

UNIVERSITE DE NANTES ---FACULTÉ DE PHARMACIE

Mémoire d'études spécialisées de pharmacie spécialisée
Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

RIPOLL, NADEGE

DIRECTEUR DE THESE : Mr Michel BOURIN

TITRE DE LA THESE : **SCHIZOPHRENIE ET RECEPTEURS NICOTINIQUES**

RESUME DE LA THESE :

La prévalence du tabagisme est très élevée chez les sujets schizophrènes. Elle se situe entre 80 et 90 %, contre 25 à 30% pour la population générale. Différents travaux ont montré que le tabac restaure transitoirement les déficits cognitivo-sensoriels du schizophrène. De plus, l'arrêt de la prise de nicotine semble exacerber les symptômes de la maladie. Des études de linkage génétique ont montré que la sous-unité α_7 est impliquée dans la schizophrénie. Par ailleurs, des études de binding *postmortem* ont révélé une perturbation de l'expression des récepteurs nicotiniques, plus particulièrement des sous-unités α_7 et $\alpha_4\beta_2$, dans différentes aires cérébrales. Or les récepteurs nicotiniques jouent un rôle primordial dans la transmission cholinergique dans différentes régions cérébrales. Les schizophrènes extraient plus de nicotine de leurs cigarettes, et ce, probablement afin de stimuler les récepteurs de basse affinité, constitués par la sous-unité α_7 . La restauration des facultés sensorielles par la nicotine via le tabac ou d'autres voies d'administration suggère que la consommation de tabac correspond en fait à une automédication. Fumer pourrait compenser les interactions défectueuses entre le système cholinergique et d'autres systèmes neuronaux, comme la voie dopaminergique. Le recours à des substances agissant sur les récepteurs nicotiniques de type α_7 pourrait constituer un bon palliatif au tabac tout en améliorant les symptômes de la maladie.

**MOTS CLES : FILTRAGE SENSORIEL, RECEPTEUR NICOTINIQUE,
SCHIZOPHRENIE, TABAC, TROUBLES COGNITIVO-SENSORIELS**

TABLE DES MATIÈRES

<u>ABRÉVIATIONS</u>	4
<u>I. INTRODUCTION</u>	5
<u>II. LA SCHIZOPHRÉNIE</u>	7
<u>A- Historique : naissance du terme de schizophrénie</u>	7
<u>B- Définition de la schizophrénie</u>	9
<u>C- Symptomatologie clinique</u>	10
1- <u>Début de la maladie</u>	10
a- <u>Début aigu</u>	10
b- <u>Début progressif ou insidieux</u>	10
2- <u>Grande variété de symptômes</u>	11
a- <u>Le syndrome dissociatif</u>	11
b- <u>L'autisme schizophrénique</u>	12
c- <u>Le syndrome délirant</u>	12
d- <u>Qu'appelle t'on symptômes positifs et symptômes négatifs ?</u>	13
3- <u>Différentes formes cliniques</u>	13
a- <u>Schizophrénie simple</u>	13
b- <u>Schizophrénie hébéphrénique</u>	14
c- <u>Schizophrénie paranoïde</u>	14
d- <u>Schizophrénie catatonique</u>	14
e- <u>Autres</u>	15
<u>D- Epidémiologie et facteurs de risque</u>	16
1- <u>Incidence de la maladie</u>	16
a- <u>Données générales</u>	16
b- <u>Age</u>	16
c- <u>Sexe</u>	16
2- <u>Facteurs de risques biologiques</u>	17
a- <u>Infections</u>	17
b- <u>Complications obstétricales</u>	17
c- <u>Anomalies morphologiques cérébrales</u>	17
3- <u>Facteurs de risques génétiques</u>	19
a- <u>Données familiales</u>	19
b- <u>Etudes d'adoption</u>	19
c- <u>Etudes de jumeaux</u>	20
d- <u>Mode de transmission</u>	20
e- <u>Régions impliquées</u>	21
① <u>Endophénotype</u>	21

② Sites impliqués.....	22
E- Bases biologiques de la schizophrénie	23
1- Hypothèse dopaminergique	23
2- Hypothèse glutamatergique	24
3- Hypothèse neuro-développementale.....	25
a- <i>Théorie impliquant les neurotrophines</i>	26
b- <i>Théorie impliquant le glutamate</i>	27
4- Hypothèse neuro-dégénérative	27
III. LES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES	28
A- Structure du récepteur nicotinique	28
1- Différents sous-types de récepteurs.....	28
2- Structure des sous-unités.....	31
B- Localisation des récepteurs nicotiniques	33
1- Développement de l'expression des récepteurs nicotiniques :.....	33
2- Localisation	34
C- Propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques	36
D- Fonctionnement des récepteurs nicotiniques	37
1- Activation.....	37
a- <i>Aiguë</i>	37
b- <i>Chronique</i>	39
2- Régulation et modulation.....	39
E- Fonctions des récepteurs nicotiniques	41
1- Récepteurs nicotiniques et cognition.....	42
2- Récepteurs nicotiniques et mémoire	43
3- Récepteurs nicotiniques et neuroprotection	44
F- Interaction du système nicotinique avec d'autres systèmes de neurotransmission	46
1- Récepteurs nicotiniques et libération de dopamine.....	47
2- Récepteurs nicotiniques et libération de GABA.....	50
3- Récepteurs nicotiniques et libération de sérotonine.....	52
4- Récepteurs nicotiniques et libération de glutamate.....	54
5- Récepteurs nicotiniques et libération de noradrénaline.....	55
6- Récepteurs nicotiniques et récepteurs muscariniques	56
7- Autres.....	56
IV. IMPLICATION DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE	60
A- Expression et distribution des récepteurs nicotiniques chez le schizophrène	60
1- Récepteurs de basse affinité.....	61
2- Récepteurs de haute affinité	62
B- Troubles cognitivo-sensoriels et récepteurs nicotiniques	64

1-	<u>Les tests</u>	64
a-	<u>Le test des potentiels évoqués</u>	64
	① <u>Description (figure 4)</u>	64
	② <u>Mécanismes physiologiques impliqués</u>	66
b-	<u>Tests des mouvements oculaires</u>	67
	① <u>Description</u>	67
	➤ <u>La poursuite oculaire douce</u>	67
	➤ <u>Test des saccades et des antisaccades</u>	68
	② <u>Mécanismes physiologiques impliqués</u>	68
c-	<u>Tests d'attention (CPT : continuous performance task)</u>	70
	① <u>Test d'attention de paires identiques (test de Cornblatt et coll., 1988)</u> ...	70
	② <u>Test d'attention de Conners (Conners, 1994)</u>	71
2-	<u>Amélioration des troubles par la nicotine</u>	72
a-	<u>Chez l'homme</u>	72
b-	<u>Chez l'animal</u>	77
C-	<u>Implication génétique des récepteurs nicotiniques</u>	81
D-	<u>Hypothèses physiopathologiques impliquant les récepteurs nicotiniques : Théorie des interneurons</u>	84
V.	<u>SCHIZOPHRÉNIE ET TABAC</u>	87
A-	<u>Données épidémiologiques</u>	87
B-	<u>Tabac et cognition</u>	89
	1- <u>Symptômes négatifs et positifs</u>	89
	2- <u>Troubles cognitivo-sensoriels et tabac</u>	90
C-	<u>Neuroleptiques et tabac</u>	91
D-	<u>Liaisons cérébrales et tabac</u>	93
VI.	<u>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</u>	96
VII.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	99
	<u>ANNEXES</u>	147

ABREVIATIONS

5-HT	sérotonine
ABT 418	(S)-3-méthyl-5-(1-méthyl-2-pyrrolidinyl) isoxazole
Ach	acétylcholine
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isolaxone propionate
APL	modulateur allostérique
ARNm	acide ribonucléique messenger
α-BGT	α -bungarotoxine
DA	dopamine
DHβE	dihydro- β -erythroïdine
GABA	acide gamma-aminobutyrique
GTS-21	3-(2,4)-Diméthoxybenzylidine anabaséine (DMXB)
KO	knock-out
MLA	méthyllycaconitine
NA	noradrénaline
N40	onde négative, qui apparaît à 40 ms chez le rongeur
NLPs	neuroleptiques
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NTs	neurotransmetteurs
P20	onde positive, qui apparaît à 20 ms chez le rongeur
P300	onde positive, qui apparaît à 300 ms chez l'homme
P50	onde positive, qui apparaît à 50 ms chez l'homme
PCP	phencyclidine
PEs	potentiels évoqués
récepteur 5-HT_x	récepteur sérotoninergique de type x
récepteur D_x	récepteur dopaminergique de type x
Récepteur GABA_x	récepteur GABAergique de type x
SN	substance noire
SNC	système nerveux central
TTX	tétradotoxine
VTA	tegmentum ventral

I. INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie psychique dont l'incidence est de 1% de la population française, soit 600000 personnes. Cette maladie est un véritable problème de santé publique d'autant que l'on enregistre un taux de suicide 20 fois supérieur à celui de la population générale. La schizophrénie, bien que fréquente est souvent mal connue.

Les mécanismes physiopathologiques paraissent complexes et malgré de grands progrès réalisés dans les domaines de la neurobiologie, de la pharmacologie et de la génétique, l'étiologie de cette pathologie reste à élucider.

La dopamine (DA) a très longtemps été considérée comme le neurotransmetteur clé, impliqué dans la pathogénèse de cette maladie (Davis et coll., 1991). En effet, le traitement de cette maladie par les NLPs bloquant les récepteurs dopaminergiques D₂ est relativement efficace. Cependant, étant donné la complexité de cette pathologie, il n'est pas exclu que d'autres systèmes interviennent. Ainsi, de nombreuses études ont révélé l'implication des neurones cholinergiques dans la schizophrénie (Friedman et coll., 2002).

La prévalence du tabagisme est très élevée chez les sujets, non schizophrènes, atteints de troubles psychiatriques (35 à 54% ; Hughes et coll., 1986), pour lesquels la consommation de tabac semble être associée à des troubles dépressifs (Glassman et coll., 1992 ; Glassman, 1998). Mais elle atteint un taux record chez les sujets schizophrènes : de 80 à 90 %, contre 25 à 34% pour la population générale (Lohr et Flynn, 1992 ; Dalack et Meador-Woodruff, 1996). Différentes études ont révélé que l'utilisation de tabac restaure transitoirement les déficits sensoriels du schizophrène (Adler et coll., 1993 ; 1998 ; Olincy et coll., 1998). De plus, l'abstinence tabagique se traduit par une exacerbation des symptômes de la maladie (Dalack et Meador-Woodruff, 1996). Par ailleurs, différentes études ont montré que les schizophrènes extraient plus de nicotine de leur cigarette que des sujets contrôles (Olincy et coll., 1997). Chez les fumeurs, non schizophrènes, la nicotine provenant du tabac stimule leurs récepteurs nicotiques de haute affinité et provoque la libération de GABA et de DA. On peut penser que le sujet schizophrène extrait plus de nicotine afin de stimuler ses récepteurs de basse affinité, tels que les récepteurs α_7 .

Des études ont mis en évidence une diminution du nombre des récepteurs nicotiques dans différentes aires cérébrales de sujets schizophrènes, notamment dans l'hippocampe

(Freedman et coll., 1995 ; Leonard et coll., 1996). De plus, une corrélation semble exister entre la diminution du taux de cholinestérase dans le cerveau des schizophrènes et la sévérité de leurs troubles cognitifs (Karson et coll., 1996 ; Haroutunian, in press). La consommation de tabac pourrait, par conséquent, constituer une automédication (Goff et coll., 1992). Par ailleurs, la nicotine semble réduire les effets indésirables (extrapyramidaux) induits par les NLPs typiques. L'incidence élevée du tabagisme chez les schizophrènes pourrait donc également s'expliquer par une volonté de diminuer les effets secondaires liés au traitement. Toutefois cette hypothèse est controversée (De Leon et coll., 1995 ; Silver et coll., 2002).

Ce travail a pour objectifs d'une part, d'étudier l'implication du système nicotinique dans la schizophrénie et de déterminer de quelle façon ce système participe à la physiopathologie de la cette maladie et d'autre part, de comprendre l'étiologie de la forte prévalence du tabagisme chez les schizophrènes.

II. LA SCHIZOPHRENIE

A- Historique : naissance du terme de schizophrénie

Le médecin français Philippe Pinel (1745-1826) est le premier à décrire les différentes manifestations cliniques apparentées à la schizophrénie, qu'il nomme idiotisme acquis dans son traité sur l'aliénation mentale en 1809.

Quelques années plus tard, le médecin français Jean Etienne Dominique Esquirol (1772-1840) distingue la démence du sujet âgé, d'apparition tardive, de l'idiotisme acquis ou accidentel survenant avant l'âge de 25 ans.

En 1860, Bénédictine Augustin Morel (1809-1873) substitue le terme de démence précoce à l'idiotisme acquis ou accidentel, par opposition à la démence sénile ou tardive. Il s'exerça à classer les différents états de la démence précoce en fonction de l'étiologie de la « folie ». En effet, les trois entités : hétérophrénie, catatonie et démence paranoïde étaient considérées comme distinctes. Cependant sa démarche fut un échec. Par ailleurs, une confusion règne au sujet du terme « précoce » de la démence. En effet, certains attribuent ce terme à l'âge précoce d'apparition des symptômes, d'autres à l'évolution rapide de la maladie.

L'étude du choix des critères de classification des maladies mentales par le psychiatre allemand Emil Kraepelin (1865-1926), le conduit à attribuer le terme de démence précoce à un ensemble de maladies qui débutent à l'adolescence et évoluent vers la démence. D'après Kraepelin, le critère principal est le critère évolutif de la maladie, les conditions d'évolution ne viennent qu'en second plan. Kraepelin est le premier à considérer les trois entités (hétérophrénie, catatonie et paranoïa) en tant qu'entité morbide unique.

C'est en 1911, que le psychiatre Eugen Bleuler (1857-1939) attribue la dénomination définitive de « schizophrénie » (du grec schizo « séparé », et phrên « esprit ») à l'état pathologique, nommé auparavant « démence précoce » par Bénédictine Augustin Morel. Bleuler distingue les signes primaires spécifiques de la schizophrénie des signes secondaires

retrouvés dans d'autres pathologies. Les signes primaires, qui expriment la dissociation de l'individu, se manifestent par des troubles d'association, d'affectivité, de l'attention et de la volition, ainsi que par l'ambivalence et l'autisme. Les signes secondaires sont assimilés à un processus d'adaptation de l'individu à ses troubles psychiques et à l'environnement. Ils peuvent se manifester par une excitation, une dépression, des délires et/ ou des hallucinations. Bleuler distingue différentes formes de schizophrénies : une forme simple, une forme paranoïde, une forme catatonique et une forme hébéphrénique.

Jusqu'à la fin des années 60, des conceptions différentes ont été proposées selon les écoles. Le diagnostic de la schizophrénie reposait sur deux approches « subjectives » différentes : la première, en Europe, de type psychanalytique et la seconde, aux Etats Unis, de type symptomatologique. Cette dernière approche amenait à poser le diagnostic deux fois plus souvent que la première.

Au cours des années 70, des systèmes internationaux de diagnostic opérationnel standardisés ont été mis au point afin de permettre d'une part, l'objectivité du diagnostic et d'autre part, l'homogénéisation du recueil d'informations cliniques. Vers 1960, Kurt Schneider établit les bases de ce qui composera ultérieurement les critères de la DSM III. A l'heure actuelle, deux classifications internationales prédominent :

- le Diagnostic and statistical manual of mental disorders ou DSM-IV-TR (il en est à sa 4^{ème} édition).
- la Classification internationale des maladies ou CIM-10 (il en est à sa 10^{ème} édition).

B- Définition de la schizophrénie

« Les troubles schizophréniques se caractérisent habituellement par des distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception, ainsi que par des affects inappropriés ou émoussés. La clarté de l'état de conscience et les capacités intellectuelles sont habituellement préservées, bien que certains déficits des fonctions cognitives puissent apparaître au cours de l'évolution. Les phénomènes psychopathologiques les plus importants sont : l'écho de la pensée, les pensées imposées et le vol de pensée, la divulgation de la pensée, la perception délirante, les idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, les hallucinations dans lesquelles des voix parlent ou discutent du sujet à la troisième personne, les troubles du cours de la pensée et les symptômes négatifs. L'évolution des troubles schizophréniques peut être continue, épisodique avec survenue d'un déficit progressif ou stable, ou bien elle peut comporter un ou plusieurs épisodes suivis d'une rémission complète ou incomplète. On ne doit pas faire un diagnostic de schizophrénie quand le tableau clinique comporte des symptômes dépressifs ou maniaques importants, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles affectifs. Par ailleurs, on ne doit pas porter un diagnostic de schizophrénie quand il existe une atteinte cérébrale manifeste ou une intoxication par une drogue ou un sevrage à une drogue.» (CIM-10).

C- Symptomatologie clinique

1- Début de la maladie

Les symptômes de la schizophrénie débutent à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte. L'entrée dans la maladie peut être aiguë, progressive et insidieuse ou bien dans certains cas, intermédiaire. Le début est considéré aigu si le tableau clinique complet s'installe en moins de 6 mois, au-delà il est considéré comme progressif (Ciompi et Müller, 1976).

a- Début aigu

Dans les formes à début aigu, le premier épisode se manifeste par des bouffées délirantes aiguës ou récurrentes suivies d'une rémission complète ou incomplète selon les individus. D'autres symptômes peuvent inaugurer l'entrée dans la maladie, tels que le passage à l'acte, un épisode catatonique ou bien un épisode dépressif.

b- Début progressif ou insidieux

Les formes à début progressif sont les plus fréquentes. Les premiers symptômes, pré-morbides, apparaissent progressivement lors de l'adolescence et passent pour la plupart inaperçus (Rosso et coll., 2000). L'individu est perçu comme une personne bizarre et originale. Son comportement et ses réactions sont incompréhensibles. L'entourage décrit souvent une modification du caractère (Eggers et coll., 2002). Le sujet devient hermétique, distant et développe fréquemment une haine envers une personne aimée auparavant. De plus, cette forme d'entrée dans la maladie peut se manifester par une baisse du rendement intellectuel (Van Oel et coll., 2002), des troubles de la concentration, un renoncement aux activités de loisirs, et un engouement subit pour la religion, la magie, l'occultisme et l'ésotérisme (Eggers et coll., 2002). Une symptomatologie anxieuse révélant des peurs

exagérées et infondées et une symptomatologie névrotique (hystérie, hypochondrie, dysmorphophobie : crainte qu'une partie du corps soit disgracieuse) peuvent également faire partie des signes prémorbides (Walker et coll., 1993 ; Done et coll., 1994 ; Jones et coll., 1994).

2- Grande variété de symptômes

La schizophrénie est un syndrome plurifactoriel complexe caractérisé par trois syndromes : le syndrome dissociatif, l'autisme et le syndrome de délires.

a- Le syndrome dissociatif

Ce syndrome est considéré comme le pilier symptomatologique de la maladie (Lanteri-Laura et coll., 1987 ; Denicker et coll., 1990). Il s'agit d'un processus de dislocation, affectant la vie mentale, affective et la psychomotricité de l'individu. Différents troubles constituent ce syndrome : la dépersonnalisation, les troubles de la pensée, du langage, de l'affectivité et psychomoteurs.

- La dépersonnalisation se définit comme une perte du sentiment d'individualité, et concerne aussi bien le corps que la conscience. Ce symptôme est généralement associé à une grande angoisse liée à des sensations étranges, notamment l'impression de n'être rien ou que le corps peut se décomposer.

- Les troubles de la pensée se traduisent par des perturbations de l'organisation et de la coordination des idées. La pensée de l'individu est contaminée par des idées et par une diffluence. Le raisonnement de l'individu perd de sa logique et peut même devenir incohérent.

- Les troubles du langage peuvent se manifester par des mutismes, entrecoupés de gestes brusques ou d'impulsions verbales. Des altérations de la syntaxe (agrammatisme,

paragrammatisme), voire une schizophasie (langage incompréhensible et désordonné, production de paraphasies et de néologismes) peuvent également être observés chez le sujet schizophrène.

- Les troubles de l'affectivité se traduisent par une athymhormie c'est-à-dire l'association d'un émoussement affectif (baisse de la capacité à éprouver des émotions) à une perte de l'élan vital et une ambivalence affective (l'individu passe de l'amour à la haine), une froideur affective, masquant souvent une grande détresse affective et un autoérotisme exclusif.

- Les troubles psychomoteurs se manifestent par la catatonie, le négativisme psychomoteur et des hyperkinésies (impulsions verbales ou gestuelles, décharges motrices). La catatonie est un terme général qui reflète la discordance psychomotrice et regroupe différents symptômes : l'indécision du geste, l'indétermination des attitudes, le maniérisme, les grimaces et crispations du visage, la stéréotypie (répétition du même mouvement) et la catalepsie (immobilité des différents segments du corps, avec perte de toutes initiatives motrices). Le négativisme psychomoteur comprend une attitude de raideur, une fermeture des paupières et une contracture des mâchoires avec refus de la main tendue.

b- L'autisme schizophrénique

L'autisme se caractérise par une apathie, un émoussement affectif, un retrait social et une perte de contact avec la réalité. Le sujet se replie sur son monde intérieur imaginaire pour fuir et se protéger du monde extérieur hostile.

c- Le syndrome délirant

Le syndrome délirant est secondaire à la dissociation. Il se manifeste d'une part, par un processus d'automatisme mental : une même pensée revient sans cesse et raisonne. L'individu a le sentiment qu'on l'empêche de penser, qu'on lui vole sa pensée ou qu'on lui dicte ses

actes et d'autre part, le syndrome hallucinatoire psychosensoriel : hallucinations auditives, olfactives, visuelles et cinesthésiques. D'autres mécanismes délirants peuvent constituer ce syndrome : l'intuition, l'interprétation, l'imagination et des phénomènes d'illusion. Contrairement au sujet paranoïaque, non schizophrène, le délire est désorganisé, non systématisé et non structuré. Les thèmes fréquemment rencontrés sont la persécution, la mégalomanie, les thèmes mythiques et hypocondriaques.

d- Qu'appelle t'on symptômes positifs et symptômes négatifs ?

- Les symptômes positifs sont attribués à un excès des « fonctions normales ». Parmi ces symptômes, on distingue une désorganisation du discours et du comportement, une agitation ou catatonie, des délires et des hallucinations (Stahl, 2000).

- Les symptômes négatifs sont attribués à une réduction des « fonctions normales ». Ils sont soit primaires, soit secondaires à une dépression, aux symptômes extrapyramidaux, consécutifs au traitement par les neuroleptiques (NLPs), secondaires à une carence environnementale voire aux symptômes positifs de la schizophrénie (stahl, 2000). Parmi ces symptômes, on distingue : l'émoussement affectif, l'alogie ou diminution de l'aisance d'élocution des pensées et du discours, l'aboulie ou diminution de la mise en œuvre d'actes dirigés vers un but, l'anhédonie ou absence de plaisir, et le déficit de l'attention. Ces différents symptômes perturbent le fonctionnement social du sujet et peuvent le conduire à un isolement total, voire à l'hospitalisation de longue durée (Stahl, 2000).

3- Différentes formes cliniques

a- Schizophrénie simple

Le sujet est perçu comme une personne bizarre, manquant de spontanéité, à l'humeur neutre. Ses relations affectives sont pauvres et il possède une indifférence affective. Il passe

par des états d'apragmatisme et est souvent clinophile. Cette forme s'installe progressivement. L'individu n'a pas de délires, ni d'hallucinations. Une désorganisation psychique est présente, mais discrète.

b- Schizophrénie hébéphrénique

Cette forme d'apparition progressive est considérée comme la forme déficitaire. La dislocation de l'individu est importante dans cette forme, marqué notamment par un repli autistique important et une baisse du rendement intellectuel. Malgré l'aspect de quasi-dément, le schizophrène hébéphrène a peu ou pas de délires. Ses délires se limitent à une sensation de persécution ou à une hypochondrie modérée.

c- Schizophrénie paranoïde

Cette forme clinique la plus fréquente associe un délire paranoïde et un état dissociatif important. Elle apparaît plus tardivement que la forme hébéphrénique, souvent au décours d'un ou plusieurs épisodes d'accès délirants aigus. C'est un état dissociatif associé à un délire permanent. Les délires de persécution et d'influence sont les plus courants. Le délire est flou et désorganisé, et subit des contaminations et des dispersions multiples (Vanelle et Allauche, 1995). Les symptômes catatoniques, les perturbations du langage, de la volonté et des affects sont soit absents soit relativement discrets (CIM-10).

d- Schizophrénie catatonique

Cette forme est caractérisée essentiellement par des perturbations psychomotrices, alternant hyperkinésie ou stupeur, obéissance automatique ou négativisme (CIM-10). La survenue d'épisodes d'agitation violente est caractéristique de ce trouble. Un état oniroïde

(ressemblant à un rêve) peut également accompagner les symptômes catatoniques. La forme catatonique évolue par poussées.

e- Autres

- Forme hébéphréno-catatonique : elle comprend les symptômes cliniques des formes hébéphrénique et catatonique en proportion variable (Vanelle et Allauche, 1995).

- Forme mixte ou indifférenciée (CIM-10) : l'état psychotique répond aux critères principaux de la schizophrénie, mais ne correspond à aucune des formes cliniques décrites ou répond aux critères de plusieurs de ces formes, sans prédominance nette d'un groupe déterminé de caractéristiques diagnostiques.

- Dépression post-schizophrénique : marquée par un épisode dépressif, éventuellement prolongé, survenant au décours d'une maladie schizophrénique. Ce type d'état dépressif s'accompagne d'un risque accru de suicide. Certains signes de la maladie schizophrénique doivent être présents, sans dominer dans le tableau clinique (CIM-10).

- Forme résiduelle : elle correspond au stade tardif et chronique d'une maladie schizophrénique, où les symptômes négatifs sont durables mais pas forcément irréversibles. Elle s'accompagne d'un émoussement affectif, d'un ralentissement psychomoteur, d'une passivité, et d'un retrait social. L'individu ne soigne pas son apparence. Le contenu et la qualité de son discours sont pauvres (CIM-10).

D- Epidémiologie et facteurs de risque

1- Incidence de la maladie

a- Données générales

La schizophrénie touche 1% de la population mondiale (Frith, 1996). Certaines études ont révélé une diminution de l'incidence au milieu du 20^{ème} siècle (Eagles et coll., 1988 ; Der et coll., 1990 ; Geddes et coll., 1993). Cependant, les données obtenues avant la mise en place des systèmes internationaux de diagnostics standardisés sont à considérer avec précautions. Par ailleurs, d'après certaines études, l'incidence de la schizophrénie est plus élevée dans l'hémisphère nord (Kaplan et Sadock, 1998).

b- Age

Les symptômes prémorbides apparaissent à l'adolescence. L'âge de l'inauguration de la maladie varie selon la méthode de détermination : apparition des premiers symptômes psychotiques, apparition des premiers symptômes prodromiques, âge du premier traitement, ou bien âge de la première hospitalisation. En moyenne, la maladie apparaît entre 15 et 35 ans (Kaplan et Sadock, 1998). Seuls quelques rares cas ont été diagnostiqués après l'âge de 45 ans.

c- Sexe

Le sexe n'intervient pas dans les taux de prévalence globale, mais il semble influencer le taux d'hospitalisation et l'âge de survenue de la maladie (Häfner et coll., 1998 ; Hien et

coll., 1998). En effet, la symptomatologie survient 5 ans plus tôt chez l'homme. En moyenne, les hommes débute la maladie entre 15 et 25 ans et les femmes entre 25 et 35 ans (Kaplan et Sadock, 1998). De plus, d'après certains travaux, l'évolution clinique est plus grave chez l'homme (Childers et Harding, 1990). Les conditions de vie de la femme schizophrène sont meilleures (Roder-Wanner et Priebe, 1998). Celle-ci est plus indépendante que l'homme schizophrène (Angermeyer et coll., 1989).

