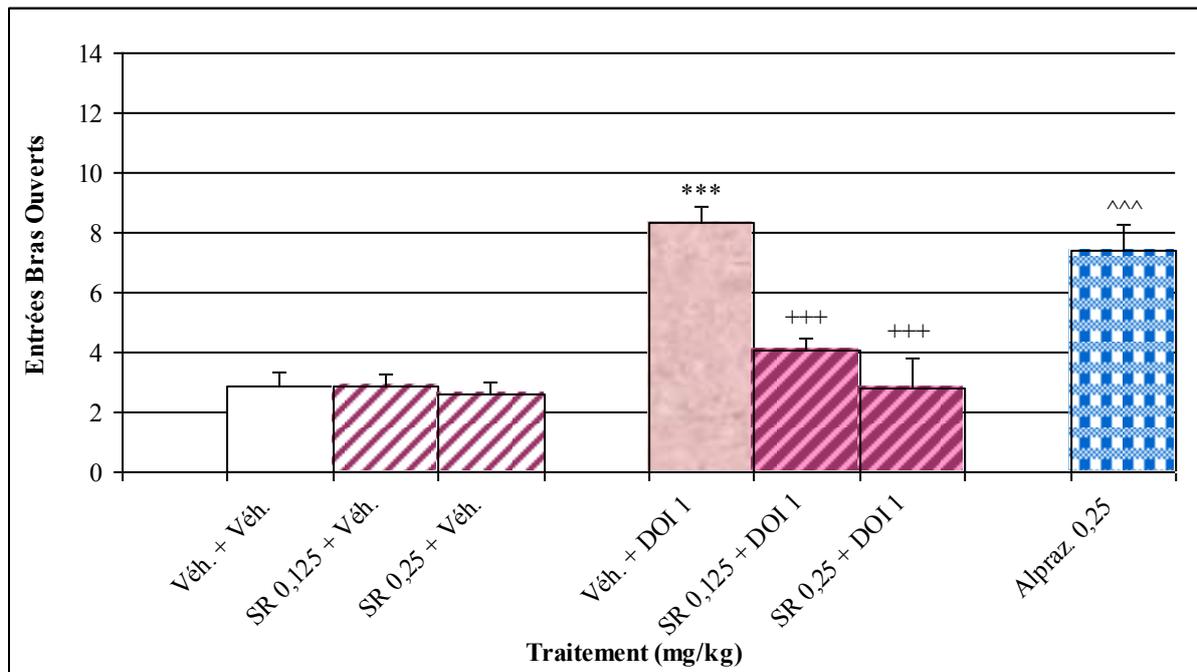


**Figure 22 :** Effets de l'administration aiguë du SR 46349B (i.p. 45 min.) et du DOI (i.p. 30 min.) dans le test d'actimétrie. Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak pour comparer les groupes traités et le groupe contrôle approprié \*\* ( $p < 0.01$ ).

#### 4.3.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DU DOI DANS L'EPM

L'administration du DOI (1 mg/kg) induit un effet de type anxiolytique en augmentant les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 24,365; p < 0,001$ ] et les entrées totales [ $F_{(1, 54)} = 5,623; p < 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 14,033; p < 0,001$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 30,044; p < 0,001$ ]. Le temps passé dans les bras fermés a été diminué [ $F_{(1, 54)} = 9,075; p < 0,01$ ], mais les analyses *post-hoc* n'ont pas montré d'effet significatif du DOI 1 mg/kg ( $p = 0,061$ ) (Figure 23 et Tableau 11).

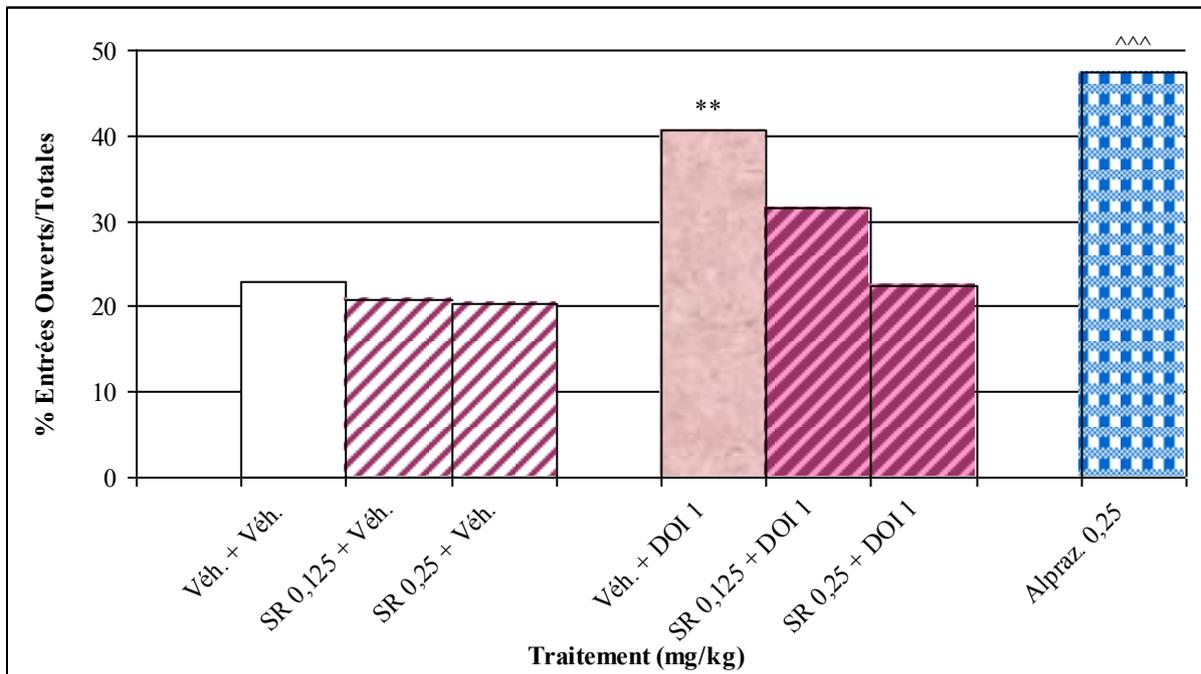
Bien que l'ANOVA ait montré un effet significatif du pré-traitement pour le SR 46349B sur le nombre d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 14,185; p < 0,001$ ], dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 3,525; p < 0,05$ ] et les entrées totales [ $F_{(2, 54)} = 11,815; p < 0,001$ ]; le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 4,939; p < 0,01$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 5,427; p < 0,01$ ], il n'existe aucune différence par rapport au groupe contrôle (via un test *post-hoc* de Sidak).



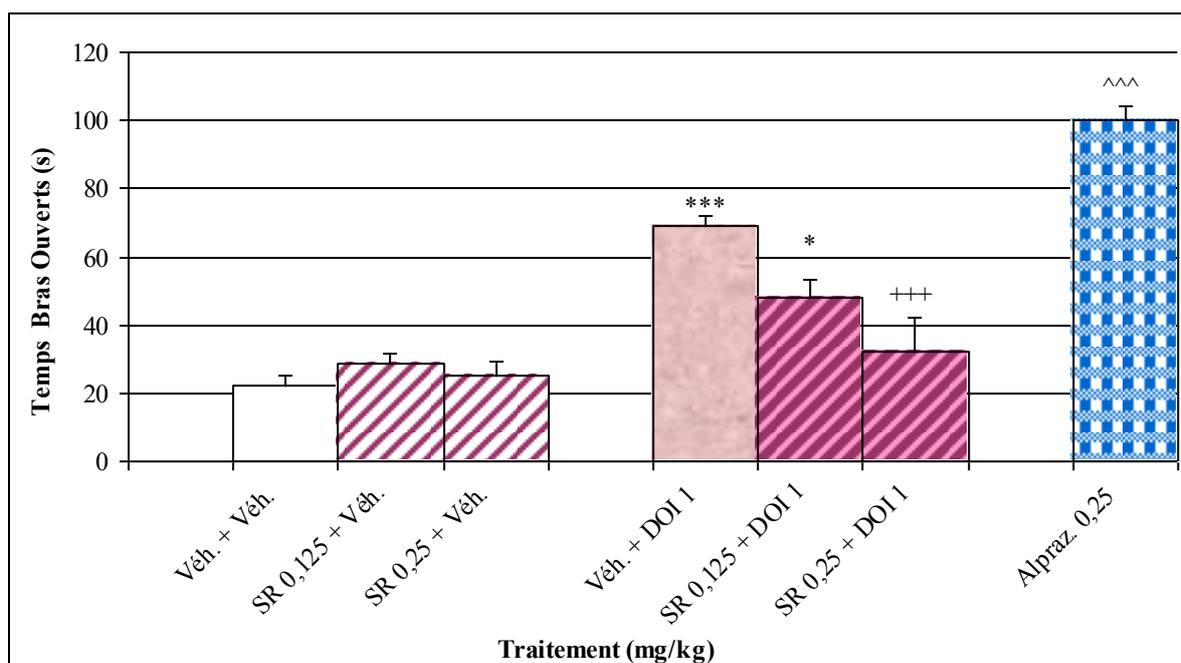
**Figure 23a :** Effets de l'administration aiguë de SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test) dans l'EPM. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle et +++ ( $p < 0,001$ ), ++ ( $p < 0,01$ ) versus groupe véhicule + DOI]. Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^ ( $p < 0,001$ ).

Le co-administration de SR 46349B a atténué le profil type anxiolytique du DOI: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 12,035; p < 0,001$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 4,843; p < 0,05$ ] et les entrées totales [ $F_{(2, 54)} = 12,727; p < 0,001$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 6,491; p < 0,01$ ]. Le pourcentage d'entrées sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 2,773; p = 0,071$ ] et le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 1,394; p > 0,05$ ] n'ont pas été modifiés. L'administration d'alprazolam, inclus comme un contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, fermés et les entrées totales; le pourcentage d'entrées sur les bras ouverts ainsi que le temps passé sur les bras ouverts et on observe une réduction

simultanée du temps passé sur les bras fermé (via un test *t* de Student) par rapport au groupe contrôle.



**Figure 23b** : Effets de l'administration aiguë du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM. Les données sont exprimées en pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak. [\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle]. Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).



**Figure 23c :** Effets de l'administration aiguë du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM. Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, du temps passé sur les bras ouverts ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ), \* ( $p < 0,05$ ) versus groupe contrôle et +++ ( $p < 0,001$ ) versus groupe véhicule + DOI]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 11: Effets de l'administration du SR 46349B et du DOI dans le test de l'EPM**

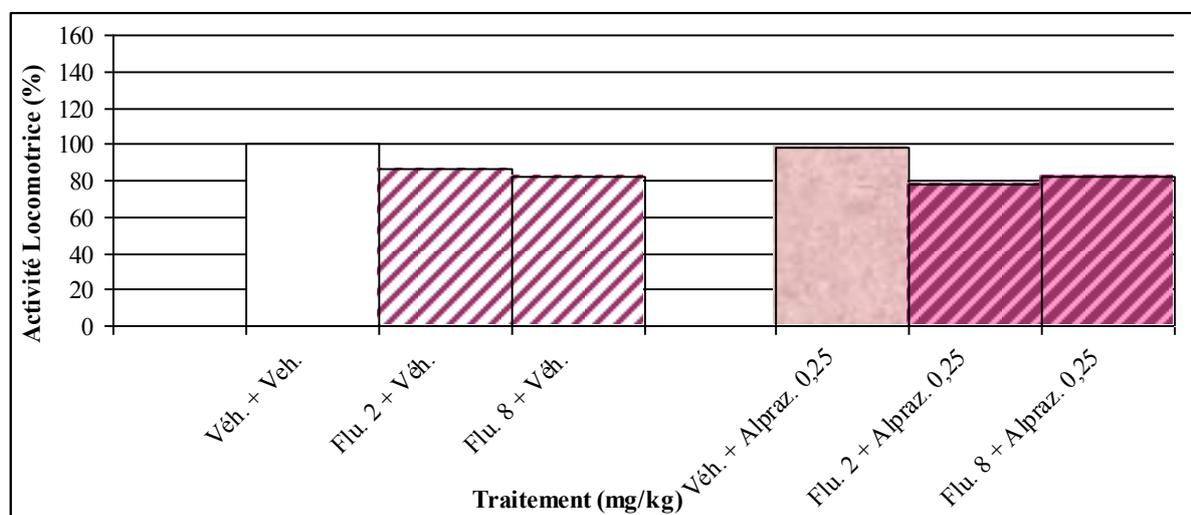
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras fermés	Entrées totales	Temps bras fermés(s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	9,7 $\pm$ 1,13	12,6 $\pm$ 1,34	191,9 $\pm$ 14,43	215,8 $\pm$ 12,33
SR (0,125)	Véhicule	11,1 $\pm$ 0,67	14,0 $\pm$ 0,73	174,0 $\pm$ 10,06	202,5 $\pm$ 8,75
SR (0,25)	Véhicule	9,7 $\pm$ 0,67	12,3 $\pm$ 0,98	185,8 $\pm$ 9,73	211,0 $\pm$ 7,24
Véhicule	DOI (1)	12,3 $\pm$ 0,92	<b>20,6 <math>\pm</math> 1,34***</b>	144,4 $\pm$ 4,49	213,3 $\pm$ 5,43
SR (0,125)	DOI (1)	9,3 $\pm$ 0,82	<b>13,4 <math>\pm</math> 0,69+++</b>	149,0 $\pm$ 12,93	197,1 $\pm$ 9,67
SR (0,25)	DOI (1)	<b>8,1 <math>\pm</math> 0,38 ++</b>	<b>10,9 <math>\pm</math> 0,91+++</b>	175,5 $\pm$ 12,80	207,9 $\pm$ 10,11
Véhicule	Alpraz.(0,25)	<b>14,7 <math>\pm</math> 1,45^</b>	<b>23,2 <math>\pm</math> 1,56^^^</b>	<b>117,1 <math>\pm</math> 7,27^^^</b>	211,3 $\pm$ 4,60

Effets de l'administration du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM. L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ), versus groupe contrôle et ++ ( $p < 0,01$ ), +++ ( $p < 0,001$ ) versus groupe véhicule + DOI]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^ ( $p < 0,05$ ), ^^^ ( $p < 0,001$ ).

## 4.4 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU FLUMAZÉNIL ET DE L'ALPRAZOLAM

### 4.4.1 ADMINISTRATION AIGUË DE FLUMAZÉNIL ET DE L'ALPRAZOLAM DANS LE TEST DE L'ACTIMÈTRE

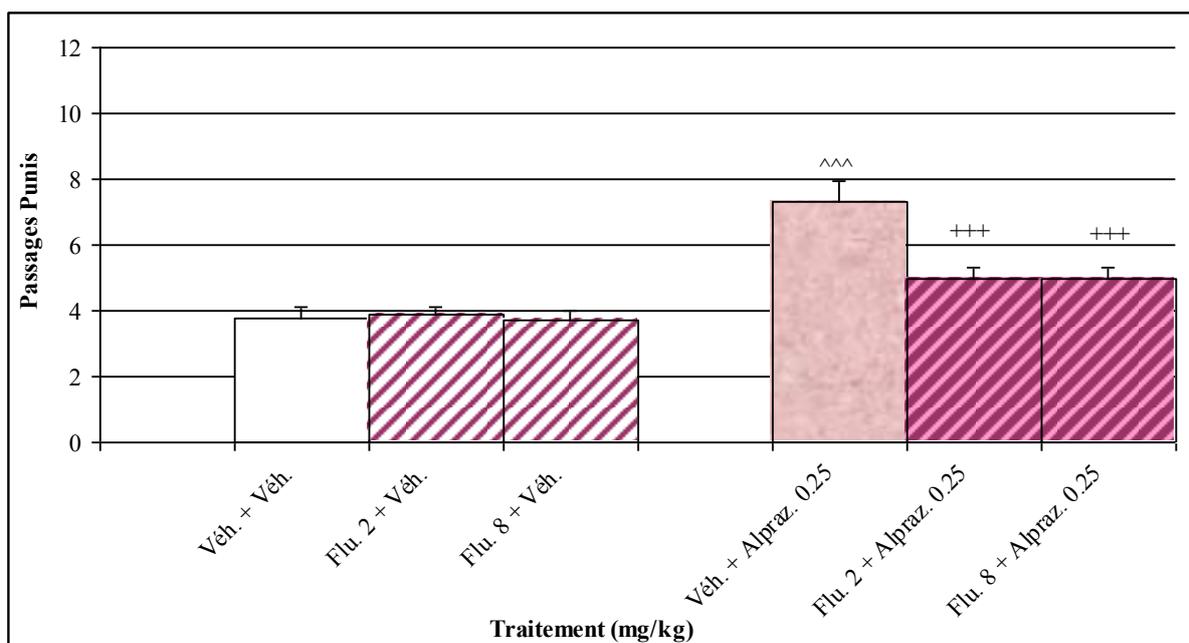
L'administration de l'alprazolam seul n'a pas modifié l'activité des souris via une analyse *post-hoc* [ $F_{(1, 54)} = 9.371$ ;  $p < 0.05$ ] (Figure 24) par rapport aux animaux traités avec le véhicule. Le pré-traitement par du flumazénil (2 et 8 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des animaux traités soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 3,558$ ;  $p < 0,05$ ], soit par l'alprazolam (0,25 mg/kg) [ $F_{(2, 54)} = 1,594$ ;  $p > 0,05$ ] par rapport au groupe contrôle.



**Figure 24 :** Effets de l'administration aiguë du flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et de l'alprazolam (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 4.4.2 ADMINISTRATION AIGUË DE FLUMAZÉNIL ET DE L'ALPRAZOLAM DANS LE FPT

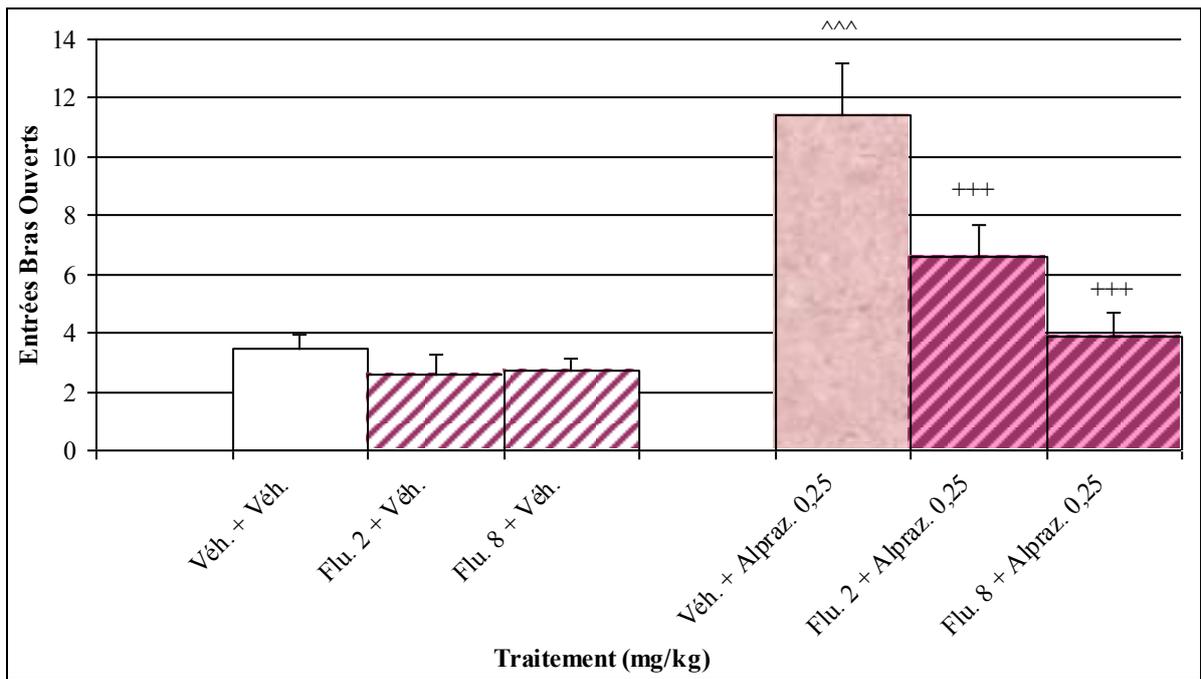
L'administration de l'alprazolam (0,25 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis acceptés par des animaux [ $F_{(1, 54)} = 39,808$ ;  $p < 0,001$ ]. Le flumazénil seul (2 et 8 mg/kg i.p. 45 min. pré-test) n'a pas modifié le comportement des souris dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 6,084$ ;  $p < 0,01$ ]. Une interaction entre les deux traitements a été observée [ $F_{(2, 54)} = 6,084$ ;  $p < 0,01$ ]. Les deux doses de la flumazénil ont diminué l'effet anxiolytique induit par l'alprazolam (Figure 25 et Tableau 12).



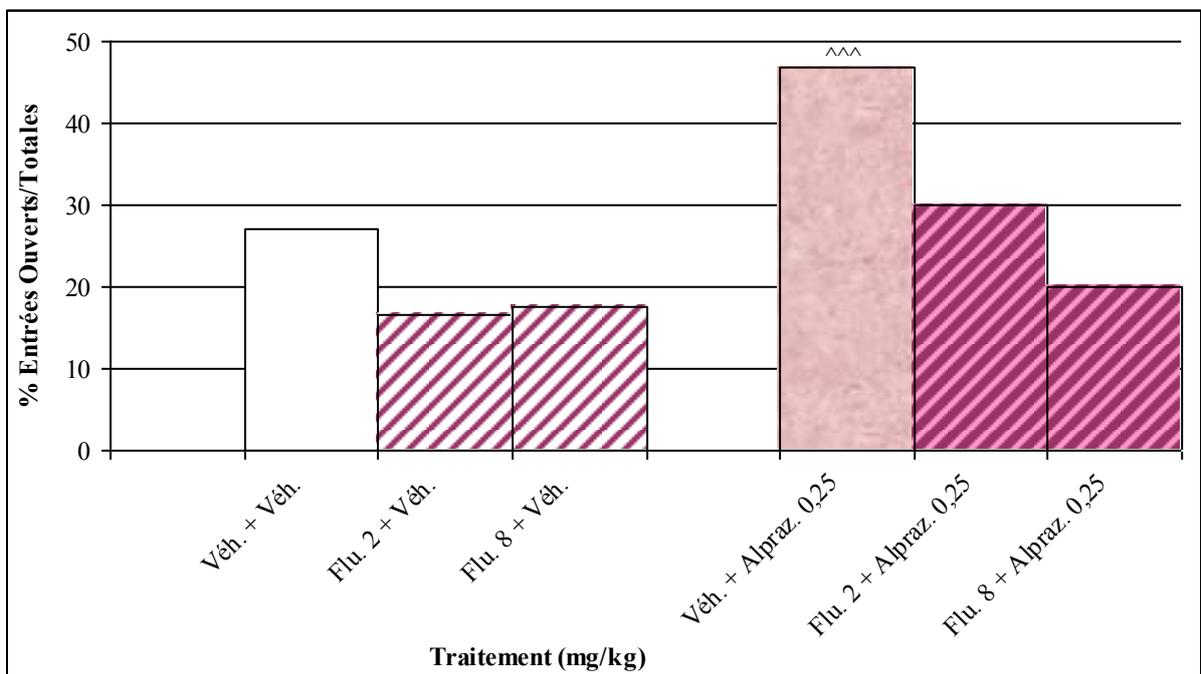
**Figure 25 :** Effets de l'administration aiguë du flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et de l'alprazolam (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis acceptés par les animaux dans le FPT. Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [^^^ ( $p < 0,001$ ), versus groupe contrôle et +++ ( $p < 0,001$ ) versus groupe véhicule + Alpraz.].

#### 4.4.3 ADMINISTRATION AIGUË DU FLUMAZENIL ET DE L'ALPRAZOLAM DANS LE TEST DE L'EPM

L'administration d'alprazolam (0,25 mg/kg) a produit un profil type anxiolytique avec une augmentation du nombre d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 29,891$ ;  $p < 0,01$ ], les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 12,136$ ;  $p < 0,001$ ] et les entrées totales [ $F_{(1, 54)} = 29,508$ ;  $p < 0,001$ ]. Le pourcentage d'entrées [ $F_{(1, 54)} = 14,929$ ;  $p < 0,001$ ] et le temps passé dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 68,861$ ;  $p < 0,001$ ] ont été également augmentés, avec une réduction du temps passé sur les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 16,026$ ;  $p < 0,001$ ]. L'administration de flumazénil (2 et 8 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés: le nombre d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 9,418$ ;  $p < 0,001$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 12,2547$ ;  $p < 0,001$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 29,564$ ;  $p < 0,001$ ] et sur les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 6,104$ ;  $p < 0,01$ ], par rapport au groupe contrôle (Figure 26a, b, c).

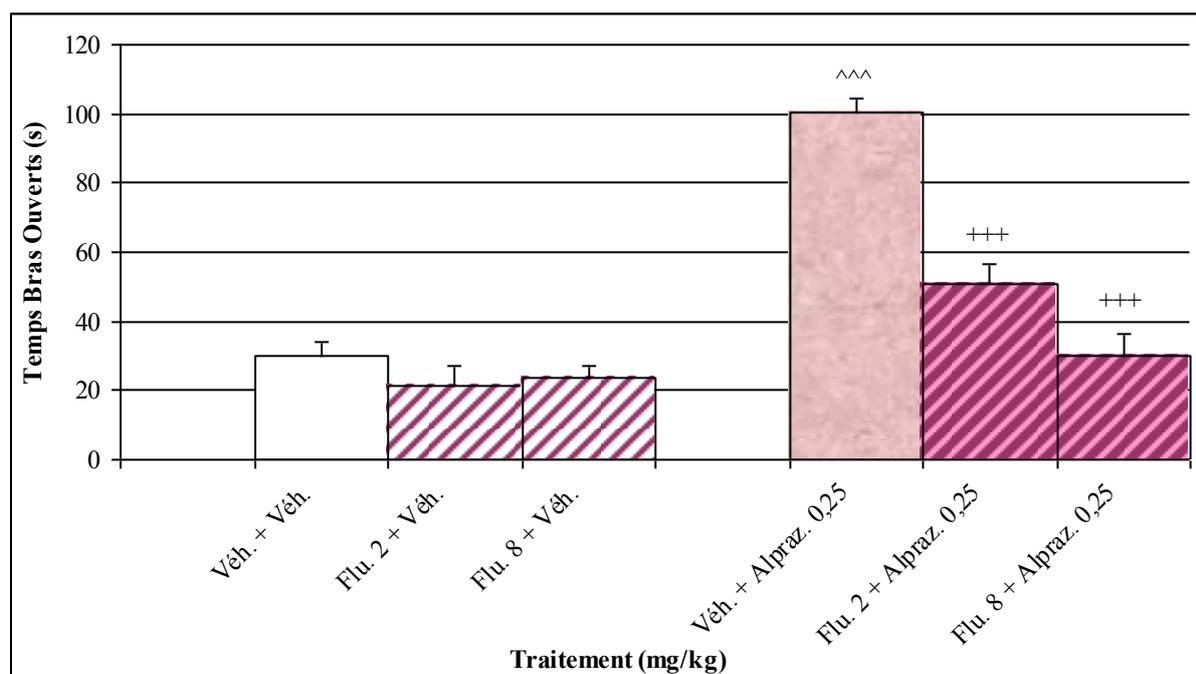


**Figure 26a :** Effets de l'administration aiguë de flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et de l'alprazolam (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre d'entrées dans l'EPM chez la Souris. Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [^^^ ( $p < 0,001$ ), versus groupe contrôle et +++ ( $p < 0,001$ ) versus groupe véhicule + Alpraz.].



**Figure 26b :** Effets de l'administration aiguë de flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et d'alprazolam (i.p. 30 min. pré-test) dans l'EPM. Les données sont exprimées en pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [^^^ ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle].

Le co-administration de flumazénil a atténué l'effet de type anxiolytique de l'alprazolam: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 5,917; p < 0,01$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 19,220; p < 0,001$ ]. Une diminution du pourcentage d'entrées dans les bras ouverts a été observé, mais l'ANOVA n'a pas indiqué une interaction significative [ $F_{(2, 54)} = 2,753; p = 0,073$ ].



**Figure 26c :** Effets de l'administration aiguë de flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et de l'alprazolam (i.p. 30 min. pré-test) sur le temps passé dans les bras ouverts dans l'EPM. Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [^^^ ( $p < 0,001$ ), *versus* groupe contrôle et +++ ( $p < 0,001$ ) *versus* groupe véhicule + Alpraz.].

**Tableau 12: Effets de l'administration de flumazénil et de l'alprazolam dans l'EPM**

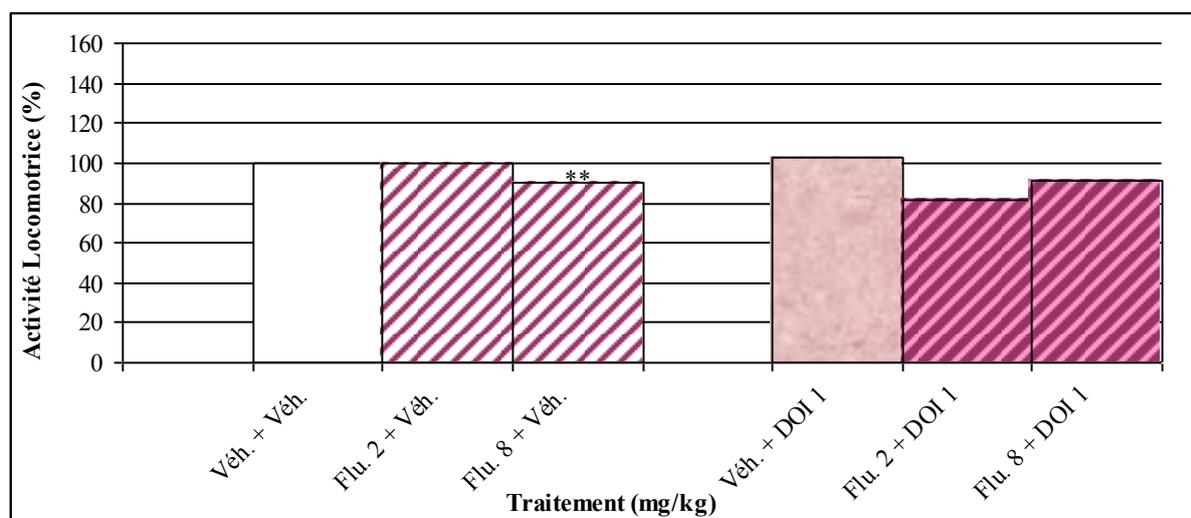
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras fermée	Entrées totales	Temps bras fermés(s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	9,8 $\pm$ 1,11	13,3 $\pm$ 1,26	181,4 $\pm$ 11,78	211,4 $\pm$ 10,92
Flu (2)	Véhicule	12,4 $\pm$ 1,28	15,0 $\pm$ 1,63	192,9 $\pm$ 15,90	214,3 $\pm$ 11,66
Flu (8)	Véhicule	12,1 $\pm$ 0,78	14,8 $\pm$ 1,09	197,4 $\pm$ 9,79	220,9 $\pm$ 10,86
Véhicule	Alpraz. (0.25)	14,7 $\pm$ 1,45	<b>23,2 <math>\pm</math> 1,56<sup>^^^</sup></b>	<b>117,1 <math>\pm</math> 7,27<sup>^^</sup></b>	211,3 $\pm$ 4,60
Flu (2)	Alpraz. (0.25)	15,6 $\pm$ 1,53	22,2 $\pm$ 2,06	169,7 $\pm$ 14,07	220,2 $\pm$ 12,01
Flu (8)	Alpraz. (0.25)	15,4 $\pm$ 1,68	19,3 $\pm$ 1,92	173,6 $\pm$ 5,88	203,6 $\pm$ 6,22

Effets de l'administration aiguë de flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et d'alprazolam (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [^^^ ( $p < 0,001$ ), ^^ ( $p < 0,01$ ) *versus* groupe contrôle].

## 4.5 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU FLUMAZÉNIL ET DU DOI

### 4.5.1 ADMINISTRATION AIGUË DU FLUMAZÉNIL ET DU DOI DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

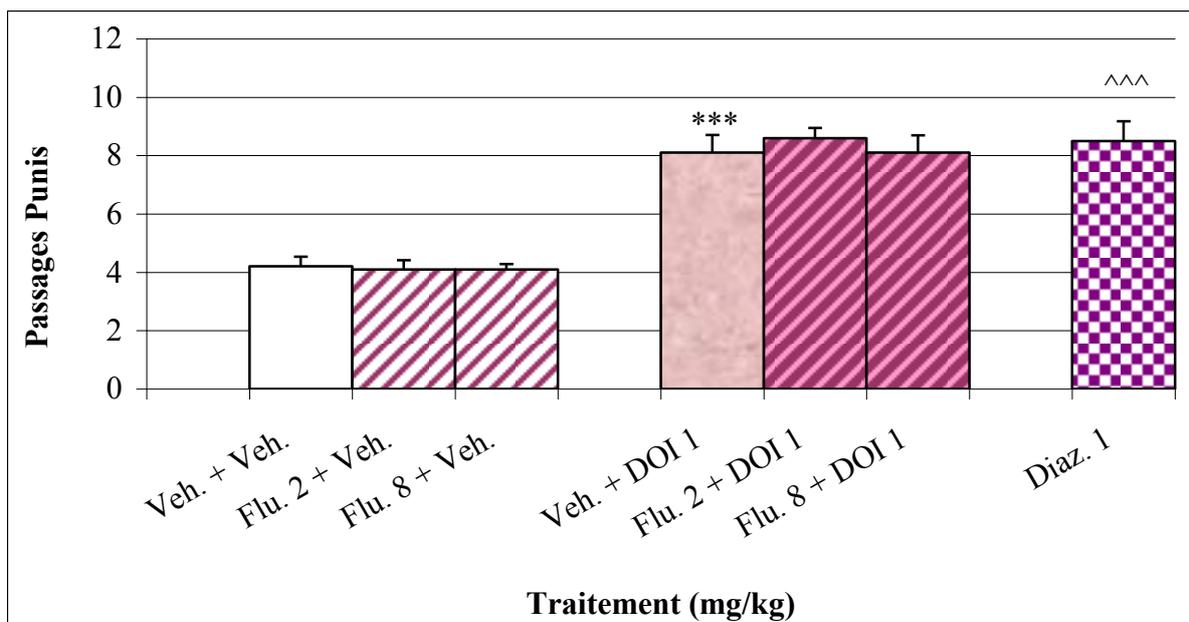
L'administration du DOI n'a pas modifié le comportement des animaux [ $F_{(2, 54)} = 1,101; p > 0,05$ ] (Figure 27) pré-traitement par du flumazénil (2 et 8 mg/kg) n'a pas modifié l'activité des souris traitées, soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 0,237; p > 0,05$ ] soit par le DOI [ $F_{(1, 54)} = 2,455; p > 0,05$ ].



**Figure 27 :** Effets de l'administration aiguë du flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 4.5.2 ADMINISTRATION AIGUË DU FLUMAZÉNIL ET DU DOI DANS LE FPT

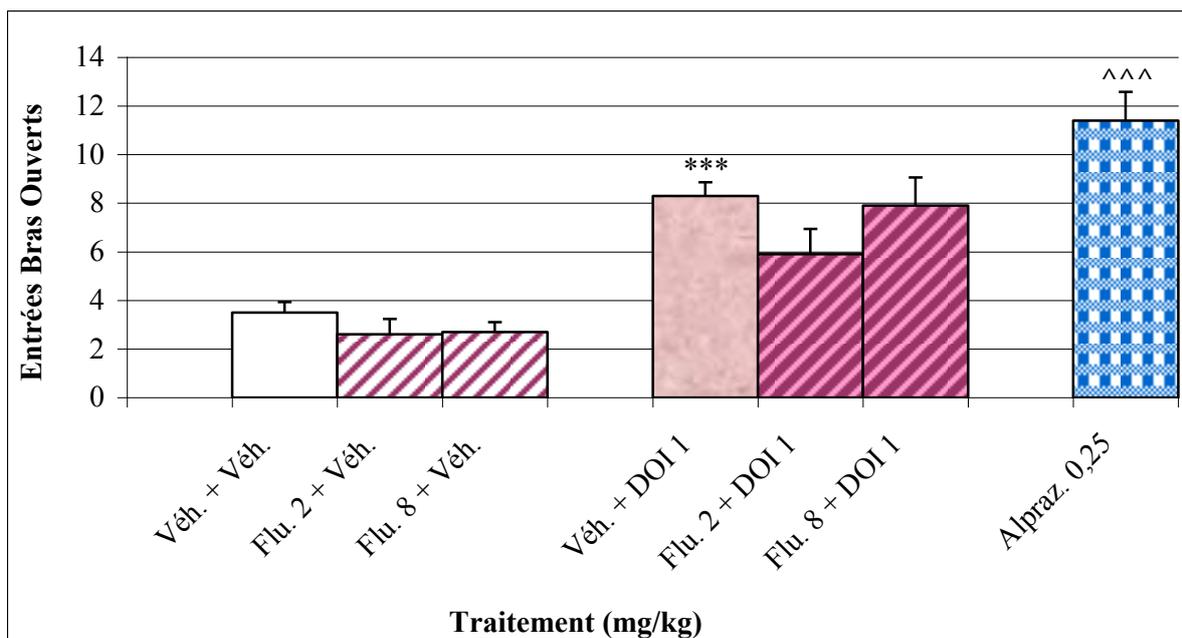
Le DOI (1 mg/kg) a augmenté de façon significative le nombre de passages punis [ $F_{(1, 54)} = 144,753; p < 0,001$ ] (Figure 28). Un pré-traitement par du flumazénil (2 et 8 mg/kg) n'a pas modifié le nombre de passages punis acceptés par les animaux dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 0,198; p > 0,05$ ]. Il n'existe aucune interaction entre les deux molécules [ $F_{(2, 54)} = 0,292; p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis acceptés par les souris ( $p < 0,001$ ).



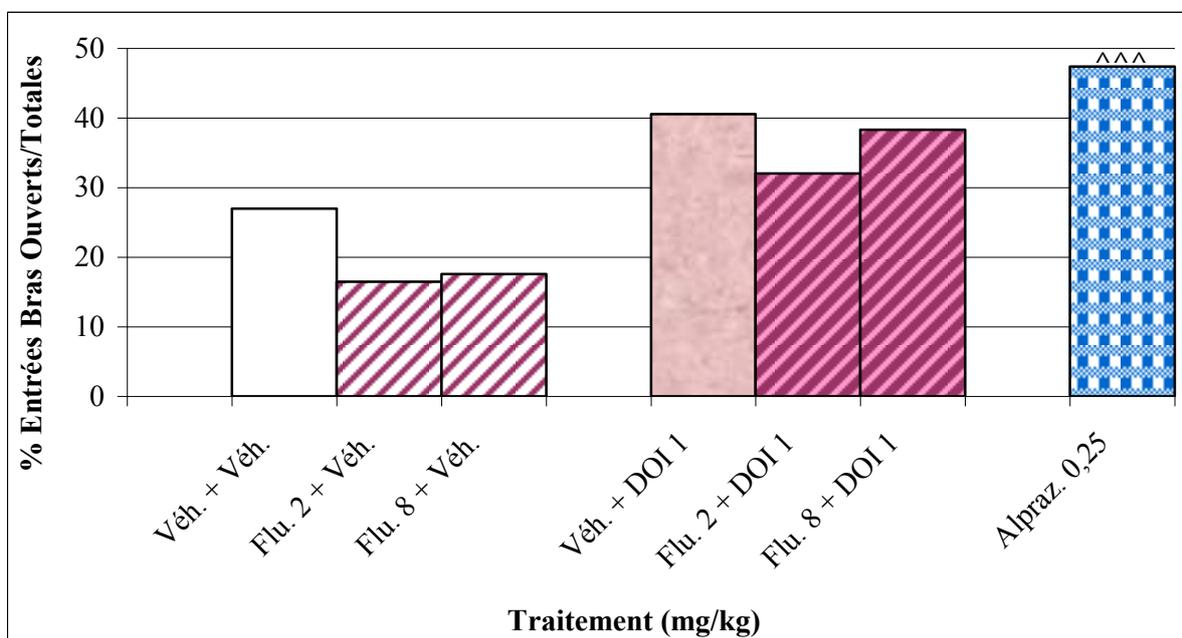
**Figure 28** : Effets de l'administration aiguë du flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis accepté par les souris dans le FPT. Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) *versus* groupe contrôle]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^ (  $p < 0,001$ ).

#### 4.5.3 ADMINISTRATION AIGUË DU FLUMAZENIL ET DU DOI DANS L'EPM

L'administration du DOI (1 mg/kg) a induit un profil de type anxiolytique avec des augmentations des entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 50,879$ ;  $p < 0,001$ ] et d'entrées totales [ $F_{(1, 54)} = 20,723$ ;  $p < 0,001$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 50,341$ ;  $p < 0,001$ ] et le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 37,476$ ;  $p < 0,001$ ]. Les analyses *post-hoc* n'ont pas montré d'effet significatif du DOI 1 mg/kg ( $p = 0,80$ ) pour le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts (Figure 29a, b, c et Tableau 13). Une diminution du temps passé dans les bras fermés a été observé [ $F_{(1, 54)} = 21,767$ ;  $p < 0,001$ ], mais les analyses *post-hoc* n'ont pas indiqué d'effet significatif par rapport au groupe contrôle ( $p = 0,513$ ). Bien que l'ANOVA ait montré des effets significatifs du flumazénil sur le pourcentage des bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 4,158$ ;  $p < 0,05$ ], il n'a existé aucune différence par rapport au groupe véhicule après des analyses *post-hoc*.



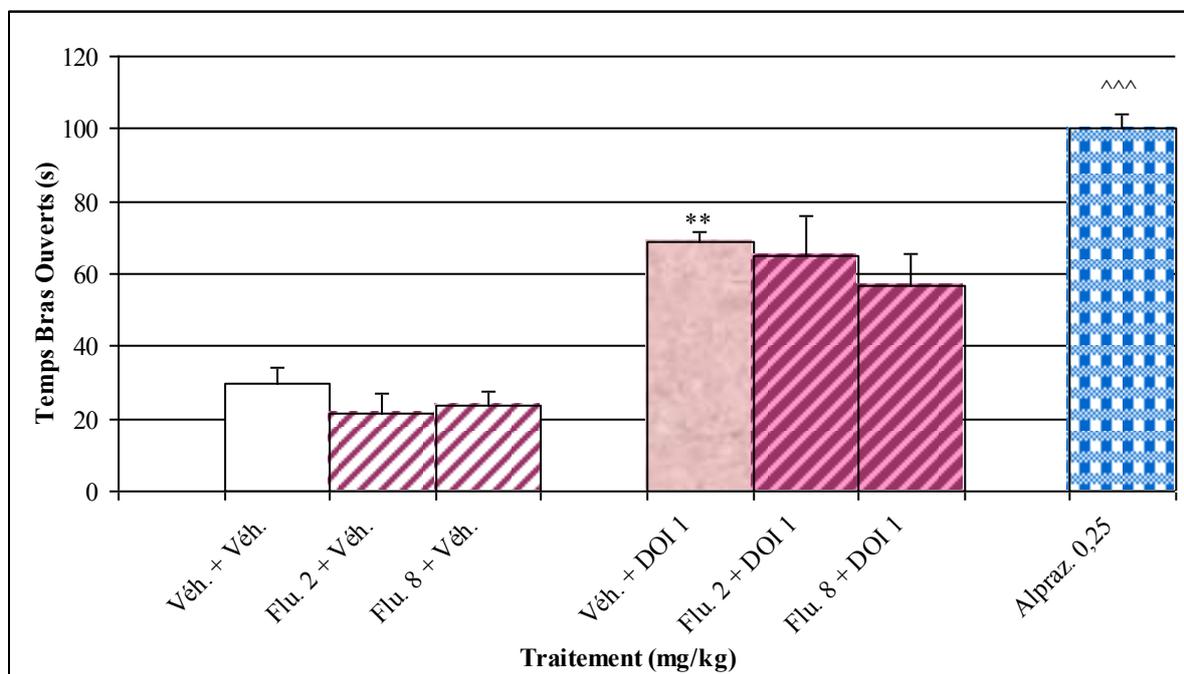
**Figure 29a :** Effets de l'administration aiguë du flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre d'entrées dans les bras ouverts dans l'EPM. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^ (  $p < 0,001$ ).



**Figure 29b :** Effets de l'administration aiguë de flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et de DOI (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM. Les résultats sont exprimées en pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative par une ANOVA à deux facteurs. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^ (  $p < 0,001$ ).

Le co-administration du flumazénil n'a pas modifié le profil de type anxiolytique du DOI: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,866; p > 0,05$ ], les entrées totales [ $F_{(2, 54)} = 0,912; p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,622; p > 0,05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,235; p > 0,05$ ] et les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0,629; p > 0,05$ ].

L'alprazolam a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts et fermés ainsi que les entrées totales; le pourcentage d'entrées sur les bras ouverts et le temps passé sur les bras ouverts; une réduction du temps passé sur les bras fermés est observé par rapport au groupe véhicule (*via* un test *t* de Student).



**Figure 29c :** Effets de l'administration aiguë du flumazénil (Flu. 2, 8 mg/kg i.p. 45 min. pré-test) et du DOI (DOI 1 mg/kg i.p. 30 min. pré-test), sur le temps passé sur les bras ouverts dans l'EPM. Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\* ( $p < 0,01$ ) *versus* groupe contrôle]. Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 13: Effets de l'administration du flumazénil et du DOI dans l'EPM**

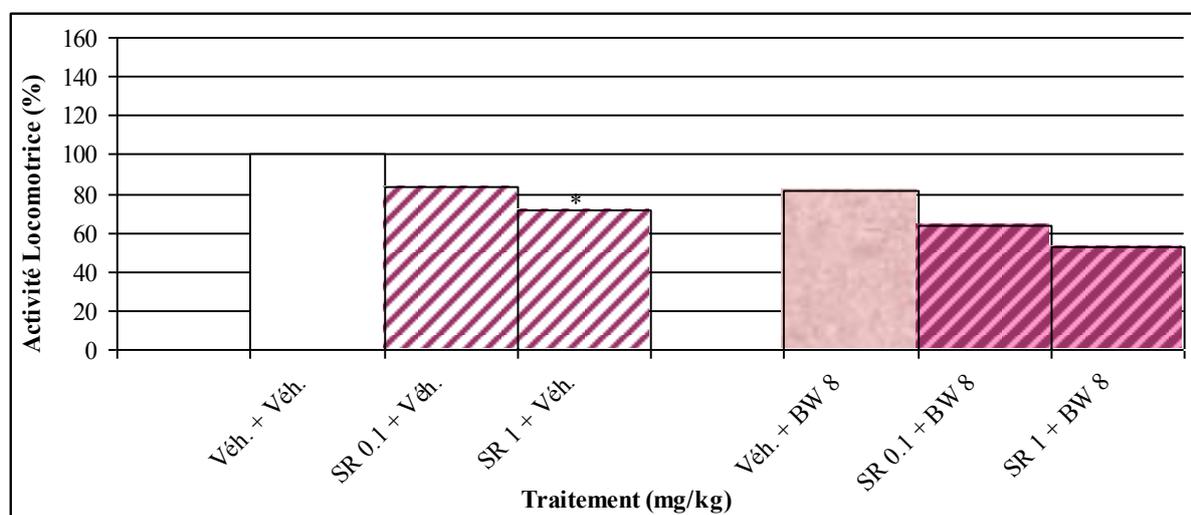
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras fermés	Entrées totales	Temps bras fermés(s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	9,9 ± 1,11	13,3 ± 1,26	181,4 ± 11,78	211,4 ± 10,92
Flu (2)	Véhicule	12,4 ± 1,28	15,0 ± 1,63	192,9 ± 15,90	214,3 ± 11,66
Flu (8)	Véhicule	12,1 ± 0,78	14,8 ± 1,09	197,4 ± 9,79	220,9 ± 10,86
Véhicule	DOI (1)	12,3 ± 0,92	<b>20,6 ± 1,34**</b>	144,4 ± 4,49	213,3 ± 5,43
Flu (2)	DOI (1)	12,6 ± 1,26	18,5 ± 1,31	147,9 ± 18,42	213,0 ± 10,70
Flu (8)	DOI (1)	11,9 ± 0,84	19,8 ± 1,76	132,4 ± 12,06	188,9 ± 8,94
Véhicule	Alpraz.(0.25)	<b>14,7 ± 1,45<sup>^</sup></b>	<b>23,2 ± 1,56<sup>^^</sup></b>	<b>117,1 ± 7,27<sup>^^^</sup></b>	<b>211,3 ± 4.60<sup>^^</sup></b>

Effets de l'administration aiguë du flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test) dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\* ( $p < 0,01$ ), *versus* groupe contrôle]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: <sup>^</sup> ( $p < 0.05$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ), <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ).

## 4.6 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DU BW 723C86

### 4.6.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DU BW 723C86 DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

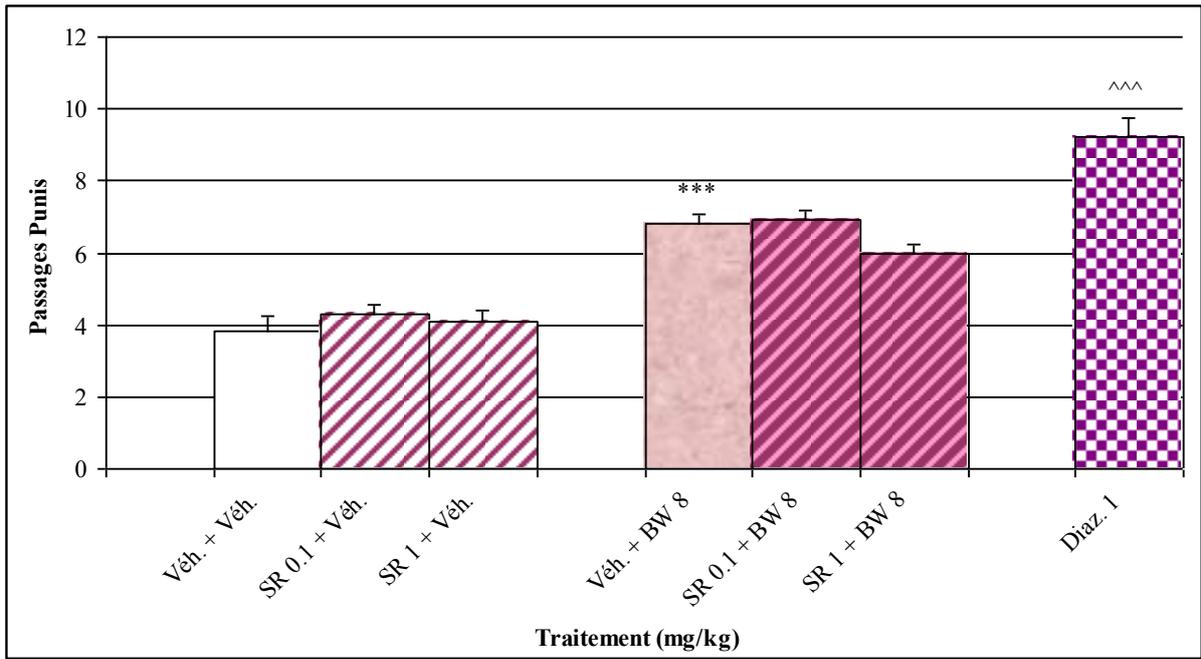
L'administration du BW 723C86 n'a pas modifié l'activité spontanée locomotrice des souris [ $F_{(2, 54)} = 6,215; p < 0,01$ ] (Figure 30). Un pré-traitement par le SR 46349B (0,1 et 1 mg/kg) a diminué l'activité locomotrice des souris traitées avec le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 5,407; p < 0,01$ ] pour la dose de 1 mg/kg. Le co-administration du SR 46349B et du BW 723C86 n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(1, 54)} = 0,011; p > 0,05$ ].



**Figure 30:** Effets de l'administration aiguë de SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et de BW 723C86 (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie chez la Souris. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\* ( $p < 0,05$ ) versus groupe contrôle].

### 4.6.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DU BW 723C86 DANS LE FPT

L'administration du BW 723C86 (8 mg/kg) a significativement augmenté le nombre de passages punis acceptés par les souris [ $F_{(1, 54)} = 95,339; p < 0,001$ ]. Le SR 46349B seul (0,1 et 1 mg/kg i.p.) n'a pas modifié le nombre de passages punis acceptés pas des souris dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 1,542; p > 0,05$ ]. Aucune interaction entre les deux traitements a été observées [ $F_{(2, 54)} = 1,576; p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis acceptés par des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 31).

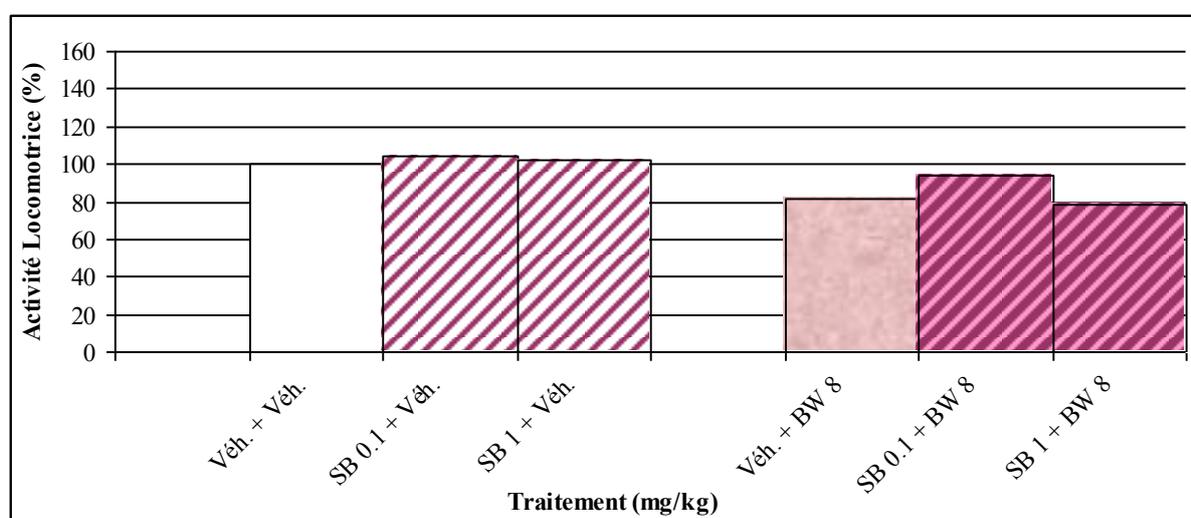


**Figure 31** : Effets de l'administration aiguë du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et du BW 723C86 (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis acceptés par des souris dans le FPT. Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazepam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

## 4.7 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DU BW 723C86

### 4.7.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SB 206553 ET DU BW 723C86 DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

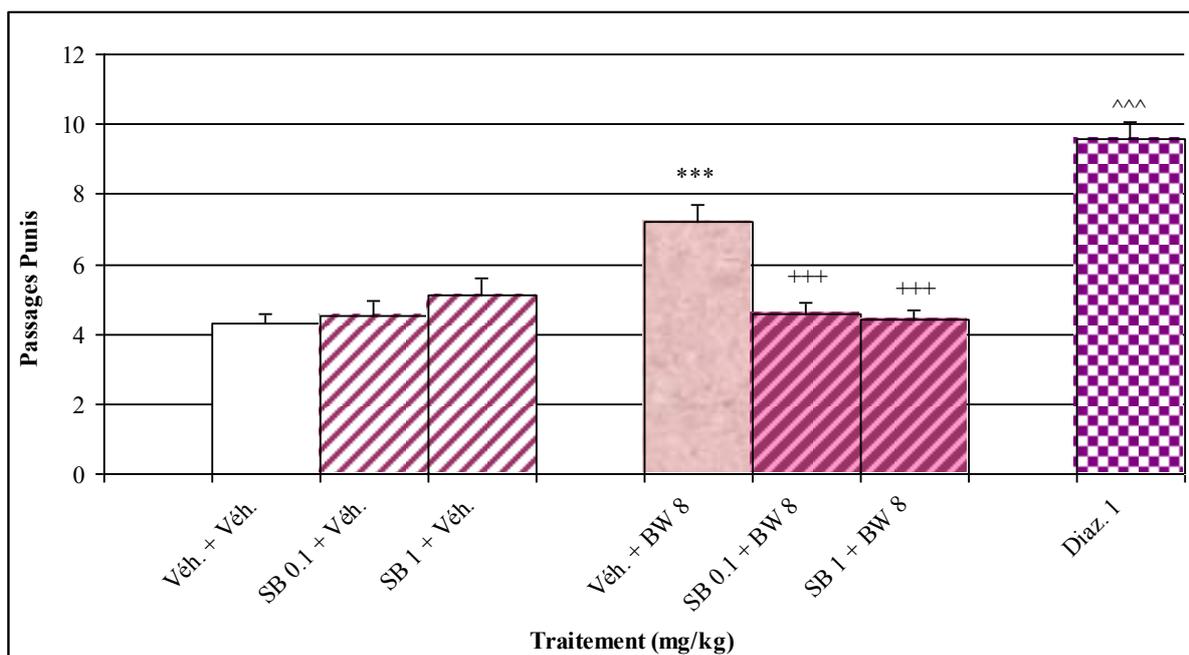
L'administration du BW 723C86 n'a pas modifié l'activité motrice spontanée des souris après des analyses *post-hoc* [ $F_{(2, 54)} = 5,778; p < 0,01$ ] (Figure 32). Un pré-traitement de SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées par, soit le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 1,041; p > 0,05$ ], soit par le BW 723C86 [ $F_{(1, 54)} = 1,183; p > 0,05$ ].



**Figure 31 :** Effets de l'administration aiguë du SB 206553 (i.p. 45 min. pré-test) et du BW 723C86 (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie chez la Souris. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 4.7.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SB 206553 ET DU BW 723C86 DANS LE FPT

L'administration du BW 723C86 a augmenté le nombre de passages punis acceptés par des souris [ $F_{(1, 54)} = 5,813; p < 0,05$ ]. L'administration de SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg i.p. 45 min. pré-test) n'a pas modifié le nombre de passages punis acceptés par des souris dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 5,451; p < 0,01$ ]. Le co-administration du SB 206553 avec du BW 723C86 a induit une réponse significative [ $F_{(2, 54)} = 11,780; p < 0,01$ ], en réduisant l'effet anti-punition du BW 723C86 aux deux doses administrées. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 33).

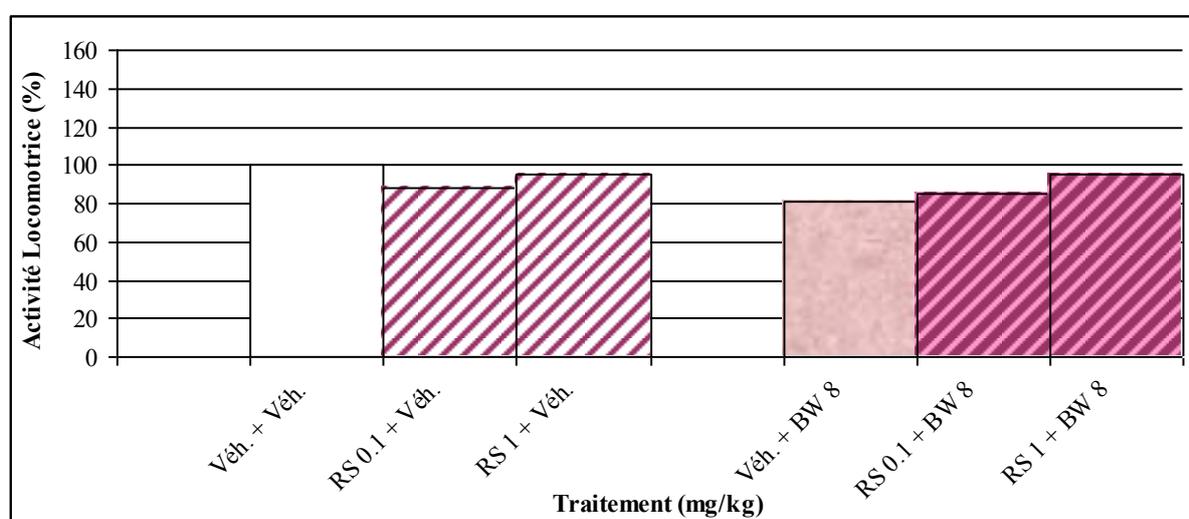


**Figure 33 :** Effets de l'administration aiguë du SB 206553 (i.p. 45 min. pré-test) et du BW 723C86 (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis acceptés par les souris dans le FPT. Les données sont exprimées en moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle et +++ ( $p < 0,001$ ) versus groupe véhicule + BW.]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

## 4.8 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DU BW 723C86

### 4.8.1 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DU BW 723C86 DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

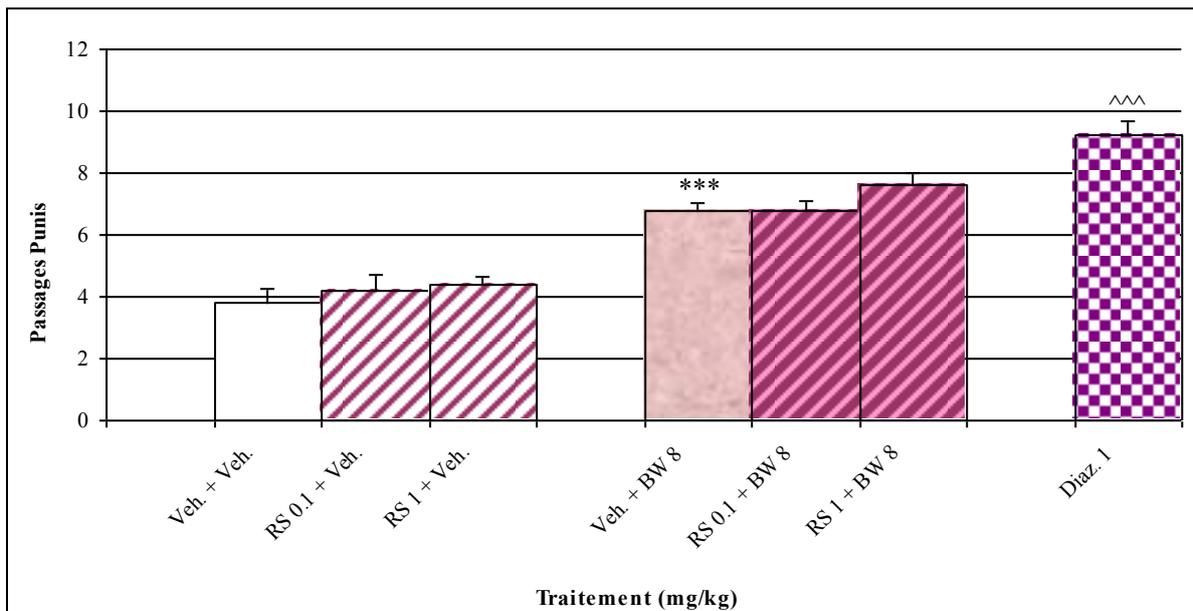
L'administration du BW 723C86 n'a pas modifié l'activité motrice spontanée des souris [ $F_{(2, 54)} = 3,076; p > 0,05$ ] (Figure 34). Le pré-traitement du RS 10-2221 (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 1,986; p > 0,05$ ] soit par le BW 723C86 [ $F_{(1, 54)} = 0,068; p > 0,05$ ].



**Figure 34** : Effets de l'administration aiguë du RS 10-2221 (i.p. 45 min. pré-test) et du BW 723C86 (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie chez la Souris. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 4.8.2 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DU BW 723C86 DANS LE FPT

Le BW 723C86 a augmenté de façon significative le nombre de passages punis acceptés par des souris [ $F_{(1, 54)} = 95,213; p < 0,001$ ]. Le RS 10-2221 (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le nombre des passages punis acceptés par des souris [ $F_{(2, 54)} = 1,918; p > 0,05$ ]. Le co-administration du RS 10-2221 avec le BW 723C86 n'a eu aucun effet sur l'activité de type anxiolytique du BW 723C86 [ $F_{(2, 54)} = 0,344; p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis acceptés par les souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 35).

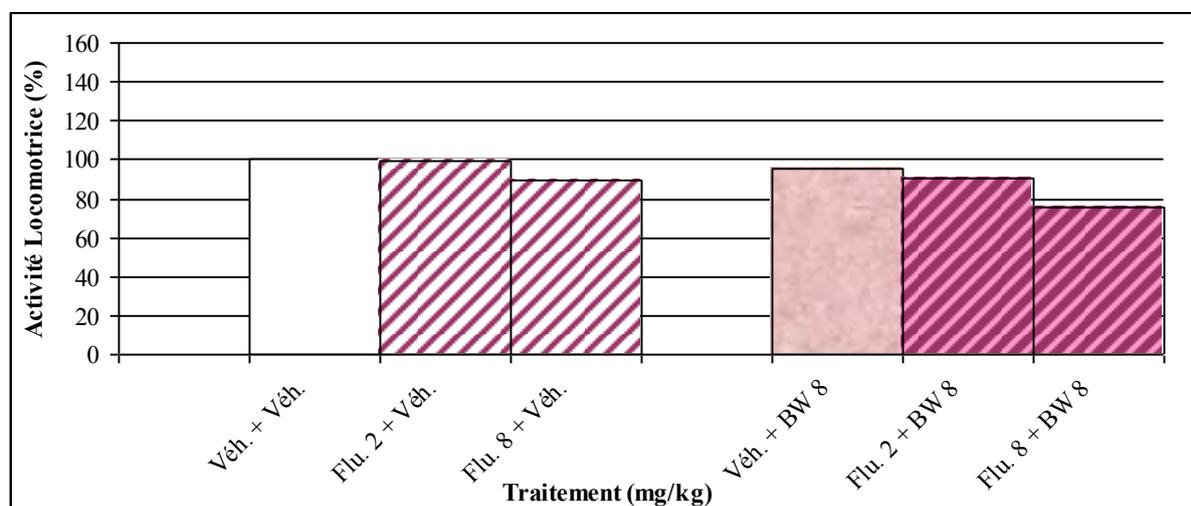


**Figure 35 :** Effets de l'administration aiguë du RS 10-2221 (i.p. 45 min. pré-test) et du BW 723C86 (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis accepté par des souris dans le FPT. Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^ (^ ( $p < 0,001$ )).