2- Facteurs de risques biologiques

a- Infections

Différentes études suggèrent l'implication du virus grippal dans la schizophrénie (Limosin et coll., 2003). Cette hypothèse est née de l'observation d'un nombre élevé de cas de schizophrénies lors des années de forte incidence grippale (Mednick et coll., 1990 ; O'Callaghan et coll., 1991 ; Kunugi et coll., 1992).

b- Complications obstétricales

D'après certaines études épidémiologiques, les complications obstétricales telles que des pertes de sang pendant la grossesse, des menaces d'accouchement prématuré, un retard de croissance fœtale, des accouchements traumatiques, seraient à l'origine d'un plus grand nombre de cas de schizophrénie (Jones et coll., 1998 ; Wahlbeck et coll., 2001 ; Willinger et coll., 2001).

c- Anomalies morphologiques cérébrales

L'examen du cerveau de sujets schizophrènes, par des méthodes d'imageries cérébrales non invasives (tomographie axiale computerisée, CAT-Scan ; la résonance magnétique

nucléaire, RMN) a révélé un élargissement des ventricules latéraux chez certains d'entre eux (Weiberger et coll., 1979 ; Flaum et coll., 1995 ; DeLisi et coll., 1997). Quelques schizophrènes présentent également un élargissement des sillons corticaux (Marks et Luchins, 1990). Les femmes semblent présenter moins d'anomalies morphologiques cérébrales que les hommes (Andreasen et coll., 1986 ; Nasrallah et coll., 1990). D'après Terra (1994), les symptômes négatifs sont corrélés à ces anomalies cérébrales, révélatrices d'atrophie cérébrale. Par ailleurs, une réduction du volume de l'hippocampe et du noyau amygdalien a été décrite chez quelques schizophrènes (annexe 2 ; Suddath et coll., 1989 ; Marsch et coll., 1994 ; Becker et coll., 1996 ; Nelson et coll., 1998 ; Heckers, 2001). Chez les individus présentant un risque élevé de développer la maladie, le marqueur neuronal, N-acétyl-aspartate, est diminué dans l'hippocampe (Callicott et coll., 1998). Le volume de l'amygdale et de l'hippocampe de ces individus est significativement plus faible que celui des sujets non malades (Lawrie et coll., 1999). Par contre, l'hippocampe des frères et sœurs, qui portent le risque génétique, est plus large que celui du sujet malade, suggérant un rôle protecteur contre les troubles sensoriels (Waldo et coll., 1994). Des corrélations significatives ont été retrouvées entre la différence de taille de l'hippocampe et la mémoire verbale chez des jumeaux monozygotes discordants pour la schizophrénie (Goldberg et coll., 1994). Par ailleurs, d'autres travaux ont montré d'une part que les régions pariétale, frontale et cingulaire, contrôlant l'exécution d'une tâche, sont moins actives chez le schizophrène (annexe 2 et 3 ; Fletcher et coll., 1996 ; Bartzokis et coll., 2003 ; Kumari et coll., 2003). D'autre part l'activation des régions impliquées dans le langage est anormalement symétrique, suggérant une altération des processus de sélection des mots (DeLisi, 1997 ; Crow, 2000).

Des perturbations fonctionnelles et structurales cérébrales semblent donc être impliquées dans la pathogénie de la schizophrénie. Toutefois, les anomalies morphologiques cérébrales de type d'atrophies cérébrales, ne sont pas spécifiques de la schizophrénie et peuvent également se rencontrer dans d'autres pathologies. De plus, ces anomalies ne sont pas présentes chez tous les schizophrènes (Selemon, 2001).

3- Facteurs de risques génétiques

L'implication de facteurs génétiques dans la schizophrénie est amplement documentée (Baker et coll., 1987 ; Freedman et coll., 1987b ; Waldo et coll., 1991 ; Ross et coll., 1998a ; 1998b ; Waldo, 2000). Toutefois, la pénétrance de cette maladie reste à élucider. La détermination de facteurs de risque et de leur mode de transmission est essentielle à la compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la pathologie, au développement de nouveaux traitements et à la prévention.

a- Données familiales

Les études menées chez les familles de patients schizophrènes révèlent une incidence de l'ordre de 10 %, alors que dans la population générale elle n'est "que" de 1%. Le risque morbide est d'autant plus élevé que le lien de parenté est étroit. En effet, ce risque se situe autour de 12,3% chez les enfants dont l'un des parents est schizophrène et s'élève à 36,6% lorsque les deux parents sont schizophrènes. Le risque morbide est de 4,4% chez les parents non malades d'enfants schizophrènes et atteint 8,5% chez les frères et sœurs. Ce risque diminue sensiblement chez les parents du 2^{ème} degré (oncle, tante, neveux, nièce) et se situe autour de 2%. Par ailleurs, d'après certaines études, plus la symptomatologie de la pathologie est lourde, plus le risque génétique de développer la maladie est élevé (Tsuang et coll., 1990).

b- Etudes d'adoption

Les enfants dont l'un des parents est schizophrène présentent un risque morbide de l'ordre de 10%, qu'ils soient élevés par leurs parents biologiques ou par des parents adoptifs, non schizophrènes. L'adoption ne diminue donc pas le risque de développer la maladie. Les différentes études, qui ont conduit à ces résultats, apportent donc des arguments convaincants en faveur de l'importance du déterminisme génétique dans la schizophrénie (Kety et coll., 1968 ; Rosenthal et coll., 1971 ; Kety et coll., 1975 ; 1994 ; Ingraham et Kety, 2000).

c- Etudes de jumeaux

Les études de jumeaux permettent une exploration plus approfondie des facteurs génétiques intervenant dans la schizophrénie. Ces études reposent sur la détermination et la comparaison du taux de concordance pour la maladie entre les jumeaux monozygotes (issus du développement d'un même œuf) et dizygotes (issus du développement de deux œufs distincts). La concordance est de l'ordre de 30 à 60% chez les jumeaux monozygotes et de 10 à 27% chez les dizygotes (Gottesman, 1991 ; Plomin et Mc Clearn, 1993 ; Tsuang, 2000). Par ailleurs, une étude a révélé sans surprise que le risque morbide est inférieur chez les enfants de jumeaux dizygotes (Gottesman et Bertelsen, 1989).

Cette différence de concordance entre les jumeaux monozygotes et dizygotes confirme l'implication de facteurs génétiques dans la schizophrénie. Par ailleurs, le délai d'apparition de la maladie chez les jumeaux monozygotes peut varier ; un écart de plusieurs années entre les deux individus peut être observé (Van Oel et coll., 2002). Cette constatation, associée au fait que la concordance phénotypique n'atteint pas 100% chez les jumeaux monozygotes, révèle la participation de facteurs, autres que génétiques, dans l'étiologie de la schizophrénie.

d- Mode de transmission

Afin d'élucider le mode de transmission de la schizophrénie, deux axes de recherche génétique ont été développés : l'analyse de ségrégation et l'analyse de linkage génétique.

L'analyse de ségrégation vise à détecter l'existence et à déterminer la nature d'un facteur génétique responsable de la distribution familiale d'un trait donné. Deux modèles de transmission génétique de la maladie ont ainsi été proposés (Baron, 1986) :

- un modèle monogénique, dans lequel la maladie est liée à un locus majeur unique, dominant ou récessif à pénétrance réduite
- un modèle multifactoriel polygénique, modèle additif suggérant l'existence de plusieurs gènes mineurs et de facteurs environnementaux.

En 1988, Crow et coll. proposent un modèle de transmission pseudoautosomique. La région pseudoautosomique, située à l'extrémité du bras long des chromosomes X et Y est une région où se produit de nombreux crossing-over (échange de matériel génétique). Mais cette hypothèse est contestée à l'heure actuelle.

Les différentes analyses de ségrégation n'ont pas réussi à modéliser la composante génétique impliquée dans la schizophrénie. Cependant la plupart de ces études ont rejeté l'hypothèse monogénique de la schizophrénie (Rish et Baron, 1984 ; Tsuang et coll., 1990). A l'heure actuelle, étant donné l'hétérogénéité et la complexité du tableau clinique de cette maladie, tout porte à penser, que la schizophrénie est une pathologie polygénique et multifactorielle (Baron et Rish, 1987 ; Mc Guffin et coll., 1987).

e- Régions impliquées

① Endophénotype

Les études de linkage, associées aux nets progrès réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire, ont permis d'élargir nos connaissances au sujet de cette maladie. Le linkage génétique vise à déterminer si un trait pathologique se transmet ou non génétiquement dans une famille comportant des individus malades.

Un certain nombre d'anomalies ont été détectées dans les processus cognitifs du schizophrène mais également dans la population à risque. De nombreuses études ont cherché à identifier des marqueurs cognitifs considérés comme un « trait » de l'individu et supposés exprimer une susceptibilité génétique au développement de la maladie. Les marqueurs de vulnérabilité génétique à la schizophrénie sont des traits héréditaires représentés par des paramètres biologiques (biochimiques, neurophysiologiques) (Rieder et Gershon, 1978). Les marqueurs cognitifs présentent l'avantage d'être indépendants de l'état clinique. Ils reflètent le risque d'hériter la maladie (facteur pronostic) et constituent par conséquent des endophénotypes. Dans l'épreuve de poursuite oculaire, 50 à 80% des patients schizophrènes, 45% de leurs proches du premier degré présentent des perturbations, contre 8% de la population générale (Lipton et coll., 1983 ; Holzman et coll., 1984). Ce marqueur peut être considéré, dans certaines formes de schizophrénies, comme l'expression d'un gène unique transmis sur un mode autosomal dominant (Holzman et coll., 1988). D'après Adler et coll. (1999), les troubles de la poursuite oculaire, liés au chromosome 6 (Arolt et coll., 1996), sont hérités selon un mode co-dominant. Lors de l'exercice de poursuite oculaire, les saccades observées, chez le sujet schizophrène lors du test semblent être un facteur discriminant et

robuste (Radant et Hommer, 1992). L'intérêt de ce facteur est qu'il se déclare avant la schizophrénie (Ross et coll., 1993). Le phénotype neurophysiologique est plus sévère chez les individus homozygotes (Adler et coll., 1999).

Les troubles sensitivo-cognitifs observés chez le sujet schizophrène dans le test des potentiels évoqués constitue un autre endophénotype (Baker et coll., 1987 ; Freedman et coll., 1987a ; Freedman et coll., 1991).

⊗ Sites impliqués

L'observation réalisée par l'équipe de Bassett et coll. en 1988, d'une trisomie partielle dans la région du bras long du chromosome 5 chez les membres d'une famille d'origine asiatique a orienté les recherches de linkage dans cette région du génome. En 1988, Sherrington et coll. mettent en évidence une liaison positive entre cette région du chromosome 5 (5q11-13) et un gène dominant intervenant dans la schizophrénie. Ce résultat, accueilli avec un grand enthousiasme dans les années 80, n'a pas été retrouvé dans les études qui ont suivi. Et à l'heure actuelle, cette hypothèse est remise en question.

D'autres auteurs se sont attachés à étudier le système HLA. Des études ont retrouvé la prédominance de l'allèle A9 et de l'allèle A28 chez le schizophrène (Ivanyi et coll., 1977 ; Tsuang et Faraone, 1995). Néanmoins, d'autres allèles semblent également être impliqués (Schwab et coll., 2002).

A l'heure actuelle, huit régions principales de linkage ont été découvertes dans le génome humain : 1q21-q22 (Brzustowicz et coll., 2000), 6p22-p24 (Straub et coll., 1996), 6q21-q22 (Cao et coll., 1997), 8p21-p22 (Blouin et coll., 1998), 10p11-p22 (Faraone et coll., 1998), 13q14-q32 (Blouin et coll., 1998), 15q13-q15 (Riley et coll., 2000 ; Gejman et coll., 2001) et la 22q11-q13 (Pulver et coll., 1994). Six autres linkages, qui peuvent également contribuer à la maladie, ont été mis en évidence chez quelques familles (Baron, 2001).

E- Bases biologiques de la schizophrénie

1- Hypothèse dopaminergique

De nombreuses études expérimentales et cliniques ont montré l'implication de la dopamine (DA) dans les phénomènes cognitifs, comportementaux et sensitivo-moteurs de l'individu (Bubser et Koch, 1994 ; Baunez et coll., 1995 ; Ward et brown, 1996 ; Baunez et Robbins, 1999). L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie est née de deux observations (Swerdlow et Koob, 1987). D'une part, la prise répétée de substances psychostimulantes, telles que l'amphétamine et la cocaïne, entraînant la libération de DA, induit une psychose paranoïde non différentiable de la schizophrénie (Angrist et Van Kammen, 1984). D'autre part, les NLPs connus pour bloquer entre autres, les récepteurs dopaminergiques D₂, diminuent la libération de DA et améliorent certains symptômes de la maladie (Snyder et coll., 1973 ; Deutch, 1992 ; 1993). Une hyper-activité dopaminergique a donc été suggérée dans l'étiologie physiopathologique de la schizophrénie. Cependant, d'autres études ont révélé l'existence d'une hypo-activité dopaminergique (Berman et Weinberger, 1990). En 1990, Lecrubier et coll. proposent un fonctionnement dopaminergique bipolaire chez le sujet schizophrène, hypothèse communément admise à l'heure actuelle.

Des études (Deutch, 1993 ; Gray, 1994) ont suggéré que les symptômes positifs, tels que la production d'hallucinations auditives, de délires et de troubles de la pensée, agressivité et hostilité du sujet schizophrène s'expliquent par une hyperactivité spécifique de la voie mésolimbique dopaminergique (annexe 1). La voie mésolimbique envoie des projections depuis les corps cellulaires situés dans le tegmentum ventral (VTA) vers les aires limbiques, tel que le noyau accumbens. L'hyperactivité du système dopaminergique subcortical semble donc être à l'origine des symptômes positifs de la schizophrénie.

Les symptômes négatifs, quant à eux, seraient liés à une hypo-activité du système dopaminergique dans les aires de la projection de la voie mésocorticale (Berman et Weinberger, 1990). La voie mésocorticale envoie des projections depuis le tronc cérébral, notamment du tegmentum ventral jusque dans le cortex fronto-temporal (annexe 1).

Certains travaux suggèrent une perte d'interaction entre les systèmes limbique et moteur, qui expliquerait, en partie, l'altération des mouvements dirigés vers un but (aboulie),

observée chez le sujet schizophrène. Par ailleurs, des études génétiques ont révélé l'implication du gène du récepteur D₂ chez certains schizophrènes, de sexe féminin notamment (Virgos et coll., 2001). Toutefois, d'autres études ne confirment pas l'implication génétique de la DA dans la schizophrénie (Iwata et coll., 2003 ; Yamamoto et coll., 2003).

La contribution de la DA dans la physio-pathologie de la schizophrénie est sans conteste. Cependant étant donné l'interaction complexe entre le système dopaminergique et les autres systèmes neuronaux on peut se demander si l'altération de la neurotransmission dopaminergique est à l'origine de la maladie ou si au contraire, elle est secondaire à la perturbation d'un autre système de neurotransmission. A l'heure actuelle, la contribution de la DA dans la schizophrénie est toujours débattue (Scatton et Sanger, 2000)

2- Hypothèse glutamatergique

De nombreuses études pharmacologiques et biochimiques soutiennent l'hypothèse d'une hypoactivité glutamatergique (Kim et coll., 1980 ; Olney et Farber, 1995 ; Coyle, 1996 ; Goff et Wine, 1997 ; Jentsch et Roth, 1999 ; Meador-Woodruff et Healy, 2000 ; Goff et Coyle, 2001). Cette baisse d'activité est associée à une augmentation de la libération de glutamate dans certaines aires cérébrales (Olney et coll., 1999). En effet, de faibles concentrations en glutamate ont été décrites dans le liquide cérébro-spinal de patients schizophrènes (Kim et coll., 1980). Une expression anormale des récepteurs au NMDA (N-méthyl-D-aspartate) a été retrouvée dans l'hippocampe (Gao et coll., 2000) et dans d'autres régions cérébrales (Meador-Woodruff et Healy, 2000). De plus la phencyclidine (PCP), une drogue psychomimétique, antagoniste non compétitif des récepteurs au NMDA, produit un syndrome apparemment similaire à celui de la schizophrénie chez des sujets sains (Javitt et Zukin, 1991) et exacerbe les symptômes psychotiques du sujet schizophrène (Krystal et coll., 1994 ; Jentsch et Roth, 1999). La PCP entraîne un effet similaire chez l'animal (Petersen et Stillman, 1978 ; Javitt et Zukin, 1991). Toutefois, la PCP induit également une excitotoxicité (Olney et coll., 1989 ; Farber et coll., 1995). Les récepteurs ionotropiques au glutamate sont impliqués dans la neurotransmission excitatrice du SNC des mammifères (Hollmann et Heineman, 1994 ; Ozawa et coll., 1998). La stimulation physiologique de ces récepteurs est bénéfique pour les neurones, cependant lorsqu'elle est excessive, elle compromet la viabilité

neuronale. Ce phénomène est appelé excitotoxicité. Le processus d'excitotoxicité, attribué essentiellement aux récepteurs au NMDA, correspond à une excitation importante et de longue durée des récepteurs, se traduisant par l'ouverture du canal calcique et une entrée excessive du calcium dans la cellule. L'augmentation abusive du taux de calcium intracellulaire conduit à la formation de radicaux libres et à la destruction de la cellule par apoptose (Randall et Thayer, 1992 ; Montal et coll., 1998 ; Sengpiel et coll., 1998). Ce phénomène paradoxal d'hypofonctionnement glutamatergique et d'excitotoxicité, s'explique par une diminution de la stimulation des récepteurs au NMDA des neurones GABAergiques qui entraîne une désinhibition des neurones au glutamate postsynaptique, suivie par une libération excessive de glutamate et une neurotoxicité (Olney et coll., 1991 ; Konradi et Heckers, 2003).

De plus, une étude récente a mis en évidence une up-régulation des récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isolaxone propionate) et NMDA dans les couches supragranulaires du cortex cingulaire antérieur de sujets schizophrènes (Zavitsanou et coll., 2002). Zavitsanou et coll. (2002) explique ce phénomène par une diminution du signal efférent glutamatergique provenant de l'hippocampe. En effet, le cortex cingulaire antérieur reçoit les projections de l'amygdale, du thalamus et de l'hippocampe. L'up-régulation observée chez les sujets schizophrènes peut également s'expliquer par une innervation glutamatergique anormale en provenance de l'amygdale (Benes, 2000). La production de radicaux libres entraînerait une stimulation excessive des récepteurs postsynaptiques (NMDA et AMPA) par un excès de glutamate. Ce phénomène pourrait s'expliquer soit par un déficit de leur recapture présynaptique, soit par un dysfonctionnement des systèmes anti-oxydatifs (glutathion, carnosine, superoxyde dismutase, aspartate) auxquels d'autres neurotransmetteurs peuvent participer (ex : DA) (Nguimfack Mbodie, 2002).

3- Hypothèse neuro-développementale

Des études anatomiques ont mis en évidence des perturbations dans les circuits neuronaux chez le sujet schizophrène (Selemon et Goldman-Rakie, 1999 ; Lewis et Lieberman, 2000). De plus, une diminution de l'expression des protéines associées aux synapses ainsi que des perturbations de la cyto-architecture ont été observées (Eastwood et coll., 1995). L'observation de perturbations de la migration cellulaire et du développement neuronal chez

les sujets schizophrènes, a donné naissance à l'hypothèse neuro-développementale. Cette théorie suggère que le développement du cerveau du fœtus est perturbé lors des premiers stades de la sélection neuronale. Toutefois, la symptomatologie de la maladie n'apparaît qu'à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte. Ceci suggère que les symptômes n'apparaissent que lors du processus, normal, de restructuration, qui révélerait les anomalies de sélection et de migration neuronale jusque là masquées.

Deux hypothèses prédominent : l'une impliquant le glutamate et la seconde, les facteurs neurotrophiques (Thome et coll., 1998 ; Zavitsanou et coll., 2002).

a- Théorie impliquant les neurotrophines

L'hypothèse neurodéveloppementale suggère une diminution des facteurs de croissance neuronaux, associée à des processus délétères pouvant entraîner à terme une apoptose ou une nécrose (Stahl, 2000). Les facteurs neurotrophiques, incluant entre autres, le NGF (Nerve Growth Factor), le BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), la NT-3 (neurotrophine 3), NT-4 (neurotrophine 4) et le NT-5 (neurotrophine 5) sont responsables de la différenciation neuronale pré-natale, du développement, de la prolifération, de la migration cellulaire, de la survie des neurones et de la plasticité neuronale postnatale (Barde, 1989 ; Alderson et coll., 1990 ; Staecker et coll., 1995). Ils exercent leurs effets pendant l'embryogénèse, l'organogénèse (Ip et coll., 1993). Chez l'adulte, les neurotrophines maintiennent la plasticité neuronale (Knipper et coll., 1994 ; Prakash et coll., 1996). Ainsi, l'altération de l'expression des facteurs neurotrophiques pourrait expliquer les anomalies morphologiques observées dans le cerveau des sujets schizophrènes (Thome et coll., 1998). Différents mécanismes pathologiques peuvent altérer le système des neurotrophines, tels que les facteurs génétiques, les infections et les traumatismes (Durany et coll., 2001). De nombreuses études retrouvent un lien entre ces facteurs, les lésions cérébrales et les symptômes de la schizophrénie (Nguimfack Mbodie, 2002). L'étude de Durany et coll. (2001) a mis en évidence, dans le cerveau *postmortem* de sujets schizophrènes, une altération du taux d'expression des facteurs BDNF et NT-3. Le BDNF est augmenté dans le cortex cérébral et diminué dans l'hippocampe et le NT-3 est diminué dans le cortex. L'étude récente de polymorphismes présents dans la région promotrice du gène de la NT-3, révèle l'implication génétique, néanmoins modeste, de la NT-3 dans la schizophrénie (Hattori et coll., 2002).

L'expression des neurotrophines est donc perturbée chez le schizophrène, cependant l'origine de ces troubles n'a toujours pas été élucidée.

b- Théorie impliquant le glutamate

Le glutamate joue un rôle important dans l'établissement et le maintien des connexions synaptiques. Friston et Frith (1995) ont suggéré l'implication du système glutamatergique dans la physiopathologie de la schizophrénie. Lors des stades précoces du développement, un hypofonctionnement glutamatergique peut entraîner une diminution du nombre des synapses, une réduction des capacités de communication et ainsi être à l'origine de la maladie.

Le glutamate et les facteurs neurotrophiques semblent donc participer à la physiopathologie de la schizophrénie, mais il reste toujours à élucider si l'implication de ces facteurs est primaire ou secondaire à d'autres événements physiopathologiques.

4- Hypothèse neuro-dégénérative

L'observation, d'une part, d'anomalies cérébrales fonctionnelles et structurales, évoquant un processus neurodégénératif (Weinberger et coll., 1979 ; Pfefferbaum et coll., 1988 ; Marsch et coll., 1994 ; Jacobsen et coll., 1997 ; Buchanan et coll., 1998 ; Heckers, 2001) et, d'autre part, du caractère évolutif des symptômes de la schizophrénie (Lieberman et coll., 1999), a conduit à l'hypothèse neurodégénérative. Etant donné qu'un dysfonctionnement des récepteurs ionotropiques au glutamate peut entraîner la mort neuronale et des désordres neurologiques (Chazot et coll., 2002), on peut penser que les perturbations du système glutamatergique peuvent entraîner une dégénérescence, certainement secondaire à des troubles neuro-développementaux et que l'excitotoxicité contribue au processus physiopathologique de la schizophrénie.

Toutefois, il n'existe aucune preuve histologique de neurodégénérescence (Falke, 2000).

III. LES RECEPTEURS NICOTINIQUES

Les récepteurs nicotiniques appartiennent à la famille des récepteurs cholinergiques constituée également par les récepteurs muscariniques (Watson et coll., 1987). De part leur représentation abondante au niveau du système nerveux périphérique et central, les récepteurs nicotiniques jouent un rôle primordial dans la transmission cholinergique que ce soit au niveau de la jonction neuromusculaire des muscles striés, de la synapse, des ganglions du système autonome périphérique, et dans différentes régions du cerveau (Gotti et coll., 2000).

A- Structure du récepteur nicotinique

1- Différents sous-types de récepteurs

Les récepteurs nicotiniques font partie de la super-famille des récepteurs canaux polymériques transmembranaires (Karlin et Akabas, 1995). Ce groupe, hormis les récepteurs nicotiniques, comprend les récepteurs A de l'acide gamma aminobutyrique (GABA_A), les récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, le récepteur de la glycine et les récepteurs des acides aminés excitateurs (Sargent et coll., 1993 ; Karlin et Akabas, 1995 ; Mc Gehee et Role, 1995 ; Role et Berg, 1996 ; Albuquerque et coll., 1997).

En microscopie électronique et cryo-électronique, le récepteur nicotinique apparaît comme une rosette transmembranaire de 12 nanomètres de long et de 8 nanomètres de diamètre (Cartaud et coll., 1973 ; Brisson et Unwin, 1985). Le diamètre du canal ionique, quant à lui, est estimé à 6,5 angströms (Dwyer et coll., 1980).

L'étude de récepteurs nicotiniques recombinants, exprimés par des oocytes de xénopes, a révélé que les récepteurs fonctionnels sont des homo- ou hetero-oligomères, glycoprotéiques, pentamériques (Patrick et coll., 1993 ; Mc Gehee et Role, 1995) d'environ

280 000 de masse moléculaire. Les 5 sous-unités polypeptidiques s'organisent autour d'un canal ionique constituant un pseudo axe de symétrie (Cooper et coll., 1991 ; Unwin, 1993 ; 1996).

Les résultats combinés de l'analyse de la séquence des acides aminés des sous unités, des propriétés physiologiques et pharmacologiques des récepteurs, ont permis de diviser les récepteurs nicotiniques en trois sous familles (Gotti et coll., 2000). La première comprend les récepteurs nicotiniques des muscles squelettiques (de structure $\alpha_1, \beta_1, \gamma, \delta, \epsilon$) et de l'organe électrique du poisson torpille (la raie torpedo californica, composé des sous-unités $\alpha_1, \beta_1, \gamma_1$ et δ_1 dans la forme fœtale et des sous-unités $\alpha_1, \beta_1, \epsilon$ et δ_1 dans la forme mature). Ces récepteurs nicotiniques sont sélectivement reconnus et bloqués par l' α -bungarotoxine (α -BGT), toxine isolée du venin de cobra. Les récepteurs nicotiniques neuronaux constituent les deux autres sous-familles. La première comprend les récepteurs nicotiniques hétéro-oligomériques, formés de combinaisons variées entre les sous-unités α_2, α_4 et α_6 et les sous unités β_2 ou β_4 (par exemple le récepteur de type $\alpha_4\beta_2$, figure 1) et, plus rarement, avec les sous unités α_5 et α_3 . La seconde comprend les récepteurs nicotiniques homo-oligomériques formés par les sous unités α_7, α_8 ou α_3 (par exemple le récepteur de type α_7 , figure 2).

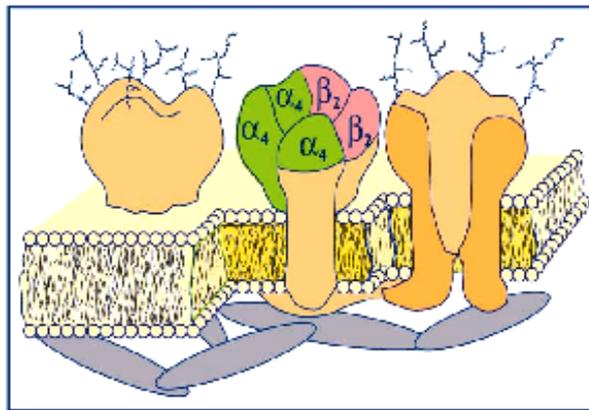


Figure 1 : Représentation schématique du récepteur nicotinique $\alpha_4\beta_2$ (Bourin et coll., 2003).

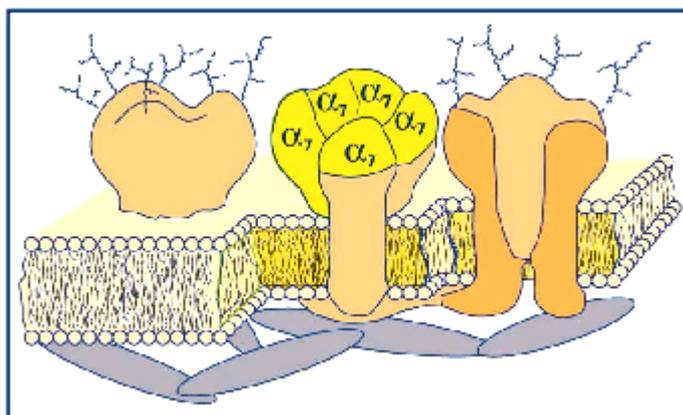


Figure 2 : Représentation schématique du récepteur nicotinique α_7 (Bourin et coll., 2003).

Les récepteurs fonctionnels étant des pentamères, le nombre de combinaisons possibles est théoriquement supérieur à 1000. De nombreuses combinaisons entre les sous-unités ont été décrites, néanmoins, toutes ne donnent pas naissance à des récepteurs fonctionnels (Conroy et coll., 1992 ; Conroy et Berg, 1995 ; Ramirez-Latorre et coll., 1996). Par ailleurs, toutes les associations possibles n'ont certainement pas été mises en évidence. La sous-unité α_7 semble former plus de combinaisons complexes (Yu et Role, 1998 ; Zoli et coll., 1998 ; Girolid et coll., 1999).

Les gènes des différentes sous-unités sont portés par des chromosomes différents. A l'heure actuelle, dix sept gènes, dérivant tous d'un ancêtre commun, ont été clonés chez les vertébrés (Elgoyhen et coll., 2001).

La grande diversité de récepteurs nicotiniques est amplifiée par l'existence de variants. Mihovilovic et coll. (1993) ont révélé l'existence d'un épissage alternatif du gène codant pour la sous-unité α_3 . Chez le Rat, deux variants du gène homologue au gène humain de la sous-unité α_4 ont été identifiés (Goldman et coll., 1987). L'étude génomique du récepteur α_7 a mis en évidence une duplication partielle du gène (Gault et coll., 1998). De plus, des polymorphismes génétiques ont été mis en évidence dans les gènes des sous-unités α_3 , α_4 , α_5 et α_7 , ce qui constitue une autre source d'hétérogénéité (Weiland et coll., 2000).

La grande diversité de récepteurs nicotiniques peut révéler des fonctions aussi variées que spécifiques pour ces récepteurs.

2- Structure des sous-unités

Une grande partie des données relatives à la structure des récepteurs nicotiques proviennent d'études menées sur les récepteurs de l'organe électrique du poisson torpille (Dennis et coll., 1988 ; Unwin, 1993 ; Beroukhim et Unwin, 1995 ; Unwin, 1995). Certains résidus sont conservés chez tous les membres de la superfamille des récepteurs canaux polymériques (Brejc et coll., 2001). Ils semblent jouer un rôle dans la stabilisation de la structure. Par ailleurs, les 4 sous-unités α , β , γ , δ des récepteurs nicotiques présentent des similitudes structurales (Changeux et Eldenstein, 1998). En effet, chacune possède :

- un domaine N-terminal important,
- quatre séquences transmembranaires putatives (M1 à M4),
- une courte séquence extracellulaire C-terminale,
- et une boucle intracellulaire (dont la longueur varie selon la sous unité) qui rejoint le 3^{ème} et le 4^{ème} domaine transmembranaire.

La sous-unité α présente la particularité d'être la seule à posséder un pont disulfure entre les résidus cystéines du domaine N terminal extracellulaire (Kao et Karlin, 1986 ; Sargent, 1993 ; Le Novère et Changeux, 1995 ; Gotti et coll., 1997 ; Lukas et coll., 1999). Le pore central du pentamère est bordé par des charges hydrophiles. Le canal ionique est formé par les 5 domaines transmembranaires (M2) des 5 sous-unités constituant le récepteur (Unwin, 1995 ; Miyazawa et coll., 1999 ; Unwin et coll., 2000). Le domaine M2 joue un rôle important dans la sélectivité ionique du récepteur et dans le taux d'énergie pour la transition allostérique (Mishina et coll., 1985 ; Revah et coll., 1991 ; Akabas et coll., 1994). Le domaine des sites de liaison, de 210 acides aminés, correspond à la partie N-terminale des sous-unités. Il contient les sites de liaison aux agonistes et aux antagonistes compétitifs (Corringer et coll., 2000). Des cavités sont présentes à l'interface des différentes sous-unités. Elles sont bordées par des résidus hydrophobes impliqués dans la liaison aux ligands (Arias, 2000 ; Corringer et coll., 2000). La principale partie du domaine de liaison est formée par les résidus de la sous-unité α provenant des boucles A, B et C, et des résidus issus des boucles D, E et F des sous-unités voisines (Brejc et coll., 2001). Le récepteur α_7 contient 5 sites de liaison identiques au ligand (Brejc et coll., 2001). Le site de liaison de l'acétylcholine (Ach) est bordé par 7 brins formés de feuilletts β (Miyazawa et coll., 1999). Ce site est constitué par la Tyr de la boucle A, le Trp de la boucle B, deux Tyr séparées par sept résidus, de la boucle C et un Trp sur la boucle D (Kao et coll., 1984 ; Montal et coll., 2002). Les charges positives de l'Ach

(ammonium quaternaire) interagissent avec les résidus aromatiques du récepteur riche en électrons (Dougherty, 1996). Les sites de liaison au calcium ont été identifiés dans la une région homologue des récepteurs α_7 (résidus 161-172) (Galzi et coll., 1996).

La protéine AchBP est une protéine soluble de 210 acides aminés, extraite du mollusque *Lymnea stagnalis*, qui exerce un rôle dans la transmission synaptique (Smit et coll., 2001). Cette protéine est un homopentamère se liant à l'Ach, et représente un analogue structural et fonctionnel du domaine de liaison des acides aminés terminaux de la sous-unité α_1 des récepteurs nicotiques. Elle possède uniquement un domaine N-terminal (Smit et coll., 2001). Elle est capable de lier les agonistes et les antagonistes des récepteurs nicotiques (Smit et coll., 2001). Cette protéine constitue un bon outil pour l'étude de la structure des récepteurs nicotiques. L'analyse cristallographique de cette protéine apporte quelques précisions structurales, probablement retrouvées chez les récepteurs nicotiques (Brejc et coll., 2001). Chaque protomère possède une hélice α N-terminale, 2 hélices courtes et une partie centrale composée de 10 brins β . Cette conformation rappelle la topologie des immunoglobulines. Néanmoins, elle possède en plus, une épingle β (f' - f'') et un brin b' . Sur chaque protomère, il existe une large cavité accessible du pore central. Chaque cavité, encadrée à l'entrée par des brins β (β_3 , β_4 , β_5 et β_5') est essentiellement hydrophobe. Chaque site de liaison est situé dans une cavité formée par une série de boucles de la face principale d'une sous-unité et d'une série de brins β des sous-unités adjacentes (Brejc et coll., 2001).

Par ailleurs, la structure de la boucle intracellulaire des sous-unités semble jouer un rôle dans la distribution des récepteurs nicotiques. En effet, Williams et coll. (1998) ont remplacé la boucle intracellulaire de la sous-unité α_3 par celle d'une sous-unité α_7 , et ils ont remarqué chez le poulet, que ces nouveaux récepteurs α_7 se localisent au niveau postsynaptique.

B- Localisation des récepteurs nicotiques

1- Développement de l'expression des récepteurs nicotiques :

L'expression des récepteurs nicotiques varie selon l'âge et la période du développement neuronal (Zoli, 2000). Avant l'innervation des neurones autonomes, bien que, quelques récepteurs soient présents au niveau intracellulaire, aucun récepteur n'a été détecté au niveau de la surface cellulaire (Jacob, 1991). L'augmentation de l'expression des récepteurs nicotiques coïncide avec le moment où les connections pré- et postsynaptiques sont formées dans les neurones du SNC et périphérique (Jacob, 1991 ; Corriveau et Berg, 1993 ; Rosenberg et coll., 2002). Les récepteurs à la surface des neurones subissent des modifications fonctionnelles, ce qui améliore la transmission synaptique. Une meilleure activité stabilise les connections synaptiques pendant la période de formation et d'élimination des synapses et augmente la survie des neurones (Rosenberg et coll., 2002). Chez le fœtus, les sous-unités α_7 et $\alpha_4\beta_2$ sont présentes dans de nombreuses régions cérébrales (Aghajanian et coll., 1998 ; 1999).

L'expression des récepteurs à la surface cellulaire implique des gènes et probablement des protéines chaperonnes (protéine se fixant à une autre protéine donnée afin de la protéger et d'empêcher son repliement ou la fixation d'autres molécules). L'étude génétique de levures double-hybride a identifié une protéine, la 14-3-3 η , qui se lie aux récepteurs nicotiques (Jeancloot et coll., 2001). La 14-3-3 η est une protéine chaperonne se fixant à la boucle intracellulaire des sous-unité α_4 . La co-expression de la protéine 14-3-3 η et des sous-unités α_4 et β_2 augmente l'expression des récepteurs nicotiques à la surface cellulaire et les stabilise. Par ailleurs, chez le *C. elegans*, le gène *ric-3* est nécessaire à l'expression de différents sous-types de récepteurs nicotiques à la surface cellulaire (Halevi et coll., 2002). Des gènes homologues ont été mis en évidence chez les vertébrés.

2- Localisation

La quasi-totalité du cerveau des mammifères est innervé par le système cholinergique (figure 3), cependant un nombre relativement faible de neurones cholinergiques innerve les différentes aires cérébrales (Kasa et coll., 1986 ; Woolf et coll., 1991).

L'innervation cholinergique cérébrale s'effectue via cinq voies nicotiques majeures. La première part du cerveau antérieur et innerve le cortex et l'hippocampe. La seconde prend naissance dans le diencephale et se projette dans le cortex. La suivante envoie des projections depuis les corps cellulaires situés dans le tronc cérébral vers le thalamus, le cerveau antérieur basal et le cortex cérébelleux. La quatrième voie part de la moelle épinière et innerve les muscles crâniens, les muscles somatiques ainsi que les glandes sécrétoires. Enfin, la dernière envoie des projections depuis les corps cellulaires situés dans le striatum et donne naissance à des circuits locaux. L'inter-connection entre ces différentes voies permet la coordination de l'excitabilité neuronale (Mesulam et Geula, 1988 ; Mesulam et coll., 1989 ; Gotti et coll., 1997). La distribution des sous-unités dans le cerveau varie selon les espèces, on peut citer l'exemple de la sous-unité α_3 qui est distribuée différemment chez l'homme et les rongeurs. La sous-unité α_8 n'a pas été retrouvée dans le cerveau des mammifères (Wada et coll., 1989 ; Rubboli et coll., 1994a ; 1994b). Chez l'Homme les récepteurs nicotiques sont essentiellement localisés dans le cortex, dans les noyaux gris centraux, le thalamus, l'hippocampe, le cervelet et dans la substance noire (SN) (Court et Clementi, 1995 ; Breese et coll., 1997b). Les différentes sous-unités présentes dans le cortex sont inégalement distribuées parmi les différentes couches (Marutle et coll., 2001).

Souvent, une classe de récepteurs prédomine dans une région cérébrale donnée (Pidoplichko et coll., 1997). Dans le striatum humain, un taux élevé de liaison à la nicotine, et d'ARNm des sous-unités α_3 , α_4 , et β_2 a été mis en évidence (Court et coll., 2000). Les sous-unités α_7 prédominent dans l'hippocampe (Alkondon et coll., 1994 ; Gray et coll., 1996 ; Alkondon et coll., 1999 ; Zarei et coll., 1999).

Parmi les nombreux sous types de récepteurs nicotiques, exprimés dans le cerveau des mammifères, les types α_4 , β_2 et α_7 sont les plus souvent rencontrés (Clarke et coll., 1985 ; Wada et coll., 1989 ; Schoepfer et coll., 1990 ; Wada et coll., 1990 ; Cimino et coll., 1992 ; Séguéla et coll., 1993 ; Charpentier et coll., 1998). Le récepteur α_7 est localisé préférentiellement au niveau présynaptique (Albuquerque et coll., 1997), de terminaisons cholinergiques ou non cholinergiques, telles que les interneurons GABAergiques (Alkondon

et coll., 1996). Les récepteurs de sous type $\alpha_4\text{-}\beta_2$ sont quant à eux, pré- et postsynaptiques. Un taux élevé d'ARNm de la sous-unité α_7 et de liaison à l' $\alpha\text{-BGT}$ a été retrouvé dans les noyaux réticulés du thalamus, les corps genouillés latéral et médial, le noyau pontin basal, la bande diagonale de Broca, le noyau basal de Meynert et le noyau inférieur olivaire (Breese et coll., 1997). Les récepteurs composés par les sous-unités α_4 et β_2 sont essentiellement localisés dans le thalamus, l'hippocampe, la SN, le striatum, le cortex cérébral et le cervelet (Court et Clementi, 1995).

Par ailleurs, les neurones expriment différentes classes de récepteurs induisant des réponses différentes (Dani et coll., 2000). Une autre source de perplexité est la distribution non neuronale des récepteurs nicotiques. Ils sont présents dans les cellules musculaires (Role, 1984), dans les kératinocytes (Grando et coll., 1996), dans les cellules sanguines, notamment dans les polynucléaires et les lymphocytes (Hiemke et coll., 1996 ; Lebargy et coll., 1996), dans les tissus lymphoïdes et dans les cellules neurosécrétoires (Pugh et Berg, 1994 ; Collins et Marks, 1996). L'étude de Bradaia et Trouslard (2002) a récemment mis en évidence l'existence d'une neurotransmission cholinergique rapide dans la moelle épinière de mammifères, impliquant des récepteurs nicotiques sensibles à l' $\alpha\text{-BGT}$, tels que les récepteurs α_7 . Leur rôle dans ces tissus n'a pas été élucidé, mais un grand nombre d'hypothèses sont avancées quant à leur implication dans les conditions pathologiques.

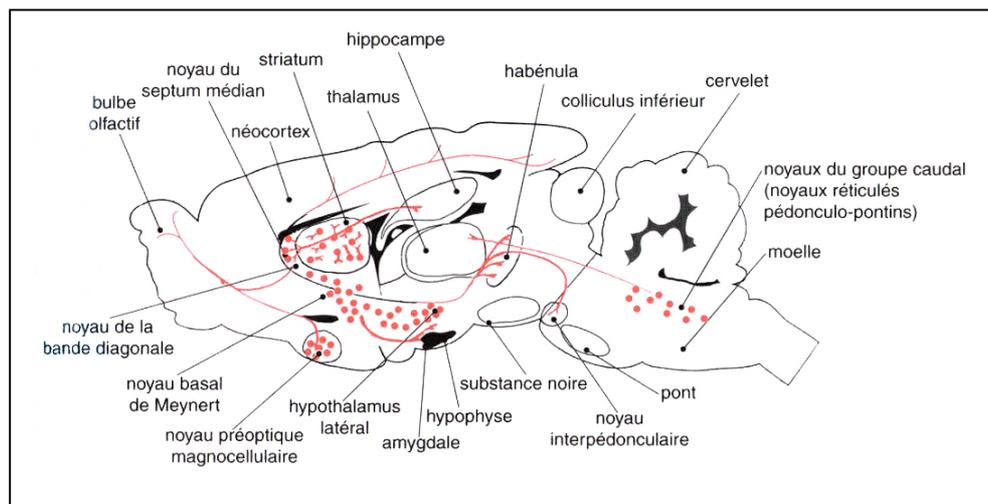


Figure 3 : Représentation schématique des principales voies cholinergiques dans le SNC de Rat (Guyon, 1998).

C- Propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques

Les récepteurs nicotiques présentent une perméabilité cationique. Ils laissent passer le Na^+ , le K^+ et le Ca^{2+} (Decker et Dani, 1990 ; Vernino et coll., 1992 ; Séguéla et coll., 1993 ; Vernino et coll., 1994 ; Castro et Albuquerque, 1995 ; Dani et Mayer, 1995). Le récepteur nicotique peut adopter 3 états : ouvert, fermé et désensibilisé. La manière dont le récepteur passe d'un état conformationnel à l'autre et la sélectivité avec laquelle le récepteur conduit les cations, dépendent de différents facteurs entre autres de la composition en sous-unités (Dani et coll., 2000). La grande hétérogénéité de composition en sous-unités confère aux récepteurs nicotiques, des propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques différentes (Papke, 1993 ; Lukas, 1995 ; Mc Gehee et coll., 1995). Ainsi, la présence d'une sous-unité conditionne la conductance et la vitesse de désensibilisation. La conductance des homopentamères (rapport de perméabilité : $\text{pCa}^{2+}/\text{pNa}^+ > 15$) est plus élevée que celle des hétéropentamères ($\text{pCa}^{2+}/\text{pNa}^+ = 0,5 \text{ à } 2,5$) (Mc Gehee et coll., 1995 ; Role et Berg, 1996). Les récepteurs α_7 et α_8 possèdent une perméabilité au Ca^{2+} élevée contrairement aux récepteurs composés par les sous-unités β_2 - β_4 et α_2 - α_6 (Mc Gehee et coll., 1995 ; Role et Berg, 1996). La présence de la sous-unité α_5 semble conférer au récepteur une conductance plus élevée, corrélée à une affinité pour l'Ach faible. Le récepteur α_7 présente une courte durée d'ouverture et une conductance élevée. Au contraire, le récepteur $\alpha_4\beta_2$ possède une longue durée d'ouverture et une faible conductance (Castro et Albuquerque, 1993 ; Mike et Albuquerque, 1999). La durée de la désensibilisation peut varier (Fenster et coll., 1999b ; Dani et coll., 2000). Elle peut être de courte ou de longue durée. Alors que certains récepteurs sont désensibilisés, d'autres moins sensibles permettent à une minorité de neurones de continuer à répondre à la nicotine. (Dani et coll., 2000). La stimulation des récepteurs somatodendritiques peut induire des courants lents ou rapides (Clarke, 1993 ; Mc Gehee et coll., 1995). Le récepteur α_7 se désensibilise rapidement (Zorumski et coll., 1992 ; Alkondon et Albuquerque, 1993 ; Zhang et coll., 1994). La désensibilisation des récepteurs $\alpha_3\beta_2$ est plus rapide que celle des récepteurs $\alpha_3\beta_4$ ou $\alpha_4\beta_4$ mais, plus lente que celle du récepteur α_7 (Mc Gehee et coll., 1995). La présence d'une sous-unité déterminée marque les caractéristiques de la réponse obtenue. La puissance et l'efficacité de molécules agonistes ou antagonistes varient donc en fonction du récepteur (Luetje et Patrick, 1991 ; Papke, 1993). En ce qui concerne les

molécules endogènes, le récepteur $\alpha_4\beta_2$ possède une plus grande affinité pour l'Ach (Alkondon et Albuquerque, 1993 ; 1995) et le récepteur α_7 pour le métabolite de l'Ach, la choline (Papke et coll., 1996 ; Alkondon et coll., 1997 ; Zwart et Vijverberg, 1999). Les récepteurs présynaptiques sont de deux types : ceux sensibles à la tétrodotoxine (TTX) et ceux insensibles à la TTX. La TTX est une toxine issue d'un poisson, le tétrodonte, qui bloque les canaux sodiques. Les réponses rapides, essentiellement médiées par les récepteurs $\alpha_4\beta_2$ sont bloquées par la TTX (Decker et coll., 1995). Les récepteurs situés sur les axones terminaux sont peu sensibles à la TTX (Wonnacott, 1997).

Le récepteur α_7 présente la plus grande affinité pour l' α -BGT (Séguéla et coll., 1993 ; Mc Gehee et coll., 1995 ; Le Novère et Changeux, 1995 ; Colquhoun et Patrick, 1997 ; Gotti et coll., 1997). Une étude menée chez des souris déficientes pour le gène de la sous-unité α_7 (KO α_7) a révélé une absence de sites de liaison à l' α -BGT (Orr-Urtreger et coll., 1997). La dénomination « récepteur de basse affinité » est corrélée à la faible affinité du récepteur pour la nicotine. Au contraire, La dénomination « récepteur de haute affinité » est corrélée à la forte affinité du récepteur pour la nicotine. Les récepteurs de basse affinité sont composés exclusivement par les sous-unités α_7 et les récepteurs de haute affinité par les sous-unités α_4 et β_2 (Mc Gehee et coll., 1995). Zoli et coll. (1998) ont mis en évidence une réduction de la liaison de la nicotine tritiée ($[^3\text{H}]$ -nicotine) chez les souris KO β_2 .

D- Fonctionnement des récepteurs nicotiques

1- Activation

a- Aiguë

L'acétylcholine (Ach) est le ligand endogène des récepteurs nicotiques. Lorsqu'il se lie au récepteur, le canal s'ouvre et reste en conformation ouverte pendant quelques millisecondes. L'ouverture du canal entraîne une modification du potentiel de membrane. Puis le canal se ferme et le récepteur passe alors à l'état de repos ou se désensibilise pendant

plusieurs millisecondes. Lorsque le récepteur est ouvert, des cations transitent via le canal ce qui peut entraîner une dépolarisation membranaire locale et produire un signal intra-cellulaire. Le mécanisme de transmission du signal s'explique par les interactions allostériques entre les différentes sous-unités, impliquant de nombreuses transitions conformationnelles (Changeux et Edelstein, 1998 ; Arias, 2000).

Le calcium entrant peut être élevé. L'influx calcique diffère de celui des récepteurs au NMDA et des canaux calciques voltage-dépendants. En effet, les canaux calciques voltage-dépendants et les récepteurs au NMDA requièrent une dépolarisation de leur membrane pour être activés. Par contre ces récepteurs sont fermés aux potentiels d'hyperpolarisation (Dani, 2000). Le canal du récepteur nicotinique est le seul à permettre une entrée de calcium au potentiel de repos.

Au niveau de la synapse cholinergique, environ 1 mmol/L d'Ach est libérée dans la fente, activant immédiatement le récepteur nicotinique (Dani, 2001). En quelques millisecondes, l'Ach est hydrolysée par l'acétylcholine estérase, donnant naissance à la choline, un métabolite actif, et/ou diffuse dans la fente synaptique. Par conséquent, un faible taux d'Ach arrive au niveau des sites pérисynaptiques et présynaptiques, contrairement à la choline. La choline induit une désensibilisation des récepteurs α_7 plus courte que celle induite par l'Ach (Albuquerque et coll., 2000). Albuquerque et coll. (2000) ont suggéré que la choline protège le récepteur nicotinique d'une inactivation de longue durée induite par l'Ach. Le récepteur de type α_7 peut ainsi répondre non seulement aux événements synaptiques mais aussi au changement de volume dans les rapports de concentration entre l'acétylcholine et la choline. Une désensibilisation rapide du récepteur α_7 et une période réfractaire appropriée peuvent permettre une réponse de type tardif. Du fait de sa perméabilité, le récepteur α_7 peut produire des réponses métabotropiques dans la cellule excitée se traduisant par la libération du transmetteur, la stimulation de la transcription de gènes et la biosynthèse protéique. De faibles concentrations de choline (10 à 100 μM) désensibilisent le récepteur α_7 , aux concentrations intermédiaires (50 à 300 μM) la choline provoque une activation légèrement prolongée du récepteur se traduisant par une augmentation de l'influx calcique et des réponses métabotropiques (Alkondon et coll., 2000b). A de fortes doses ($\geq 1 \text{ mM}$) la choline excite directement les interneurons (Alkondon et coll., 2000b). La stimulation des récepteurs TTX-sensibles peut moduler la neurotransmission, en générant un courant sodique responsable d'une dépolarisation et donc d'une excitation du neurone présynaptique.

Etant donné la diversité des récepteurs nicotiques et la grande variété anatomique et constitutionnelle des synapses neuronales, le rôle de la désensibilisation n'a toujours pas été élucidé.

b- Chronique

Une exposition chronique à de faibles doses d'agonistes semble favoriser une longue désensibilisation et conduire à une augmentation du nombre de récepteurs aussi bien chez le Rat (Marks et coll. 1983 ; Schwartz et Kellar, 1983) que chez l'Homme (Benwell et coll., 1988 ; Breese et coll., 1997b). Ceci est observé chez le fumeur (Peng et coll., 1994 ; 1997 ; Fenster et coll., 1999c). En effet, la nicotine induit une augmentation de la densité des récepteurs α_7 et $\alpha_4\beta_2$ (Sanderson et coll., 1993). De plus le nombre de cellules répondant à la nicotine dans le cortex frontal est augmenté lors d'une exposition chronique à la nicotine (Abdulla et coll., 1995). Ce phénomène est contraire à ce qui est normalement observé avec les autres récepteurs. Dans une situation similaire, on observe classiquement une diminution de la densité des récepteurs. Des études ont suggéré que l'activation, la désensibilisation du récepteur et le flux ionique dans le récepteur n'interviennent pas dans le processus d'up-régulation (augmentation de la densité des récepteurs) des récepteurs α_7 et $\alpha_4\beta_2$ (Molinari et coll., 1998 ; Whiteaker et coll., 1998). L'up-régulation des récepteurs nicotiques ne s'explique pas par une augmentation de la synthèse de protéines (Marks et coll., 1992) mais semble plutôt découler d'une diminution de la dégradation des récepteurs ou bien d'une migration des récepteurs nicotiques des sites subcellulaires vers la membrane (Bencherif et coll., 1995).

2- Régulation et modulation

Un fort taux d'activité neuronale, diminuant le Ca^{2+} extracellulaire (Heineman et coll., 1990 ; Wiest et coll., 2000) semble être à l'origine d'un rétrocontrôle négatif qui diminue la fréquence d'ouverture des récepteurs nicotiques (Dani et coll., 2000). Les récepteurs nicotiques peuvent être régulés par d'autres facteurs, tels que les transmetteurs peptidiques, les protéines kinases, le cytosquelette et le calcium (Dani et coll., 2000).

Le récepteur nicotinique possède plusieurs sites de liaison distincts de celui du ligand. Ces sites permettent une modulation allostérique de l'activité du récepteur qui peut potentialiser l'effet de l'acétylcholine.

Le calcium extra-cellulaire, la physostigmine, la 5-hydroxytryptamine, l'éthanol, les stéroïdes, les antagonistes des canaux calciques de type L, l'ibogaïne et la substance P peuvent moduler l'activité des récepteurs nicotiniques (Adams et Nutter, 1992 ; Mihailescu et Drucker-Colin, 2000).

E- Fonctions des récepteurs nicotiques

Les neurones cholinergiques stimulent non seulement les événements synaptiques mais également l'excitabilité des aires neuronales (Dani et coll., 2000 ; Ji et Dani, 2000). La plupart des données obtenues proviennent d'études comportementales réalisées en utilisant la nicotine et des antagonistes des récepteurs nicotiques aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, mais aussi de modèles de dénervations nicotiques. De part leur localisation hippocampique et corticale, les récepteurs nicotiques postsynaptiques participent à la modulation des fonctions cognitives, en contrôlant la transmission ganglionnaire et cholinergique rapide de ces régions cérébrales (Jones et coll., 1999). Les récepteurs pré-synaptiques jouent un rôle physiologique important en contrôlant la libération de neurotransmetteurs. L'activité cholinergique module une grande variété de comportements.

Ainsi, la stimulation des récepteurs nicotiques influence le mouvement des yeux, produit un état d'euphorie, diminue la fatigue et l'anxiété, agit centralement comme un analgésique (Mui et coll., 1997 ; Flores et coll., 1999 ; Marubio et coll., 1999), contrôle l'activité locomotrice et la température corporelle (Gotti et coll., 1997). Ils contrôlent un grand nombre de fonctions cognitives, telles que l'attention, l'apprentissage la perception sensorielle, la consolidation de la mémoire et l'éveil (Levin et Rose, 1991 ; Levin, 1992 ; Everitt et Robbins, 1997 ; Levin et Simon, 1998 ; Adler et coll., 1999 ; Marubio et coll, 1999). Le système cholinergique affecte les processus de discrimination. De plus, les récepteurs nicotiques sont impliqués dans la survie neuronale et dans la régulation de la fonction pinéale (Gaddnas et coll., 2002).

Les données expérimentales indiquent que différents sous-types de récepteurs nicotiques sont impliqués dans les fonctions précédemment décrites. Les récepteurs $\alpha_4\beta_2$ sont impliqués dans les effets anxiolytiques et antinociceptifs (Decker et coll., 1995 ; Marubio et coll., 1999 ; Sabetkasai et coll., 1999 ; Marubio et Changeux, 2000 ; Cheeta et coll., 2001). La transmission ganglionnaire est régulée par les récepteurs composés des sous-unités $\alpha_3(\alpha_5)\beta_4$ (Xu et coll., 1999).