## 4.9 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU FLUMAZÉNIL ET DU BW 723C86

### 4.9.1 ADMINISTRATION AIGUË DU FLUMAZENIL ET DU BW 723C86 DANS LE TEST DE L'ACTIMETRIE

L'administration du BW 723C86 n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 54)} = 1,636$ ;  $p > 0,05$ ] (Figure 36). Le pré-traitement par du flumazénil (2 et 8 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 1,933$ ;  $p > 0,05$ ] soit par le BW 723C86 [ $F_{(1, 54)} = 0,138$ ;  $p > 0,05$ ].

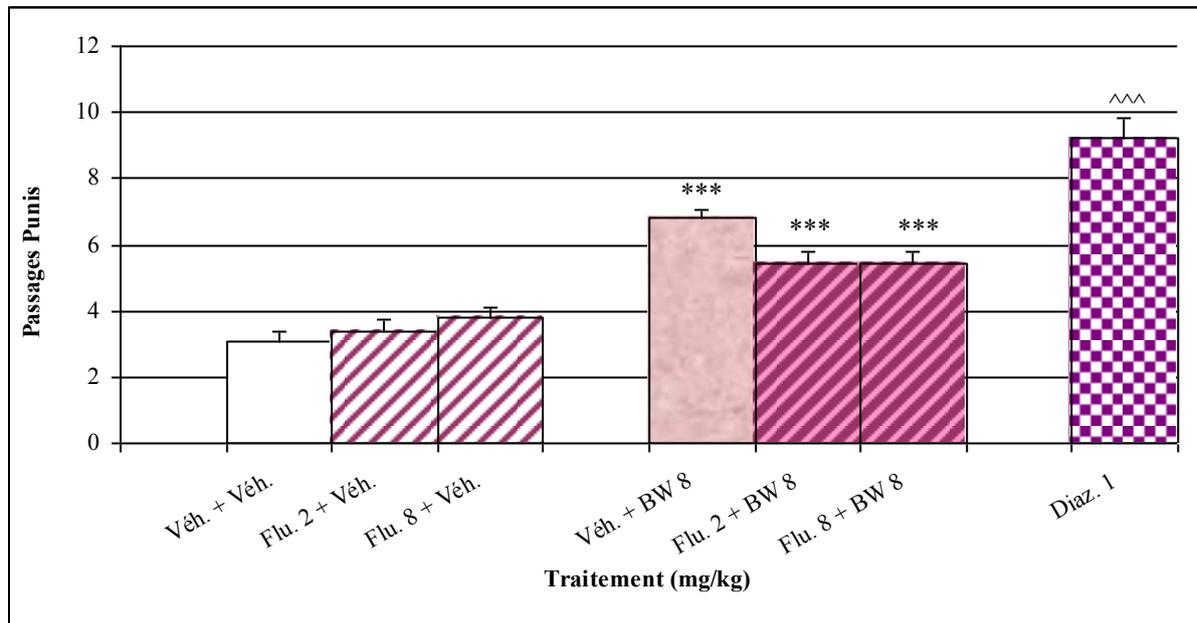


**Figure 36 :** Effets de l'administration aiguë du flumazénil (kg i.p. 45 min. pré-test) et du BW 723C86 (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie chez la Souris. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 4.9.2 ADMINISTRATION AIGUË DU FLUMAZENIL ET DU BW 723C86 DANS LE FPT

Le BW 723C86 (8 mg/kg) a augmenté de façon significative le nombre de passages punis acceptés [ $F_{(1, 54)} = 80,879$ ;  $p < 0,001$ ]. Un prétraitement par le flumazénil (2 et 8 mg/kg) n'a pas modifié le nombre de passages punis accepté par des souris [ $F_{(2, 54)} = 1,550$ ;  $p > 0,05$ ]. Le co-administration du flumazénil avec le BW 723C86 a induit un réponse significative [ $F_{(2, 54)} = 5,661$ ;  $p < 0,01$ ], bien que les analyses *post-hoc* n'aient pas montré une interaction et que les effets anti-punition du BW 723C86 aient maintenus par rapport au groupe contrôle. Le

diazépam (1 mg/kg) a également augmenté le nombre de passages punis acceptés par les souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 37).



**Figure 37 :** Effets de l'administration aiguë du flumazénil (i.p. 45 min. pré-test) et du BW 723C86 (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages acceptés par des souris dans le FPT. Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

#### 4.10 DISCUSSION

La co-administration de SR 46349B et de DOI n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris dans l'actimètre, même si le SR 46349B à la dose de 0,5 mg/kg a diminué significativement l'activité locomotrice après son administration seule.

L'administration de SR 46349B (0,125 et 0,25 mg/kg) dans l'EPM n'a pas modifié l'activité comportementale des souris en comparaison avec les groupes contrôles, pour tous les paramètres mesurés. L'augmentation des entrées dans les bras ouverts et totales engendrés par le DOI ont été significativement réduites par les deux doses de SR 46349B. A la dose la plus élevée de SR (0,25 mg/kg) le nombre d'entrées dans les bras fermés a été également réduit. Le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts a été réduit après co-administration avec le SR 46349B, mais d'une manière non significative. Le temps passé dans les bras ouverts a aussi été réduit, cependant significativement seulement à la dose de 0,25 mg/kg. Ceci confirme l'implication du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> dans les effets observés dans l'EPM médiés par le DOI et exclut tout effet sédatif induit par le SR 46349B au lieu de vraies propriétés antagonistes.

Les effets antagonistes du flumazénil au niveau du récepteur aux BDZs aux doses choisies (2 et 8 mg/kg) furent confirmés par le blocage des effets anxiolytiques de l'alprazolam dans l'EPM et le FPT. Il n'y eut pas d'effets de la co-administration du flumazénil et de l'alprazolam sur l'activité locomotrice spontanée des souris. Cependant l'action anti-punition de l'alprazolam fut bloquée d'une manière significative par le flumazénil aux deux doses administrées. De la même manière, l'action anxiolytique de l'alprazolam fut éliminée par l'une ou l'autre dose de flumazénil. L'augmentation induite par l'alprazolam du nombre d'entrées et du temps passé dans les bras ouverts fut significativement réduite par le flumazénil. Le pourcentage des entrées dans les bras ouverts fut diminué, cependant d'une manière non significative. La réduction du temps passé dans les bras fermés également observée après administration d'alprazolam fut antagonisée, mais d'une manière non significative. Ceci confirme la médiation des effets anxiolytiques de l'alprazolam via les récepteurs BDZs et confirme le choix des doses de flumazénil.

L'administration de flumazénil et de DOI seule ou associée n'a pas altéré l'activité locomotrice des souris. De la même manière le flumazénil (2 et 8 mg/kg) n'a pas antagonisé les effets anxiolytiques du DOI dans le FPT et l'EPM, ce qui élimine l'implication possible des récepteurs des BZDs. Une réduction non-significative du nombre et du pourcentage d'entrées dans les bras ouverts induite par le flumazénil fut observée à la dose de 2 mg/kg; cependant les raisons n'en sont pas claires.

L'administration aiguë de BW 723C86 (8 mg/kg) et de RO 60-0175 (1 mg/kg) à des doses induisant un effet anxiolytique préalablement identifié (étude 3a), n'a pas reproduit ce type d'effet dans l'EPM. Ainsi le récepteur précisément impliqué dans les effets médiés par le BW 723C86 et le RO 60-0175 n'a pas pu être identifié.

Les effets du BW 723C86 (8 mg/kg) dans le FPT furent cependant répliqués. Les effets du BW 723C86 (8 mg/kg) furent antagonisés par le SB 206553, (un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub>) aux deux doses utilisées (0,1 et 1 mg/kg). Le SR 46349B (un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>) et le RS 10-2221 (un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>) n'ont pas modifié les effets anxiolytiques du BW 723C86. Le SB 206553 a une sélectivité de 100 fois supérieure pour les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> par rapport aux autres sous types de récepteurs. Le manque de sélectivité de l'antagoniste 5-HT<sub>2C</sub>, le RS 10-2221, pour antagoniser les effets du BW 723C86 est contre l'implication du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>. Le flumazénil d'autre part ne modifie pas les effets anti-punition du BW 723C86 sur ce test pas plus d'ailleurs que les antagonistes employés ne modifient les effets locomoteurs quand ils sont utilisés en association. Ces résultats indiquent ainsi que le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> médie les effets du BW 723C86 dans le FPT.

Le manque de reproductibilité des effets anxiolytiques du BW 723C86 et du RO 60-0175 dans l'EPM, même après plusieurs essais pose la question de la validité des résultats préliminaires. Le fait que le RO 60-0175 n'ait pas produit d'effets dans le FPT et ait seulement produit un effet faible dans l'EPM, avec des propriétés sédatives puissantes peu interfèrent avec ces résultats, laisse un doute sur ses propriétés anxiolytiques dans ces modèles d'anxiété chez la Souris. Le RO 60-0175 a été proposé pour un usage potentiel dans l'OCD, avec des propriétés anxiolytiques rapportées dans des modèles d'OCD chez le Rat, tel que la polydipsie induite (Martin *et al.*, 1995; 1998) et des modèles de panique, comme la stimulation aversive au niveau de la dPAG (Jenck *et al.*, 1998). Un autre modèle proposé, de panique, est le modèle d'enfouissement chez la Souris sur lequel le RO 60-0175 possède des propriétés anxiolytiques (Martin *et al.*, 1998). Cependant il a été suggéré que le RO 60-0175 induisait de la sédation ce qui peut contribuer à ses effets anti-panique ou anti-compulsifs. Chez le Rat l'administration aiguë en s.c. du RO 60-0175 induit un effet sédatif à partir de 0,5 mg/kg alors que dans mon recherche les premiers effets sédatifs étaient obtenus à 4 mg/kg (étude 3a). Dans le test d'interaction sociale, le RO 60-0175 n'a pas augmenté le temps d'interaction à aucune des doses étudiées (0,1 à 3 mg/kg) alors qu'une diminution de l'activité avait été observée à 1 et 3 mg/kg. Dans le test de conflit de Vogel le RO 60-0175 n'a pas d'effet significatif sur le nombre de chocs acceptés (0,1 à 3 mg/kg) et n'entraîne pas de

réponses anxiolytiques dans l'EPM chez le Rat (Martin *et al.*, 1998). Dans le test de Geller-Seifter, le RO 60-0175 a réduit le nombre de réponses punies et non punies aux doses de 0,3 et 1 mg/kg. Cependant il n'y a pas de preuves de l'activité anxiolytique du RO 60-0175 dans ces modèles (Kennett *et al.*, 2000). Il apparaît que le RO 60-0175 manque d'effets anxiolytiques dans les modèles anxiété traditionnels chez le Rat et la Souris.

Il a été mis en évidence des effets anxiolytiques du BW 723C86 dans l'EPM et le FPT, sur une large gamme de doses. Des résultats précédents ont mis en évidence son effet anxiolytique dans des modèles de Geller-Seifter et Vogel (Kennett *et al.*, 1996; 1998). L'injection intracérébroventriculaire de BW 723C86 a entraîné une anxiolyse dans l'EPM chez le Rat (Duxon *et al.*, 1995), alors que l'administration s.c. n'a pas modifié les réponses comportementales chez le Rat dans une autre étude (Kennett *et al.*, 1996). Une anxiolyse a été observée après administration systémique de BW 723C86 dans le test d'interactions sociales chez le Rat (Kennett *et al.*, 1996; Duxon *et al.*, 1997). Des études d'antagonisme utilisant le test de Vogel chez le Rat (Kennett *et al.*, 1998) et des tests d'interactions sociales (Kennett *et al.*, 1996; 1999; Duxon *et al.*, 1997) ont mis en évidence l'implication du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> dans ces tests. Le SB 206553 a antagonisé l'action anti-punition du BW 723C86 dans ce test comme d'ailleurs l'antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, le SB 215505 (Kennett *et al.*, 1999), alors que l'antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, le SB 242084, n'a pas atténué les effets anxiolytiques du BW 723C86 (Kennett *et al.*, 1998), ceci étant en accord avec les résultats de mon étude.

Le fait que les effets du BW 723C86 ne puissent pas être reproduits pour cette étude dans l'EPM suggèrent que le sous type de récepteur (2B) n'est pas impliqué dans le type de stress induit par l'EPM; en comparaison à ce qui se passe dans le FPT. La revue de la littérature supporte aussi cette hypothèse, car le BW 723C86 s'est montré anxiolytique dans les modèles de conditionnement plus que dans les modèles de non conditionnement. Ceci peut expliquer le manque de sélectivité de l'EPM aux agonistes 5-HT<sub>2B/2C</sub> et la difficulté à reproduire ces effets spécialement si le pouvoir anxiolytique est bas.

**Etude 5:** Implication des sous types des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans le mécanisme d'action des antidépresseurs dans deux modèles animaux chez la Souris.

*Etude 5a :* Effets seul de la paroxétine et de la venlafaxine dans le test des quatre plaques et le test du labyrinthe en croix élevé chez la Souris et en interaction avec des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

*Etude 5b :* Association des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> avec de la paroxétine et de la venlafaxine dans le test des quatre plaques et le test du labyrinthe en croix élevé chez la Souris.

## 5 OBJECTIFS DE L'ETUDE 5a

Bien qu'il soit désormais établi que les antidépresseurs possèdent des propriétés anxiolytiques, leur mécanisme d'action dans le traitement de l'anxiété n'est pas connu (Bourin *et al.*, 2002; Bourin et Lambert, 2002; Vaswani *et al.*, 2003). Du fait de leur effets sur le recaptage de la 5-HT, les IRSSs et les SNRIs augmentent les concentrations synaptiques de 5-HT (Kreiss et Lucki, 1995; Beyer *et al.*, 2002; Lambert et Bourin, 2002), conduisant ainsi à une activation d'une multitude de récepteurs 5-HT post-synaptiques (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>3</sub>). Cependant on ne sait pas quel sous type de récepteur 5-HT médie les effets thérapeutiques des antidépresseurs et quels sous types de récepteurs sont impliqués dans leur effet anxiolytique.

Cette étude a été conduite pour explorer le profil anxiolytique de deux antidépresseurs de classe différente: la paroxétine, un IRSS et la venlafaxine, un SNRI; dans deux modèles d'anxiété chez la Souris, l'EPM et le FPT. Ces deux composés ont l'autorisation de mise sur le marché dans de nombreux pays pour le traitement du TAG et sont devenus des thérapies de première intention (Rickels *et al.*, 2000; Gorman, 2003).

La paroxétine, un dérivé de la phénylpiperidine, est une molécule chirale mais est commercialisée sous forme de son (*S*)-enantiomère actif. C'est l'inhibiteur le plus puissant du recaptage de la 5-HT, mais il inhibe aussi faiblement le recaptage de la noradrénaline ce plus que les autres IRSSs (Rasmussen et Brosen, 2000 ; Bourin *et al.*, 2001). En sus, elle bloque les récepteurs muscariniques à un degré voisin de la plupart des antidépresseurs tricycliques. (Owens *et al.*, 1997).

La venlafaxine inhibe à la fois le recaptage de la 5-HT et de la NA ; elle est réputée pour avoir un délai d'action plus rapide que les autres antidépresseurs dans le traitement de la dépression ainsi qu'une efficacité supérieure (Nierenberg, 2001 ; Stahl *et al.*, 2002). La pharmacologie de la venlafaxine est dose dépendante, ainsi à faible dose elle inhibe essentiellement le recaptage de la 5-HT, le recaptage de la NA associé à celui de la 5-HT n'apparaissant qu'à des doses supérieures enfin à des doses très élevées apparaît une inhibition du recaptage de la DA (Stahl, 1998). La venlafaxine est un composé de la phénylthylamine bicyclique et possède une affinité faible pour les récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, histaminergiques H<sub>1</sub>, muscariniques,  $\alpha$ <sub>1</sub>,  $\alpha$ <sub>2</sub> et  $\beta$  adrenergiques, dopaminergiques et opioïdes dans le cerveau de Rat (Muth *et al.*, 1986 ; Cusack *et al.*, 1994; Briley, 1998; Millan *et al.*, 2001).

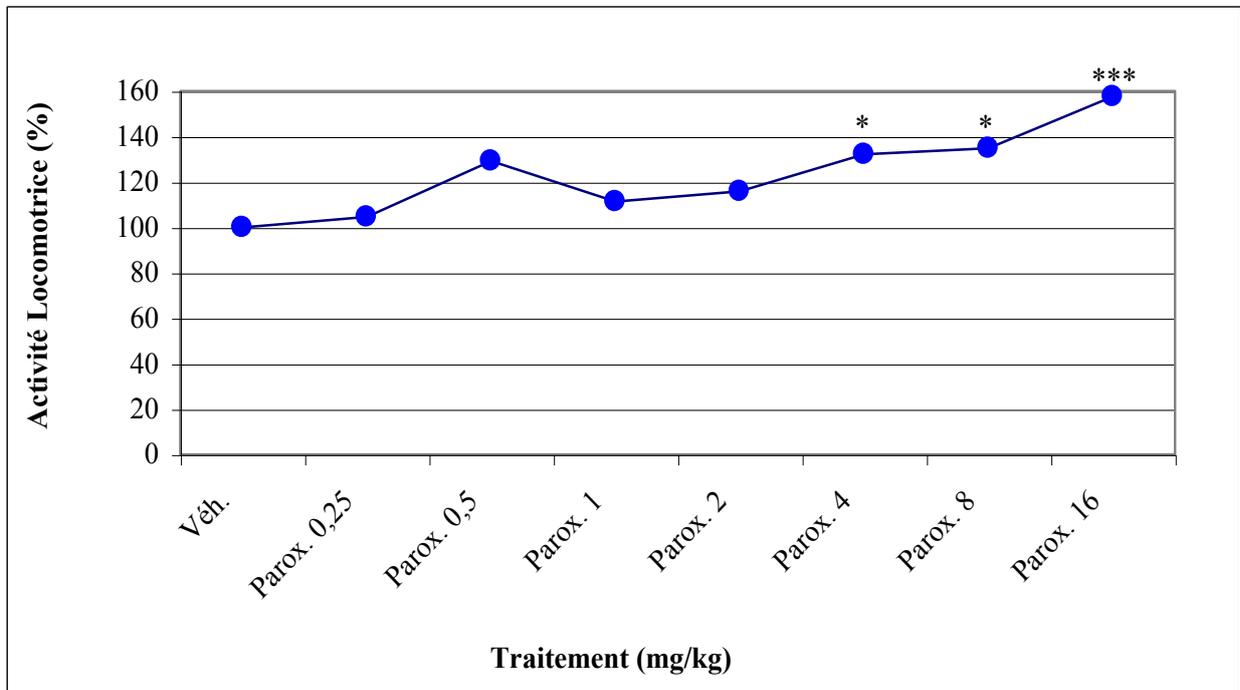
Des résultats contradictoires ont été rapportés quant aux effets anxiolytiques de la paroxétine et de la venlafaxine dans les modèles animaux d'anxiété (Hascoët *et al.*, 2000; Borsini *et al.*, 2002; Prut et Belzung, 2003; Sanchez, 2003). Cependant il n'y a pas eu d'analyse quant à l'évaluation du rôle des récepteurs 5-HT dans l'effet anxiolytique de ces composés

Ainsi après avoir exploré le profil anxiolytique potentiel de ces deux antidépresseurs sur deux modèles d'anxiété, j'ai étudiée la contribution des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Les antagonistes 5-HT<sub>2</sub> utilisés ont été : l'antagoniste 5-HT<sub>2A</sub> le SR 46349B, l'antagoniste 5-HT<sub>2B/2C</sub>, le SB 206553 et l'antagoniste 5-HT<sub>2C</sub> le RS 10-2221. Les antagonistes 5-HT<sub>2</sub> furent administrés 45 min. avant l'expérimentation suivie par l'administration de la paroxétine et de la venlafaxine 30 min. avant le test.

## 5.1 EFFETS COMPORTEMENTAUX DE LA PAROXÉTINE

### 5.1.1 ADMINISTRATION AIGUË DE LA PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

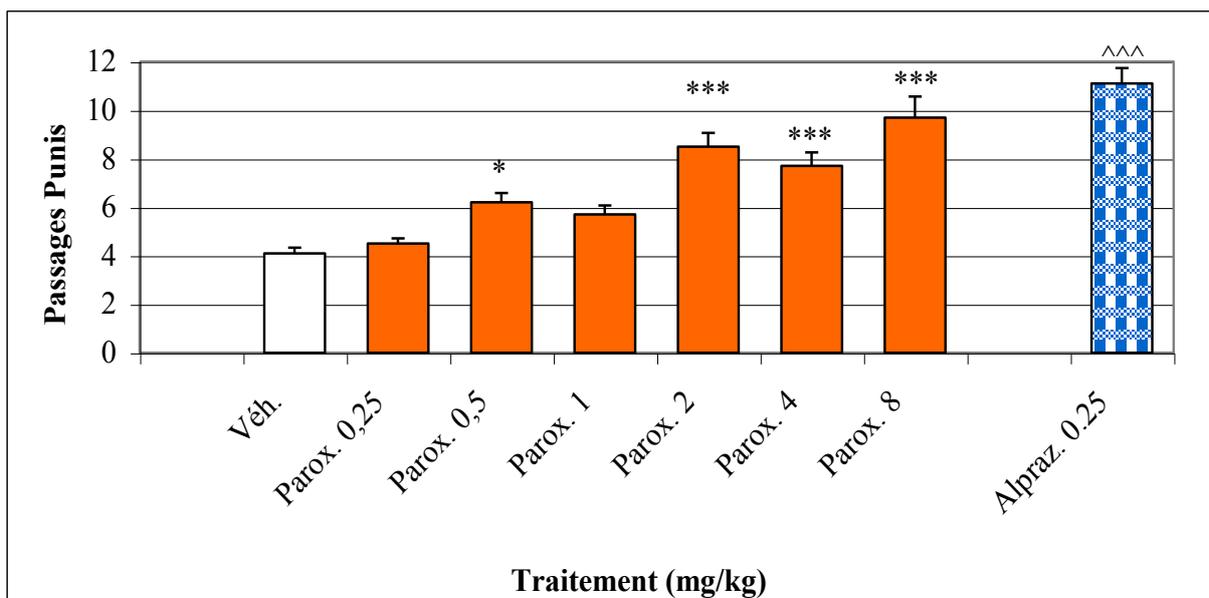
La paroxétine a augmenté l'activité locomotrice aux doses de 4, 8 et 16 mg/ kg [ $F_{(7, 79)} = 5,382$ ;  $p < 0,001$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 38).



**Figure 38 :** Effets de l'administration aiguë de la paroxétine i.p. 30 min. sur l'activité locomotrice des souris. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle; \*\*\* ( $p < 0,001$ ), \* ( $p < 0,05$ ).

### 5.1.2 ADMINISTRATION AIGUË DE LA PAROXÉTINE DANS LE FPT

La paroxétine (0,25 à 8 mg/kg) a augmenté le nombre des passages punis des souris dans ce test [ $F_{(6, 69)} = 17,120$ ;  $p < 0,001$ ] pour les doses de 0,5, 2, 4 et 8 mg/kg. L'administration de l'alprazolam (0,25 mg/kg) a également augmenté le nombre des passages punis ( $p < 0,001$ ) (Figure 39).

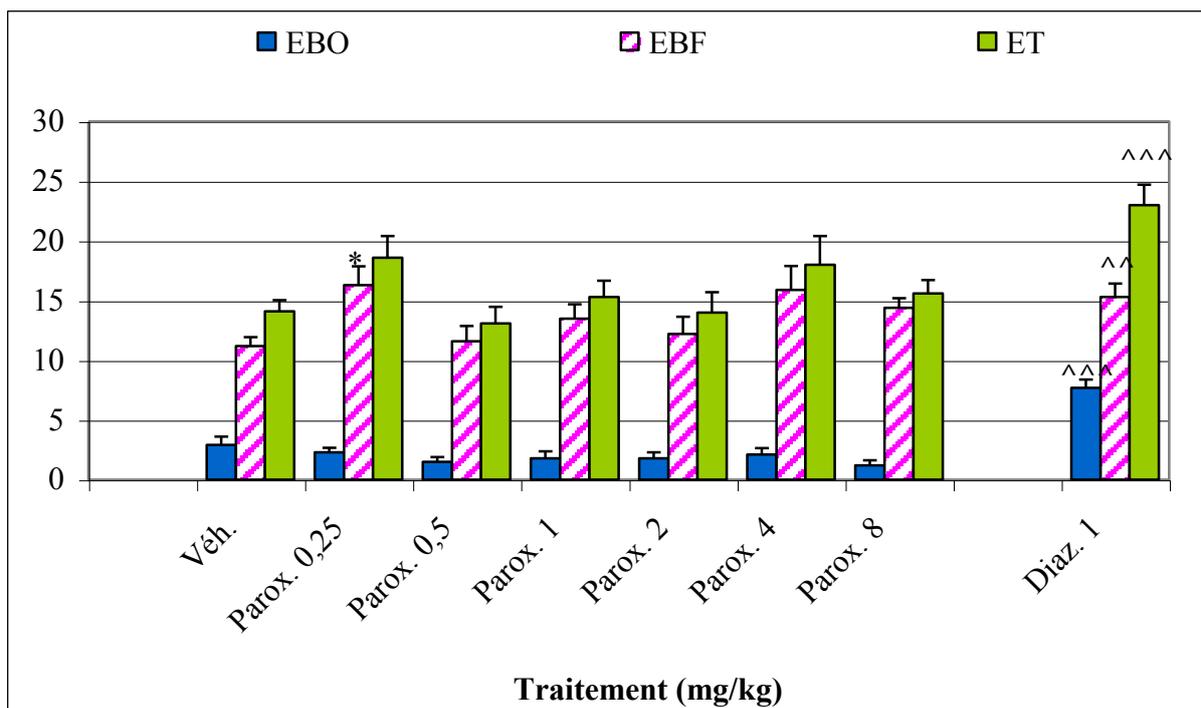


**Figure 39 :** Effets de l'administration aiguë de la paroxétine i.p. 30 min. avant le FPT. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle; \*\*\* ( $p < 0,001$ ), \* ( $p < 0,05$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

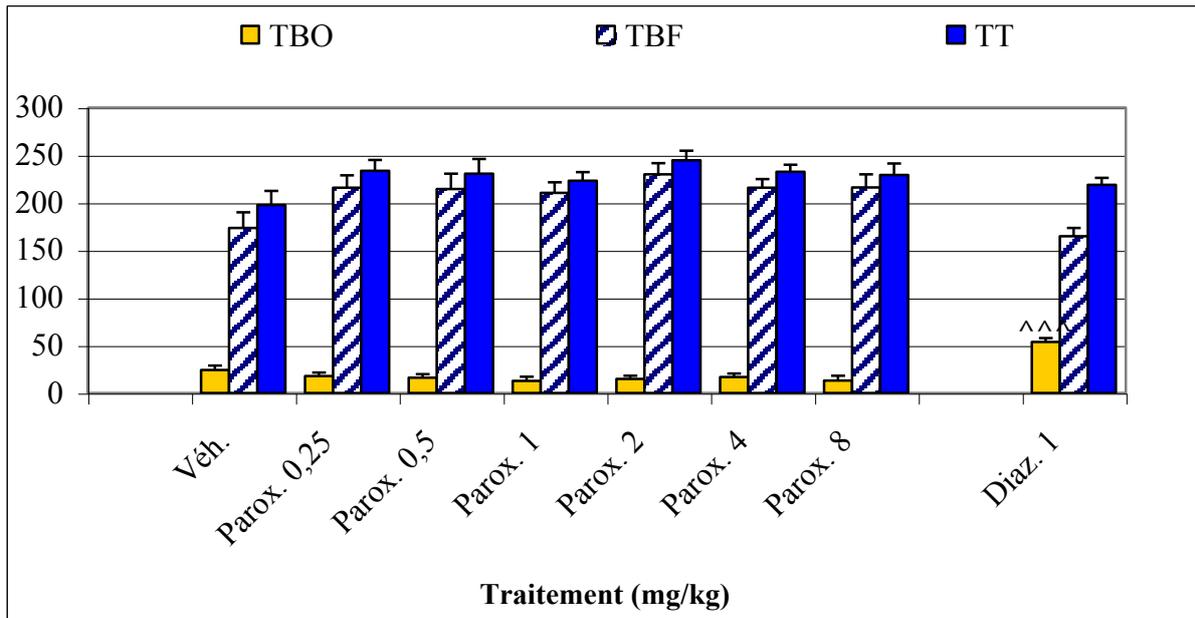
### 5.1.3 ADMINISTRATION AIGUË DE LA PAROXÉTINE DANS L'EPM

La paroxétine a augmenté les entrées dans les bras fermés [ $F_{(6, 69)} = 2,259$ ;  $p < 0,05$ ], à la dose de 0,25 mg/kg par rapport au contrôle groupe. La dose de 4 mg/kg a également augmenté (dans un manière non significatif) le nombre d'entrées dans les bras fermés ( $p = 0,078$ ).

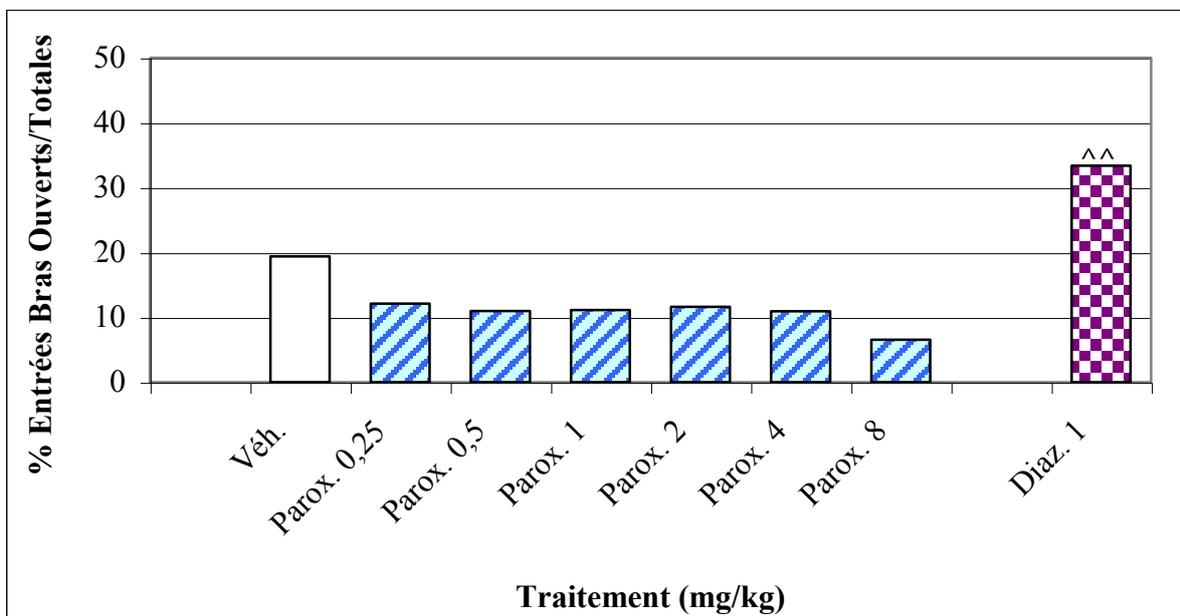
D'autres paramètres mesurés dans ce test ne furent pas modifiés par l'administration de la paroxétine: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(6, 69)} = 1,152$ ;  $p > 0,05$ ] et les entrées totales [ $F_{(6, 69)} = 1,6389$ ;  $p > 0,05$ ]; le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(6, 69)} = 0,882$ ;  $p > 0,05$ ], bras fermés [ $F_{(6, 69)} = 1,755$ ;  $p > 0,05$ ] ainsi que le temps total passé sur les bras [ $F_{(6, 69)} = 1,530$ ;  $p > 0,05$ ] et le pourcentage d'entrées sur les bras ouverts [ $F_{(6, 69)} = 1,756$ ;  $p > 0,05$ ]. La diazépam (1 mg/kg) a augmenté les entrées dans les bras ouverts ( $p < 0,001$ ), entrées bras fermés ( $p < 0,01$ ) et entrées totales ( $p < 0,001$ ), le pourcentage d'entrée sur les bras ouverts ( $p < 0,01$ ), et le temps sur les bras ouverts ( $p < 0,001$ ) via un test  $t$  de Student en comparaison au groupe contrôle.



**Figure 40a :** Effets de l'administration aiguë de la paroxétine i.p. 30 min. avant le test, sur les entrées dans les bras dans l'EPM. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle, \* ( $p < 0,05$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^ ( $p < 0,01$ ), ^^^ ( $p < 0,001$ ). EBO: Entrées Bras Ouverts; EBF: Entrées Bras Fermés; ET: Entrées Totales



**Figure 40b :** Effets de l'administration aiguë de la paroxétine i.p. 30 min. avant le test, sur le temps passé dans les bras dans l'EPM. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ). TBO: Temps Bras Ouverts; TBF: Temps Bras Fermés; TT: Temps Totals.

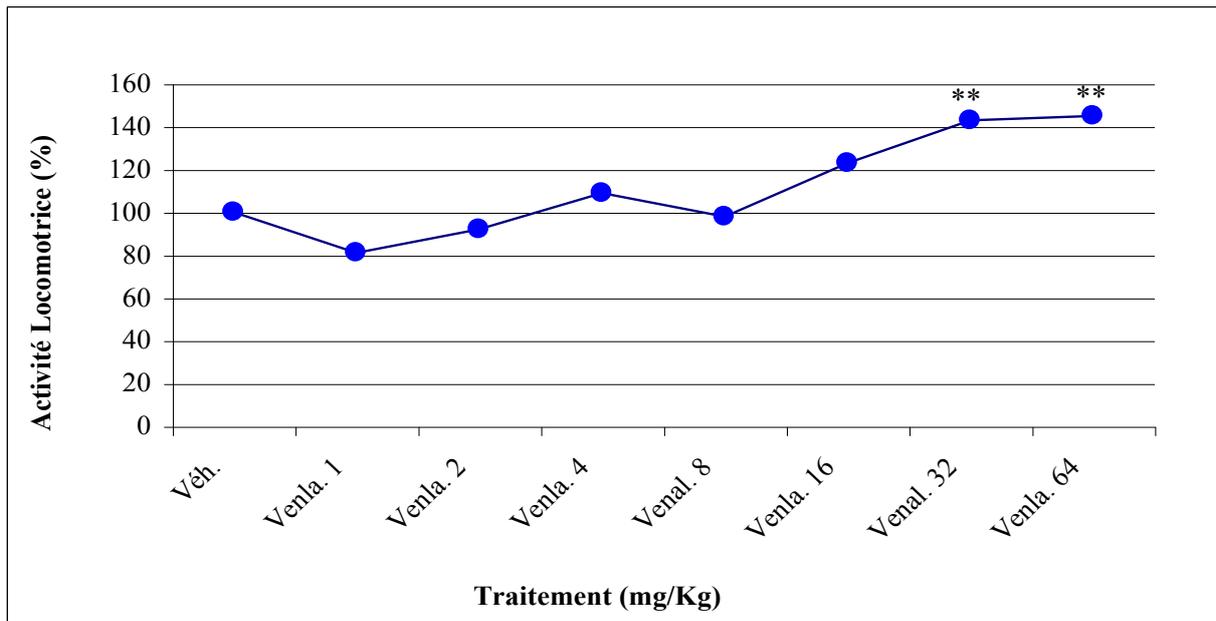


**Figure 40c :** Effets de l'administration aiguë de la paroxétine i.p. 30 min. pré-test sur la comportement des souris dans l'EPM. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle : <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ).

## 5.2 EFFETS COMPORTEMENTAUX DE LA VENLAFAXINE

### 5.2.1 ADMINISTRATION AIGUË DE LA VENLAFAXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMETRIE

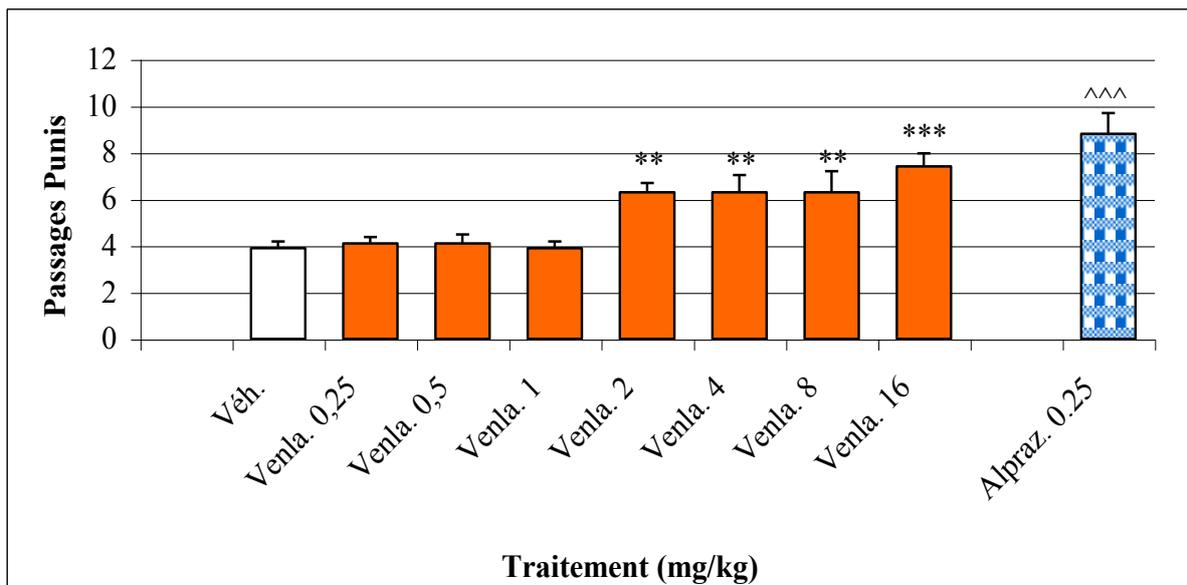
La venlafaxine (1 à 64 mg/kg) a induit une augmentation d'activité locomotrice aux doses 32 et 64 mg/kg [ $F_{(7, 79)} = 6,500$ ;  $p < 0,001$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 41).



**Figure 41 :** Effets de l'administration aiguë de la venlafaxine i.p. 30 min. sur l'activité locomotrice des souris. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour la comparaison entre les groupes traités et le groupe contrôle; \*\* ( $p < 0,01$ ).

### 5.2.2 ADMINISTRATION AIGUË DE LA VENLAFAXINE DANS LE FPT

La venlafaxine (0,25 à 16 mg/kg) a augmenté le nombre des passages punis acceptés par des souris dans ce test [ $F_{(7, 79)} = 7,445$ ;  $p < 0,001$ ] aux doses de 2, 4, 8 et 16 mg/kg. L'administration de l'alprazolam (0,25 mg/kg) a également augmenté le nombre des passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 42).

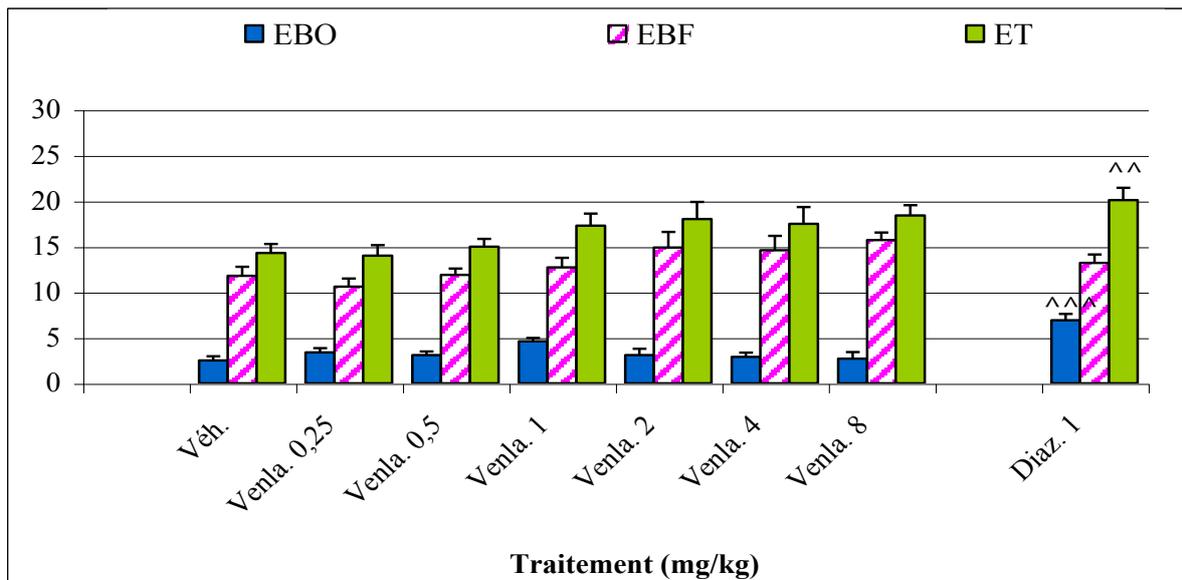


**Figure 42 :** Effets de l'administration aiguë de la venlafaxine i.p. 30 min. avant le FPT. L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett pour les comparaisons entre les groupes traités et le groupe contrôle [**\*\*** ( $p < 0,01$ ), **\*\*\*** ( $p < 0,001$ )]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: **^^^** ( $p < 0,001$ ).

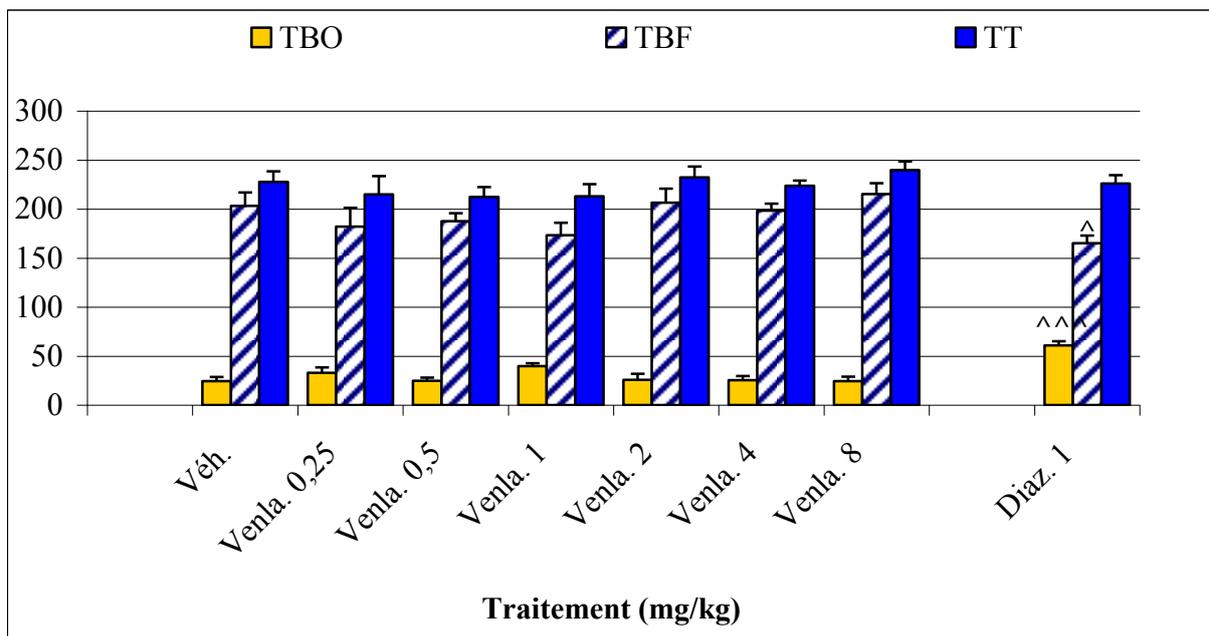
### 5.2.3 ADMINISTRATION AIGUË DE LA VENLAFAXINE DANS L'EPM

Bien que l'ANOVA à un facteur a révélé des effets significatifs du traitement quant à l'entrée dans les bras fermés [ $F_{(6, 69)} = 2,712$ ;  $p < 0,05$ ] et le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(6, 69)} = 2,753$ ;  $p < 0,05$ ], des analyses de *post-hoc* n'ont pas montré de différences significatives par rapport au groupe contrôle.

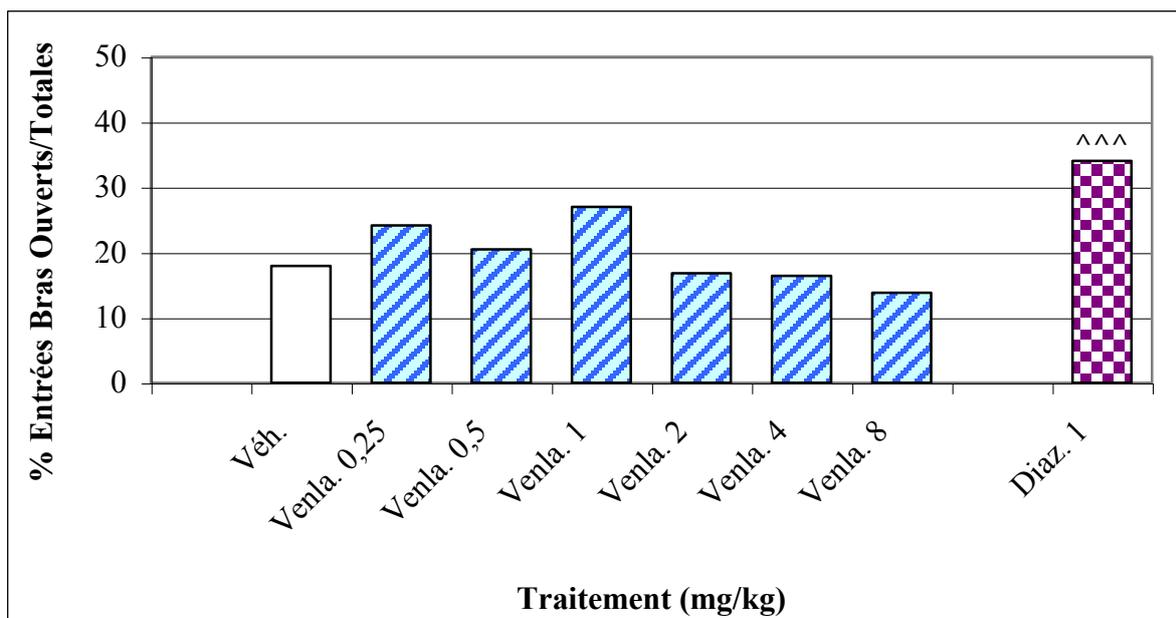
D'autres paramètres mesurés dans ce test ne sont pas modifiés par l'administration de la venlafaxine: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(6, 69)} = 1,758$ ;  $p > 0,05$ ] et les entrées totales [ $F_{(6, 69)} = 1,888$ ;  $p > 0,05$ ]; le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(6, 69)} = 1,661$ ;  $p > 0,05$ ] et bras fermés [ $F_{(6, 69)} = 1,319$ ;  $p > 0,05$ ] ainsi que le temps total passé sur les bras [ $F_{(6, 69)} = 0,836$ ;  $p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté les entrées dans les bras ouverts ( $p < 0,001$ ) et les entrées totales ( $p < 0,01$ ), le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts ( $p < 0,001$ ), et le temps passé sur les bras ouverts ( $p < 0,001$ ) (via un test  $t$  de Student par rapport au groupe contrôle).



**Figure 43a :** Effets de l'administration aiguë de la venlafaxine i.p. 30 min. avant le test, sur les entrées dans les dans l'EPM. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  ESM ( $n=10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle : <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ). EBO: Entrées Bras Ouverts; EBF: Entrées Bras Fermés; ET: Entrées Totales



**Figure 43b :** Effets de l'administration aiguë de la venlafaxine i.p. 30 min. avant le test, sur le temps passé sur les bras dans l'EPM. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ), <sup>^</sup> ( $p < 0,05$ ) TBO: Temps Bras Ouverts; TBF: Temps Bras Fermés; TT: Temps Totals

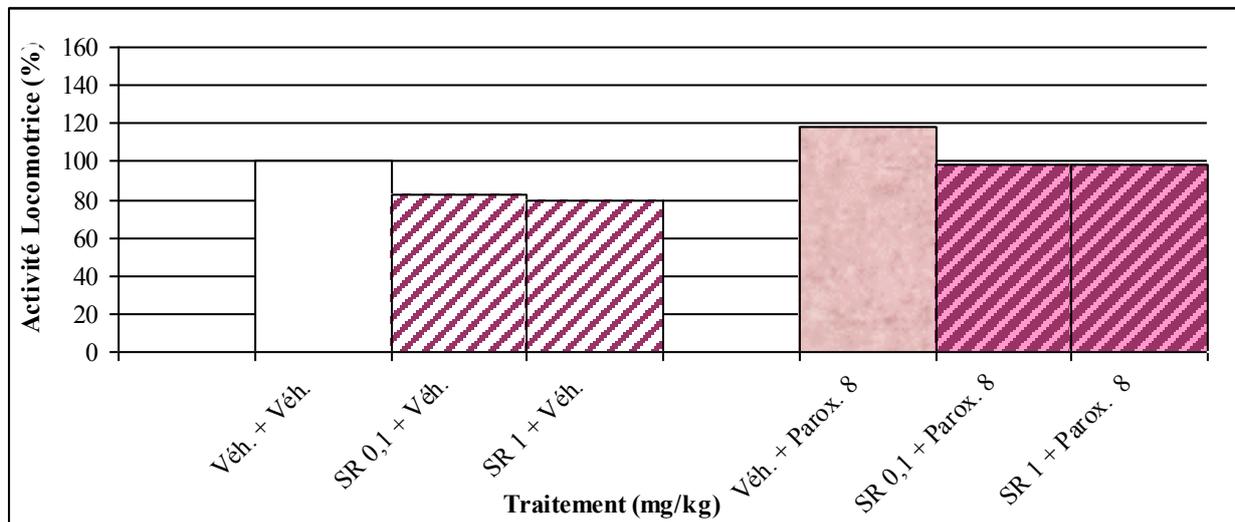


**Figure 43c :** Effets de l'administration aiguë de la venlafaxine i.p. 30 min. pré-test sur la comportement des souris dans l'EPM. Les données sont exprimées en pourcentage des entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ).

### 5.3 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DE LA PAROXÉTINE

#### 5.3.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration de la paroxétine seule n'a pas modifié l'activité locomotrice spontanée des souris par rapport aux souris contrôles [ $F_{(1, 54)} = 9,090$ ;  $p < 0,01$ ] (Fig. ). Le pré-traitement par le SR 46349B (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris [ $F_{(2, 54)} = 4,856$ ;  $p < 0,05$ ]. La co-administration de SR 46349B et de la paroxétine n'a pas changé l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 54)} = 0,021$ ;  $p > 0,05$ ].

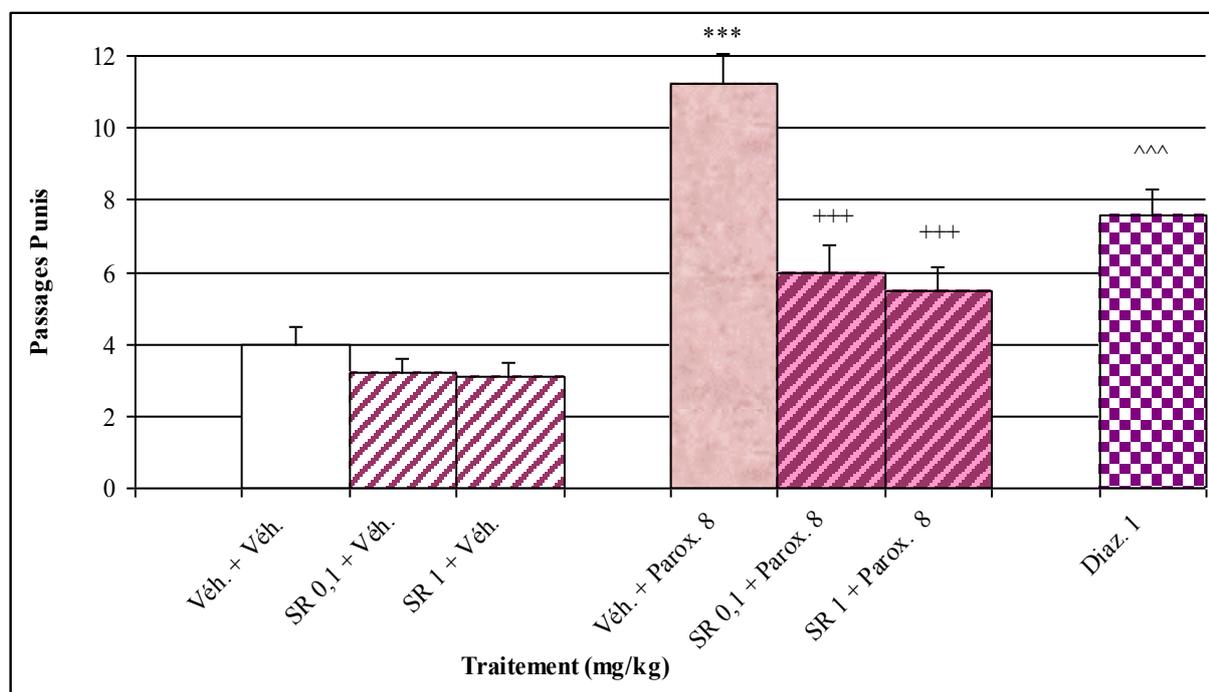


**Figure 44 :** Effets de l'administration aiguë du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie chez la Souris. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

#### 5.3.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE FPT

L'administration de la paroxétine (8 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis acceptés par des souris [ $F_{(1, 54)} = 66,339$ ;  $p < 0,001$ ]. Le SR 46349B (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le nombre de passages punis acceptés par des souris dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 17,241$ ;  $p < 0,001$ ] par rapport au groupe contrôle. Une interaction entre les deux traitements a été observée [ $F_{(2, 54)} = 9,181$ ;  $p < 0,001$ ] et les deux doses de SR 46349B ont atténué les effets anti-punition de la

paroxétine. La diazépam (1 mg/kg) a également augmenté le nombre de passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 45).

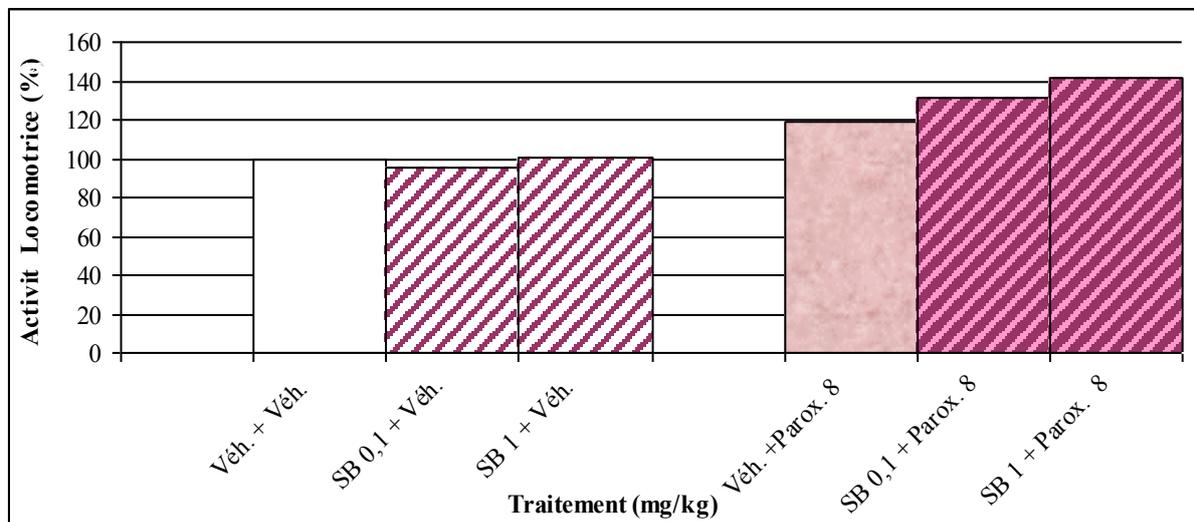


**Figure 45 :** Effets de l'administration aiguë du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis accepté par des souris dans le FPT. Les données sont exprimées en moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle, +++ ( $p < 0,001$ ) versus groupe véhicule + Parox]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

## 5.4 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DE LA PAROXÉTINE

### 5.4.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SB 206553 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration de la paroxétine n'a pas modifié l'activité spontanée motrice des souris [ $F_{(1, 54)} = 30,141$ ;  $p < 0,001$ ] (Figure 46). Le pré-traitement de SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 1,423$ ;  $p > 0,05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(2, 54)} = 1,291$ ;  $p > 0,05$ ].

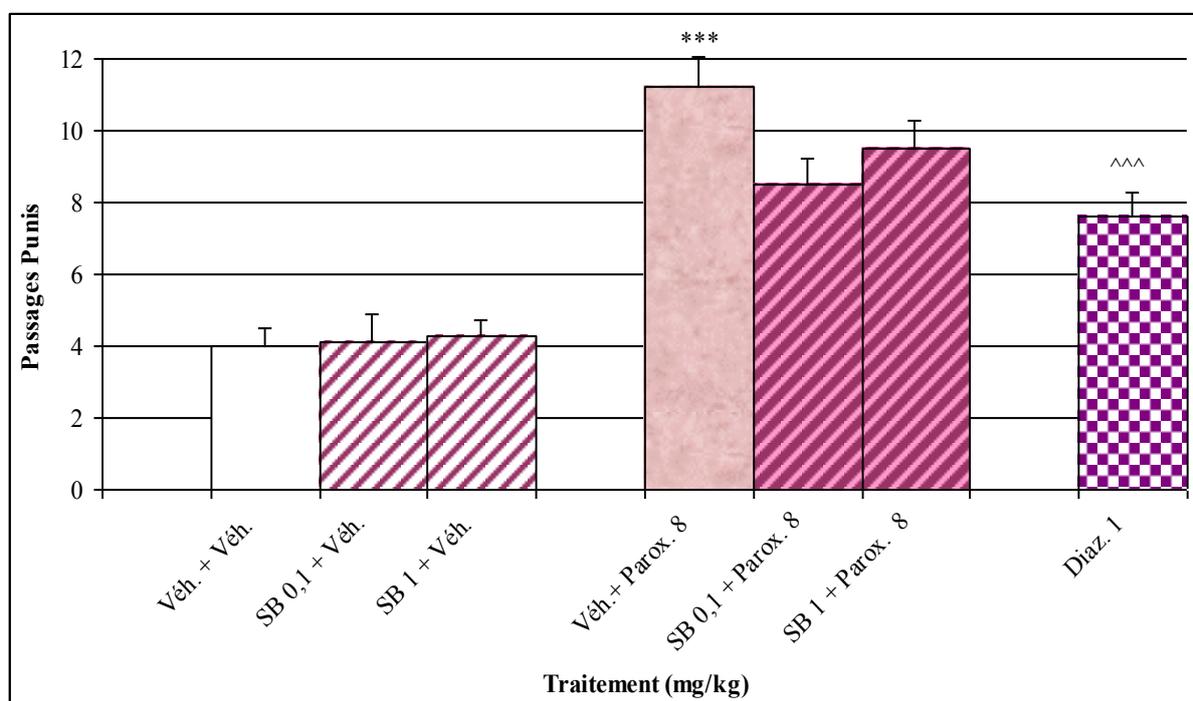


**Figure 46 :** Effets de l'administration aiguë du SB 206553 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie chez la Souris. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 5.4.2 ADMINISTRATION AIGUË DE SB 206553 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE FPT

La paroxétine (8 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis accepté par des souris [ $F_{(1, 54)} = 120,045$ ;  $p < 0,001$ ]. Le SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg i.p. 45 min. pré-test) n'a aucun effet sur le nombre de passages punis accepté par des souris dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 2,161$ ;  $p > 0,05$ ]. La co-administration de SB 206553 avec la paroxétine n'a pas modifié l'effet anti-punition de

la paroxétine [ $F_{(2, 54)} = 2,654; p > 0,05$ ]. La diazépam (1 mg/kg) également augmenté le nombre de passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 47).

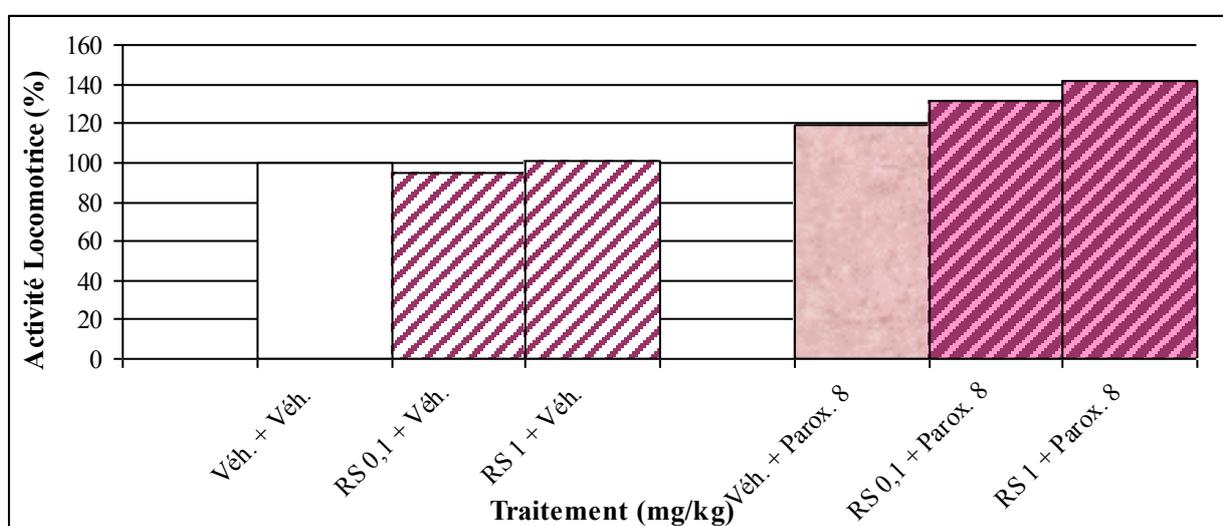


**Figure 47 :** Effets de l'administration aiguë du SB 206553 (mg/kg i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis accepté par les souris dans le FPT. Les données sont exprimées en moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^ ( $p < 0,001$ ).

## 5.5 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DE LA PAROXÉTINE

### 5.5.1 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration de la paroxétine n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(1, 54)} = 29,697$ ;  $p < 0,001$ ] par rapport au groupe contrôle (Fig. ). Le pré-traitement par le RS 10-2221 (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 3,509$ ;  $p > 0,05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(2, 54)} = 0,777$ ;  $p > 0,05$ ].

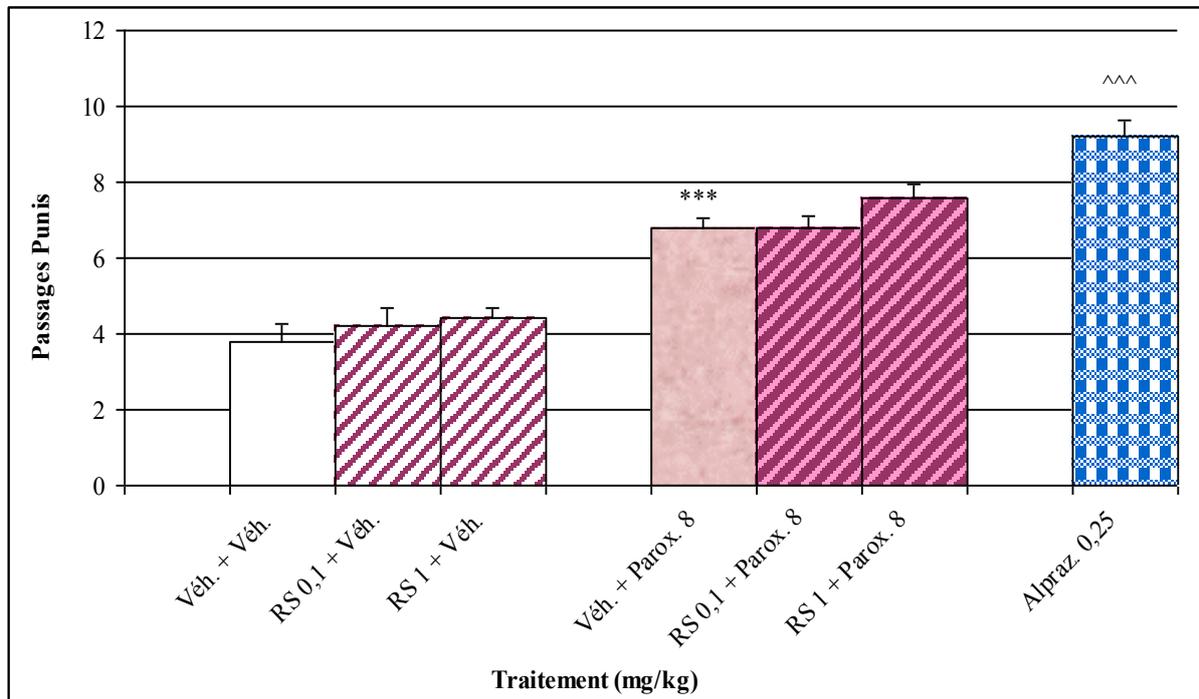


**Figure 48 :** Effets de l'administration aiguë du RS 10-2221 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), sur l'activité locomotrice chez la Souris. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 5.5.2 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE FPT

La paroxétine (8 mg/kg) a significativement augmenté le nombre de passages punis accepté par les souris [ $F_{(1, 54)} = 118,905$ ;  $p < 0,001$ ]. Le RS 10-2221 seul (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le nombre de passages punis accepté par de souris dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 4,046$ ;  $p < 0,05$ ] par rapport au groupe contrôle. La co-administration de RS 10-2221 avec de la paroxétine n'a pas modifié l'effet anti-punition de la paroxétine [ $F_{(2, 54)} = 3,037$ ;  $p > 0,05$ ].