1- Récepteurs nicotiques et cognition

De tous les effets cognitifs bénéfiques, consécutifs à la stimulation des récepteurs nicotiques, observés chez l'homme, le plus décrit est l'amélioration de l'attention (Warburton et coll., 1994 ; Stolerman et coll., 1995 ; Levin et coll., 1998a). L'administration aiguë de nicotine améliore les déficits de performance de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans un test d'attention (Sahakian et coll., 1989 ; Jones et coll., 1992). Cette maladie qui, s'accompagne de troubles cognitifs est associée à une diminution des récepteurs nicotiques postsynaptiques. De plus, la nicotine est très efficace dans le traitement des déficits d'attention et d'hyperactivité (Conners et coll., 1996 ; Levin et coll., 1996c). L'administration de nicotine par des patchs transdermiques réduit les erreurs d'omission dans le test d'attention de Conners (White et Levin, 1999). La nicotine et les agonistes nicotiques améliorent les performances d'attention non seulement chez l'homme mais également chez les rongeurs (Mirza et Stolerman, 1998 ; Grottick et Higgins, 2000 ; Stolerman et coll., 2000 ; Hahn et Stolerman, 2002) et les primates (Bontempi et coll., 1997 ; Menzaghi et coll., 1997). Son activité est stable lors d'une exposition chronique (Hahn et Stolerman, 2002). Les récepteurs nicotiques impliqués dans les fonctions cognitives sont essentiellement localisés dans l'hippocampe (Freedman et coll., 1997). D'après l'étude de Grottick et coll. (2001) l'effet de la nicotine exercé sur l'attention implique les récepteurs $\alpha_4\beta_2$.

Par ailleurs, d'autres travaux ont révélé l'implication des récepteurs α_7 dans les processus sensoriels. En effet, les agonistes nicotiques des récepteurs α_7 améliorent la sensibilité auditive (Luntz-Leybman et coll., 1992 ; Leonard et coll., 1996 ; 1998a ; 1998b). Toutefois, chez les souris SV129 KO α_7 , aucune altération majeure du comportement n'a été observée (Orr-Utreger et coll., 1997 ; Paylor et coll., 1998 ; Franceschini et coll., 2000). Cette observation est assez surprenante et peut s'expliquer par le fait, qu'à l'état basal, des troubles cognitifs ont été observés chez ces souris (Stevens et coll., 1996) pouvant ainsi masquer l'effet de la nicotine chez les souris SV129 KO α_7 .

2- Récepteurs nicotiques et mémoire

Les récepteurs nicotiques peuvent moduler l'activité rythmique de l'hippocampe et d'autres régions cérébrales. Cette stimulation est importante pour la plasticité synaptique, qui est à l'origine de l'apprentissage et de la mémoire (Huerta et Lisman, 1993). L'hippocampe, innervé par le système cholinergique, est connu depuis longtemps pour intervenir dans la mémoire (Jarrad, 1995). De nombreuses études, menées chez le Rat, notamment dans le test du labyrinthe radial à 8 bras ont montré que la nicotine améliore significativement les performances de mémorisation (Levin et coll., 1990 ; Levin et Rose 1995 ; Levin et Torry, 1996) et d'apprentissage (Levin et Simon, 1998). Cet effet est également observé chez l'Homme (Warburton et Arnall, 1994 ; Warburton et Mancuso, 1998). Le taux d'Ach s'élève dans l'hippocampe de rats après la réalisation d'une tâche (Stancampiano et coll., 1999). La nicotine diminue significativement les erreurs d'omission mais n'exerce pas d'effets sur les erreurs d'instruction (Levin et coll., 1998a). La nicotine s'oppose aux déficits d'attention et de mémoire causés par des lésions du cerveau antérieur de rats (Grigoryan et coll., 1994 ; Muir et coll., 1995 ; Grigoryan et coll., 1996). Lors d'administrations chroniques, l'efficacité de la nicotine est préservée. L'effet de cette molécule, administrée de façon aiguë ou chronique, s'exerce sur la mémoire de travail mais pas sur la mémoire de référence (Levin et coll., 1996a). La mémoire de travail se définit comme une mémoire dont le contenu change et la mémoire de référence comme une mémoire dont le contenu est fixe (Levin et coll., 1996c). L'anabaséine, un agoniste des récepteurs α_7 , améliore la mémoire de travail chez le Rat (Meyer et coll., 1994 ; Arendash et coll., 1995 ; Meyer et coll., 1997). L'agoniste des récepteurs α_7 , l'ARR 17779, inhibe les troubles de la mémoire de travail provoqués par une lésion du fornix (Levin et coll., 1999a). L'infusion de mécamylamine, un antagoniste des récepteurs nicotiques (de haute affinité) qui bloque l'ouverture du canal (Peng et coll., 1994), dans l'hippocampe ventral perturbe la mémoire de travail de rats testés dans le test du labyrinthe radial (Ohno et coll., 1993 ; Kim et Levin, 1996). L'infusion de DH β E (dihydro- β -erythroïdine, un antagoniste compétitif des récepteurs nicotiques $\alpha_4\beta_2$) ou de MLA (méthyllycaconitine, un antagoniste spécifique des récepteurs nicotiques α_7) dans l'hippocampe ventral provoque des déficits mnésiques (Felix et Levin, 1997). La co-administration de mécamylamine et de nicotine inhibe l'amélioration des performances mnésiques induites par la nicotine (Levin et coll., 1993a). L'agoniste des récepteurs $\alpha_4\beta_2$, l'ABT 418, améliore les performances mnésiques chez le Singe (Buccafusco et coll., 1995) et

inhibe les troubles provoqués par une lésion du septum (Decker et coll., 1994). Il est intéressant de noter que la co-administration d'un antagoniste du récepteur α_7 et du récepteur $\alpha_4\beta_2$ n'entraîne pas d'effets additifs dans la perturbation des performances de mémorisation, probablement dû à des interactions mécanistiques limitant leur effet commun, tel qu'une convergence des interneurons GABAergiques (Alkondon et Albuquerque, 2001). Toutefois, l'étude récente de Levin (2002) montre que, dans l'amygdale, l'antagoniste α_7 s'oppose à l'affaiblissement de la mémoire de travail induit par un antagoniste $\alpha_4\beta_2$. Dans l'hippocampe ventral, l'association de DH β E à la MLA dans l'amygdale basolatérale réduit les déficits mnésiques de travail induits par la MLA (Addy et coll., 2003).

Les récepteurs α_7 et $\alpha_4\beta_2$ semblent donc jouer un rôle important dans les processus mnésiques (Decker et coll., 1994 ; Meyer et coll., 1994 ; Levin et coll., 1999a ; Levin et Christopher, 2002).

3- Récepteurs nicotiques et neuroprotection

Les récepteurs nicotiques sont exprimés de façon précoce dans le SNC en formation, ce qui suggère un rôle morphogénétique (Weiland et coll., 2000). Les travaux d'Aghulon et coll. (1998 ; 1999) ont révélé d'une part, un taux élevé d'ARNm de la sous-unité α_4 humaine et, d'autre part, une expression élevée de la sous-unité α_7 , dans différentes régions cérébrales du fœtus humain. Les récepteurs nicotiques sont présents de façon précoce sur les cellules du cortex cérébral de Souris (Schneider et coll., 2002). Lors du développement du cortex auditif de Rat, les récepteurs nicotiques augmentent la libération de glutamate, via les récepteurs postsynaptiques au NMDA. Cet effet n'est plus observé lors de la phase mature (Aramakis et Metherate, 1998). Les récepteurs nicotiques pourraient moduler l'activité qui dépend de la plasticité synaptique, généralement initiée par les récepteurs au NMDA postsynaptiques (Malenka et Nicoll, 1993). La stimulation nicotique de cultures cellulaires hippocampales active le CREB (un facteur de transcription) et conduit à l'expression de gènes. La régulation et l'expression de gènes dans le SNC est primordiale pour le développement et la plasticité neuronale (Goelet et coll., 1986 ; Lein et Schatz, 2000). Des souris homozygotes, ayant subies une mutation de leur gène α_7 (L247T) montrent une augmentation de l'apoptose et de la migration neuronale et décède 24 H après leur naissance (Broide et coll., in press). Les récepteurs nicotiques semblent donc jouer un rôle important

lors du développement et de la plasticité neuronaux (Role et Berg, 1996 ; Broide et Leslie, 1999).

Des études cliniques et épidémiologiques suggèrent un effet neuroprotecteur de la nicotine dans les maladies neurodégénératives (Belluardo et coll., 2000), telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson (Janson et coll., 1989 ; Fuxe et coll., 1990 ; Kihara et coll., 1997). Des travaux ont montré que la nicotine protège les neurones dopaminergiques nigro-striataux de la dégénérescence (Janson et coll., 1989 ; Fuxe et coll., 1990). Les souris KO β_2 âgées présentent une hypertrophie du néocortex, une perte des neurones de l'hippocampe et une astro- et microgliose (Xu et coll., 1999). Ces troubles physiopathologiques sont associés à une perte de l'apprentissage spatial (Xu et coll., 1999). De plus, la nicotine et l'agoniste GTS-21 exercent un rôle protecteur contre les modifications neuropathologiques induites soit par l'administration de glutamate dans les neurones néo-corticaux (Shimohana et coll., 1998) soit par le NGF associée à une déprivation de sérum dans des cultures de cellules PC12 (Li et coll., 1999). L'ABT-418 exerce également un effet neuroprotecteur contre la neurotoxicité induite par le glutamate (Donnelly-Roberts et coll., 1996). La protection des neurones corticaux contre la cytotoxicité du glutamate est abolie par les substances bloquant les récepteurs α_7 (Donnelly-Roberts et coll., 1996 ; Li et coll., 1999), la protéine kinase C (Li et coll., 1999) et par l'absence de Ca^{2+} extra-cellulaire (Donnelly-Roberts et coll., 1996). Une étude a montré que le GTS-21 protégeait les neurones hippocampaux de l'aire CA1 contre la mort cellulaire induite par ischémie (Nanri et coll., 1998). De plus, les récepteurs α_7 protègent les cellules PC12 de la fragmentation de l'ADN induite par une l'hypoxie (Utsugisawa et coll., 2002). Par ailleurs, la neuroprotection des neurones dopaminergiques exercée par la nicotine n'est plus observée chez des souris KO α_4 (Ryan et coll., 2001). De plus, la mutation leucine/sérine dans une région de la sous-unité α_4 , proche du canal chez des souris, entraîne une mortalité néonatale élevée et un déficit sévère des neurones dopaminergiques dans le SNC de l'animal (Labarca et coll., 2001).

Ces divers travaux montrent que les récepteurs nicotiques, notamment ceux composés par la sous-unité α_7 , α_4 et β_2 semblent jouer un rôle important dans le développement neuronal et dans la neuroprotection.

F- Interaction du système nicotinique avec d'autres systèmes de neurotransmission

Le rôle synaptique le plus couramment décrit dans le SNC est d'influencer la libération de neuromédiateurs. De nombreux travaux menés *in vitro*, sur des tranches de cerveaux, dans des cultures cellulaires ou des cultures de synaptosomes, ont révélé que la nicotine et les agonistes nicotiques augmentent la libération d'Ach, de DA, de NA, de sérotonine, de glutamate et de GABA (Mc Gehee et coll., 1995 ; Mc Gehee et Role, 1995 ; Gray et coll., 1996 ; Role et Berg, 1996 ; Albuquerque et coll., 1997 ; Alkondon et coll., 1997 ; Wonnacott, 1997 ; Guo et coll., 1998 ; Li et coll., 1998 ; Radcliffe et Dani, 1998 ; Jones et coll., 1999 ; Radcliffe et coll., 1999). Cette stimulation s'explique par la présence des récepteurs nicotiques sur les terminaisons de neurones non cholinergiques (Alkondon et coll., 1996). L'augmentation de l'influx calcique et sodique, consécutive à l'activation du récepteur nicotinique entraîne l'activation des canaux calciques voltage-dépendants. Cette activation provoque une augmentation du calcium intracellulaire (Boulter et coll., 1990 ; Guipponi et coll., 1997) qui est responsable des effets stimulateurs des récepteurs nicotiques, tels que la libération de neuromédiateur (Goldman et coll., 1987 ; Grando et coll., 1996), de la modulation de l'excroissance des neurites (Hiemke et coll., 1996), de la régulation de transcrits précoces (Hodges, 1994) et de l'activation de seconds messagers (Holzman et coll., 1988). Les récepteurs sensibles à la TTX sont impliqués dans la libération de NTs. Le contrôle de la libération d'Ach dans la fente synaptique, l'entrée de Na⁺ et de Ca²⁺ dans les neurones présynaptiques favorisent l'exocytose Ca²⁺-dépendante et la dépolarisation neuronale. L'entrée de Na⁺ et de Ca²⁺ génère un potentiel d'action au niveau des neurones postsynaptiques. Les récepteurs α_7 peuvent entraîner la libération de NTs en l'absence de contribution de canaux Ca²⁺ voltage-dépendants (Gray et coll., 1996).

1- Récepteurs nicotiques et libération de dopamine

L'interaction entre les systèmes nicotinique et dopaminergique est amplement documentée (Clarke, 1995 ; levin et Rose, 1995 ; Nisell et coll., 1995 ; Dani et Heinemann et coll., 1996 ; Wonnacott, 1997 ; Balfour et coll., 1998). Ces deux systèmes interagissent dans le striatum et le nucleus accumbens. Di Chiara et coll. (1994) ont montré que le blocage des récepteurs D₁ inhibe la libération d'Ach alors que leur stimulation augmente la transmission cholinergique. Par contre, la stimulation ou le blocage des récepteurs D₂ diminue la libération de l'Ach.

Les neurones dopaminergiques de la SN et du VTA expriment différentes sous-unités nicotiques, dont la sous-unité α_7 . Quasiment tous les neurones dopaminergiques du VTA et de la SN expriment la sous-unité β_2 (Picciotto et coll., 1998 ; Jones et coll., 2001 ; Klink et coll., 2001). L'activation des neurones nicotiques du VTA et de la SN augmente l'excitabilité et l'influx calcique de ces neurones (Picciotto et coll., 1998 ; Jones et coll., 2001 ; Klink et coll., 2001). L'Ach contrôle la transmission dopaminergique via les récepteurs nicotiques. D'après de nombreux travaux, la nicotine stimule la libération de la DA (Wonnacott, 1997). En effet, l'administration de nicotine entraîne d'une part, une augmentation du flux de DA à la fois dans le striatum et le nucleus accumbens (Lichtensteiger et coll., 1982) et d'autre part, l'élévation des concentrations extracellulaires de DA dans le cortex (Summers et Giacobini, 1995). L'administration chronique de nicotine exerce le même effet que la mécamylamine, qui est un antagoniste, c'est-à-dire une diminution de la libération de la DA, probablement due à une désensibilisation des récepteurs (Wonnacott, 1990 ; Rasmussen et Czachura, 1995). La cotinine, métabolite majeur et actif de la nicotine, entraîne également la libération de DA (Dwoskin et coll., 1999).

Au contraire, l'administration intrategmentale de MLA diminue la libération de DA induite par la nicotine dans le nucleus accumbens et le VTA (Schilström et coll., 1998b). Chez les souris KO β_2 , l'administration d'agonistes nicotiques ne provoque pas de libération de DA dans les synaptosomes striataux (Grady et coll., 2001). De plus, la délétion de la sous-unité β_2 résulte en une diminution dramatique ou une inhibition des effets induits par la nicotine dans les aires du cerveau médian et du striatum (Picciotto et coll., 1998 ; Zhou et coll., 2001). Les récepteurs $\alpha_4\beta_2$ sont impliqués par conséquent dans la modulation présynaptique de la libération de DA (Sharples et coll., 2000). Par ailleurs, les mécanismes par lesquels la nicotine entraîne la libération de DA semblent différer selon l'aire cérébrale. Dans le cortex,

contrairement au striatum, la libération de DA induite par la nicotine semble s'effectuer essentiellement via les transporteurs de la DA (Puttfarcken et coll., 2000). De plus, l'étude de Miller (2002) montre que le bupropion, un inhibiteur de la recapture de la DA, mais également, un antagoniste non compétitif des récepteurs nicotiniques (composés des sous-unités $\alpha_3\beta_2$, $\alpha_3\beta_4$, $\alpha_4\beta_2$) inhibe la libération de DA induite par la nicotine dans des tranches hippocampales de rats.

L'interaction entre les systèmes nicotinique et dopaminergique revêt une importance quant aux fonctions cognitives. L'interaction entre ces deux systèmes peut contribuer à améliorer l'apprentissage (Partridge et coll., 2002). Les substances dopaminergiques peuvent antagoniser les déficits de la mémoire de travail, induits par une lésion du circuit cholinergique corticobasal moyen (Mc Gurk et coll., 1992). L'injection de mécamylamine dans les noyaux dopaminergiques du cerveau moyen, perturbe la mémoire de travail dans le test du labyrinthe radial chez le rat (Levin et coll., 1994). L'infusion de cette molécule dans le nucleus accumbens n'exerce pas d'effets (Kim et Levin, 1996). Le quinpirole, un agoniste des récepteurs dopaminergiques D_2 antagonise les déficits mnésiques induits par la mécamylamine (Levin et coll., 1989). Au contraire, le raclopride, un antagoniste D_2 potentialise l'effet de la mécamylamine (Mc Gurk et coll., 1989). Des rats traités pendant 3 semaines après leur naissance par le quinpirole, un agoniste des récepteurs D_2 et D_3 présentent des troubles de la locomotion et comportementaux (Tizabi et coll., 1999). La nicotine antagonise les troubles entraînés par le quinpirole. La mécamylamine, quant à elle, bloque les effets de la nicotine.

La voie dopaminergique mésolimbique est contrôlée par le système nicotinique (Nisell et coll., 1997 ; Balfour et coll., 1998 ; Di Chiara, 2000). Or, le système mésocorticolimbique dopaminergique (dont les corps cellulaires situés dans le VTA se projettent dans le nucleus accumbens) est impliqué dans les addictions. L'addiction à la nicotine est corrélée à une augmentation de la libération de DA dans le nucleus accumbens, due à la stimulation des neurones dopaminergiques du VTA (Stolerman et coll., 1991). Les syndromes de dépendance, de renforcement et de manque lors de l'arrêt de la nicotine, semblent impliquer les récepteurs α_7 du VTA (Nomikos et coll., 1999 ; 2000). Une étude a montré que le taux d'expression de la sous-unité α_7 , assez faible à l'état physiologique dans la SN et dans le VTA, augmente lors d'un traitement chronique par la nicotine dans ces régions (Ryan et Loiacono, 2001). Les taux restent inchangés dans le cortex et l'hippocampe (Ryan et Loiacono, 2001). L'administration

de MLA dans le VTA diminue de façon dose-dépendante la libération de DA dans le nucleus accumbens, libération induite par la nicotine (Schilström et coll., 1998b). Par ailleurs, la stimulation des récepteurs nicotiques α_7 du VTA par la nicotine active les récepteurs α_7 des terminaisons glutamatergiques du striatum (provenant du cortex préfrontal médian) provoquant la libération de glutamate, qui agit sur les récepteurs ionotropiques au glutamate, situés sur les terminaisons dopaminergiques, et stimule ainsi la libération de DA dans le nucleus accumbens (Kaiser et coll., 2000 ; Nomikos et coll., 2000 ; Wonnacott et coll., 2000). D'autre part, cette stimulation nicotinique provoque l'augmentation de l'expression du c-fos via l'activation des récepteurs dopaminergiques D_1 (Nomikos et coll., 2000). De plus, les concentrations en glutamate et en aspartate dans le VTA diminuent lorsque l'on administre localement de la MLA dans le VTA (Schilström et coll., 1998a). Contrairement aux récepteurs α_7 qui semblent stimuler la libération de DA de façon indirecte, les récepteurs $\alpha_3\beta_2$ et $\alpha_4\beta_2$ exercent un contrôle direct sur la libération de DA (Kaiser et coll., 2000 ; Wonnacott et coll., 2000).

La nicotine semble affecter de façon différente la libération, le métabolisme de la DA et les propriétés électrophysiologiques des neurones dopaminergiques. Une étude récente suggère que la nicotine, via les récepteurs α_7 , est capable de réguler la biosynthèse de la DA, non seulement en augmentant l'expression du gène de la tyrosine hydroxylase dans le VTA et la SN (Serova et coll., 1999a ; Serova et Sabban, 2002), mais également en élevant significativement le taux de bioptérine (BH4), cofacteur, notamment dans le striatum et dans l'hypothalamus (Tsai et Lee, 1995 ; Zhou et coll., 2002). Zhou et coll. (2002) suggèrent que l'effet neuroprotecteur de la nicotine s'explique par sa capacité à réguler la synthèse de la BH4. En effet, l'augmentation de la BH4 protège les neurones dopaminergiques (Zhou et coll., 2002).

Le contrôle du système dopaminergique via les récepteurs nicotiques, notamment ceux composés des sous-unités $\alpha_4\beta_2$ et α_7 semble donc jouer un rôle important dans les fonctions mnésiques, dans l'addiction et dans la neuroprotection. Le processus provoquant la libération de DA varie selon le sous-type de récepteur impliqué. Contrairement aux récepteurs $\alpha_4\beta_2$, le récepteur α_7 contrôle de façon indirecte le système dopaminergique.

2- Récepteurs nicotiques et libération de GABA

Les afférences cholinergiques issues des bandes de la diagonale de Broca et du noyau tegmental latéro-dorsal interagissent avec les terminaisons synaptiques des neurones GABAergiques dans le noyau interpedonculaire et dans le noyau piriforme latéral. Dans le SNC, les signaux sont relayés essentiellement par les neurones pyramidaux ou granulaires. Les interneurons appartiennent à un groupe mineur de neurones, distribués de façon parsemée dans le SNC. La plupart des interneurons est de nature GABAergique. Ces derniers affectent l'excitabilité du SNC et jouent un rôle important dans la régulation de l'activité des circuits neuronaux (Albuquerque et coll., 2000). Les récepteurs $\alpha_4\beta_2$ sont présents dans les régions somatodendritiques préterminales et terminales des interneurons dans le cortex humain (Albuquerque et coll., 2000) et dans l'hippocampe de rats (Alkondon et coll., 1999). Les récepteurs α_7 , quant à eux, sont situés dans les régions somatodendritiques de ces interneurons (Albuquerque et coll., 2000). De plus, dans l'hippocampe de Rat, les récepteurs α_7 sont exprimés au niveau somatodendritique, préterminal et terminal des interneurons de l'aire CA1 de l'hippocampe (Albuquerque et coll., 2000). De même, la présence de récepteurs nicotiques a été mise en évidence au niveau des péricaryons et dendrites des interneurons dans le néocortex humain (Zilles et coll., 1989).

La modulation de la libération de GABA par les récepteurs nicotiques a été mise en évidence chez différentes espèces et dans différentes aires cérébrales, telles que le noyau interpedonculaire de Rat, le thalamus de Souris (Léna et Changeux, 1997). L'exposition de rétine de Lapin à la nicotine ou bien à un agoniste nicotinique provoque la libération de GABA et de DA (Neal et coll., 2001). Les courants postsynaptiques GABAergiques observés par patch-clamp dans des préparations de tranches de cortex cérébral humain, résulte en une activation des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ des segments préterminaux des axones ou des terminaisons présynaptiques des interneurons (Albuquerque et coll., 2000). La délétion de la sous-unité α_4 est associée à une augmentation importante de la sensibilité aux substances bloquant les récepteurs GABA (Wong et coll., 2002). Dans des cultures d'hippocampe de Rat, les récepteurs α_7 présynaptiques initient un influx calcique entraînant une augmentation de libération de GABA (Radcliffe et coll., 1999). Une autre étude suggère l'implication de la sous-unité β_2 dans la libération de GABA (Albuquerque et coll., 1998). Par ailleurs, la libération de GABA pourrait provenir d'une élévation du taux de calcium

intracellulaire et non pas, d'une potentialisation électrique du signal calcique induit par la stimulation somatodendritique (Köfalvi et coll., 2000).

La nicotine augmente la libération de GABA des synaptosomes hippocampiques de rats (Wonnacott et coll., 1989). Cet effet est bloqué par l'antagoniste DH β E mais pas par l' α -BGT. La libération de GABA est dose-dépendante dans les préparations de synaptosomes. En 1994, Kayadjanian rapporte que la nicotine produit une augmentation transitoire de la libération de GABA dans le globus pallidus de Rat et dans la SN. Cet effet est bloqué par les antagonistes dopaminergiques, suggérant que la libération de GABA est entraînée par la libération de DA induite par la nicotine. Par ailleurs, Bianchi et coll. (1995) ont montré que la libération de GABA est consécutive à la libération de sérotonine (5-HT) induite par la nicotine. Cependant, de nombreuses études ont montré que la nicotine stimule directement la libération de GABA (Radcliffe et coll., 1999 ; Albuquerque et coll., 2000).

L'activation des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ par l'Ach induit une libération de longue durée de GABA (Albuquerque et coll., 2000). Au contraire l'activation des récepteurs α_7 par la choline provoque une libération de courte durée de GABA (Albuquerque et coll., 2000). Le contrôle exercé par ces deux types de récepteurs sur la libération de GABA est donc certainement de nature différente. Par ailleurs, l'activation des récepteurs α_7 des neurones hippocampaux résulte en une capacité des cellules à répondre à une dépolarisation de longue durée, s'accompagnant d'une élévation de la libération de GABA via le système de transport (Köfalvi et coll., 2000).

La modulation de la transmission GABAergique, qui peut résulter en une inhibition ou une désinhibition des neurones pyramidaux, dépend d'une part du sous-type de récepteur présent sur l'interneurone et d'autre part, de l'agoniste qui interagit avec le récepteur (Albuquerque et coll., 2000) et peut moduler ainsi l'activité des circuits neuronaux du cortex cérébral de l'homme. Frazier et coll. (1998) ont montré que la nicotine peut exciter indirectement les neurones pyramidaux en diminuant l'inhibition GABAergique. La fonction des récepteurs GABA_A peut être régulée par des kinases calcium-dépendantes et des phosphatases, qui peuvent être la cible en aval de la signalisation des récepteurs α_7 (Kawaguchi et Hirano, 2002).

L'interaction entre les systèmes GABAergique et nicotinique joue un rôle important sur l'excitabilité de différentes aires neuronales (Dani et coll., 2000 ; Ji et Dani, 2000) et dans les processus cognitifs. Albuquerque et coll. (2000) suggèrent que l'activation des récepteurs nicotiniques présents sur les interneurones GABAergiques du cortex cérébral humain limite

l'impact des stimuli externes, augmentant ainsi l'attention et par conséquent, améliorant la mémoire.

3- Récepteurs nicotiques et libération de sérotonine

Malgré l'absence de preuve d'une localisation présynaptique des récepteurs nicotiques sur les terminaisons sérotoninergiques (Seth et coll., 2002), de nombreux travaux ont mis en évidence des interactions entre ces deux systèmes et notamment la stimulation de la libération de sérotonine (5-HT) consécutive à l'activation des récepteurs nicotiques (Riekkinen et coll., 1991).

Toutefois, les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé dorsal expriment des récepteurs nicotiques au niveau de leurs corps cellulaires. De plus, les neurones cholinergiques provenant de la bande de Broca, émettent des prolongements vers les noyaux du raphé dorsal. L'étude immunocytochimique de Nayak et coll. (2000) a révélé la co-localisation de la sous-unité α_4 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ dans le striatum de Rat. Il existe une interaction bidirectionnelle complexe entre les deux systèmes. En effet, lorsque l'activité sérotoninergique d'une région cérébrale s'accroît, l'activité cholinergique fléchit et vice versa (Seth et coll., 2002). La nicotine stimule la libération de 5-HT en activant les hétérorécepteurs des terminaisons sérotoninergiques. Cet effet est bloqué par la mécamylamine. Toutefois, de fortes concentrations de mécamylamine augmentent la libération de 5-HT, indirectement en bloquant l'action de l'Ach endogène sur les récepteurs nicotiques des neurones cholinergiques (Kenny et coll., 2000).