L'alprazolam (0,25 mg/kg) a également augmenté le nombre de passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 49).

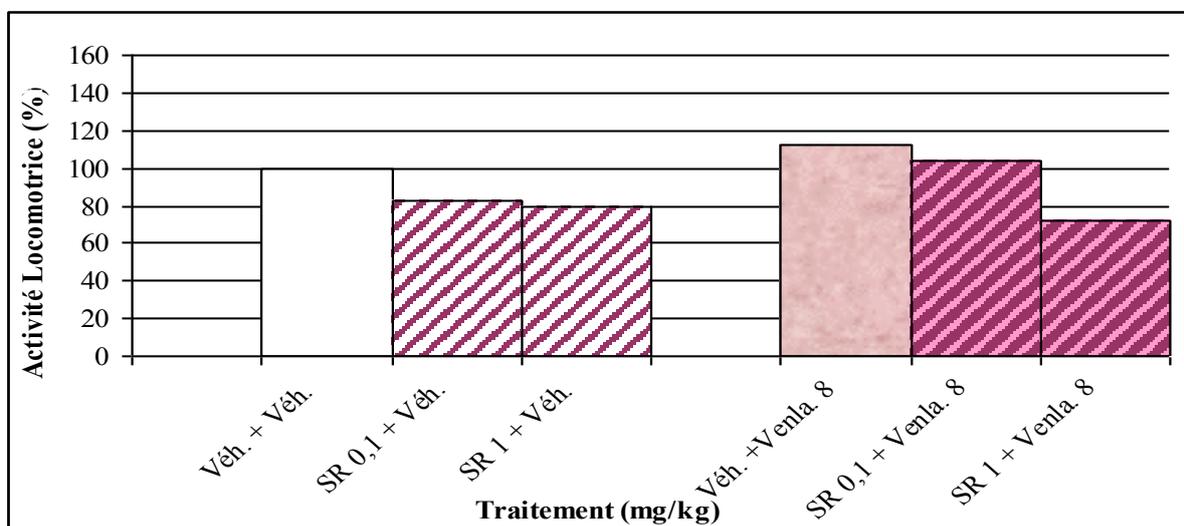


**Figure 49 :** Effets de l'administration du RS 10-2221 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis accepté par des souris dans le FPT. Les données sont exprimées en moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle : ^^ (  $p < 0,001$ ).

## 5.6 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DE LA VENLAFAXINE

### 5.6.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration de la venlafaxine n'a pas modifié l'activité spontanée motrice des souris par rapport au groupe contrôle [ $F_{(1, 54)} = 2,459; p > 0,05$ ] (Figure 50). Le pré-traitement par le SR 46349B (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris [ $F_{(2, 54)} = 9,892; p < 0,001$ ]. La co-administration de SR 46349B et de la venlafaxine n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 54)} = 2,324; p > 0,05$ ].

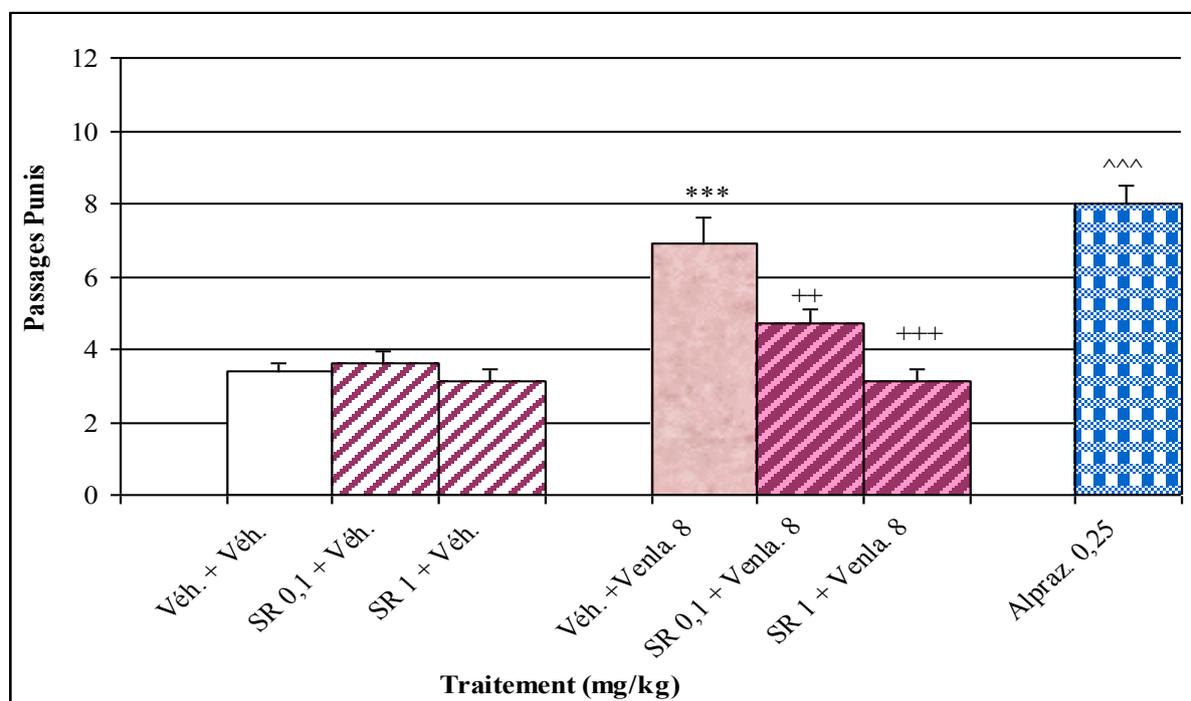


**Figure 50 :** Effets de l'administration aiguë du SR 46349B (i.p. 45 min pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), sur l'activité locomotrice chez la Souris. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles (n = 10). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 5.6.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE FPT

L'administration de la venlafaxine (8 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis accepté par des souris [ $F_{(1, 54)} = 19,120; p < 0,001$ ]. Le SR 46349B (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le nombre de passages punis accepté par des souris dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 11,395; p < 0,001$ ] par rapport au groupe contrôle. Une interaction entre les deux traitements a été observée [ $F_{(2, 54)} = 8,684; p < 0,001$ ] et les deux doses de SR 46349B a bloqué l'effet anti-punition de la

venlafaxine. L'alprazolam (0,25 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis accepté par des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 51).

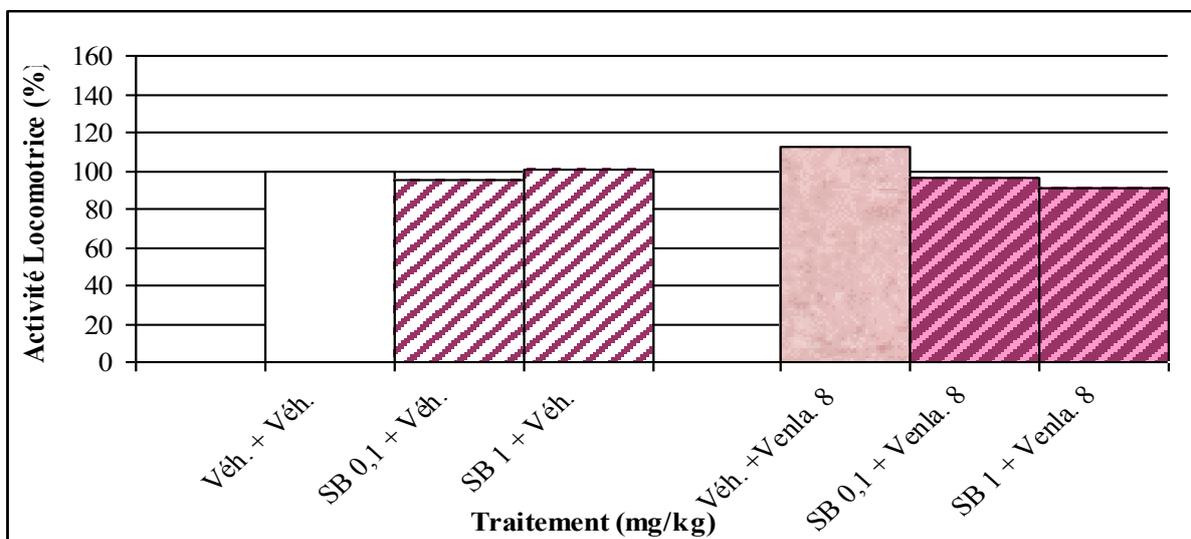


**Figure 51 :** Effets de l'administration du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis accepté par des souris dans le FPT. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) *versus* groupe contrôle et ++ ( $p < 0.01$ ), +++ ( $p < 0,001$ ) *versus* groupe véhicule + Venla]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

## 5.7 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DE LA VENLAFAXINE

### 5.7.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SB 206553 ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration de la venlafaxine n'a pas modifié l'activité motrice des souris par rapport au groupe contrôle [ $F_{(1, 54)} = 0.089$ ;  $p > 0.05$ ] (Fig. ). Le pré-traitement par du SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 2.330$ ;  $p > 0.05$ ] soit par la venlafaxine [ $F_{(2, 54)} = 1.967$ ;  $p > 0.05$ ].

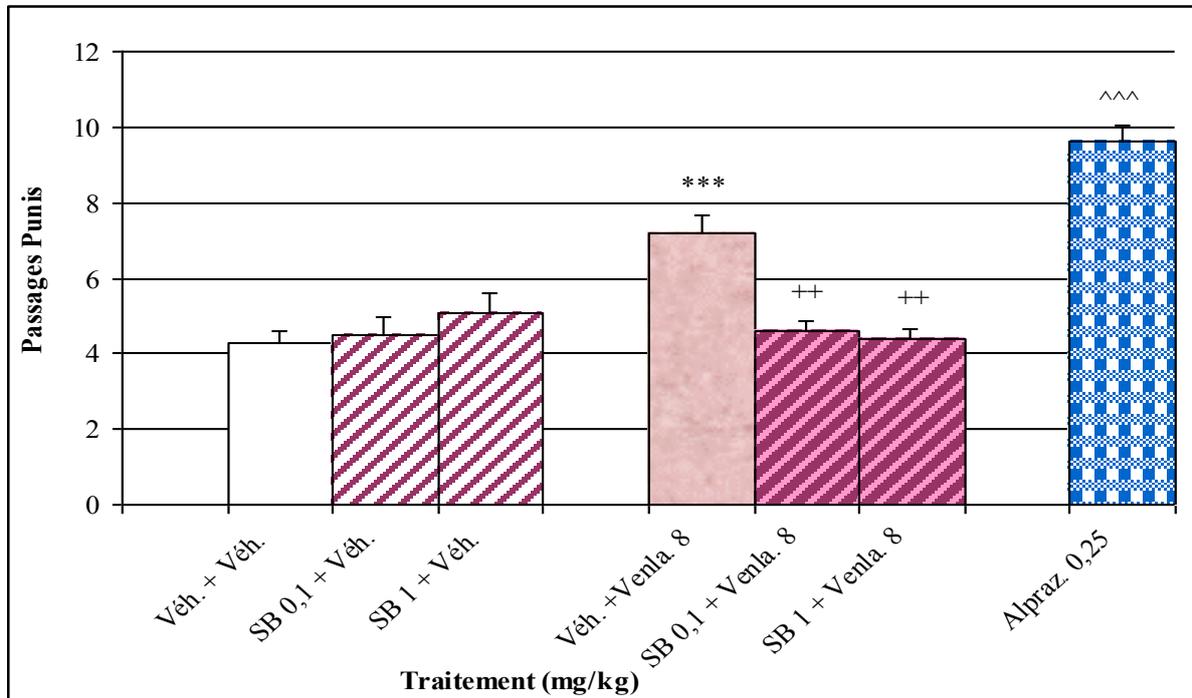


**Figure 52 :** Effets de l'administration aiguë du SB 206553 (i.p. 45 min pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), sur l'activité locomotrice chez la Souris. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 5.7.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SB 206553 ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE FPT

L'administration de la venlafaxine (8 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis accepté par des souris [ $F_{(1, 54)} = 24,680$ ;  $p < 0,001$ ] (Figure 53). Le SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'effet sur le nombre de passages accepté par des souris dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 1,415$ ;  $p > 0,05$ ] par rapport au groupe contrôle. Une interaction entre les deux traitements a été observée [ $F_{(2, 54)} = 11,868$ ;  $p < 0,001$ ] et les deux doses de SB 206553 ont bloqué l'effet

anti-punition de la venlafaxine. L'alprazolam (0,25 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis accepté par des souris ( $p < 0,001$ )

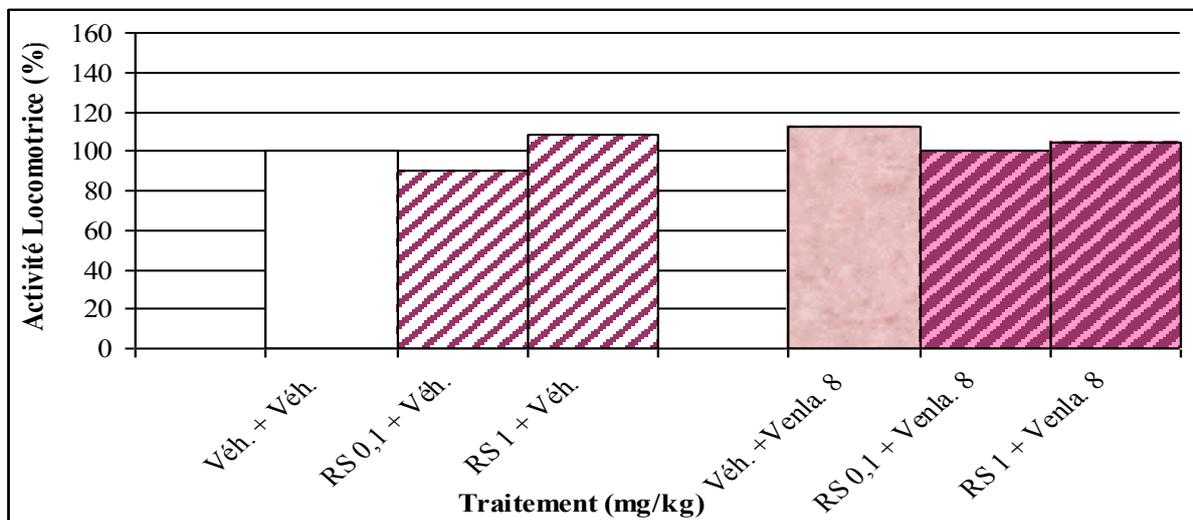


**Figure 53 :** Effets de l'administration du SB 206553 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis accepté par des souris dans le FPT. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle et ++ ( $p < 0.01$ ) versus groupe véhicule + Venla]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

## 5.8 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DE LA VENLAFAXINE

### 5.8.1 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

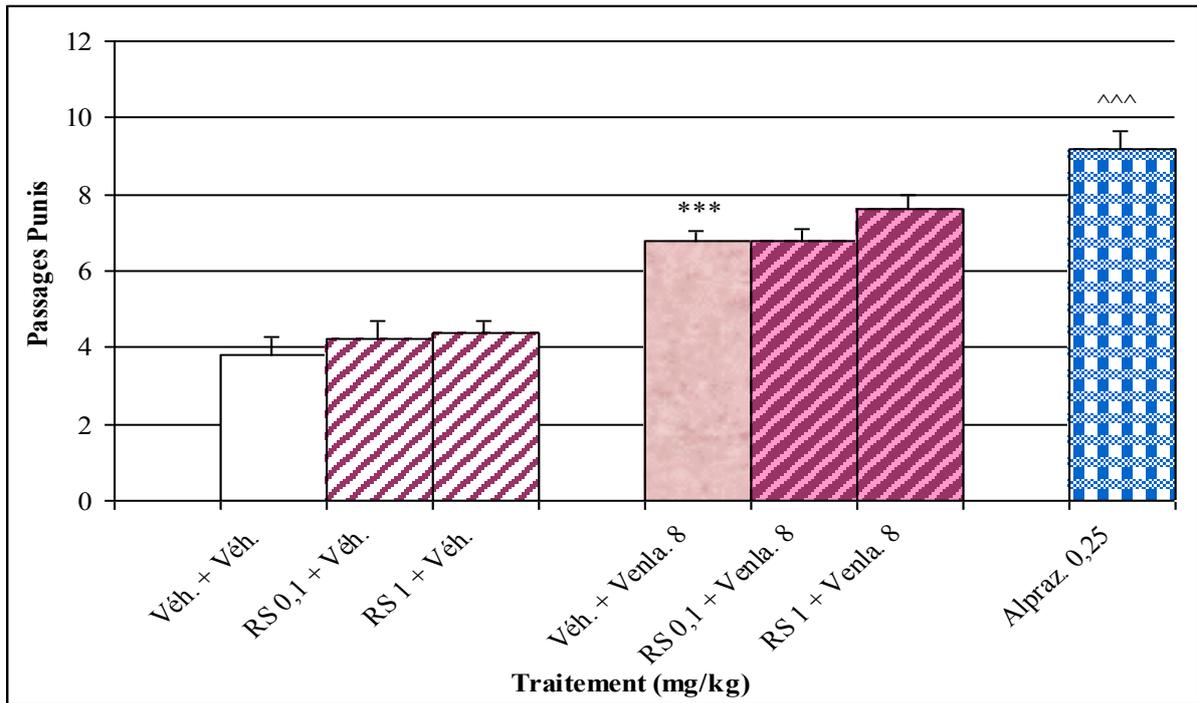
L'administration de la venlafaxine n'a pas modifié l'activité motrice des souris par rapport au groupe contrôle [ $F_{(1, 54)} = 1,893$ ;  $p > 0,05$ ] (Figure 54). Le pré-traitement par du SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 2.509$ ;  $p > 0.05$ ] soit par la venlafaxine [ $F_{(2, 54)} = 1,076$ ;  $p > 0,05$ ].



**Figure 54 :** Effets de l'administration aiguë du RS 10-2221 (i.p. 45 min pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), sur l'activité locomotrice chez la Souris. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 5.8.2 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE FPT

L'administration de la venlafaxine (8 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis accepté par des souris [ $F_{(1, 54)} = 38,976$ ;  $p < 0,001$ ] (Figure 55). Le RS 10-2221 (0,1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'effet sur le nombre de passages accepté par des animaux dans ce test [ $F_{(2, 54)} = 1,432$ ;  $p > 0,05$ ] par rapport au groupe contrôle. Une interaction entre les deux traitements n'a pas été observé [ $F_{(2, 54)} = 1,016$ ;  $p > 0,05$ ]. L'alprazolam (0,25 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis accepté par des souris ( $p < 0,001$ )



**Figure 55 :** Effets de l'administration du RS 10-2221 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), sur le nombre de passages punis accepté par des souris dans le FPT. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Sidak. [\*\*\* ( $p < 0,001$ ) versus groupe contrôle]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

## 5.9 DISCUSSION

Cette étude a comparé les profils comportementaux de deux antidépresseurs utilisés en clinique dans le traitement des troubles anxieux, la paroxétine un IRSS et la venlafaxine un SNRI dans deux modèles d'anxiété le FPT et l'EPM. Cette recherche a mis en évidence que la paroxétine (0,5, 2, 4, et 8 mg/kg) et la venlafaxine (2, 4, 8 et 16 mg/kg) augmentent d'une manière dose dépendante les passages punis, l'ordre de puissance étant le même que celui trouvé dans une étude antérieure (Hascoët *et al.*, 2000). L'amplitude de la réponse a été plus importante pour la paroxétine. Cela pourrait être du aux différences de potentiel de recaptage *in vitro* de la 5-HT de ces deux produits:  $IC_{50} = 1\text{nmol/l}$  pour la paroxétine et  $IC_{50} = 39\text{nmol/l}$  pour la venlafaxine. Des différences existent aussi en ce qui concerne les potentiels de recaptage de la NA et de la DA respectivement:  $IC_{50} = 350$  et  $5100\text{ nmol/L}$  pour la paroxétine et  $IC_{50} = 213$  et  $2800\text{ nmol/L}$  pour la venlafaxine (Kent, 2000). Les corrélations entre ces valeurs *in vitro* et les effets *in vivo* de ces deux composés demeurent ambiguës. Des études récentes de microdialyse ont démontré une augmentation signitativement plus importante des concentrations extracellulaires de 5-HT dans le CPF des souris par la venlafaxine (8 mg/kg, i.p.) comparées à celles induites par la paroxétine (1, 4 et 8 mg/kg, i.p.) (David *et al.*, 2003a *in press*). L'extrapolation de ces résultats aux réponses comportementales demeure incertaine car il est difficile de dire si les souris éprouvent les mêmes réactions pour l'un ou l'autre dérivé sur le test .

La paroxétine aux doses de 4, 8 et 16 mg/kg a augmenté l'activité locomotrice spontanée chez la Souris. Cependant les substances psychostimulantes, telles que les amphétamines, sont sans effet sur le FPT (Boissier *et al.*, 1968; Hascoët *et al.*, 2000), ainsi le profil stimulant de la paroxétine ne peut pas participer à son effet anxiolytique dans le FPT. D'autres études ont montré une réduction dose dépendante de l'activité exploratoire chez le Rat après injection aiguë de paroxétine (Koks *et al.*, 1999) et en actimètre pour de fortes doses chez la Souris (64 mg/kg) (Redrobe *et al.*, 1998; David *et al.*, 2003b). Les différences entre ces expérimentations peuvent être dues aux niveaux de base mis en évidence dans ces études comparés à ceux de notre expérimentation. Toutefois les études d'interactions n'ont pas montré d'augmentation de l'activité locomotrice pour la paroxétine à 8 mg/kg par comparaison avec les groupes « contrôle », démontrant que les résultats en actimètre sont très dépendants du niveau de base d'anxiété des souris.

Beaucoup d'études font état d'une augmentation de l'activité locomotrice après l'administration de différents IRSSs chez la Souris (Griebel *et al.*, 1994; Brocco *et al.*, 2002).

Cela pourrait s'expliquer par une augmentation des concentrations extracellulaires de 5-HT dues au blocage du recaptage de la 5-HT. La paroxétine après administration s.c. a augmenté l'activité locomotrice des souris pour les doses de 2,5 à 10 mg/kg avec une diminution d'activité pour 40 mg/kg, alors que de tels effets n'avaient pas été observés chez le Rat (Brocco *et al.*, 2002). La venlafaxine a augmenté l'activité motrice à des doses très élevées, 32 et 64 mg/kg dans notre étude, ce qui implique probablement une transmission dopaminergique. La venlafaxine a également augmenté l'activité motrice des souris pour les doses de 2,5 à 40 mg/kg après administration s.c dans une étude similaire (Brocco *et al.*, 2002). Il a été suggéré que des facteurs purement moteurs sont insuffisants pour expliquer l'augmentation de l'activité locomotrice et peuvent potentiellement refléter une augmentation de la vigilance impliquant une réduction de l'anxiété en facilitant les processus d'attention (Brocco *et al.*, 2002)

L'administration aiguë des deux composés a été sans effet dans l'EPM. L'administration de paroxétine a augmenté d'une manière significative le nombre d'entrées dans les bras fermés pour la dose de 0,25 mg/kg et pour 4 mg/kg, mais cette fois d'une manière non significative. La paroxétine pour la fourchette de doses étudiées (0.25 à 8 mg/kg) a induit une diminution de l'exploration, avec une réduction non significative des entrées, du pourcentage d'entrées et du temps passé dans les bras ouverts. Il y avait une augmentation concomitante du temps total passé et dans les bras fermés. Cela pourrait suggérer un faible profil anxiogène de la paroxétine dans ce test.

L'administration de venlafaxine n'a pas permis de modifier significativement les paramètres comportementaux mesurés dans le test. Cependant des doses plus faibles de venlafaxine (0,25 à 1 mg/kg) induisent une faible augmentation du temps passé et du pourcentage des entrées dans les bras ouverts, et une réduction du pourcentage d'entrées dans les bras fermés mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative. A des doses plus élevées (2 à 8 mg/kg), l'exploration fut légèrement diminuée. Bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs, ils reflètent la mise en œuvre des différents neurotransmetteurs en fonction de la dose utilisée: 5-HT versus NA et/ou DA. Il a été montré que la venlafaxine à doses faibles entraîne une activité liée à son inhibition sur le recaptage de la 5-HT, alors qu'à doses plus élevées, elle inhibe à la fois le recaptage de la 5-HT et de la NA dans le test de la nage forcée (Redrobe *et al.*, 1998); on pourrait penser qu'elle agisse de même sur l'EPM mais cela reste à prouver.

L'administration en aigu de paroxétine a produit des effets anxiolytiques dans peu de modèles animaux d'anxiété; le FPT et le L/D chez la Souris; l'isolation ou les chocs induisant des

vocalisations chez le Rat; et le test de défense chez la Souris (Winslow et Insel, 1990; Schreiber *et al.*, 1998; Hascoët *et al.*, 2000a, b; Beijamini et Andreatini, 2003). Aucun effet n'a été mis en évidence dans les test de conflit ou les tests d'interaction sociale chez le Rat (Petersen et Lassen, 1981; Lightowler *et al.*, 1994; Duxon *et al.*, 2000) alors qu'il a été observé des effets anxiogènes chez le Rat dans l'EPM et le L/D (Sanchez et Meier, 1997; Koks *et al.*, 2001).

L'administration aiguë de venlafaxine n'a pas été étudiée d'une manière extensive dans les modèles d'anxiété mais a cependant produit des effets anxiolytiques dans le FPT chez la Souris; dans le test de vocalisations induites par l'isolement chez le Cobaye et dans le test d'enfouissement chez la Souris (Rupniak *et al.*, 1996; Hascoët *et al.*, 2000a; Millan *et al.*, 2001).

La seconde partie de cette étude s'est focalisée sur l'identification du rôle possible de sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> impliqués dans les effets anxiolytiques mis en évidence après administration aiguë de paroxétine ou de venlafaxine. Des résultats contradictoires quant aux affinités *in vitro* de la paroxétine et la venlafaxine pour les sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans le cerveau de Rat ont été obtenus. L'affinité (IC<sub>50</sub>) de la paroxétine et de la venlafaxine est de 18,000 et > 10,000 pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 20,000 et 40,000 pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (Hyttel, 1994). Dans une autre étude le K<sub>i</sub> de la paroxétine était de 6.32 pour le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> et > 100, 000 pour la venlafaxine (Owens *et al.*, 1997). L'affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> n'a pas été déterminée. Toutefois le profil *in vivo* de beaucoup de composés peut différer d'une manière importante de leur profil *in vitro*, compliquant ainsi l'interprétation des résultats.

Le SR 46349B, antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, a bloqué l'activité anti-punition de la paroxétine, alors que, le SB 206553, antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub> et le RS 10-2221, antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> n'ont pas modifié les effets de la paroxétine. Ces résultats laissent penser que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et non les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> ou 5-HT<sub>2C</sub> sont impliqués dans l'action anxiolytique de la paroxétine FPT chez la Souris. Une étude identique a mis en évidence la participation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> dans la vocalisation ultrasonique avec la paroxétine chez le Rat, en effet seul un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> antagonisait les effets de la paroxétine alors que des composés présentant moins de sélectivité, tels que la ritansérine et la kétansérine, ne modifiaient pas ses effets (Schreiber *et al.*, 1998), probablement à cause de leur affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>.

Cette étude est donc une des premières qui examine le rôle potentiel des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans les effets anxiolytiques de la venlafaxine. L'action anti-punition de la venlafaxine a été

aboli par le SR 46349B et le SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg), qui administrés seuls ne possédaient pas d'effet. En revanche l'antagoniste 5-HT<sub>2C</sub>, le RS 10-2221, n'a pas modifié les effets de la venlafaxine permettant de conclure que les effets anxiolytiques de ce produit impliquaient en toute ou partie les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2B</sub> mais pas les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dans le FPT. Nos résultats suggèrent fortement que l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> est impliquée dans l'action anxiolytique de la paroxétine, alors que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2B</sub> sont impliqués dans l'effet anti-punition de la venlafaxine dans le FPT. Le profil de ces deux ADs dans l'EPM suggère un faible effet anxiogène, qui peut être expliqué par le fait que différentes régions cérébrales ou sous populations des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> peuvent contribuer aux effets comportementaux de chaque molécule dans les deux tests.

## 6 OBJECTIFS DE L'ETUDE 5b

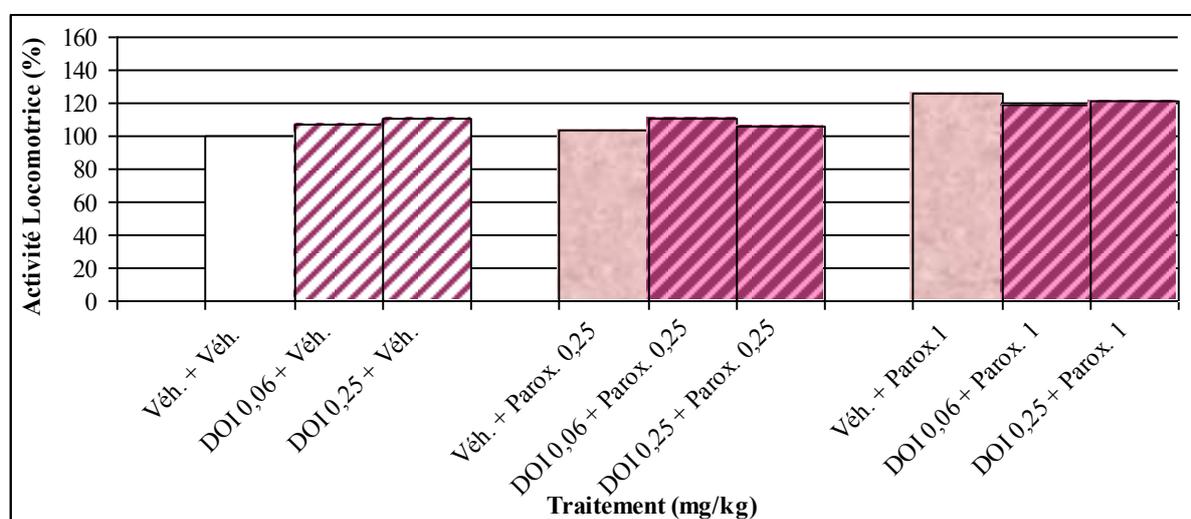
L'augmentation de la disponibilité synaptique de 5-HT semble être une composante importante du mécanisme sous tendant les effets des ADs. L'effet antidépresseur des IRSSs peut être augmenté par la co-administration d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans des études cliniques notamment en association avec la miansérine (Ferreri *et al.*, 2001), et la trazodone (Deakin *et al.*, 1999). Récemment, l'association aux IRSSs de médicaments possédant des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (rispéridone, olanzapine, mirtazapine et miansérine) a montré une augmentation des réponses thérapeutiques des patients dans le traitement des TOCs résistants (McDougle *et al.*, 2000). Il a été proposé que le blocage simultané des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> parallèlement à une activation indirecte des autres récepteurs 5-HT par inhibition du recaptage, entraîne une efficacité thérapeutique supérieure à celle de l'IRSS administré seul. Peu d'études animales ont été menées pour évaluer le potentiel synergique des ligands 5-HT<sub>2</sub> associés aux ADs dans les modèles d'anxiété. Il a été montré que la co-administration de l'antagoniste 5-HT<sub>2C</sub>, l'irindalone, avec la paroxétine dans le L/D (Mork, 2002) augmentait les effets anxiolytiques de la paroxétine. Il a été aussi suggéré que la co-administration de mirtazapine, un antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$ , 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et H<sub>1</sub> avec la paroxétine, induisait une augmentation plus précoce de la transmission 5-HT (Besson *et al.*, 2000).

Dans cette étude, j'ai étudié les effets de la co-administration de doses inactives d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> avec des doses sub-actives de paroxétine et de venlafaxine dans l'EPM. Du fait que l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> abolissait les effets anti-punition des deux antidépresseurs dans le FPT, les effets de l'administration de doses inactives d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> en association avec la paroxétine et la venlafaxine furent également explorés.

## 6.1 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU DOI ET DE LA PAROXÉTINE

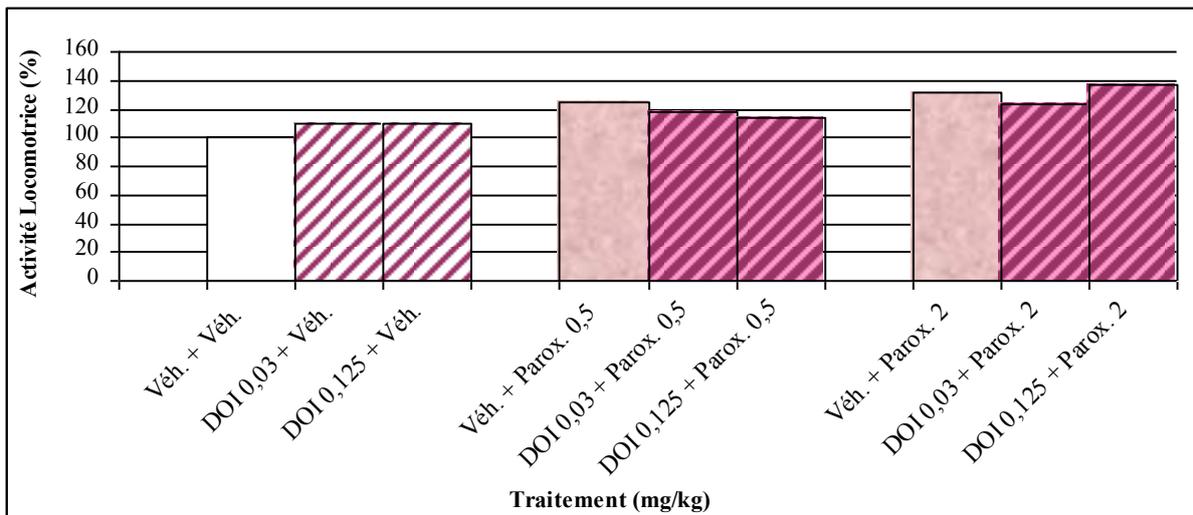
### 6.1.1 ADMINISTRATION AIGUË DU DOI ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la paroxétine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 6,402$ ;  $p < 0,01$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 56a). Pour les doses utilisées dans le FPT le pré-traitement par le DOI (0,06 et 0,25 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 0,169$ ;  $> 0,05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(4, 81)} = 0,629$ ;  $p > 0,05$ ].



**Figure 56a** : Effets de l'administration aiguë du DOI (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

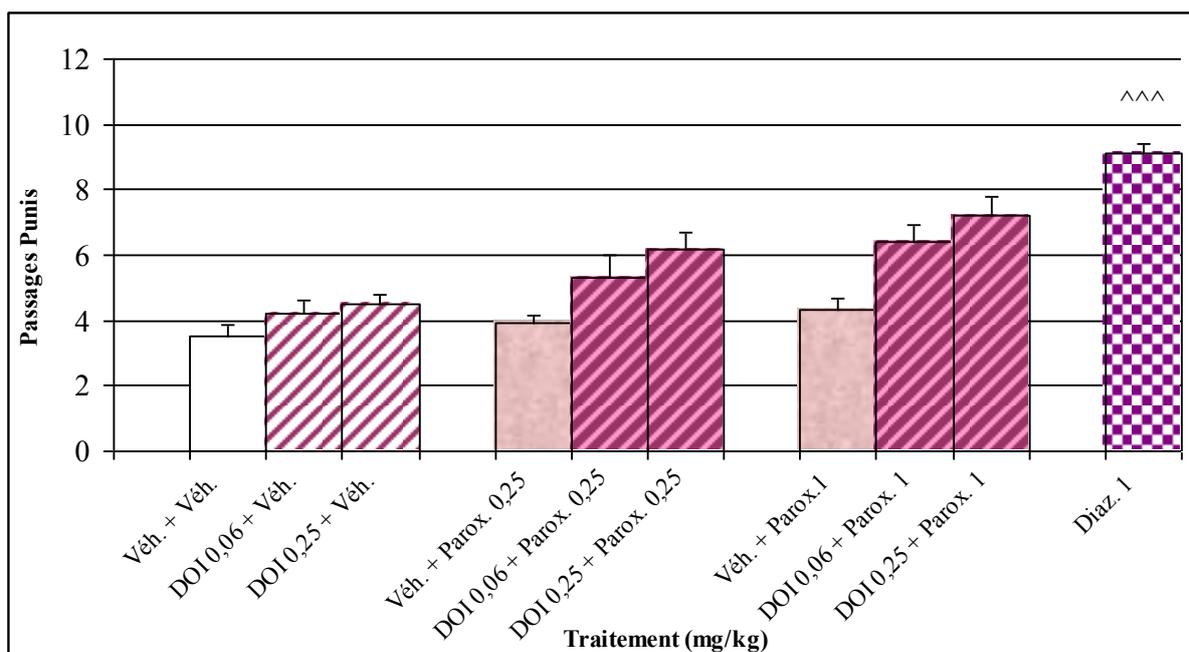
L'administration de la paroxétine (0,5 et 2 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 8,826$ ;  $p < 0,05$ ] après des analyses *post-hoc* par rapport au groupe contrôle (Figure 56b). Pour les doses utilisées dans l'EPM le pré-traitement par le DOI (0,03 et 0,125 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 0,171$ ;  $p > 0,05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(4, 81)} = 1,104$ ;  $p > 0,05$ ].



**Figure 56b.** Effets de l'administration aiguë de DOI (i.p. 45 min. pré-test) et de paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 6.1.2 ADMINISTRATION AIGUË DU DOI ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE FPT

L'administration du DOI (0,06 et 0,25 mg/kg) et de la paroxétine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le comportement des animaux dans ce test [ $F_{(2, 81)} = 15,969$ ;  $p < 0,001$ ] et [ $F_{(2, 81)} = 13,019$ ;  $p < 0,001$ ] respectivement, par rapport au groupe contrôle. Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée [ $F_{(4, 81)} = 1,225$ ;  $p > 0,05$ ]. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté le nombre des passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 57).



**Figure 57 :** Effets de l'administration aiguë du DOI (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le FPT. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ).

### 6.1.3 ADMINISTRATION AIGUË DU DOI ET DE LA PAROXÉTINE DANS L'EPM

L'administration de la paroxétine (0,5 et 2 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1,087; p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 1,909; p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1,893; p > 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1,367; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0,166; p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 0,545; p > 0,05$ ] (Tableau 14).

Un prétraitement par le DOI (0,03 et 0,125 mg/kg) n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0,152; p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 1,217; p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1,400; p > 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0,179; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0,296; p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 0,242; p > 0,05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 3,073$ ;  $p < 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 0,101$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 2,641$ ;  $p < 0,05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1,347$ ;  $p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 2,490$ ;  $p < 0,05$ ] et le temps passés dans les deux bras [ $F_{(4, 81)} = 1,341$ ;  $p > 0,05$ ]. Le diazépam inclus comme contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts et le temps passé dans les bras ouverts et a entraîné une réduction du temps passé sur les bras fermés par rapport au groupe contrôle (*via* un test  $t$  de Student).

**Table 14: Effets de l'administration du DOI et de la paroxétine dans l'EPM**

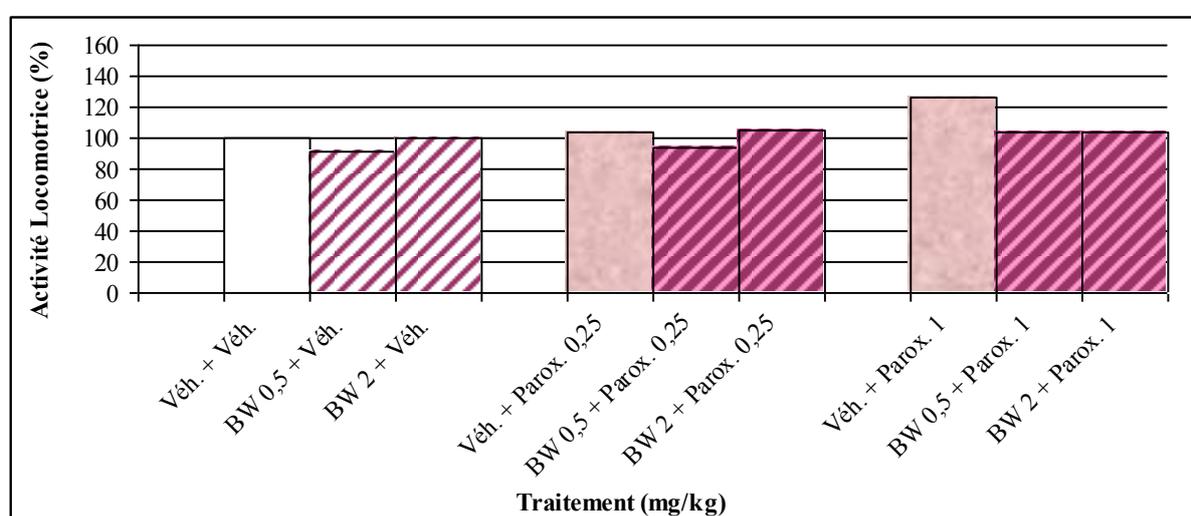
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	3,4 ± 0,7	12,0 ± 1,7	21,5	28,1 ± 3,7	210,5 ± 15,0	238,6 ± 14,9
DOI (0,03)	Véhicule	3,4 ± 0,7	12,4 ± 1,3	19,6	27,5 ± 3,9	194,9 ± 10,4	222,4 ± 7,4
DOI (0,125)	Véhicule	4,1 ± 0,4	13,9 ± 0,8	23,0	30,1 ± 3,6	202,8 ± 8,2	232,9 ± 6,9
Véhicule	Parox. (0,5)	3,1 ± 0,6	14,1 ± 1,8	20,4	24,8 ± 3,6	212,8 ± 12,8	237,6 ± 10,6
DOI (0,03)	Parox. (0,5)	2,1 ± 0,4	15,8 ± 1,7	11,5	24,5 ± 5,1	195,8 ± 12,8	220,3 ± 10,7
DOI (0,125)	Parox. (0,5)	3,6 ± 0,6	15,6 ± 1,0	18,0	28,6 ± 3,7	182,9 ± 8,5	211,5 ± 8,4
Véhicule	Parox. (2)	3,6 ± 0,6	12,7 ± 0,9	20,9	25,7 ± 4,3	180,8 ± 15,3	206,5 ± 13,0
DOI (0,03)	Parox. (2)	4,0 ± 1,0	14,1 ± 2,3	21,4	27,6 ± 6,6	197,6 ± 14,9	225,2 ± 11,5
DOI (0,125)	Parox. (2))	1,6 ± 0,3	15,0 ± 1,2	9,5	15,0 ± 3,4	224,9 ± 8,8	239,9 ± 9,4
Véhicule	Diaz.(1)	<b>7,6 ± 0,9<sup>^^^</sup></b>	15,3 ± 0,9	<b>32,7<sup>^</sup></b>	<b>60,5 ± 3,9<sup>^^^</sup></b>	<b>160,4 ± 12,2<sup>^</sup></b>	220,9 ± 9,3

Effets de l'administration du DOI (mg/kg i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv./Tot.). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: <sup>^</sup> ( $p < 0,05$ ), <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ).

## 6.2 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU BW 723C86 ET DE LA PAROXÉTINE

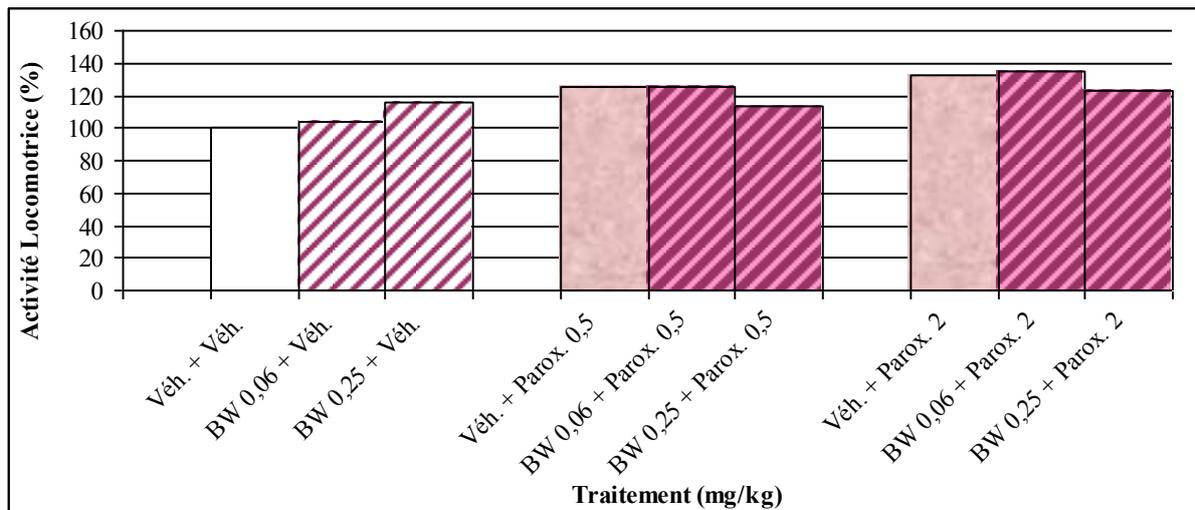
### 6.2.1 ADMINISTRATION AIGUË DU BW 723C86 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la paroxétine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 5,243$ ;  $p < 0,01$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 58a). Pour les doses utilisées dans le FPT le pré-traitement par le BW 723C86 (0,5 et 2 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 4,099$ ;  $p < 0,05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(4, 81)} = 1,173$ ;  $p > 0,05$ ].



**Figure 58a** : Effets de l'administration aiguë du BW 723C86 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

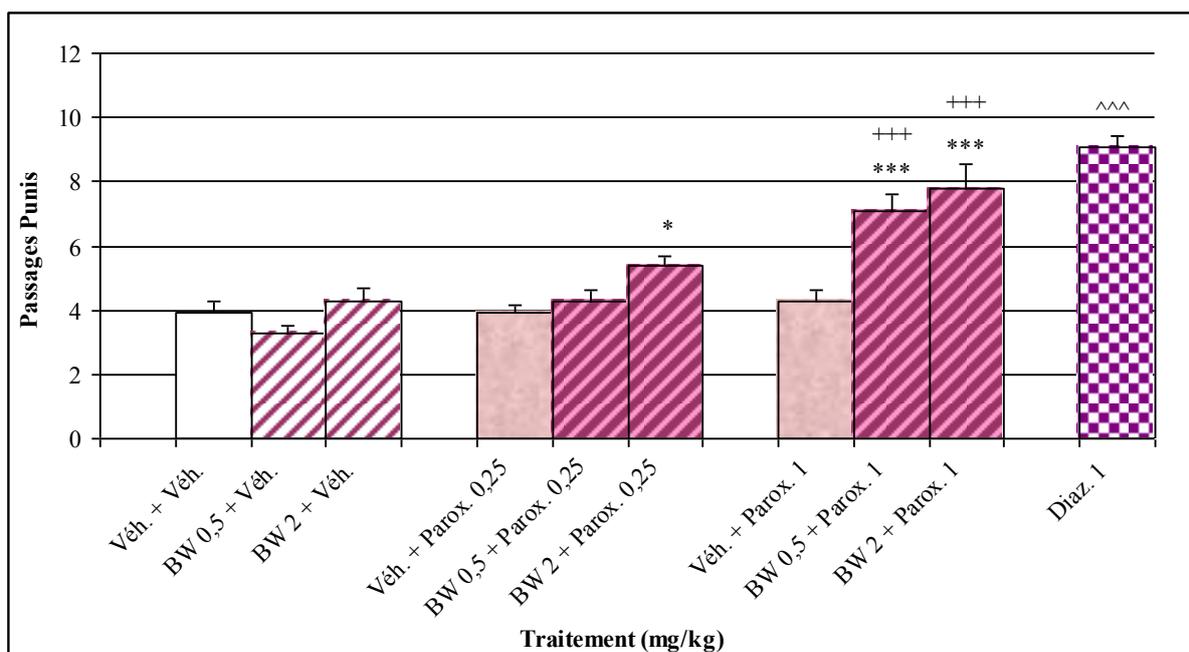
L'administration de la paroxétine (0,5 et 2 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 7,681$ ;  $p < 0,05$ ] après des analyses *post-hoc* par rapport au groupe contrôle (Figure 58b). Pour les doses utilisées dans l'EPM le pré-traitement par le BW 723C86 (0,06 et 0,25 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 0,210$ ;  $p > 0,05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(2, 81)} = 1,303$ ;  $p > 0,05$ ].



**Figure 58b** : Effets de l'administration aiguë du BW 723C86 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 6.2.2 ADMINISTRATION AIGUË DU BW 723C86 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE FPT

L'administration du BW 723C86 (0,5 e 2 mg/kg) et de la paroxétine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le comportement des animaux dans ce test [ $F_{(2, 81)} = 16,864$ ;  $p < 0,05$ ] et [ $F_{(2, 81)} = 36,483$ ;  $p < 0,05$ ] respectivement, par rapport au groupe contrôle. Une interaction entre les deux traitements a été observée [ $F_{(4, 81)} = 4,537$ ;  $p < 0,05$ ]. Les deux doses de BW 723C86 en association avec de la paroxétine à la dose de 1 mg/kg ont augmenté le nombre de passages des souris. Le diazépam (1 mg/kg) a augmenté le nombre des passage punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 59).



**Figure 59 :** Effets de l'administration aiguë du BW 723C86 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le FPT. Les données sont exprimées sous forme de moyennes de moyennes  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak [\*\*\* ( $p < 0,001$ ), \* ( $p < 0,05$ ) versus groupe contrôle et +++ ( $p < 0,001$ ) versus groupe véhicule + Parox.]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: ^^^ ( $p < 0,001$ ).

### 6.2.3 ADMINISTRATION AIGUË DU BW 723C86 ET DE LA PAROXÉTINE DANS L'EPM

L'administration de la paroxétine (0,5 et 2 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0,742$ ;  $p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 1,803$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1,831$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1,812$ ;  $p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0,642$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 1,602$ ;  $p > 0,05$ ] (Tableau 15).

Un prétraitement par le BW 723C86 (0,06 et 0,25 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 2,146$ ;  $p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0,542$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 4,276$ ;  $p < 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1,330$ ;  $p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0,936$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 0,476$ ;  $p > 0,05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 0,570; p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 0,110; p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 0,796; p > 0,05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1,352; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 1,166; p > 0,05$ ] et le temps passé sur les deux bras [ $F_{(4, 81)} = 1,341; p > 0,05$ ].

Le diazépam inclus comme une contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts ainsi que le temps passé dans les bras ouverts et entraîne une réduction du temps passé sur les bras fermés par rapport au groupe contrôle (*via* un test *t* de Student).

**Table 15: Effets de l'administration du BW 723C86 et de la paroxétine dans l'EPM**

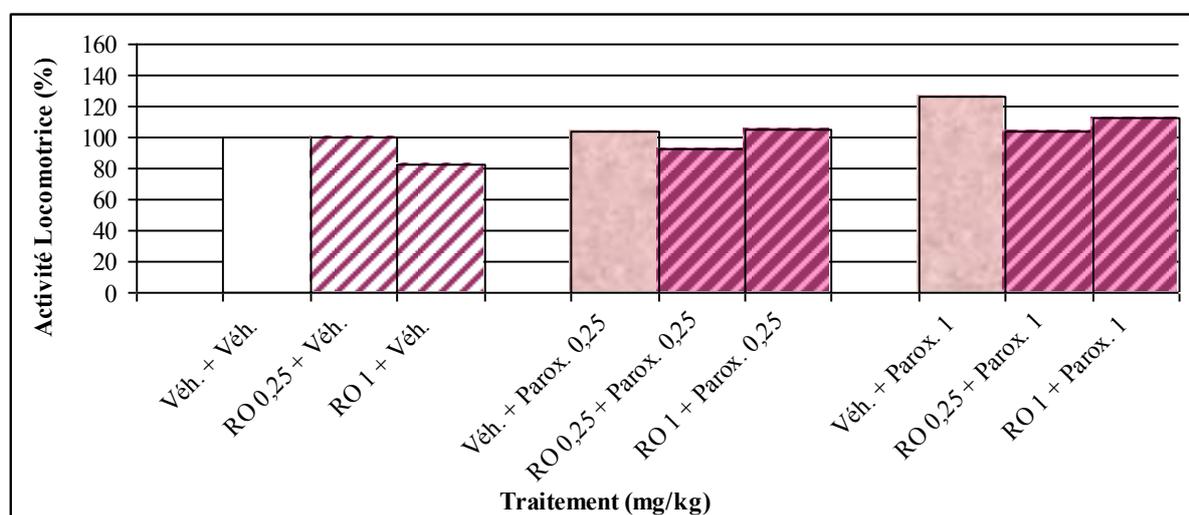
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	3,4 ± 0,7	12,0 ± 1,7	21,5	28,1 ± 3,7	210,5 ± 15,0	238,6 ± 14,9
BW (0,06)	Véhicule	3,4 ± 0,7	12,5 ± 0,9	19,6	27,5 ± 3,9	223,4 ± 7,4	248,0 ± 6,1
BW (0,25)	Véhicule	4,1 ± 0,4	12,7 ± 1,2	23,0	30,1 ± 3,6	206,8 ± 9,5	234,0 ± 9,5
Véhicule	Parox. (0,5)	3,1 ± 0,6	14,1 ± 1,8	20,4	24,8 ± 3,6	212,8 ± 12,9	237,6 ± 10,6
BW (0,06)	Parox. (0,5)	2,1 ± 0,4	15,4 ± 0,8	11,5	24,5 ± 5,1	203,7 ± 11,9	227,4 ± 10,0
BW (0,25)	Parox. (0,5)	3,6 ± 0,6	14,1 ± 1,6	18,0	28,6 ± 3,7	217,3 ± 10,2	230,5 ± 9,3
Véhicule	Parox. (2)	3,6 ± 0,6	12,7 ± 0,9	20,9	25,7 ± 4,3	180,8 ± 15,3	206,5 ± 13,0
BW (0,06)	Parox. (2)	4,0 ± 1,0	14,3 ± 1,5	21,4	27,6 ± 6,6	214,0 ± 13,6	230,6 ± 9,7
BW (0,25)	Parox. (2)	1,6 ± 0,3	12,9 ± 1,6	9,5	15,0 ± 3,4	214,0 ± 12,6	237,7 ± 8,5
Véhicule	Diaz.(1)	<b>7,6 ± 0,9<sup>^^^</sup></b>	15,3 ± 0,9	<b>32,7<sup>^</sup></b>	<b>60,5 ± 3,9<sup>^^^</sup></b>	<b>160,4 ± 12,2<sup>^</sup></b>	220,9 ± 9,3

Effets de l'administration du BW 723C86 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle : <sup>^</sup> ( $p < 0,05$ ), <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ).

### 6.3 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RO 60-0175 ET DE LA PAROXÉTINE

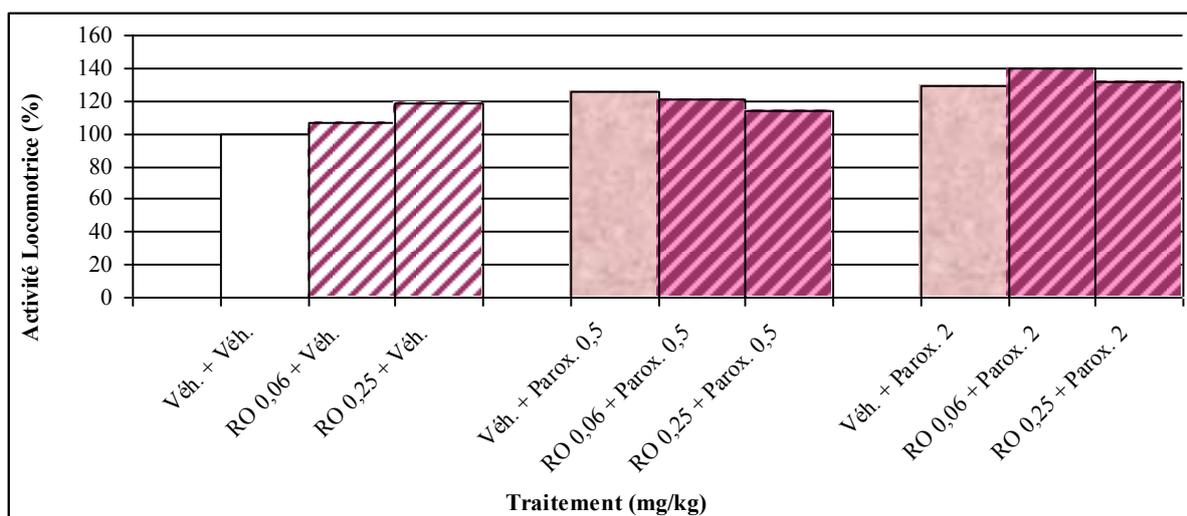
#### 6.3.1 ADMINISTRATION AIGUË DU RO 60-0175 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la paroxétine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 8,725$ ;  $p < 0,05$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 60a). Pour les doses utilisées dans le FPT le pré-traitement par le RO 60-0175 (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 3,101$ ;  $> 0,01$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(4, 81)} = 2,249$ ;  $p > 0,05$ ].



**Figure 60a :** Effets de l'administration aiguë du RO 60-0175 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

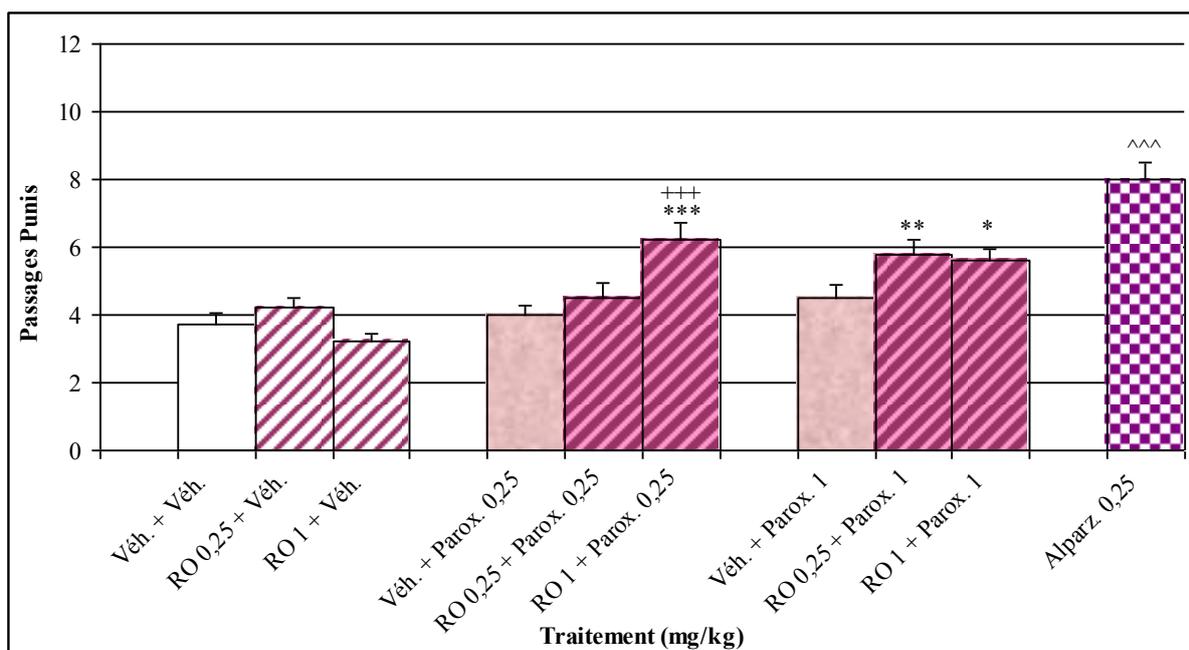
L'administration de la paroxétine (0,5 et 2 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 11,441$ ;  $p < 0,05$ ] après des analyses *post-hoc* par rapport au groupe contrôle (Figure 60b). Pour les doses utilisées dans l'EPM le pré-traitement par le RO 60-0175 (0,06 et 0,25 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traités soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 0,336$ ;  $p > 0,05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(4, 81)} = 1,710$ ;  $p > 0,05$ ].



**Figure 60b** : Effets de l'administration aiguë du RO 60-0175 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 6.3.2 ADMINISTRATION AIGUË DU RO 60-0175 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE FPT

L'administration du RO 60-0175 (0,25 et 1 mg/kg) et de la paroxétine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le comportement des animaux dans ce test [ $F_{(2, 81)} = 5,286; p < 0,05$ ] et [ $F_{(2, 81)} = 14,792; p < 0,05$ ] respectivement, par rapport au groupe contrôle. Une interaction entre les deux traitements a été observée [ $F_{(4, 81)} = 4,717; p < 0,05$ ]. La dose de 1 mg/kg de RO 60-0175 en association avec de la paroxétine à la dose de 0,25 mg/kg ont augmenté le nombre des passages des souris. L'administration de l'alprazolam (0,25 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 61).



**Figure 61 :** Effets de l'administration aiguë du RO 60-0175 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le FPT. Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak [\*\*\* ( $p < 0,001$ ), \*\* ( $p < 0,01$ ), \* ( $p < 0,05$ ) *versus* groupe contrôle et +++ ( $p < 0,001$ ) *versus* groupe véhicule + Parox.]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: ^^ (  $p < 0,001$ ).

### 6.3.3 ADMINISTRATION AIGUË DU RO 60-0175 ET DE LA PAROXÉTINE DANS L'EPM

L'administration de la paroxétine (0,5 et 2 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0,039$ ;  $p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 2,135$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1,512$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0,115$ ;  $p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0,543$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 0,922$ ;  $p > 0,05$ ] (Tableau 16).

Un prétraitement par le RO 60-0175 (0,06 et 0,25 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0,039$ ;  $p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0,524$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0,048$ ;  $p < 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0,615$ ;  $p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 3,034$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 3,187$ ;  $p < 0,05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 0,391; p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 0,500; p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 0,770; p > 0,05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1,402; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 0,944; p > 0,05$ ] et le temps passé sur les deux bras [ $F_{(4, 81)} = 0,716; p > 0,05$ ].

Le diazépam, inclus comme contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le temps passé dans les bras ouverts et entraîné une réduction du temps passé sur les bras fermés par rapport au groupe contrôle (*via* un test *t* de Student).

**Table 16: Effets de l'administration du RO 60-0175 et de la paroxétine dans l'EPM**

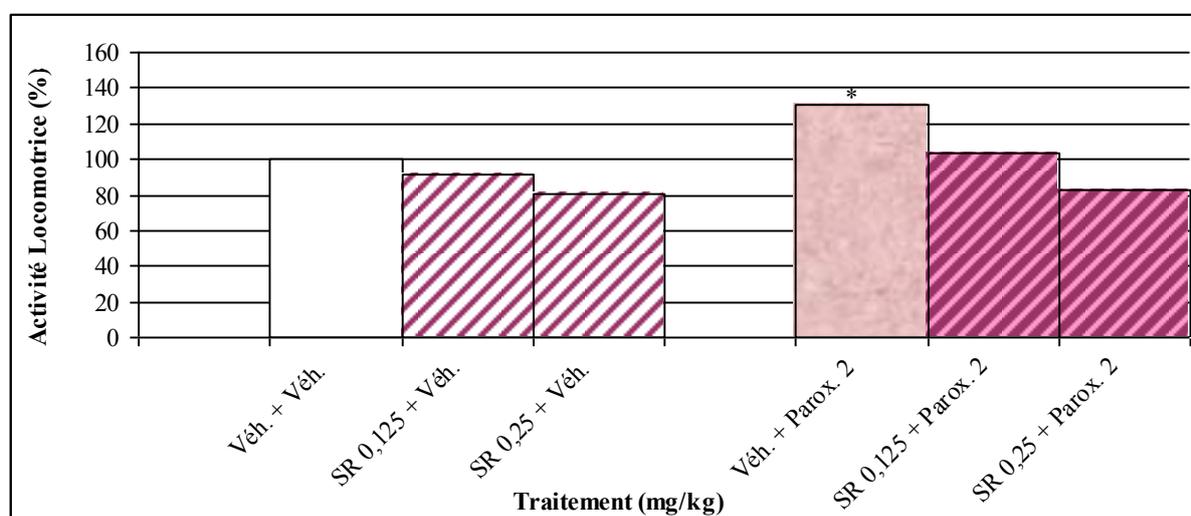
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	2,8 ± 0,8	11,4 ± 1,8	21,6	20,1 ± 3,6	236,9 ± 10,5	256,0 ± 9,4
RO (0,06)	Véhicule	2,5 ± 0,3	12,2 ± 1,8	17,9	21,4 ± 2,4	204,0 ± 9,6	225,4 ± 8,5
RO (0,25)	Véhicule	2,6 ± 0,5	11,7 ± 0,9	17,6	20,5 ± 4,5	206,7 ± 13,1	227,2 ± 13,1
Véhicule	Parox. (0,5)	2,1 ± 0,5	15,7 ± 1,5	11,9	16,2 ± 3,4	223,3 ± 13,4	239,5 ± 11,5
RO (0,06)	Parox. (0,5)	3,1 ± 0,6	12,5 ± 1,7	18,0	27,6 ± 4,2	188,4 ± 14,6	216,0 ± 11,2
RO (0,25)	Parox. (0,5)	2,6 ± 0,8	14,8 ± 1,4	12,7	17,2 ± 3,7	217,7 ± 8,8	234,9 ± 6,3
Véhicule	Parox. (2)	2,6 ± 0,5	13,0 ± 1,1	15,9	19,9 ± 3,1	210,4 ± 9,9	230,3 ± 8,8
RO (0,06)	Parox. (2)	2,3 ± 0,8	12,2 ± 1,6	11,6	16,8 ± 5,0	206,6 ± 6,0	223,4 ± 12,7
RO (0,25)	Parox. (2))	2,6 ± 0,3	13,8 ± 1,6	16,2	21,2 ± 2,3	200,1 ± 8,2	221,3 ± 7,3
Véhicule	Diaz.(1)	<b>6,4 ± 1,0<sup>^</sup></b>	13,3 ± 0,5	28,6	<b>47,7 ± 3,9<sup>^^</sup></b>	<b>206,1 ± 4,2<sup>^^</sup></b>	<b>214,2 ± 3,4<sup>^</sup></b>

Effets de l'administration du RO 60-0175 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle: <sup>^</sup> ( $p < 0,05$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ).