Dans le cortex de Rat, la nicotine et les agonistes nicotiques stimulent la libération de la 5-HT corticale (Summers et Giacobini, 1995 ; Summers et coll., 1996), alors que de fortes doses n'exercent plus d'effet (Summers et coll., 1995 ; Summers et Giacobini, 1995). La stimulation de la libération de 5-HT induite par la nicotine a également été observée dans des synaptosomes striataux (Reuben et Clarke, 2000), dans les noyaux du raphé dorsal (Mihailescu et coll., 1998) et dans l'hypothalamus (Dominiak et coll., 1984 ; Miyata et coll., 1999 ; Meguid et coll., 2000). La nicotine ne semble exercer aucun effet sur la libération de 5-HT dans l'hippocampe et dans les synaptosomes hippocampiques (Lendvai et coll., 1996 ; Reuben et Clarke, 2000). L'étude de Mihailescu et coll. (2002) montre que la nicotine exerce

des effets opposés sur la décharge neuronale de deux populations distinctes de neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal. Pour l'une, la nicotine provoque une augmentation de la décharge neuronale, l'effet est direct et s'exerce via les récepteurs nicotiniques composés des sous-unités α_4 ou α_7 (Bitner et coll., 2000) et pour la seconde, elle entraîne une diminution de la décharge neuronale. L'effet est indirect et s'exerce via la libération d'autres neurotransmetteurs. En effet, la nicotine stimule non seulement la libération de la 5-HT mais également la libération de GABA. Ces deux neurotransmetteurs (GABA et 5-HT) exercent un rétrocontrôle mutuel. Le rétrocontrôle de la 5-HT s'effectue via l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} (Bagdy et coll., 2000). Par ailleurs, la libération d'Ach dans le cortex est diminuée par l'activation des récepteurs 5-HT₃ du cortex par la 5-HT (Maura et coll., 1992 ; Giovannini et coll., 1998). La stimulation des hétérorécepteurs 5-HT_{1B} de l'hippocampe dorsal diminue la libération de l'Ach (Vizi et Kiss, 1998). La stimulation des autorécepteurs 5-HT_{1B} provoque une diminution de la libération de 5-HT, alors que la stimulation des récepteurs nicotiniques augmente la libération de la 5-HT (Lendvai et coll., 1996 ; File et coll., 2000). Dans le striatum, la libération d'Ach est inhibée par la 5-HT via les récepteurs 5-HT_{1A} (Rada et coll., 1993). Par ailleurs, la nicotine augmente significativement le taux d'ARNm des récepteurs 5-HT_{1A} dans les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe dorsal (Kenny et coll., 2001). La nicotine semble modifier l'expression du gène du récepteur 5-HT_{1A} dans le cortex (Kenny et coll., 2001). Une étude récente montre que l'exposition prénatale à la nicotine, entraîne une augmentation significative de la densité des transporteurs de la 5-HT dans le cerveau de rats juvéniles (Muneoka et coll., 2001). Divers effets comportementaux induits par la stimulation des récepteurs nicotiniques semblent impliquer le système sérotoninergique (Seth et coll., 2002). En effet, chez les rongeurs et les primates, l'antagoniste des récepteurs 5-HT₃, l'ondansétron, stimule la libération corticale d'Ach, et par conséquent, améliore les performances cognitives (Barnes et coll., 1990). Cependant, la déplétion des neurones sérotoninergiques induite par l'administration de parachlorophénylalanine (PCPA) ne modifie pas les performances de la mémoire de travail et de la conduite d'évitement d'animaux traités. Néanmoins, la diminution de 5-HT entraînée par le PCPA accentue la baisse de la mémoire de travail provoquée par l'administration de mécamylamine (Riekkinen et coll., 1992) et diminue les performances de mémorisation consécutives à l'administration de nicotine dans le test de mémoire de Morris (le test du labyrinthe dans la piscine) chez le Rat. La dénervation cholinergique et sérotoninergique du cerveau antérieur entraîne des déficits sévères de l'acquisition dans le test du labyrinthe dans la piscine (Nilsson et coll.,

1988). Les effets bénéfiques de la nicotine sur les processus d'attention semblent donc impliquer le système sérotoninergique.

La 5-HT et les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (méthysergide, spipérone, kétansérine) agissent comme des antagonistes non compétitifs des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ exprimés dans des oocytes de xénopes et augmentent leur désensibilisation (Schmid et Vijayaraghavan, 1992 ; Garcia-Colunga et coll., 1995). La 5-HT exerce cet effet antagoniste en se liant au canal ionique des récepteurs nicotiques (Garcia-Colunga et Miledi, 1999 ; Blanton et coll., 2000), notamment le récepteur α_7 (Palma et coll., 1996). La 5-HT est un antagoniste des récepteurs α_7 , mais devient agoniste lorsque le récepteur porte la mutation L248T, localisée dans le domaine transmembranaire M2 (Fucile et coll., 2002). Schrattentholz et coll. (1996) ont mis en évidence l'effet potentialisateur de la 5-HT, induite par la nicotine, dans des cultures de cellules PC12. La 5-HT exercerait un double effet sur les récepteurs nicotiques. En effet, à de faibles concentrations, la 5-HT inhibe l'activation des récepteurs nicotiques (Garcia-colunga et Miledi, 1999). Schrattentholz et coll. (1996) ont suggéré que la 5-HT peut être un modulateur allostérique endogène, d'autant que le FK1, antagoniste de la physostigmine, inhibe son effet.

4- Récepteurs nicotiques et libération de glutamate

Les systèmes nicotique et glutamatergique interagissent dans le noyau interpedonculaire et dans le noyau piriforme latéral. L'activation des récepteurs nicotiques présynaptiques localisés sur les terminaisons glutamatergiques stimule la transmission excitatrice des neurones du noyau supraoptique de l'hypothalamus (Li et Pan, 2001). L'ACh module la transmission glutamatergique au niveau des synapses de l'habenula medial (Girod et Role, 2001). Les axones terminaux glutamatergiques du néocortex de l'Homme et du striatum de Rat possèdent des hétérorécepteurs α_7 impliqués dans la libération du glutamate (Marchi et coll., 2002). La libération par les autorécepteurs cholinergiques dans le néocortex de l'homme implique essentiellement les récepteurs $\alpha_4\beta_2$ (Marchi et coll., 2002).

L'administration de nicotine entraîne une libération de glutamate (Mc Gehee et coll., 1995). Cette stimulation est bloquée par l'acide kynurétique, un antagoniste glutamatergique (Toth et coll., 1992). L'acide kynurétique n'est pas seulement un antagoniste des récepteurs

ionotropiques au glutamate, mais également un antagoniste des récepteurs α_7 . Selon Carpenedo et coll. (2001), l'inhibition de la libération de glutamate provoquée par l'acide kynurétique impliquerait les récepteurs nicotiques, plus que les récepteurs ionotropiques. L'étude de Fisher et Dani (2000) montre que les récepteurs nicotiques modulent la transmission glutamatergique de diverses façons. Dans des cultures d'hippocampes de rats, les récepteurs α_7 présynaptiques initient un influx calcique entraînant une augmentation de libération de glutamate par les terminaisons synaptiques (Gray et coll., 1996 ; Albuquerque et coll., 1997). Les récepteurs somatiques et postsynaptiques quant à eux, inaugurent un signal calcique qui peut réduire la réponse des récepteurs au NMDA via la calmoduline. Chez des souris KO β_2 la nicotine n'induit pas d'augmentation du courant exciteur postsynaptique, évocateur de la libération de glutamate, dans le cortex préfrontal (Lambe et coll., 2003). La libération de glutamate peut être consécutive à un influx calcique, à des canaux calciques voltage-dépendants ou directement via l'activation de récepteurs α_7 présynaptiques (Girod et coll., 2000).

L'interaction entre ces deux systèmes est non seulement essentielle aux processus de mémorisation et d'apprentissage mais également à la plasticité neuronale. Des études comportementales ont montré que la nicotine atténue les effets amnésiques de la dizocilpine, un antagoniste des récepteurs au NMDA (Levin et coll., 1998b). Cette substance entraîne des déficits mnésiques, aussi bien sur la mémoire de travail que sur la mémoire de référence sur les tests comportementaux chez l'animal (Levin et Bettgowda, 1997). L'activation des récepteurs nicotiques, impliquant des mécanismes calcium-dépendants est connue pour induire une plasticité synaptique glutamatergique (Radcliffe et Dani, 1998). La modulation de la transmission glutamatergique par le système cholinergique a été mise en évidence lors du développement postnatal (Zhang et Warren, 2002). Par ailleurs, l'interaction entre les deux systèmes semble jouer un rôle dans la neuroprotection (Shimohama et coll., 1996 ; Kaneko et coll., 1997 ; Chazot et coll., 2002).

5- Récepteurs nicotiques et libération de noradrénaline

Les récepteurs nicotiques sont exprimés sur les voies ascendantes noradrénergiques provenant du locus coeruleus se projetant dans les régions corticales et hippocampiques. L'administration intracérébroventriculaire de nicotine provoque l'augmentation de la

concentration de noradrénaline (NA) dans la substance grise, le cortex cingulaire et les noyaux du pont (Toth et coll., 1992). Des études ont montré une libération importante de NA dans le cortex (Summers et Giacobini, 1995) et l'hippocampe (Brazell et coll., 1991) consécutive à l'injection par voie sous-cutanée de doses élevées de nicotine. De plus, l'application de nicotine sur des tranches de cerveau entraîne une libération de NA au niveau du raphé dorsal. Cette libération est bloquée par la MLA, ce qui suggère l'implication des récepteurs α_7 (Li et coll., 1998). Au contraire dans l'hippocampe, la libération de NA n'est pas inhibée par la MLA, ce qui amène à penser que d'autres récepteurs nicotiniques sont impliqués.

6- Récepteurs nicotiniques et récepteurs muscariniques

L'Ach, libérée suite à l'administration de nicotine, stimule non seulement les récepteurs nicotiniques, mais également les récepteurs muscariniques. L'injection de scopolamine, un antagoniste des récepteurs muscariniques s'oppose à l'amélioration des performances de mémoire (Levin et Rose, 1991).

7- Autres

- Ethanol

L'éthanol potentialise les courants induits par l'Ach dans les neurones corticaux exprimant les sous-unités $\alpha_4\beta_2$ et s'oppose à la désensibilisation des récepteurs nicotiniques induite par la nicotine. Cette interaction peut expliquer la corrélation entre la prise d'alcool et le tabagisme (Marszalec et coll., 1999).

- Ibogaïne

L'ibogaïne, alcaloïde extrait de l'écorce d'un arbuste africain, le Tabernathe iboga, est utilisée comme une drogue anti-addictive. Cette substance est un puissant antagoniste non

compétitif des récepteurs ganglionnaires ($\alpha_3\beta_4\alpha_5 \pm \beta_2$). (Badio et coll., 1997 ; Fryer et Lukas, 1999).

- **L'acide Kynurenique (KYNA)**

Le KYNA est libéré par les astrocytes dans le cerveau. Cette molécule est un antagoniste non compétitif des récepteurs α_7 . Milart et coll. (2000) ont montré que fumer des cigarettes diminuait le taux de KYNA endogène. Néanmoins, chez le Rat, l'administration chronique de nicotine entraîne une lente augmentation des taux de KYNA (Hilmas et coll., 2001). La DA et les agonistes dopaminergiques diminuent également les taux de KYNA dans le cerveau (Poeggeler et coll., 1998 ; Wu et coll., 2002). Or la libération de DA est modulée par la nicotine. On peut donc penser que la réduction de KYNA induite par la nicotine est indirectement régulée par la DA. Il est possible également que l'activation et la désensibilisation des récepteurs nicotiniques présents sur les astrocytes (Hosli et coll. 2000 ; Sharma et Vijayaraghavan, 2001) contrôlent les taux de KYNA. A l'heure actuelle, le mécanisme par lequel la nicotine altère le taux cérébral de KYNA reste inconnu.

- **Les hormones stéroïdes**

Les neurostéroïdes peuvent interagir avec les récepteurs nicotiniques neuronaux et réguler leur activité (figure 3). Des études ont montré que la progestérone et la testostérone inhibent de façon non compétitive l'activité de sous-unités α_4 de rats, exprimées par des oocytes de xénopes (Bertrand et coll., 1991 ; Paradiso et coll., 2000). De la même façon, la progestérone, l'oestradiol et la corticostérone agissent comme des antagonistes non compétitifs au niveau des récepteurs $\alpha_3\beta_4$ exprimés par les cellules SH-SY5Y (Ke et Lukas, 1996). Des études récentes ont montré que l'oestradiol potentialise l'activation des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ humains (Paradiso et coll., 2001 ; Curtis et coll., 2002). Les neurostéroïdes sont par conséquent des modulateurs allostériques (inhibiteurs) potentiels de l'activité nicotinique (Bullock et coll., 1997).

- Anesthésiques

Les anesthésiques (tel que le thiopenthal) inhibent l'activité des récepteurs nicotiniqes (Watanabe et coll., 1999 ; Downie et coll., 2000). Les récepteurs hétéro-oligomériques semblent plus sensibles (Flood et coll., 1997 ; Violet et coll., 1997 ; Downie et coll., 2002). La sensibilité des récepteurs aux anesthésiques (figure 3) serait liée à la boucle extracellulaire, située entre les domaines M2 et M3 des sous-unités α (Downie et coll., 2002). La kétamine inhibe de façon non compétitive et voltage-dépendant, les sous-unités α_7 , β_2 et β_4 (Ramoia et coll., 1990 ; Buisson et Bertrand, 1998 ; Furuya et coll., 1999).

D'autres systèmes de neurotransmission, tels que celui des opioïdes (figure 3), de l'histamine des neuropeptides cérébraux, du système prurinergique peuvent être impliqués dans les effets de la nicotine (Sershen et coll., 1987 ; Searl et coll., 1998 ; Zhou et coll., 1998 ; Almeida et coll., 2000 ; Papke et coll., 2000).

- Récepteurs nicotiniqes et modulateurs exogènes

Tout comme le récepteur GABA_A des benzodiazépines, les récepteurs nicotiniqes sont modulés par des ligands distincts de l'agoniste naturel (Mc Donald et Twyman, 1992). Un site de modulation allostérique est présent sur les récepteurs α_7 . Les molécules telles que la physostigmine, la codéine et la galantamine (figure 3) exercent un rôle de modulateur allostérique (APL) et peuvent faciliter l'action de l'Ach sur les récepteurs nicotiniqes, en permettant une meilleure fixation des molécules d'Ach sur les sous-unités α du récepteur nicotinique et une augmentation de la fréquence d'ouverture des canaux (Pereira et coll., 1993 ; 1994 ; Storch et coll., 1995 ; Pereira et coll., 2002). Parmi les APLs, la galantamine est la seule à inhiber la cholinestérase chez l'Homme et chez le Rat (Maelicke et Albuquerque, 2000). D'après Zwart et coll. (2000), la physostigmine et la galantamine possèdent un effet bimodal sur les courants macroscopiques nés de l'activation des récepteurs nicotiniqes par des agonistes. En effet, à faibles doses ces molécules potentialisent l'activation des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ par l'acétylcholine et au contraire, à fortes doses, elles bloquent l'activation de ces récepteurs. Tous les APLs identifiés à ce jour ont un nitrogène, localisé à une distance fixe d'un groupe phénolique (Pereira et coll., 1993 ; Storch et coll., 1995).

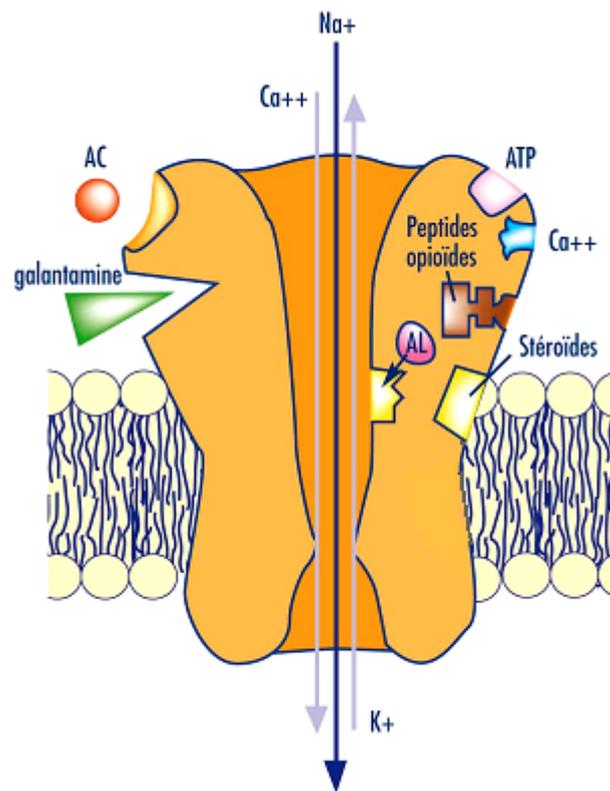


Figure 3 : Représentation schématique du récepteur nicotinique (d'après Bourin, 2002)

AC (acétylcholine), AL (anesthésiques locaux)

IV. IMPLICATION DES RECEPTEURS NICOTINIQUES DANS LA SCHIZOPHRENIE

A- Expression et distribution des récepteurs nicotiques chez le schizophrène

Les résultats d'études cliniques et d'imagerie cérébrale ont suggéré l'existence de troubles structuraux et fonctionnels dans le cortex préfrontal, le lobe temporal (annexe 3), l'hippocampe, le thalamus (annexe 2) et dans les ganglions de la base du cerveau des schizophrènes (Arnold et Trojanowsky, 1996 ; Cannon, 1996 ; Jones, 1997). Le cortex préfrontal et temporal sont associés à la motivation, la programmation (appliquée aux mouvements), et à certains aspects de la cognition (Shapiro, 1993). L'hippocampe joue un rôle cognitif important, notamment dans l'attention et la mémoire (Adler et coll., 1993 ; Jarrard, 1995). Le thalamus est impliqué dans les processus sensitifs. Les symptômes négatifs reflètent une diminution de l'activité des aires préfrontales et frontales ou de leurs connexions (Ingvar, 1987 ; Weinberger, 1987). Les symptômes positifs sont probablement liés à des perturbations survenant dans le lobe temporal (Powers, 1999).

Les études autoradiographiques de tissus cérébraux *postmortem* ont été menées afin d'une part, d'étendre nos connaissances sur la distribution cérébrale des récepteurs nicotiques et d'autre part, de mettre en évidence d'éventuelles modifications dans la distribution des récepteurs nicotiques, notamment dans les aires cérébrales probablement impliquées dans la schizophrénie. De fait, les diverses études de l'expression des récepteurs nicotiques, plus précisément de ceux composés par les sous-unités α_7 et $\alpha_4\beta_2$, ont révélé des anomalies dans la distribution de ces récepteurs chez le schizophrène. D'après différents travaux, le déficit du récepteur α_7 semble être un facteur contribuant à la schizophrénie (Freedman et coll., 2000).

1- Récepteurs de basse affinité

Les récepteurs α_7 sont les principaux récepteurs de basse affinité dans le cerveau de mammifères (Séguéla et coll., 1993).

Les études autoradiographiques, de la liaison de l' α -BGT dans différentes aires cérébrales de tissus *postmortem* de sujets schizophrènes, ont révélé une liaison plus faible dans le noyau réticulé du thalamus, très riche en sous-unités α_7 à l'état physiologique (Leonard et coll., 1998a ; 1998b ; Court et coll., 1999), dans l'hippocampe (Freedman et coll., 1995 ; Breese et coll., 1997b ; Pomper et coll., 1999) et dans le cortex (Guan et coll., 1999). Une étude d'immunoprécipitation par Western-blot a mis en évidence une diminution du taux de protéines α_7 dans l'hippocampe, elle rejoint par conséquent les résultats autoradiographiques (Benhammou et coll., 2000). Breese et coll. (2000) ont observé que la liaison de la MLA (un antagoniste des récepteurs α_7) est diminuée dans l'hippocampe et le cortex, toutefois cette baisse n'est pas significative. La liaison de l' α -BGT sur les interneurons de l'hippocampe de sujets schizophrènes est réduite, notamment dans l'hilus du gyrus denté et dans les aires CA2 et CA3 de l'hippocampe (Freedman et coll., 1995 ; Pomper et coll., 1999). Ceci suggère d'une part l'existence d'un déficit des récepteurs cholinergiques et d'autre part une absence des neurones GABAergiques qui portent ces récepteurs. Volk et coll. (2002) ont montré que les récepteurs GABA_A, comprenant la sous-unité α_2 , sont up-régulés dans le cortex préfrontal des schizophrènes. L'augmentation de la densité de ces récepteurs peut être une réponse compensatrice à la diminution de l'activité GABAergique.

Le taux de liaison de l' α -BGT n'est pas identique dans les différentes régions corticales (Marutle et coll., 2001). De plus, les sujets schizophrènes présentent un taux de liaison opposé à celui des sujets contrôles dans les diverses couches du cortex. En effet, chez les sujets contrôles, la liaison de l' α -BGT est élevée dans le cortex cingulaire, intermédiaire dans le cortex orbitofrontal et assez faible dans le cortex temporal, alors que chez les sujets schizophrènes, le taux de liaison est élevé dans le cortex temporal, modéré dans le cortex orbitofrontal et faible dans le cortex cingulaire. La liaison de l' α -BGT est plus faible dans le cortex orbitofrontal et temporal des sujets schizophrènes mais cette réduction n'est pas significative (Marutle et coll., 2001). Parallèlement, aucune modification de liaison de MLA n'a été observée dans le cortex frontal (Breese et coll., 2000). Cependant, l'étude de

l'immunoréactivité des récepteurs α_7 réalisée par Western blot a révélé une diminution du taux de protéines de la sous-unité α_7 dans le cortex frontal du schizophrène (Guan et coll., 1999). En revanche, cette étude n'a pas mis en évidence de diminution de la liaison de l' α -BGT dans le cortex pariétal (Guan et coll., 1999).

Ces différentes études s'accordent pour conclure à une perturbation de l'expression des récepteurs nicotiques de basse affinité dans différentes aires cérébrales chez le sujet schizophrène. Les déficits en récepteurs α_7 interviennent dans des aires spécifiques et puissamment impliquées dans les processus cognitifs. Ceci suggère l'implication physiopathologique de ces récepteurs dans la schizophrénie.

2- Récepteurs de haute affinité

Les études autoradiographiques comparatives de tissus *postmortem* de schizophrènes et de sujets contrôles ont révélé une diminution de la liaison de la [3 H]-cytisine, un agoniste des sous-unités α_4 et β_2 , dans le striatum (Durany et coll., 2000), l'hippocampe (Freedman et coll., 1995) et dans le cortex du schizophrène (Freedman et coll., 1998 ; Breese et coll., 2000). Néanmoins, le taux de liaison de la [3 H]-cytisine est significativement plus élevé dans le cortex orbitofrontal et dans les couches laminaires II, III, VI et V du cortex cingulaire du schizophrène (Marutle et coll. 2001). En revanche, aucune différence significative entre les sujets contrôles et les schizophrènes n'a été observée dans le cortex temporal (Marutle et coll. 2001). Par contre, le taux de liaison de la [3 H]-épipatidine, spécifique des sous-unités α_3 et α_4 , est plus élevé dans le cortex temporal du schizophrène (Marutle et coll., 2001). Cette différence n'est plus significative lorsque l'on compare le groupe des schizophrènes au groupe contrôle fumeur non schizophrènes. L'augmentation de la liaison de la [3 H]-cytisine est plus prononcée que celle de l'épipatidine chez le schizophrène (Marutle et coll., 2001), ce qui peut s'expliquer par une sélectivité plus grande de la cytisine pour les récepteurs $\alpha_4\beta_2$ (Hall et coll., 1993).

En ce qui concerne la liaison de la nicotine tritiée ([3 H]-nicotine), plus spécifique des récepteurs composés des sous-unités α_4 et β_2 , aucune modification de la liaison n'a été mise en évidence dans le cortex frontal et dans le thalamus entre des sujets schizophrènes ou non

(respectivement : Breese et coll., 2000 ; Court et coll., 1999). En revanche, dans le striatum, une augmentation de la liaison de [³H]-nicotine a été observée (Court et coll., 2000). Elle peut s'expliquer par une prolifération de neurones portant les récepteurs nicotiniques. Cette idée provient de l'observation dans certaines études d'une augmentation du volume du striatum chez le schizophrène généralement associée aux traitements par les NLPs, qui induisent une hyperplasie et une hyperactivité striatale (Bogerts et coll., 1993 ; Jeste et coll., 1998).

Ces différentes études autoradiographiques et immunohistochimiques révèlent l'existence, d'une part, de troubles dans l'expression des récepteurs nicotiniques $\alpha_4\beta_2$ dans certaines aires cérébrales, probablement impliqués dans la schizophrénie et, d'autre part, une expression des récepteurs de basse affinité et de haute affinité qui évolue dans des sens opposés, suggérant l'implication de deux mécanismes physiopathologiques différents mais certainement complémentaires.

B- Troubles cognitivo-sensoriels et récepteurs nicotiques

La schizophrénie se caractérise par une diminution des capacités de l'individu à « filtrer » les éléments de son environnement. L'attention de l'individu s'accroche à des détails (visuels, auditifs) qu'un sujet « normal » ignorerait, ce qui le conduit souvent à une mauvaise perception de son environnement (Venables, 1964). Le schizophrène présente des troubles, à la fois moteurs et cognitifs (King, 1991), révélés par des défauts de performances oculomotrices, des perturbations dans les tests d'attention et de traitement de l'information, qui intervient entre l'arrivée d'un stimulus et la réponse comportementale à ce stimulus (Adler et coll., 1992 ; Levin et coll., 1996b ; Radant et coll., 1997 ; Ross et coll., 1998b).

1- Les tests

Divers tests permettent l'étude des troubles cognitivo-sensitifs chez le schizophrène. Les plus couramment utilisés sont le test des potentiels évoqués, l'étude des mouvements oculaires et les tests d'attention.

a- Le test des potentiels évoqués

① Description (figure 4)

Ce test consiste en l'application d'une paire de stimuli auditifs délivrés par des écouteurs (Eccles, 1969). Il utilise à la fois des indices comportementaux mesurables et des indicateurs électrophysiologiques. Lors de cette épreuve, l'activité électrique cérébrale est enregistrée grâce à des électrodes placées sur le crâne de l'individu. Les stimulations auditives provoquent des modifications du tracé de l'électroencéphalogramme, appelées potentiels évoqués (PEs) ou ondes. L'analyse des composantes des PEs permet l'étude du traitement de l'information, de l'organisation des processus sensoriels et perceptivo-cognitifs de l'individu. On s'intéresse soit aux composantes précoces des PEs, dites sensorielles ou exogènes (par

exemple : l'onde positive P50) soit aux composantes tardives des PEs encore appelées endogènes ou cognitives (par exemple, l'onde positive P3 ou P300).

Dans le cadre de l'étude des PEs précoces, les deux stimuli sont administrés à un intervalle intrapaire de 0,5 s et interpaire de 10s. Les électrodes sont placées au niveau du cortex temporal. Chaque stimulus s'accompagne d'une onde positive, qui apparaît à 50 ms, appelée onde P50. Le premier stimulus est censé activer le mécanisme d'inhibition, responsable de la diminution de réponse au second stimulus. Le ratio de l'amplitude de la deuxième onde P50 sur la première permet d'étudier l'activité du mécanisme d'inhibition et par conséquent, de caractériser le filtrage sensoriel de l'individu (capacité d'un sujet à filtrer des informations auditives) (Adler et coll., 1982). Par ailleurs, les PEs précoces semblent mobiliser la mémoire à court terme.

Pour l'étude des PEs tardifs les électrodes sont placées au niveau du cortex frontal et pariétal. Le test des PEs est couplé à un test d'attention visuelle ou auditive (par exemple : l'individu doit compter les stimuli qu'il entend). Les composantes endogènes surviennent 100 ms après la stimulation. Différentes ondes apparaissent (N1 ou N100, N2 ou N200, P2 ou P200 et P3 ou P300), mais la plus étudiée est l'onde P300. Les PEs tardifs interviennent lors de situations actives, c'est-à-dire lorsqu'un individu doit répondre par un acte mental ou moteur à un stimulus. Les ondes endogènes sont dites cognitives car elles constituent la manifestation électrique de phénomènes traduisant le travail de reconnaissance de certains stimuli qu'effectue le cerveau. Les potentiels évoqués offrent un index objectif des fonctions corticales relatives à l'attention et à la cognition. Deux types d'ondes P300 ont été mises en évidence. L'onde P300b générée dans le cortex pariétal (Pz) correspond à des fonctions cognitives impliquant l'attention volontaire, et l'onde P300a, générée dans le cortex frontal (Fz), correspond à la saisie intentionnelle involontaire (Jocoy et coll., 1998).