## 6.4 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DE LA PAROXÉTINE

### 6.4.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DE PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la paroxétine (2 mg/kg) a augmenté l'activité motrice des souris [ $F_{(1, 54)} = 8,579$ ;  $p < 0,001$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 62). Un pré-traitement par le SR 46349B (0, 125 et 0,25 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 14,030$ ;  $p < 0,001$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(2, 54)} = 2,617$ ;  $p > 0,05$ ].



**Figure 62 :** Effets de l'administration aiguë du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak. [\* ( $p < 0,05$ ) versus groupe contrôle].

### 6.4.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DE LA PAROXÉTINE DANS L'EPM

L'administration de la paroxétine (2 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test : les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 3,227$ ;  $p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 0,114$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 4,715$ ;  $p < 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 4,823$ ;  $p < 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 4,908$ ;  $p < 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 2,619$ ;  $p > 0,05$ ] (Tableau 17).

Un prétraitement par le SR 46349B (0,125 et 0,25 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1,387; p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 4,480; p < 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,103; p > 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1,053; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 4,480; p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 2,748; p < 0,05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,187; p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0,092; p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 0,770; p > 0,05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,626; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 1,235; p > 0,05$ ] et le temps passés sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 1,741; p > 0,05$ ].

L'administration d'alprazolam, inclus comme un contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts; le temps passé dans les bras ouverts et entraîné une réduction du temps passé sur les bras fermés par rapport au groupe contrôle (*via* un test *t* de Student).

**Table 17: Effets de l'administration du SR 46349B et de la paroxétine dans l'EPM**

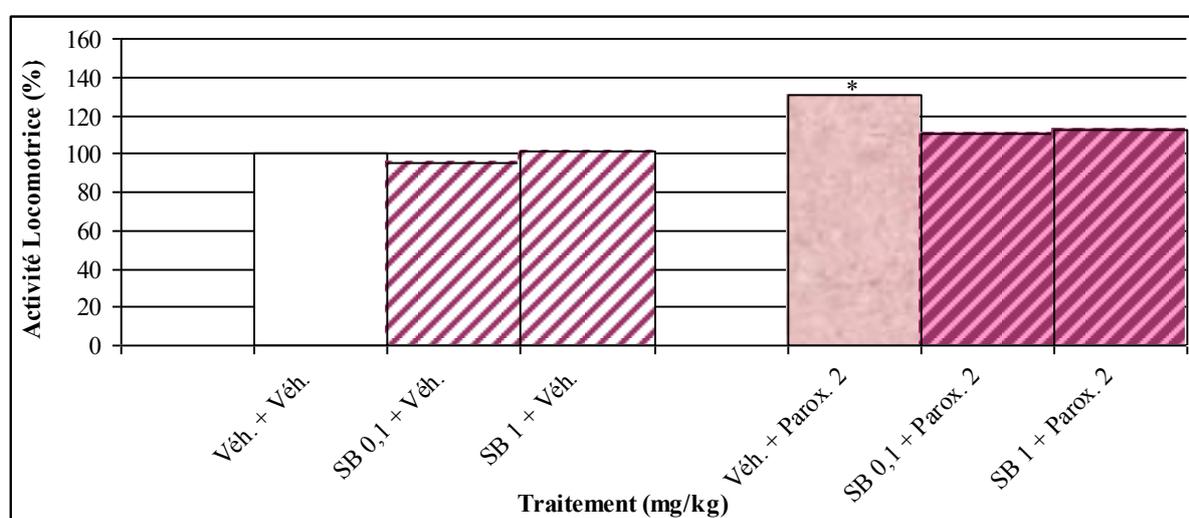
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	3,2 ± 0,6	12,9 ± 0,7	18,9	29,6 ± 4,8	198,9 ± 6,1	228,5 ± 6,5
SR (0,125)	Véhicule	2,9 ± 0,3	11,1 ± 0,7	20,8	28,5 ± 3,4	174,0 ± 10,1	202,5 ± 8,8
SR (0,25)	Véhicule	2,6 ± 0,4	9,7 ± 0,7	20,4	25,2 ± 4,1	185,8 ± 9,7	211,0 ± 7,2
Véhicule	Parox. (2)	2,8 ± 0,6	12,7 ± 1,2	17,5	24,1 ± 4,5	211,3 ± 11,8	235,4 ± 9,3
SR (0,125)	Parox. (2)	1,9 ± 0,5	11,7 ± 1,4	13,8	19,3 ± 6,3	215,2 ± 11,9	234,5 ± 10,2
SR (0,25)	Parox. (2)	1,8 ± 0,5	10,1 ± 1,0	13,6	15,2 ± 3,9	194,1 ± 16,3	209,3 ± 12,9
Véhicule	Alpraz.(0,25)	<b>7,8 ± 1,3<sup>^^</sup></b>	13,5 ± 0,8	<b>34,8<sup>^^^</sup></b>	<b>84,7 ± 6,1<sup>^^^</sup></b>	<b>126,2 ± 10,9<sup>^^^</sup></b>	210,9 ± 7,8

Effets de l'administration du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ).

## 6.5 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DE LA PAROXÉTINE

### 6.5.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SB 206553 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la paroxétine (2 mg/kg) a augmenté l'activité motrice des souris [ $F_{(1, 54)} = 13.979$ ;  $p < 0.05$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 63). Un pré-traitement par le SB 206553 (0, 1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 2.219$ ;  $p > 0.05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(2, 54)} = 1.412$ ;  $p > 0.05$ ].



**Figure 63** : Effets de l'administration aiguë du SB 206553 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak. [\* ( $p < 0.05$ ) versus groupe contrôle].

### 6.5.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SB 206553 ET DE LA PAROXÉTINE DANS L'EPM

L'administration de paroxétine (2 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 5,139$ ;  $p < 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 1,338$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 7,113$ ;  $p < 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 1,715$ ;  $p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 5,622$ ;  $p < 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(1, 54)} = 4,359$ ;  $p < 0,05$ ] (Tableau 18).

Un prétraitement par le SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1,387; p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0,785; p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 3,174; p < 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 2,220; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 3,750; p < 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 3,596; p < 0,05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1,543; p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 1,222; p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1,782; p > 0,05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1,639; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 1,418; p > 0,05$ ] et le temps passés sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 0,644; p > 0,05$ ].

L'administration d'alprazolam inclus comme contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts, le temps passé dans les bras ouverts et entraîné une réduction du temps passé sur les bras fermés par rapport au groupe contrôle (*via* un test *t* de Student).

**Table 18: Effets de l'administration du SB 206553 et de la paroxétine dans l'EPM**

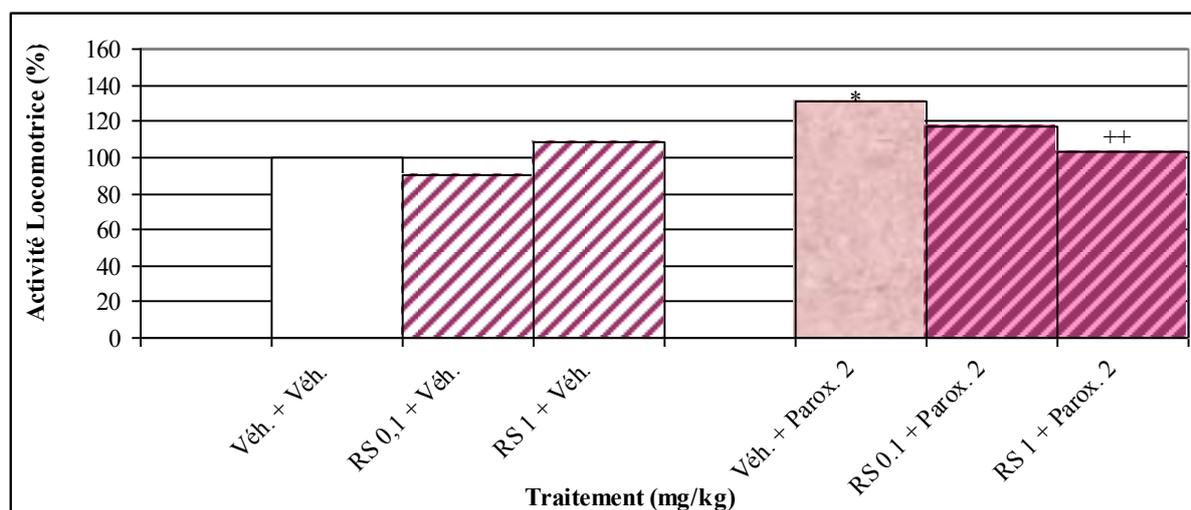
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	3,2 ± 0,6	12,9 ± 0,7	18,9	29,6 ± 4,8	198,9 ± 6,1	228,5 ± 6,5
SB (0,1)	Véhicule	3,9 ± 0,9	10,5 ± 1,1	26,5	30,6 ± 3,9	172,6 ± 6,9	203,2 ± 5,8
SB (1)	Véhicule	3,6 ± 0,6	12,0 ± 0,8	22,2	29,1 ± 6,0	173,9 ± 11,3	203,0 ± 9,6
Véhicule	Parox. (2)	2,8 ± 0,6	12,7 ± 1,2	17,5	24,1 ± 4,5	211,3 ± 11,8	235,4 ± 9,3
SB (0,1)	Parox. (2)	3,3 ± 0,3	12,9 ± 0,7	20,4	34,4 ± 6,4	180,6 ± 11,9	215,0 ± 10,4
SB (1)	Parox. (2)	1,3 ± 0,3	12,3 ± 0,8	10,0	14,5 ± 4,4	214,5 ± 13,0	229,0 ± 9,8
Véhicule	Alpraz.(0.25)	<b>7,8 ± 1,3<sup>^^</sup></b>	13,5 ± 0,8	<b>34,8<sup>^^^</sup></b>	<b>84,7 ± 6,1<sup>^^^</sup></b>	<b>126,2 ± 10,9<sup>^^^</sup></b>	210,9 ± 7,8

Effets de l'administration du SB 206553 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes ANOVA à deux facteurs. Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle: <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ).

## 6.6 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DE LA PAROXÉTINE

### 6.6.1 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DE LA PAROXÉTINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la paroxétine (2 mg/kg) a augmenté l'activité motrice des souris [ $F_{(1, 54)} = 17,862$ ;  $p < 0,05$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 64). Un pré-traitement par le RS 10-2221 (0, 1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 3,381$ ;  $p < 0,05$ ] par rapport au groupe contrôle. Le RS 10-2221 (1 mg/kg) en association avec la paroxétine a diminué l'activité locomotrice des souris par rapport au groupe contrôle approprié [ $F_{(2, 54)} = 7,603$ ;  $p < 0,001$ ].



**Figure 64 :** Effets de l'administration aiguë du RS 10-2221 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak. [\* ( $p < 0,05$ ) versus groupe contrôle et ++ ( $p < 0,01$ ) versus groupe véhicule + Parox.].

### 6.6.2 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DE LA PAROXÉTINE DANS L'EPM

L'administration de paroxétine (2 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 3,165$ ;  $p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 0,712$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 6,085$ ;  $p < 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 5,689$ ;  $p < 0,05$ ], le temps

passé dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 0,011$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(1, 54)} = 1,328$ ;  $p < 0,05$ ] (Tableau 19).

Un prétraitement par le RS 10-2221 (0,1 et 1 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,039$ ;  $p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0,413$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,050$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,429$ ;  $p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 1,101$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 1,688$ ;  $p > 0,05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,404$ ;  $p > 0,05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0,295$ ;  $p > 0,05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,993$ ;  $p > 0,05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,165$ ;  $p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0,746$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps passés sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 1,302$ ;  $p > 0,05$ ].

L'administration d'alprazolam inclus comme contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts; le temps passé dans les bras ouverts et entraîné une réduction du temps passé sur les bras fermés par rapport au groupe contrôle (*via* un test *t* de Student).

**Table 19: Effets de l'administration de RS 10-2221 et de paroxétine dans l'EPM**

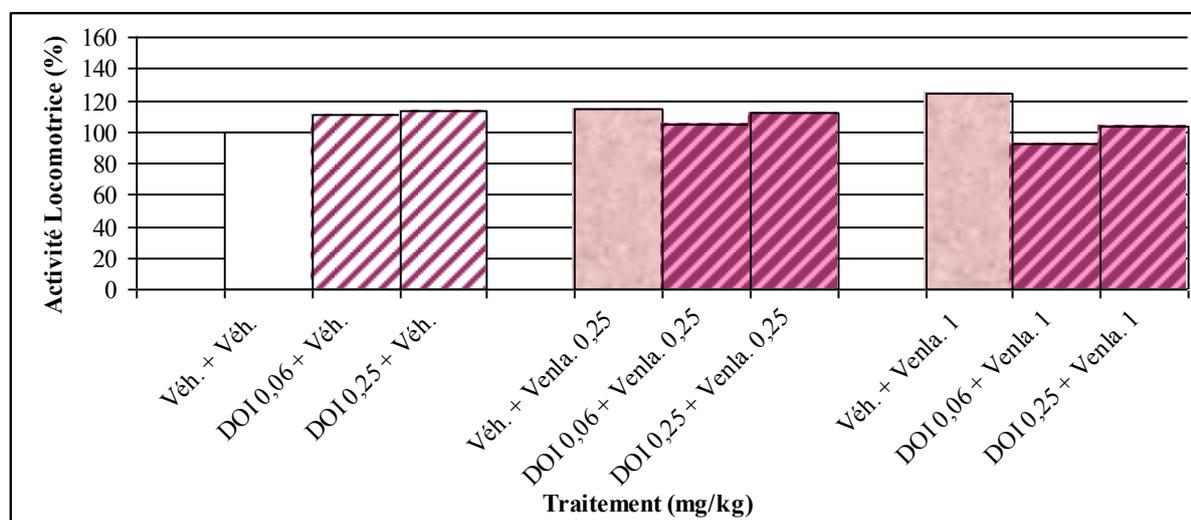
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps total (s)
Vehicle	Vehicle	3.2 ± 0.6	12.9 ± 0.7	18.9	29.6 ± 4.8	198.9 ± 6.1	228.5 ± 6.5
RS (0.1)	Vehicle	3.9 ± 0.7	13.1 ± 1.0	22.1	28.5 ± 4.0	211.3 ± 9.8	239.8 ± 8.6
RS (1)	Vehicle	3.4 ± 0.5	12.8 ± 0.9	20.6	28.1 ± 4.4	202.3 ± 6.6	230.4 ± 5.6
Vehicle	Parox. (2)	2.8 ± 0.6	12.7 ± 1.2	17.5	24.1 ± 4.5	211.3 ± 11.8	235.4 ± 9.3
RS (0.1)	Parox. (2)	2.4 ± 0.7	14.7 ± 1.7	13.1	18.6 ± 3.9	211.4 ± 12.1	230.0 ± 9.7
RS (1)	Parox. (2)	2.6 ± 0.6	13.9 ± 1.5	14.2	18.5 ± 3.9	186.8 ± 18.0	250.3 ± 16.0
Vehicle	Alpraz.(0.25)	<b>7.8 ± 1.3<sup>^^</sup></b>	13.5 ± 0.8	<b>34.8<sup>^^^</sup></b>	<b>84.70 ± 6.1<sup>^^^</sup></b>	<b>126.2 ± 10.9<sup>^^^</sup></b>	210.9 ± 7.8

Effets de l'administration du RS 10-2221 (i.p. 45 min. pré-test) et de la paroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle : <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ).

## 6.7 EFFETS COMPORTEMENTAUX DE DOI ET DE LA VENLAFAXINE

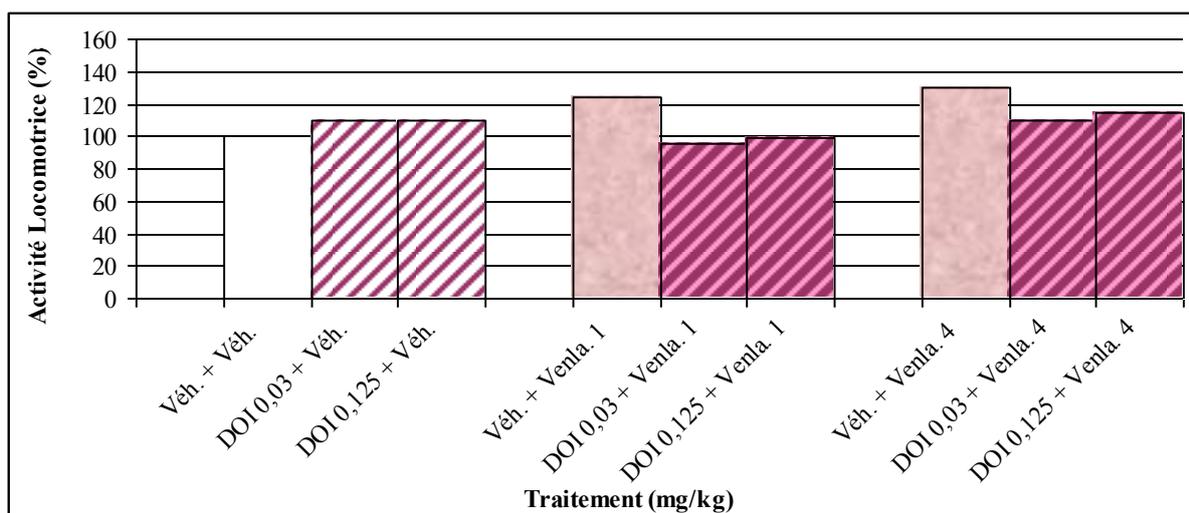
### 6.7.1 ADMINISTRATION AIGUË DE DOI ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la venlafaxine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 0.197$ ;  $p > 0.05$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 65a). Pour les doses utilisées dans le FPT le pré-traitement par le DOI (0,06 et 0,25 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 1.527$ ;  $p > 0.05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(4, 81)} = 2.103$ ;  $p > 0.05$ ].



**Figure 65a** : Effets de l'administration aiguë du DOI (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

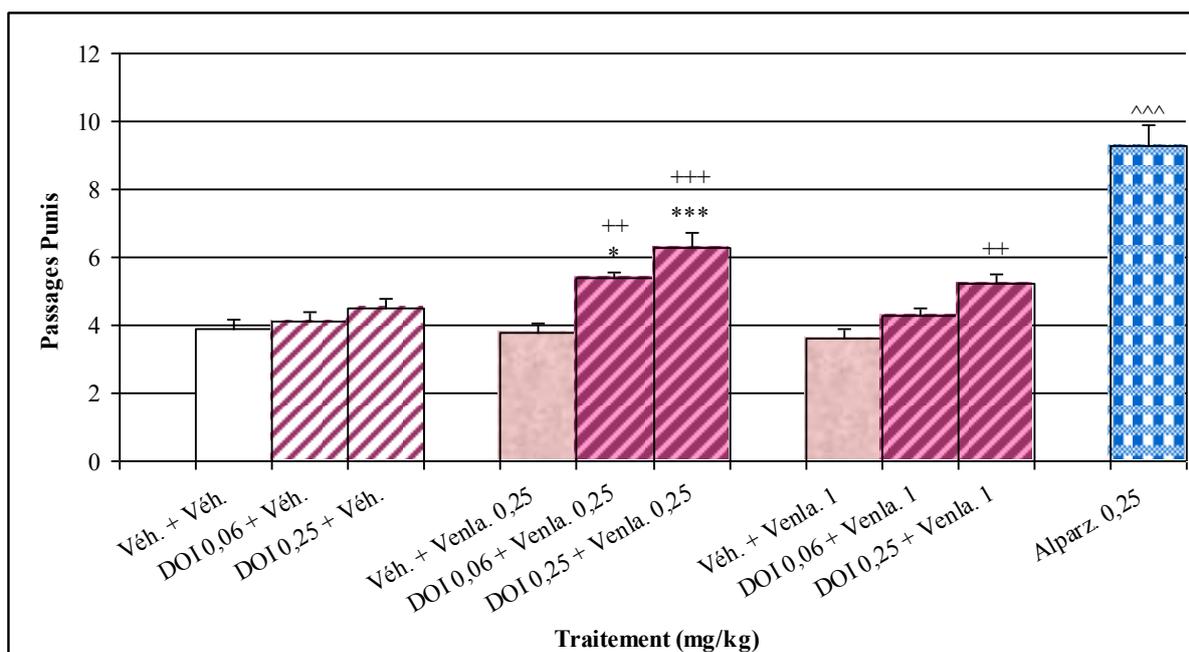
L'administration de la venlafaxine (1 et 4 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 2.801$ ;  $p > 0.05$ ] après des analyses *post-hoc* par rapport au groupe contrôle (Figure 65b). Pour les doses utilisées dans l'EPM le pré-traitement par le DOI (0,03 et 0,125 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 2.943$ ;  $p > 0.05$ ] soit par la venlafaxine [ $F_{(4, 81)} = 2.613$ ;  $p < 0.05$ ].



**Figure 65b** : Effets de l'administration aiguë du DOI (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

#### 6.7.2 ADMINISTRATION AIGUË DU DOI ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE FPT

L'administration du DOI (0,06 et 0,25 mg/kg) et de la venlafaxine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le comportement des animaux dans ce test [ $F_{(2, 81)} = 21.797$ ;  $p < 0.001$ ] et [ $F_{(2, 81)} = 9.933$ ;  $p < 0.001$ ] respectivement, par rapport au groupe contrôle. Une interaction entre les deux traitements a été observée [ $F_{(4, 81)} = 2.936$ ;  $p < 0.05$ ]. L'administration des deux doses de DOI (0,06 et 0,25 mg/kg) en association avec de la venlafaxine 0,25 mg/kg ainsi que de DOI 0,25 mg/kg avec de la venlafaxine 1 mg/kg, a augmenté le nombre de passages punis par rapport au groupe contrôle approprié. L'administration d'alprazolam (0,25 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 66).



**Figure 66 :** Effets de l'administration aiguë du DOI (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le FPT. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  ESM, ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak [\*\*\* ( $p < 0,001$ ), \* ( $p < 0,05$ ) versus groupe contrôle et +++ ( $p < 0,001$ ), ++ ( $p < 0,01$ ) versus groupe véhicule + Venla. approprié]. Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle : ^^^ ( $p < 0,001$ ).

### 6.7.3 ADMINISTRATION AIGUË DU DOI ET DE LA VENLAFAXINE DANS L'EPM

L'administration de la venlafaxine (1 et 4 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.741$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 1.286$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.583$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1.607$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0.699$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 0.657$ ;  $p > 0.05$ ] (Tableau 20).

Un prétraitement par le DOI (0,03 et 0,125 mg/kg) n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.741$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0.018$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.743$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1.108$ ;  $p > 0.05$ ], le temps

passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0.552; p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 0.211; p > 0.05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1.070; p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 0.981; p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 0.896; p > 0.05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1,347; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 1.361; p > 0.05$ ] et le temps passé dans les deux bras [ $F_{(4, 81)} = 0.961; p > 0.05$ ].

L'administration d'alprazolam, inclus comme contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts ainsi que le temps passé dans les bras ouverts (*via* un test *t* de Student).

**Table 20: Effets de l'administration du DOI et de la venlafaxine dans l'EPM**

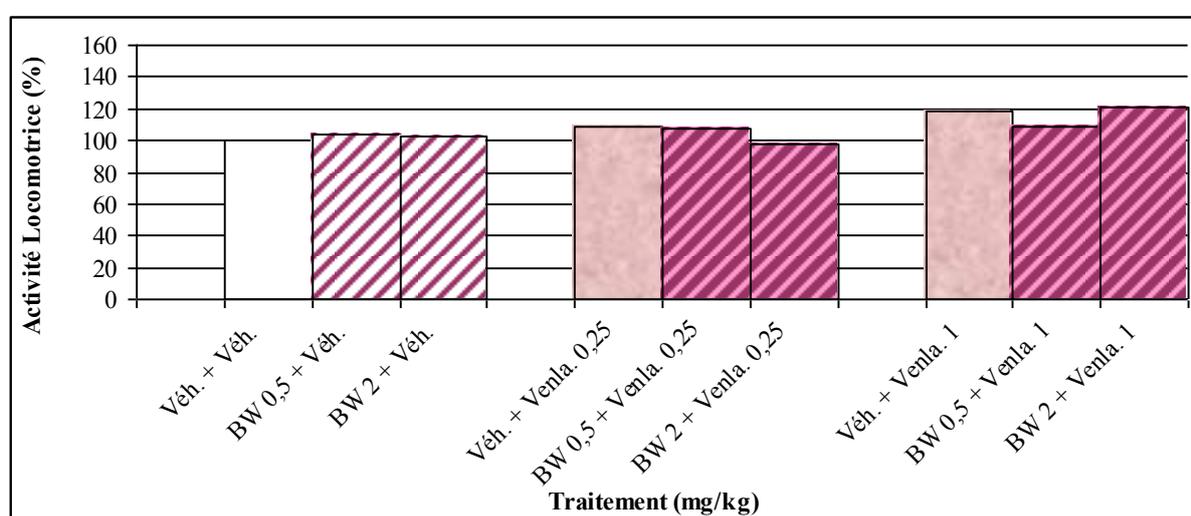
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps Total (s)
Véhicule	Véhicule	3,0 ± 0,5	15,9 ± 1,0	15,1	18,4 ± 3,1	196,6 ± 10,6	215,0 ± 9,1
DOI (0,03)	Véhicule	2,8 ± 0,5	13,3 ± 0,9	16,5	24,3 ± 2,9	194,7 ± 8,7	219,0 ± 8,7
DOI (0,125)	Véhicule	2,2 ± 0,4	15,3 ± 1,5	11,8	17,4 ± 3,3	208,0 ± 16,1	225,4 ± 14,8
Véhicule	Venla. (1)	2,5 ± 0,7	13,1 ± 1,2	14,9	24,2 ± 7,3	197,9 ± 17,0	222,1 ± 14,6
DOI (0,03)	Venla. (1)	2,9 ± 0,7	15,6 ± 1,8	16,3	23,6 ± 4,8	199,7 ± 8,7	223,3 ± 5,7
DOI (0,125)	Venla. (1)	4,0 ± 0,9	14,1 ± 1,0	19,9	34,1 ± 7,0	173,8 ± 15,9	207,9 ± 11,9
Véhicule	Venla. (4)	2,5 ± 0,6	15,8 ± 1,9	12,7	18,9 ± 5,1	216,6 ± 12,4	235,5 ± 8,5
DOI (0,03)	Venla. (4)	3,7 ± 0,8	16,1 ± 1,3	17,8	30,7 ± 5,9	182,6 ± 16,6	213,3 ± 12,3
DOI (0,125)	Venla. (4)	3,7 ± 0,6	16,0 ± 0,8	18,2	24,2 ± 3,3	209,2 ± 10,2	233,4 ± 8,4
Véhicule	Alpraz.(0,25)	<b>6,6 ± 0,8<sup>^^</sup></b>	19,0 ± 1,6	<b>25,6<sup>^^</sup></b>	<b>56,5 ± 5,3<sup>^^^</sup></b>	180,6 ± 5,5	237,1 ± 9,2

Effets de l'administration du DOI (mg/kg i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv./Tot.). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle : <sup>^^</sup> ( $p < 0.01$ ), <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ).

## 6.8 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU BW 723C86 ET DE LA VENLAFAXINE

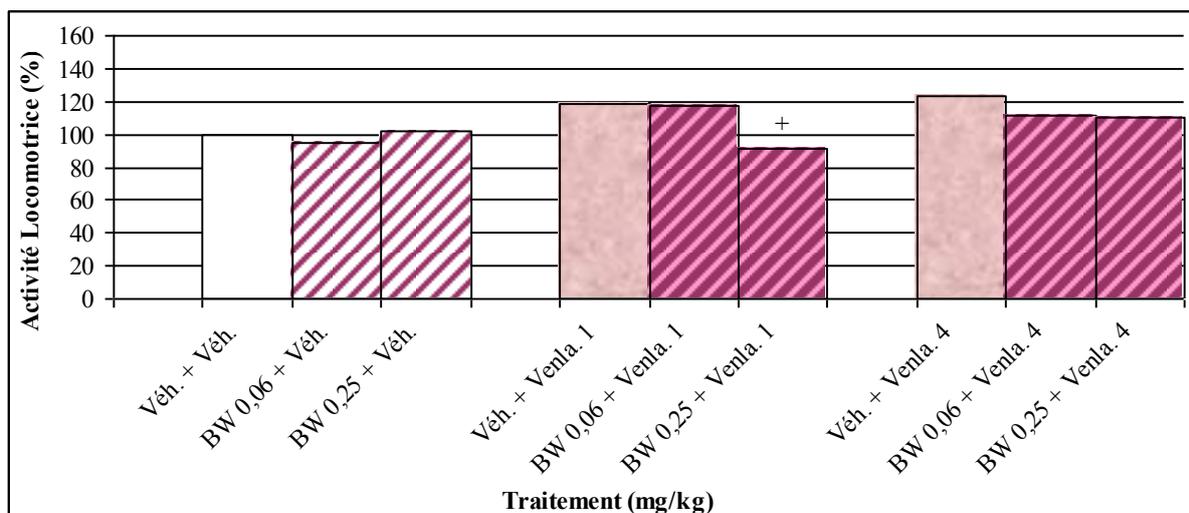
### 6.8.1 ADMINISTRATION AIGUË DU BW 723C86 ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la venlafaxine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 3.961$ ;  $p < 0.05$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 67a). Pour les doses utilisées dans le FPT le pré-traitement par le BW 723C86 (0,5 et 2 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 0.136$ ;  $> 0.05$ ] soit par la paroxétine [ $F_{(4, 81)} = 0.966$ ;  $p > 0.05$ ].



**Figure 67a :** Effets de l'administration aiguë du BW 723C86 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

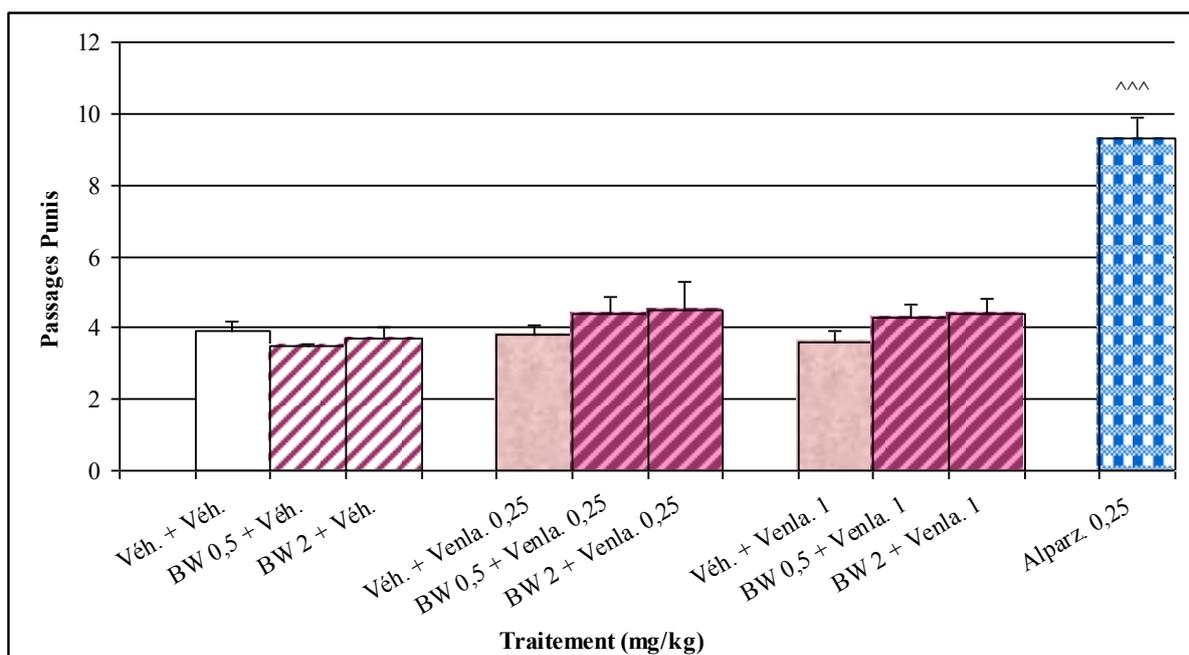
L'administration de la venlafaxine (1 et 4 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 6.558$ ;  $p < 0.05$ ] après des analyses *post-hoc* par rapport au groupe contrôle (Figure 67b). Pour les doses utilisées dans l'EPM le pré-traitement par le BW 723C86 (0,06 et 0,125 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 3.758$ ;  $p < 0.05$ ]. L'administration de BW 723C86 (0,25 mg/kg) en association avec la venlafaxine (1 mg/kg) a augmenté l'activité locomotrice des souris [ $F_{(4, 81)} = 2.761$ ;  $p > 0.05$ ] par rapport au groupe contrôle approprié.



**Figure 67b** : Effets de l'administration du BW 723C86 (i.p. 45 min. pre-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pre-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak. [+ ( $p < 0,05$ ) versus groupe véhicule + Venla.].

### 6.8.2 ADMINISTRATION AIGUË DU BW 723C86 ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE FPT

L'administration du BW 723C86 (0,5 et 2 mg/kg) et de la venlafaxine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le comportement des animaux dans ce test [ $F_{(2, 81)} = 1.186; p > 0.05$ ] et [ $F_{(2, 81)} = 1.855; p > 0.05$ ] respectivement, par rapport au groupe contrôle. Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée [ $F_{(4, 81)} = 0.905; p > 0.05$ ]. L'administration d'alprazolam (0,25 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 68).



**Figure 68 :** Effets de l'administration aiguë du BW 723C86 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le FPT. Les données sont exprimées sous forme de moyennes de moyennes  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle:  $^^^$  ( $p < 0,001$ ).

### 6.8.3 ADMINISTRATION AIGUË DU BW 723C86 ET DE LA VENLAFAXINE DANS L'EPM

L'administration de venlafaxine (1 et 4 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.945$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0.665$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1.386$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 2.485$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 2.840$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 1.782$ ;  $p > 0.05$ ] (Tableau 21).

Un prétraitement par le BW 723C86 (0,06 et 0,25 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.466$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0.822$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1.668$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.466$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 0.822$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 0.195$ ;  $p > 0.05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1.402; p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 0.627; p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1.020; p > 0.05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1.724; p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 3.611; p < 0.05$ ] et le temps passé sur les deux bras [ $F_{(4, 81)} = 3.272; p < 0.05$ ].

L'administration d'alprazolam, inclus comme contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au groupe contrôle (*via* un test *t* de Student).

**Table 21: Effets de l'administration du BW 723C86 et de la venlafaxine dans l'EPM**

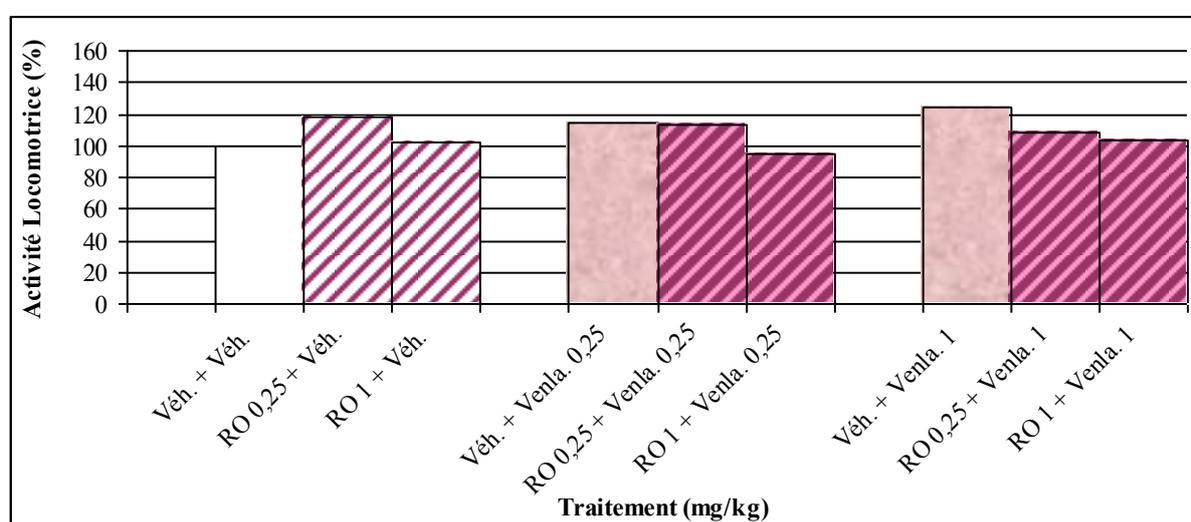
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps Total (s)
Véhicule	Véhicule	3,0 ± 0,5	15,9 ± 1,0	15,1	18,4 ± 3,1	196,6 ± 10,6	215,0 ± 9,1
BW (0,06)	Véhicule	2,1 ± 0,4	14,3 ± 0,9	12,2	18,0 ± 3,4	227,6 ± 10,9	245,6 ± 9,0
BW (0,25)	Véhicule	2,5 ± 0,6	13,5 ± 1,0	14,6	20,7 ± 3,8	213,9 ± 9,0	234,6 ± 5,7
Véhicule	Venla. (1)	2,5 ± 0,7	13,1 ± 1,2	14,9	24,2 ± 7,3	197,9 ± 17,0	222,1 ± 14,6
BW (0,06)	Venla. (1)	3,1 ± 0,7	14,5 ± 0,4	16,4	21,6 ± 4,0	212,8 ± 12,0	234,4 ± 10,1
BW (0,25)	Venla. (1)	4,1 ± 0,5	13,3 ± 1,2	24,3	38,8 ± 5,3	154,5 ± 8,8	193,3 ± 6,2
Véhicule	Venla. (4)	2,5 ± 0,6	15,8 ± 1,9	12,7	18,9 ± 5,1	216,6 ± 12,4	235,5 ± 8,5
BW (0,06)	Venla. (4)	4,1 ± 1,1	14,0 ± 1,1	20,7	30,2 ± 6,6	181,9 ± 17,7	212,1 ± 13,3
BW (0,25)	Venla. (4)	2,9 ± 0,7	14,2 ± 1,7	19,7	22,2 ± 4,9	195,4 ± 11,7	217,6 ± 9,9
Véhicule	Alpraz.(0,25)	<b>6,6 ± 0,8<sup>^^</sup></b>	19,0 ± 1,6	<b>25,6<sup>^^</sup></b>	<b>56,5 ± 5,3<sup>^^^</sup></b>	180,6 ± 5,5	237,1 ± 9,2

Effets de l'administration du BW 723C86 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle : <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0.01$ ).

## 6.9 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RO 60-0175 ET DE LA VENLAFAXINE

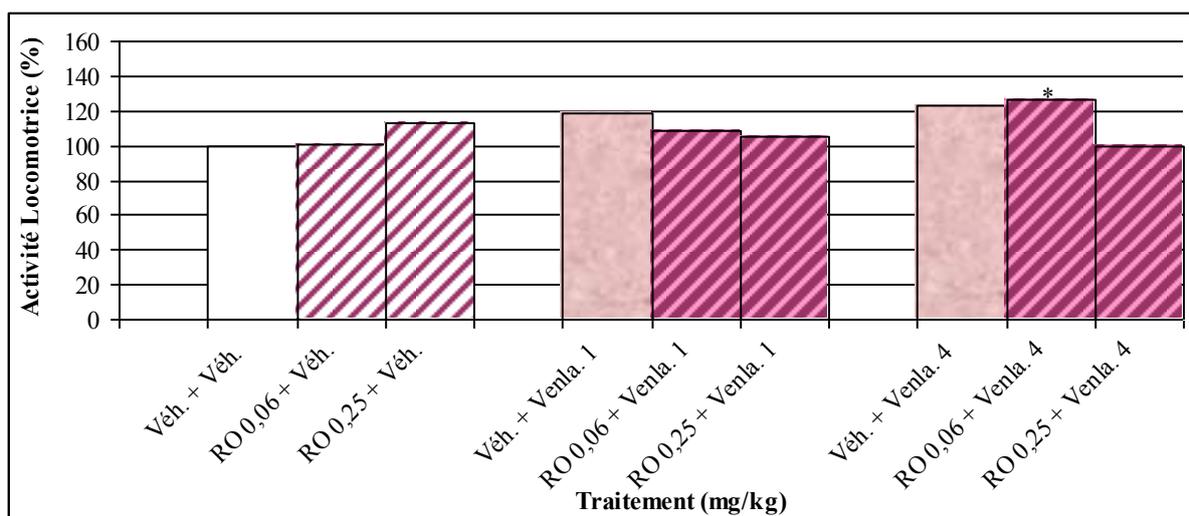
### 6.9.1 ADMINISTRATION AIGUË DU RO 60-0175 ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la venlafaxine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité motrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 0.608$ ;  $p > 0.05$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 69a). Pour les doses utilisées dans le FPT, le pré-traitement par le RO 60-0175 (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 5.270$ ;  $< 0.01$ ] soit par la venlafaxine [ $F_{(4, 81)} = 2.641$ ;  $p < 0.05$ ].



**Figure 69a** : Effets de l'administration aiguë du RO 60-0175 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

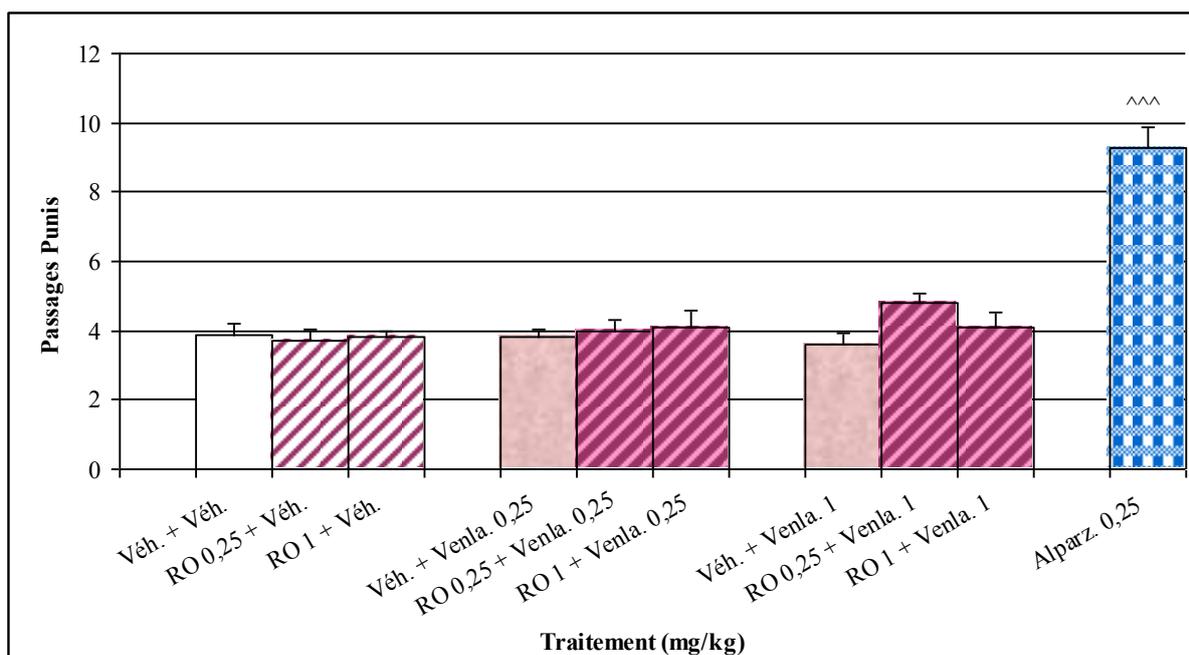
L'administration de la venlafaxine (1 et 4 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris [ $F_{(2, 81)} = 3.559$ ;  $p < 0.05$ ] après des analyses de *post-hoc* par rapport au groupe contrôle (Figure 69 b). Pour les doses utilisées dans l'EPM le pré-traitement par le RO 60-0175 (0,06 et 0,25 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traités par le véhicule [ $F_{(2, 81)} = 1.585$ ;  $p > 0.05$ ]. L'administration de RO 60-0175 (0,06 mg/kg) en association avec la venlafaxine (4 mg/kg) a augmenté l'activité motrice des souris [ $F_{(4, 81)} = 4.205$ ;  $p < 0.05$ ] par rapport au groupe contrôle.



**Figure 69b** : Effets de l'administration aiguë du RO 60-0175 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à deux facteurs suivis d'un test de Sidak [ $* (p < 0,05)$  versus groupe contrôle].

#### 6.9.2 ADMINISTRATION AIGUË DU RO 60-0175 ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE FPT

L'administration du RO 60-0175 (0,25 et 1 mg/kg) et de la venlafaxine (0,25 et 1 mg/kg) n'a pas modifié le comportement des animaux dans ce test [ $F_{(2, 81)} = 1.141; p > 0.05$ ] et [ $F_{(2, 81)} = 0.952; p > 0.05$ ] respectivement, par rapport au groupe contrôle. Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée [ $F_{(4, 81)} = 1.298; p > 0.05$ ]. L'administration de l'alprazolam (0,25 mg/kg) a augmenté le nombre de passages punis des souris ( $p < 0,001$ ) (Figure 70).



**Figure 70 :** Effets de l'administration aiguë du RO 60-0175 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le FPT. Les données sont exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe diazépam comparé au groupe contrôle:  $^^^$  ( $p < 0,001$ ).

### 6.9.3 ADMINISTRATION AIGUË DU RO 60-0175 ET DE LA VENLAFAXINE DANS L'EPM

L'administration de la venlafaxine (1 et 4 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1.007$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 3.469$ ;  $p < 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.879$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 1.189$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 1,859$ ;  $p > 0,05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 1,189$ ;  $p > 0,05$ ] (Tableau 22).

Un prétraitement par le RO 60-0175 (0,06 et 0,25 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.227$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 1.121$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.736$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 81)} = 0.380$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 81)} = 1.315$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 81)} = 1.298$ ;  $p > 0.05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1.070$ ;  $p < 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 2.014$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 2.348$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(4, 81)} = 1.796$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(4, 81)} = 1.062$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les deux bras [ $F_{(4, 81)} = 0.807$ ;  $p > 0.05$ ].

L'administration d'alprazolam, inclut comme un contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts; le temps passé dans les bras ouverts par rapport au groupe contrôle (via un test  $t$  de Student).

**Table 22: Effets de l'administration du RO 60-0175 et de la venlafaxine dans l'EPM**

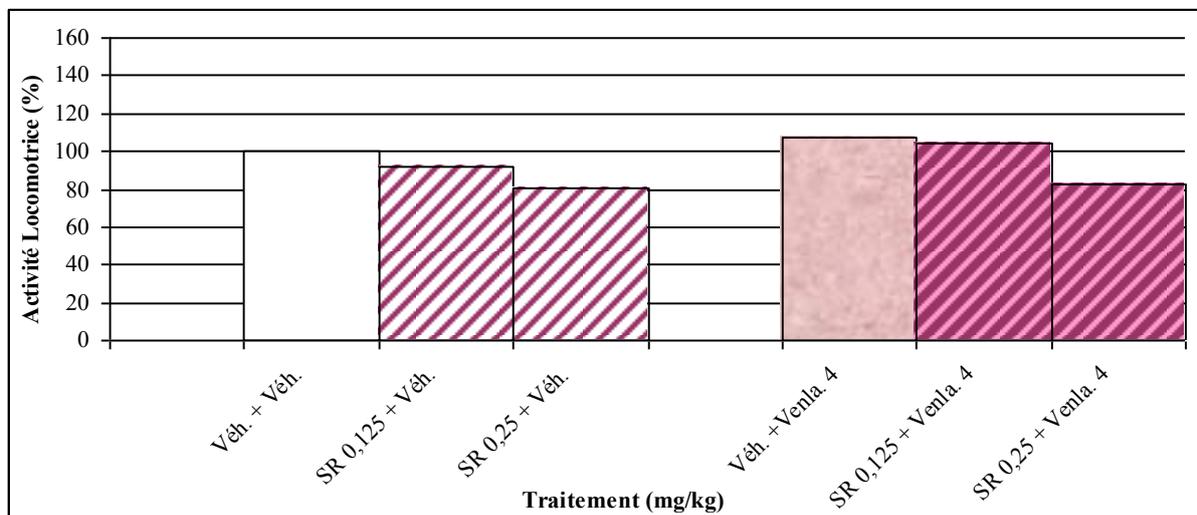
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps Total (s)
Véhicule	Véhicule	3,0 ± 0,5	15,9 ± 1,0	15,1	18,4 ± 3,1	196,6 ± 10,6	215,0 ± 9,1
RO (0,06)	Véhicule	2,2 ± 0,4	12,0 ± 1,9	16,2	21,5 ± 3,8	199,1 ± 13,9	220,6 ± 11,2
RO (0,25)	Véhicule	2,1 ± 0,6	10,7 ± 0,8	14,7	18,4 ± 4,7	205,2 ± 15,3	223,6 ± 13,9
Véhicule	Venla. (1)	2,5 ± 0,7	13,1 ± 1,2	14,9	24,2 ± 7,3	197,9 ± 17,0	222,1 ± 14,6
RO (0,06)	Venla. (1)	2,4 ± 0,7	15,0 ± 1,4	12,2	19,5 ± 5,8	181,7 ± 13,0	201,2 ± 9,3
RO (0,25)	Venla. (1)	4,7 ± 1,0	13,5 ± 1,0	24,5	36,1 ± 7,0	163,7 ± 13,9	199,8 ± 12,2
Véhicule	Venla. (4)	2,5 ± 0,6	15,8 ± 1,9	12,7	18,9 ± 5,1	216,6 ± 12,4	235,5 ± 8,5
RO (0,06)	Venla. (4)	3,5 ± 0,8	15,1 ± 1,1	17,0	27,5 ± 4,7	180,8 ± 15,0	208,3 ± 12,0
RO (0,25)	Venla. (4)	2,2 ± 0,3	15,9 ± 0,9	12,2	17,8 ± 2,6	199,0 ± 9,5	216,8 ± 8,5
Véhicule	Alpraz.(0,25)	<b>6,6 ± 0,8<sup>^^</sup></b>	19,0 ± 1,6	<b>25,6<sup>^^</sup></b>	<b>56,5 ± 5,3<sup>^^^</sup></b>	180,6 ± 5,5	237,1 ± 9,2

Effets de l'administration du RO 60-0175 (i.p. 45 min. pré-test) et de la aroxétine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle : <sup>^^^</sup> ( $p < 0.001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ).

## 6.10 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SR 46349B ET DE LA VENLAFAXINE

### 6.10.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DE VENLAFAXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la venlafaxine (4 mg/kg) a augmenté l'activité motrice des souris [ $F_{(1, 54)} = 1.919$ ;  $p > 0.05$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 71). Un pré-traitement par le SR 46349B (0, 125 et 0,25 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 6.106$ ;  $p < 0.001$ ] soit par la venlafaxine [ $F_{(2, 54)} = 0.309$ ;  $p > 0.05$ ].



**Figure 71 :** Effets de l'administration aiguë du SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 6.10.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SR 46349B ET DE LA VENLAFAXINE DANS L'EPM

L'administration de la venlafaxine (4 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test : les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 0.434$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 3.423$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 0.101$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 0.080$ ;  $p > 0.05$ ], le temps

passé dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 0.005$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(1, 54)} = 0.002$ ;  $p > 0.05$ ] (Tableau 23).

Un prétraitement par le SR 46349B (0,125 et 0,25 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.193$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 1.891$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.954$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.519$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 1.772$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 2.110$ ;  $p > 0.05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1.351$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 2.231$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.482$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 2.046$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0.512$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 0.310$ ;  $p > 0.05$ ].

L'administration d'alprazolam, inclus comme contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts; le temps passé dans les bras ouverts et entraîné une réduction du temps passé sur les bras fermés par rapport au groupe contrôle (*via* un test *t* de Student).

**Table23: Effets de l'administration du SR 46349B et de la venlafaxine dans l'EPM**

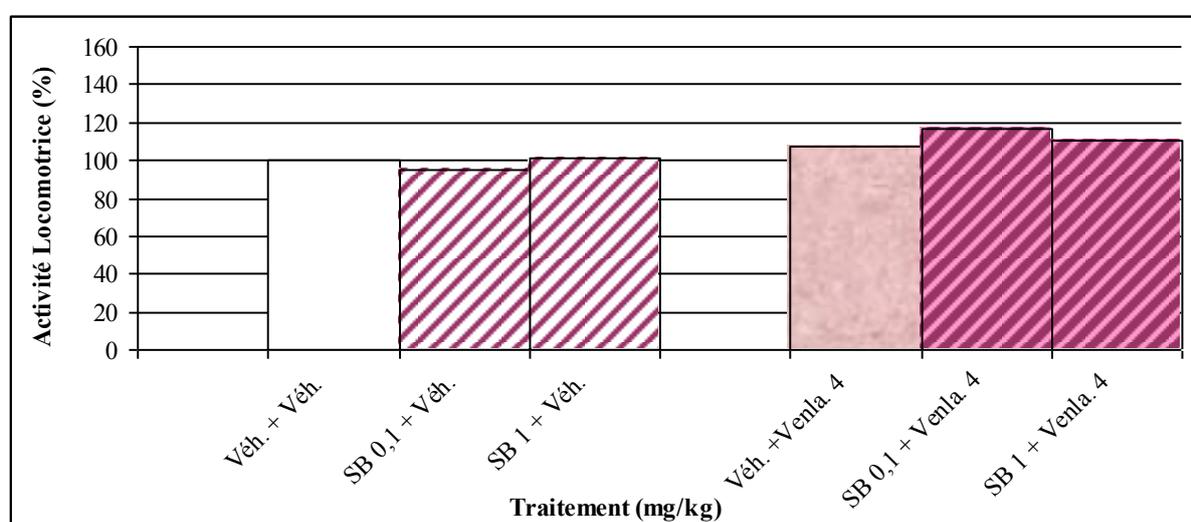
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	3,2 ± 0,6	12,9 ± 0,7	18,9	29,6 ± 4,8	198,9 ± 6,1	228,5 ± 6,5
SR (0,125)	Véhicule	2,9 ± 0,3	11,1 ± 0,7	20,8	28,5 ± 3,4	174,0 ± 10,1	202,5 ± 8,6
SR (0,25)	Véhicule	2,6 ± 0,4	9,7 ± 0,7	20,4	25,2 ± 4,1	185,8 ± 9,7	211,0 ± 7,2
Véhicule	Venla. (4)	2,7 ± 0,4	12,6 ± 0,6	17,2	23,4 ± 3,2	196,9 ± 10,8	220,3 ± 11,5
SR (0,125)	Venla. (4)	3,0 ± 0,7	12,0 ± 0,9	18,5	22,6 ± 4,5	186,3 ± 12,4	208,9 ± 10,6
SR (0,25)	Venla. (4)	3,9 ± 0,8	12,8 ± 1,2	22,5	34,3 ± 5,5	177,4 ± 12,4	211,7 ± 10,3
Véhicule	Alpraz.(0,25)	<b>7,8 ± 1,3<sup>^^</sup></b>	13,5 ± 0,8	<b>34,8<sup>^^^</sup></b>	<b>84,7 ± 6,1<sup>^^^</sup></b>	<b>126,2 ± 10,9<sup>^^^</sup></b>	210,9 ± 7,8

Effets de l'administration de SR 46349B (i.p. 45 min. pré-test) et de venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle : <sup>^^^</sup> ( $p < 0.001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ).

## 6.11 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU SB 206553 ET DE LA VENLAFXINE

### 6.11.1 ADMINISTRATION AIGUË DU SB 206553 ET DE LA VENLAFXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la venlafaxine (4 mg/kg) a augmenté l'activité motrice des souris [ $F_{(1, 54)} = 5.872$ ;  $p < 0.05$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 72). Un pré-traitement par le SB 206553 (0, 1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 0.076$ ;  $p > 0.05$ ] soit par la venlafaxine [ $F_{(2, 54)} = 0.723$ ;  $p > 0.05$ ].



**Figure 72 :** Effets de l'administration aiguë du SB 206553 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs).

### 6.11.2 ADMINISTRATION AIGUË DU SB 206553 ET DE LA VENLAFXINE DANS L'EPM

L'administration de venlafaxine (4 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test : les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 0.500$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 8.234$ ;  $p < 0.01$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 2.750$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 3.857$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 1.664$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(1, 54)} = 1.585$ ;  $p > 0.05$ ] (Tableau 24).

Un prétraitement par le SB 206553 (0,1 et 1 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1.305; p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0.100; p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1.408; p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.867; p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 1.307; p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 1.117; p > 0.05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été observée: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.215; p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 3.474; p < 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.261; p > 0.05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.561; p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0.571; p > 0.05$ ] et le temps passé sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 1.413; p > 0.05$ ].

L'administration d'alprazolam, inclus comme un contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts et les entrées totales, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts; le temps passé dans les bras ouverts par rapport au groupe contrôle (*via* un test *t* de Student).

**Table 24: Effets de l'administration du SB 206553 et de la venlafaxine dans l'EPM**

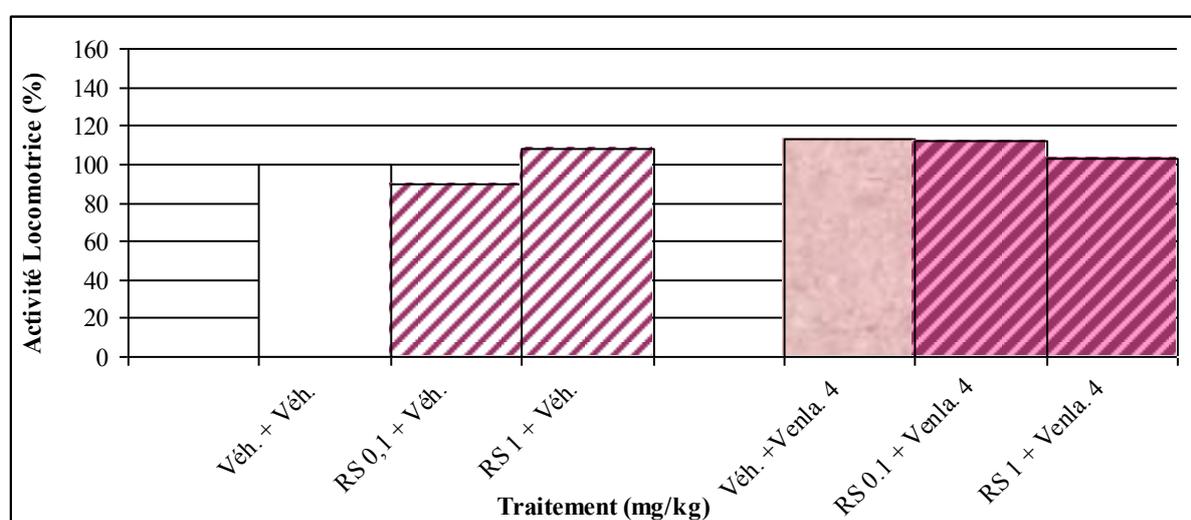
Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	3,2 ± 0,6	12,9 ± 0,7	18,9	29,6 ± 4,8	198,9 ± 6,1	228,5 ± 6,5
SB (0,1)	Véhicule	3,9 ± 0,9	10,5 ± 1,1	26,5	30,6 ± 3,9	172,6 ± 6,9	203,2 ± 5,8
SB (1)	Véhicule	3,6 ± 0,6	12,0 ± 0,8	22,2	29,1 ± 6,0	173,9 ± 11,3	203,0 ± 9,6
Véhicule	Venla. (4)	2,7 ± 0,4	12,6 ± 0,6	17,2	23,4 ± 3,3	196,9 ± 10,8	220,3 ± 11,5
SB (0,1)	Venla. (4)	4,0 ± 0,7	15,6 ± 1,3	20,3	34,9 ± 7,0	191,0 ± 11,5	225,9 ± 5,9
SB (1)	Venla. (4)	2,9 ± 0,6	14,4 ± 1,5	16,9	25,6 ± 5,0	192,4 ± 16,4	218,0 ± 14,7
Véhicule	Alpraz.(0,25)	<b>7,8 ± 1,3<sup>^^</sup></b>	13,5 ± 0,8	<b>34,8<sup>^^^</sup></b>	<b>84,7 ± 6,1<sup>^^^</sup></b>	<b>126,2 ± 10,9<sup>^^^</sup></b>	210,9 ± 7,8

Effets de l'administration de SB 206553 (i.p. 45 min. pré-test) et de venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle : <sup>^^^</sup> ( $p < 0.001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ).

## 6.12 EFFETS COMPORTEMENTAUX DU RS 10-2221 ET DE LA VENLAFAXINE

### 6.12.1 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DE LA VENLAFAXINE DANS LE TEST DE L'ACTIMÉTRIE

L'administration seule de la venlafaxine (4 mg/kg) a augmenté l'activité motrice des souris [ $F_{(1, 54)} = 2.248$ ;  $p > 0.05$ ] par rapport au groupe contrôle (Figure 73). Un pré-traitement par le RS 10-2221 (0, 1 et 1 mg/kg) n'a pas modifié l'activité locomotrice des souris traitées soit par le véhicule [ $F_{(2, 54)} = 0.243$ ;  $p > 0.05$ ] soit par la venlafaxine [ $F_{(2, 54)} = 2.140$ ;  $p > 0.05$ ].



**Figure 73 :** Effets de l'administration aiguë du RS 10-2221 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans le test d'actimétrie. Les données sont exprimées en pourcentage des valeurs observées chez les animaux contrôles ( $n = 10$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (une ANOVA à deux facteurs).

### 6.12.2 ADMINISTRATION AIGUË DU RS 10-2221 ET DE LA VENLAFAXINE DANS L'EPM

L'administration de la venlafaxine (4 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres mesurés dans ce test: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 0.057$ ;  $p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 1.326$ ;  $p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 0.156$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(1, 54)} = 1.043$ ;  $p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(1, 54)} = 0.696$ ;  $p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(1, 54)} = 1.835$ ;  $p > 0.05$ ] (Tableau 25).

Un prétraitement par le RS 10-2221 (0,1 et 1 mg/kg), n'a pas modifié le comportement des souris: les entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 1.275; p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0.849; p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.419; p > 0.05$ ] et le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0,429; p > 0,05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0.203; p > 0.05$ ] et le temps total passé sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 0.546; p > 0.05$ ].

Aucune interaction entre les deux traitements n'a été é entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.385; p > 0.05$ ], les entrées dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 1.026; p > 0.05$ ], le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.042; p > 0.05$ ], le temps passé sur les bras ouverts [ $F_{(2, 54)} = 0.474; p > 0.05$ ], le temps passé dans les bras fermés [ $F_{(2, 54)} = 0.195; p > 0.05$ ] et le temps passé sur les deux bras [ $F_{(2, 54)} = 0.031; p > 0.05$ ].

L'administration d'alprazolam, inclut comme contrôle positif, a augmenté le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts; le temps passé dans les bras ouverts par rapport au groupe contrôle (*via* un test *t* de Student).

**Tableau 25: Effets de l'administration du RS 10-2221 et de la venlafaxine dans l'EPM**

Traitement 1 (mg/kg)	Traitement 2 (mg/kg)	Entrées bras ouverts	Entrées bras fermés	% Ent. Ouv/Tot	Temps bras ouverts (s)	Temps bras fermés (s)	Temps total (s)
Véhicule	Véhicule	3,2 ± 0,6	12,9 ± 0,7	18,9	29,6 ± 4,8	198,9 ± 6,1	228,5 ± 6,5
RS (0,1)	Véhicule	3,9 ± 0,7	13,1 ± 1,0	22,1	28,5 ± 4,0	211,3 ± 9,8	239,8 ± 8,6
RS (1)	Véhicule	3,4 ± 0,5	12,8 ± 0,9	20,6	28,1 ± 4,4	202,3 ± 6,6	230,4 ± 5,6
Véhicule	Venla. (4)	2,7 ± 0,4	12,6 ± 0,6	17,2	23,4 ± 3,2	196,9 ± 10,8	220,3 ± 11,5
RS (0,1)	Venla. (4)	4,1 ± 1,0	13,7 ± 1,1	21,4	29,7 ± 5,4	197,2 ± 13,9	226,9 ± 9,4
RS (1)	Venla. (4)	4,1 ± 0,8	15,1 ± 1,0	20,4	22,6 ± 2,8	197,6 ± 11,5	220,2 ± 12,6
Véhicule	Alpraz.(0,25)	<b>7,8 ± 1,3<sup>^^</sup></b>	13,5 ± 0,8	<b>34,8<sup>^^^</sup></b>	<b>84,7 ± 6,1<sup>^^^</sup></b>	<b>126,2 ± 10,9<sup>^^^</sup></b>	210,9 ± 7,8

Effets de l'administration du RS 10-2221 (i.p. 45 min. pré-test) et de la venlafaxine (i.p. 30 min. pré-test), dans l'EPM, ( $n = 10$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyennes ± ESM et pourcentage d'entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras (% Ent. Ouv/Tot). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à deux facteurs). Un test *t* de Student est utilisé pour l'analyse statistique du groupe alprazolam comparé au groupe contrôle : <sup>^^^</sup> ( $p < 0,001$ ), <sup>^^</sup> ( $p < 0,01$ ).