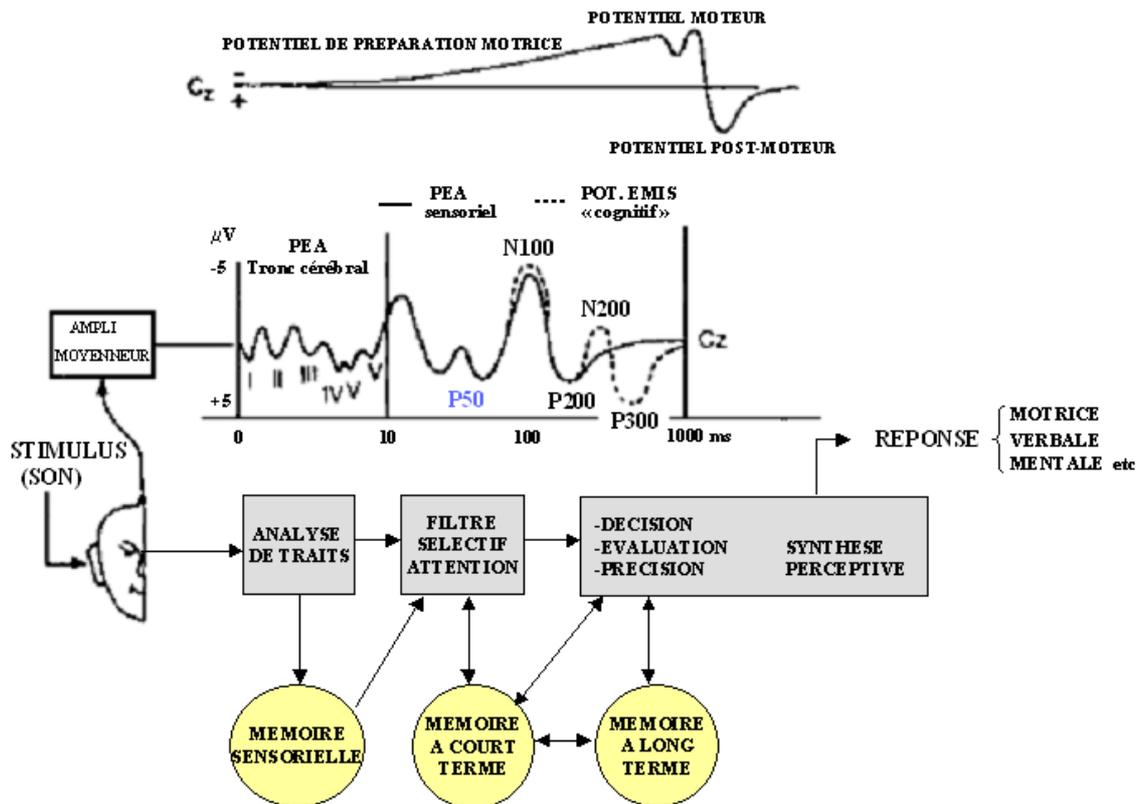


Figure 4 : Schéma représentant la relation entre les événements électrophysiologiques et les étapes successives de traitement de l'information lors d'une situation perceptivo-motrice (écoute dichotomique dans une situation de réaction de choix) (Lesevre, 1987). (PEA : potentiels évoqués ou PE ; POT. : potentiel)

② Mécanismes physiologiques impliqués

En ce qui concerne le mécanisme physiologique, le premier stimulus auditif active les cellules pyramidales via la voie perforante du cortex entorhinal et le signal des cellules granuleuses du gyrus denté. Le premier stimulus active parallèlement le signal excitateur entraînant une réponse neuronale, telle que l'onde positive P50 et les voies inhibitrices. Alors que l'excitation des neurones se poursuit, le deuxième signal auditif arrive. Par conséquent, le second signal engendre une excitation moindre des cellules pyramidales. La réponse au second stimulus est donc plus faible. On parle de suppression ou d'inhibition de l'onde P50. Le sujet entend les deux stimuli auditifs, mais le premier excite une plus large proportion de

neurones pyramidaux de l'aire CA3 (région liée à la mémoire) que les seconds. La suppression de l'onde P50 est relative au besoin des neurones à retrouver leur excitabilité après la décharge neuronale en réponse au premier stimulus (Davis et coll., 1966). Les périodes réfractaires résultent donc de mécanismes inhibiteurs actifs, plutôt que d'une fatigue neuronale (Eccles et coll., 1969). Le recouvrement de l'excitabilité intervient entre 2 et 3 ms (Koester et coll., 1991). De plus, la durée nécessaire au mécanisme inhibiteur pour devenir à nouveau actif varie en fonction des mécanismes neuronaux inhibiteurs impliqués. Par exemple, la durée de l'inhibition induite par les récepteurs GABA_A des cellules pyramidales dépasse rarement 50 ms, alors que lorsqu'elle est provoquée par les récepteurs GABA_B, situés sur les corps des cellules pyramidales, l'inhibition peut dépasser 300 ms (Hershman et coll., 1995). Une étude histologique a noté la présence d'un plus grand nombre de récepteurs nicotiques sur les corps cellulaires des neurones contenant du GABA (Freedman et coll., 1993). Les neurones inhibiteurs, essentiellement ceux qui activent les récepteurs GABA_B, sont activés par le premier stimulus. Ces neurones sont activés de façon importante du fait de la présence de récepteurs α_7 , connus pour induire une excitation de longue durée (Vijayarahavan et coll., 1992).

b- Tests des mouvements oculaires

① Description

Divers tests permettent l'étude des mouvements oculaires : la poursuite oculaire douce, les saccades et les antisaccades.

➤ La poursuite oculaire douce

Le sujet est placé devant un écran, sur lequel, une cible se déplace à vitesse constante d'une extrémité à l'autre de l'écran en effectuant des mouvements « en vague ». Après avoir parcouru plusieurs fois l'écran, la cible devient invisible pendant 500 ms, elle conserve néanmoins sa trajectoire. L'individu doit suivre continuellement la cible, même lorsqu'elle est masquée. Au début de l'épreuve, l'apparition de la cible est imprévisible. Le sujet est soumis

à une succession d'épreuves. Les mouvements des yeux sont enregistrés par un « traqueur » de pupilles infrarouge.

Ce test permet d'évaluer la poursuite d'initiation et la poursuite prédictive d'une cible. Lors de la phase d'initiation de ce test, on mesure la latence de la réponse de l'individu et la moyenne de l'accélération pendant les 100 premières ms de la poursuite (Ross et coll., 1997 ; Weiler et coll., 2000). Lors de la phase de maintenance, on détermine le pic de poursuite prédictive. On calcule la latence entre la vitesse des yeux du sujet et le temps que la cible a mis pour changer de direction.

➤ *Test des saccades et des antisaccades*

L'individu est placé devant un écran et doit suivre la trajectoire du stimulus visuel (par exemple un point lumineux). La cible reste au centre de l'écran pendant une durée aléatoire de quelques secondes. Puis, à l'issue de ce délai randomisé, elle se dirige au hasard à droite ou à gauche de l'écran. Elle s'immobilise quelques secondes puis disparaît. Ensuite une nouvelle épreuve commence. L'individu est soumis à plusieurs épreuves consécutives (Thaker et coll., 1991). Dans l'épreuve des saccades, le sujet doit suivre la cible lorsqu'elle se dirige en périphérie de l'écran. En ce qui concerne l'étude des antisaccades, lorsque la cible se dirige à droite, l'individu doit regarder à gauche et vice-versa. La latence de la réponse, la précision des saccades et la vitesse maximale des yeux sont déterminées lors du test des mouvements saccadés. La latence de la réponse et la vitesse maximale des yeux sont des mesures très sensibles de la vigilance (Fafrowicz et coll., 1995).

Ⓢ *Mécanismes physiologiques impliqués*

La poursuite oculaire est une fonction complexe, impliquant des processus cognitifs et moteurs. Lors de la phase de maintenance, la poursuite continue est basée sur un processus qui comprend la poursuite oculaire douce prédictive et l'élévation occasionnelle de la vitesse des yeux ou de saccades pour rattraper la cible. La poursuite prédictive implique des mouvements extrarétiniens, accompagnés de corrections mineures de la vitesse de la rétine et de l'information de l'erreur (Lisberger et coll., 1987 ; Van den Berg, 1988 ; Barnes et Asselman, 1991). Les investigateurs ont employé des cibles masquées pour obtenir des mesures de la poursuite prédictive indépendamment de l'information rétinienne.

La perception visuelle d'un objet en mouvement est analysée par des aires cérébrales distinctes, traitant chacune les différentes informations visuelles, telles que la forme, la couleur et le mouvement, ceci grâce à une activation synchronisée des différentes aires corticales. La fixation du regard sur un objet active les cellules rétinienne. Les cellules photosensibles de la rétine recueillent les informations visuelles qui ensuite sont acheminées jusqu'aux corps genouillés latéraux du thalamus par les fibres nerveuses du nerf optique. Ensuite, l'information est transmise au cortex visuel primaire du lobe occipital et enfin aux lobes temporal et pariétal. Le lobe temporal identifie préférentiellement les objets visuels et le lobe pariétal détermine l'orientation et la position du stimulus visuel. Lorsqu'une cible disparaît du champ visuel, certains neurones préfrontaux s'activent. Le mouvement des globes oculaires et leur orientation ont pour objectif d'amener le stimulus sur la fovéa (dépression de la rétine, où la vision atteint la plus grande netteté). La voie ascendante provenant du noyau olivaire inférieur du pont porte les informations corticales du thalamus aux neurones de Purkinje cérébelleux, lesquels intègrent l'information (Eccles et coll., 1967).

L'oculomotricité résulte de l'action de 6 muscles (par œil) et fournit des informations aux régions frontale et pariéto-occipitale et au niveau du tronc cérébral.

Les performances de poursuite oculaire reflètent le fonctionnement intègre de différentes aires cérébrales. Lors de la poursuite, le cortex frontal, pariétal, temporal (notamment les régions médiotemporales) et occipital, les champs oculaires et le gyrus cingulaire sont activés (Petit et coll., 1993 ; Sweeney et coll., 1996 ; O'Driscoll et coll., 1998 ; Berman et coll., 1999 ; Petit et Haxby, 1999). Lors de l'initiation d'une poursuite oculaire, le retard de l'image de la cible sur la rétine stimule la poursuite (Newsome et coll., 1985 ; Lisberger et coll., 1987 ; Newsome et coll., 1988). Le processus de mouvements rétinien prend naissance dans la région médiotemporale (Newsome et coll., 1985 ; 1988 ; Lisberger et Movshon, 1999). Lorsque la vitesse des yeux s'approche de celle de la cible, les mouvements rétinien sont minimaux. Les champs oculaires frontaux intègrent l'information des mouvements extrarétiniens dans la réponse de poursuite (MacAvoy et coll., 1991). L'activation des champs est observée à la fois lors de la poursuite et des saccades. Dans la région dorsale du cortex médiotemporal supérieur, les cellules continuent à répondre lors de la poursuite, malgré un clignement de paupières ou une stabilisation de la cible. Le gyrus cingulaire est impliqué dans les fonctions relatives à l'attention. Dans les mouvements oculaires, le gyrus cingulaire postérieur permet l'intégration des signaux sensitivo-moteurs afin de maintenir le mouvement des yeux (Olson et coll., 1996).

Des études électrophysiologiques et cliniques suggèrent que les performances dans les tests d'antisaccades reflètent le fonctionnement du cortex dorso-latéral et préfrontal (Guitton et coll., 1985). La poursuite semble mobiliser essentiellement les champs oculaires (MacAvoy et Bruce, 1995). De plus, les mouvements de saccade et de poursuite possèdent une origine commune, mais ils proviennent d'aires distinctes des champs visuels du cortex frontal comme l'a démontré Petit et coll. (1997) par résonance magnétique. Les mouvements de poursuite et de saccade sont deux mécanismes physiologiques normaux dans le suivi d'une cible en mouvement et la sélection de l'un, tel que la poursuite, et la suppression de l'autre, tel que les saccades dépendent de la tâche requise. Le cortex cérébelleux peut être responsable de la coordination des signaux des mouvements de saccade et de poursuite du cortex frontal (Van Gelder et coll., 1995). Par ailleurs, la DA joue un rôle dans l'attention (Coull, 1998) et les mouvements des yeux (Straube et coll., 1998). Les effets de la DA sur les mouvements oculaires s'exercent via les voies dopaminergiques mésocorticale ou nigrostriatale ou bien les deux. L'innervation dopaminergique du cortex frontal est très abondante dans le gyrus précentral où se trouvent les champs oculaires frontaux, une structure importante pour la poursuite oculaire douce (MacAvoy et coll., 1991 ; O'Driscoll et coll., 1995) tout comme l'attention (Kodaka et coll., 1997). De plus, les récepteurs nicotiniques sont présents sur les neurones dopaminergiques qui partent du VTA et qui se projettent dans la SN, le noyau caudé et le putamen, des structures primordiales dans les mouvements oculaires (Hikosaka et Wurtz, 1983 ; Hikosaka et coll., 1989 ; Tian et Lynch, 1997).

c- Tests d'attention (CPT : continuous performance task)

Divers tests d'attention existent. Les plus fréquemment employés sont le test d'attention de paires identiques et le test d'attention de Conners, deux tests d'attention visuelle.

① Test d'attention de paires identiques (test de Cornblatt et coll., 1988)

Un stimulus visuel, 4 chiffres, sont présentés au centre d'un écran dont le fond est sombre. Chaque stimulus apparaît pendant 50 ms. L'intervalle entre les stimuli est de 950 ms.

Les sujets doivent répondre à chaque fois que deux chiffres identiques et consécutifs apparaissent. L'individu est soumis à une série d'épreuves. D'autres protocoles existent avec quelques variantes. Ce test permet l'étude de l'attention soutenue et de la mémoire de travail.

② *Test d'attention de Conners (Conners, 1994)*

Ce test consiste à demander au sujet de répondre à chaque épreuve et de s'abstenir lorsqu'un stimulus déterminé apparaît (en l'occurrence une lettre X). Les erreurs d'omission (omettre de répondre) démontrent que la variabilité du temps de réponse est sensible à l'attention soutenue et est augmentée par les erreurs d'attention. Les erreurs de commande (répondre quand on doit s'abstenir) sont sensibles à l'impulsivité.

Les récepteurs nicotiques sont présents dans le colliculus supérieur (tubercule quadrijumeau antérieur), une structure importante dans l'attention et les mouvements des yeux (Dépatie et coll., 2002). Par ailleurs, les neurones GABAergiques des noyaux réticulés thalamiques, riches en sous-unités α_7 jouent un rôle important dans l'attention (Ross et Graham, 1993).

2- Amélioration des troubles par la nicotine

a- Chez l'homme

Différents travaux ont révélé un ratio (amplitude de la deuxième onde P50 sur la première) plus élevé dans le test de l'onde P50 chez le sujet schizophrène, suggérant ainsi un déficit du filtrage sensoriel auditif (Boutros et coll., 1991 ; Erwin et coll., 1991 ; Judd et coll., 1992 ; Adler et coll., 1998). Une étude réalisée en Australie a montré une perte significative de la suppression de l'onde P50 similaire chez des patients schizophrènes hospitalisés et ambulatoires (Ward et coll., 1996). Le déficit d'inhibition de l'onde P50 est maximal lorsque l'intervalle entre les stimuli est de 500 ms. Entre 75 et 100 ms aucun déficit n'a été mis en évidence (Nagamoto et coll., 1991). Cependant, la suppression de l'onde P50 chez le sujet schizophrène n'a pas été observée dans toutes les études (Grillon et coll., 1991). Par ailleurs, les NLPs ne restaurent pas la perte d'inhibition chez les schizophrènes (Freedman et coll., 1983 ; Siegel et coll., 1984 ; Baker et coll., 1987 ; Adler et coll., 1990 ; Baker et coll., 1990 ; Boutros et coll., 1991 ; Erwin et coll., 1991 ; Waldo et coll., 1991 ; Judd et coll., 1992 ; Waldo et coll., 1992) ce qui semble exclure la participation de la DA dans le processus de filtrage sensoriel auditif. L'étude des PEs tardifs révèle d'une part, une baisse de l'amplitude de l'onde P300 chez le sujet schizophrène, suggérant ainsi un trouble des étapes tardives du traitement de l'information (Baribeau-Braun et coll., 1983 ; Duncan, 1988 ; Ford et coll., 1992 ; Gonul et coll. ; 2003) et d'autre part, un retard d'apparition des ondes P300 (Gonul et coll., 2003).

Chez le schizophrène, divers travaux ont observé des troubles dans les tests d'attention (Cornblatt et Keilp, 1994 ; Levin et coll., 1996b), des antisaccades (Katsanis et coll., 1997) et de la poursuite oculaire douce (Holzman et coll., 1984 ; 1988 ; 1989 ; Clementz et Sweeney, 1990 ; Clementz et coll., 1992 ; Ross et coll., 1996). En revanche aucune anomalie n'est observée chez le schizophrène dans le test des saccades (Thaker et coll., 2000 ; Sherr et coll., 2002). Lors de l'épreuve des antisaccades, le schizophrène est distrait et oublie l'ordre donné. Lors de la poursuite d'une cible en mouvement, des saccades anticipatoires et des perturbations de la poursuite prédictive apparaissent chez le schizophrène (Thaker et coll., 1991 ; Ross et coll., 1998a ; b). Ces petites saccades semblent dépendre d'une voie neuronale

liant le cortex frontal et le cervelet (Ross et coll., 1998b). Toutefois, l'étiologie du dysfonctionnement de la voie inhibitrice du cervelet, qui entraîne une perte de l'intégration des mouvements de saccade et de poursuite sont inconnus (Ross et coll., 1998b). Un dysfonctionnement du chemin fronto-thalamo-cérébelleux est suggéré. Cette voie impliquée dans les troubles des mouvements des yeux pourrait avoir un rôle plus généralisé dans la physiopathologie de la schizophrénie (Ross et coll., 1998b).

Divers déficits cognitifs de la schizophrénie sont améliorés par la nicotine (Levin et coll., 1998 ; Levin et Simon, 1998 ; Mirza et Stolerman, 1998 ; Leger et coll., 2000 ; Low et coll., 2000). Par ailleurs, la nicotine améliore les troubles induits par l'halopéridol dans le test d'attention de Conners (Levin et coll., 1996a)

Dépatie et coll. (2002) ont montré que la nicotine administrée par des patchs (14 mg) améliore l'attention soutenue chez les schizophrènes mais pas chez les sujets contrôles. Ces résultats contredisent ceux de travaux précédents (Levin et coll., 1996b ; Levin et coll., 1998a ; Sherr et coll., 2002). En effet, Levin et coll. (1998a) ont observé que la nicotine administrée par des patchs (7 mg/kg) diminue les erreurs d'omission chez des sujets contrôles non fumeurs. De plus, d'autres travaux n'ont pas mis en évidence chez le schizophrène d'amélioration des performances de l'attention (erreur d'omission et de commission) induite par la nicotine, qu'elle soit administrée par des patchs (7 mg/jour) ou un spray (1 mg) (Levin et coll., 1996b ; Sherr et coll., 2002). Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par des méthodologies différentes. Les tests d'attention employés dans ces études diffèrent. Levin (1996b ; 1998) a utilisé le test de Conners, alors que Dépatie (2002) et Sherr (2002) ont employé le test d'attention de paires identiques. De plus, l'administration par spray présente certains inconvénients, tels que des irritations nasales et la délivrance d'une plus faible quantité de nicotine, ce qui peut expliquer la discordance des résultats des études de Dépatie (2002) et de Sherr (2002), malgré l'utilisation du même test. Contrairement à l'étude de Dépatie (2002), les sujets contrôles sont non fumeurs dans l'étude de Levin (1998a). Dépatie suggère que dans son étude les patchs ne sont pas suffisamment dosés en nicotine pour des contrôles fumeurs.

L'effet correcteur de la nicotine a également été observé dans le test de la poursuite oculaire (Olinicy et coll., 1996). Dépatie et coll. (2002) ont montré que la nicotine administrée par des patchs améliore les antisaccades et la poursuite oculaire à la fois chez les sujets schizophrènes et contrôles (Dépatie et coll., 2002). Une autre étude a mis en évidence l'effet bénéfique de la nicotine administrée par spray chez le sujet schizophrène seulement (Sherr et

coll., 2002). La nicotine améliore l'accélération des yeux lors de l'initiation de la poursuite et le gain de la poursuite lors de la phase de maintenance chez le schizophrène (fumeur ou non) (Sherr et coll., 2002). En revanche, elle ne modifie pas le pic de poursuite prédictive (Sherr et coll., 2002). L'amélioration de la poursuite induite par la nicotine lors de la phase d'initiation peut s'expliquer par un meilleur traitement de l'information des mouvements rétiniens ou de l'intégration des informations sensorielles dans la commande motrice (Sherr et coll., 2002). D'autres travaux ont montré que la nicotine administrée par spray n'exerce aucun effet sur les mouvements oculaires (Smith et coll., 2002). Smith et coll. (2002) associent l'absence d'activité à la faible dose de nicotine délivrée par le spray. Les résultats contradictoires de ces études peuvent également s'expliquer par des méthodologies différentes. Néanmoins, les avantages du spray sont la rapidité de la libération du principe actif et un effet plus robuste (Thaker et coll., 1991 ; Sherr et coll., 2002). Par ailleurs, la nicotine provoque également la disparition des saccades anticipatoires lors de la poursuite oculaire (Ross et coll., 1998a ; 1998b).

L'attention visuelle joue un rôle important dans les processus d'information des mouvements (Tootell et coll., 1995). Toutefois, d'après Sherr et coll. (2002) les effets de la nicotine observés chez les schizophrènes ne proviennent pas d'une amélioration de l'attention. Le bénéfice dans l'initiation est probablement secondaire à une amélioration de l'anticipation et de la poursuite d'initiation prédictive (Barnes et coll., 2000). Mais d'après Sherr (2002) cette hypothèse n'est pas envisageable dans son étude car il n'a pas observé de bénéfices dans le pic de la poursuite prédictive.

Les effets de la nicotine sur les effets cognitifs reflètent non seulement l'activité des neurones cholinergiques mais également l'action d'autres NTs, qui interagissent avec le système cholinergique. La nicotine pourrait améliorer les performances d'antisaccades et de poursuite oculaire via une action indirecte sur la libération de GABA. Les récepteurs nicotiques sont présents dans le colliculus supérieur, une structure importante dans l'attention et les mouvements des yeux (Dépatie et coll., 2002). On peut penser qu'à de faibles doses, la nicotine améliore les antisaccades et les performances de poursuite en augmentant l'inhibition dans le colliculus supérieur, diminuant ainsi les erreurs d'antisaccades et les saccades lors de la poursuite. Par ailleurs, la nicotine stimule la libération de DA. Or, le système dopaminergique perturbé chez le schizophrène joue un rôle dans l'attention (Coull, 1998) et les mouvements des yeux (Straube et coll., 1998). Les récepteurs nicotiques sont présents sur les neurones dopaminergiques du VTA, qui se projettent dans la SN, le noyau caudé et le putamen, des structures primordiales dans les mouvements oculaires (Hikosaka et

Wurtz, 1983 ; Hikosaka et coll., 1989 ; Tian et Lynch, 1997). Une diminution de l'activité dans les champs oculaires est corrélée à une poursuite anormale chez le schizophrène (Ross et coll., 1995). Il est possible que les effets de la nicotine sur les mouvements des yeux et sur l'attention proviennent d'une action indirecte sur le système mésocortical dopaminergique, particulièrement dans les structures de l'attention et de la motricité oculaire dans le cortex frontal. Les effets de la nicotine sur l'amplitude des saccades peuvent être régulés par le système dopaminergique nigrostriatal. Au contraire l'amplitude des saccades diminue après une déplétion dopaminergique (Kori et coll., 1995). Dépatie et coll. (2002) suggèrent un mécanisme commun pour l'attention et la poursuite.

La nicotine antagonise les troubles observés chez le schizophrène dans le test des PEs précoces. Contrairement à la nicotine, les NLPs typiques ne restaurent pas le filtrage sensoriel des schizophrènes (Freedman et coll., 1983 ; Adler et coll., 1990). Les mécanismes neurobiologiques impliqués dans le filtrage sensoriel auditif s'avèrent donc indépendants du système dopaminergique (Freedman et coll., 1983 ; Adler et coll., 1990). Cependant, Erwin et coll. (1994) ont remarqué que l'absence de suppression de l'onde P50 est liée à l'historique de l'exposition aux NLPs.

Adler et coll. (1992) ont étudié l'effet de chewing-gums à la nicotine chez des schizophrènes dans le test de l'onde P50. Seuls les chewing-gums « fortement » dosés en nicotine (6 mg versus 2 mg) restaurent l'inhibition de l'onde P50. De plus, l'administration concomitante de mécamylamine, un antagoniste des récepteurs de haute affinité, et de nicotine à forte dose n'affecte pas le filtrage sensoriel auditif (Freedman et coll., 1994). Ces différentes observations indiquent que seuls les récepteurs nicotiques de basse affinité sont impliqués dans ce processus inhibiteur. L'effet de la nicotine est toutefois transitoire. Adler (1998) a proposé deux mécanismes pour expliquer cet effet transitoire, d'une part une désensibilisation des récepteurs nicotiques et d'autre part un métabolisme rapide.

Griffith et coll. (1998) ont étudié l'influence d'une courte période de sommeil sur le filtrage sensoriel auditif de sujets schizophrènes. Normalement pendant le sommeil les récepteurs se resensibilisent car la neurotransmission cholinergique cesse temporairement (Griffith et coll., 1993 ; Griffith et Freedman, 1995 ; Adler et coll., 1998). Le premier jour les sujets schizophrènes reçoivent un patch de 14 mg/24h et le second jour un patch placebo. Griffith et coll. (1993 ; 1998) et Griffith et Freedman (1995) ont mis en évidence la restauration de l'inhibition de l'onde P50 chez des sujets schizophrènes, juste après une courte

période de sommeil de quelques minutes. Néanmoins, cet effet disparaît en quelques minutes. La nicotine administrée par patchs s'oppose à la restauration du filtrage sensoriel juste après une courte période de sommeil. Ces résultats suggèrent d'une part, que les récepteurs nicotiques désensibilisés se resensibilisent pendant le sommeil et d'autre part que l'apport de nicotine par les patchs maintient la stimulation des récepteurs et les empêche ainsi de se resensibiliser chez les schizophrènes. Chez un individu sain, il n'y a pas de resensibilisation pendant le sommeil (Griffith et coll., 1993). Parallèlement, la nicotine n'induit pas de modification de l'amplitude de l'onde P50 (Adler et coll., 1993). Ces résultats montrent que l'altération des fonctions des sous-unités α_7 constitue probablement un trait pathologique dans la schizophrénie. Ceci est conforté par les observations *postmortem* d'une diminution de l'expression cérébrale des sous-unités α_7 et par les résultats de travaux génétiques. Une augmentation de la désensibilisation peut être liée à une diminution de l'expression des récepteurs. A l'état physiologique, lorsque les récepteurs sont exprimés de façon normale, il existe toujours un nombre suffisant de récepteurs prêts à être activés, malgré la désensibilisation d'un grand nombre de récepteurs. Cependant, lorsque la densité des récepteurs décroît, le nombre de récepteurs sensibles est insuffisant. L'étude de Karson et coll. (1993) a révélé une innervation normale de l'hippocampe du schizophrène et suggère, par conséquent, que le déficit de filtrage sensoriel serait plutôt lié au taux de récepteurs. Si la resensibilisation des récepteurs était un processus physiopathologique, alors ce processus pourrait affecter la réponse à l'Ach endogène.

La nicotine administrée par d'autres voies que le tabac, comme les patchs transdermiques améliore et semble être un bon palliatif à différents symptômes de la schizophrénie. Les récepteurs nicotiques semblent jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie, notamment dans les troubles de l'attention, du filtrage sensoriel, des mouvements oculaires et plus généralement dans les troubles cognitivo-sensitifs et mnésiques. Cette participation s'explique par la localisation des récepteurs nicotiques dans différentes régions cérébrales connues pour jouer un rôle primordial dans les processus mnésiques et cognitivo-sensitifs. Malgré le rôle indéniable des récepteurs nicotiques dans les troubles de la maladie et la mise en évidence de la participation des sous-unités α_7 dans le filtrage sensoriel auditif, on ne sait toujours pas si les troubles de l'attention et de la poursuite sont liés à la sous-unité α_7 ou à un autre sous-type de récepteur nicotinique.

b- Chez l'animal

Chez les rongeurs (rats et souris), deux ondes N40 et P20 ont été détectées lors de l'administration d'une paire de stimuli auditifs (Bickford-Wimer et coll., 1990). L'enregistrement de ces potentiels évoqués est réalisé grâce à des électrodes placées à l'aide d'un appareil de stéréotaxie dans les couches pyramidales de la région CA3 de l'hippocampe. L'onde N40 est le potentiel évoqué auditif identifié comme étant le potentiel négatif maximal survenant entre 20 et 60 ms après le stimulus auditif. L'onde P20 est un potentiel évoqué auditif positif qui précède directement l'onde N40. Chez des rats normaux anesthésiés, Bickford-Wimer (1990) a montré que la région CA3 de l'hippocampe est impliquée dans le filtrage des PEs auditifs. L'étude des ondes P20 et N40 de l'hippocampe de rongeurs constitue par conséquent un bon modèle neurobiologique et pharmacologique animal du processus de l'inhibition de l'onde P50 chez l'Homme (Bickford-Wimer et coll., 1990). La lésion de la fimbria (ou du fornix) altère les neurones présynaptiques cholinergiques de cette région, provoquant une déplétion supérieure à 90% de l'acétylcholine estérase dans l'hippocampe (Stevens et Wear, 1997). La fimbria est la voie efférente de l'hippocampe. Le fornix ou trigone est une commissure en forme de voûte triangulaire. Ses bords latéraux reposent sur la face supérieure des deux thalamus. Il contourne le thalamus et arrive dans l'hippocampe ventral. A ce niveau, il prend le nom de fimbria. Une telle lésion altère les fonctions neurophysiologiques des neurones de l'hippocampe impliqués dans la réponse aux stimuli répétés (Vinogradova, 1975) ce qui suggère l'implication des récepteurs nicotiques dans le filtrage sensoriel non seulement chez l'Homme mais également chez les rongeurs. La lésion de la fimbria représente donc un bon modèle d'étude des troubles de l'inhibition, similaires à ceux observés chez le sujet schizophrène dans le test des PEs précoces.