## 6.13 DISCUSSION

Notre étude fut entreprise pour déterminer si l'association d'agonistes ou d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> avec la paroxétine ou la venlafaxine pouvait agir en synergie pour augmenter les effets anxiolytiques de ces deux produits. La co-administration de ligands des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> avec la paroxétine ou la venlafaxine n'a pas modifié l'activité motrice spontanée des souris à l'exception de l'association de l'antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, le RS 10-2221 (1 mg/kg) avec la paroxétine (2 mg/kg), qui a diminué significativement l'activité des souris comme d'ailleurs l'association du BW 723C86 (0,25 mg/kg) et de la venlafaxine (1 mg/kg). Les raisons de ces effets demeurent obscures, car les agonistes 5-HT<sub>2B</sub> et les antagonistes 5-HT<sub>2C</sub> n'ont pas modifié l'activité locomotrice seuls. D'autre part, les agonistes 5-HT<sub>2C</sub> réduisent l'activité locomotrice quand ils sont administrés seuls (Nic Dhonnchadha *et al.*, 2003) et une étude antérieure a mis en évidence une augmentation de l'activité locomotrice de la paroxétine après co-administration avec le RO 60-0175 (Clenet *et al.*, 2001).

La co-administration d'agonistes 5-HT<sub>2</sub> avec la paroxétine dans le FPT a mis en évidence une potentialisation par le DOI (un agoniste 5-HT<sub>2A</sub>) des effets de la paroxétine dans ce modèle, mais statistiquement non significative, cependant le RO 60-0175 (un agoniste 5-HT<sub>2C</sub>) a augmenté la réponse de la paroxétine à la seule dose de 1 mg/kg et en association avec la dose la plus faible de paroxétine (0,25 mg/kg). Cependant, le BW 723C86 (un agoniste 5-HT<sub>2B</sub>) a potentialisé d'une manière significative les effets de la paroxétine aux deux doses utilisées.

Le RO 60-0175 à 1 mg/kg peut occuper les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, en effet il a été récemment mis en évidence qu'il possédait une affinité pour ce récepteur ( $pK_i = 9.3$ ) et l'on pense maintenant qu'il agit comme agoniste non sélectif du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> (Damjanoska *et al.*, 2003). Cette activation en conjonction avec la plus faible dose de paroxétine peut conduire à une augmentation de la 5-HT synaptique qui, par le biais des autorécepteurs, va diminuer la libération de 5-HT et ainsi diminuer les concentrations de 5-HT. La neurotransmission dopaminergique peut être également impliquée car différentes études ont montré l'influence opposée des ligands 5-HT<sub>2C</sub> sur le taux de décharge de la dopamine (Di Matteo *et al.*, 2003) en fonction de la région cérébrale examinée.

Les mécanismes impliqués dans les effets synergiques du BW 723C86 et du RO 6-0175 en association avec la paroxétine ne sont pas les mêmes que ceux de l'association avec la venlafaxine car l'un et l'autre n'ont pas modifié la réponse de la venlafaxine, alors que le DOI augmente significativement les effets de la venlafaxine. Il se peut que les doses utilisées de

venlafaxine aient été trop faibles pour induire en association avec le BW 723C86 et le RO 60-0175 une libération synaptique de 5-HT, adéquate pour produire un effet anxiolytique ou que les doses des agonistes 5-HT<sub>2</sub> employées aient induit des effets inhibiteurs via la stimulation des auto-récepteurs. Seul un co-traitement avec le DOI a induit une action anti-punition ; cependant les effets étaient plus grands avec des doses plus faibles de venlafaxine. Différents systèmes de neurotransmetteurs peuvent être impliqués aux doses utilisées, notamment NA and 5-HT. Des études plus élaborées de liaison en association avec des études de microdialyse pourraient nous renseigner plus avant.

Dans l'EPM, ni la co-administration d'agonistes 5-HT<sub>2</sub> ni celle d'antagonistes n'ont modifié les profils des doses inactives de paroxétine ou de venlafaxine. La co-administration de SR 46349B et de paroxétine a eu tendance à modifier les activités exploratrice des souris, alors que le SB 206553 a soit augmenté (0,1 mg/kg), soit réduit (1 mg/kg), le profil anxiolytique de la paroxétine, d'une manière non significative, les raisons en sont difficiles à expliquer. Le co-traitement avec les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> a une faible tendance à augmenter les effets de la venlafaxine. Peut-être de plus fortes doses sont elles nécessaires pour observer un effet anxiolytique potentiel des ADs dans ce modèle; il a été démontré chez l'Homme que pour certains troubles anxieux, il est nécessaire d'utiliser de plus fortes doses que dans le traitement de la dépression.

En conclusion, ces résultats démontrent que l'agonisme des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> peut augmenter les propriétés anxiolytiques de la venlafaxine et au niveau 5-HT<sub>2B</sub> ceux de la paroxétine, dans le FPT. Il peut ainsi être suggéré que les agonistes 5-HT<sub>2</sub> ont la capacité de potentialiser les effets anxiolytiques de ces médicaments et que de telles associations peuvent se révéler bénéfiques dans le développement de nouvelles associations, c'est à dire IRSSs ou SNRIs avec des agonistes 5-HT<sub>2A/2B</sub>.

**Etude 6:** Etude des structures cérébrales impliqués dans l'effet anxiolytique du DOI dans deux trois modèles animaux chez la Souris.

## 7 OBJECTIFS DE 'LETUDE 6

Les méthodologies utilisées pour étudier des agents anxiolytiques sont basées sur des procédures de conditionnement (FPT) ainsi que sur des facteurs stressant non douloureux tel l'EPM qui explore des conduites aversives. Bien que les manifestations psychologiques et physiologiques de l'anxiété aient été étudiées d'une manière extensive *via* ces modèles, les mécanismes biochimiques sous tendant la pathologie ne sont pas clairement compris. Plusieurs études ont montré que les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique centraux peuvent être activés par une variété de stress, tels que le choc électrique, l'exposition à la nouveauté et la peur conditionnée (Inoue *et al.*, 1993; Ge *et al.*, 1997; Konstandi *et al.*, 2000; Pozzi *et al.*, 2002; Miura *et al.*, 2002). Aussi la question se pose de savoir si les modèles utilisés tout au cours de mon travail de thèse produisent des changements des concentrations de neurotransmetteurs au niveau central. Cette étude a été conçue pour rechercher les conséquences neurochimiques de l'exposition à une situation aversive en utilisant le FPT et l'EPM. Dans ce but, les concentrations de NA, de DA et de 5-HT ont été évaluées dans différentes régions du cerveau avant et après exposition au stress. Le métabolite de la DA, l'HVA et le 5-HIAA, un métabolite de la 5-HT furent dosés dans le but de déterminer l'activité aminergique dans les aires étudiées. Le « *turnover* » des amines biogènes fut utilisé comme un index de l'activité de l'activité des amines biogènes dans la région considérée, l'hippocampe, l'hypothalamus, le striatum et le cortex, qui sont connues comme ayant un rôle dans la régulation de la réponse au stress (Chrousos et Gold, 1992; Johnson *et al.*, 1992; Sanders *et al.*, 2003).

Le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> est présente une forte densité dans quelques couches du cortex, est largement distribué dans le cerveau notamment dans l'hippocampe, l'amygdale, le striatum, l'hypothalamus et le cervelet (Hamada *et al.*, 1998; Jakab et Goldman-Rakic, 1998; Cornea-Hébert *et al.*, 1999; Xu et Pandey, 2000; Doherty et Pickel, 2000; Griffiths et Lovick, 2002; Nocjar *et al.*, 2002; Geurts *et al.*, 2002), où il existe essentiellement au niveau postsynaptique. Toutes ces aires sont impliquées dans l'anxiété (Charney et Deutch, 1996; Lang *et al.*, 1998). Bien que la transmission sérotoninergique centrale soit modifiée pendant le stress (Chaouloff *et al.*, 1999) et que le stress et les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> semblent importants dans l'étiologie des troubles psychiatriques (Graeff *et al.*, 1996; 1997; Nic Dhonnchadha *et al.*, 2003), des études relatives aux effets du stress sur les récepteurs 5-HT et/ ou aux comportements médiés par la 5-HT n'en sont pas nombreuses et les résultats ne sont pas clairs. Il a été montré que les

stresseurs chroniques et aigus diminuent l'activité des systèmes 5-HT<sub>2</sub> et augmentent la sensibilité des récepteurs (Hawkins *et al.*, 2002). Parmi ces résultats associant le stress à une diminution de l'activité 5-HT<sub>2</sub>, il y a des preuves de l'augmentation des concentrations d'ACTH (Kuroda *et al.*, 1992). Des facteurs stressants comme les chocs inévitables ou le stress social chronique, augmente le nombre des sites de fixation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans le cortex (Torda *et al.*, 1988; McKittrick *et al.*, 1995). Cependant une réduction marquée de la densité des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> a été observée après des chocs plantaires (Ferretti *et al.*, 1995), ainsi qu'une augmentation de la sensibilité des animaux au DOI (Chaouloff *et al.*, 1994; Nankai *et al.*, 1995; Gorzalka *et al.*, 1998).

Le DOI induisant un effet anxiolytique dans l'EPM et le FPT *via* la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (Nic Dhonnchadha *et al.*, 2003), le comportement et les effets biochimiques du DOI ont été étudiés pour évaluer la relation entre la réponse comportementale et les variations des concentrations des amines biogènes et des métabolites induites par l'activation sélective des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> en utilisant la chromatographie haute performance (HPLC) (Dailly *et al.*, sousmis). Ces effets furent comparés à ceux des souris auxquelles on avait administré le solvant ou le DOI (1 mg/kg, i.p.).

## 7.1 EFFETS COMPORTEMENTAUX APRES ADMINISTRATION DU DOI OU DU VEHICULE

L'administration aiguë du DOI (1 mg/kg i.p.) a augmenté le nombre des passages punis acceptés par des souris dans le test de FPT et a également augmenté les indices d'anxiété mesurés dans l'EPM (le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts et le temps passé sur les bras ouverts) par rapport au groupe contrôle. L'administration d'alprazolam (0,25 mg/kg) a induit des effets de type anxiolytique dans les tests FPT et EPM.

**Table 26: Réponses comportementales des souris dans le FPT et EPM**

Traitement (mg/kg)	Passages Punis	Entrées Bras Ouverts	% Entrées Ouv/Tot	Temps passé dans les bras ouverts (s)
Véhicule	3,8 ± 0,37	1,45 ± 0,49	8,5 ± 2,6	12,5 ± 4,4
DOI 1	<b>7,3 ± 0,39***</b>	<b>5,33 ± 1,09**</b>	<b>23,0 ± 3,3**</b>	<b>39,1 ± 7,4**</b>
Alpraz. 0,25	<b>7,3 ± 0,58***</b>	<b>6,17 ± 1,33**</b>	<b>26,1 ± 4,3**</b>	<b>61,8 ± 17,3**</b>

Effets de l'administration aiguë du véhicule, du DOI ou de l'alprazolam (i.p. 30 min. pré-test), sur les réponses comportementale des souris dans le FPT ou EPM. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± ESM ou de pourcentage des entrées dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les bras ( $n = 12$ ). Un test  $t$  de Student est utilisé pour l'analyse statistique pour comparer les groupes traités et le groupe contrôle: \*\* ( $p < 0,01$ ), \*\*\* ( $p < 0,001$ )

## 7.2 CONCENTRATIONS DES NEUROTRANSMETTEURS APRES TRAITEMENT, DANS LE FPT OU EPM

L'administration de véhicule ou de DOI (1 mg/kg) par voie i.p. aux souris n'ont pas modifiés les concentrations de NA; 5-HT, DA, 5-HIAA et HVA dans tous les régions du cerveau examinées (Table). Les concentration des neurotransmetteurs dans les régions examinées chez des souris exposée au FPT ou EPM suite à l'administration de véhicule ou DOI (1 mg/kg) n'ont pas changées (Tableaux 27 à 29).

**Tableau 27: Concentration des neurotransmetteurs dans des régions cérébrales chez des souris traitées avec du véhicule ou du DOI**

Traitement (mg/kg)	Régions	NA	5-HT	DA	5-HIAA	HVA
Véhicule	HIPP	630,9 ± 226,0	1431,1 ± 574,4	54,8 ± 13,4	556,5 ± 183,7	ND
DOI 1	HIPP	754,0 ± 164,0	1885,9 ± 383,2	75,2 ± 29,1	635,9 ± 132,7	ND
Véhicule	HYT	1802,3 ± 271,9	1827,9 ± 286,2	670,8 ± 141,4	518,1 ± 67,2	208,4 ± 73,6
DOI 1	HYT	1428,9 ± 140,8	1565,8 ± 149,3	442,0 ± 49,5	356,8 ± 32,3	107,8 ± 5,8
Véhicule	STR	418,7 ± 226,5	840,5 ± 55,5	14033,5 ± 1360,9	282,3 ± 18,2	2004,1 ± 254,0
DOI 1	STR	1129,5 ± 724,6	1175,3 ± 85,7	12723,5 ± 919,2	360,6 ± 23,5	1550,5 ± 131,9
Véhicule	CX	165,9 ± 18,3	630,4 ± 33,3	631,8 ± 48,0	76,1 ± 4,82	100,7 ± 8,5
DOI 1	CX	189,3 ± 11,0	647,3 ± 26,9	594,6 ± 39,3	74,6 ± 2,0	93,2 ± 9,1

Effets de l'administration du véhicule (i.p. 30 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test) sur les concentrations des neurotransmetteurs ( $n = 12$ ). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± ESM (ng/g). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (test  $t$  de Student).

**Tableau 28: Concentration des neurotransmetteurs dans des régions cérébrales chez des souris traitées avec du véhicule ou du DOI, ayant subi un FPT**

Traitement (mg/kg)	Régions	NA	5-HT	DA	5-HIAA	HVA
Véhicule	HIPP	799,3 ± 201,9	1681,6 ± 450,5	65,6 ± 35,0	616,4 ± 164,1	ND
DOI 1	HIPP	822,6 ± 260,8	1907,8 ± 717,9	65,9 ± 50,1	610,9 ± 238,5	ND
Véhicule	HYT	2370,5 ± 436,3	2434,7 ± 445,7	659,7 ± 123,6	633,9 ± 111,0	225,0 ± 41,6
DOI 1	HYT	1423,6 ± 151,3	1525,8 ± 214,7	483,5 ± 46,2	341,3 ± 40,4	120,3 ± 16,1
Véhicule	STR	893,0 ± 570,8	1158,7 ± 103,9	17016,8 ± 1852,1	382,4 ± 60,7	2115,4 ± 336,4
DOI 1	STR	302,8 ± 40,0	1071,1 ± 90,0	15389,5 ± 1210,5	325,9 ± 22,3	1761,7 ± 171,2
Véhicule	CX	188,8 ± 20,1	605,7 ± 43,0	629,4 ± 63,4	82,8 ± 9,4	99,8 ± 12,5
DOI 1	CX	195,3 ± 17,5	663,5 ± 68,1	671,6 ± 80,2	140,5 ± 69,5	111,0 ± 12,4

Effets de l'administration du véhicule (i.p. 30 min. pré-test) et du DOI (i.p. 30 min. pré-test) sur les concentrations des neurotransmetteurs ( $n = 12$ ). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± ESM (ng/g). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (test  $t$  de Student).

**Tableau 29: Concentration des neurotransmetteurs dans des régions cérébrales chez des souris traitées avec du véhicule ou du DOI ayant subi un EPM**

Traitement (mg/kg)	Régions	NA	5-HT	DA	5-HIAA	HVA
Véhicule	HIPP	622,9 ± 160,6	989,6 ± 450,5	277,0 ± 139,7	460,5 ± 153,3	ND
DOI 1	HIPP	803,4 ± 282,2	1576,1 ± 612,9	193,6	521,3 ± 188,5	ND
Véhicule	HYT	1704,5 ± 343,8	1793,4 ± 409,7	602,1 ± 127,2	518,5 ± 124,6	217,8 ± 55,2
DOI 1	HYT	1682,5 ± 208,7	1817,0 ± 234,8	539,8 ± 58,0	438,0 ± 46,1	155,6 ± 21,0
Véhicule	STR	443,1 ± 93,0	2587,1 ± 1315,8	13899,4 ± 1690,9	351,4 ± 46,2	2095,1 ± 296,7
DOI 1	STR	678,1 ± 300,7	1075,0 ± 117,3	13559,6 ± 1119,1	670,5 ± 283,9	1728,1 ± 166,4
Véhicule	CX	160,2 ± 17,5	638,3 ± 30,7	718,0 ± 74,7	77,3 ± 8,1	126,1 ± 19,2
DOI 1	CX	206,6 ± 9,2	672,8 ± 28,8	665,3 ± 58,1	74,0 ± 5,1	89,8 ± 6,7

Effets de l'administration de véhicule (i.p. 30 min. pré-test) et de DOI (i.p. 30 min. pré-test) sur les concentrations des neurotransmetteurs ( $n = 12$ ). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± ESM (ng/g). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (test  $t$  de Student).

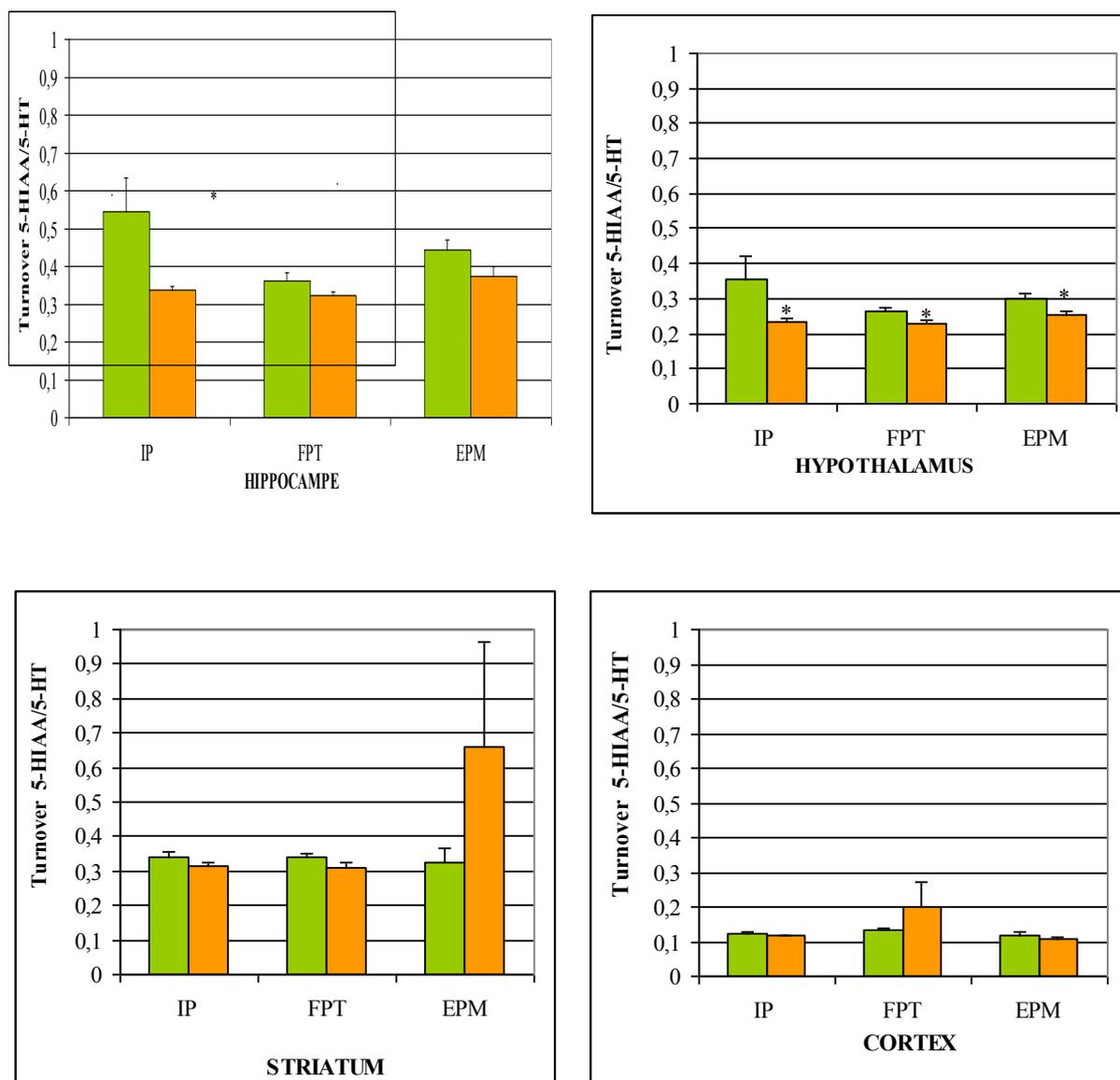
### 7.3 TURNOVER AMINERGIQUE POST DE L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT DANS LE FPT OU EPM

L'administration i.p. du DOI (1 mg/kg) suite à un test de FPT ou EPM n'a pas changé le turnover DAergique *i.e.* le *ratio* HVA/DA (Table) par rapport au groupe contrôle approprié. Des effets significatives sur le turnover 5-HTergique *i.e.* le *ratio* 5-HIAA/5-HT a été observé (Fig. a, b, c, d). Une ANOVA à un facteur, a montré un effet significatif sur le « turnover » de 5-HT dans l'hippocampe [ $F_{(5, 71)} = 4,701$ ;  $p < 0,01$ ] et l'hypothalamus [ $F_{(5, 71)} = 2,840$ ;  $p < 0,05$ ]. Des analyses *post-hoc* ont montré une réduction du « turnover » 5-HTergique chez les souris qui ont reçu du DOI ou qui ont été exposés au test de FPT ou EPM suite à l'administration de DOI, par rapport au groupe contrôle qui n'a reçu que du véhicule (Fig. a et b). Une différence a été également notée dans l'hippocampe entre le groupe ayant reçu le véhicule et le groupe ayant reçu le véhicule suite à un test FPT (véhicule injection + FPT).

**Tableau 30: Turnover DAergique suite à l'administration du traitement, de FPT ou d'EPM**

Traitement (mg/kg)	Régions	Administration IP	Post-FPT	Post-EPM
Véhicule	HIPP	ND	ND	ND
DOI 1	HIPP	ND	ND	ND
Véhicule	HYT	0,36 ± 0,12	0,34 ± 0,04	0,38 ± 0,05
DOI 1	HYT	0,28 ± 0,03	0,24 ± 0,02	0,28 ± 0,02
Véhicule	STR	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,15 ± 0,01
DOI 1	STR	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01
Véhicule	CX	0,16 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,18 ± 0,02
DOI 1	CX	0,16 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,14 ± 0,02

Effets de l'administration du véhicule (i.p. 30 min. pré-test) et de DOI (i.p. 30 min. pré-test) sur le turnover DAergique *i.e.* le *ratio* HVA/DA ( $n = 12$ ). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± ESM (ng/g). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (ANOVA à un facteur).



**Figure 74.** Effets de l'administration aiguë de véhicule (i.p. 30 min. pré-test) et DOI (i.p. 30 min. pré-test) sur le turnover 5-HTergique *i.e.* le ratio 5-HIAA/5-HT. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  ESM (ng/g). L'analyse statistique a été réalisée par une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett par rapport au groupe contrôle véhicule i.p. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  et \*\*\*  $p < 0,001$ .

## 7.4 DISCUSSION

Le stress aigu influence l'homéostasie des animaux et modifie les concentrations des monoamines. Nous avons étudié les conséquences neurochimiques des facteurs stressants aversifs du FPT et de l'EPM, deux modèles animaux d'anxiété, dans plusieurs aires cérébrales de la Souris. Toutes les concentrations des neurotransmetteurs demeurent inchangées après le FPT ou l'EPM dans les quatre aires du cerveau examinées. Ces résultats biochimiques mettent en évidence que la situation aversive du FPT induit une diminution du turnover de la 5-HT dans l'hippocampe des animaux traités par le solvant sans modifier les concentrations de 5-HT et de 5-HIAA, en comparaison avec ce qui est observé chez les souris qui n'ont subi aucun test. Aucun effets ne fut observé dans les autre régions cérébrales étudiées, c'est à dire l'hypothalamus, le striatum et le cortex. Toutes les concentrations des groupes contrôle post-FPT ou post-EPM furent comparables aux concentrations des animaux témoins. Ainsi l'exposition des animaux au FPT réduit l'activité sérotonergique dans l'hippocampe.

L'administration intrapéritonéale de DOI (1 mg/kg) induit des réponses comportementales dues à la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, c'est à dire les effets anti-punition dans le FPT et une diminution de l'anxiété dans l'EPM tel qu'il a été montré dans une étude précédente (Nic Dhonnchadha *et al.*, 2003). Cependant toutes les concentrations de neurotransmetteurs demeurent inchangées dans les différentes parties du cerveau analysées. Gaggi *et al.*, 1997 ont étudié les effets du DOI sur les concentrations de neurotransmetteurs dans des aires distinctes du cerveau de rats: l'hypothalamus, l'hippocampe, le tronc cérébral (le pons et le bulbe rachidien), striatum, cortex fronto-pariétal et une partie du tissu restant (consistant essentiellement du cerveau moyen). L'administration de DOI (s.c. 0,5, 1 et 2 mg/kg 40 min.) n'a pas induit d'effets substantiels sur les concentrations de NA, de 5-HT et de 5-HIAA. Le DOI augmente significativement le contenu de DA dans le cerveau moyen, ainsi que l'HVA dans le striatum, et la DOPAC dans le cerveau moyen et le thalamus, montrant ainsi que le DOI augmente le turnover de la DA.

D'autre part, dans cette étude, l'administration de DOI a sensiblement réduit le rapport 5-HIAA/5-HT, chez les animaux post-FPT et post-EPM en comparaison aux animaux témoins, et ce dans l'hypothalamus et dans l'hippocampe, suggérant une inhibition du turnover de la 5-HT. Ceci démontre que le DOI intensifie la réduction de l'activité 5-HT induite par les deux modèles et suggère qu'une réduction de l'activité sérotoninergique dans l'hippocampe et dans une moindre mesure dans l'hypothalamus est impliquée dans les effets anxiolytiques du DOI.

Une augmentation du turnover de la 5-HT a été observée en post-EPM après l'administration de DOI dans le striatum, mais d'une manière non significative. Ainsi cette structure peut être impliquée dans le type de peur induite dans l'EPM; ceci est en accord avec le fait que la 5-HT inhibe les peurs non conditionnées à travers des actions sur la dPAG (Graeff, 2002). Cependant, l'hippocampe est impliqué dans l'action anxiolytique du DOI dans les deux modèles.

La diminution de l'activité sérotoninergique observée dans cette étude est compatible avec le "see saw modèle" d'anxiété suggéré par Stein et Stahl (2000) où la fonction sérotoninergique est élevée dans les troubles anxieux. Différents modèles animaux montrent qu'une diminution de l'activité sérotoninergique est associée avec l'évitement; il a été ainsi suggéré que la 5-HT facilite l'inhibition de l'évitement ou augmente les effets supprimeurs de la punition (Graeff, 2002).

## DISCUSSION GÉNÉRALE

### I *Exploration des effets médiés par les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans les trois modèles étudiés*

Le principal objectif de ma thèse était l'éclaircissement du rôle du système sérotoninergique dans trois modèles animaux de l'anxiété chez la Souris, le FPT, le L/D et l'EPM, avec une attention toute particulière pour les sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Ces modèles représentent d'une part un moyen d'évaluer de nouveaux anxiolytiques potentiels ou permettent également d'explorer des théories concernant l'étiologie de l'anxiété. La plupart des modèles animaux utilisés actuellement permettent de telles études. Ils induisent chez l'animal grâce à l'utilisation de diverses conditions stressantes, certains symptômes qui sont interprétés comme étant proches d'une certaine forme d'anxiété. Cependant, la principale limite de ces modèles est qu'ils ne reflètent que faiblement les mécanismes impliqués chez l'Homme.

L'intérêt de mon sujet de recherche fut éclairé par des résultats préliminaires. J'ai commencé par examiner l'implication possible des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans l'effet anxiolytique de la paroxétine, une substance cliniquement active. Le résultat le plus intéressant de cette étude fut la capacité d'un métabolite de la buspirone, le 1-PP un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$  noradrénergiques possédant également une faible affinité pour le sous type de récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (Mennini *et al.*, 1987; De Vry *et al.*, 1991) d'antagoniser les effets anti-punition de la paroxétine (8 et 16 mg/kg) dans le FPT. Le site d'action de cet antagonisme par le 1-PP n'est pas clairement déterminé, cependant le 1-PP peut inhiber le taux de décharge des neurones du raphé via l'activation des autorécepteurs. Ces derniers réduiraient à leur tour la libération de sérotonine inhibant donc l'effet de la paroxétine. D'autre part, le 1-PP peut supprimer la décharge des récepteurs post synaptiques 5-HT<sub>1A</sub> situés dans le cortex médian préfrontal, diminuant également la libération de la 5-HT (Hensler, 2003). Cependant, le 1-PP n'étant pas par nature sélectif d'un type de récepteur, l'implication des récepteurs  $\alpha_2$  noradrénergique et des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ne peut être exclue. De même, la faible potentialisation observée entre la buspirone et la paroxétine associée avec des résultats pré-cliniques ambigus, avec des ligands plus sélectifs pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (Rodgers *et al.*, 1997; Cao et Rodgers, 1997; Haller *et al.*, 2000), de pauvres résultats cliniques (Van Vliet *et al.*, 1997; Laakman *et al.*, 1998; Lader et Scotto, 1998) et un grand nombre de malades non

répondeurs à un traitement par la buspirone (Van Vliet *et al.*, 1997), nous ont dissuadé d'étudier et d'analyser plus avant le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>.

Suite à cette étude, deux antipsychotiques, la cyamémazine et la clozapine, dont on pensait qu'ils possédaient des propriétés de type anxiolytique ont été testés dans nos trois modèles animaux. Les deux molécules n'ont montré qu'une faible activité de type anxiolytique dans le L/D après une administration aiguë, effet sans doute dû à un antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Ce modèle serait en effet sensible aux substances agissant sur le récepteur 5-HT<sub>3</sub> (à doses très faibles) et non sensible aux substances agissant sur le récepteur 5-HT<sub>2</sub> (Costall et Naylor, 1992; Costall *et al.*, 1993; Greenshaw *et al.*, 1993; Roca *et al.*, 1995; Artaiz *et al.*, 1995). Les études cliniques impliquant des antagonistes du récepteur 5-HT<sub>3</sub> dans le domaine des troubles anxieux se sont montrées plutôt décevantes (McMann *et al.*, 1997; Broocks *et al.*, 1998; Higgins et Kilpatrick, 1999; Olivier *et al.*, 2000; Gatch et Lal, 2001). Une étude récente du profil de liaison de la cyamémazine chez l'Homme révèle une affinité plus élevée pour les sous types de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> par rapport au récepteur 5-HT<sub>3</sub>,  $K_i=1.5$  nM, 11.8 nM et 2.9 microM respectivement (Hameg *et al.*, 2003), ce qui contraste avec son profil de liaison chez le Rat, le  $K_i$  étant de 4.9 nM et de 32.7 nM respectivement pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>3</sub> (Alvarez-Guerra *et al.*, 2000). Cette affinité plus élevée pour le sous type de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> par rapport au récepteur 5-HT<sub>3</sub> peut expliquer le profil anxiolytique de la cyamémazine observé chez l'Homme. L'existence d'une différence dans le profil de liaison de la molécule chez la Souris reste à déterminer mais pourrait expliquer les faibles résultats obtenus dans cette étude. Une récente étude a permis de montrer qu'à faibles doses la cyamémazine réduit fortement la libération basale et le métabolisme de la dopamine dans le striatum de Rat, ce qui peut jouer un rôle dans son effet bénéfique dans l'anxiété (Peinado *et al.*, 2003).

Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> furent donc choisis comme cible de notre recherche du fait, de leur localisation centrale dans des régions clé associées aux troubles anxieux et de l'affinité pour ces récepteurs de nombreux antidépresseurs cliniquement actifs et d'antipsychotiques. Nous avons également pris en compte des études pré-cliniques et cliniques montrant une activité des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans l'anxiolyse, bien que ces composés ne soient pas spécifiques de ces récepteurs (par exemple la ritansérine et la miansérine), alors que les agonistes du récepteur 5-HT<sub>2</sub>, spécialement le mCPP, induisent des effets anxiogènes et paniques chez l'animal et chez l'Homme. Les premières études impliquant les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans les modèles animaux de l'anxiété ont utilisé des molécules non sélectives avec lesquelles il n'est pas possible de faire la distinction entre les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-

HT<sub>2C</sub> avec les conséquences qui en découlent (Kennett, 1992; 1993, Kennett *et al.*, 1994; 1995; 1997; 1998; Griebel *et al.*, 1996; 1997). Le mCPP, le principal agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> utilisé comme outil pharmacologique dans les études animales et chez l'Homme, (Charney *et al.*, 1987; Kennett *et al.*, 1989; Griebel *et al.*, 1991; Kennett, 1993; Germaine *et al.*, 1994; Bilkei-Gorzó *et al.*, 1998) suggère l'implication d'une activité du sous type de récepteur 5-HT<sub>2C</sub> dans l'anxiété. Le mCPP possède également une affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> (Hoyer, 1988; Hamik et Peroutka, 1989).

Le mCPP se comporte comme agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>1B</sub>, comme antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>3</sub> (Callahan et Cunningham, 1994; Fiorella *et al.*, 1995) et se fixe sur le site de la recapture de la 5-HT (Baumann *et al.*, 1995, 2001). Les effets panicogènes et anxiogènes induit par le mCPP peuvent donc impliquer plusieurs récepteurs ce qui discrédite son rôle comme outil pour étudier le rôle des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans l'anxiété (Gatch, 2003).

Un regain d'intérêt pour l'étude des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> a été encouragé par le développement et la disponibilité de ligands plus sélectifs, possédant une affinité préférentielle pour un des trois sous types de cette famille de récepteurs (Forbes *et al.*, 1993; 1995; 1996; Nozulak *et al.*, 1995; Bromidge *et al.*, 1997; 1998; 2000; Bonhaus *et al.*, 1999; Andrés *et al.*, 2002; Bórsing *et al.*, 2002; Ennis *et al.*, 2003).

L'absence d'affinité de ces nouvelles molécules pour d'autres sous types de récepteurs peut servir de base d'étude pour améliorer l'index thérapeutique des anxiolytiques, comparé avec l'activation indifférenciée des IRSSs sur les récepteurs.

Beaucoup de ces nouveaux composés, antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> ou agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, ont été étudiés seulement dans des modèles animaux d'anxiété chez le Rat, indiquant une activité de type anxiolytique dans des modèles traditionnels tel que l'EPM, l'interaction sociale, le test de Geller-Seifter ou le test de Vogel.

Peu d'études ont été menées chez la Souris. Les modèles comportementaux chez le rongeur ont essentiellement été optimisés pour le Rat au cours du siècle dernier, cependant 99% des gènes de la Souris sont équivalents chez l'Homme et inversement (Tecott, 2003). Il existe un haut niveau d'homologie génomique et neuroanatomique entre la Souris et l'Homme qui permet l'utilisation de Souris pour éclairer les éléments fondamentaux de la régulation comportementale chez l'Homme. Il semble donc logique de tester ces nouveaux ligands dans des modèles de l'anxiété chez la Souris (Malakoff, 2000).

Des ligands sélectifs (DOI; BW 723C86; RO 60-0175; RS 10-2221; SB 206553 et SR 46349B) et non-sélectifs (mCPP, kétansérine, pirenpérone, déramciclane) ont été utilisés. Le déramciclane a été utilisé dans les études car il était à ce moment là inclus dans des essais de phase III pour le traitement de l'anxiété (Koks et Vasar, 2002). Il a été depuis abandonné pour manque d'efficacité chez l'Homme.

Mes résultats ont été plutôt surprenants car aucun des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> utilisés n'ont modifié les paramètres de l'anxiété dans nos trois modèles animaux, (exception faite de la kétansérine, de la pirenpérone et du déramciclane, mais le manque de sélectivité de ces molécules peut expliquer ces résultats) comparé aux résultats chez le Rat où habituellement le blocage des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et plus récemment des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> était associé avec un profil de type anxiolytique (Tableau 31).

**Tableau 31: Résumé des effets des ligands 5-HT<sub>2</sub> dans trois modèles de l'anxiété chez la Souris**

	Ligands	RP	FPT	L/D	EPM
Agonistes 5-HT <sub>2</sub>	DOI	5-HT <sub>2A</sub>	+	0	+
	BW 723C86	5-HT <sub>2B</sub>	+	0	+
	RO 60-0175	5-HT <sub>2B/2C</sub>	0	0	+
	mCPP	5-HT <sub>2B/2C</sub>	0	0	+
Antagonistes 5-HT <sub>2</sub>	SR 46349B	5-HT <sub>2A</sub>	0	0	0
	kétansérine	5-HT <sub>2A/2C</sub>	0	-	0
	RS 10-2221	5-HT <sub>2C</sub>	0	0	0
	SDZ SER082	5-HT <sub>2C/2B</sub>	0	0	0
	SB 206553	5-HT <sub>2B/2C</sub>	0	0	0
	déramciclane	5-HT <sub>2A</sub> ; $\delta$	-	0	+
	pirenpérone	5-HT <sub>2A/2C</sub> ; $\alpha$ 2	0	0	-
	clozapine	5-HT <sub>2A/2C</sub> ; 5-HT <sub>3</sub>	0	+	+
	cyamémazine	5-HT <sub>2A/2C</sub> ; 5-HT <sub>3</sub>	0	+	0

+ Effet de type anxiolytique; - Effet de type anxiogène; 0 Pas d'effet. RP = Profile de l'affinité des sous types de récepteurs.

Mes résultats ont démontré que ni les agonistes ni les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> n'ont modifié les effets comportementaux des souris dans le L/D, excepté le RO 60-0175 (un agoniste du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>) dont l'administration induit un léger effet sédatif, et la kétansérine qui montre un comportement de type anxiogène (un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub> non-spécifique). Des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> plus sélectifs n'induisant pas une telle réponse, d'autres mécanismes sont sans doute impliqués dans l'effet anxiogène de la kétansérine, par exemple une activité  $\alpha_2$  adrénergique. Pour ces raisons, ce modèle animal n'a pas été inclus dans le reste du travail de recherche. La littérature n'a pas fourni beaucoup d'informations quant à l'effet anxiolytique des ligands 5-HT<sub>2</sub> dans le L/D chez la Souris (Costall *et al.*, 1988; Fernandez-Guasti et Lopez-Rubalcava, 1990; Griebel *et al.*, 1997; Costall et Naylor, 1997). Costall et Naylor, (1997) ont suggéré que le test de la L/D chez la Souris était insensible aux ligands des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

Sánchez (1995) a décrit des effets de type anxiogène pour la ritansérine et des effets anxiolytiques pour le DOI dans ce modèle. La raison de cette différence de résultats peut être due à la séparation des souris de ses congénères après administration des molécules, mais il reste encore à vérifier que l'isolement de l'animal pendant 30 min peut modifier la réponse comportementale dans les modèles animaux de l'anxiété. Des études récentes ont démontré que des souris hébergées individuellement pendant une courte durée montraient des réponses néophobiques réduites résultant en une augmentation de l'exploration d'un nouvel environnement, suggérant un profil anxieux bas (Bartolomucci *et al.*, 2003). De même, l'isolement chez le Rat a atténué l'augmentation du rapport du "turnover" de la 5-HT provoqué par le stress et nouveauté. Il est vraisemblable que l'isolement réduit la synthèse de 5-HT et sa libération spontanée, sans modifier les concentrations apparentes de 5-HT et le rapport 5-HIAA/5-HT (Miura *et al.*, 2002), suggérant des modifications induites par l'isolement dans la fonction du système 5-HT pouvant aboutir à des données déconcertantes.

D'une manière similaire, l'administration aiguë d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> n'induit pas de comportement de type anxiolytique dans le FPT chez la Souris. Un effet anti-punition a été observé avec le DOI (un agoniste du récepteur 5-HT<sub>2A/2C</sub>) et le BW 723C86 (un agoniste du récepteur 5-HT<sub>2B</sub>). Le RO 60-0175 (un agoniste du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>) et le mCPP (un agoniste non sélectif du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>) n'a pas modifié le comportement des animaux sur ce modèle. Ceci suggérerait que la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2B</sub>, mais pas des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, puisse induire un effet de type anxiolytique dans le FPT.

De même, dans le test de l'EPM seule l'administration aiguë d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> produit une anxiolyse. Les effets sont plus accentués avec le DOI et le BW 723C86, et plus faibles pour le RO 60-0175 et le mCPP. Peu d'études ont rapporté un effet de type anxiolytique pour le RO 60-0175 dans des modèles traditionnels de l'anxiété (Kennett *et al.*, 2000). Il a été suggéré que les agonistes du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>, par exemple le RO 60-0175, puissent offrir certains avantages potentiels en thérapeutique dans des modèles animaux de TOC tel que le modèle d'induction de polydipsie chez le Rat (Wood *et al.*, 1993; Martin *et al.*, 1998). Il existe des preuves cliniques: les agonistes du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> induisent des symptômes de TOCs chez le volontaire sain (Zohar *et al.*, 1987; Hollander *et al.*, 1992) et les antagonistes exacerbent ces symptômes chez le sujet malade (Ramasubbu *et al.*, 2000; Khullar *et al.*, 2001). Des expériences récentes ont rendu évidente la présence d'un comportement de type compulsif chez des souris mutantes 5-HT<sub>2C</sub> KO, ce qui représenterait un unique modèle chez le rongeur du comportement compulsif retrouvé dans les TOCs (Chou-Green *et al.*, 2003).

Il a été rapporté récemment que le RO 60-0175 possédait des affinités comparables pour le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> humain recombiné (pK<sub>i</sub> = 9,3) et le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> (pK<sub>i</sub> = 9,0) avec une affinité plus faible pour le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (pK<sub>i</sub> = 7,5) (Cussac *et al.*, 2002). Le RO 60-0175 possède une puissance plus élevée pour le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> (pCE<sub>50</sub> = 8,6) par rapport au récepteur 5-HT<sub>2C</sub> (pCE<sub>50</sub> = 7,92) et au récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (pCE<sub>50</sub> = 6,78) (Vickers *et al.*, 2001). Le RO 60-0175 ne semble pas aussi sélectif que prévu et un effet agoniste 5-HT<sub>2B</sub> peut contribuer à son profil pharmacologique. D'autres récepteurs (non identifiés) pourraient également participer aux effets du RO 60-0175 (Damjanoska *et al.*, 2003) par des mécanismes indépendantes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

L'administration d'antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> n'a pas modifié le comportement des Souris, sauf le déramciclane, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et agoniste inverse du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> qui généralement augmente l'exploration. La signification et l'implication des propriétés d'agonistes inverses du déramciclane au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> demeurent inconnues. La clozapine possède cette même propriété, et augmente également l'activité exploratrice *per se* dans le test de l'EPM, mais seulement pour une dose.

Ces deux molécules possédant une affinité pour les récepteurs BZDs, l'implication de ces récepteurs dans les effets observés ne sont pas à exclure. Le déramciclane se lie aussi aux récepteurs sigma et il existe quelques preuves expérimentales suggérant que des ligands du récepteur sigma puissent avoir une activité anxiolytique ou anti-stress (Maurice *et al.*, 1999).

L'igmésine, un ligand du récepteur sigma a pu bloquer un stress induit par l'environnement (Urani *et al.*, 2002). D'autres études expérimentales ont montré que des ligands sigma sélectifs tel le Lu 28-179 sont des anxiolytiques puissants dans des modèles de l'anxiété chez les rongeurs (Sanchez *et al.*, 1997).

Les différences entre mes résultats et ceux observés dans des modèles analogues chez le Rat peuvent être expliquées par des réponses dissemblables au même stress chez ces deux espèces. Konstandi et collègues (2000) ont exposé des souris adultes de souche DBA/2J (âgées de 8 semaines) et des rats Wistar (âgés de 5 mois) à un test d'immobilisation forcée "*restraint stress*" (Harbuz et Lightman, 1989) et ont mesuré les concentrations des neurotransmetteurs dans différentes sous régions du cerveau après exposition au test. Les auteurs ont trouvé une tendance à la diminution des amines biogènes dans ces régions cérébrales chez les animaux exposés au stress. Il existe cependant, quelques différences entre les souris et les rats. La concentration de 5-HT est réduite dans l'hypothalamus de Rat alors qu'aucune modification n'est observée dans l'hypothalamus de Souris. Dans l'amygdale de Rat, les concentrations de la 5-HT sont diminuées du fait d'une augmentation du "*turnover*", tandis que les concentrations de 5-HT ne sont pas modifiées dans l'amygdale de Souris. L'activité sérotoninergique est fortement supprimée par le stress au niveau de l'hippocampe et du cortex dorsal chez le Rat, mais demeure inchangée dans ces mêmes régions cérébrales chez la Souris exposée au stress.

Bien que les animaux aient été exposés au même stress, des régions différentes sont impliquées dans la réponse à ce stress. Les mêmes observations peuvent être faites lors du stress induit par le test de l'EPM : ainsi, même si les épreuves subies sont identiques, les souris et les rats réagissent différemment selon les régions impliquées chez chaque espèce. De même, dans les études comparant le comportement de Souris, de Rat et de Cobaye dans le test de l'EPM, bien que ces animaux montrent tous clairement une aversion pour les bras ouverts, il existe des différences notables dans leur activité générale sur le labyrinthe (souris > rats >>> cobayes) qui influent sur l'effet des molécules administrées.

Des contradictions peuvent aussi exister dans la localisation cérébrale des différents sous types de récepteurs entre le Rat et la Souris, surtout dans le cas du récepteur 5-HT<sub>2B</sub>, étant donné l'importante polémique quant à son existence dans le SNC de Rat (Loric *et al.*, 1992; Duxon *et al.*, 1995; Choi *et al.*, 1996; Duxon *et al.*, 1997).

## II *Analyse des facteurs influencent les conditions expérimentales*

Avant d'analyser les régions spécifiques cérébrales impliquées dans les effets anxiolytiques aigus des agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans le FPT et le test de l'EPM, il convient de préciser le sous récepteur stimulé par le biais d'études d'antagonisme. Les agonistes employés, bien que sélectifs pour le sous type de récepteurs considéré, possèdent une affinité quasi identique pour les trois sous classes de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (Tableau 4), ces derniers pouvant donc être impliqués indifféremment dans la réponse anxiolytique observée. Par exemple, les études de discrimination chez le Rat utilisant le DOI ont montré une stimulation du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (Schreiber *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 1999), alors que chez la Souris il semble que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> soient impliqués (Smith *et al.*, 2003).

Les effets du DOI dans les deux modèles étudiés (EPM et FPT) semblent uniquement impliquer une modulation via la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, étant donné que ni les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (le RS 10-2221) ni des récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub> (le SB 206553) n'ont modifié sa réponse de type anxiolytique. Le flumazénil, un antagoniste des récepteurs BZDs n'a pu lui aussi altérer les effets du DOI, écartant la participation des récepteurs BZDs dans l'effet du DOI dans ces modèles. L'effet de type anxiolytique induit par l'administration aiguë de BW 723C86 dans le FPT a été bloqué par l'antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B/2C</sub>, le SB 206553, mais pas par les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (le SR 46349B) ou des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (le RS 10-2221). L'implication des récepteurs BZDs a été également exclue car le flumazénil n'a pu modifier l'effet anti-punition du BW 723C86.

Les effets anxiolytiques de l'agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, le BW 723C86 et du RO 60-0175, agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, initialement déterminés, n'ont pu être reproduits dans l'EPM. Ces effets étant faibles, comparé à l'amplitude de réponse du DOI ou des anxiolytiques classiques, le diazépam et l'alprazolam, il peut exister des difficultés quant à la réplique des récepteurs. Le même problème a été observé avec la cyamémazine (dont les effets étaient faibles dans l'EPM) lors des études d'interactions car le profil de type anxiolytique précédent n'a pu être reproduit.

Une revue de la littérature démontre que l'EPM est un des modèles les plus fréquemment utilisés dans l'anxiété. L'EPM est cependant sujet à une multitude de variantes (par exemple le test de l'EPM instable, le labyrinthe en forme de zéro et le labyrinthe en T) et de plus, il existe une multitude de paramètres mesurés. Ceci explique en partie les problèmes quant à la sensibilité du test et la reproductibilité des résultats obtenus avec les molécules anxiolytiques avérées ou potentielles, également observés dans les autres laboratoires. La figure ci dessous,

résume les variables probables (liées aux organismes ou aux procédures), qui, influenceraient le comportement des souris dans le test de l'EPM et pourrait en expliquer les variations dans les résultats d'un laboratoire à l'autre et les échecs à reproduire les résultats (Figure 75).

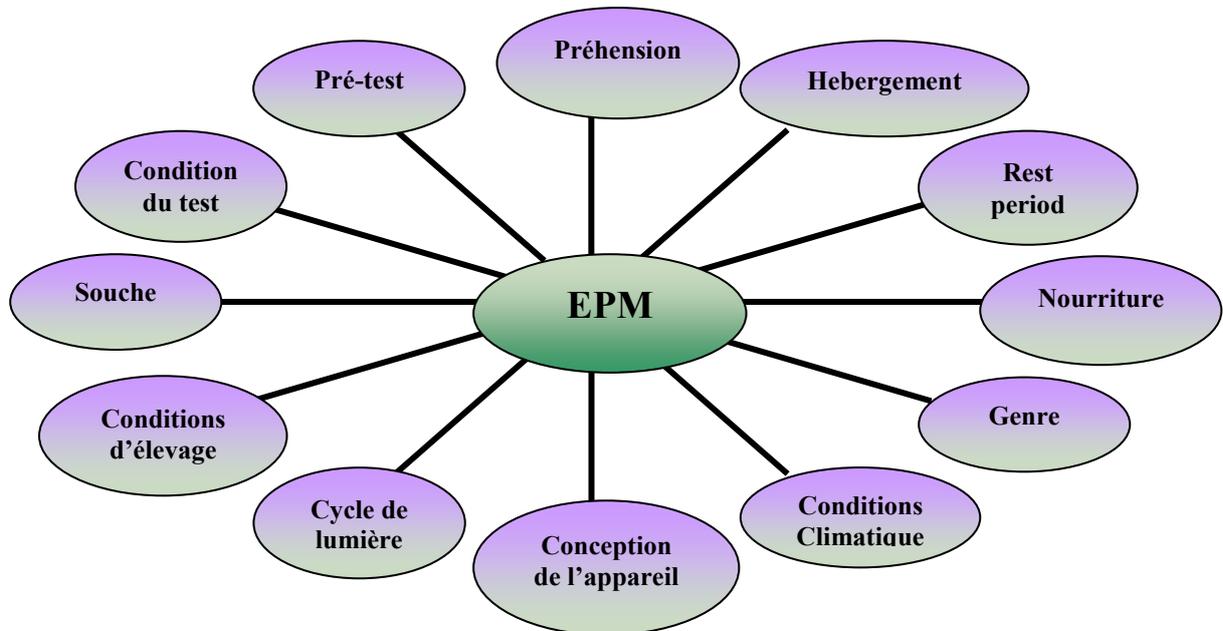


Figure 75 : Facteurs influençant la réponse comportementale des souris dans le test de l'EPM

L'intérêt récent visant à mettre en place la standardisation des tests a été motivé par des études exposant plusieurs génotypes de souris à différents stress et molécules régulant l'anxiété (Würbel, 2000). La standardisation représente une façon de garantir la reproductibilité des aspects qualitatifs et quantitatifs d'une mesure, ce qui aboutit, lors d'expérimentations complexes, à des résultats plus reproductibles ou interprétables entre les laboratoires et au sein d'un même laboratoire (Wahlsten, 1999).

La sensibilité aux variables extérieures du comportement de type anxiété a été récemment soulignée dans une étude qui tentait de contrôler tous les aspects environnementaux du laboratoire, les conditions d'élevages des animaux et le protocole expérimental (Crabbe *et al.*, 1999). Malgré leurs efforts pour harmoniser les conditions expérimentales induisant un comportement de type anxieux dans trois laboratoires séparés, (l'appareillage, les protocoles de test et beaucoup de variables environnementales étaient rigoureusement identiques), il y eu systématiquement des différences comportementales entre ces laboratoires.

De même, nous avons dans notre laboratoire noté que le niveau comportemental de base des souris varie d'une expérimentation à l'autre. De telles variations sont courantes lorsque différents groupes d'animaux sont utilisés même si une attention toute particulière est portée pour minimiser les différences dans les conditions expérimentales. Ceci suggère que l'EPM (par rapport au FPT) soit prédisposé aux modifications climatiques et environnementales, bien que toutes les études aient été effectuées dans les mêmes conditions expérimentales. Les raisons en demeurent, en grande partie, inconnues et indiquent que les souris exposées à ce test sont sensibles à des facteurs difficilement contrôlables (Griebel *et al.*, 1997). Une standardisation de l'environnement du laboratoire, par opposition aux situations de test ou aux composantes génétiques, sont, en réalité, impossibles (Wahlsten, 2001).

Les animaux de laboratoire sont des êtres vivants qui répondent à des procédures scientifiques ou à des variations dans les conditions d'élevage que nous ne pouvons pas évaluer. Ces variations peuvent, soit biaiser nos résultats expérimentaux, soit introduire un bruit de fond suffisant pour masquer des différences survenant à partir des expériences (Calatayud et Belzung, 2001; Roy *et al.*, 2001; Fernández-Teruel *et al.*, 2002b). De même, une homogénéité extrême ne peut être réalisée étant donné que des variations anatomiques individuelles, physiologiques, et comportementales existent déjà au sein d'une souche dans l'univers fermé d'un laboratoire donné, même si des efforts acharnés sont réalisés pour obtenir un environnement constant (Gärtner, 1990).

Dans l'organisation d'une expérience, il est important de consacrer un temps adéquat pour considérer ces facteurs de variations et tenter de développer des stratégies appropriées pour les traiter. C'est actuellement un domaine actif de recherche, plusieurs laboratoires examinant les facteurs de variabilité au sein d'un même lieu et les facteurs interindividuels qui peuvent influencer le comportement des souris dans l'EPM, par exemple les facteurs sociaux (Ferrari *et al.*, 1998). Les souris ont tendance à être hébergées en groupes du même genre, dans lesquels la structure sociale peut être très variable avec une hiérarchie sociale qui est habituellement obtenue et/ou maintenue à travers de constantes confrontations. De telles différences individuelles dans l'histoire sociale, l'état social et le stress psychosocial peuvent exercer une influence incontrôlée sur le comportement lié au labyrinthe en croix et sur la sensibilité des molécules administrées.

Les facteurs saisonniers pourraient également influencer la réponse comportementale de la Souris, des variations de l'activité locomotrice ayant été rapportées chez le Rat (Vetulani *et al.*, 1988). Les modifications climatiques peuvent influencer les effets de molécules anxiolytiques, même si les expériences sont réalisées au même moment de l'année. Nous

avons observés des modifications considérables en ce qui concerne le niveau comportementale de base des animaux contrôles sur une période de trois ans, avec un glissement important des valeurs témoins vers une diminution du temps passé dans les bras ouverts et une diminution des entrées, suggérant une anxiété plus accentuée dans le test de l'EPM, gênant par la suite la détermination d'un profil anxiogène.

Une étude récente a caractérisé l'architecture génétique du comportement émotif chez le Rat en dressant une carte des loci (sur le chromosome 5) qui influencent d'une manière spécifique la réponse à des stimuli induisant la peur (Férendez-Teruel *et al.*, 2002a). Les variations inter-individuelles dans ce gène ou son équivalent chez la Souris peuvent influencer la réponse comportementale dans un modèle de l'anxiété.

Les différences inter individuelles peuvent dépendre aussi de la sensibilité à la molécule étudiée par certaines souris dans un même groupe. Lors de mes expériences, certaines souris dans le même groupe étaient moins actives pour une dose identique de diazépam (1 mg/kg) ou de RO 60-0175 (1 mg/kg) par rapport aux autres animaux qui montraient alors un comportement exploratoire et un profil de type anxiolytique. Ces données suggéreraient une différence possible dans la sensibilité et la réactivité de certains lots de souris Swiss. Ho *et al.*, (2002) ont rapporté que des différences individuelles entre des rats males Wistar peuvent être détectées dans des tâches tels le test du labyrinthe en croix élevé. Les rats ont été initialement triés selon leur comportement dans le labyrinthe, sur la base du temps passé sur les bras ouverts, puis ont été divisés en deux sous-groupes selon leur fort ou faible niveau d'anxiété. Les auteurs ont alors utilisé cette sélection pour prédire la réponse pharmacologique dans d'autres tâches où des tests d'anxiété, d'aversion, ou de comportement de désespoir sont importants (test d'enfouissement où nage forcée). La sensibilité différente de certaines molécules a été examinée chez le Rat (De Sousa *et al.*, 1998) et ces auteurs ont montré que des différences individuelles dans la consommation orale de saccharose chez le Rat étaient prédictives de leur réactivité dans l'EPM.

Il est possible que des variations inter-individuelles dans certains comportements (par exemple l'activité locomotrice ou la consommation de saccharose) puissent prédire des différences individuelles dans un autre test (exploration dans l'EPM par exemple). Pour tester cette hypothèse il serait intéressant d'évaluer l'activité des souris dans une autre épreuve, avant de les attribuer à un groupe par exemple grâce à l'actimétrie, puis de sélectionner les individus répondeurs selon le critère activité faible ou élevée, rendant ainsi plus robuste le test d'anxiété chez la souche de souris Swiss utilisée.

### III Précision du rôle de chaque sous type de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>

Mes expérimentations ont confirmé l'implication du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> dans l'effet de type anxiolytique induit par le DOI dans le test de l'EPM et le FPT et du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> dans le profil anti-punition du BW 723C86 dans le FPT.

Il a été suggéré que pour l'étude des ligands des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, les résultats obtenus avec des tests basés sur des comportements spontanés sont peut être plus fiables que des tests basés sur des réponses conditionnées (Griebel, 1995; Rodgers *et al.*, 1995). Cela ne semble pourtant pas être le cas pour les modèles utilisés chez la Souris, car les résultats les plus probants ont été retrouvés sur le FPT par rapport à l'EPM et au test de L/D. De récentes études ont confirmé la validité du FPT chez la Souris comme modèle animal de l'anxiété et il est maintenant fréquemment employé pour l'étude des différents substrats neuronaux (Tatarczynska *et al.*, 2001; Griebel *et al.*, 2002; Wesolowska *et al.*, 2003).

Pour pouvoir continuer à valider et à comparer ces modèles animaux, j'ai voulu évaluer l'effet anxiolytique de deux classes différentes d'antidépresseurs utilisés en clinique; la paroxétine un IRSS et la venlafaxine un IRNS (Green 2003; Gutierrez *et al* 2003). L'anxiété et parfois les attaques de paniques survenant au début d'un traitement par des IRSSs semblent médiées par la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> au niveau de la voie sérotoninergique se projetant vers l'hippocampe et cortex limbique (Szabo et Blier, 2002). De plus, les effets antagonistes du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> augmenteraient l'effet antidépresseur et anxiolytique de nombreux autres antidépresseurs (Szabo et Blier, 2002). Il m'a donc semblé intéressant d'évaluer l'implication potentielle des sous type de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans l'anxiété pour ces deux molécules.

Les deux composés ont montré une activité anti-punition dans le FPT, aux doses de 0,5, 2 à 8 mg/kg pour la paroxétine et aux doses de 2 à 16 mg/kg pour la venlafaxine, alors que les deux molécules étaient inactives dans l'EPM. Seuls l'antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> a atténué les effets de la paroxétine dans le FPT indiquant la participation du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>. Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2B</sub> sont impliqués dans l'effet de type anxiolytique pour la venlafaxine car le SR 46349B et le SB 206553 ont antagonisé cette réponse alors que le RS 10-2221 (un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>) est resté sans effet.

Peu d'études d'interactions avec les antidépresseurs ont été effectuées à l'aide de modèles animaux de l'anxiété et le large spectre de leurs effets complique la découverte du rôle exact du système sérotoninergique quant à leur réponse comportementale.

Des études préliminaires rapportent un antagonisme de l'effet anti-punition de la paroxétine dans le FPT par le 1-PP, sans doute via un antagonisme des récepteurs  $\alpha_2$  et 5-HT<sub>2</sub>. La

stimulation d'adrénorécepteurs  $\alpha_2$  localisés sur des neurones sérotoninergiques inhibe la libération de 5-HT (Frankhuijzen *et al.*, 1988; Gobbi *et al.*, 1993; Numazawa *et al.*, 1995), ce qui résulterait en une réduction des effets de la paroxétine. Il a été suggéré que la noradrénaline pouvait également diminuer la capacité des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> à activer ces mêmes récepteurs par la stimulation de récepteurs  $\alpha_2$  postsynaptiques, en modifiant la conformation de la protéine du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (Matsumoto *et al.*, 1997). Il existerait également une interaction fonctionnelle entre les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> qui sont souvent localisés sur les mêmes neurones (Feng *et al.*, 2001; Cornea-Hébert *et al.*, 2002), cependant le mécanisme de cette interaction reste indéterminé. On ne sait toujours pas si la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> a une influence inhibitrice sur la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ou vice versa, voire même les deux (Darmani *et al.*, 1990; 1991; Krebs-Thomson et Geyer, 1998).

Le 1-PP pourrait donc atténuer l'effet anti-punition de la paroxétine via une stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et de façon indirecte via l'inhibition des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>. Un profil plus complet des mécanismes exacts impliqués dans l'effet anxiolytique des deux antidépresseurs nécessiterait des études d'interactions plus approfondies employant plusieurs antagonistes des autres sous types de récepteurs par exemple 5-HT<sub>1B/1D</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> et des bloqueurs du transporteur des monoamines avant d'établir des conclusions définitives au sujet du rôle des sous classes de récepteur 5-HT dans les effets thérapeutiques de ces deux ADs.

L'effet observé dans l'EPM était difficile à interpréter car l'activité comportementale de base des animaux témoins était faible, interdisant donc la détermination d'un effet anxiogène de la paroxétine. La venlafaxine semblait posséder un effet biphasique avec une tendance anxiolytique pour les faibles doses (0.25 à 1 mg/kg) et anxiogène pour les plus fortes doses (2 à 8 mg/kg), des effets opposés à ceux observés dans le FPT. Ceci peut indiquer une activation dose dépendante, soit du système sérotoninergique, soit du système noradrénergique.

Les études de potentialisation ont révélé la capacité d'une stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> à augmenter les effets de la paroxétine dans le FPT tandis que ni les agonistes ni les antagonistes n'ont modifié son profil dans l'EPM. L'effet anti-punition de la venlafaxine a été seulement potentialisé par le DOI, un agoniste du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, alors que la co-administration d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> était sans effet dans le test de l'EPM.

Ces résultats suggèrent un manque de sensibilité de l'EPM pour les ADs. Cependant, l'établissement de conditions de laboratoire dans lesquelles la paroxétine et la venlafaxine

seraient efficaces pourrait alors mener au développement de meilleures stratégies d'études et également permettre de prédire les facteurs qui affectent l'efficacité des IRSSs chez l'Homme. Des études utilisant d'autres ADs ainsi que des protocoles d'administrations chroniques doivent être mise en œuvre avant toutes conclusions. De plus, il serait intéressant de mener les mêmes études en utilisant le L/D, étant donné que des effets de types anxiolytiques ont été rapportés pour les ADs (Hascoët *et al.*, 2000) et que leurs effets étaient augmentés par l'administration d'irindalone, un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> dans ce modèle (Moine, 2002). Cela peut nous permettre d'avancer dans la compréhension des différences subtiles entre les types d'anxiété impliqués dans nos deux modèles d'exploration.

#### IV *Influence de la localisation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sur les effets comportementaux*

Mes résultats indiquent qu'une stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> induit un effet anxiolytique. Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> étant localisés au niveau post synaptique, l'effet de type anxiolytique serait dû à une augmentation de la 5-HT.

Dès 1969, Robichaud et Sledge, ont suggéré qu'un mécanisme tryptaminergique cérébral était impliqué dans la suppression des réponses induites par la punition. Plus tard, Wise *et al.* (1972) ont montré que les BZDs diminuaient le turnover de la 5-HT dans le mésencéphale chez le Rat, aux mêmes doses qui libèrent le comportement puni dans la procédure de Geller-Seifter (G-S). Des études similaires ont abouti à une première hypothèse quant au rôle de la 5-HT et selon Iversen (1984) cette anxiété serait en rapport avec une augmentation de l'activité sérotoninergique neuronale tandis que l'inhibition de ce système tendrait à la diminuer. La grande variabilité des réponses des substances sérotoninergiques dans les nombreux modèles animaux indique que cette première hypothèse était certainement trop simpliste, ce qui a conduit au développement de différentes théories quant au rôle de la sérotonine dans l'anxiété. Le succès des IRSSs dans les troubles anxieux étaye le lien entre faible taux de 5-HT et anxiété (Chope et Stahl, 2000) ce qui correspond aux résultats observés avec la paroxétine dans le FPT, les IRSSs augmentant les concentrations de 5-HT après une administration unique (Bel et Artigas, 1992; Fuller *et al.*, 1994; Hajos-Korcsok *et al.*, 2000; Felton *et al.*, 2003).