D'autres modèles animaux pharmacologiques permettent l'étude du filtrage sensoriel. Les rats sevrés isolés socialement sont caractérisés par des déficits de l'inhibition similaires à ceux observés chez le schizophrène (Freedman et coll., 1987a ; Stevens et coll., 1997). Les rats traités par l'amphétamine présentent des troubles du filtrage sensoriel similaires à ceux d'un schizophrène (Stevens et coll., 1995). En effet, l'amphétamine produit des PEs d'amplitude identique au 1^{er} stimulus. De plus, la cocaïne administrée de façon chronique à des souris entraîne une diminution de l'inhibition de la réponse à des stimuli auditifs répétés via l'hippocampe. La cocaïne augmente la neurotransmission noradrénergique et dopaminergique (Reith et coll., 1997). Or, l'augmentation de la neurotransmission de la NA

ou de la DA provoque une perte de l'inhibition des ondes P20-N40 chez le Rat (Bickford-Wimer et coll., 1990 ; Stevens et coll., 1991). De même, l'injection intracérébroventriculaire d'acide kainique détruit préférentiellement les neurones pyramidaux de l'hippocampe dans la région CA3 de l'hippocampe (Lancaster et Wheal, 1982 ; Cornish et Wheal, 1989) ce qui se traduit par une perte de l'inhibition de l'onde N40.

L'administration de nicotine restaure de façon transitoire le filtrage sensoriel dans les différents modèles animaux (Bickford et Wear, 1995 ; Stevens et coll., 1999). En revanche, comme chez l'Homme, l'halopéridol n'exerce aucun effet (Stevens et coll., 1997). Chez des rats sevrés et vivant seuls, la nicotine s'oppose aux déficits d'inhibition pendant 1 heure (Stevens et coll., 1997). Au contraire, l' α -BGT et la MLA, deux antagonistes de la sous-unité α_7 provoquent une perte de l'inhibition de l'onde N40 dans l'aire CA3 de l'hippocampe de rats normaux (Luntz-Leybman et coll., 1992 ; Rollins et coll., 1993 ; Leonard et coll., 1996 ; 1998a ; 1998b). L'administration intracérébroventriculaire d'oligonucléotides antisens du site promoteur de l'ARNm de la sous-unité α_7 de rat induit une diminution de 40% de la liaison de l' α -bungarotoxine et parallèlement, une perte de la réponse aux stimuli auditifs, ce qui suggère qu'une diminution de l'ordre de 40% de l'expression des récepteurs α_7 est suffisante pour bloquer les mécanismes de filtrage sensoriel (Rollins et coll., 1993 ; Leonard et coll., 1996). De plus, l'ABT-418 restaure l'inhibition des ondes N40-P20 chez des rats ayant subi une lésion de la fimbria (Stevens et Wear, 1997). En revanche, les molécules spécifiques des récepteurs de haute affinité ou des récepteurs muscariniques se sont révélées inactives (Stevens et Wear, 1997). Par ailleurs, Freedman (1993) a montré que l' α -BGT se lie aux interneurones GABAergiques de l'hippocampe de Rat. Ces interneurones hippocampaux reçoivent l'innervation du septum, principale source d'acétylcholine pour activer les récepteurs α_7 . Les différentes études réalisées chez le Rat rejoignent les observations faites chez l'Homme. Le filtrage sensoriel implique les récepteurs nicotiques et plus particulièrement les récepteurs α_7 . Des résultats similaires ont également été mis en évidence chez la Souris.

L'étude de 9 souches de souris consanguines a révélé l'existence d'une corrélation entre l'inhibition des ondes P20-N40 et l'expression de la sous-unité α_7 dans l'hippocampe (Stevens et coll., 1996). La souche de souris DBA/2 Ibg présente un déficit naturel de filtrage sensoriel similaire à celui observé chez le sujet schizophrène (Stevens et coll., 1996), lié à la

diminution du nombre de récepteurs α_7 dans leur hippocampe (Miner et coll., 1986 ; Marks et coll., 1989). Le filtrage sensoriel est restauré par la nicotine, le GTS-21, un agoniste nicotinique spécifique des récepteurs α_7 et l'ABT-418 (Stevens et Wear, 1997 ; Stevens et coll., 1998 ; Simosky et coll., 2001). La restauration du mécanisme inhibiteur induite par le GTS-21 a également été mise en évidence chez des souris C3H, qui ont reçu un traitement de cocaïne, administrée de façon chronique (Stevens et coll., 1999). Par ailleurs, la co-administration d' α -BGT et d'ABT 418 à des souris DBA/2 bloque l'amélioration de la réponse (Stevens et Wear, 1997). En revanche, la mécamylamine n'antagonise pas l'effet de l'ABT 418 (Stevens et Wear, 1997). De même, l'effet de la nicotine et du GTS-21 est bloqué par la co-administration d' α -BGT (Simosky et coll., 2001). Au contraire, la mécamylamine ne modifie pas les effets de la nicotine ou du GTS-21 (Simosky et coll., 2001). La stimulation sélective des récepteurs composés par la sous-unité α_7 restaure donc les déficits de filtrage sensoriel auditif, et ce, probablement en augmentant l'inhibition via les interneurons, en réponse aux stimuli répétés des cellules pyramidales de l'hippocampe (Frazier et coll., 1998). Contrairement à la nicotine, le GTS-21 n'entraîne pas de désensibilisation des récepteurs nicotiques après une première injection (Stevens et coll., 1998 ; Simosky et coll., 2001). En effet, lors de la seconde injection de GTS-21 à des souris DBA/2, l'inhibition sensorielle est équivalente en durée et en magnitude à la première, ce qui suggère l'absence de désensibilisation des récepteurs nicotiques (Stevens et coll., 1998), permettant ainsi aux récepteurs d'être à nouveau activés, lors d'une deuxième injection de GTS-21. Les injections séquentielles de nicotine ne produisent pas d'inhibitions normales répétées (Stevens et Wear, 1997). L'exposition chronique par injection continue ou par injection intermittente paraît influencer les adaptations des réponses comportementales et neuronales à la nicotine (Benwell et coll., 1995). Contrairement à la nicotine, le GTS-21 est métabolisé rapidement dans les tissus cérébraux. Par ailleurs, le GTS-21 et l'un de ses métabolites semblent agir à de fortes concentrations, comme des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (Machu et coll., 2001). Or l'inhibition de ces récepteurs induit une augmentation du taux d'Ach corticale chez le Rat (Barnes et coll., 1989). Du fait que le GTS-21 est un agoniste partiel, il peut protéger certains récepteurs de la désensibilisation et donc les rendre sensibles à une activation (Stevens et coll., 1998).

L'effet de la sous-unité α_7 dans le filtrage sensoriel semble lié à la production d'oxyde nitrique (NO). En effet, le blocage de l'activité de l'oxyde nitrique synthétase (NOS) par le L-NAME (N^o-nitro-L-arginine methyl ester), administré en intracérébroventriculaire entraîne

une perte de l'inhibition sensorielle chez des rats « normaux » et s'oppose à la restauration de cette inhibition par la nicotine chez des rats ayant subi une lésion de la fimbria (Adams et Stevens, 1998). L'étude d'Adams et Stevens (1998) suggère que la libération de NO joue un rôle important dans les effets de la nicotine exogène ou de l'Ach endogène, notamment dans le filtrage sensoriel et ceci via les récepteurs α_7 de l'hippocampe de Rat. La perte d'inhibition sensorielle serait due spécifiquement à un déficit de NO dans l'hippocampe. Cette hypothèse est confortée d'une part, par l'observation de la co-localisation de la NOS et de l' α -BGT dans les aires CA3 et CA1 de l'hippocampe (Adams et Freedman, 1997) et d'autre part, par la mise en évidence dans les tissus *postmortem* de schizophrènes d'une réduction de la liaison de l' α -BGT et du marqueur de la NOS (le NADPH-diaphorase) (Akbarian et coll., 1993). De plus, le NO provoque la libération de NTs, tel que le GABA (Segovia et coll., 1994), connu pour intervenir dans les mécanismes inhibiteurs (Isacson et coll., 1993). Par ailleurs, contrairement à ce que l'on pourrait penser, les effets de la nicotine sont persistants (Adler et coll., 1993). La nicotine induit une désensibilisation rapide des récepteurs nicotiques. Elle exerce parallèlement un effet prolongé sur les processus de filtrage sensoriel qui peut s'expliquer non seulement par la libération de NTs induite par la nicotine, mais également par la lente dégradation du NO.

L'injection de nicotine dans le colliculus supérieur entraîne une augmentation de la fréquence de saccades de courte durée chez les primates (Aizawa et coll., 1999). Ces résultats corroborent ceux trouvés chez l'Homme et montrent que les récepteurs nicotiques sont impliqués dans les mouvements oculaires, perturbés chez le schizophrène.

C- Implication génétique des récepteurs nicotiques

De nombreuses régions de linkage génétique à la schizophrénie ont été découvertes (Pulver et coll., 1994 ; Straub et coll., 1996 ; Cao et coll., 1997 ; Blouin et coll., 1998 ; Faraone et coll., 1998 ; Brzustowicz et coll., 2000 ; Riley et coll., 2000 ; Baron et coll., 2001 ; Gejman et coll., 2001), mais la plupart d'entre elles ont seulement été mises en évidence chez quelques familles de schizophrènes.

Les endophénotypes les plus couramment étudiés dans les analyses de linkage génétique à la schizophrénie sont la sensibilité auditive, notamment l'étude de l'onde P50 (Baker et coll., 1987 ; Freedman et coll., 1987b ; Freedman et coll., 1991) et le test de la poursuite oculaire (Holltzman, 1983 ; Clementz et Sweeney, 1990). Ces deux tests présentent des points communs : Ils sont caractérisés par un aspect génétique autosomal dominant (Ross et coll., 1998a), ils conceptualisent des phénomènes de déficit d'inhibition et les troubles observés dans ces tests sont normalisés par de fortes doses de nicotine (Olinic et coll., 1998). Les déficits cognitivo-sensoriels survenant dans le test des potentiels évoqués sont présents chez 80% des schizophrènes et chez 50% des membres, non malades, du premier degré (Waldo et coll., 1991), suggérant que ces déficits prédisposent à la maladie (Waldo et coll., 2000). Lorsque l'on étudie plus précisément l'historique familiale, ce déficit est plus commun chez les parents supposés porter le risque génétique (Waldo et coll., 1995).

Une première étude de linkage génétique a révélé l'existence d'un lien entre le déficit d'inhibition de l'onde P50 et le *locus* 15q14 (Coon et coll., 1993). Or cette aire s'avère être le locus du gène codant pour la sous-unité α_7 des récepteurs nicotiques (Chini et coll., 1994). Une autre étude a suggéré l'implication du gène de la sous-unité α_2 (8p21-22) dans la pathogénie de la schizophrénie (Gurling et coll., 2001). Cependant, Blaveri et coll. (2001) n'ont pas mis en évidence de lien entre les marqueurs D85131 et D85131p, localisés sur le locus du gène de la sous-unité α_2 et la schizophrénie.

Malgré, l'existence de nombreux sites chromosomiques, apparemment liés à la schizophrénie, le gène de la sous-unité α_7 (15q13-q14), fréquemment associé aux troubles cognitivo-sensitifs de la maladie paraît être un gène candidat dans la physio-pathologie de la schizophrénie (Kaufman et coll., 1998 ; Leonard et coll., 1998a ; Riley et coll., 2000 ; Stassen et coll., 2000 ; Stöber et coll., 2000). Et seules, quelques rares études n'ont pas retrouvé de

liens (Tsuang et coll., 2001). L'étude de mutations du gène α_7 est complexe car d'une part, les exons 5-10 du gène sont dupliqués, ce qui donne naissance à 5 nouveaux exons en amont (D'-D-C-B-A) et, d'autre part, ces exons dupliqués (dup CHRNA7) sont exprimés dans le cerveau et les tissus périphériques de l'homme (Gault et coll., 1998). De plus, chez certains schizophrènes, le dup CHRNA7 n'a pas été retrouvé (Gault et coll., 1998 ; Leonard et coll., 2002).

Différents marqueurs polymorphiques sont employés afin de « screener » le gène et de détecter d'éventuelles anomalies chez les sujets schizophrènes et les membres de leur famille.

Le D15S1360 est un marqueur polymorphique (de dinucléotides répétés) de l'intron 2 du gène α_7 (Freedman et coll., 1997). Ce polymorphisme a été retrouvé chez des familles de schizophrènes (Leonard et coll., 1998b) et semble être associé aux déficits sensoriels de la schizophrénie (Freedman et coll., 1997 ; Leonard et coll., 1998b ; Freedman et coll., 2001). L'étude de Leonard et coll. (1998b) a montré que les descendants de sujets schizophrènes présentant une perte de l'inhibition de l'onde P50, portent les allèles du marqueur DS15S1360. Dans une famille de schizophrènes d'Arizona, il a été mis en évidence la transmission paternelle de l'anomalie D15S1360 (Xu et coll., 2001). Cette étude a montré l'existence d'un autre polymorphisme chez les membres de ces familles schizophrènes, grâce au marqueur L76630. L'anomalie est dans ce cas transmise par la mère. Le marqueur L76630 se lie dans la région dupliquée à 3 Kb du dernier exon du gène α_7 . La fonction des deux copies de L76630 est inconnue.

D'autres travaux ont révélé grâce au marqueur D15S165, un polymorphisme chez des sujets schizophrènes, présent dans une séquence située à 1 mégabase (Mb) du gène de la sous-unité α_7 (Freedman et coll., 2001). Cette anomalie n'est pas transmise par les parents (Xu et coll., 2001). Un autre linkage génétique a été mis en évidence à 1 cM du gène 15q13-q14 de la sous-unité α_7 (Freedman et coll., 2001). De plus, le génotypage d'une famille de schizophrènes catatoniques a détecté, grâce au marqueur D15S144, un polymorphisme localisé au niveau télomérique du gène α_7 (Meyer et coll., 2002). Cette anomalie génétique semble être impliquée dans la pathogénèse de la schizophrénie.

Par ailleurs, une délétion de 2 bp (- 2-bp) a été mise en évidence dans le gène CHRNA7 (Gault et coll., 1998). Cette délétion, qui introduit un codon stop dans l'exon 6 du gène, génère une sous-unité α_7 non fonctionnelle. L'étude de Lai et coll. (2001) n'a pas révélé

de lien entre cette délétion et la pathogénie de la schizophrénie. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que cette délétion n'est présente que dans l'exon 6 dupliqué. Cependant, d'après une étude récente, la délétion -2 bp semble être un facteur de risque pour le déficit d'inhibition de l'onde P50, et ce risque semble être plus élevé chez les sujets contrôles, porteurs de l'anomalie (Raux et coll., 2002).

Le screening récent de la région promotrice du gène de la sous-unité α_7 chez un grand nombre de sujets contrôles et schizophrènes a mis en évidence de nombreux polymorphismes dans ces deux populations (Leonard et coll., 2002). Cette étude révèle la prédominance du variant -86C→T. Dans cette étude, 28% des sujets contrôles possèdent des polymorphismes dans la région promotrice de leur gène α_7 . Certains polymorphismes sont plus souvent rencontrés chez les sujets schizophrènes : -86C→T, -92 G→A, -143 G→A, 178-G, -180 G→C, -191 G→A, -194 G→C et -241 A→G. Des polymorphismes doubles ont également été observés. Les variants -86C→T, -92 G→A, -143 G→A, 178-G et -241 A→G sont associés à une diminution de la transcription du gène. Le variant -194 G→C introduit un nouveau site sp-1 (boîte G/C) dans la région promotrice du gène. Par ailleurs, les polymorphismes, observés chez les schizophrènes et les sujets sains dans cette étude, sont associés à une baisse de l'inhibition de l'onde P50.

Le gène de la sous-unité α_7 semble donc être impliqué dans les troubles cognitivo-sensitifs de la schizophrénie. Cependant, 50% des membres de la famille d'un sujet schizophrène, non malades, portent des anomalies génétiques, ce qui suggère l'implication d'autres facteurs. Par ailleurs, certains variants de gènes pourraient exercer un rôle bénéfique et compenser les troubles induits par d'autres variants (Leonard et coll., 2002). Certaines études suggèrent que les troubles de la schizophrénie sont corrélés à une diminution de l'expression des récepteurs. Chez la souris, une mutation L247T provoque une diminution de l'expression de l'ARNm de la sous-unité α_7 et des protéines (Broide et coll., in press).

D- Hypothèses physiopathologiques impliquant les récepteurs nicotiques : Théorie des interneurones

Diverses études ont mis en évidence une diminution, d'une part du nombre et de la fonction des interneurones inhibiteurs GABAergiques dans l'hippocampe et, d'autre part, de l'expression des récepteurs α_7 , récepteurs associés à ces interneurones (Benes et coll., 1998 ; Freedman et coll., 2000). L'hypofonctionnement des neurones GABAergiques a également été observé dans d'autres aires cérébrales chez le schizophrène (Benes et coll., 1992). Ces résultats suggèrent soit que les neurones sont absents dans certaines zones, soit qu'ils sont présents mais qu'ils n'expriment pas, dans ce cas, l'ARNm de l'enzyme décarboxylase de l'acide glutamique, une enzyme de biosynthèse du GABA (Akbarian et coll., 1995). De nombreuses études de co-localisation, d'analyse de tissus *postmortem* réalisées chez l'Homme révèlent une diminution de l'expression de l'ensemble des marqueurs co-localisés dans les interneurones inhibiteurs, témoins de l'activité des interneurones (Freedman et coll., 2000). En effet, dans l'hippocampe, l'expression de la somatostatine, cholécystokinine (Ferrier et coll., 1983 ; Roberts et coll., 1983 ; Gabriel et coll., 1996), synapsine I (Browning et coll., 1993) est diminuée. La liaison du marqueur des sites de liaison au GABA (acide nipecotique) et l'immunoréactivité de l'acide glutamique décarboxylase est abaissée (Reynolds et coll., 1990 ; Benes et coll., 1996). Par ailleurs, l'étude d'Akbarian et coll. (1993) a identifié une population d'interneurones, révélés par la NOS, qui ne migre pas hors des sous-couches corticales chez le sujet schizophrène. Par conséquent, ces neurones n'atteignent pas l'hippocampe en nombre normal (Akbarian et coll., 1993).

Les résultats de ces différents travaux ont conduit Freedman (2000) à formuler des hypothèses physiopathologiques de la schizophrénie impliquant directement ou indirectement les récepteurs nicotiques composés de la sous-unité α_7 et les interneurones GABAergiques. Freedman parle alors de physiopathologie interneuronale.

La première hypothèse explique la physiopathologie de la schizophrénie par l'absence de migration des interneurones dans l'hippocampe lors du développement cérébral. Les récepteurs α_7 sont exprimés dans l'hippocampe de l'Homme au moment où les neuroblastes sont formés (Agulhon et coll., 1999). Le récepteur α_7 admet du calcium, indispensable à la

migration neuronale (Komuro et Rakic, 1996). Si les neurones ne migrent pas, ils ne se développent pas. La diminution de l'expression des marqueurs qui caractérisent les interneurons (synapsin I, NOS, neuropeptides) appuie cette hypothèse neurodéveloppementale. Hellstöm-Lindahl et coll. (1998) ont suggéré que l'absence de migration des interneurons s'explique par la présence de récepteurs α_7 anormaux. D'autres travaux suggèrent l'implication des récepteurs α_7 dans une étape plus tardive du développement, comme la synaptogénèse (Hunt et Schmidt, 1979). En effet, un taux élevé de liaison de l' α -BGT précédant l'innervation de l'hippocampe par les afférences, telles que les afférences cholinergiques provenant des noyaux du septum a été décrit (Hunt and Schmidt, 1979). De même, un fort taux de liaison de l' α -BGT a été détecté dans le cortex sensoriel précédant le développement des synapses thalamo-corticales (Fuchs, 1989).

Une seconde hypothèse explique la physiopathologie de la schizophrénie par l'existence d'interneurones dormants. Les neurones auraient correctement migré et formé des synapses, mais ils ne seraient pas activés de façon adéquate par les voies afférentes. L'expression de la choline acétyltransférase, un marqueur des terminaisons cholinergiques présynaptiques est normale dans le cerveau du sujet schizophrène, ce qui signifie que les neurones reçoivent une quantité normale d'acétylcholine (Haroutunian et coll., 1994). Cependant, si les récepteurs α_7 ne sont pas exprimés de façon normale, les neurones ne devraient pas être activés par l'Ach pour exercer leur rôle inhibiteur dans l'hippocampe. Le caractère transitoire de l'amélioration de certains symptômes de la maladie induite par la nicotine, telle que l'inhibition de l'onde P50, conforte l'hypothèse des neurones dormants. De plus, des doses pharmacologiques de nicotine, apportées par le tabac, semblent entraîner une activité, qui n'est pas obtenue avec l'acétylcholine endogène (Olincy et coll., 1997).

Une troisième hypothèse suggère que les neurones ne se sont pas formés ou sont morts lors du stade neuroblaste chez le schizophrène, ce qui expliquerait certains troubles de la maladie. Les neuroblastes se seraient formés correctement, puis mourraient prématurément par apoptose, induite par l'entrée de calcium à l'intérieur des neuroblastes via les canaux des récepteurs α_7 (Berger et coll., 1998). Orr-Utreger et coll. (2000) ont suggéré que cette apoptose prématurée est la conséquence d'une mutation du récepteur α_7 , responsable de l'ouverture prolongée du canal calcique. La diminution de l'expression des récepteurs α_7 serait secondaire à la disparition des neurones. A l'heure actuelle, ces mutations n'ont pas été retrouvées chez le sujet schizophrène, mais elles sont toujours à l'étude. En revanche, chez l'animal une mutation de la sous-unité α_7 déclenche l'apoptose (Broide et coll., in press).

Freedman (2000) suggère que la pathologie interneuronale hippocampale est la voie finale commune à plusieurs types de pathophysiologies associées aux psychoses. La pathologie interneuronale n'est pas limitée à l'hippocampe du schizophrène. Des perturbations des interneurons du cortex cérébral ont été mises en évidence (Woo et coll., 1997 ; 1998). D'autres anomalies développementales affectant les aires corticales, sous-corticales et le tronc cérébral ont été observées (Selemon et coll., 1995 ; 1998 ; Karson et coll., 1999).

V. SCHIZOPHRENIE ET TABAC

A- Données épidémiologiques

La plupart des données épidémiologiques proviennent d'études américaines. De nombreux travaux ont révélé une prévalence très élevée du tabagisme chez les schizophrènes (Hughes et coll., 1986 ; De Leon et coll., 1995 ; Lasser et coll., 2000). De Leon (1996a) a observé une prévalence de 68 à 88% chez les sujets ambulatoires et de 81 à 88% chez les patients hospitalisés. La population schizophrène est de loin la plus touchée par le tabagisme. En effet, dans la population générale la prévalence tabagique est de l'ordre de 25 à 30% (Hughes et coll., 1986). Chez les sujets atteints de troubles psychiatriques distincts de la schizophrénie, la prévalence se situe entre 35 et 45% (Hughes et coll., 1986). En France, toutes pathologies mentales confondues, la prévalence atteint 58,9% (Poirier et coll., 2002). Cette forte prévalence dans la population de schizophrènes est cosmopolite, ce qui suggère l'implication de facteurs biologiques. Elle varie néanmoins de 64 à 93% selon les pays (Llerena et coll., 2002).

Tout comme dans la population générale, les hommes schizophrènes fument plus que les femmes schizophrènes (MMWR, 1993 ; Liao et coll., 2002). Beratis et coll. (2001) ont montré que les hommes schizophrènes sont plus touchés par le tabagisme que des sujets contrôles mâles. En revanche, cette étude n'a pas mis en évidence de différences significatives entre les femmes, schizophrènes ou non. Toutefois, d'autres travaux n'ont pas révélé de lien entre le tabagisme et le genre (Hughes et coll., 1986).

Certains ont suggéré que l'institutionnalisation, le faible statut socio-éducatif associés à une symptomatologie sévère contribuent à la prévalence élevée du tabagisme chez le schizophrène (Lohr et Flynn, 1992). Dans la population générale la prévalence tabagique est inversement proportionnelle à l'âge et au statut socio-économique et éducatif (MMWR, 1993). Apparemment cette corrélation persiste chez les schizophrènes (Hughes et coll., 1986 ;

Goff et coll., 1992 ; De Leon et coll., 1995). Toutefois, d'autres études ne retrouvent pas de liens entre les facteurs socio-économiques et la prévalence tabagique chez le schizophrène (De Leon et coll., 2002). Dans l'étude de Hughes (1986), la différence significative observée entre le groupe de schizophrènes et les autres groupes (contrôles et autres groupes de pathologies psychiatriques) est indépendante de l'âge, du statut socio-économique et du statut marital. Par ailleurs, De Leon et coll. (2002) ont étudié la prévalence dans trois populations différentes : des schizophrènes, des sujets atteints de pathologies psychiatriques autres que la schizophrénie et des sujets contrôles. Avant l'âge de 20 ans, ces trois groupes possèdent le même risque de tomber dans le tabagisme. Au-delà, le risque s'accroît significativement chez le schizophrène. Chez 86% des patients schizophrènes, le fait de fumer apparaît avant les premières manifestations de la maladie. Parmi ceux qui fument, l'initiation tabagique s'effectue à $18,7 \pm 4,4$ ans et l'entrée dans la maladie à $24,1 \pm 6,1$ ans (MMWR, 1993 ; Beratis et coll., 2001).

Outre le tabac, les schizophrènes semblent consommer de l'alcool et des drogues de façon abusive et cela plus fréquemment que la population générale (Mc Creadie et Scottish comorbidity study group, 2002). Les patients schizophrènes qui fument possèdent un score de dépendance supérieur aux sujets sains (Sherr et coll., 2002). Cependant d'autres travaux ne rejoignent pas ces observations. Certaines études n'ont pas révélé de scores différents de dépendance entre les schizophrènes et les sujets atteints d'autres troubles psychiatriques (De Leon et coll., 2002). Par ailleurs, Hughes et coll. (1986) ont montré que la consommation de tabac est indépendante de celle de l'alcool. De plus, Leonard et coll. (2000) ont trouvé que les schizophrènes fumeurs consomment moins d'alcool que les sujets atteints d'autres troubles psychiatriques et les contrôles. Cette étude suggère que la consommation de cigarettes possède une étiologie différente de celle de la dépression et des troubles bipolaires. Buckley (1998) a montré que seuls 50% des schizophrènes présentent des troubles induits par l'abus de substances. La consommation excessive de ces produits chez 50% des schizophrènes ne peut expliquer la prévalence du tabagisme de l'ordre de 80 %. Ce comportement addictif peut néanmoins expliquer la consommation très élevée de tabac de certains sujets schizophrènes. La maladie ne contribue pas à l'initiation tabagique, mais elle est probablement impliquée chez les gros fumeurs (>25 cigarettes par jour) (De Leon et coll., 1995). Néanmoins, la fréquence de gros fumeurs est de 40% chez les schizophrènes et de 43% chez des sujets contrôles (Llerena et coll., 2002).