Une autre hypothèse (Deakin et Graeff, 1991; Graeff *et al.*, 1997; Graeff, 2002) suggère un double rôle de la 5-HT dans la médiation des différents types d'anxiété en facilitant ou

inhibant différentes sortes de peur dans diverses régions du cerveau (Deakin et Graeff, 1991,; Graeff *et al.*, 1996). Ceci pourrait expliquer les différents effets induits par la manipulation des récepteurs 5HT<sub>2</sub> en réponse à diverses sortes de peurs chez l'animal, par exemple le RO 60-0175 un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> affiche une activité de type anxiolytique dans l'EPM mais pas dans le FPT ou le test de la L/D.

Il a été suggéré que la 5-HT régularise les comportements punis en agissant au niveau des structures du cerveau antérieur telles que le système septo-hippocampique et l'amygdale, alors que l'inhibition de la peur non conditionnée passe par une action impliquant la DPAG. Cette théorie suggère que l'activation des NRD ascendants de la voie sérotoninergique, innervant l'amygdale et le cortex frontal, facilite des réponses de défense (c'est-à-dire conduite d'évitement inhibiteur) à des menaces potentielles ou éloignées dans le temps. Ces stratégies comportementales qui impliquent habituellement la mémoire et un apprentissage, représentent à ce titre une anxiété conditionnée et peuvent se rapprocher en terme clinique du TAG. Par ailleurs, l'activation de la voie sérotoninergique NRD-périventriculaire qui innerve la DPAG et qui représenterait un centre important de coordination pour les conduites de fuites et /ou d'agression, inhiberait les réactions de fuite innées face à un danger imminent, des réactions comportementales vraisemblablement en rapport avec le trouble panique (TP).

Ceci suggérerait que la DPAG est impliquée dans le type de peur créé par l'EPM ou par le L/D, alors que l'amygdale serait impliquée dans la peur provoquée par le FPT.

Pour tester cette hypothèse, un nouveau modèle animal d'anxiété, le labyrinthe en T élevé (ETM) a été développé. Ce modèle génère deux types de peurs chez le même Rat dans une seule session expérimentale: peur conditionnée mesurée par le temps de latence des animaux à passer du bras fermé vers les bras ouverts, et la peur non conditionnée mesurant le temps passé sur les bras ouverts avant un premier passage vers le bras fermé, les animaux étant placés préalablement, soit dans le bras fermé, soit dans les bras ouverts respectivement (Graeff *et al.*, 1993; Zangrossi et Graeff, 1997). Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> ne semblent pas participer à la peur non conditionnée, car ni l'agoniste DOI, ni l'antagoniste 5-HT<sub>2A</sub>, le SR 46349B, n'ont affecté les paramètres d'anxiété, par contre, le SR 46349B semble participer au phénomène de peur conditionnée alors que les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> ont été impliqués dans les deux types de peurs induits par l'ETM (Mora *et al.*, 1997). Cependant, lors d'une autre expérimentation, des effets de type anxiolytiques ont été retrouvés pour des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> (Graeff *et al.*, 1998). L'injection intra-DPAG de mCPP a provoqué dans ce test un effet anxiogène chez le Rat pour les paramètres impliquant une peur conditionnée (conduite d'évitement inhibiteur, augmentation de la latence à entrer dans le bras

fermé), et un effet de type anxiolytique pour la peur non conditionnée (temps passé sur les bras ouverts augmenté). L'agoniste 5-HT<sub>2A</sub>, le DOI, était inefficace pour antagoniser la peur conditionnée, mais a provoqué un effet de type anxiolytique dans la peur non conditionnée (Zanoveli *et al.*, 2003). Par conséquent, l'activation de ces deux sous-classes de récepteurs au niveau de la DPAG produit des effets variés selon le type de peur généré par le modèle animal.

Les études précédentes ont été menées chez le Rat, il existe des preuves expérimentales indiquant que la Souris possède un comportement distinct de celui des Rats dans le labyrinthe en T élevé (Graeff *et al.*, 1993; 1998; Viana *et al.*, 1994; Zangrossi et Graeff, 1997). Ainsi, il ne paraît pas être possible de séparer la peur conditionnée et la peur non conditionnée dans le labyrinthe en T élevé chez la Souris. Ces différences entre rats et souris ont été reliées à une domestication différente, les souris étant moins domestiquées que les rats de laboratoire et ayant tendance à exprimer un mode comportemental plus proche de celui des rats sauvages (Jardim *et al.*, 1999). Le rôle exact des sous classes de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans la double hypothèse sérotoninergique de l'anxiété dans ce modèle d'anxiété reste à être confirmé.

Le circuit neurophysiologique du système de défense pour les réactions d'anxiété non conditionnée paraît impliquer une voie différente de celle impliquée par les signaux de la peur conditionnée (Walker et Davis, 1997; Lang *et al.*, 1998). Il est maintenant reconnu que l'amygdale qui reçoit des inputs et des projections corticales et thalamiques de nombreuses régions apparentées au stress tel que le cortex frontal, l'hippocampe, les noyaux du tronc cérébral, les noyaux centraux gris et l'hypothalamus, joue un rôle essentiel dans la peur et l'anxiété (Davis, 1998; Ledoux, 1998).

L'amygdale est un site clé d'intégration et de régulation de l'anxiété et de la peur. Des perturbations dans l'activité de l'amygdale réduisent ou éliminent les réponses de peur ou d'anxiété liées à une menace non conditionnée (Blanchard et Blanchard, 1972) et interfèrent avec le développement et l'expression de la peur conditionnée (Hitchcock et Davis, 1986). La stimulation électrique de l'amygdale induit un comportement de type stress et des réactions autonomes alors que sa destruction, ou l'administration locale d'anxiolytiques dans cette région, entravent les réponses non conditionnées et dans certains cas, les réponses conditionnées (Davis, 1992; Davis *et al.*, 1994). De nombreuses études ont exploré comment des manipulations de l'activité des récepteurs 5-HT de l'amygdale altèrent le comportement apparenté à l'anxiété (Graeff, 1993; Griebel, 1995; Handley, 1995). L'administration de 5-HT directement dans l'amygdale a montré des effets anxiogènes dans le test des interactions sociales (Higgins *et al.*, 1991) et un modèle de punition (Hodges *et al.*, 1987). Des données

plus récentes indiquent que même dans l'amygdale, des noyaux différents peuvent avoir des rôles différents quant au stimulus conditionné (Killcross *et al.*, 1997) ou à la gestion des stimuli conditionnés versus inconditionnés (Davis, 1998; 2000; Fendt et Fanselow, 1999, Walker *et al.*, 2003).

La PAG du mésencéphale intègre des manifestations comportementales et neurovégétatives de réaction de défense. La PAG ventrale (VPAG) est la voie neuroanatomique de la peur induisant une immobilisation, alors que la PAG dorsale est une partie critique du circuit qui induit une conduite d'agression et de fuite (Fanselow *et al.*, 1995). La stimulation intra-crânienne de la DPAG chez l'animal provoque une brusque réaction de fuite, cette réponse comportementale est généralement considérée comme reflétant des sensations aiguës de peur ou d'anxiété inconditionnée (Jenck *et al.*, 1995). Ce modèle peut être relié aux troubles paniques chez l'Homme (Jenck *et al.*, 1998).

Les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> tels que la kétansérine, la trazodone et la spipérone, ou les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, le mCPP et le DOI, possèdent des effets anti-aversifs chez des rats entraînés à passer d'un côté à l'autre d'une "shuttle box" pour annuler la stimulation électrique de la DPAG, alors que d'autres antagonistes du récepteur 5-HT<sub>2</sub> (la ritansérine, la métergoline, la miansérine et la cyproheptadine) ont provoqué des effets pro-aversifs après administration systémique (Jenck *et al.*, 1989a, b; 1990). Pour le moment, ces derniers composés sont classés comme antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (maintenant 5-HT<sub>2A</sub>) alors que les premiers semblent plus sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>. Il a alors été suggéré que l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub> postsynaptiques ou le blocage des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> dans la DPAG inhibent l'aversion (Jenck *et al.*, 1990; Nogueira et Graeff, 1995) alors que le blocage des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> était pro-aversif. Des effets anti-aversifs ont été rapportés pour des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> plus spécifiques, par exemple le RO 60-0175, l'Org 12962, le RO 60-0332, alors que les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (par exemple le SB 200646A) semble être inactifs (Jenck *et al.*, 1998).

Cependant avec une administration systémique, il n'est pas possible de s'assurer si les molécules injectées agissent au niveau de la DPAG ou ailleurs dans le cerveau, dans des régions où la 5-HT facilite l'aversion (par exemple dans l'amygdale) (Deakin et Graeff, 1991; Graeff *et al.*, 1993; Hodges *et al.*, 1987). Il existe une contradiction apparente quant au rôle des différentes sous classes de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans les phénomènes aversifs selon que les substances sont administrées au niveau périphérique ou au niveau central. L'administration intra-DPAG de mCPP, qui stimulerait les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> d'une manière prédominante, a augmenté les réponses de fuite et de défense (Beckett *et al.*, 1992) alors que l'administration

locale d'un agoniste du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, le DOI, a induit un effet anti-aversif (Nogueira et Graeff, 1995).

D'autres parties du système limbique seraient impliquées dans la régulation des comportements émotifs. Une hypothèse propose que l'hippocampe influence les réactions de défense et de peur en détectant des stimuli aversifs et en agissant comme un système d'inhibition du comportement (Gray, 1982; Sanders *et al.*, 2003).

Le rôle des sous types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans la régulation des phénomènes aversifs dans les diverses régions cérébrales a été exploré pour quelques substances. Mais très peu d'études ont examiné les effets d'une injection intracérébrale de substances se liant sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans les modèles animaux de l'anxiété (Tableau 7).

L'administration de BW 723C86, un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, dans l'amygdale médiane a provoqué des effets anxiolytiques clairs mais pas lorsque cette injection eu lieu juste 0,5 mm au-dessus de cette même structure (Duxon *et al.*, 1995). Des injections d'agonistes des récepteurs, 5-HT<sub>2</sub>, l' $\alpha$ -méthyl-5-HT et le mCPP, dans l'amygdale médiane induisent également une augmentation claire bien que non significative de l'activité dans les bras ouverts (Duxon *et al.*, 1995). Ceci suggère qu'au moins sous certaines conditions, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans l'amygdale médiane peut induire un profil de type anxiolytique dans l'EPM (Duxon *et al.*, 1995). De même, des injections de BW 723C86 dans l'amygdale médiane augmentent significativement le temps des interactions sociales chez le Rat (SI test) (Duxon *et al.*, 1997). Par contre l'administration de BW 723C86 au niveau de l'amygdale médiane ne modifie pas la prise de boisson punie dans le test de conflit de Vogel (Duxon *et al.*, 1997). Il n'est pas clair de savoir si ces données indiquent ou non que les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dans l'amygdale médiane modulent certains types de peurs et non d'autres (par exemple l'évitement de chocs) (Duxon *et al.*, 1997).

Ces résultats montrent que des comportements tels l'anxiété ou la peur ne peuvent pas facilement être cartographiés à partir de substrats neuronaux spécifiques et donc à partir de manipulations spécifiques du cerveau (c'est-à-dire des lésions ou l'administration intracérébrale de substance). Les systèmes de neurotransmission cérébraux impliquent différentes structures jouant un rôle important dans beaucoup de comportements animaux. Des manipulations de ces systèmes modulent chaque type de comportement, plutôt qu'un état général qui correspond à un processus psychologique globale. Il faudrait donc associer des tests purement comportementaux à des manipulations cérébrales (microdialyse, lésion etc.)

pour obtenir des informations quant au rôle des systèmes neuronaux dans le contrôle du comportement.

A ces fins, nous avons décidé d'explorer les effets des tests comme facteur stressant sur les modifications des neurotransmetteurs cérébraux, les différents tests mesurant différents aspects de l'anxiété (Belzung et LePape, 1994; Rodgers, 1997; Rodgers *et al.*, 1997). Afin de valider les tests et de séparer les types de peur générés dans chaque modèle animal, des régions distinctes du cerveau ont été analysés après les tests pour obtenir une indication de l'effet des tests sur les concentrations en neurotransmetteurs. Nous avons également voulu examiner les effets des doses anxiolytiques de DOI dans chaque test. Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> influencent le système DAergique. Nous avons fait l'hypothèse que la DA puisse avoir un rôle dans l'effet de type anxiolytique du DOI dans ces tests. Beaucoup de références de la littérature suggèrent un rôle fonctionnel pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> dans le contrôle de la neurotransmission de la DA cérébrale (Doherty et Pickel., 2000; McMahon *et al.*, 2001). Des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont co-localisés avec des neurones dopaminergiques de la population cellulaire DA A10, donnant une base anatomique potentielle pour la modulation des neurones DA au niveau de l'AVT rostrale soit directement, grâce aux récepteurs localisés sur les cellules DA, soit indirectement, par leur localisation sur des neurones non dopaminergiques (Nocjar *et al.*, 2002). Bien que la recherche dans ce domaine soit controversée, les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> semblent activer la libération de dopamine, tandis que les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> semblent être inhibiteurs (Eriksson *et al.*, 1999; Lucas et Spampinato, 2000; Di Matteo *et al.*, 2000; 2001; 2002; Porrás *et al.*, 2002). Diverses études de microdialyse et de chromatographie ont démontré la capacité du DOI à augmenter les concentrations de DA chez le Rat (Gaggi *et al.*, 1997; Gobert et Millan, 1999; Millan *et al.*, 2000) sans affecter les concentrations de 5-HT.

Les structures cérébrales suivantes ont été examinées; l'hypothalamus, l'hippocampe, le striatum et le cortex. La technique de prélèvement étant à ses balbutiements dans notre laboratoire il n'a pas été possible de séparer d'autres régions distinctes tels l'amygdale ou le LC.

Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont abondamment présents dans le cortex frontal, le cortex cingulaire, le noyau accumbens, les tubercules olfactifs et le striatum (Pazos *et al.*, 1985; 1987; Roth *et al.*, 1987; 1998; Pompeiano *et al.*, 1994; Ward et Dorsa, 1996; Cornea-Hebert *et al.*, 1999; Van Oekelen *et al.*, 2003). Quelques noyaux du mésencéphale (*e.g.* le pont pedonculaire et le noyau du tegmentum laterodorsal) contiennent une très forte densité de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>

(Ikemoti *et al.*, 2000; Nocjar *et al.*, 2002), dans la PAG il existe une forte proportion de neurones GABAergiques exprimant des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (Griffiths et Lovick, 2002). Des densités faibles à modérées sont présentes dans les régions hippocampiques et dans le ganglion basal, l'hypothalamus (Morilak et Ciaranello, 1993; Hamada *et al.*, 1998; Xu et Pandey, 2000; Van Oekelen *et al.*, 2003). L'amygdale possède des quantités modérées à fortes, de sites de liaison pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (Morilak *et al.*, 1993) qui sont retrouvés de façon prédominante dans le complexe basolatéral de l'amygdale (Rainnie, 1999). De faibles densités de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont retrouvées dans le cervelet (Maeshima *et al.*, 1998; Tilakaratne et Friedman, 1996; Guerts *et al.*, 2002).

Aucune des concentrations en neurotransmetteurs et en leurs métabolites (5-HT, DA, NA, 5-HIAA, HVA) n'a été modifiée après analyse par CLHP, excluant notre hypothèse impliquant la DA dans les situations aversives des tests pour les régions examinées. Cependant les résultats démontrent que le turnover de la 5-HT (5-HIAA/5-HT) était réduit dans l'hippocampe des souris n'ayant reçu que du sérum physiologique mais soumis au FPT par rapport aux animaux n'ayant pas subi le test. Ces résultats semblent faire une distinction entre les deux tests car aucune des régions analysées ne semble impliquée dans l'anxiété induite par le test de l' EPM, alors que l'hippocampe semble jouer un rôle dans la peur générée par le FPT.

Des lésions de l'hippocampe empêchent l'inhibition comportementale provoquée par un stress conditionné (Gray et McNaughton, 1983), il a été alors proposé que l'hippocampe fasse partie du système d'inhibition comportementale jouant un rôle crucial dans l'anxiété conditionnée. Concernant le système sérotoninergique localisé dans l'hippocampe, des études anatomiques (Jacobs et Azmitia, 1992) et fonctionnelles (McQuade et Sharp, 1997) ont indiqué que les terminaisons cellulaires sérotoninergiques dans les parties ventrale et dorsale de l'hippocampe trouvent leur origine respective dans le NRD et NRM (partie ventrale) ou le NRM exclusivement (partie dorsale). Une revue des effets des différents stress aigus (pincement de la queue ou préhension) sur la concentration 5-HT extracellulaire via des études de microdialyse dans l'hippocampe, suggère fortement un effet stimulant dans les parties ventrales et dorsales (Kalen *et al.*, 1989; Pei *et al.*, 1990; Reuter et Jacobs, 1996; Kirby *et al.*, 1997; Amat *et al.*, 1998b). De même une exposition de courte durée à un nouvel environnement (Wright *et al.*, 1992; Cadogan *et al.*, 1994) ou une injection de solution saline (Vahabzadeh et Fillenz, 1994; Linthorst *et al.*, 1995; Adell *et al.*, 1997) augmentent la concentration extracellulaire de 5-HT dans tout l'hippocampe. Des chocs plantaires inévitables à l'encmtre de chocs évitables, augmentent la concentration extracellulaire de 5-

HT dans l'hippocampe ventral et amplifient les effets stimulants de chocs plantaires différés sur la libération de 5-HT (Amat *et al.*, 1998b).

Bien qu'il existe de nombreuses théories, nous nous sommes focalisés sur la fonction propre de l'hippocampe. Cette structure pourrait être également intimement impliquée dans le processus d'information sur l'environnement (Crusio, 2002). Les informations collectées durant l'exploration sont essentiellement de nature spatiale (O'Keefe et Nadel, 1978). Selon la théorie de cartographie cognitive de ces auteurs, les informations acquises permettent aux animaux de construire une représentation interne des propriétés spatiales de leur environnement au niveau hippocampique. Si le nouvel environnement est intégré, l'hippocampe, agissant comme un comparateur, va détecter cette nouveauté et mettre en œuvre un comportement exploratoire, poussant ainsi l'animal à collecter plus d'informations sur l'environnement. L'animal va graduellement se familiariser avec celui-ci et l'exploration va décroître. Ces effets ont été observés chez le Rat et des différences marquées dans la fonction de l'hippocampe entre le Rat et la Souris ont été retrouvées au niveau comportemental et moléculaire (McNamara *et al.*, 1996). Le manque d'effets directs de l'EPM ou du FPT sur la concentration de 5-HT dans l'hippocampe chez la Souris par rapport à l'augmentation clairement établie après une exposition au stress chez le Rat peut expliquer les différences comportementales. Jusqu'à présent, peu d'études ont été faites sur des souris. Cependant, Deacon *et al.*, (2003) ont récemment étudié l'effet de lésions, hippocampiques cytotoxiques chez la Souris.

Il existerait des modifications au niveau émotif, bien que les résultats les plus consistants soient que les souris lésées sont beaucoup plus lentes à initier un comportement dans un nouveau cadre.

Étant donné que le FPT soumet la Souris à une punition dans un nouvel environnement, ceci apporterait des preuves quant à l'implication de l'hippocampe dans ce test. Même si l'EPM implique également l'introduction d'une Souris dans un nouvel environnement, il est possible que le stress aversif induit par le FPT soit plus important comparé au test de l'EPM, ce qui expliquerait que l'EPM n'active pas le système sérotoninergique dans l'hippocampe. D'autres régions non étudiées, c'est-à-dire l'amygdale, la PAG, le septum etc. peuvent être impliquées dans le mécanisme de l'EPM.

L'administration d'une dose anxiolytique de DOI réduit l'activité de la 5-HT dans l'hippocampe et l'hypothalamus pour les animaux n'ayant pas subi le test (DOI-injection), pour les animaux soumis au FPT (post-FPT) et à l'EPM (post-EPM), par rapport aux animaux

témoins (véhicule–injection). Une augmentation non significative de l'activité de la 5-HT a été observée dans le groupe post-EPM et injecté par du DOI dans le striatum. Cependant la variabilité des valeurs dans ce groupe empêche toute significativité. Ceci suggérerait que l'hippocampe et l'hypothalamus soient impliqués dans l'effet anxiolytique du DOI dans les deux tests et que par une diminution de l'activité de la 5-HT dans ces régions, plutôt que l'augmentation attendue, soit impliquée dans le profil anxiolytique du DOI. L'hypothalamus est innervé d'une façon dense par les fibres sérotoninergiques (Steinbusch, 1981; Azmitia et Segal, 1978). Avec ses connections afférentes et efférentes avec diverses régions du cerveau antérieur (amygdale; noyau septal et le bed nucleus de la strie terminale (BST)) et du mésencéphale (DPAG; aires parabrachiales et VTN), l'hypothalamus possède un rôle unique d'intégration dans le cerveau (Canteras, 2002). Il peut donc se faire qu'une réduction de l'activité sérotoninergique dans l'hypothalamus puisse induire des effets dans les régions associées résultant en l'activité anxiolytique observée.

Des zones distinctes dans l'hypothalamus ont été associées avec un comportement de défense chez la Souris.

L'hypothalamus est composé de trois zones longitudinales distinctes (périvericulaire, médiane et latérale). La zone hypothalamique médiane semble jouer un rôle important dans l'initiation de comportements spécifiques motivés, dans l'intégration des réponses de défenses innées face à un environnement aversif. Une stimulation électrique de cette région induit des réponses somatomotrices et autonomes qui ressemblent au comportement des animaux face à des menaces naturelles (Lipp et Hunsperger, 1978; Azevedo *et al.*, 1980; Brutus *et al.*, 1985; Fuchs *et al.*, 1985; Yardley et Hilton, 1980; Brutus *et al.*, 1985; Fuchs *et al.*, 1985; Yardley et Hilton, 1986; Lammers *et al.*, 1988).

Les souris montrant principalement un comportement d'immobilisation ont une activité neuronale préférentielle dans plusieurs noyaux hypothalamiques médians et paraventriculaires, alors que les souris montrant un comportement de fuite ont une activité plus importante dans la zone postérieure dorsolatérale de l'hypothalamus (Mongeau *et al.*, 2003). Le comportement d'immobilisation est souvent associé à un comportement conditionné (anxiété anticipatoire), alors que la fuite est liée avec des comportements de type panique (peur non conditionnée). On peut supposer que l'hypothalamus médian ou périvericulaire est impliqué dans l'effet du DOI dans le FPT, car ce modèle est considéré comme un modèle conditionné pour l'anxiété. Cependant, les modèles conditionnés d'anxiété chez la Souris sont différents de ceux observés chez le Rat, étant donné qu'un apprentissage ou l'association d'un comportement précis à un choc électrique ou à un son ne sont pas réalisables chez la Souris.

Peu de vrais modèles conditionnés d'anxiété sont utilisés chez la Souris, en dehors du test de Vogel (Umezu, 1999; Liao *et al.*, 2003). Le FPT serait probablement mieux classé comme un "modèle de punition" que comme modèle de conditionnement. Des comportements d'immobilisation ou des réactions de fuite peuvent être observés dans le FPT après que la Souris ait reçu un choc mais le type de peur générée et les aires cérébrales associées avec ce modèle de punition restent à explorer.

## CONCLUSION ET ETUDES FUTURES

En général nos résultats confirme l'hypothèse que l'anxiété est due à une hyperactivité sérotoninergique et impliquent l'hippocampe et l'hypothalamus comme régions principales de l'action anxiolytique du DOI, agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, dans les modèles étudiés chez la Souris, FPT et EPM.

Je ne peux pas conclure sur ces résultats, étant donné que d'autres aires cérébrales cruciales associées à l'anxiété ont besoin d'être étudiés et que l'expression des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> dans différentes cellules du cerveau peut conduire à des propriétés physiologiques distinctes. Ceci peut être attribué à différentes conformations du site récepteur, l'implication des différents protéines G et à des mécanismes de transduction distincts. Il serait intéressant d'examiner les effets d'une administration intra-hippocampique ou hypothalamique de DOI (et de BW 723C86) dans l'EPM et le FPT pour permettre d'évaluer la zone exacte impliquée dans ces structures (par exemple médiane ou dorsale). Il serait également intéressant d'examiner les effets d'une administration chronique d'agonistes du récepteur 5-HT<sub>2</sub> dans le FPT et l'EPM pour voir si le profil anxiolytique est conservé.

Ma recherche a aussi éclairé les différents aspects des trois modèles étudiés. Bien que les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> n'aient pas été impliqués dans la peur induite par le L/D, c'est un modèle utile pour l'étude de substances ayant un large spectre d'activité (par exemples antipsychotiques et antidépresseurs). Bien que les résultats obtenus avec le l'EPM soient moins robustes et plus soumis à des modifications subtiles, voie incontrôlables, ce dernier demeure un outil précieux pour la compréhension des troubles anxieux et peut être utile pour étudier les variations des réponses individuelles à certains traitements anxiolytiques (forts et faibles répondeurs). Ce travail démontre aussi la robustesse du FPT. Ce modèle s'avère puissant et reproductible pour prédire le profil anxiolytique des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et des antidépresseurs. Il permet aussi l'étude du rôle et du mécanisme d'action de chacune des sous classes de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, indiquant une position cruciale pour le récepteur 5-HT<sub>2</sub>, en particulier pour les sous types de récepteur 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2B</sub> dans l'anxiété.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABI-SAAB WM, BUBSER M, ROTH RH, DEUTCH AY (1999) 5-HT<sub>2</sub> receptor regulation of extracellular GABA levels in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 1999 **20(1):92-6**
- ABLES AZ, BAUGHMAN OL 3rd (2003) Antidepressants: update on new agents and indications. *Am. Fam. Physician.* 67(3):547-54
- ABRAMOWSKI D, RIGO M, DUC D, HOYER D, STAUFENBIEL M (1995) Localization of the 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptor protein in human and rat brain using specific antisera. *Neuropharmacology* 34(12):1635-1645
- ADAMEC RE, SAYIN U, BROWN A (1991) The effects of corticotrophin releasing factor (CRF) and handling stress on behaviour in the elevated plus maze of anxiety. *J. Psychopharmacology* 5(3):175-186
- ADELL A, CELADA P, ABELLAN MT, ARTIGAS F (2002) Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Res Rev:* 39(2-3):154-80
- AGHAJANIAN GK, MAREK GJ (1997) Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology* 36(4-5):589-599
- AKIYOSHI J, NISHIZONO A, YAMADA K, NAGAYAMA H, MIFUNE K, FUJII I (1995) Rapid desensitization of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor-stimulated intracellular calcium mobilization in CHO cells transfected with cloned human 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *J. Neurochem.* 64(6):2473-9
- ALOYO VJ, HARVEY JA (2000) Antagonist binding at 5-HT(2A) and 5-HT(2C) receptors in the rabbit: high correlation with the profile for the human receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 406(2):163-9
- ALVAREZ-GUERRA M, D'ALCHE-BIREE F, WOLF WA, VARGAS F, DIB M, GARAY RP (2000) 5-HT<sub>3</sub>- and 5-HT<sub>2C</sub>-antagonist properties of cyamemazine: significance for its clinical anxiolytic activity. *Psychopharmacology (Berl):* 147(4):412-7
- AMANO M, GOTO A, SAKAI A, ACHIHA M, NEE HARA, TAKAHASHI N, HARA C, OGAWA N (1993) Comparison of the anticonflict effect of buspirone and its major metabolite 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (1-PP) in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 61(4):311-7
- AMAT J, MATUS-AMAT P, WATKINS LR, MAIER SF (1998a) Escapable and inescapable stress differentially alter extracellular levels of 5-HT in the basolateral amygdala of the rat. *Brain Res:* 812(1-2):113-20

AMAT J, MATUS-AMAT P, WATKINS LR, MAIER SF (1998b) Escapable and inescapable stress differentially and selectively alter extracellular levels of 5-HT in the ventral hippocampus and dorsal periaqueductal gray of the rat. *Brain Res*:**797(1):12-22**

AMENTA F, CAVALLOTTI C, COLLIER WL, FERRANTE F, NAPOLEONE P (1989) 3H-muscimol binding sites within the rat choroid plexus: pharmacological characterization and autoradiographic localization. *Pharmacol Res*. **21(4):369-73**

AMIN AH, CRAWFORD BB, GADDUM JH (1954) Distribution of 5-hydroxytryptamine and substance P in central nervous system. *J. Physiol. Lond*. **126: 596-618**

ANDRADE MMM, TOMÉ MF, SANTIAGO ES, LÚCIA-SANTOS A, DE ANDRADE TGCS (2003) Longitudinal study of daily variation of rats' behaviour in the elevated plus maze. *Physiol. Behav*. **78: 125-133**

ANDREATINI R & BACELLAR LFS (2000) Animal models: trait or state measure? The test-retest reliability of the elevated plus-maze and behavioural despair. *Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiat*. **24:549-560-**

ANDREATINI R, BLANCHARD C, BLANCHARD R, BRANDÃO ML, CAROBREZ AP, GRIEBEL G, GUIMARÃES FS, HANDLEY SL, JENCK F, LEITE JR, RODGERS J, SCHENBERG LC, DA CUNHA C & GRAEFF FG (2000) The brain decade in debate: I. Panic or anxiety? From animal models to a neurobiological basis. *Braz. J. Med. Biol. Res*. **34(2) 145-154**

ANDRES JI, ALONSO JM, FERNANDEZ J, ITURRINO L, MARTINEZ P, MEERT TF, SIPIDO VK (2002) 2-(Dimethylaminomethyl)-tetrahydroisoxazopyridobenzazepine derivatives. Synthesis of a new 5-HT<sub>2C</sub> antagonist with potential anxiolytic properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **12(24):3573-7**

ANSSEAU M, DOUMONT A, THIRY D, GELDERS Y (1983) Pilot study of a specific serotonergic antagonist, pirenperone, in the treatment of anxiety disorders. *Acta. Psychiatr. Belg*. **83(5):517-24**

APPEL NM, MITCHELL WM, GARLICK RK, GLENNON RA, TEITLER M, DE SOUZA EB (1990) Autoradiographic characterization of (+)-1-(2,5-dimethoxy-4-[<sup>125</sup>I]iodophenyl)-2-aminopropane ([<sup>125</sup>I]DOI) binding to 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1C</sub> receptors in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **255(2):843-857**

ARNDT SS, SURJO D (2001) Methods for the behavioural phenotyping of mouse mutants. How to keep the overview. *Behav. Brain Res*: **125(1-2):39-42**

ARTAIZ I, ROMERO G, ZAZPE A, MONGE A, CALDERO JM, ROCA J, LASHERAS B, DEL RIO J (1995) The pharmacology of VA21B7: an atypical 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist with anxiolytic-like properties in animal models. *Psychopharmacology (Berl)*: **117(2):137-48**

ARVANOV VL, LIANG X, MAGRO P, ROBERTS R, WANG RY (1999) A pre- and postsynaptic modulatory action of 5-HT and the 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor agonist DOB on NMDA-evoked responses in the rat medial prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci*. **11(8):2917-2934**

ASHBY CRJR, WANG RY (1996) Pharmacological actions of the typical antipsychotic drug clozapine: a review. *Synapse* **24**:349-394

AULAKH CS, MAZZOLA-POMIETTO P, HULIHAN-GIBLIN BA, MURPHY DL (1995) Lack of cross-tolerance for hypophagia induced by DOI versus m-CPP suggests separate mediation by 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors, respectively. *Neuropsychopharmacology* **13(1)**:1-8

AZMITIA E (1986) Re-engineering the brain serotonin system: Localized application of neurotoxins and fetal neurons. *Adv. Neurol.* **43**: 493-507

AZMITIA EC, SEGAL M (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe. *Comp. Neur.* **179**: 641-668

AZMITIA EC, WHITAKER-AZMITIA PM (1995) Anatomy, cell biology and plasticity of the serotonergic system. *In: Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress.* (Bloom FE, Kupfer DJ eds) **New York, NY: Raven Press: 443-490**

BACKUS LI, SHARP T & GRAHME-SMITH DG (1990) Behavioural evidence for a functional interaction between central 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* **100(4)** :793-799

BAGDY G, KALOGERAS KT, SZEMEREDI K (1992) Effect of 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor stimulation on excessive grooming, penile erection and plasma oxytocin concentrations. *Eur. J. Pharmacol.* **229(1)**:9-14

BAKER K, HALLIDAY G AND TÖRK I (1990) Cytoarchitecture of the human dorsal raphe nucleus. *J. Comp. Neurol.* **301**: 147-161

BALDWIN D & RUDGE S (1995) The role of serotonin in depression and anxiety. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **9(Suppl 4)**:41-45

BALDWIN M (1993) The probable arrangement of the helices in G protein-coupled receptors. *EMBO J* **12**: 1693-1703

BALDWIN M (1994) Structure and function of receptors coupled to G proteins. *Curr. Opin. Cell Biol.* **6**: 180-190

BANCILA M, VERGE D, RAMPIN O, BACKSTROM JR, SANDERS-BUSH E, MCKENNA KE, MARSON L, CALAS A, GIULIANO F (1999) 5-Hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors on spinal neurons controlling penile erection in the rat. *Neuroscience* **92(4)**:1523-1537

BARAK LS, TIBERI M, FREEDMAN NJ, KWATRA MM, LEFKOWITZ RJ, CARON MG (1995) A highly conserved tyrosine residue in G protein-coupled receptors is required for agonist-mediated beta 2-adrenergic receptor sequestration. *J. Biol. Chem.* **28;269(4)**:2790-5

BARNES JM, BARNES NM, COSTALL B, DOMENEY AM, JOHNSON DN, KELLY ME, MUNSON HR, NAYLOR RJ, YOUNG R (1990) The differential activities of R (+)- and S(-) zacopride as 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Pharmacol Biochem Behav.* **37(4)**:717-27

- BARNES NM, COSTALL B, DOMENEY AM, GERRARD PA, KELLY ME, KRÄHLING H, NAYLOR RJ, TOMKINS DM, WILLIAMS TJ (1991) The effects of umespirone as a potential anxiolytic and antipsychotic agent. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **40:89-96**
- BARNES NM, SHARP T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* **38:1083-1152**
- BARRETT JE, VANOVER KE (1993) 5-HT receptors as targets for the development of novel anxiolytic drugs: models, mechanisms and future directions. *Psychopharmacology* **112:1-12**
- BARTOLOMUCCI A, PALANZA P, SACERDOTE P, CERESINI G, CHIRIELEISON A, PANERAI AE, PARMIGIANI S (2003) Individual housing induces altered immuno-endocrine responses to psychological stress in male mice. *Psychoneuroendocrinology*: **28(4):540-58**
- BAUMANN MH, AYESTAS MA, DERSCH CM, ROTHMAN RB (2001) 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) dissociates in vivo serotonin release from long-term serotonin depletion in rat brain. *Neuropsychopharmacology*: **24(5):492-501**
- BAUMANN MH, MASH DC, STALEY JK (1995) The serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine (mCPP) binds to serotonin transporter sites in human brain. *Neuroreport*: **6(16):2150-2**
- BAUMGARTEN HG, GROZDANOVIC (1994) Neuroanatomy and neurophysiology of central serotonergic systems. *J. Ser. Res.* **3:171-179**
- BAXTER G, KENNETT G, BLANEY F & BLACKBURN T (1995) 5-HT<sub>2</sub> receptor subtypes: a family reunited? *TIPS* **16:105-110**
- BAXTER GS (1996) Novel discriminatory ligands for 5-HT<sub>2B</sub> receptors. *Behav Brain Res*: **73(1-2) :149-52**
- BECKETT SRG, MARSDEN CA, MARSHALL PW (1992) Intra periaqueductal grey administration of mCPP potentiates a chemically induced defence response. *Br. J. Pharmacol.* **107: 8P**
- BELIN MF, NANOPOULOS D, DIDIER M, AGUERA M, STEINBUSCH H, VERHOFSTAD A, MAITRE M, PUJOL JF (1983) Immunohistochemical evidence for the presence of gamma-aminobutyric acid and serotonin in one nerve cell. A study on the raphe nuclei of the rat using antibodies to glutamate decarboxylase and serotonin. *Brain Res.* **275(2):329-39**
- BELL C, ABRAMS J, NUTT D (2001) Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry*: **178:399-405**
- BELZUNG C, GRIEBEL G (2001) Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav. Brain Res.* **125: 141-149**

- BELZUNG C, LE PAPE G (1994) Comparison of different behavioral test situations used in psychopharmacology for measurement of anxiety. *Physiol Behav*: 56(3):623-8
- BERENDSEN HH, JENCK F, BROEKKAMP CL (1990) Involvement of 5-HT<sub>1C</sub>-receptors in drug-induced penile erections in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;101(1):57-61
- BERÉNYI E, BLASKÓ G, FEKETE M, NÓGRÁDI M (1990) EGYT-3886. *Drugs of The Future* 15(12): 1174-1175
- BERG KA, CLARKE, WP, SAILSTAD C, SALTZMAN A & MAAYANNI S (1994) Signal transduction differences between 5-hydroxytryptamine type 2A and type 2C receptor systems. *Mol. Pharmacol.* 46:477-484
- BERG KA, CROPPER JD, NISWENDER CM, SANDERS-BUSH E, EMESON RB, CLARKE WP (2001a) RNA-editing of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor alters agonist-receptor-effector coupling specificity. *Br J Pharmacol*: 134(2):386-92
- BERG KA, MAAYANI S, GOLDFARB J, CLARKE WP (1998a) Pleiotropic behaviour of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists. *Ann N Y Acad Sci*: 861:104-10
- BERG KA, MAAYANI S, GOLDFARB J, SCARAMELLINI C, LEFF P, CLARKE WP (1998b) Effector pathway-dependent relative efficacy at serotonin type 2A and 2C receptors: evidence for agonist-directed trafficking of receptor stimulus. *Mol Pharmacol*: 54(1):94-104
- BERG KA, STOUT BD, CROPPER JD, MAAYANI, S CLARKE WP (1999) Novel actions of inverse agonists on 5-HT<sub>2C</sub> receptor systems *Mol. Pharmacol.* 55(5):863-872
- BERG KA, STOUT BD, MAAYANI S, CLARKE WP (2001b) Differences in rapid desensitisation of 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> and 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptor-mediated phospholipase C activation. *J. Pharmacol. Eep. Ther.* 299: 593-602
- BHATNAGAR A, WILLINS DL, GRAY JA, WOODS J, BENOVIC JL, ROTH BL (2001) The dynamin-dependent, arrestin-independent internalization of 5-hydroxytryptamine 2A (5-HT<sub>2A</sub>) serotonin receptors reveals differential sorting of arrestins and 5-HT<sub>2A</sub> receptors during endocytosis. *J. Biol. Chem.*; 276(11):8269-77
- BICKERDIKE MJ (2003) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists as potential drugs for the treatment of obesity. *Curr. Top. Med. Chem.*3(8):885-97
- BILKEI-GORZÓ A, GYERTYÁN, LÉVAY G (1998) nCPP-induced anxiety in the light-dark box in rats-a new method for screening anxiolytic activity *Psychopharmacology* 136:291-298
- BLACK AH, NADEL L, O'KEEFE J (1977) Hippocampal function in avoidance learning and punishment. *Psychol Bull*: 84(6):1107-29
- BLANCHARD DC, BLANCHARD RJ (1972) Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *J Comp Physiol Psychol* : 81(2):281-90

BLANCHARD RJ, GRIEBEL G, HENRIE A, BLANCHARD DC (1997) Differentiation of anxiolytic and panicolytic drugs by effects on rat and mouse defense test batteries. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **21**: 783–789.

BLANCHARD RJ, PARMIGIANI S, BJORNSON C, MASUDA C, WEISS SM, BLANCHARD DC (1995) Antipredator behavior of Swiss-Webster mice in a visible burrow system. *Aggress. Behav.* **21**: 123–136.

BLANCHARD RJ, YUDKO EB, RODGERS RJ, BLANCHARD DC (1993) Defence system psychopharmacology: an ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behav. Brain Res.* **58**:155-165

BLIER P, ABBOTT FV (2001) Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci.* **26(1)**: 37-43

BLIER P, BERGERON R (1998) The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin. Psychiatry* **59 Suppl 5**:16-23

BLIER P, DE MONTIGNY C, CHAPUT Y (1990) A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. *J Clin Psychiatry* **51 Suppl**:14-20

BLIN O (1999) A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* **44(3)**:235-44

BLUE ME, YAGALOFF KA, MAMOUNAS LA, HARTIG PR, MOLLIVER ME (1988) Correspondence between 5-HT<sub>2</sub> receptors and serotonergic axons in rat neocortex. *Brain Res.* **453(1-2)**:315-328

BOESS FG, MARTIN IL (1994) Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology* **33(3-4)**:275-317

BOGDANSKY D, PLETSCHER A, BRODIE B, UNDEFRIEND S (1956) Identification and assay of serotonin in brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **117**: 88-98

BOJARSKI AJ, KOWALSKI P, KOWALSKA T, DUSZYNSKA B, CHARAKCHIEVA-MINOL S, TATARCZYNSKA E, KLODZINSKA A, CHOJNACKA-WOJCIK E (2002) Synthesis and pharmacological evaluation of new arylpiperazines. 3-[4-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]butyl]-quinazolidin-4-one-a dual serotonin 5-HT(1A)/5-HT(2A) receptor ligand with an anxiolytic-like activity. *Bioorg Med Chem.* **10(12)**:3817-27

BOLTE AC, VAN GEIJN HP, DEKKER GA (2001) Pharmacological treatment of severe hypertension in pregnancy and the role of serotonin(2)-receptor blockers. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **95(1)**:22-36

BOISSIER JR, SIMON P (1965) Action of caffeine on the spontaneous motility of the mouse. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* **158(1)**:212-21

BOISSIER JR, SIMON P, ARON C (1968) A new method for rapid screening of minor tranquilizers in mice. *Eur J Pharmacol.* **4(2)**:145-51

BONASERA SJ, TECOTT LH. (2000) Mouse models of serotonin receptor function: toward a genetic dissection of serotonin systems. *Pharmacol. Ther.* **88(2):133-42**

BONHAUS DW, BACH C, DESOUZA A, SALAZAR RFH, MATSOUKA BD, ZUPPAN P, CHAN HW, EGLAN RM (1995) The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub> (5-HT<sub>2B</sub>) receptor gene products: comparison with 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* **115:622-628**

BONHAUS DW, FLIPPIN LA, GREENHOUSE RJ, JAIME S, ROCHA CL, DAWSON MW, VAN NATTA K, CHANG LK, PULIDO-RIOS T, WEBBER A, LEUNG E, EGLAN RM & MARTIN GR (1999) RS-127445: a selective, high affinity, orally bioavailable 5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* **127:1075-1082**

BONHAUS DW, ROCHA CL, DAWSON MW, EGLAN RM (1998) Absorption and brain penetration of a high affinity, highly selective 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist, RS-10221. *Ann. NY. Acad. Sci.* **269**

BONHAUS DW, WEINHARDT KK, TAYLOR M, DESOUZA A, MCNEELEY PM, SZCZEPANSKI K, FONTANA DJ, TRINH J, ROCHA CL, DAWSON MW, FLIPPIN LA & EGLAN RM (1997) RS-102221: a novel high affinity and selective 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *Neuropharmacology* **36(4/5):621-629**

BORSINI F, BRAMBILLA A, CESANA R, DONETTI A (1993) The effect of DAU 6215, a novel 5HT-3 antagonist, in animal models of anxiety. *Pharmacol. Res.* **27(2):151-64**

BORSINI F, PODHORNA J, MARAZZITI D (2002) Do animal models of anxiety predict anxiety-like effects of antidepressants. *Psychopharmacology* **163: 121-141**

BOURIN M, LAMBERT O (2002) Pharmacotherapy of anxious disorders. *Hum. Psychopharmacol.* **17(8):383-400**

BOURIN M (1997) Animal models of anxiety: are they suitable for predicting drug action in humans? *Pol. J. Pharmacol.* **49:79-84**

BOURIN M, NIC DHONNCHADHA BÁ, COLOMBEL MC, DIB M, HASCOËT M (2001) Cyamemazine as an anxiolytic drug on the elevated plus maze and light/dark paradigm in mice. *Behav. Brain. Res.* **124:87-95**

BOZSING D, SIMONEK I, SIMIG G, JAKOCZI I, GACSALYI I, LEVAY G, TIHANYI K, SCHMIDT E (2002) Synthesis and evaluation of 5-HT(2A) and 5-HT(2C) receptor binding affinities of novel pyrimidine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett:* **12(21):3097-9**

BRIDDON SJ, LESLIE RA, ELLIOTT JM (1998) Comparative desensitization of the human 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors expressed in the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y. *Br J Pharmacol:* **125(4):727-34**

BROCCO MJ, KOEK W, DEGRYSE AD, COLPAERT FC (1990) Comparative studies on the anti-punishment effects of chlordiazepoxide, buspirone and ritanserin in the pigeon, Geller-Seifter and Vogel conflict procedures. *Behav Pharmacol.* **1990;1(5):403-418**

BRODERICK PA, PHELIX CF (1997) I. Serotonin (5-HT) within dopamine reward circuits signals open-field behaviour. II. Basis for 5-HT--DA interaction in cocaine dysfunctional behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **21(3):227-60**

BROEKKAMP CL, RIJK HW, JOLY-GELOUIN D, LLOYD KL (1986) Major tranquillizers can be distinguished from minor tranquillizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice. *Eur J Pharmacol.* **126(3):223-9**

BROEKKAMP CLE, BERENDSEN HHG, JENCK F, VAN DELFT AML (1989) Animal models for anxiety and response to serotonergic drugs. *Psychopathology* **22(Suppl. 1): 2-12**

BROEKKAMP G, RUIGT SF, KÖHLER & VAN DELFT AML (1998) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists: Pharmacological characteristics and therapeutic potential. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **286(2) 913-924**

BROMIDGE SM, , DUCKWORTH DM, FORBES IT, GASTER LM, HAM P, JONES GE, KING FD, THEWLIS KM, BLANEY FE, NAYLOR CB, BLACKBURN TP KENNETT GA, WOOD MD & CLARKE SE (1997) 6-chloro-5-methyl-1-[[2-[(2-methyl-3-pyridyl)oxy]-5-pyridyl]carbamoyl]-indoline (SB-242084): The first selective and brain penetrant 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *J. Med. Chem.* **40:3494-3496**

BROMIDGE SM, DABBS S, DAVIES DT, DAVIES S, DUCKWORTH DM, FORBES IT, GASTER LM, HAM P, JONES GE, KING FD, SAUNDERS DV, STARR S, THEWLIS KM, WYMAN PA, BLANEY FE, NAYLOR CB, BAILEY F, BLACKBURN TP, HOLLAND V, KENNETT GA, RILEY GJ, WOOD MD (1998) Novel and selective 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor antagonists as potential anxiolytic agents: synthesis, quantitative structure-activity relationships and molecular modelling of substituted 1-(3-pyridylcarbamoyl)indolines. *J. Med. Chem.* **41:1598-1612**

BROMIDGE SM, DABBS S, DAVIES DT, DAVIES S, DUCKWORTH DM, FORBES IT, GASTER LM, HAM P, JONES GE, KING FD, MILHOLLAND KR, SAUNDERS DV, WYMAN PA, BLANEY FE, CLARKE SE, BLACKBURN TP, HOLLAND V, KENNETT GA, LIGHTOWLER S, MIDDLEMISS DN, TRAIL B, RILEY GJ & WOOD MD (2000) Biarylcarbamoylindolines are novel and selective 5-HT<sub>2C</sub> receptor inverse agonists: identification of 5-methyl-1-[[2-[(2-methyl-3-pyridyl)oxyl]-5-pyridyl]carbamoyl]-6-trifluoromethylindoline(SB-243213) as a potential antidepressant/anxiolytic agent. *J. Med. Chem.* **43:1123-1134**

BROMIDGE SM, DABBS S, DAVIES DT, DAVIES S, DUCKWORTH DM, FORBES IT, GASTER LM, HAM P, JONES GE, KING FD, SAUNDERS DV, STARR S, THEWLIS KM, WYMAN PA, BLANEY FE, NAYLOR CB, BAILEY F, BLACKBURN TP, HOLLAND V, KENNETT GA, RILEY GJ, WOOD MD (1998) Novel and selective 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor antagonists as potential anxiolytic agents: synthesis, quantitative structure-activity relationships and molecular modelling of substituted 1-(3-pyridylcarbamoyl)indolines. *J. Med. Chem.* **41:1598-1612**

BROOCKS A, BRIGGS NC, PIGOTT TA, HILL JL, CANTER SK, TOLLIVER TJ, BALDEMORE D, MURPHY DL (1997) Behavioural, physiological and neuroendocrine responses in healthy volunteers to m-chlorophenylpiperazine (m-CPP) with and without ondansetron pretreatment. *Psychopharmacology (Berl):* **130(2):91-103**

- BROOCKS A, PIGOTT TA, HILL JL, CANTER S, GRADY TA, L'HEUREUX F, MURPHY DL (1998) Acute intravenous administration of ondansetron and m-CPP, alone and in combination, in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): behavioral and biological results. *Psychiatry*: 79(1):11-20
- BUBSER M, BACKSTROM JR, SANDERS-BUSH E, ROTH BL, DEUTCH AY (2001) Distribution of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors in afferents of the rat striatum. *Synapse* 39(4):297-304
- BUNNEY EB, APPEL SB, BRODIE MS (2000) Cocaine potentiates ethanol-induced excitation of dopaminergic reward neurons in the ventral tegmental area. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 May;293(2):383-9
- BURNET PW, EASTWOOD SL, LACEY K, HARRISON PJ (1995) The distribution of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor mRNA in human brain. *Brain Res.* 676(1):157-68
- BURNS CM, CHU H, RUETER SM, HUTCHINSON LK, CANTON H, SANDERS-BUSH E, EMESON RB (1997) Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature* 387(6630):303-8
- CALATAYUD F, BELZUNG C (2001) Emotional reactivity in mice, a case of nongenetic heredity? *Physiol Behav*: 74(3):355-62
- CALLAHAN PM, CUNNINGHAM KA (1994) Involvement of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in mediating the discriminative stimulus properties of m-chlorophenylpiperazine (mCPP). *Eur J Pharmacol*: 257(1-2):27-38
- CANTERAS NS (2002) The medial hypothalamic defensive system: hodological organization and functional implications. *Pharmacol Biochem Behav*: 71(3):481-91
- CAO BJ, RODGERS RJ (1998) Comparative effects of novel 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands, LY293284, LY3145712 and LY297996, on plus maze anxiety in mice. *Psychopharmacology* 139:185-194
- CAO BJ, RODGERS RJ (1997a) Comparative behavioural profiles of buspirone and its metabolite 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (1-PP) in the murine elevated plus-maze. *Neuropharmacology*: 36(8):1089-97
- CAO BJ, RODGERS RJ (1997b) Influence of 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonism on plus-maze behaviour in mice. I. Pindolol enantiomers and pindobind 5-HT<sub>1A</sub>. *Pharmacol Biochem Behav*: 58(2):583-91
- CAO BJ, RODGERS RJ (1997c) Influence of 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonism on plus-maze behaviour in mice. II. WAY 100635, SDZ 216-525 and NAN-190. *Pharmacol Biochem Behav*: 58(2):593-603
- CAPPON GD, MORFORD LL, VORHEES CV (1997) Ontogeny of methamphetamine-induced neurotoxicity and associated hyperthermic response. *Brain Res. Dev.* 103(2):155-62

CARLSON BB, WISNIECKI A, SALAMONE JD (2003) Local injections of the 5-hydroxytryptamine antagonist mianserin into substantia nigra pars reticulata block tremulous jaw movements in rats: studies with a putative model of Parkinsonian tremor. *Psychopharmacology (Berl)*. **165(3):229-37**

CAROLA V, D'OLIMPIO F, BRUNAMONTI E, MANGIA F, RENZI P (2002) Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behav. Brain Res*. **134: 49-57**

CARR DB, COOPER DC, ULRICH SL, SPRUSTON N, SURMEIER DJ (2002) Serotonin receptor activation inhibits sodium current and dendritic excitability in prefrontal cortex via a protein kinase C-dependent mechanism. *J Neurosci*: **22(16):6846-55**

CASTRO L, MALDONADO I, CAMPOS I, VARJAO B, ANGELO AL, ATHANAZIO RA, BARBETTA MC, RAMOS AC, FREGONEZE JB, DE CASTRO E SILVA E (2002) Central administration of mCPP, a serotonin 5-HT<sub>2B/2C</sub> agonist, decreases water intake in rats. *Pharmacol Biochem Behav*: **72(4):891-8**

CERVO L, SAMANIN R (1995) 5-HT<sub>1A</sub> receptor full and partial agonists and 5-HT<sub>2C</sub> (but not 5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonists increase rates of punished responding in rats. *Pharmacol Biochem Behav* : **52(4):671-6**

CEULEMANS DL, HOPPENBROUWERS ML, GELDERS YG, REYNTJENS AJ (1985) The influence of ritanserin, a serotonin antagonist, in anxiety disorders: a double-blind placebo-controlled study versus lorazepam. *Pharmacopsychiatry* **18(5):303-5**

CHAGRAOUI A, PROTAIS P, FILLOUX T, MOCAER E (2003) Agomelatine(S 20098) antagonizes the penile erections induced by the stimulation of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)(article in press Aug 7)*

CHAMBARDE JC, VAN OBERGHEEN-SCHILLING E, HASLAM RJ, VOURET V, POUYSSEGUR J (1990) Chinese hamster serotonin (5-HT) type 2 receptor cDNA sequence. *Nucleic Acids Res*: **18(17):5282**

CHAOULOFF F, KULIKOV A & MORMÈDE P (1997) Repeated DOI and SR 46349B treatments do not affect elevated plus-maze anxiety despite opposite effects on cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol*. **334:25-29**

CHARNEY DS, WOODS SW, GOODMAN WK, HENINGER GR (1987) Serotonin function in anxiety. II. Effects of the serotonin agonist MCPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*: **92(1):14-24**

CHENG CHK, COSTALL B, KELLY ME & NAYLOR RJ (1994) Actions of 5-hydroxytryptophan to inhibit and disinhibit mouse behaviour in the light/dark test. *Eur. J. Pharmacol*. **255:39-49**

CHOI DS, KELLERMANN O, RICHARD S, COLAS JF, BOLANOS-JIMENEZ F, TOURNOIS C, LAUNAY JM, MAROTEAUX L (1998) Mouse 5-HT<sub>2B</sub> receptor-mediated serotonin trophic functions. *Ann N Y Acad Sci*; **861:67-73**

CHOI D-S, LORIC S, COLAS J-F, CALLEBERT J, ROSAY P, KELLERMAN O, LAUNAY J-M, MAROTEAUX L (1996) The mouse 5-HT<sub>2B</sub> receptor: homologous subtype or species variant? *Behav. Brain Res.* **73**: 253-257

CHOI DS, MAROTEAUX L (1996) Immunohistochemical localisation of the serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor in mouse gut, cardiovascular system, and brain. *FEBS Lett.* **391(1-2)**:45-51

CHOPIN P AND BRILEY M (1987) Animal models of anxiety: the effect of compounds that modify serotonergic function. *TIPS* **8**: 383-388

CHOU-GREEN JM, HOLSCHER TD, DALLMAN MF, AKANA SF (2003) Compulsive behavior in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor knockout mouse. *Physiol Behav.* **78(4-5)**:641-9

CLEMENTS-JEWERY S, ROBSON PA, CHIDLEY LJ (1980) .Biochemical investigations into the mode of action of trazodone. *Neuropharmacology*; **19(12)**:1165-73

CLEMETT DA, PUNHANI T, DUXON MS, BLACKBURN TP, FONE KC (2000) Immunohistochemical localisation of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor protein in the rat CNS. *Neuropharmacology* **39(1)**:123-32

CLINESCHMIDT BV, REISS DR, PETTIBONE DJ, ROBINSON JL (1985) Characterization of 5-hydroxytryptamine receptors in rat stomach fundus. *Pharmacol Exp Ther*; **235(3)**:696-708

COHEN ML, FULLER RW, WILEY KS (1981) Evidence for 5-HT<sub>2</sub> receptors mediating contraction in vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **218(2)**:421-425

COLE JC, RODGERS RJ (1995) Ethological comparison of the effects of diazepam and acute/chronic imipramine on the behaviour of mice in the elevated plus-maze. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **52(3)**:473-8

COLPAERT FC, JANSSEN PA (1983) The head-twitch response to intraperitoneal injection of 5-hydroxytryptophan in the rat: antagonist effects of purported 5-hydroxytryptamine antagonists and of pirenperone, an LSD antagonist. *Neuropharmacology*; **22(8)**:993-1000

COLPAERT FC, JANSSEN PA (1984) A possible alpha 2-adrenergic component in the in vivo activity of pirenperone. *Eur. J Pharmacol.* **103(1-2)**:169-71

COLPAERT FC, MEERT TF, NIEMEGEERS CJ, JANSSEN PA (1985) Behavioral and 5-HT antagonist effects of ritanserin: a pure and selective antagonist of LSD discrimination in rat. *Psychopharmacology (Berl)*; **86(1-2)**:45-54

COMPAN V, SEGU L, BUHOT MC, DASZUTA A (1998) Selective increases in serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> and 5-HT<sub>2A/2C</sub> binding sites in adult rat basal ganglia following lesions of serotonergic neurons. *Brain Res.* **793(1-2)**:103-111

COOK EH JR, FLETCHER KE, WAINWRIGHT M, MARKS N, YAN SY, LEVENTHAL BL (1994) Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor: identify with frontal cortex serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *J. Neurochem.* **63(2)**:465-469

- COPLAN JD, GORMAN JM, KLEIN DF (1992) Serotonin related functions in panic-anxiety: a critical overview. *Neuropsychopharmacology* 6(3): 189-200
- COPLAN JD, LYDIARD RB (1998) Brain circuits in panic disorder. *Biol. Psychiatry* 44: 1264-1276
- COPLAN JD, TIFFON L, GORMAN JM (1993) Therapeutic strategies for the patient with treatment-resistant anxiety. *J Clin Psychiatry: 54 Suppl:69-74*
- CORNEA-HEBERT V, RIAD M, WU C, SINGH SK, DESCARRIES L (1999) Cellular and sub-cellular distribution of the serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor in the central nervous system of adult rat. *J. Comp. Neurol.* 409(2):187-209
- CORNEA-HEBERT V, WATKINS KC, ROTH BL, KROEZE WK, GAUDREAU P, LECLERC N, DESCARRIES L (2002) Similar ultrastructural distribution of the 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptor and microtubule-associated protein MAP1A in cortical dendrites of adult rat. *Neuroscience: 113(1):23-35*
- COSTALL B, NAYLOR RJ (1992) Anxiolytic potential of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Pharmacol. Toxicol.* 70:157-162
- COSTALL B, NAYLOR RJ (1995) Behavioural interactions between 5-hydroxytryptophan, neuroleptic agents and 5-HT receptor antagonists in modifying rodent responding to aversive situations. *Br J Pharmacol* 116: 2989-2999
- COSTALL B, NAYLOR RJ (1997) The influence of 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists to modify drug induced disinhibitory effects in the mouse light/dark test. *Br. J. Pharmacol.* 122:1105-1108
- COSTALL B, DOMENEY AM, KELLY ME, TOMKINS DM, NAYLOR RJ, WONG EH, SMITH WL, WHITING RL, EGLIN RM (1993) The effect of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, RS-42358-197, in animal models of anxiety. *Eur J Pharmacol* : 234(1):91-9
- COSTALL B, KELLY ME, NAYLOR RJ, ONAIVI ES, TYERS MB (1989) Neuroanatomical sites of action of 5-HT<sub>3</sub> receptor agonist and antagonists for alteration of aversive behaviour in the mouse. *Br J Pharmacol: 96(2):325-32*
- COUPLAND NJ, NUTT DJ (1997) Panic and anxiety disorders. *In* Understanding the biology of anxiety disorders. Ed. TG Dinan, Science pressLtd., pp 59-67
- COUPLAND NJ (2001) Social phobia: etiology, neurobiology and treatment. *J. Clin. Psych.iatry* 62 (Suppl 1):25-35
- CRABBE JC, WAHLSTEN D, DUDEK BC (1999) Genetics of mouse behaviour: interactions with laboratory environment. *Science: 284(5420):1670-2*
- CRAWLEY JN, GOODWIN FK (1980) Preliminary report of a simple animal behaviour for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 13 167-170

CRITCHLEY MA, HANDLEY SL (1987) Effects in the X-maze anxiety model of agents acting at 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Psychopharmacology (Berl)*: **93(4):502-6**

CURZON ,G KENNETT GA (1990) m-CPP: a tool for studying behavioural responses associated with 5-HT1C receptors. *TIPS* **11:181-182**

CUSIN C, SERRETTI A, ZANARDI R, LATTUADA E, ROSSINI D, LILLI R, LORENZI C, SMERALDI E (2002) Influence of monoamine oxidase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRI antidepressant activity. *Int J Neuropsychopharmacol.*; **5(1):27-35**

CUSSAC D, NEWMAN-TANCREDI A, DUQUEYROIX D, PASTEAU V, MILLAN MJ (2002a) Differential activation of Gq/11 and Gi(3) proteins at 5-hydroxytryptamine(2C) receptors revealed by antibody capture assays: influence of receptor reserve and relationship to agonist-directed trafficking. *Mol Pharmacol*: **62(3):578-89**

CUSSAC D, NEWMAN-TANCREDI A, QUENTRIC Y, CARPENTIER N, POISSONNET G, PARMENTIER JG, GOLDSTEIN S, MILLAN MJ (2002b) Characterization of phospholipase C activity at h5-HT2C compared with h5-HT2B receptors: influence of novel ligands upon membrane-bound levels of [<sup>3</sup>H]phosphatidylinositols. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*: **365(3):242-52**

CUTLER NR, SRAMEK JJ, KEPPEL HESSELINK JM, KROL A, ROESCHEN J, RICKELS K, SCHWEIZER E (1993) A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: a prospective multicenter trial. *J Clin Psychopharmacol*: **13(6):429-37**

DAHLSTROM A, FUXE K (1964a) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I Demonstration of monoamines in the cell bodies of brainstem neurons. *Acta. Physiol. Scand.* **62 (Suppl 232): 1-55**

DAHLSTROM A, FUXE K (1964b) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. II Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbo-spinal neuron systems. *Acta. Physiol. Scand.* **64 (Supp 247): 1-36**

DAHLSTROM A, FUXE K (1964c) Localisation of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* **15: 20(7): 398-399**

DAILLY E, NIC DHONNCHADHA BÁ, CHENU F, RENARD CE, JOLLIET P, BOURIN M Simultaneous determination of noradrenaline, dopamine, serotonin and their metabolites in mouse brain tissues by High Performance Liquid Chromatography with amperometric detection. Submitted to *J. Chromotogr. b*

DALVI A, RODGERS RJ (1999) Behavioural effects of diazepam in the murine plus-maze: flumazenil antagonism of enhanced head dipping but not the disinhibition of open-arm avoidance. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **62: 727-734**

DAMJANOSKA KJ, MUMA NA, ZHANG Y, D'SOUZA DN, GARCIA F, CARRASCO GA, KINDEL GH, HASKINS KA, SHANKARAN M, PETERSEN BR, VAN DE KAR LD (2003) Neuroendocrine evidence that (S)-2-(chloro-5-fluoro-indol- 1-yl)-1-methylethylamine

fumarate (Ro 60-0175) is not a selective 5-hydroxytryptamine(2C) receptor agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **304(3):1209-16**

DARMANI NA, GERDES CF (1995) Temporal differential adaptation of head-twitch and ear-scratch responses following administration of challenge doses of DOI. *Pharmacol Biochem Behav.* **50(4):545-50**

DARMANI NA, MARTIN BR, PANDEY U, GLENNON RA (1990) Do functional relationships exist between 5-HT1A and 5-HT2 receptors? *Pharmacol. Biochem. Behav.* **36(4):901-6**

DARMANI NA, MARTIN BR, PANDEY U, GLENNON RA (1991). Inhibition of 5-HT2 receptor-mediated head-twitch response by cocaine via indirect stimulation of adrenergic alpha 2 and serotonergic 5-HT1A receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **38(2):353-7**

DARMANI NA, SHADDY J, GERDES CF (1996) Differential ontogenesis of three DOI-induced behaviors in mice. *Physiol Behav.* **60(6):1495-500**

DAVIDSON JR, DUPONT RL, HEDGES D, HASKINS JT (1999) Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* **60(8):528-35**

DAVIDSON JRT (2001) Pharmacotherapy of generalised anxiety disorder. *J Clin. Psychiatry* **62 (Suppl 11): 46-50**

DAVIES PA, PISTIS M, HANNA MC, PETERS JA, LAMBERT JJ, HALES TG, KIRKNESS EF (1999) The 5-HT3B subunit is a major determinant of serotonin-receptor function. *Nature.* **397(6717):359-63**

DAVIS M, SHI C (1999) The extended amygdala: are the central nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis differentially involved in fear versus anxiety? *Ann. NY Acad. Sci.* **877: 281-291**

DAVIS M (1998) Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol. Psychiatry* **44:1239-1247**

DAWSON GR, TRICKLEBANK MD (1995) Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *TIPS* **16:33-36**

DAWSON GR, CRAWFORD, COLLINSON N, IVERSEN SD, TRICKLEBANK MD (1995) Evidence that the anxiolytic-like effects of chlordiazepoxide on the elevated plus maze are confounded by increases in locomotor activity. *Psychopharmacology* **118:316-323**

DE ANGELIS L (2002) .5-HT2A antagonists in psychiatric disorders. *Curr Opin Investig Drugs;***3(1):106-12**

DE ANGELIS L, FILE SE (1979) Acute and chronic effects of three benzodiazepines in the social interaction anxiety test in mice. *Psychopharmacology.* **64(2):127-9**

DE LEAN A, STADEL JM, LEFKOWITZ RJ (1980) A ternary complex model explains the agonist-specific binding properties of the adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptor. *J Biol Chem*: 255(15):7108-17

DE LIMA AD, BLOOM FE, MORRISON JH (1988) Synaptic organization of serotonin-immunoreactive fibers in primary visual cortex of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 274(2):280-294

DE MONTIGNY C, BLIER P (1992) Potentiation of 5-HT neurotransmission by short-term lithium: in vivo electrophysiological studies. *Clin Neuropharmacol*: 15 Suppl 1 Pt A:610A-611A

DE VRY J, BENZ U, SCHREIBER R, TRABER J (1993) Shock-induced ultrasonic vocalization in young adult rats: a model for testing putative anti-anxiety drugs. *Eur J Pharmacol*; 249(3):331-9

DE VRY J, BENZ U, SCHREIBER R, TRABER J (1993) Shock-induced ultrasonic vocalization in young adult rats: a model for testing putative anti-anxiety drugs. *Eur J Pharmacol.* 249(3):331-9

DE VRY, ECKEL G, KUHL E, SCHREIBER R (1999) Effects of selective 5-HT<sub>1/2</sub> receptor agonists in conditioned taste aversion paradigm in rats: relationship to hypophagic properties. *Behav Pharmacol.* 10(1): S25-6

DEAKIN JF (1998)The role of serotonin in panic, anxiety and depression. *Int Clin Psychopharmacol* 13 Suppl 4:S1-5

DEAKIN WJF AND GRAEFF FG (1991) 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol.* 5(4): 305-315

DEKEYNE A, DENORME B, MONNEYRON S, MILLAN MJ (2000) Citalopram reduces social interaction in rats by activation of serotonin (5-HT)<sub>2C</sub> receptors. *Neuropharmacology* 39:1114-1117

DEKEYNE A, GIRADON S, MILAN MJ (1999) Discriminative properties of the novel serotonin (5-HT)<sub>2C</sub> receptor agonist, RO 60-0175: a pharmacological analysis. *Neuropharmacology* 38:415-423

DEKEYNE A, LORETTA I, HAUTEFAYE P, MILLAN MJ (2002) The selective serotonin<sub>2A</sub> receptor antagonist, MDL 100, 907, elicits a specific interoceptive cue in rats. *Neuropsycharmacology* 26(4): 552-556

DEN BOER JA, WESTENBERG HG (1990) Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology (Berl)*; 102(1):85-94

DEN BOER JA, WESTENBERG HGM (1990) Behavioral, neuroendocrine and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Res.* 31: 267-278

- DEN BOER JA, WESTENBERG HGM, DE LEEUW AS, VAN VLIET IM (1995) biological dissection of anxiety disorders: the clinical role of selective serotonin reuptake inhibitors with particular reference to fluvoxamine. *Int. Clin. Psychopharmacology* 9(Suppl 4): 47-52
- DERKACHV, SUPRENANT, A, NORTH RA (1989) 5-HT<sub>3</sub> receptors are membrane ion channels. *Nature* 339: 706–709
- DESCARRIES L, AUDET M, DOUCET G, GARCÍA S, OLESKEVICH S, SÉGUÉLA P, SOGHOMONIAN JJ, WATKINS K (1990) Morphology of central serotonin neurons. Brief review of quantified aspects of their distribution and ultrastructural relationships. *Ann. NY Acad. Sci.* 90: 81-92
- DESCARRIES L, WATKINS K, GARCÍA S, BEAUDET A (1982) The serotonin neurons in nucleus raphe dorsalis of adult rat: A light and electron microscope radioautographic study. *J. Comp. Neurol.* 207: 239-254
- DESOUZA NJ, WUNDERLICH GR, DE CABO C, VACCARINO FJ (1998) Individual differences in sucrose intake predict behavioral reactivity in rodent models of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav:* 60(4):841-6
- DÉTÁRI L, SZENTGYÖRGYI, HAJNIK T, SZÉNÁSI, GACSÁLYI & KUKORELLI T (1999) Differential EEG effects of the anxiolytic drugs, deramciclone (EGIS-3886), ritanserin and chlordiazepoxide in rats. *Psychopharmacology* 142:315-326
- DEVENEY AM, WADDINGTON JL (1996) Comparison of the new atypical antipsychotics olanzapine and ICI 204,636 with clozapine on behavioural responses to the selective "D1-like" dopamine receptor agonist A 68930 and selective "D2-like" agonist RU 24213. *Psychopharmacology* 124:40-49
- DI GIOVANNI G, DI MATTEO V, DI MASCIO M, ESPOSITO E (2000) Preferential modulation of mesolimbic vs. nigrostriatal dopaminergic function by serotonin (2C/2B) receptor agonists: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Synapse* 35(1):53-61
- DI MATTEO V, CACCHIO M, DI GIULIO C, DI GIOVANNI G, ESPOSITO E (2002a) Biochemical evidence that the atypical antipsychotic drugs clozapine and risperidone block 5-HT(2C) receptors in vivo. *Pharmacol Biochem Behav:* 71(4):607-13
- DI MATTEO V, CACCHIO VM, DI GIULIO C, ESPOSITO E (2002b) Role of serotonin2C receptors in the control of brain dopaminergic function. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71:727-734
- DI MATTEO V, DE BLASI A, DI GIULIO C, ESPOSITO E (2001) Role of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the control of central dopamine function. *TIPS* 22(5):229-232
- DI MATTEO V, DE BLASI A, DI GIULIO C, ESPOSITO E (2001) Role of 5-HT(2C) receptors in the control of central dopamine function. *Trends Pharmacol Sci:* 22(5):229-32
- DOHERTY MD, PICKEL VM (2000) Ultrastructural localization of the serotonin 2A receptor in dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res:* 864(2):176-85

DOURISH CT, HUTSON PH, CURZON G (1986) Putative anxiolytics 8-OHDPAT, buspirone and TVXQ are agonists at 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the raphe nuclei. *TIPS* 7: 212-214

DUFFY JD, MALLOY PF. Efficacy of buspirone in the treatment of posttraumatic stress disorder: an open trial. *Ann Clin Psychiatry* : 6(1):33-7

DUNN RW, CORBETT R & FIELDING S (1989) Effects of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists and NMDA antagonists in the social interaction test and the elevated plus maze. *Eur. J. Pharmacol.* 169:1-10

DURSUN SM, HANDLEY SL (1996) Similarities in the pharmacology of spontaneous and DOI-induced head-shakes suggest 5HT<sub>2A</sub> receptors are active under physiological conditions. *Psychopharmacology (Berl)*: 128(2):198-205

DUXON MS, FLANIGAN TP, REAVLEY A, BAXTER GS, BLACKBURN TP & FONE KC (1997b) Evidence for expression of the 5-hydroxytryptamine-2B receptor protein in the rat central nervous system. *Neuroscience* 76:323-329

DUXON MS, FLANIGAN TP, REAVLEY A, BAXTER GS, BLACKBURN TP, FONE KC (1997b) Evidence for expression of the 5-hydroxytryptamine-2B receptor protein in the rat central nervous system. *Neuroscience* 76:323-329

DUXON MS, KENNET GA, LIGHTOWLER S, BLACKBURN TP & FONC KC (1997) Activation of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the medial amygdala causes anxiolysis in the social interaction test in the rat. *Neuropharmacology* 36(2) :233-9

EBERLE-WANG K, MIKELADZE Z, URYU K, CHESSELET MF (1997) Pattern of expression of the serotonin<sub>2C</sub> receptor messenger RNA in the basal ganglia of adult rats. *J. Comp. Neurol.* 384(2):233-247

EGAN C, HERRICK-DAVIS K, TEITLER M (1998a) Creation of a constitutively activated state of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor by site-directed mutagenesis: revelation of inverse agonist activity of antagonists. *Ann N Y Acad Sci*: 861:136-9

EGAN CT, HERRICK-DAVIS K, MILLER K, GLENNON RA, TEITLER M (1998b) Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2C</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl)*: 136(4):409-14

EISON AS, MULLINS UL (1996) Regulation of central 5-HT<sub>2A</sub> receptors: a review of in vivo studies. *Behav. Brain Res.* 73: 177-181

EL MANSARI M, BLIER P (1997) In vivo electrophysiological characterization of 5-HT receptors in the guinea pig head of caudate nucleus and orbitofrontal cortex. *Neuropharmacology Apr-May*;36(4-5):577-88

EL-KHAYAT R, BALDWIN DS (1998) Antipsychotic drugs for non-psychotic patients: assessment of the benefit/risk ratio in generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol*: 12(4):323-9

ELLWOOD AJ, CURTIS MJ (1997) Involvement of 5-HT<sub>(1B/1D)</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors in 5-HT-induced contraction of endothelium-denuded rabbit epicardial coronary arteries. *Br. J. Pharmacol.* **122(5):875-884**

ENNIS MD, HOFFMAN RL, GHAZAL NB, OLSON RM, KNAUER CS, CHIO CL, HYSLOP DK, CAMPBELL JE, FITZGERALD LW, NICHOLS NF, SVENSSON KA, MCCALL RB, HABER CL, KAGEY ML, DINH DM (2003) 2,3,4,5-tetrahydro- and 2,3,4,5,11,11a-hexahydro-1H-[1,4]diazepino[1,7-a]indoles: new templates for 5-HT<sub>(2C)</sub> agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13(14):2369-72**

ERIKSSON E, ENGBERG G, BING O, NISSBRANDT H (1999) Effects of mCPP on the extracellular concentrations of serotonin and dopamine in rat brain. *Neuropsychopharmacology* **20(3):287-96**

ERSPAMER V (1946) Presenza di enteramina o di una sostanza enteraminosimile negli estratti gastroenterici delle Ascidie. *Experientia.* **2 :369-371**

ERSPAMER V (1954) Pharmacology of indole alkylamines. *Pharmacol. Rev.* **6: 425-487**

ERSPAMER V (1986) Historical introduction: the Italian contribution to the discovery of 5-hydroxytryptamine (enteramine, serotonin). *J. Hypertens. Suppl.* **4(1):S3-5**

ERSPAMER V, ASERO B (1952) Identification of enteramine, specific hormone of enterochromaffin cells, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* **169: 800-801**

ERSPAMER V, BORETTI G (1951) Identification and characterisation by paper chromatography of enteramine, octopamine, tyramine, histamine and allied substances in extracts of posterior salivary glands of octopoda and in other tissue extracts of vertebrates and invertebrates. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **88: 296-332**

ESPEJO EF (1997) Effects of weekly or daily exposure to the elevated plus-maze in male mice. *Behav. Brain Res.* **87: 233-238**

EVARD PA, DERIDDER G, VERBEECK RK (1996) Intravenous microdialysis in the mouse and the rat: development and pharmacokinetic application of a new probe. *Pharm. Res.* **13(1):12-7**

FALLON J, LOUGHLIN S (1982) Monoamine innervation of the forebrain: Collateralization. *Brain Res. Bull.* **9: 295-307**

FANTEGROSSI WE, GODLEWSKI T, KARABENICK RL, STEPHENS JM, ULLRICH T, RICE KC, WOODS JH (2003) Pharmacological characterization of the effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") and its enantiomers on lethality, core temperature, and locomotor activity in singly housed and crowded mice. *Psychopharmacology (Berl).* **166(3):202-11**

FAY R, KUBIN L (2000) Pontomedullary distribution of 5-HT<sub>2A</sub> receptor-like protein in the rat. *J. Comp. Neurol.* **418(3):323-345**

FEIGHNER JP (1999) Overview of antidepressants currently used to treat anxiety disorders. *J. Clin. Psychiatry* 60 (Suppl 22):18-22

FELTON TM, KANG TB, HJORTH S, AUERBACH SB (2003) Effects of selective serotonin and serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors on extracellular serotonin in rat diencephalon and frontal cortex. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 367(3):297-305

FENDT M, FANSELOW MS (1999) The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23(5):743-60

FENG J, CAI X, ZHAO J, YAN Z (2001) Serotonin receptors modulate GABA(A) receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons. *J. Neurosci.* 21(17):6502-11

FENIK P, VEASEY SC (2003) Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167(4):563-569

FERGUSON JM (2001) The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J. Clin. Psychiatry* 62 Suppl 3:22-34

FERGUSON SS (2001) Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacol. Rev.* 53: 1-24

FERGUSON SS, BARAK LS, ZHANG J, CARON MG (1996a) G-protein-coupled receptor regulation: role of G-protein-coupled receptor kinases and arrestins. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74(10):1095-110

FERGUSON SS, DOWNEY WE 3RD, COLAPIETRO AM, BARAK LS, MENARD L, CARON MG (1996b) Role of beta-arrestin in mediating agonist-promoted G protein-coupled receptor internalization. *Science* 271(5247):363-6

FERNANDEZ DE MOLINA A, HUNSPERGER RW (1959) Central representation of affective reaction on forebrain and brainstem: electrical stimulation of amygdala, stria terminalis and adjacent structures. *J. Physiol.* 145: 251

FERNANDEZ-TERUEL A, ESCORIHUELA RM, GRAY JA, AGUILAR R, GIL L, GIMENEZ-LLORT L, TOBENA A, BHOMRA A, NICOD A, MOTT R, DRISCOLL P, DAWSON GR, FLINT J (2002a) A quantitative trait locus influencing anxiety in the laboratory rat. *Genome Res.* 12(4):618-26

FERNANDEZ-TERUEL A, GIMENEZ-LLORT L, ESCORIHUELA RM, GIL L, AGUILAR R, STEIMER T, TOBENA A (2002b) Early-life handling stimulation and environmental enrichment: are some of their effects mediated by similar neural mechanisms? *Pharmacol. Biochem. Behav.* 73(1):233-45

FERRARI PF, PALANZA P, PARMIGIANI S, RODGERS RJ (1998) Interindividual variability in Swiss male mice: relationship between social factors, aggression, and anxiety. *Physiol. Behav.* 63(5):821-7

FILE SE (1980) The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. *J. Neurosci. Methods*: 2(3):219-38

FILE SE (1993) The interplay of learning and anxiety in the elevated plus-maze. *Behav. Brain Res.* 58(1-2):199-202

FILE SE (2001) Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behav. Brain Res.* 125: 151-157

FILE SE, ANDREWS N, HOGG S (1996) New developments in animal tests of anxiety. *In*: Advances in the neurobiology of anxiety disorders. Ed. Westenberg HGM, Den Boer JA, Murphy DL John Wiley & sons Ltd.

FILE SE, GONZALEZ LE, ANDREWS N (1996) Comparative study of pre- and postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor modulation of anxiety in two ethological animal tests. *J. Neurosci.* 16(15):4810-5

FILE SE, GONZALEZ LE, ANDREWS N (1998) Endogenous acetylcholine in the dorsal hippocampus reduces anxiety through actions on nicotinic and muscarinic1 receptors. *Behav. Neurosci.* 112(2):352-9

FILE SE, JOHNSTON AL (1989) Lack of effects of 5HT3 receptor antagonists in the social interaction and elevated plus-maze tests of anxiety in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 99(2):248-51

FILE SE, KENNY PJ, CHEETA S (2000) The role of the dorsal hippocampal serotonergic and cholinergic systems in the modulation of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66(1): 65-72

FILTZ TM, CUNNINGHAM ML, STANIG KJ, PATERSON A, HARDEN TK (1999) Phosphorylation by protein kinase C decreases catalytic activity of avian phospholipase C-beta. *Biochem. J.* 338:257-64

FIORELLA D, HELSLEY S, RABIN RA & WINTER JC (1995) 5-HT<sub>2C</sub> receptor-mediated phosphoinositide turnover and the stimulus effects of *m*-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology* 122:237-243

FITZGERALD LW, CONKLIN DS, KRAUSE CM, MARSHALL AP, PATTERSON JP, TRAN DP, IYER G, KOSTICH WA, LARGENT BL, HARTIG PR (1999a) High-affinity agonist binding correlates with efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action. *J. Neurochem.* 72(5):2127-34

FITZGERALD LW, IYER G, CONKLIN DS, KRAUSE CM, MARSHALL A, PATTERSON JP, TRAN DP, JONAK GJ, HARTIG PR (1999b) Messenger RNA editing of the human serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Neuropsychopharmacology* : 21(2 Suppl):82S-90S

FLANIGAN TP, REAVLEY AC, CAREY JE, LESLIE RA (1995) Evidence for expression of the 5-HT<sub>2B</sub> receptor mRNA in rat brain. *Br. J. Pharmacol* 114: 369P

- FLETCHER A, CLIFFE IA, DOURISH CT (1993) Silent 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists: utility as research tools and therapeutic agents. *Trends Pharmacol. Sci.* **14(12):41-8**
- FOGUET M, HOYER D, PARDO LA, PAREKH A, KLUXEN FW, KALKMAN HO, STUHMER W, LUBBERT H (1992a) Cloning and functional characterization of the rat stomach fundus serotonin receptor. *EMBO J.* **11(9):3481-7**
- FOGUET M, NGUYEN H, LE H (1992b) Lubbert H. Structure of the mouse 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>2</sub> and stomach fundus serotonin receptor genes. *Neuroreport.* **3(4):345-8**
- FORBES IT, DABBS S, DUCKWORTH DM, HAM P, JONES GE, KING FD, SAUNDERS DV, BLANEY FE, NAYLOR CB, BAXTER GS, BLACKBURN TP, KENNETT GA, WOOD MD (1996) Synthesis, biological activity and molecular modelling studies of selective 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **39:4966-4977**
- FORBES IT, HAM P, BOOTH DH, MARTIN RJ, THOMPSON M, BAXTER GS, BLACKBURN TP, GLEN A, KENNETT GA & WOOD MD (1995a) 5-Methyl-(3-pyridylcarbonyl)-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[2,3-f]indole: a novel 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor antagonist with improved affinity, selectivity and oral activity. *J. Med. Chem.* **38:2524-2530**
- FORBES IT, HAM P, BOOTH DH, MARTIN RT, THOMPSON M, BAXTER GS, BLACKBURN TP, GLEN A, KENNETT GA, WOOD MD (1995b) 5-Methyl-1-(3-pyridylcarbonyl)-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[2,3-f]indole: a novel 5-HT<sub>2C/5-HT2B</sub> receptor antagonist with improved affinity, selectivity, and oral activity. *J. Med. Chem.* **38(14):2524-30**
- FORBES IT, KENNETT GA, GADRE A, HAM P, HAYWARD CJ, MARTIN RT, THOMPSON M, WOOD MD, BAXTER GS, GLEN A, MURPHY OE, STEWART BA, BLACKBURN TP (1993) *N*-(1-methyl-5-indolyl)-*N'*-(3-pyridyl)urea hydrochloride: the first selective 5-HT<sub>1C</sub> receptor antagonist. *J. Med. Chem.* **36: 1104–1107**
- FOX SH, BROTHIE JM (2000) 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonists enhance the behavioural response to dopamine D<sub>1</sub> receptor agonists in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat. *Eur. J. Pharmacol.* **398: 59-64**
- FOZARD JR, MIBAREK ALI ATM (1978) Blockade of neuronal tryptamine receptors by metoclopramide. *Eur. J Pharmacol.* **49: 109-112**
- FOZARD JR, MOBAROK ALI AT, NEWGROSH G (1979) Blockade of serotonin receptors on autonomic neurones by (-)-cocaine and some related compounds. *Eur. J Pharmacol.* **59(3-4):195-210**
- FRAZER GA, LAPIERRE YD (1987) The effect of buspirone on panic disorder: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol.* **7(2):118-9**
- FREEDMAN NJ AND LEFKOWITZ RJ (1996) Desensitization of G protein-coupled receptors. *Rec. Prog. Horm. Res.* **51: 319-351**

FREEMAN AM 3RD, WESTPHAL JR, NORRIS GT, ROGGERO BA, WEBB PB, FREEMAN KL, RUSH JA, HEARNE EM 3RD, EVONIUK G (1997) Efficacy of ondansetron in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress. Anxiety* 5(3):140-1

FULLER RW (1992) The involvement of serotonin in regulation of pituitary-adrenocortical function. *Front. Neuroendocrinol.* 13(3):250-70

FUXE K (1965) Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta. Physiol. Scand.* 64 (Suppl. 247): 37-85

GACSÁLYI I, GIGLER G, SZABADOS T, KOVÁCS A, VASAR E, LANG A, MANNISTÖ PT (1996) Different antagonistic activity of deramciclane (EGIS(3886) on peripheral and central 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 6 :82-85

GACSÁLYI I, GYERTYÁN I, PETÖEZ L, BUDAI Z (1988) Psychopharmacology of a new anxiolytic agent EGY-3886. *Pharmacol. Res. Commun.* 20 :115-117

GACSALYI I, SCHMIDT É, GYERTYAN I, VASAR E, LANG A, HAAPALINNA A, FEKETE M, HIETALA J, SYVALAHTI E, TUOMAINEN P, MANNISTÖ PT (1997) Receptor binding profile and anxiolytic-type activity of dermaciclane (EGIS-3886) in animal models. *Drug Dev. Res.* 40 :333-348

GADDUM JH, PICARELLI ZP (1957) Two kinds of tryptamine receptors. *Br. J. Pharmacol.* 12: 323-328

GAGGI R, DALL'OLIO R, RONCADA P (1997) Effect of the selective 5-HT receptor agonists 8-OHDPAT and DOI on behavior and brain biogenic amines of rats. *Gen Pharmacol.* 28(4):583-7

GAMMANS RE, STRINGFELLOW JC, HVIZDOS AJ, SEIDEHAMEL RJ, COHN JB, WILCOX CS, FABRE LF, PECKNOLD JC, SMITH WT, RICKELS K (1992) Use of buspirone in patients with generalized anxiety disorder and coexisting depressive symptoms. A meta-analysis of eight randomized, controlled studies. *Neuropsychobiology* 25(4):193-201

GARDNER CR (1986) Recent developments in 5HT-related pharmacology of animal models of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24(5):1479-85

GARIÉPY J-L, RODRIGUIZ RM, JONES BC (2002) Handling, genetic and housing effects on the mouse stress system, dopamine function and behaviour. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 73: 7-17

GARLAND AM, GRADY EF, PAYAN DG (1994) Vigna SR, Bunnett NW. Agonist-induced internalization of the substance P (NK1) receptor expressed in epithelial cells. *Biochem J.* 303 ( Pt 1):177-86

GARLOW SJ, MORILAK DA, DEAN RR, ROTH BL, CIARANELLO RD (1993) Production and characterization of a specific 5-HT<sub>2</sub> receptor antibody. *Brain Res.* 25;615(1):113-20

GARNOVSKAYA MN, NEBIGIL CG, ARTHUR JM, SPURNEY RF, RAYMOND JR (1995) 5-Hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptors expressed in rat renal mesangial cells inhibits cyclic AMP accumulation. *Mol. Pharmacol.* **48(2):230-237**

GARTNER K (1990) A third component causing random variability beside environment and genotype. A reason for the limited success of a 30 year long effort to standardize laboratory animals? *Lab. Anim.* **24(1):71-7**

GATCH MB (2003) Discriminative stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine as a model of the role of serotonin receptors in anxiety. *Life Sci.* **73(11):1347-67**

GE J, BARNES NM, COSTALL B & NAYLOR RJ (1997) Effect of aversive stimulation on 5-hydroxytryptamine and dopamine metabolism in the rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **58(3): 775-783**

GELBER EI, KROEZE WK, WILLINS DL, GRAY JA, SINAR CA, HYDE EG, GUREVICH V, BENOVIC J, ROTH BL (1999) Structure and function of the third intracellular loop of the 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptor: the third intracellular loop is alpha-helical and binds purified arrestins. *J Neurochem.* **72(5):2206-14**

GELLMAN RL, AGHAJANIAN GK (1993) Pyramidal cells in piriform cortex receive a convergence of inputs from monoamine activated GABAergic interneurons. *Brain Res.* **600(1):63-73**

GERHARDT C,C VAN HEERIKHUIZEN H (1997) Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **334:1-23**

GERMINE M, GODDARD AW, SHOLOMSKAS DE, WOODS SW, CHARNEY DS, HENINGER GR (1994) Response to meta-chlorophenylpiperazine in panic disorder patients and healthy subjects: influence of reduction in intravenous dosage. *Psychiatry Res.* **54(2):115-33**

GERMINE M, GODDARD AW, WOODS SW, CHARNEY DS, HENINGER GR (1992) Anger and anxiety responses to m-chlorophenylpiperazine in generalized anxiety disorder. *Biol. Psychiatry* **32(5):457-61**

GEURTS FJ, DE SCHUTTER E, TIMMERMANS J-P (2002) Localisation of 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>5A</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptor-like immunoreactivity in the rat cerebellum. *J. Chem. Neuroanat.* **24(1):65-74**

GIBSON EL, BARNFIELD AM, CURZON G(1994) Evidence that mCPP-induced anxiety in the plus maze is mediated by postsynaptic 5-HT<sub>2C</sub> receptors but not by sympathomimetic effects. *Neuropharmacology* **33:457-465**

GLEASON SD, SHANNON HE (1997) Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice. *Psychopharmacology* **129:79-84**

GLEASON SD, SHANNON HE (1998) Meta-chlorophenylpiperazine induced changes in locomotor activity are mediated by 5-HT<sub>1</sub> as well as 5-HT<sub>2C</sub> receptors in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **341**:135-138

GLEESON S, AHLERS ST, MANSBACH RS, FOUST JM, BARRETT JE (1989) Behavioral studies with anxiolytic drugs. VI. Effects on punished responding of drugs interacting with serotonin receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **250**(3):809-17

GLENNON RA, METWALLY K, DUKAT M, ISMAIEL AM, DE LOS ANGELES J, HERNDON J, TEITLER M, KHORANA N. (2002) Ketanserin and spiperone as templates for novel serotonin 5-HT<sub>2A</sub> antagonists. *Curr. Top. Med. Chem.* **2**(6):539-58

GOBERT A, MILLAN MJ (1999) Serotonin (5-HT)<sub>2A</sub> receptor activation enhances dialysate levels of dopamine and noradrenaline, but not 5-HT, in the frontal cortex of freely-moving rats. *Neuropharmacology* **38**(2):315-7

GOBERT A, RIVET JM, LEJEUNE F, NEWMAN-TANCREDI A, ADHUMEAU-AUCLAIR A, NICOLAS JP, CISTARELLI L, MELON C, MILLAN MJ (2000) Serotonin<sub>2C</sub> receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse* **36**(3):205-221

GOLDBERG ME, MANIAN AA, EFRON DH (1967) A comparative study of certain pharmacologic responses following acute and chronic administrations of chlordiazepoxide. *Life Sci.* **6**(5):481-91

GOMMANS J, HIJZEN TH, PATTIJ T, VAN DER GUGTEN J, OLIVIER B (1999) Discriminative stimulus properties of mCPP and alprazolam are not mediated by anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **64**(2):385-7

GONZALEZ LE, ANDREWS N, FILE SE (1996) 5-HT<sub>1A</sub> and benzodiazepine receptors in the basolateral amygdala modulate anxiety in the social interaction test, but not in the elevated plus-maze. *Brain Res.* **732**:145-153

GOODWIN GM, GREEN AR (1985) A behavioural and biochemical study in mice and rats of putative selective agonists and antagonists for 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Br J. Pharmacol.* **84**(3):743-53

GORMAN JM (2002) Treatment of generalised anxiety disorder. *J Clin. Psychiatry* **63** (Suppl 8): 17-23

GORMAN JM, KENT JM (1999) SSRIs and SNRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression. *J Clin Psychiatry* **60** (Suppl 4):33-8

GORMAN JM, KENT JM, SULLIVAN GM, COPLAN JD (2000) Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am. J Psychiatry* **157**(4): 493-505

GORMAN JM. (2003) New molecular targets for antianxiety interventions. *J. Clin. Psychiatry* **64** Suppl 3:28-35

GOTHERT M (1990) Presynaptic serotonin receptors in the central nervous system. *Ann. NY Acad. Sci.* **604**: 102-12

GOZLAN H, LAPORTE AM, THIBAUT S, SCHECHTER LE, BOLANOS F, HAMON M (1994) Differential effects of N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ) on various 5-HT receptor binding sites in the rat brain. *Neuropharmacology* **33(3-4)**:423-31

GRAEFF FG. (2002) On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology (Berl)*; **163(3-4)**:467-76

GRAEFF FG (1990) Brain defense systems and anxiety. *In*: Handbook of anxiety, Vol. 3: The neurobiology of anxiety. Eds. Burrows GD, Roth M, Noyes Jr. R. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division).

GRAEFF FG, AUDI EA, ALMEIDA SS, GRAEFF EO, HUNZIKER MHL (1990) Behavioural effects of 5-HT receptor ligands in the aversive brain stimulation, elevated plus-maze and learned helplessness tests. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **14**:501-506

GRAEFF FG, GUIMARAES FS, DE ANDRADE TG, DEAKIN JF (1996) Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **54(1)**:129-141

GRAEFF FG, NETTO CF, ZANGROSSI H JR (1998) The elevated T-maze as an experimental model of anxiety. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **23(2)**:237-46

GRAEFF FG, SILVEIRA MC, NOGUEIRA RL, AUDI EA, OLIVEIRA RM (1993) Role of the amygdala and periaqueductal gray in anxiety and panic. *Behav. Brain Res.* **58(1-2)**:123-31

GRAEFF FG, VIANA M B, TOMAZ C (1993) The elevated T maze, a new experimental model of anxiety and memory. Effect of diazepam. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **26**: 67-70

GRAHME-SMITH DG (1971) Studies in vivo on the relationship between brain tryptophan, brain 5-HT synthesis and hyperactivity in rats treated with a monoamine oxidase inhibitor and L-tryptophan. *J Neurochem.* **18**: 1053-1066

GRAY JA (1982) The neuropsychology of anxiety. Oxford University Press, Oxford

GRAY JA, ROTH BL (2001) Paradoxical trafficking and regulation of 5-HT(2A) receptors by agonists and antagonists. *Brain Res Bull*; **56(5)**:441-51

GRAY JA, SHEFFLER DJ, BHATNAGAR A, WOODS JA, HUFEISEN SJ, BENOVIC JL, ROTH BL (2001) Cell-type specific effects of endocytosis inhibitors on 5-hydroxytryptamine(2A) receptor desensitization and resensitization reveal an arrestin-, GRK2-, and GRK5-independent mode of regulation in human embryonic kidney 293 cells. *Mol Pharmacol.* **60(5)**:1020-30

GREEN B (2003) Focus on paroxetine. *Curr. Med. Res. Opin.* **19(1)**:13-21

- GREEN AR, O'SHAUGHNESSY K, HAMMOND M, SCHACHTER M, GRAHAME-SMITH DG (1983) Inhibition of 5-hydroxytryptamine-mediated behaviour by the putative 5-HT<sub>2</sub> antagonist pirenperone. *Neuropharmacology*: **22(5):573-8**
- GREENSHAW AJ (1993) Behavioural pharmacology of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists: a critical update on therapeutic potential. *Trends Pharmacol. Sci.* **14(7):265-70**
- GRIEBEL G (1995) 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol. Ther.* **65(3):319-95**
- GRIEBEL G (1996) Variability in the effects of 5-HT-related compounds in experimental models of anxiety or never ending story? *Pol. J. Pharm.***48:129-136**
- GRIEBEL G, BLANCHARD DC, JUNG A, LEE JC, MASUDA CK, BLANCHARD R (1995a) .Further evidence that the mouse defense test battery is useful for screening anxiolytic and panicolytic drugs: effects of acute and chronic treatment with alprazolam. *Neuropharmacology* : **34(12):1625-33**
- GRIEBEL G, BLANCHARD DC, JUNG A, MASUDA CK, BLANCHARD RJ (1995b) 5-HT<sub>1A</sub> agonists modulate mouse antipredator defensive behavior differently from the 5-HT<sub>2A</sub> antagonist pirenperone. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **51(2-3):235-44**
- GRIEBEL G, MISSLIN R, PAWLOWSKI M, VOGEL E (1991) m-Chlorophenylpiperazine enhances neophobic and anxious behaviour in mice. *Neuroreport*: **2(10):627-9**
- GRIEBEL G, MOREAU J-L, JENCK F, MISSLIN R, MARTIN JR (1994) Acute and chronic treatment with 5-HT reuptake inhibitors differentially modulate emotional responses in anxiety models in rodents. *Psychopharmacology* **113:463-470**
- GRIEBEL G, PERRAULT ,G SANGER DJ (1997) A comparative study of the effects of selective and non-selective 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtype antagonists in rat and mouse models of anxiety. *Neuropharmacology* **36(6):793-802**
- GRIEBEL G, PERRAULT G, SANGER DJ (1998) Limited anxiolytic-like effects of non-benzodiazepine hypnotics in rodents. *J. Psychopharmacol.* **12(4) 356:365**
- GRIEBEL G, RODGERS RJ, PERRAULT G, SANGER DJ (1997) Risk assessment behaviour: evaluation of utility in the study of 5-HT related drugs in the rat elevated plus-maze test. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **57(4):817-827**
- GRIFFITHS JL, LOVICK TA (2002) Co-localization of 5-HT 2A -receptor- and GABA-immunoreactivity in neurones in the periaqueductal grey matter of the rat. *Neurosci Lett.* **326(3):151-4**
- GROTEWIEL MS, SANDERS-BUSH E (1999) Differences in agonist-independent activity of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors revealed by heterologous expression. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **359(1): 21-7**
- GROVE G, COPLAN JD, HOLLANDER E (1997) The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci:* **9(2):198-207**

- GUILLET-DENIAU I, BURNOL AF, GIRARD J (1997) Identification and localisation of a skeletal muscle serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor coupled to the Jak/STAT pathway. *J. Biol. Chem.* **272(23):14825-14829**
- GUIMARAES FS, MBAYA PS, DEAKIN JF. Ritanserin facilitates anxiety in a simulated public-speaking paradigm. *J Psychopharmacol.* **11(3):225-31**
- GUTIERREZ MA, STIMMEL GL, AISO JY (2003) Venlafaxine: a 2003 update. *Clin Ther.* **2003 Aug;25(8):2138-54.**
- HAJDUCH E, DOMBROWSKI L, DARAKHSHAN F, RENCUREL F, MARETTE A, HUNDAL HS (1999) Biochemical localisation of the 5-HT<sub>2A</sub> (serotonin) receptor in rat skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **257(2):369-372**
- HAJOS-KORCSOK E, MCTAVISH SF, SHARP T (2000) Effect of a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor on brain extracellular noradrenaline: microdialysis studies using paroxetine. *Eur J Pharmacol.* **407(1-2):101-7**
- HALLER J, HALASZ J, MAKARA GB (2000) Housing conditions and the anxiolytic efficacy of buspirone: the relationship between main and side effects. *Behav Pharmacol.* **11(5):403-12**
- HAMADA S, SENZAKI K, HAMAGUCHI-HAMADA K, TABUCHI K, YAMAMOTO H, YAMAMOTO T, YOSHIKAWA S, OKANO H, OKADO N (1998) Localization of 5-HT<sub>2A</sub> receptor in rat cerebral cortex and olfactory system revealed by immunohistochemistry using two antibodies raised in rabbit and chicken. *Mol. Brain Res.* **54(2):199-211**
- HAMEG A, BAYLE F, NUSS P, DUPUIS P, GARAY RP, DIB M (2003) Affinity of cyamemazine, an anxiolytic antipsychotic drug, for human recombinant dopamine vs. serotonin receptor subtypes. *Biochem Pharmacol.* **65(3):435-40**
- HAMIK A, PEROUTKA SJ (1989) 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain. *Biol Psychiatry* **25(5):569-75**
- HAMLIN KE, FISHER FE (1951) Synthesis of 5-hydroxytryptamine. *J. Am. Chem. Soc.* **73:5007-5008**
- HANDLEY SL (1995) 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. *Pharmacol Ther.* **66(1):103-48**
- HANDLEY SL, M<sup>C</sup>BLANE JW (1991) 5-HT-the disengaging transmitter? *J. Psychopharmacol.* **5(4) :322-326**
- HANDLEY SL, M<sup>C</sup>BLANE JW (1993) 5-HT drugs in animal models of anxiety. *Psychopharmacol.* **112 :13-20**
- HARBUZ MS, LIGHTMAN SL (1989) Responses of hypothalamic and pituitary mRNA to physical and psychological stress in the rat. *J Endocrinol.* **122(3):705-11**

HARTIG P, KAO HT, MACCHI M, ADHAM N, ZGOMBICK J, WEINSHANK R, BRANCHEK T (1990) The molecular biology of serotonin receptors. An overview. *Neuropsychopharmacology* 3(5-6):335-47

HARVEY KV, BALON R (1995) Augmentation with buspirone: a review. *Ann Clin Psychiatry* 7(3):143-7

HASCOËT M, BOURIN M (1998) A new approach to the light/dark procedure in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 60:645-653

HASCOËT M, BOURIN M, NIC DHONNCHADHA BÁ (2001) The mouse light-dark paradigm: a review. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 25:141-166

HASCOËT M, BOURIN M, COLOMBEL MC, FIOCCO AJ, BAKER GB (2000) Anxiolytic-like effects of antidepressants after acute administration in a four-plate test in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 65(2):339-44

HASUO H, MATSUOKA T, AKASU T (2002) Activation of presynaptic 5-hydroxytryptamine 2A receptors facilitates excitatory synaptic transmission via protein kinase C in the dorsolateral septal nucleus. *J. Neurosci.* 22(17):7509-7517

HATA T, NISHIKAWA H, ITOH E & FUNAKAMI Y (2001) Anxiety-like behaviour in elevated plus-maze tests in repeatedly cold-stressed mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 85 : 189-196

HAZAI I, PÁTFALUSI M, KLEBOVICH I & ÜRMÖS I (1999) Whole-body autoradiography and quantitative organ-level distribution study of deramciclone in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 51:165-174

HAZAI I, ÜRMÖS I, KLEBOVICH I (1995) Application of TLC-digital autoradiography as a rapid method in a pilot study of deramciclone metabolism. *J Planar Chromatography* 8: 92-97

HEBB AL, ZACHARKO RM, DOMINGUEZ H, TRUDEL F, LAFOREST S, DROLET G (2002) Odour-induced variation in anxiety-like behavior in mice is associated with discrete and differential effects on mesocorticolimbic cholecystinin mRNA expression. *Neuropsychopharmacology* 27(5):744-55

HEISLER LK, CHU HM, BRENNAN TJ, DANA O JA, BAJWA P, PARSONS LH, TECOTT LH (1998) Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95(25):15049-54

HEISLER LK, TECOTT LH (2000) A paradoxical locomotor response in serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor mutant mice. *J Neurosci.* 20(8):RC71

HELMESTE DM, WA TANG S (2000) Dopamine D<sub>4</sub> receptors. *Jpn. J. Pharmacol.* 82:1-14

HELTON LA, THOR KB, BAEZ M (1994) 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub>, 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub>, and 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptor mRNA expression in the spinal cord of rat, cat, monkey and human. *Neuroreport* 5(18):2617-2620

- HENSLER JG (2003) Regulation of 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in brain following agonist or antidepressant administration. *Life Sci*: 72(15):1665-82
- HENSMAN R, GUIMARAES FS, WANG M, DEAKIN JF (1991) Effects of ritanserin on aversive classical conditioning in humans. *Psychopharmacology (Berl)*; 104(2):220-4
- HERRICK-DAVIS K, GRINDE E, NISWENDER CM (1999) Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor RNA editing alters receptor basal activity: implications for serotonergic signal transduction. *J Neurochem*: 73(4):1711-7
- HESLOP KE, CURZON G (1999) Effect of reserpine on behavioural responses to agonists at 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtypes. *Neuropharmacology* 38:883-891
- HEWITT KN, LEE MD, DOURISH CT, CLIFTON PG (2002) Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71: 691-700.
- HIGGINS GA, KILPATRICK GJ (1999) 5-HT(3) receptor antagonists. *Expert Opin Investig Drugs*: 8(12):2183-2188
- HITCHCOCK J, DAVIS M (1986) Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci*: 100(1):11-22
- HO YJ, EICHENDORFF J, SCHWARTING RK (2002) Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behav Brain Res*: 136(1):1-12
- HODGES H, GREEN S, GLENN B (1987) Evidence that the amygdala is involved in benzodiazepine and serotonergic effects on punished responding but not on discrimination. *Psychopharmacology (Berl)*: 92(4):491-504
- HOENICKE EM, VANECEK SA, WOODS JH (1992) The discriminative effects of clozapine in pigeons: involvement of 5-hydroxytryptamine<sub>1C</sub> and 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptors. *J. Exp. Pharmacol. Ther.* 263(1): 276-263
- HOFFMAN BJ, MEZEY E (1989) Distribution of serotonin 5-HT<sub>1C</sub> receptor mRNA in adult rat brain. *FEBS Lett.*247(2):453-462
- HOGG S (1996) A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 54(1):21-30
- HOLLANDER E, DECARIA CM, NITESCU A, GULLY R, SUCKOW RF, COOPER TB, GORMAN JM, KLEIN DF, LIEBOWITZ MR (1992) Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 49(1):21-8
- HOLMES A, RODGERS RJ (2003) Prior exposure to the elevated plus-maze sensitises mice to the acute behavioural effects of fluoxetine and penelezine. *Eur J Pharmacol.* 459(2-3):221-30.

- HOLMES A (2001) Targeted gene mutation approaches to the study of anxiety-like behaviour in mice. *Neurosci Biobehav Rev.* **25(3):261-73**
- HOLMES A, ILES JP, MAYELL SJ, RODGERS (2001) Prior test experience comprises the anxiolytic efficacy of chlor diazepam in the mouse light/dark exploration test. *Behav. Brain Res.* **122: 159-167**
- HONDA M, NISHIDA T, ONO H (2003) Tricyclic analogs cyclobenzaprine, amitriptyline and cyproheptadine inhibit the spinal reflex transmission through 5-HT(2) receptors. *Eur J Pharmacol.* **458(1-2):91-9**
- HOWARD BR (2002) Control of variability. *ILAR J:* **43(4):194-201**
- HOYER D (1988) Functional correlates of serotonin 5-HT<sub>1</sub> recognition sites. *J Recept Res.* **8(1-4):59-81**
- HOYER D, CLARKE DE, FOZARD JR, HARTIG PR, MARTIN GR, MYLECHARANE EJ, SAXENA PR, HUMPHREY PP (1994) International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.* **46(2):157-203**
- HOYER D, HANNON JP, MARTIN GR (2002) Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **71: 533-554**
- HOYER D, MARTIN G (1997) 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology* **36(4-5):419-428**
- HOYER D, SRIVATSA S, PAZOS A, ENGEL G, PALACIOS JM (1986) [<sup>125</sup>I]-LSD labels 5-HT<sub>1C</sub> recognition sites in pig choroid plexus membranes. Comparison with [<sup>3</sup>H]mesulergine and [<sup>3</sup>H]5-HT binding. *Neurosci. Lett.* **69(3):269-274**
- HSIEH CL, BOWCOCK AM, FARRER LA, HEBERT JM, HUANG KN, CAVALLI-SFORZA LL, JULIUS D, FRANCKE U (1990) The serotonin receptor subtype 2 locus HTR2 is on human chromosome 13 near genes for esterase D and retinoblastoma-1 and on mouse chromosome 14. *Somat Cell Mol Genet.* **16(6):567-74**
- HSIEH CL, BOWCOCK AM, FARRER LA, HEBERT JM, HUANG KN, CAVALLI-SFORZA LL, JULIUS D, FRANCKE U. (1990) The serotonin receptor subtype 2 locus HTR2 is on human chromosome 13 near genes for esterase D and retinoblastoma-1 and on mouse chromosome 14 *Somat Cell Mol Genet.* **16(6):567-74**
- HUMPHREY PPA, HARTIG P, HOYER D (1993) A proposed new nomenclature for 5-HT receptors. *TIPS:* **14:233-236**
- HYMAN SE, NESTLER EJ (1996) Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* **153(2):151-62**
- IKEMOTO K, NISHIMURA A, OKADO N, MIKUNI M, NISHI K, NAGATSU I (2000) Human midbrain dopamine neurons express serotonin 2A receptor: an immunohistochemical demonstration. *Brain Res.* **853(2):377-80**

- IMHOF JT, COELHO ZMI, SCHMITT ML, MORATO GS, CAROBREZ AP (1993) Influence of gender and age on performance of rats in the elevated plus maze apparatus. *Behav. Brain Res.* **56**:177-180
- INOUE T, TSUCHIYA K, KOYAMA T (1996) Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on freezing behaviour induced by conditioned fear. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **55(2)**:195-201
- IVERSEN SD (1984) 5-HT and anxiety. *Neuropharmacology*: **23(12B)**:1553-60
- JACOB CA, CABRAL AH, ALMEIDA LP, MAGIEREK V, RAMOS PL, ZANOVELI JM, LANDEIRA-FERNANDEZ J, ZANGROSSI H, NOGUEIRA RL (2002) Chronic imipramine enhances 5-HT(1A) and 5-HT(2) receptors-mediated inhibition of panic-like behaviour in the rat dorsal periaqueductal gray. *Pharmacol Biochem Behav* **72(4)**:761-6
- JACOB JJ, TREMBLAY EC, COLOMBEL MC (1974) Enhancement of nociceptive reactions by naloxone in mice and rats *Psychopharmacologia* **37(3)**:217-23
- JACOBS BL (1976) An animal behaviour model for studying central serotonergic synapses. *Life Sci* **19(6)**:777-85
- JACOBS BL, AZMITIA EC (1992) Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* **72(1)**:165-229
- JAKAB RL, GOLDMAN-RAKIC PS (1998) 5-Hydroxytryptamine<sub>2A</sub> serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **95(2)**:7357-40
- JAKAB RL, GOLDMAN-RAKIC PS (2000) Segregation of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.* **417(3)**:337-48
- JANSSON A, TINNER B, BANCILA M, VERGE D, STEINBUSCH HW, AGNATI LF, FUXE K (2001) Relationships of 5-hydroxytryptamine immunoreactive terminal-like varicosities to 5-hydroxytryptamine-2A receptor-immunoreactive neuronal processes in the rat forebrain. *J. Chem. Neuroanat.* **22(3)**:185-203
- JANSSON A, TINNER B, STEINBUSCH HW, AGNATI LF, FUXE K (1998) On the relationship of 5-hydroxytryptamine neurons to 5-hydroxytryptamine 2A receptor-immunoreactive neuronal processes in the brain stem of rats. A double immunolabelling analysis. *Neuroreport* **9(11)**:2505-2511
- JARDIM MC, NOGUEIRA RL, GRAEFF FG, NUNES-DE-SOUZA RL (1999) Evaluation of the elevated T-maze as an animal model of anxiety in the mouse. *Brain Res Bull* **48(4)**:407-11
- JENCK F, BÖS M, WICHMANN J, STADLER H, MARTIN JR, MOREAU JL (1998) The role of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in affective disorders. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **7(10)**:1587-1599

- JENCK F, BROEKKAMP CL, VAN DELFT AM (1989a) Opposite control mediated by central 5-HT<sub>1A</sub> and non-5-HT<sub>1A</sub> (5-HT<sub>1B</sub> or 5-HT<sub>1C</sub>) receptors on periaqueductal gray aversion. *Eur J Pharmacol* **161(2-3):219-21**
- JENCK F, BROEKKAMP CL, VAN DELFT AM (1989b) Effects of serotonin receptor antagonists on PAG stimulation induced aversion: different contributions of 5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub> and 5HT<sub>3</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl)* **97(4):489-95**
- JENCK F, MARTIN JR, MOREAU J-L, BOS M, WICHMANN J (1996) Effects of 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists in an animal model of panic disorder. *Eur. J. Neuropharmacol.* **6 :108**
- JENCK F, MOREAU JL, MARTIN JR (1995) Dorsal periaqueductal gray-induced aversion as a simulation of panic anxiety: elements of face and predictive validity. *Psychiat. Res.* **57:181-191**
- JENCK F, MOREAU JL, BERENDSEN HH, BOES M, BROEKKAMP CL, MARTIN JR, WICHMANN J, VAN DELFT AM (1998) Antiaversive effects of 5HT<sub>2C</sub> receptor agonists and fluoxetine in a model of panic-like anxiety in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* **8(3):161-8**
- JENCK F, MOREAU J-L, MUTUEL V, MARTIN JR (1994) Brain 5-HT<sub>1C</sub> receptors and antidepressants. *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol. Psychiat.* **18:563-574**
- JENCK F, MOREAU J-L, MUTUEL V, MARTIN JR, HAEFELY WE (1993) Evidence for a role of 5-HT<sub>1C</sub> receptors in the antiserotonergic properties of some antidepressant drugs. *Eur. J. Pharmacol.* **231:223-229**
- JIA HG, RAO ZR, SHI JW (1994) An indirect projection from the nucleus of the solitary tract to the central nucleus of the amygdala via the parabrachial nucleus in the rat: a light and electron microscopic study. *Brain Res* **663(2):181-90**
- JOEL D, WEINER I (2000) The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience* **96(3):451-74**
- JOFFE RT, LEVITT AJ, SOKOLOV STH (1996) Augmentation strategies: focus on anxiolytics. *J. Clin. Psychiatry* **57(Suppl. 7): 25-33**
- JOHNSON KW, NELSON DL, DIECKMAN DK, WAINSCOTT DB, LUCAITES VL, AUDIA JE, OWTON WM, PHEBUS LA. (2003) Neurogenic dural protein extravasation induced by meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) involves nitric oxide and 5-HT<sub>2B</sub> receptor activation. *Cephalalgia.* **23(2):117-23**
- JONES N, DUXON MS, KING SM (2002) 5-HT<sub>2C</sub> receptor mediation of unconditioned escape behaviour in the unstable elevated plus maze. *Psychopharmacology* **164: 214-220**
- JORGENSEN H, RIIS M, KNIGGE U, KJAER A, WARBERG J (2003) Serotonin receptors involved in vasopressin and oxytocin secretion. *J Neuroendocrinol.* **15(3):242-9**

- JULIUS D, HUANG KN, LIVELLI TJ, AXEL R, JESSELL TM (1990) The 5HT<sub>2</sub> receptor defines a family of structurally distinct but functionally conserved serotonin receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*: 87(3):928-32
- JULIUS D, MACDERMOTT AB, AXEL R, JESSELL (1988) TM Molecular characterization of a functional cDNA encoding the serotonin 1c receptor. *Science* 241(4865):558-64
- KAHN RS, WETZLER S (1991) m-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry*; 30(11):1139-66
- KALIN NH (1993) The neurobiology of fear. *Sci Am*. 268(5):94-101
- KANERVA H, KLEBROVICH I, DRABANT S, URTTI A, NEVALAINEN T (1998) Different absorption profiles of deramciclane in man and in dog. *J. Pharm. Pharmacol.* 50 :1087-1093
- KANERVA H, VILKMAN H, NÅGREN K, KILKKU O, KUOPPAMÄKI, SYVÄLAHTI, HIETALA J (1999) Brain 5-HT<sub>2A</sub> receptor occupancy of deramciclane in humans after a single oral administration- a positron emission tomography study. *Psychopharmacology* 145:76-81
- KAPUR S, REMINGTON G (1996) Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 153: 466-476
- KATSURAGI S, KUNUGI H, SANO A, TSUTSUMI T, ISOGAWA K, NANKO S, AKIYOSHI J (1999) Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol Psychiatry* 45(3):368-70
- KEHNE JH, BARON BM, CARR AA, CHANEY SF, ELANDS J, FELDMAN DJ, FRANK RA, VAN GIERBERGEN PL, MCCLOSKEY TC, JOHNSON MP, MCCARTY DR, POIROT M, SENYAH Y, SIEGEL BW, WIDMAIER C (1996) Preclinical characterization of the potential of the putative atypical antipsychotic MDL 100,907 as a potent 5-HT<sub>2A</sub> antagonist with a favorable CNS safety profile. *J Pharmacol Exp Ther* 277(2):968-81
- KELLERMANN O, TOURNOIS C, RICHARD S, MANIVET P, MAROTEAUX L, LAUNAY JM (1998) Signaling pathways and targets of the 5-HT<sub>2B</sub> receptor in the 1C11 serotonergic cell line. *Ann N Y Acad Sci* 861:248
- KELLEY SP, BRATT AM, HODGE CW (2003) Targeted gene deletion of the 5-HT<sub>3A</sub> receptor subunit produces an anxiolytic phenotype in mice. *Eur J Pharmacol* 461(1):19-25
- KENNETT G, LIGHTOWLER S, TRAIL B, BRIGHT F & BROMIDGE S (2000) Effects of RO 60-0175, a 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist, in three animal models of anxiety. *Eur. J. Pharmacol.* 387:197-204
- KENNETT GA (1992) 5-HT<sub>1C</sub> receptor antagonists have anxiolytic-like actions in the rat social interaction model. *Psychopharmacology*107:379-384
- KENNETT GA (1993) 5-HT<sub>1C</sub> receptors and their therapeutic relevance. *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2:317-362

KENNETT GA, AINSWORTH K, TRAIL B & BLACKBURN TP (1997) BW 723C86, a 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonist, causes hyperphagia and reduced grooming in rats. *Neuropharmacology* 36(2):233-239

KENNETT GA, BAILEY, PIPER DC & BLACKBURN TP (1995) Effect of SB 200646A, a 5-HT<sub>2C</sub>/5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonist, in two conflict models of anxiety. *Psychopharmacology* 118:178-182

KENNETT GA, BRIGHT F, TRAIL B, BAXTER GS & BLACKBURN TP (1996) Effects of the 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonist, BW 723C86, on three rat models of anxiety. *Br. J. Pharmacol.* 117:1443-1448

KENNETT GA, CURZON G (1988a) Evidence that mCPP may have behavioural effects mediated by central 5-HT<sub>1C</sub> receptors. *Br J Pharmacol*: 94(1):137-47

KENNETT GA, CURZON G (1988b) Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMPP requires 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors; hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT<sub>1B</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl)*: 96(1):93-100

KENNETT GA, PITTAWAY K, BLACKBURN TP (1994) Evidence that 5-HT<sub>2c</sub> receptor antagonists are anxiolytic in the rat Geller- Seifter model of anxiety. *Psychopharmacology (Berl)*: 114(1):90-6

KENNETT GA, TRAIL B & BRIGHT F (1998) Anxiolytic-like actions of BW 723C86 in the rat Vogel conflict test are 5-HT<sub>2B</sub> receptor mediated. *Neuropharmacology* 37:1603-1610

KENNETT GA, WHITTON P, SHAH K, CURZON G (1989) Anxiogenic-like effects of mCPP and TFMPP in animal models are opposed by 5-HT<sub>1C</sub> receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*: 164(3):445-54

KENNETT GA, WOOD MD, BRIGHT F et al (1997b) SB 242084, a selective and brain penetrant 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *Neuropharmacology* 36:609-620

KENNETT GA, WOOD MD, BRIGHT F, CILIA J, PIPER DC, GAGER T, THOMAS D, BAXTER GS, FORBES IT, HAM & BLACKBURN TP (1996) *In vitro* and *in vivo* profile of SB 206553, a potent 5-HT<sub>2C</sub>/5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonist with anxiolytic properties. *Br. J. Pharmacol.* 117:427-434

KENNETT GA, WOOD MD, BRIGHT F, TRAIL B, RILEY G, HOLLAND V, AVENELL KY, STEAN T, UPTON N, BROMIDGE S, FORBES IT, BROWN AM, MIDDLEMISS DN, BLACKBURN TP (1997a) SB 242084, a selective and brain penetrant 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *Neuropharmacology* 36(4-5):609-20

KENNETT GA, WOOD MD, GLEN A, GREWAL S, FORBES I, GADRE A, BLACKBURN TP (1994a) *In vivo* properties of SB 200646A, a 5-HT<sub>2C</sub>/2B receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 111(3):797-802

KENNETT, GA, PITTAWAY, K, BLACKBURN, TP (1994b) Evidence that 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonists are anxiolytic in the rat Geller-Seifter model of anxiety *Psychopharmacology* 114:90-96

- KENT JM (2000) SNARIs, NASSAs and NARIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* **355**: 911-18
- KENT JM, MATHEW SJ, GORMAN JM. (2002) Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biol Psychiatry*: **52(10):1008-30**
- KIA HK, BRISORGUEIL MJ, HAMON M, CALAS A, VERGE D (1996) Ultrastructural localization of 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptors in the rat brain. *J Neurosci Res* **46(6):697-708**
- KILTS CD, COMMISSARIS RL, CORDON JJ, RECH RH (1982) Lack of central 5-hydroxytryptamine influence on the anticonflict activity of diazepam. *Psychopharmacology (Berl)*; **78(2):156-64**
- KING SM (1999a) Escape-related behaviours in an unstable elevated and exposed environment. I. A new behavioural model of extreme anxiety. *Behav. Brain Res.* **98:113-126**
- KING SM (1999b) Escape-related behaviours in an unstable elevated and exposed environment. II. Long-term sensitisation after repetitive electrical stimulation of the rodent midbrain defence system. *Behav. Brain Res.* **98:127-142**
- KISER RS, BROWN CA, SANGHERA MK, GERMAN DC (1980) Dorsal raphe nucleus stimulation reduces centrally-elicited fearlike behavior. *Brain Res* **191(1):265-72**
- KISER RS, LEOVITZ RM, GERMAN DC (1978) Anatomic and pharmacologic differences between two types of aversive midbrain stimulation. *Brain Res* **155(2):331-42**
- KLEVEN MS, ASSIÉ M-B, KOEK M (1997) Pharmacological characterisation of in vivo properties of putative mixed 5-HT<sub>1A</sub> agonist/5-HT<sub>2A/2C</sub> antagonist anxiolytics. II .Drug discrimination and behavioural observation studies in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **282(2):747-759**
- KLUVER H, BUCY PC (1997) Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys, 1939. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci* **9: 606-620**
- KNOWLES ID, RAMAGE AG (2000) Evidence that activation of central 5-HT<sub>2B</sub> receptors causes renal sympathoexcitation in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol.* **129(1):177-83**
- KOEK W, JACKSON A, COLPAERT FC (1992) Behavioural pharmacology of antagonists at 5-HT<sub>2</sub>/5-HT<sub>1C</sub> receptors. *Neurosci Biobehav Rev* **16(1):95-105**
- KÖKS S, MÄNNISTÖ, BOURIN M, SHLIK J, VASAR V, VASAR E (2000) Cholecystokinin-induced anxiety in rats: relevance of pre-experimental stress and seasonal variations. *J. Psychiatry Neurosci.* **25(1): 33-42**
- KOKS S, VASAR E (2002) Deramciclone (Egis). *Curr Opin Investig Drugs*:**3(2):289-94**
- KONSTANDI M, JOHNSON E, LANG MA, MALAMAS M, MARSELOS M (2000) Noradrenaline, dopamine, serotonin: different effects of psychological stress on brain biogenic amines in mice and rats. *Pharmacol Res* **41(3):341-6**

- KOVÁCS I, MAKSAY G, SIMONYI M (1989) Inhibition of high affinity synaptosomal uptake of GABA by a bisisloheptane derivative. *Arzneim-Forsch Drug Res*: **39(3): 295-297**
- KOVÁCS I, SKUBAN N, NYITRAI G, KARDOS J (1999) Inhibition of [<sup>3</sup>H]D-aspartate release by deramciclane. *Eur J. Pharmacol.* **381 :121-127**
- KREBS-THOMSON K, GEYER MA (1998) Evidence for a functional interaction between 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **140(1):69-74**
- KROEZE WK, KRISTIENSEN K, ROTH BL (2002) Molecular biology of serotonin receptors- structure and function at the molecular level. *Curr. T. Med. Chem.* **2; 507-528**
- KROEZE WK, ROTH BL (1998) The molecular biology of serotonin receptors: therapeutic implications for the interface of mood and psychosis. *Biol Psychiatry* **1;44(11):1128-42**
- KUEMMERLE JF, MURTHY KS, GRIDER JR, MARTIN DC, MAKHLOUF GM (1995) Co-expression of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors coupled to distinct signalling pathways in human intestinal muscle cells. *Gastroenterology* **109(6):1791-1800**
- KUHAR MJ (1986) Neuroanatomical substrates of anxiety. *TINS* **307-311**
- KUOPPAMÄKI M, PÄLVIMÄKI, SYVÄLAHTI E, HIETALA J (1994) 5-HT<sub>1C</sub> receptor-mediated phosphoinositide hydrolysis in the rat choroid plexus after chronic treatment with clozapine. *Eur. J. Pharmacol.* **255: 91-97**
- KURSAR JD, NELSON DL, WAINSCOTT DB BAEZ M (1994) Molecular cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the human 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub> receptor. *Mol. Pharmacol.* **46: 227-234**
- LADER M, SCOTTO JC (1998) A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*: **139(4):402-6**
- LALONDE R, QIAN S, STRAZIELLE C (2003) Transgenic mice expressing the PS1-A246E mutation: effects on spatial learning, exploration, anxiety, and motor coordination. *Behav Brain Res*; **138(1):71-9**
- LAMBERTY Y, GOWER AJ (1996) Arm width and brightness modulation of spontaneous behaviour of two strains of mice tested in the elevated plus-maze. *Physiol Behav*: **59(3):439-44**
- LAPIN IP (1995) Only controls : effect of handling, sham injection and intraperitoneal injection of saline on behaviour of mice in an elevated plus maze. *J Pharmacol. Toxicol. Meth.* **34: 73-77**
- LAUNAY JM, BIRRAUX G, BONDOUX D, CALLEBERT J, CHOI DS, LORIC S, MAROTEAUX L (1996) Ras involvement in signal transduction by the serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor. *J. Biol. Chem.* **271(6):3141-7**

LAUNAY JM, LORIC S, MUTEL V, KELLERMANN O (1998) The 5-HT<sub>2B</sub> receptor controls the overall 5-HT transport system in the 1C11 serotonergic cell line. *Ann N Y Acad Sci*: 861:247

LEDOUX J (1998) Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol. Psychiatry* 44: 1229-1238

LEDOUX J(1993) Emotional systems in the brain. *Behav. Brain Res.* 58: 69-79

LENGYEL J, BOJTI E, BOLEHOVSZKY A, GREZAL G, KLEBOVICH I, MAGYAR K (1998) Pharmacokinetics of deramciclane in rabbits. *Drug Res.* 48(1):11

LENGYEL J, BOLEHOVZKY A, KLEBOVICH I, ABERMAN M & MAGYAR K (1998) Absorption of the new anxiolytic compound deramciclane in rats, dogs and rabbits. *Drug Res.* 48(1) :5

LEONARD BE (2001) Stress, norepinephrine and depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 26(Suppl): S11-16

LEYSEN JE, AWOUTERS F, KENNIS L, LADURON PM, VANDENBERK J, JANSSEN PA (1981) Receptor binding profile of R 41 468, a novel antagonist at 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Life Sci*: 28(9):1015-22

LEYSEN JE, GOMMEREN W, VAN GOMPEL P, WYNANTS J, JANSSEN PF, LADURON PM (1985) Receptor-binding properties in vitro and in vivo of ritanserin: A very potent and long acting serotonin-5<sub>2</sub> antagonist. *Mol. Pharmacol.* 27(6):600-11

LEYSEN JE, JANSSEN PF, NIEMEGEERS CJ (1989) Rapid desensitization and down-regulation of 5-HT<sub>2</sub> receptors by DOM treatment. *Eur. J. Pharmacol*; 163(1):145-9

LEYSEN JE, NIEMEGEERS CJ, TOLLENAERE JP, LADURON PM (1978) Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature* 272(5649):168-71

LEYSEN JE, NIEMEGEERS CJ, VAN NUETEN JM, LADURON PM (1982) [<sup>3</sup>H]Ketanserin (R 41 468), a selective 5-HT<sub>2</sub>-ligand for serotonin<sub>2</sub> receptor binding sites. Binding properties, brain distribution, and functional role. *Mol. Pharmacol.* 21(2):301-14

LISTER RG (1987) The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology* 92:180-185

LIU R, JOLAS T, AGHAJANIAN G (2000) Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Brain Res.* 873(1):34-45

LOPEZ-GIMENEZ JF, MENGOD G, PALACIOS JM, VILARO MT (1999) Human striosomes are enriched in 5-HT<sub>2A</sub> receptors: autoradiographical visualization with [<sup>3</sup>H]-MDL100,907, [<sup>125</sup>I](+/-)DOI and [<sup>3</sup>H]-ketanserin. *Eur. J. Neurosci.* 11(10):3761-3765

- LOPEZ-GIMENEZ JF, VILARO MT, PALACIOS JM, MENGOD G (1998) [3H]MDL 100,907 labels 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptors selectively in primate brain. *Neuropharmacology* **37(9):1147-58**
- LOPEZ-GIMENEZ JF, VILARO MT, PALACIOS JM, MENGOD G (2001) Mapping of 5-HT<sub>2A</sub> receptors and their mRNA in monkey brain: [3H]-MDL100,907 autoradiography and in situ hybridization studies. *J. Comp. Neurol.* **429(4):571-589**
- LOPEZ-GIMENEZ JF, VILLAZON M, BREA J, LOZA MI, PALACIOS JM, MENGOD G, VILARO MT (2001) Multiple conformations of native and recombinant human 5-hydroxytryptamine(2a) receptors are labeled by agonists and discriminated by antagonists. *Mol. Pharmacol.* **60(4):690-9**
- LORIC S, LAUNAY JM, COLAS JF, MAROTEAUX L (1992) New mouse 5-HT<sub>2</sub>-like receptor. Expression in brain, heart and intestine. *FEBS Lett.* **312(2-3):203-207**
- LORIC S, MAROTEAUX L, KELLERMANN O, LAUNAY JM (1995) Functional serotonin-2B receptors are expressed by a teratocarcinoma-derived cell line during serotonergic differentiation. *Mol Pharmacol.* **47(3):458-66**
- LÖW K, CRESTANI F, KEIST R, BENKE D, BRUNIG I, BENSON JA, FRITSCHY JM, RULICKE T, BLUETHMANN H, MOHLER H, RUDOLPH U (2000) Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* **290(5489):131-4**
- LUCAITES VL, NELSON DL, WAINSCOTT DB, BAEZ M (1996) Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT<sub>2</sub> receptor subfamily. *Life Sci.* **59(13):1081-95**
- LUCAS G, SPAMPINATO U (2000) Role of striatal serotonin<sub>2A</sub> and serotonin<sub>2C</sub> receptor subtypes in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum. *J. Neurochem.* **74(2):693-701**
- LUCKI I (1996) Serotonin receptor specificity in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry: 57 Suppl* **6:5-10**
- MAESHIMA T, SHUTOH F, HAMADA S, SENZAKI K, HAMAGUCHI-HAMADA K, ITO R, OKADO N (1998) Serotonin<sub>2A</sub> receptor-like immunoreactivity in rat cerebellar Purkinje cells. *Neurosci Lett.* **252(1):72-4**
- MAGYAR K, LENGYEL J, KLEBOVICH I, URMOV I, GREZAL G (1998) Distribution of deramciclone (EGIS-3886) in rat brain regions. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **23(2) :125-31**
- MALAKOFF D (2000) The rise of the mouse, biomedicine's model mammal. *Science* **288(5464):248-53**
- MALBERG JE, SEIDEN LS (1998) Small changes in ambient temperature cause large changes in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonin neurotoxicity and core body temperature in the rat. *J Neurosci.* **18(13):5086-94**

- MALIZIA AL (2002) Receptor binding and drug modulation in anxiety. *Eur. Neuropsychopharmacology* **12**: 567-574
- MANIVET P, MOUILLET-RICHARD S, CALLEBERT J, NEBIGIL CG, MAROTEAUX L, HOSODA S, KELLERMANN O, LAUNAY JM (2001) PDZ-dependent activation of nitric-oxide synthases by the serotonin 2B receptor. *J. Biol. Chem.* **275(13)**:9324-31
- MANSBACH RS, GEYER (1988a) MA. Blockade of potentiated startle responding in rats by 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor ligands. *Eur. J. Pharmacol.* **156(3)**:375-83
- MANZANEQUE JM, BRAIN PF, NAVARRO JF (2002) Effect of low doses of clozapine on behaviour of isolated and group-housed male mice in the elevated plus-maze test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **26(2)**:349-55
- MARAZZITI D, ROSSI A, GIANNACCINI G, ZAVAGLIA KM, DELL'OSSO L, LUCACCHINH, CASSANO B (1999) Distribution and characterisation of [<sup>3</sup>H]mesulergine binding in human brain postmortem. *Eur. Neuropsychopharm.* **10**: 21-26
- MAREK GJ, AGHAJANIAN GK (1996) LSD and the phenethylamine hallucinogen DOI are potent partial agonists at 5-HT<sub>2A</sub> receptors on interneurons in rat piriform cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **278(3)**:1373-1382
- MARICQ AV, PETERSON AS, BRAKE AJ, MYERS RM, JULIUS D (1991) Primary structure and functional expression of the 5HT<sub>3</sub> receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science* **254(5030)**:432-7
- MARTIN GR, BROWNING C, GILES H (1993) further characterisation of an atypical 5-HT receptor mediating endothelium dependent vasorelaxation. *Br. J. Pharmacol.* **110**: 137P
- MARTIN GR, HUMPHREY PP (1994) Receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature. *Neuropharmacology* **33(3-4)**:261-73
- MARTIN JR, BALLARD TM, HIGGINS GA (2002) Influence of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist, SB 242084, in tests of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **71**: 615-625
- MARTIN JR, BOS M, JENCK F, MOREAU J, MUTEL V, SLEIGHT AJ, WICHMANN J, ANDREWS JS, BERENDSEN HH, BROEKKAMP CL, RUIGT GS, KOHLER C, DELFT AM (1998) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **286(2)**:913-24
- MARTIN JR, BÖS M, JENCK F, MOREAU JL, SLEIGHT AJ, STADLER H & WICHMANN J (1995) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists and antagonists in animal models of anxiety. *Eur. Neuropsychopharm. Abstr.* **5** 209:S17-5
- MARTIN P (1998) Animal models sensitive to anti-anxiety agents. *Acta. Psychiatr. Scand.* **98(Suppl. 393)**:74-80
- MATHEW SJ, COPLAN JD & GORMAN JM (2001) Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am. J. Psychiatry* **158 (10)**: 1558-1567

- MATSUDA H, LI Y, YOSHIKAWA M (2000) Possible involvement of 5-HT and 5-HT<sub>2</sub> receptors in acceleration of gastrointestinal transit by escin Ib in mice. *Life Sci.* **66(23):2233-8**
- MATSUMOTO K, MIZOWAKI M, THONGPRADITCHOTE S, MURAKAMI Y, WATANABE H (1997) alpha<sub>2</sub>-Adrenoceptor antagonists reverse the 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist suppression of head-twitch behaviour in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **56(3):417-22**
- MATUSZEWICH L, YAMAMOTO BK (2003) Long-lasting effects of chronic stress on DOI-induced hyperthermia in male rats. *Psychopharmacology (Berl)* **169(2):169-75**
- MAURA G, MARCOLI M, PEPICELLI O, ROSU C, VIOLA C, RAITERI M (2000) Serotonin inhibition of the NMDA receptor/nitric oxide/cyclic GMP pathway in human neocortex slices: involvement of 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* **130:1853-1858**
- MAUREL-REMY S, BERVOETS K & MILLAN MJ (1995) Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by clozapine and MDL 100,907 in rats reflects antagonism of 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **280:R9-R11**
- MAURICE T, PHAN VL, URANI A, KAMEI H, NODA Y, NABESHIMA T (1999) Neuroactive neurosteroids as endogenous effectors for the sigma<sub>1</sub> (sigma<sub>1</sub>) receptor: pharmacological evidence and therapeutic opportunities. *Jpn. J. Pharmacol.* **81(2):125-55**
- MAYER SE, SANDERS-BUSH E (1994) 5-Hydroxytryptamine type 2A and 2C receptors linked to Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> cotransport. *Mol. Pharmacol.* **45(5):991-6**
- MAZZOLA-POMIETTO P, AULAKH CS, HUANG SJ, MURPHY DL (1996) Repeated administration of meta-chlorophenylpiperazine or 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane produces tolerance to its stimulatory effect on adrenocorticotropin hormone but not prolactin or corticosterone secretion in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279(2):782-9**
- MAZZOLA-POMIETTO P, AULAKH CS, TOLLIVER T, MURPHY DL (1997) Functional subsensitivity of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors mediating hyperthermia following acute and chronic treatment with 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* **130(2):144-51**
- MCCLOSKEY TC, JOHNSON MP, MCCARTHY DR, POIROT M, SENYAH Y, SIEGEL BW & WIDMAIER (1996) Preclinical characterisation of the potential of the putative atypical antipsychotic MDL 100,907 as a potent 5-HT<sub>2A</sub> antagonist with a favourable CNS safety profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **277(3):968-981**
- MCDONALD LM, MORAN PM, VYTHELINGUM GN, JOSEPH MH, STEPHENSON JD, GRAY JA (2002) Latent inhibition is attenuated by noise and partially restored by a 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist. *Behav. Pharmacolgy* **13: 663-667**
- MCEWEN BS (2000) Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol. Psychiatry* **48: 71-731**

- MCEWEN BS (2000) The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* **886**: 172-189
- MCMAHON LR, FILIP M, CUNNINGHAM KA (2001) Differential regulation of the mesoaccumbens circuit by serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT)<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *J. Neurosci.* **21(19)**:7781-7
- MCNAMARA RK, NAMGUNG U, ROUTTENBERG A (1996) Distinctions between hippocampus of mouse and rat: protein F1/GAP-43 gene expression, promoter activity, and spatial memory. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **40(2)**:177-87
- MECHAN AO, O'SHEA E, ELLIOTT JM, COLADO MI, GREEN AR (2001) A neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ecstasy) to rats results in a long-term defect in thermoregulation. *Psychopharmacology* **155(4)**:413-8
- MELKE J, LANDEN M, BAGHEI F, ROSMOND R, HOLM G, BJORNTORP P, WESTBERG L, HELLSTRAND M, ERIKSSON E (2001) Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am. J. Med. Genet.* **105(5)**:458-63
- MELO LL, BRANDO ML (1995) Involvement of 5-HT(1A) and 5-HT(2) receptors of the inferior colliculus in aversive states induced by exposure of rats to the elevated plus-maze test. *Behav. Pharmacol.* **6(4)**:413-417
- MENARD J, TREIT D (1996) Lateral and medial septal lesions reduce anxiety in the plus-maze and probe burying tests. *Physiol. Behav.* **60(3)**:845-853
- MENARD J, TREIT D (1999) Effects of centrally administered anxiolytic compounds in animal models of anxiety. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **23**:591-613
- MENGOD G, POMPEIANO M, MARTINEZ-MIR MI, PALACIOS JM.(1990) Localization of the mRNA for the 5-HT<sub>2</sub> receptor by in situ hybridization histochemistry. Correlation with the distribution of receptor sites. *Brain Res.* **524(1)**:139-143
- MENNINI T, CACCIA S, GARATTINI S (1987) Mechanism of action of anxiolytic drugs. *Prog. Drug Res.* **31**:315-47
- MIJNSTER MJ, RAIMUNDO AG, KOSKUBA K, KLOP H, DOCTER GJ, GROENEWEGEN HJ, VOORN P (1997) Regional and cellular distribution of serotonin 5-hydroxytryptamine<sub>2a</sub> receptor mRNA in the nucleus accumbens, olfactory tubercle, and caudate putamen of the rat. *J. Comp. Neurol.* **389(1)**:1-11
- MILATOVICH A, HSIEH CL, BONAMINIO G, TECOTT L, JULIUS D, FRANCKE U (1992) Serotonin receptor 1c gene assigned to X chromosome in human (band q24) and mouse (bands D-F4). *Hum. Mol. Genet.* **1(9)**:681-4
- MILLAN MJ, BROCCO M (1993) Serotonin and anxiety: mixed 5-HT<sub>1A</sub> agonists –5-HT<sub>1C/2</sub> antagonists as potential anxiolytic agents. In: **Anxiety: neurobiology, clinic and therapeutic perspectives.** Hamon M, Ollat H, Thiébot M-H (eds) John Libbey Eurotext Ltd. **232**: pp153-165

MILLAN MJ, DEKEYNE A, GOBERT A (1998) Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo. *Neuropharmacology* **37**:953-955

MILLAN MJ, GOBERT A, RIVET J-M, ADHUMEAU-AUCLAIR A, CUSSAC D, NEWMAN-TANCREDI A, DEKEYNE A, NICOLAS J-P & LEJEUNE F (2000) Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of  $\alpha_2$ -adrenergic and serotonin<sub>2C</sub> receptors: a comparison with citalopram. *Eur. J. Neurosci.* **12**:1079-1095

MILLAN MJ, PEGLION J-L, LAVIELLE G, PERRIN-MONNEYRON S (1997) 5-HT<sub>2C</sub> receptors mediate penile erections in rats: actions of novel and selective agonists and antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* **325**: 9-12

MILLER KJ, GONZALEZ HA (1998) Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor activation inhibits cytokine-stimulated inducible nitric oxide synthase in C6 glioma cells. *Ann. NY Acad. Sci.* **861**:169-73

MILLHORN DE, HOKFELT T, SEROOGY K, VERHOFSTAD AA (1988) Extent of co-localisation of serotonin and GABA in neurons of the ventral medulla oblongata in rat. *Brain Res.* **461(1)**:169-74

MILLIGAN G, BOND RA, LEE M (1995) Inverse agonism : pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy ? *TIPS* **16** :10-13

MITTMAN SM, GEYER MA (1991) Dissociation of multiple effects of acute LSD on exploratory behaviour in rats by ritanserin and propranolol. *Psychopharmacology (Berl)* **105(1)**:69-76

MIURA H, QIAO H, OHTA T (2002) Influence of aging and social isolation on changes in brain monoamine turnover and biosynthesis of rats elicited by novelty stress. *Synapse* **46(2)**:116-24

MOLINEAUX SM, JESSELL TM, AXEL R, JULIUS D (1986) 5-HT<sub>1C</sub> receptor is a prominent serotonin receptor subtype in the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86(17)**:6793-6797

MONGEAU R, MILLER GA, CHIANG E, ANDERSON DJ (2003) Neural correlates of competing fear behaviors evoked by an innately aversive stimulus. *J. Neurosci.* **23(9)**:3855-68

MOORE NA, REES G, SANGER G & TYE NC (1994) Effects of olanzapine and other antipsychotic agents on responding maintained by a conflict schedule. *Behav. Pharmacol.* **5**:196-202

MOORMAN JM, LESLIE RA (1996) P-chloroamphetamine induces c-fos in rat brain: a study of serotonin<sub>2A/2C</sub> receptor function. *Neuroscience.* **72(1)**:129-39

- MORA PO, NETTO CF, GRAEFF FG (1997) Role of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtypes in the two types of fear generated by the elevated T-maze. *Pharm. Biochem. Behav.* **58(4):1051-1057**
- MOREAU J-L, BÖS M, JENCK F, MARTIN JR, MORTAS P, WICHMANN J (1996) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists exhibit antidepressant-like properties in the anhedonia model of depression in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **6:169-175**
- MORILAK DA, CIARANELLO RD (1993) 5-HT<sub>2</sub> receptor immunoreactivity on cholinergic neurons of the pontomesencephalic tegmentum shown by double immunofluorescence. *Brain Res.* **627(1):49-54**
- MORILAK DA, CIARANELLO RD (1993) Ontogeny of 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptor immunoreactivity in the developing rat brain. *Neuroscience* **55(3):869-80**
- MORILAK DA, GARLOW SJ, CIARANELLO RD (1993) Immunocytochemical localization and description of neurons expressing serotonin<sub>2</sub> receptors in the rat brain. *Neuroscience* **54(3):701-717**
- MORILAK DA, SOMOGYI P, LUJAN-MIRAS R, CIARANELLO RD (1994) Neurons expressing 5-HT<sub>2</sub> receptors in the rat brain: neurochemical identification of cell types by immunocytochemistry. *Neuropsychopharmacology* **11(3):157-166**
- MORISHIMA Y, SHIBANO T (1995) Evidence that 5-HT<sub>2A</sub> receptors are not involved in 5-HT-mediated thermoregulation in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **52(4):755-8**
- MOSCONI M, CHIAMULERA C, RECCHIA G (1993) New anxiolytics in development. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* **XIII(6):331-344**
- MOTTA V, MAISONNETTE S, MORATO S, CASTRECHINI P, BRANDÃO ML (1992) Effects of blockade of 5-HT<sub>2</sub> receptors and activation on the exploratory activity of rats in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology* **107:135-139**
- MUELLER EA, MURPHY DL, SUNDERLAND T (1985) Neuroendocrine effects of M-chlorophenylpiperazine, a serotonin agonist, in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **61(6):1179-84**
- MURPHY DL, PIGOTT TA (1990) A comparative examination of a role for serotonin in obsessive compulsive disorder, panic disorder and anxiety. *J Clin. Psychiatry* **51:4 (Suppl) 53-60**
- MURPHY DL, LESCH KP, AULAKH CS, PIGOTT TA (1991) Serotonin-selective arylpiperazines with neuroendocrine, behavioral, temperature, and cardiovascular effects in humans. *Pharmacol. Rev.* **43(4):527-52**
- MURPHY DL, WICHEMS C, LI Q, HEILS A (1999) Molecular manipulations as tools for enhancing our understanding of 5-HT neurotransmission. *Trends Pharmacol. Sci.* **20(6):246-52**

NADEL L, MACDONALD L (1980) Hippocampus: cognitive map or working memory? *Behav. Neural. Biol.* **29(3):405-9**

NAKAGAWASAI O, TADANO T, ARAI Y, HOZUMI S, OBA A, TAN-NO K, YASUHARA H, KISARA K, ORELAND L (2003) Enhancement of 5-hydroxytryptamine-induced head-twitch response after olfactory bulbectomy. *Neuroscience* **117(4):1017-23**

NAKAMURA K. & KURASAWA M. (2001). Anxiolytic effects of aniracetam in three different mouse models of anxiety and the underlying mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* **420, 33-43**

NANOPOULOS D, BELIN MF, MAITRE M, VINCENDON G, PUJOL JF (1982) Immunocytochemical evidence for the existence of GABAergic neurons in the nucleus raphe dorsalis. Possible existence of neurons containing serotonin and GABA. *Brain Res.* **232(2):375-89**

NASH JF, ROTH BL, BRODKIN JD, NICHOLS DE, GUDELSKY GA (1994) Effect of the R(-) and S(+) isomers of MDA and MDMA on phosphatidyl inositol turnover in cultured cells expressing 5-HT<sub>2A</sub> or 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Neurosci Lett.* **177(1-2):111-5**

NEBIGIL CG, CHOI DS, DIERICH A, HICKEL P, LE MEUR M, MESSADDEQ N, LAUNAY JM, MAROTEAUX L (2000) Serotonin 2B receptor is required for heart development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A:* **97(17):9508-13**

NEBIGIL CG, GARNOVSKAYA MN, SPURNEY RF, RAYMOND JR (1995) Identification of a rat glomerular mesangial cell mitogenic 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *Am. J. Physiol.* **268(1-2):122-127**

NELSON DL, LUCAITES VL, WAINSCOTT DB, GLENNON RA (1999) Comparisons of hallucinogenic phenylisopropylamine binding affinities at cloned human 5-HT<sub>2A</sub>, -HT<sub>2B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* **359(1):1-6**

NEMEROFF C.B. (2003) Anxiolytics: past, present, and future agents. *J Clin Psychiatry* **64 Suppl 3:3-6**

NEMES KB, ABERMANN M, BOJTI E, GRÉZAL G, AL-BEHAISI S & KLEBOVICH I (2000) Oral, Intraperitoneal and intravenous pharmacokinetics of deramciclane and its N-desmethyl metabolite in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* **52 :47-51**

NESTLER EJ, GOULD E, MANJI H, BUCAN M, DUMAN RS, GERSHENFELD HK, HEN R, KOESTER S, LEDERHENDLER I, MEANEY MJ, ROBBINS T, WINSKY L, ZALCMAN S. (2002) Preclinical models : status of basic research in depression. *Biol. Psychiatry* **52: 503-528**

NEWBERRY NR, WATKINS CJ, VOLENEC A, FLANIGAN TP (1996) 5-HT<sub>2B</sub> receptor mRNA in guinea pig superior cervical ganglion. *Neuroreport* **7(18):2909-2911**

NEWTON RA, PHIPPS SL, FLANIGAN TP, NEWBERRY NR, CAREY JE, KUMAR C, MCDONALD B, CHEN C, ELLIOTT JM (1996) Characterisation of human 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> and 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors expressed in the human

neuroblastoma cell line SH-SY5Y: comparative stimulation by hallucinogenic drugs. *J. Neurochem.* **67(6):2521-31**

NIC DHONNCHADHA BA, BOURIN M, HASCOET M (2003) Anxiolytic-like effects of 5-HT<sub>2</sub> ligands on three mouse models of anxiety. *Behav. Brain Res.* **140(1-2):203-14**

NIC DHONNCHADHA BÁ, HASCOËT M, JOLLIET P, BOURIN M Evidence for a 5-HT<sub>2A</sub> receptor mode of action in the anxiolytic-like properties of DOI in mice. *Behav. Brain Res.* **In press**

NICHOLS DE, FRESCAS S, MARONA-LEWICKA D, HUANG X, ROTH BL, GUDELSKY GA, NASH JF(1994) 1-(2,5-Dimethoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-aminopropane: a potent serotonin 5-HT<sub>2A/2C</sub> agonist. *J. Med. Chem.* **37(25):4346-51**

NICHOLSON R, SMALL J, DIXON AK, SPANSWICK D, LEE K (2003) Serotonin receptor mRNA expression in rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci. Lett.* **337(3):119-122**

NILSSON T, LONGMORE J, SHAW D, PANTEV E, BARD JA, BRANCHEK T, EDVINSSON L (1999) Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur. J. Pharmacol.* **372(1):49-56**

NINAN I, KULKARNI SK (1998) Partial agonistic action of clozapine at dopamine D2 receptors in dopamine depleted animals. *Psychopharmacology* **135:311-317**

NINAN PT (1990) The functional anatomy, neurochemistry and pharmacology of anxiety. *J. Clin. Psychiatry* **60 (Suppl 22) :12-22**

NINAN PT (2000) Use of venlafaxine in other psychiatric disorders. *Depress. Anxiety* **12 Suppl 1:90-4**

NISWENDER CM, COPELAND SC, HERRICK-DAVIS K, EMESON RB, SANDERS-BUSH E (1999) RNA editing of the human serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor silences constitutive activity. *J. Biol. Chem.* **274(14):9472-8**

NISWENDER CM, HERRICK-DAVIS K, DILLEY GE, MELTZER HY, OVERHOLSER JC, STOCKMEIER CA, EMESON RB, SANDERS-BUSH E (2001) RNA editing of the human serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor. alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology* **24(5):478-91**

NISWENDER CM, SANDERS-BUSH E, EMESON RB. (1998) Identification and characterization of RNA editing events within the 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Ann. NY Acad. Sci.* **861:38-48**

NJUNG'E K, HANDLEY SL (1991) Effects of 5-HT uptake inhibitors, agonists and antagonists on the burying of harmless objects by mice; a putative test for anxiolytic agents. *Br. J. Pharmacol.* **104:105-112**

NOCJAR C, ROTH BL, PEHEK EA (2002) Localisation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience* **1: 163-176**

- NOGUEIRA RL, GRAEFF FG (1995) Role of 5-HT receptor subtypes in the modulation of dorsal periaqueductal gray generated aversion. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **52(1):1-6**
- NOZULAK J, KALKMAN HO, FLOERSHEIM P, HOYER D, SCHOEFFER P & BUERKI HR (1995) (+)-*cis*-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methylindolo[1,7-*bc*][2,6]-naphthyridine: A 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor antagonist with low 5-HT<sub>2A</sub> receptor affinity. *J. Med. Chem.* **38:28-33**
- NUMAZAWA R, YOSHIOKA M, MATSUMOTO M, TOGASHI H, KEMMOTSU O, SAITO H (1995) Pharmacological characterization of alpha 2-adrenoceptor regulated serotonin release in the rat hippocampus. *Neurosci. Lett.* **192(3):161-4**
- NUNES-DE-SOUZA RL, CANTO-DE-SOUZA A, RODGERS RJ. Effects of intra-hippocampal infusion of WAY-100635 on plus-maze behavior in mice. Influence of site of injection and prior test experience. *Brain Res.* **927(1):87-96**
- NUTT DJ (1990) The pharmacology of human anxiety. *Pharmac. Ther.* **47 :233-266**
- NUTT DJ (2001) Neurobiological mechanisms in generalised anxiety disorder. *J Clin. Psychiatry* **62 (Suppl 11): 22-27**
- O'KEEFE J, NADEL L. (1978) The hippocampus as a cognitive map. Oxford: Clarendon Press pp 570
- ÖGREN SO, MISANE I (1998) Animal models for studying serotonin (5-HT) receptor subtypes: relationship to 5-HT system pathologies. *Nuclear Med. Biol.* **25: 747-749**
- OLIVIER B, MOLEWIJK E, GROENINK L, JOORDENS R, ZETHOF T, MOS J (1996) Potential animal models for the study of antipanic and antiphobic treatments. Advances in the neurobiology of anxiety disorders. Ed. Westenberg HGM, Den Boer JA, Murphy DL John Wiley & sons Ltd.
- OLIVIER B, MOLEWIJK HE, VAN DER HEYDEN JA, VAN OORSCHOT R, RONKEN E, MOS J, MICZEK KA (1998) Ultrasonic vocalizations in rat pups: effects of serotonergic ligands. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **23(2):215-27**
- OLIVIER B, MOS J, VAN OORSCHOT R, HEN R (1995) Serotonin receptors and animal models of aggressive behaviour. *Pharmacopsychiatry* **28(Suppl.):80-90**
- OLIVIER B, SOUDIJN W, VAN WIJNGAARDEN I (1999) The 5-HT<sub>1A</sub> receptor and its ligands: structure and function. *Prog. Drug Res.* **52:103-65**
- OLIVIER B, VAN WIJNGAARDEN I, SOUDIJN W (2000) 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and anxiety; a preclinical and clinical review. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **10(2):77-95**
- OWENS MJ, MORGAN WN, PLOTT SJ, NEMEROFF CB (1997) Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **283(3):1305-22**

- PALANZA P (2001) Animal models of anxiety and depression: how are females different? *Neurosci. Biobehav. Rev.* **25**: 219-233
- PALAPARTI A, ANAND-SRIVASTAVA MB (1998) Angiotensin II modulates ANP-R2/ANP-C receptor-mediated inhibition of adenylyl cyclase in vascular smooth muscle cells: role of protein kinase C. *J. Mol. Cell Cardiol.* **30(8)**:1471-82
- PÄLVIMÄKI EP, MAJASUO H, KUOPPAMÄKI M, MÄNNISTÖ PT, SYVÄLAHTI E & HIETALA J (1998) Deramciclone, a putative anxiolytic drug, is a serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor inverse agonist but fails to induce 5-HT<sub>2C</sub> receptor down-regulation. *Psychopharmacology* **136**:99-104
- PARENT M, BUSH D, RAUW G, MASTER S, VACCARINO F, BAKER G (2001) Analysis of amino acids and catecholamines, 5-hydroxytryptamine and their metabolites in brain areas in the rat using in vivo microdialysis. *Methods* **23(1)**:11-20
- PASQUALETTI M, NARDI I, LADINSKY H, MARAZZITI D, CASSANO GB (1996) Comparative anatomical distribution of serotonin 1A, 1D alpha and 2A receptor mRNAs in human brain postmortem. *Mol. Brain Res.* **39(1-2)**:223-33
- PASQUALETTI M, ORI M, CASTAGNA M, MARAZZITI D, CASSANO GB, NARDI I (1999) Distribution and cellular localization of the serotonin type 2C receptor messenger RNA in human brain. *Neuroscience* **92(2)**:601-11
- PAWLOWSKI L, SIWANOWICZ J, BIGAJSKA K, PRZEGALINSKI E (1985) Central antiserotonergic and antidopaminergic action of pirenperone, a putative 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **37(2)**:179-96
- PAZOS A, CORTÉS R, PALACIOS JM (1985) Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in rat brain. II Serotonin-2 receptors. *Brain Res.* **346**: 231-249
- PAZOS A, PROBST A, PALACIOS JM (1987) Serotonin receptors in the human brain--IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* **21(1)**:123-139
- PEHEK EA, MCFARLANE HG, MAGUSCHAK K, PRICE B, PLUTO CP (2001) M100,907, a selective 5-HT(2A) antagonist, attenuates dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Brain Res.* **888(1)**:51-59
- PEINADO J, HAMEG A, GARAY RP, BAYLE F, NUSS P, DIB M (2003) Reduction of extracellular dopamine and metabolite concentrations in rat striatum by low doses of acute cyamemazine. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmaco.* **367(2)**:134-9
- PELLOW S, CHOPIN P, FILE SE, BRILEY M (1985) Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Meth.* **14**:149-167
- PEROUTKA SJ, LBOVITZ RM, SNYDER SH. (1981) Two distinct central serotonin receptors with different physiological functions. *Science* **212(4496)**:827-9
- PEROUTKA SJ, SNYDER (1980) SH. Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science* **210(4465)**:88-90

- PESSIA M, JIANG ZG, NORTH RA, JOHNSON SW (1994) Actions of 5-hydroxytryptamine on ventral tegmental area neurons of the rat in vitro. *Brain Res.* **654(2):324-30**
- PIERCE PA, PEROUTKA SJ (1989) Hallucinogenic drug interactions with neurotransmitter receptor binding sites in human cortex. *Psychopharmacology (Berl).* **97(1):118-22**
- PINEYRO G, BLIER P (1999) Auto regulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol. Rev.* **51(3) 533-591**
- PITAMN RK, SHIN LM & RAUCH SL (2001).investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. *J Clin. Psychiatry* **62 (Suppl 17): 47-54**
- POHL R, BALON R, YERAGANI VK, GERSHON S (1989) Serotonergic anxiolytics in the treatment of panic disorder: a controlled study with buspirone. *Psychopathology: 22 Suppl 1:60-7*
- POLLARD GT, HOWARD JL (1990) Effects of drugs on punished behaviour: preclinical test for anxiolytics. *Pharmac. Ther.* **45:403-424**
- POMPEIANO M, PALACIOS JM MENGOD G (1994) Distribution of the serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor family mRNAs: comparison between 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Mol. Brain Res.* **23:163-178**
- POPOVA NK, KULIKOV AV, AVGUSTINOVICH DF, SHIGANTSOV SN (1996) The characteristics of the brain serotonin system and anxiety in the C57BL and CBA mouse strains. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova.* **46(2):348-54**
- PORRAS G, DI MATTEO V, FRACASSO C, LUCAS G, DE DEURWAERDERE P, CACCIA S, ESPOSITO E, SPAMPINATO U (2002) 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology* **26(3):311-24**
- PORTER RH, MALCOLM CS, ALLEN NH, LAMB H, REVELL DF, SHEARDOWN MJ (2001) Agonist-induced functional desensitization of recombinant human 5-HT<sub>2</sub> receptors expressed in CHO-K1 cells. *Biochem Pharmacol* **62(4):431-8**
- PORTER RHP, BENWELL KR, LAMB H, MALCOLM CS, ALLEN NH, REVELL DF, ADAMS DR & SHEARDOWN MJ (1999) Functional characterisation of agonists at recombinant human 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors in CHO-K1 cells. *Br. J. Pharmacol.* **128:13-20**
- PRANZATELLI MR (1990) Evidence for involvement of 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1C</sub> receptors in the behavioral effects of the 5-HT agonist 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl aminopropane)-2 (DOI). *Neurosci Lett.* **115(1):74-80**
- PREMONT RT, INGLESE J, LEFKOWITZ RJ (1995) Protein kinases that phosphorylate activated G protein-coupled receptors. *FASEB J* **9(2):175-82**

- PRICE RD, SANDERS-BUSH E (2000) RNA editing of the human serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor delays agonist-stimulated calcium release. *Mol. Pharmacol.* **58(4):859-62**
- PRICE RD, WEINER DM, CHANG MS, SANDERS-BUSH E (2001) RNA editing of the human serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor alters receptor-mediated activation of G<sub>13</sub> protein. *J. Biol. Chem.* **276(48):44663-8**
- PRITCHETT DB, BACH AW, WOZNY M, TALEB O, DAL TOSO R, SHIH JC, SEEBURG PH. (1988) Structure and functional expression of cloned rat serotonin 5HT-2 receptor. *EMBO J.*; **7(13):4135-40**
- QUIRK K, LAWRENCE A, JONES J, MISRA A, HARVEY V, LAMB H, REVELL D, PORTER RH, KNIGHT AR (2001) Characterisation of agonist binding on human 5-HT<sub>2C</sub> receptor isoforms. *Eur. J. Pharmacol.* **419(2-3):107-12**
- RAHIMIAN R, HRDINA PD (1995) Possible role of protein kinase C in regulation of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in rat brain. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **73(12):1686-91**
- RAHMAN S, MCLEAN JH, DARBY-KING A, PATERNO G, REYNOLDS JN, NEUMAN RS (1995) Loss of cortical serotonin<sub>2A</sub> signal transduction in senescent rats: reversal following inhibition of protein kinase C. *Neuroscience* **66(4):891-901**
- RAINNIE DG (1999a) Neurons of the bed nucleus of the stria terminalis (BNST). Electrophysiological properties and their response to serotonin. *Ann. NY Acad. Sci.* **877:695-9**
- RAINNIE DG (1999b) Serotonergic modulation of neurotransmission in the rat basolateral amygdala. *J. Neurophysiol.* **82(1):69-85**
- RAPPORT MM (1949) Serum vasoconstrictor (serotonin). V. Presence of creatinine in the complex. A proposed structure of the vasoconstrictor principle. *J. Biol. Chem.* **180: 961-969**
- RAPPORT MM, GREEN AA, PAGE IH (1948) Serum vasoconstrictor (serotonin): isolation and characterisation. *J. Biol. Chem.* **176: 1243-1251**
- RAYMOND JR, MUKHIN YV, GELASCO A, TURNER J, COLLINSWORTH G, GETTYS TW, GREWAL JS, GARNOVSKAYA MN (2001) Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther.* **92(2-3):179-212**
- REDROBE JP, BOURIN M (1998) Dose-dependent influence of buspirone on the activities of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl).* **138(2):198-206**
- REX A, VOIGT JP, VOITS M, FINK H (1998) Pharmacological evaluation of a modified open-field test sensitive to anxiolytic drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **59(3):677-683**
- RICCA V, NACMIAS B, CELLINI E, DI BERNARDO M, ROTELLA CM, SORBI S (2002) 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene polymorphism and eating disorders. *Neurosci. Lett.* **323(2):105-8**

- RICKELS K, KHALID-KHAN S, RYAN M (2003) Buspirone in the treatment of anxiety. *In: Anxiety Disorders*, ed. Nutt D et Ballenger J, Blackwell Science Ltd. *pp: 381-397*
- RICKELS K, SCHWEIZER E, DEMARTINIS N, MANDOS L, MERCER C (1997) Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychopharmacol. 17(4):272-7*
- RIMELE TJ, HENRY DE, LEE DK, GEIGER G, HEASLIP RJ, GRIMES D (1987) Tissue-dependent alpha adrenoceptor activity of buspirone and related compounds. *J. Pharmacol. Exp. Ther. 241(3):771-8*
- RINALDI-CARMONA M, CONGY C, SANTUCCI V, SIMIAND J, GAUTRET B, NELIAT G, LABEUW B, LE FUR G, SOUBRIE P, BRELIERE JC (1992) Biochemical and pharmacological properties of SR 46349B, a new potent and selective 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther. 262(2):759-768*
- ROBICHAUD RC, SLEDGE KL (1969) The effects of p-chlorophenylalanine on experimentally induced conflict in the rat. *Life Sci. 8(17):965-9*
- ROCA J, ARTAIZ I, DEL RIO (1995) 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist in development as anxiolytics. *Exp. Opin. Invest. Drugs 4: 333-342*
- ROCHA B, DI SCALA G, JENCK F, MOREAU J-L, SANDNER G (1993) Conditioned place aversion induced by 5-HT<sub>1C</sub> receptor antagonists. *Behav. Pharm. 4:101-106*
- RODGERS RJ (1997) Animal models of 'anxiety': where next? *Behav Pharmacol: 8(6-7):477-96*
- RODGERS RJ, CAO BJ, DALVI A, HOLMES A (1997) Animal models of anxiety: an ethological perspective. *Braz J Med Biol Res: 30(3):289-304*
- RODGERS RJ, COLE JC (1993a) Anxiety enhancement in the murine elevated plus maze by immediate prior exposure to social stressors. *Physiol. Behav. 53(2):383-8*
- RODGERS RJ, COLE JC (1993b) Influence of social isolation, gender, strain, and prior novelty on plus-maze behaviour in mice. *Physiol Behav. 54(4):729-36*
- RODGERS RJ, COLE JC, HARRISON-PHILLIPS DJ (1994)"Cohort removal" induces hyperthermia but fails to influence plus-maze behaviour in male mice. *Physiol Behav. 55(1):189-92*
- RODGERS RJ, COLE JC, TREDWELL JM (1995) Profile of action of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists, ondansetron and WAY 100289, in the elevated plus-maze test of anxiety of mice. *Psychopharmacology (Berl) : 117(3):306-12*
- RODGERS RJ, DALVI A (1997) Anxiety, defence and the elevated plus-maze. *Neurosci Biobehav Rev: 21(6):801-10*

- RODGERS RJ, JOHNSON JT (1995a) Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **52(2): 297-303**
- RODGERS RJ, JOHNSON JT (1998) Behaviourally selective effects of neuroactive steroids on plus-maze anxiety in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **59(1):221-232**
- RODGERS RJ, JOHNSON NJT, NORTON SJ, COLE JC (1995b) Effects of ritanserin and 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) in the murine elevated plus maze test of anxiety: an ethological study. *J. Psychopharmacol* **9(1): 38-42**
- RODGERS RJ, LEE C, SHEPHERD JK (1992) Effects of diazepam on behavioural and antinociceptive responses to the elevated plus-maze in male mice depend upon treatment regimen and prior maze experience. *Psychopharmacology (Berl)*; **106(1):102-110**
- RODGERS RJ, SHEPHERD JK (1993c) Influence of prior maze experience on behaviour and response to diazepam in the elevated plus-maze and light/dark tests of anxiety in mice. *Psychopharmacology (Berl)* ; **113(2):237-42**
- ROGAWSKI MA, AGHAJANIAN GK (1981) Serotonin autoreceptors on dorsal raphe neurons: structure-activity relationships of tryptamine analogs. *J. Neurosci.* **1(10):1148-1154**
- ROMACH MK, KAPLAN HL, BUSTO UE, SOMER G, SELLERS EM (1998) A controlled trial of ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> antagonist, in benzodiazepine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*: **18(2):121-31**
- ROTH BL, BERRY SA, KROEZE WK, WILLINS DL, KRISTIANSEN K (1998) Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors: molecular biology and mechanisms of regulation. *Crit Rev Neurobiol*; **12(4):319-38**
- ROTH BL, CHUANG DM (1987) Multiple mechanisms of serotonergic signal transduction. *Life Sci.* **41(9):1051-1064**
- ROTH BL, NAKAKI T, CHUANG DM, COSTA E (1984) Aortic recognition sites for serotonin (5HT) are coupled to phospholipase C and modulate phosphatidylinositol turnover. *Neuropharmacology* **23(10):1223-1225**
- ROTH BL, PALVIMAKI EP, BERRY S, KHAN N, SACHS N, ULUER A, CHOUDHARY MS (1995) 5-Hydroxytryptamine<sub>2A</sub> (5-HT<sub>2A</sub>) receptor desensitization can occur without down-regulation. *J Pharmacol Exp Ther.*; **275(3):1638-46**
- ROTH M (1994) The vascular nervous skeleton: a disregarded factor of vascular pathology. *Atherosclerosis* **108(1):1-3**
- RUETER LE, TECOTT LH, BLIER P (2000) In vivo electrophysiological examination of 5-HT<sub>2</sub> responses in 5-HT<sub>2C</sub> receptor mutant mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*: **361(5):484-91**
- RUSSELL A, BANES A, BERLIN H, FINK GD, WATTS SW (2002) 5-Hydroxytryptamine<sub>2B</sub> receptor function is enhanced in the N(omega)-nitro-L-arginine hypertensive rat. *J Pharmacol Exp Ther.*; **303(1):179-87**

SAKAUE M, AGO Y, SOWA C, SAKAMOTO Y, NISHIHARA B, KOYAMA Y, BABA A, MATSUDA T (2002) Modulation by 5-HT<sub>2A</sub> receptors of aggressive behaviour in isolated mice. *Jpn. J. Pharmacol.* **89** : 89-92

SANCHEZ C (1995) Serotonergic mechanisms involved in the exploratory behaviour of mice in a fully automated two-compartment black and white text box. *Pharmacol Toxicol*: **77(1):71-8**

SANCHEZ C, ARNT J, COSTALL B, KELLY ME, MEIER E, NAYLOR RJ, PERREGAARD J (1997) The selective sigma<sub>2</sub>-ligand Lu 28-179 has potent anxiolytic-like effects in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*: **283(3):1323-32**

SANCHEZ C, ARNT J, HYTTEL J & MOLTZEN EK (1993) The role of serotonergic mechanisms in inhibition of isolation-induced aggression in male mice. *Psychopharmacology* **110:53-59**

SANCHEZ C.(1993) Effect of serotonergic drugs on footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats. *Behav Pharmacol*; **4(3):269-277**

SANDEN N, THORLIN T, BLOMSTRAND F, PERSSON PA, HANSSON E (2000) 5-Hydroxytryptamine<sub>2B</sub> receptors stimulate Ca<sup>2+</sup> increases in cultured astrocytes from three different brain regions. *Neurochem. Int.* **36(4-5):427-34**

SANGER GJ (1996) 5-Hydroxytryptamine and functional bowel disorders. *Neurogastroenterol. Motil.* **8(4):319-331**

SAWADA M, NAGATSU T (1986) Stimulation of the serotonin autoreceptor prevents the calcium-calmodulin-dependent increase of serotonin biosynthesis in rat raphe slices. *J. Neurochem.* **46(3):963-967**

SCHMUCK K, ULLMER C, ENGELS P, LUBBERT H (1994) Cloning and functional characterization of the human 5-HT<sub>2B</sub> serotonin receptor. *FEBS Lett* **342 :85-90**

SCHNEIER FR, GARFINKEL R, KENNEDY B, CAMPEAS R, FALLON B, MARSHALL R, O'DONNELL L, HOGAN T, LIEBOWITZ MR (1996) Ondansetron in the treatment of panic disorder. *Anxiety*: **2(4):199-202**

SCHREIBER R, BROCCO M & MILLAN MJ (1994) Blockade of the discriminative stimulus effects of DOI by MDL 100,907 and the atypical antipsychotics, clozapine and risperidone. *Eur. J. Pharmacol.* **264:99-102**

SCHREIBER R, BROCCO M, AUDINOT V, GOBERT A, VEIGA S, MILLAN MJ. (1-(2,5-dimethoxy-4 iodophenyl)-2-aminopropane)-induced head-twitches in the rat are mediated by 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A receptors: modulation by novel 5-HT<sub>2A/2C</sub> antagonists, D1 antagonists and 5-HT<sub>1A</sub> agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* **1995 Apr;273(1):101-12**

SCHREIBER R, DE VRY (1999) Effects of 5-HT<sub>1/2</sub> receptor agonists on dark-phase ingestive behaviour in rats. *Behav Pharmacol*: **10(1): S82**

SCHREIBER R, DE VRY (2002) Role of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the hypophagic effect of mCPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*: **26(3): 441-449**

SCHREIBER R, MELON C, DE VRY J (1998) The role of 5-HT receptor subtypes in the anxiolytic effects of selective serotonin reuptake inhibitors in the rat ultrasonic vocalization test. *Psychopharmacology (Berl)*: **135(4):383-91**

SCHUTZ MT, DE AGUIAR JC, GRAEFF FG (1985) Anti-aversive role of serotonin in the dorsal periaqueductal grey matter. *Psychopharmacology*: **85(3):340-5**

SENA LM, BUENO C, POBBE RL, ANDRADE TG, ZANGROSSI H JR, VIANA MB (2003) The dorsal raphe nucleus exerts opposed control on generalized anxiety and panic-related defensive responses in rats. *Behav Brain Res*. **142(1-2):125-33**

SETEM J, PINHEIRO AP, MOTTA VA, MORATO S, CRUZ APM (1999) Ethopharmacological analysis of 5-HT ligands on the rat elevated plus maze. *Pharmacol. Biochem. Behav*. **62(3):515-521**

SHARMA A, PUNHANI T, FONE KCF (1997) Distribution of the 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptor protein in adult rat brain and spinal cord determined using a receptor-directed antibody: effect of 5,7-dihydroxytryptamine. *Synapse* **27:45-56**

SHEKHAR A, MCCANN UD, MEANEY MJ, BLANCHARD DC, DAVIS M, FREY KA, LIBERZON I, OVERALL KL, SHEAR MK, TECOTT LH, WINSKY L (2001) Summary of a National Institute of Mental Health workshop: developing animal models of anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)*: **157(4):327-39**

SHELDON PW, AGHAJANIAN GK (1990) Serotonin (5-HT) induces IPSPs in pyramidal layer cells of rat piriform cortex: evidence for the involvement of a 5-HT<sub>2</sub>-activated interneuron. *Brain Res*. **506(1):62-9**

SHELDON PW, AGHAJANIAN GK (1991) Excitatory responses to serotonin (5-HT) in neurons of the rat piriform cortex: evidence for mediation by 5-HT<sub>1C</sub> receptors in pyramidal cells and 5-HT<sub>2</sub> receptors in interneurons. *Synapse* **9(3):208-18**

SHEN R-Y, ANDRADE R (1998) 5-Hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptor facilitates GABAergic neurotransmission in rat hippocampus. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **285(2) 805-812**

SHEPHERD JK, GREWAL SS, FLETCHER A, BILL DJ, DOURISH CT (1994) Behavioural and pharmacological characterisation of the elevated "zero-maze" as an animal model of anxiety. *Psychopharmacology* **116:56-64**

SHIH JC, ZHU Q, CHEN K (1996) Determination of transcription initiation sites and promoter activity of the human 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene. *Behav Brain Res*: **73(1-2):59-62**

SIEGEL BW, FREEDMAN J, VAAL MJ & BARON BM (1996) Activities of novel aryloxyalkylimidazolines on rat 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Eur. J. of Pharm*. **296:307-318**

SILLS TL, VACCARINO FJ (1994) Individual differences in sugar intake predict the locomotor response to acute and repeated amphetamine administration. *Psychopharmacology (Berl)*. **116(1):1-8**

SMILEY JF, GOLDMAN-RAKIC PS (1996) Serotonergic axons in monkey prefrontal cerebral cortex synapse predominantly on interneurons as demonstrated by serial section electron microscopy. *J. Comp. Neurol.* **367(3):431-443**

SMITH RL, BARRETT RJ, SANDERS-BUSH E (2003) Discriminative stimulus properties of 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane [(+/-)DOI] in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology (Berl)*: **166(1):61-8**

SOUBRIE P (1986) Serotonergic neurons and behaviour. *J Pharmacol*: **17(2):107-12**

STAHL SM (2000) Essential Psychopharmacology. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Cambridge University Press

STAHL SM (2002) Don't ask, don't tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorders. *J. Clin. Psychiatry* **63: 656-657**

STAMP JA, SEMBA K (1995) Extent of co-localisation of serotonin and GABA in the neurons of the rat raphe nuclei. *Brain Res.* **677(1):39-49**

STANFORD SC (1996) Stress: a major variable in the psychopharmacologic response. *Pharmacol Biochem Behav*: **54(1):211-7**

STEFANSKI R, PALEJKO W, KOSTOWSKI W, PLAZNIK A (1992) The comparison of benzodiazepine derivatives and serotonergic agonists and antagonists in two animal models of anxiety. *Neuropharmacology*; **31(12):1251-8**

STEFFENSEN SC, SVINGOS AL, PICKEL VM, HENRIKSEN SJ (1998) Electrophysiological characterization of GABAergic neurons in the ventral tegmental area. *J Neurosci.* **18(19):8003-15**

STEIN DJ, STAHL S(2000) Serotonin and anxiety: current models. *Int Clin Psychopharmacol Suppl* **2:S1-6**

STEINBUSCH HW (1981) Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience*: **6(4):557-618**

STOUT BD, CLARKE WP, BERG KA (2002) Rapid desensitisation of the serotonin(2C) receptor system: effector pathway and agonist dependence. *J Pharmacol Exp Ther*: **302(3): 957-62**

SUGIMOTO Y, OHKURA M, INOUE K, YAMADA J (2000) Involvement of the 5-HT(2) receptor in hyperthermia induced by p-chloroamphetamine, a serotonin-releasing drug in mice. *Eur J Pharmacol.*; **403(3):225-8**

SUGIMOTO Y, YAMADA J, YOSHIKAWA T, HORISAKA K (1996) Effects of the 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor agonist 1-(3-chlorophenyl)piperazine on plasma glucose levels of rats. *Eur. J. Pharmacol.* **307:75-80**

- SWANSON LW (1982) The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res. Bull.* **9(1-6):321-53**
- SZABO ST, BLIER P (2002) Effects of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) reuptake inhibition plus 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonism on the firing activity of norepinephrine neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* **302(3):983-91**
- TAKAHASHI RN, BERTON O, MORMEDE P, CHAOULOFF F (2001) Strain-dependent effects of diazepam and the 5-HT<sub>2B/2C</sub> receptor antagonist SB 206553 in spontaneously hypertensive and Lewis rats tested in the elevated plus-maze. *Braz J Med Biol Res.* **34(5):675-82**
- TAYLOR DP, EISON MS, RIBLET LA, VANDERMAELEN CP (1985) Pharmacological and clinical effects of buspirone. *Pharmacol Biochem Behav.* **23(4):687-94**
- TECOTT LH (2002) The genes and brains of mice and men. *Am J Psychiatry.* **160(4):646-56**
- TECOTT LH, SUN LM, AKANA SF, STRACK AM, LOWENSTEIN DH, DALLMAN MF, JULIUS D (1995) Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptors. *Nature* **6;374(6522):542-6**
- TILAKARATNE N, FRIEDMAN E (1996) Genomic responses to 5-HT<sub>1A</sub> or 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor activation is differentially regulated in four regions of rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* **307(2):211-7**
- TOBIN AB (1997) Phosphorylation of phospholipase C-coupled receptors. *Pharmacol Ther.*; **75(2):135-51**
- TORK I (1990) Anatomy of the serotonergic system. *Ann. NY Acad. Sci.* **600: 9-34**
- TORRES C, ESCARABAJAL MD (2002) Validation of a behavioral recording automated system in the elevated plus-maze test. *Life Sci.*; **70(15):1751-62**
- TOTH M (2003) 5-HT<sub>1A</sub> receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety. *Eur J Pharmacol.* **463(1-3):177-84**
- TOURNOIS C, MUTEL V, MANIVET P, LAUNAY JM, KELLERMANN O (1998) Cross-talk between 5-hydroxytryptamine receptors in a serotonergic cell line. Involvement of arachidonic acid metabolism. *J Biol Chem.* **273(28):17498-503**
- TOZAWA Y, UEKI A, SHIMOSAWA T & FUJITA T (1999) 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor agonist-induced increase in urinary isatin excretion in rats. *Biochem. Pharmacol.* **58:1329-1334**
- TRABER J, GLASER T (1987) 5-HT<sub>1A</sub> receptor-related anxiolytics. *TIPS.* **8: 432-467**
- TREIT D, MENARD J (1997) Dissociations among the anxiolytic effects of septal, hippocampal, and amygdaloid lesions. *Behav Neurosci.* **111(3):653-8**

- TSAO PI, VON ZASTROW M. (2000) Type-specific sorting of G protein-coupled receptors after endocytosis. *J Biol Chem.*; **275(15):11130-40**
- TWAROG BM, PAGE IH (1953) Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am. J. Physiol.* **175: 157-161**
- TYE NC, IVERSEN SD, GREEN AR (1979) The effects of benzodiazepines and serotonergic manipulations on punished responding. *Neuropharmacology* **18: 689-695**
- ULLMER C, SCHMUCK K, KALKMAN HO, LUBBERT H (1995) Expression of serotonin receptor mRNAs in blood vessels. *FEBS Lett* **370(3):215-221**
- UPHOUSE L (1997) Multiple serotonin receptors: too many, not enough, or just the right number? *Neurosci. Biobehav. Rev.* **21(5):679-698**
- UPHOUSE L, ANDRADE M, CALDAROLA-PASTUSZKA M, MASWOOD S (1994) Hypothalamic infusion of the 5-HT<sub>2/1C</sub> agonist, DOI, prevents the inhibitory actions of the 5-HT<sub>1A</sub> agonist, 8-OH-DPAT, on lordosis behavior. *Pharmacol Biochem Behav:* **47(3):467-70**
- UPTON N, STEAN T, MIDDLEMISS D, BLACKBURN T, KENNETT G (1998) Studies on the role of 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>2B</sub> receptors in regulating generalised seizure threshold in rodents. *Eur J Pharmacol.*; **359(1):33-40**
- URANI A, ROMIEU P, PORTALES-CASAMAR E, ROMAN FJ, MAURICE T (2002) The antidepressant-like effect induced by the sigma(1) (sigma(1)) receptor agonist igmesine involves modulation of intracellular calcium mobilization. *Psychopharmacology (Berl):* **163(1):26-35**
- VAIDYA VA, MAREK GJ, AGHAJANIAN GK, DUMAN RS (1997) 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci.* **17(8):2785-95**
- VAN DE KAR LD, JAVED A, ZHANG Y, SERRES F, RAAP DK, GRAY TS (2001) 5-HT<sub>2A</sub> receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *J Neurosci.* **21(10):3572-9**
- VAN DER HEYDEN JAM, ZETHOF TJJ, OLIVIER B (1997) Stress-induced hyperthermia in singly housed mice. *Physiol. Behav.* **62(3):463-470**
- VAN GAALEN MM, STECKLER T (2000) Behavioural analysis of four mouse strains in an anxiety test battery. *Behav Brain Res:* **115(1):95-106**
- VAN OEKELEN D, LUYTEN WH, LEYSEN JE (2003) 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors and their atypical regulation properties. *Life Sci.* **18;72(22):2429-49**
- VAN OEKELEN D, MEGENS A, MEERT T, LUYTEN WH, LEYSEN JE (2003) Functional study of rat 5-HT<sub>2A</sub> receptors using antisense oligonucleotides. *J Neurochem.* **85(5):1087-100**

- VAN VLIET IM, DEN BOER JA, WESTENBERG HG, PIAN KL (1997) Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* **58(4):164-8**
- VAN VLIET IM, WESTENBERG HG, DEN BOER JA (1996) Effects of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist flesinoxan in panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* **127(2):174-80**
- VARTY GB, MORGAN CA, COHEN-WILLIAMS ME, COFFIN VL & CAREY GJ (2002) The gerbil elevated plus maze 1: behavioural characterisation and pharmacological validation. *Neuropsychopharmacology* **27: 357-370**
- VASWANI M, LINDA FK, RAMESH S (2003) Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **27(1):85-102**
- VEENSTRA-VANDERWEELE J, ANDERSON GM, COOK JR. EH (2000) Pharmacogenetics and the serotonin system; initial studies and future directions. *Eur. J. Pharmacol.* **410: 165-181**
- VERGE D, CALAS A (2000) Serotonergic neurons and serotonin receptors: gains from cytochemical approaches. *J. Chem. Neuroanat.* **18(1-2):41-56**
- VERGE D, DAVAL G, MARCINKIEWICZ M, PATEY A, EL MESTIKAWY S, GOZLAN H, HAMON M (1986) Quantitative autoradiography of multiple 5-HT<sub>1</sub> receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J. Neurosci.* **6(12):3474-3482**
- VERMETTEN E, BREMMER JD. (2002) Circuits and systems in stress. 1. Preclinical studies. *Depress. Anxiety* **15: 126-147**
- VETULANI J, MARONA-LEWICKA D, MICHALUK J, POPIK P (1988) Stability and variability of locomotor responses of laboratory rodents. III. Effect of environmental factors and lack of catecholamine receptor correlates. *Pol J Pharmacol Pharm:* **40(3):273-80**
- VIANA MB, TOMAZ C, GRAEFF FG (1994) The elevated T-maze: a new animal model of anxiety and memory. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **49(3):549-554**
- VICKERS SP, CLIFTON PG, DOURISH CT, TECOTT LH (1999) Reduced satiating effect of d-fenfluramine in serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor mutant mice. *Psychopharmacology (Berl):* **143(3):309-14**
- VICKERS SP, EASTON N, MALCOLM CS, ALLEN NH, PORTER RH, BICKERDIKE MJ, KENNETT GA (2001) Modulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated head-twitch behaviour in the rat by 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists. *Pharmacol Biochem Behav:* **69(3-4):643-52**
- VICKERS SP, EASTON N, WEBSTER LJ, WYATT A, BICKERDIKE MJ, DOURISH CT, KENNETT GA (2003) Oral administration of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist, mCPP, reduces body weight gain in rats over 28 days as a result of maintained hypophagia. *Psychopharmacology;* **167(3):274-80**

- WAHLSTEN D (2001) Standardizing tests of mouse behaviour: reasons, recommendations, and reality. *Physiol Behav*: 73(5):695-704
- WAHLSTEN D, METTEN P, PHILIPS TJ, BOEHM II SL, BURKHART-KASCH S, DOROW J, DOERKSEN S, DOWNING C, FOGARTY J, RODD-HENRICKS K, HEN R, MCKINNON CS, MERRILL CM, NOLTE C, SCHALOMON M, SCHLUMBOHM JP, SIBERT JR, WENGER CD, DUDEK BC & CRABBE JC (2003) Different data from different labs: lessons from studies of gene-environment interaction. *J. Neurobiol.* 54: 283-311
- WAINSCOTT DB, LUCAITES VL, KURSAR JD, BAEZ M, NELSON DL (1996) Pharmacologic characterisation of the human 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub> receptor: evidence for species differences. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 276(2):720-727
- WALKER DL, TOUFEXIS DJ, DAVIS M (2003) Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *Eur J Pharmacol*: 463(1-3):199-216
- WALL PM, MESSIER C (2000) Ethological confirmatory factor analysis of anxiety-like behaviour in the murine elevated plus-maze. *Behav Brain Res*; 114(1-2):199-212
- WALL PM, MESSIER C (2001) Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 25(3):275-86
- WAPPLER F, SCHOLZ J, OPPERMAN S, VON RICHTHOFEN V, STEINFATH M, SCHULTE AM ESCH J (1997) Ritanserin attenuates the in vitro effects of the 5-HT<sub>2</sub> receptor agonist DOI on skeletal muscles from malignant hyperthermia-susceptible patients. *J Clin Anesth.*; 9(4):306-11
- WARD RP, DORSA DM (1996) Colocalization of serotonin receptor subtypes 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, and 5-HT<sub>6</sub> with neuropeptides in rat striatum. *J Comp Neurol*: 370(3):405-14
- WATSON NV, GORZALKA BB (1990) Relation of spontaneous wet dog shakes and copulatory behavior in male rats. *Pharmacol Biochem Behav*: 37(4):825-9
- WATSON NV, GORZALKA BB (1991) DOI-induced inhibition of copulatory behavior in male rats: reversal by 5-HT<sub>2</sub> antagonists. *Pharmacol Biochem Behav*: 39(3):605-12
- WEINHARDT KK, BONHAUS DW, SOUZA AD (1996) Some benzenesulfonamido-substituted valerophenones that are selective antagonists for the 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6(22):2687-2692
- WEISS KC, KIM DY, PAWSON CT, CORDES SP (2003) A genetic screen for mouse mutations with defects in serotonin responsiveness. *Brain Res Mol Brain Res*: 115(2):162-72
- WESTERINK BH, KWINT HF, DEVRIES JB (1996) The pharmacology of mesolimbic dopamine neurons: a dual-probe microdialysis study in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of the rat brain. *J. Neurosci.* 16(8):2605-11

- WESTPHAL RS, SANDERS-BUSH E (1994) Reciprocal binding properties of 5-hydroxytryptamine type 2C receptor agonists and inverse agonists. *Mol. Pharmacol.* **46**:937-942
- WETTSTEIN JG, HOST M, HITCHCOCK JM (1999) Selectivity of action of typical and atypical anti-psychotic drugs as antagonists of the behavioral effects of 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*: **23(3)**:533-44
- WHEATLEY D (1976) Evaluation of trazodone in the treatment of anxiety. *Curr Ther Res Clin Exp*; **20(1)**:74-83
- WHISHAW IQ, TOMIE JA(1996) Of mice and mazes: similarities between mice and rats on dry land but not water mazes. *Physiol Behav.* **60(5)**:1191-7
- WHITAKER-AZMITIA PM (1999) The discovery of serotonin and its role in neuroscience. *Neuropsychopharmacology* **21:(2 Suppl)**:2S-8S
- WHITTON P, CURZON G (1990) Anxiogenic-like effect of infusing 1-(3-chlorophenyl) piperazine (mCPP) into the hippocampus. *Psychopharmacology (Berl)* **100(1)**:138-40
- WIKLUND L, BJÖRKLUND A (1980) Mechanisms of regrowth in the bulbospinal serotonin system following 5,6-dihydroxytryptamine induced axotomy. II. Fluorescence histochemical observations. *Brain Res.* **191**: 129-169
- WILCOX BD, RYDELEK-FITZGERALD L, JEFFREY JJ (1992) Regulation of collagenase gene expression by serotonin and progesterone in rat uterine smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* **267(29)**:20752-20757
- WILEY JL, COMPTON AD, PORTER JH (1993) Effects of four antipsychotics on punished responding in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **45**: 263-267
- WILLINS DL, DEUTCH AY, ROTH BL (1997) Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors are expressed on pyramidal cells and interneurons in the rat cortex. *Synapse* **27(1)**:79-82
- WILLINS DL, MELTZER HY (1997) Direct injection of 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonists into the medial prefrontal cortex produces a head-twitch response in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **282(2)**:699-706
- WINFIELD DA, RIVERA-DOMINGUEZ M, POWELL TP (1982) The termination of geniculocortical fibres in area 17 of the visual cortex in the macaque monkey. *Brain Res.* **231(1)**:19-32
- WINSLOW JT, INSEL TR (1991) The infant rat separation paradigm: a novel test for novel anxiolytics. *Trends Pharmacol Sci*; **12(11)**:402-4
- WISE CD, BERGER BD, STEIN L (1972) Benzodiazepines: anxiety-reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. *Science*: **177(44)**:180-3

- WITKIN JM, PEREZ LA (1989) Comparison of effects of buspirone and gepirone with benzodiazepines and antagonists of dopamine and serotonin receptors on punished behavior of rats. *Behav Pharmacol*: 1(3):247-254
- WOHLPART KL, MOLINOFF PB (1998) Regulation of levels of 5-HT<sub>2A</sub> receptor mRNA. *Ann N Y Acad Sci*;861:128-35
- WOLF WA, SCHUTZ LJ (1997) The serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor is a prominent serotonin receptor in basal ganglia: evidence from functional studies on serotonin-mediated phosphoinositide hydrolysis. *J. Neurochem.* 69:1449-1458
- WOOD SJ, TOTH M. (2001) Molecular pathways of anxiety revealed by knockout mice. *Mol Neurobiol*;23(2-3):101-19
- WOODS A, SMITH C, SZEWCZAK M, DUNN RW, CORNFELDT M, CORBETT R (1993) Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease schedule-induced polydipsia in rats: a potential model for obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*: 112(2-3):195-8
- WOOLLEY DW, SHAW EN (1957) Evidence for the participation of serotonin in mental processes. *Ann. NY Acad. Sci.* 66(3):649-65
- WRIGHT DE, SEROOGY KB, LUNDGREN KH, DAVIS BM, JENNES L (1995) Comparative localization of serotonin<sub>1A</sub>, <sub>1C</sub>, and <sub>2</sub> receptor subtype mRNAs in rat brain. *J. COMP. NEUROL.* 351(3):357-373
- WRIGHT IK, HEATON M, UPTON N, MARSDEN CA (1992) Comparison of acute and chronic treatment of various serotonergic agents with those of diazepam and idazoxan in the rat elevated plus maze. *Psychopharmacology* 107:405-414
- WU C, YODER EJ, SHIH J, CHEN K, DIAS P, SHI L, JI XD, WEI J, CONNER JM, KUMAR S, ELLISMAN MH, SINGH SK (1998) Development and characterization of monoclonal antibodies specific to the serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *J. Histochem. Cytochem.* 46(7):811-824
- WUBER H (2000) Behaviour and the standardization fallacy. *Nat Genet.* 26(3):263
- XU T, PANDEY SC (2000) Cellular localization of serotonin(2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain Res. Bull* 51(6):499-505
- YANG W, CHEN K, LAN NC, GALLAHER TK, SHIH JC (1992) Gene structure and expression of the mouse 5-HT<sub>2</sub> receptor. *J Neurosci Res* 33(2):196-204
- YATHAM LN, STEINER M, LIDDLE PF, SHIAH IS, LAM RW, ZIS AP, COOTE M.A (2000) PET study of brain 5-HT<sub>2</sub> receptors and their correlation with platelet 5-HT<sub>2</sub> receptors in healthy humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 151(4):424-427
- YOUNG LT (2001) Postreceptor pathways for signal transduction in depression and bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 26 (Suppl): S17-22

- YOUNG R, JOHNSON DN (1991) Anxiolytic-like activity of R(+)- and S(-)-zacopride in mice. *Eur J Pharmacol.* (2-3):151-5
- ZAMFIR O, BROQUA P, BAUDRIE V, CHAOULOFF F (1992) Effects of cold stress on some 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor-mediated responses. *Eur. J. Pharmacol.* 219(2):261-9
- ZANGROSSI H JR, GRAEFF FG (1997) Behavioral validation of the elevated T-maze, a new animal model of anxiety. *Brain Res. Bull.* 44(1):1-5
- ZANGROSSI JR H, GRAEFF FG (1994) Behavioral effects of intra-amygdala injections of GABA and 5-HT acting drugs in the elevated plus-maze. *Braz J Med Biol Res:* 27(10):2453-6
- ZANOVELI JM, NOGUEIRA RL, ZANGROSSI H Jr (2003) Serotonin in the dorsal periaqueductal gray modulates inhibitory avoidance and one-way escape behaviours in the elevated T-maze. *Eur. J. Pharmacol.* 473(2-3):153-61
- ZETHOF TJ, VAN DER HEYDEN JA, TOLBOOM JT, OLIVIER B (1995) Stress-induced hyperthermia as a putative anxiety model. *Eur. J. Pharmacol.* 294(1):125-35
- ZHANG Y, DAMJANOSKA KJ, CARRASCO GA, DUDAS B, D'SOUZA DN, TETZLAFF J, GARCIA F, HANLEY NR, SCRIPATHIRATHAN K, PETERSEN BR, GRAY TS, BATTAGLIA G, MUMA NA, VAN DE KAR LD (2002) Evidence that 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate neuroendocrine responses to (-)DOI. *J Neurosci.* 22(21):9635-42
- ZHUANG X, GROSS C, SANTARELLI L, COMPAN V, TRILLAT AC, HEN R (1999) Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT<sub>1A</sub> or 5-HT<sub>1B</sub> receptors. *Neuropsychopharmacology* 21(2 Suppl):52S-60S
- ZOHAR J, WESTENBERG HG (2000) Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta. Psychiatr. Scand. Suppl.* 403:39-49