B- Tabac et cognition

1- Symptômes négatifs et positifs

Diverses études ont comparé les symptômes (positifs et négatifs) de schizophrènes fumeurs et non fumeurs. Les résultats sont contradictoires et difficiles à interpréter. Goff et coll. (1992) ont montré que les schizophrènes qui fument ont un score et des sous-scores de symptômes positifs et négatifs plus élevés que chez les sujets non fumeurs. Hamera et coll. (1995) et Dalack et Meador-Woodruff (1996) ont observé que l'abstinence ou la diminution tabagique est associée à l'exacerbation des symptômes. 28 % des schizophrènes avouent fumer pour diminuer les symptômes associés à leur maladie (Dalack et coll., 1998). Un lien a été établi entre le tabagisme et le diagnostic de schizophrénie paranoïde (Combs et Advokat, 2000), indifférenciée et résiduelle (Beratis et coll., 2001). En revanche Beratis (2001) n'a pas établi de corrélation significative entre le fait de fumer et les formes catatoniques et désorganisées de la schizophrénie (Beratis et coll., 2001). Il semble donc que la consommation de tabac augmente parallèlement avec les symptômes positifs et diminue lorsque les symptômes négatifs augmentent (Ziedonis et coll., 1994), ce qui suggère que le tabagisme est un marqueur des formes sévères. Au contraire, Patkar et coll. (2002) ont montré que les symptômes positifs ne sont pas associés au tabac. Par ailleurs, des études récentes suggèrent que le fait de fumer diminue les symptômes négatifs (Smith et coll., 2001 ; Liao et coll., 2002 ; Smith et coll., 2002). Néanmoins, les cigarettes placebos dé-nicotinées, étudiées dans les travaux de Smith et coll. (2002), entraînent une amélioration très légère des symptômes négatifs, cependant, la différence n'est pas significative. Chez des sujets parkinsoniens, certains placebos seraient capables d'élever les taux de DA (De la Fuente-Fernandez et coll., 2001). Smith et coll. (2002) suggèrent que le fait de fumer exerce en soi un effet psychologique important sur les symptômes négatifs. Dans cette étude, les cigarettes placebos contiennent encore de la nicotine. L'hypothèse de la nature psychologique des effets de la nicotine est peu vraisemblable.

2- Troubles cognitivo-sensoriels et tabac

De nombreuses études ont montré que le fait de fumer améliore les troubles cognitivo-sensitifs et mnésiques du schizophrène. Avant la première cigarette du matin, le schizophrène présente un déficit de filtrage sensoriel dans le test des PEs précoces. De fortes doses de nicotine administrées via la cigarette restaurent l'inhibition de l'onde P50 (Adler et coll., 1993 ; Adler et coll., 1998). L'amélioration des troubles est toutefois transitoire et disparaît au bout de 30 min. Cette perte d'activité est attribuée soit à une désensibilisation des récepteurs soit à un métabolisme rapide de la nicotine. Des études pharmacologiques ont montré que le développement d'une tolérance rapide aux effets de la nicotine sur les symptômes cognitifs peut être liée à la désensibilisation des récepteurs (Domino et coll., 1998).

Le tabac améliore les performances de la poursuite oculaire douce chez le schizophrène (Olincy et coll., 1998), ceci en stimulant la voie cholinergique du noyau pédonculo-pontin qui innerve le noyau géniculé ventrolatéral (Klein et coll., 1991).

Les schizophrènes présentent des troubles de leur mémoire de travail visuospatiale. La mémoire de travail est perturbée non seulement chez les schizophrènes mais également chez les sujets contrôles fumeurs. Le fait de fumer améliore les performances du schizophrène, mais pas celles des sujets contrôles fumeurs. Contrairement aux sujets schizophrènes, l'arrêt du tabac améliore les performances des sujets contrôles (George et coll., 2002). Silver (2002) a étudié la relation entre le fait de fumer et la rapidité avec laquelle le sujet répond dans un test, chez des schizophrènes. Le schizophrène présente des difficultés à maintenir une vitesse maximale en un temps bref et un temps de réaction plus long (King, 1991). Les fumeurs répondent plus rapidement que les non fumeurs. Dans les différents tests sensitivo-cognitifs, l'abstinence tabagique ne perturbe pas les résultats dans les tests. Les effets observés induits par la nicotine ne sont donc pas imputables aux symptômes de manque.

Différentes études ont montré que les symptômes de la schizophrénie réapparaissent lorsque le sujet diminue sa consommation de tabac (Greeman et coll., 1991 ; Hamera et coll., 1995 ; George et coll., 2002). L'abolition des troubles sensoriels par la nicotine apportée par les cigarettes ou les patchs transdermiques, suggère que la consommation de tabac correspond à une automédication (Adler et coll., 1998 ; Leonard et coll., 2000).

De plus, la nicotine stimule la libération de DA des projections dopaminergiques mésocorticofrontales. Or les symptômes cognitifs, négatifs, l'anhédonie sont liés à une hypoactivité dopaminergique du système mésocortical. Glassman (1993) a suggéré que les schizophrènes fument car la libération de DA dans le système mésocorticolimbique induite par la nicotine peut compenser transitoirement l'état d'hypodopaminergie qui caractérise le schizophrène. De plus, les symptômes positifs semblent découler d'une hyperactivité de la voie mésolimbique dopaminergique. Or, les résultats d'études animales ont montré que l'utilisation chronique de tabac diminue la libération de DA, probablement dû à une désensibilisation des récepteurs nicotiques (Wonnacott, 1990).

C- Neuroleptiques et tabac

Dans la littérature, diverses études suggèrent que le schizophrène fume pour diminuer les effets secondaires des NLPs. En effet, les patients qui fument semblent avoir moins d'effets indésirables pseudo-parkinsoniens induits par les NLPs (Decina et coll., 1990 ; Levin et coll., 1996b). Mc Evoy et coll. (1995b) ont montré que le traitement par l'halopéridol résulte en une augmentation de la consommation de tabac et du taux sanguin de nicotine comparé à des sujets schizophrènes sans médication. Goff (1992) a révélé un score de mouvements anormaux chez les fumeurs plus faible que celui des non fumeurs. Cependant d'autres travaux ont montré que fumer augmente le score des dyskinésies (Dalack et coll., 1999 ; Nilsson et coll., 1997 ; Wirshing et coll., 1989) et des akinésies (Menza et coll., 1991 ; Goff et coll., 1992). Yassa et coll. (1987) ont observé que les dyskinésies (perturbation des mouvements ou de la motilité) tardives sont plus élevées chez les schizophrènes fumeurs que chez les non fumeurs (tous traités par NLPs), ce qui suggère que l'exposition à la nicotine provoque une augmentation des dyskinésies (Wirshing et coll., 1989). D'autres études n'ont pas révélé de différence significative (Menza et coll., 1991). Nilsson (1997) a étudié un grand nombre de sujets mâles âgés et a trouvé que les dyskinésies tardives sont indépendamment associées à l'exposition aux NLPs et aux cigarettes fumées quotidiennement. Une autre étude n'a pas mis en évidence d'augmentation de dyskinésies tardives induites par la nicotine (administrée par spray) (Smith et coll., 2002). De plus, la pathophysiologie des dyskinésies

semblent impliquer une supersensibilité des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. Or la nicotine ne provoque pas de supersensibilité des récepteurs à la DA.

Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer la diminution des effets indésirables. D'une part, la nicotine stimule la libération de DA et d'autre part, elle diminue le taux plasmatique des NLPs via une induction enzymatique (Lohr et Flynn, 1992). Dawe et coll. (1995) ont montré que l'administration de 5 mg d'halopéridol à des fumeurs normaux provoque l'augmentation de la consommation de nicotine par rapport à des fumeurs sans traitement. Ils l'associent à une augmentation de la prise de nicotine afin de compenser la diminution de la neurotransmission dopaminergique induite par le blocage des récepteurs dopaminergiques D₂. Certaines études suggèrent que l'effet bénéfique du tabac est dû à une augmentation du métabolisme des NLPs, plus que d'un effet direct sur les récepteurs nicotiniques (Ereshefsky et coll., 1985 ; Jann et coll., 1986 ; Pontieri et coll., 1996). Le tabac est constitué de diverses substances. Certaines sont des inducteurs enzymatiques, plus particulièrement du cytochrome P450 1A2 et d'autres probablement des enzymes de la glucuronisation jouant un rôle important dans le métabolisme de différents antipsychotiques (De Leon et coll., 2002). Les patients schizophrènes porteurs de l'allèle CYP2D6*3 ou *4 peuvent métaboliser les NLPs par d'autres voies induites par le tabac, ce qui conduit à des dyskinésies tardives plus fréquentes (Ellingrod et coll., 2002).

Mais à l'heure actuelle, l'hypothèse selon laquelle le schizophrène fume pour diminuer les effets secondaires des NLPs est controversée. Silver et coll. (2002) n'ont pas mis en évidence de différence significative des concentrations plasmatiques de rispéridone entre des schizophrènes fumeurs et des non fumeurs. Une étude dans un hôpital psychiatrique à Philadelphie a montré que la schizophrénie est associée à un risque élevé de tabagisme, indépendamment du traitement antipsychotique (De Leon et coll., 1995). De plus, le bupropion, un antagoniste non compétitif des récepteurs nicotiniques et inhibiteur de la recapture de la DA, facilite l'arrêt du tabac (augmentation supérieure que chez des contrôles fumeurs) (Evins et coll., 2001). D'autres études rejoignent ces résultats (De Leon et coll., 1995). Par ailleurs, la proportion d'individus chez lesquels le tabac diminue les effets indésirables est faible (Glynn et Sussman, 1990). Les schizophrènes fument avant l'apparition de la maladie, ce qui renforce l'idée qu'ils ne fument pas pour diminuer les effets indésirables des NLPs. De plus, en général, lorsqu'un individu fume, le psychiatre prescrit une posologie supérieure et donc adaptée (De Leon et coll., 2002). Le fait que les patients fument avant l'apparition de la maladie suggère que la vulnérabilité à la maladie est associée à une vulnérabilité élevée de l'initiation tabagique (De Leon et coll., 1996b).

A l'heure actuelle, l'hypothèse la plus communément retenue serait que le schizophrène fume pour diminuer les symptômes de la maladie et non pas les effets indésirables liés au traitement. Néanmoins, le tabagisme dépend de l'efficacité de l'antipsychotique prescrit sur les symptômes négatifs, positifs et cognitifs. L'étude de Procyshyn et coll. (2002) a montré que le groupe de schizophrène traité par l'association de rispéridone et de clozapine ont un taux de monoxyde de carbone (CO) expiré plus faible que le groupe qui a reçu uniquement de la rispéridone. La clozapine diminue la consommation de tabac, ce qui n'est pas le cas des NLPs typiques (halopéridol, fluphenazine) (George et coll., 1995 ; Mc Evoy et coll., 1995a ; 1995b ; Mc Evoy et coll., 1999 ; George et coll., 2001). De plus, la clozapine restaure l'inhibition de l'onde P50 (Nagamoto et coll., 1996 ; Luntz-Leybman et coll., 1992). D'après diverses études, les effets de la clozapine sur la diminution de consommation de tabac proviennent de ses propriétés pharmacologiques (Mc Evoy et coll., 1994 ; 1995a ; Combs et Advokat, 2000). La clozapine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₂, D₂, D₄ et 5-HT₃ (Brunello et coll., 1995). La clozapine, comme la nicotine augmente la neurotransmission dopaminergique dans les régions du système limbique (Moghaddam et Bunney, 1990). Le blocage des récepteurs 5-HT₃ présents sur les neurones cholinergiques par la clozapine stimule la libération d'Ach, ce qui active les récepteurs nicotiques et augmente par conséquent la réponse sensorielle. (Nagamoto et coll., 1996). Cependant, Harvey et Keefe (2001) ont révélé une activité modeste des NLPs atypiques (la clozapine, rispéridone, olanzapine, quétiapine, zisparidone et aripiprazole), notamment dans les formes sévères de schizophrénies.

D- Liaisons cérébrales et tabac

Chez un individu « normal », la liaison de la nicotine tritiée est supérieure chez celui qui fume (Breese et coll., 1997b ; Benwell et coll., 1988 ; Perry et coll., 1999), notamment dans le striatum (Court et coll., 2000), l'hippocampe, le thalamus et le cortex (Breese et coll., 1997a ; Breese et coll., 2000). La consommation de tabac entraîne donc une augmentation de la densité des récepteurs de haute affinité. Cette élévation est dose-dépendante et réversible. En revanche, chez les sujets schizophrènes aucune modification de la liaison de la nicotine

tritiée et de l'épibatidine tritiée n'a été mise en évidence chez les fumeurs et les non fumeurs, dans le thalamus, l'hippocampe et le noyau caudé, représentatif du striatum (Breese et coll., 2000). Le cortex est la seule région où le taux de liaison de la nicotine et de l'épibatidine diffère significativement entre les populations de fumeurs et de non fumeurs (Breese et coll., 2000). Breese (2000) a montré une liaison significativement plus élevée chez les schizophrènes fumeurs. Dans l'hippocampe et le cortex, le taux de liaison de la [³H]-nicotine est significativement plus faible chez les schizophrènes fumeurs que chez les contrôles fumeurs, malgré une élévation non significative par rapport aux schizophrènes non fumeurs (Breese et coll., 2000). Dans le noyau caudé et le cortex, l'up-régulation des récepteurs de haute affinité est diminuée chez le schizophrène. Or ces deux régions cérébrales sont essentiellement innervées par le système dopaminergique, ce qui suggère que la modulation cholinergique de la neurotransmission dopaminergique est affectée dans la schizophrénie. Une corrélation négative a été établie entre le nombre de récepteurs nicotiques dans le cortex et l'hippocampe et l'âge chez le schizophrène (Breese et coll., 2000). Chez les sujets contrôles une corrélation négative a seulement été mise en évidence dans le cortex. Breese (2000) n'a pas révélé de liaison significativement différente dans le thalamus entre les fumeurs, schizophrènes et contrôles. Dans le thalamus, l'up-régulation de la liaison de la [³H]-nicotine induite par la nicotine (chez l'homme et le rongeur) est généralement inférieure à celle qui survient dans d'autres aires, telles que l'hippocampe, le cortex cérébral et le cervelet, ce qui suggère que le thalamus est réfractaire à l'up-régulation des récepteurs nicotiques. Durany (2000) a également observé une diminution des récepteurs de haute affinité dans le striatum de sujets schizophrènes. Cette diminution est indépendante du traitement antipsychotique (Lee et coll., 2001). Au contraire, Court (2000) a mis en évidence une augmentation de la nicotine tritiée dans le striatum de schizophrènes significativement plus élevée que chez des sujets contrôles. L'écart entre ces deux populations diminue lorsque l'on compare le taux de liaison entre les schizophrènes et des contrôles fumeurs. Mais il reste néanmoins significatif. Court (2000) n'a pas étudié précisément l'historique tabagique des schizophrènes. Mais étant donné que plus de 80% des schizophrènes fument, il suggère que la différence s'explique par la consommation probable très élevée de tabac dans le groupe de schizophrènes de son étude. L'étude de Court (2000) amène à penser qu'une élévation de la liaison de la nicotine par rapport à une population de sujets témoins puisse être un facteur prédictif. Flores et coll. (1992) ont suggéré que le schizophrène fume afin d'augmenter la densité de ses récepteurs $\alpha_4\beta_2$. Les effets de la nicotine décrits chez le schizophrène (Gorell et coll., 1999) pourraient être en partie expliqués par une compensation de la diminution des

récepteurs $\alpha_4\beta_2$ dans le striatum provenant d'une diminution de l'expression des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ ou soit primaire, d'origine génétique ou secondaire à une maladie équivalente à une dégénérescence comme dans la maladie d'Alzheimer (James et Nordberg, 1995).

Les schizophrènes sont donc caractérisés par un défaut à up-réguler les récepteurs de haute affinité dans certaines régions cérébrales. L'augmentation du nombre et la diminution du turnover (taux de renouvellement) de récepteurs nicotiques (Peng et coll., 1994) pourraient s'expliquer par des modifications de conformation du récepteur, consécutives à sa désensibilisation (Vibat et coll., 1995 ; Baenziger et Chew, 1997). L'up-régulation des récepteurs nicotiques ne semble pas être sous le contrôle d'une régulation transcriptionnelle (Marks et coll., 1992). Chez le rongeur, l'augmentation du nombre de récepteurs nicotiques consécutive à une exposition nicotinique chronique, n'est pas due à une augmentation du taux d'ARNm (Marks et coll., 1992). L'augmentation peut être induite par la désensibilisation, liée à la composition en sous-unités, secondaire à des changements structurels du récepteur ou à des modifications induites par les protéines kinases (Peng et coll., 1994 ; Baenziger et Chew, 1997 ; Flores et coll., 1999). On pourrait penser que chez le sujet schizophrène, les récepteurs ne se désensibilisent pas et par conséquent, ne sont pas up-régulés. Mais les données qui montrent l'effet transitoire de la nicotine ne supportent pas cette hypothèse (Adler et coll., 1992 ; 1993). Fumer est une voie d'administration qui délivre une quantité importante de nicotine dans le cerveau et affecte à la fois les récepteurs de basse et de haute affinité (Alkondon et coll., 2000c).

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les résultats des différentes études génétiques, cognitivo-sensorielles et de liaison *postmortem* convergent et permettent de conclure quant à l'implication physiopathologique des récepteurs nicotiques dans la schizophrénie. En effet, les déficits en récepteurs α_7 interviennent dans des aires spécifiques et puissamment impliquées dans les processus cognitifs. Les études menées chez l'animal corroborent les observations réalisées chez l'homme. L'étiologie de certains troubles associés à la schizophrénie peut s'expliquer par une diminution de l'expression des récepteurs α_7 et par un défaut à up-réguler les récepteurs $\alpha_4\beta_2$. Des hypothèses étiologiques neuro-développementales impliquant les récepteurs α_7 ont été émises. Par ailleurs, le système cholinergique interagit avec de nombreuses voies neuronales, également impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie. Puisque la nicotine améliore certains symptômes de la maladie, on peut penser que les perturbations des différents systèmes neuronaux incriminés, découlent en amont d'un dysfonctionnement du système cholinergique. D'après Dalack (1998), le schizophrène fume pour moduler les interactions défectueuses entre les systèmes nicotinique et dopaminergique du VTA et des voies nigrostriatale et mésocorticale.

La compensation physiologique des divers troubles de la maladie induite par la nicotine explique la forte prévalence du tabagisme chez le schizophrène. Fumer semble constituer une automédication chez le schizophrène. Or le tabagisme, responsable d'un taux élevé de mortalité dans les pays développés, représente un des seuls facteurs de risque morbide évitable (Fagerstrom, 2002). L'arrêt du tabac est assez médiocre dans la population de gros fumeurs non schizophrènes et plus faible encore chez ceux qui présentent des troubles psychiatriques, notamment les schizophrènes (Glassman et coll., 1993 ; Covey et coll., 1994). En effet, moins de 10 % des patients schizophrènes cessent de fumer (De Leon et coll., 1996b). Néanmoins une proportion non négligeable de schizophrènes reconnaissent que fumer représente un danger pour leur santé et émettent le souhait d'arrêter le tabac (Addington et coll., 1997 ; Ziedonis et George, 1997). A l'heure actuelle, aucune étude

épidémiologique ne s'est intéressée à la morbidité et à la mortalité liées au tabac chez le schizophrène (Dalack et coll., 1998). Toutefois, des travaux ont révélé une mortalité supérieure chez les schizophrènes par rapport à une population non malade du même âge, probablement imputable au tabagisme (Allebeck et Wistedt, 1986 ; Tabbane et coll., 1993).

Une neurotransmission anormale du système nicotinique peut contribuer à la physiopathologie de la schizophrénie. Les agents qui ont la faculté d'augmenter la neurotransmission nicotinique offrent une perspective thérapeutique intéressante. L'administration d'agonistes nicotiniques pourrait améliorer les symptômes de la maladie sans apporter les effets indésirables et nocifs du tabac. L'étude de Levin et coll. (1996b) suggère que combiner un agoniste nicotinique à l'halopéridol présente un avantage thérapeutique et clinique pour le schizophrène. La désensibilisation des récepteurs peut limiter l'efficacité des agonistes nicotiniques. L'objectif serait de substituer le tabac par un agoniste n'entraînant pas ou peu de désensibilisation.

Une corrélation a été observée entre le taux d'acétylcholine transférase et la sévérité des troubles cognitifs (Karson et coll., 1996 ; Haroutunian et coll., in press). Ceci amène à penser que le traitement par des inhibiteurs de la choline estérase pourrait être un bon moyen pour élever le taux plasmatique d'Ach. Le Donépézil est un inhibiteur de la choline estérase qui possède des avantages par rapport à d'autres molécules de même mécanisme d'action (ex : tacrine). Son administration est plus aisée et elle entraîne moins d'effets indésirables. De plus, sa demi-vie est élevée. Cependant l'étude de Friedman et coll. (2002), qui a étudié l'effet de l'association de la rispéridone et du donépézil n'a pas mis en évidence d'activité bénéfique chez le schizophrène. Le donépézil a néanmoins prouvé son efficacité dans les troubles cognitifs chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (Rogers et coll., 1998). Chez ces patients, des déficits cholinocorticaux ont été établis, ce qui n'est pas le cas des sujets schizophrènes (Haroutunian, in press). L'inefficacité du donépézil chez les schizophrènes peut s'expliquer par le fait qu'il n'est pas spécifique des récepteurs nicotiniques. En effet, il agit également sur les récepteurs muscariniques.

Maelicke (2001) a suggéré l'idée d'utiliser les APLs dans le traitement de la schizophrénie. Les APLs, telle que la galantamine, semblent produire une sensibilisation allostérique meilleure des récepteurs α_7 que des récepteurs $\alpha_4\beta_2$. Les récepteurs α_7 sont essentiellement localisés au niveau présynaptique et impliqués dans la libération de NTs. On peut donc penser que la galantamine est capable de stimuler la libération de ces mêmes NTs. Si la physiopathologie de la schizophrénie est liée aux récepteurs nicotiniques ou à d'autres NTs, la galantamine peut probablement améliorer les troubles. Certaines études anciennes

n'ont pas révélé d'amélioration des troubles par la physostigmine (Modestin et coll., 1973 ; Davis et Berger, 1978). Chez des patients alzheimeriens, la galantamine améliore les symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux (Raskind et coll., 2000 ; Tariot et coll., 2000). Mc Evoy (2002) a étudié l'effet de la galantamine (dose de 1 à 8 mg/kg) chez des patients schizophrènes recevant de la rispéridone. Ces travaux ont montré grâce à divers tests que la galantamine améliore les fonctions cognitives de sujets présentant une schizophrénie réfractaire. Une autre étude s'est intéressée aux éventuels effets bénéfiques de la galantamine chez deux sujets schizophrènes l'un présentant des hallucinations auditives et l'autre une forme de schizophrénie désorganisée (Allen et Mc Evoy, 2002). Après deux jours de traitement par la galantamine (16 mg/jour), le premier est moins agité et devient capable de soutenir une conversation. Le second retrouve des habitudes d'hygiène et soigne son apparence jusqu'ici délaissée.

Les APLs, telle que la galantamine semblent donc améliorer les troubles cognitifs associés à la schizophrénie. Ils pourraient constituer un bon palliatif au tabac et ainsi diminuer la morbidité tout en améliorant les symptômes de la maladie. Néanmoins, seules quelques études ont été réalisées. Cependant, le nombre de schizophrènes inclu est faible et d'autres investigations semblent nécessaires.

VII. BIBLIOGRAPHIE

CIM-10. Troubles mentaux et troubles du comportement. Critères diagnostiques pour la recherche. In : Classification internationale des maladies, Pull CB, OMS Masson, Paris, 1994

DSM-IV-TR. American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision, DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, Washington DC, 2000

MMWR. Cigarette smoking-attributable mortality and years of potential life lost—United States, 1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1993 ; 42 : 645-649

Abdulla FA, Calaminici M, Wonnacott S, Gray JA, Sinden JD, Stephenson JD. Sensitivity of rat frontal cortical neurons to nicotine is increased by chronic administration of nicotine and by lesions of the nucleus basalis magnocellularis: comparison with numbers of [³H]-nicotine binding sites. Synapse, 1995 ; 21 : 281-288

Adams CE, Freedman R. Nicotinic antagonist alpha-bungarotoxin binding to rat hippocampal neurons containing nitric oxide synthase. Brain Res, 1997 ; 776 : 111-116

Adams DJ, Nutter TJ. Calcium permeability and modulation of nicotinic acetylcholine receptor-channels in rat parasympathetic neurons. J Physiol, 1992 ; 86 : 67-76

Adams CE, Stevens KE. Inhibition of nitric oxide synthase disrupts inhibitory gating of auditory responses in rat hippocampus. J Pharmacol Exp Ther, 1998 ; 287 : 760-765

Addington J, El-Guebaly N, Addington D, Hodgins D. Readiness to stop smoking in schizophrenia. Can J Psychiatry, 1997 ; 42 : 49-52

Addy NA, Nakijama A, Levin ED. Nicotinic mechanisms of memory : effects of acute local DHBetaE and MLA infusions in the basolateral amygdala. Cogn Brain Res, 2003 ; 16 : 51-57

Adler LE, Freedman R, Ross RG, Olincy A, Waldo MC. Elementary phenotypes in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. Biol Psychiatry, 1999 ; 46 : 8-18

Adler LE, Gerhardt GA, Franks R, Baker N, Nagamoto H, Drebing C, Freedman R. Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. Psychiatry Res, 1990 ; 31 : 297-309

Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freedman R. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. Biol Psychiatry, 1992 ; 32 : 607-616

Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. Am J Psychiatry, 1993 ; 150 : 1856-1861

Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. Schizophr Bull, 1998 ; 24 : 189-202

- Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1982 ; 17 : 639-654
- Agulhon C, Abitbol M, Bertrand D, Malafosse A. Localization of mRNA for CHRNA7 in human fetal brain. *Neuroreport*, 1999 ; 10 : 2223-2227
- Agulhon C, Charnay Y, Vallet P, Abitbol M, Kobetz A, Bertrand D, Malafosse A. Distribution of mRNA for the alpha4 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor in the human fetal brain. *Brain Res Mol*, 1998 ; 58 : 123-131. Erratum in *Brain Res Mol*, 1999 ; 63 : 384
- Aizawa H, Kobayashi Y, Yamamoto M, Isa T. Injection of nicotine into the superior colliculus facilitates occurrence of express saccades in monkeys. *J Neurophysiol*, 1999 ; 82 : 1642-1646
- Akabas MH, Kaufmann C, Archdeacon P, Karlin A. Identification of acetylcholine receptor channel-lining residues in the entire M2 segment of the alpha subunit. *Neuron*, 1994 ; 13 : 919-927
- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE Jr, Jones EG. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 1995 ; 52 : 258-266
- Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE, Jr Jones EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 1993 ; 50 : 178-187
- Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Schrattenholz A, Maelicke A. Nicotinic acetylcholine receptors on hippocampal neurons : distribution on the neuronal surface and modulation of receptor activity. *J Recept Signal Transduct Res*, 1997 ; 17 : 243-266
- Albuquerque EX, Pereira EF, Braga MF, Alkondon M. Contribution of nicotinic receptors to the function of synapses in the central nervous system : the action of choline as a selective agonist of alpha 7 receptors. *J Physiol*, 1998 ; 92 : 309-316
- Albuquerque EX, Pereira EF, Mike A, Eisenberg HM, Maelicke A, Alkondon M. Neuronal nicotinic receptors in synaptic functions in humans and rats : physiological and clinical relevance. *Behav Brain Res*, 2000 ; 113 : 131-141
- Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*, 1990 ; 5 : 297-306
- Alkondon M, Albuquerque EX. Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. I. Pharmacological and functional evidence for distinct structural subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993 ; 265 : 1455-1473
- Alkondon M, Albuquerque EX. Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. III. Agonist actions of the novel alkaloid epibatidine and analysis of type II current. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995 ; 274 : 771-782
- Alkondon M, Albuquerque EX. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 and alpha4beta2 subtypes differentially control GABAergic input to CA1 neurons in rat hippocampus. *J Neurophysiol*, 2001 ; 86 : 3043-3055

- Alkondon M, Braga MF, Pereira EF, Maelicke A, Albuquerque EX. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors and modulation of gabaergic synaptic transmission in the hippocampus. *Eur J Pharmacol*, 2000b ; 393 : 59-67
- Alkondon M, Pereira EF, Albuquerque EX. Mapping the location of functional nicotinic and gamma-aminobutyric acidA receptors on hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996 ; 279 : 1491-1506
- Alkondon M, Pereira EF, Almeida LE, Randall WR, Albuquerque EX. Nicotine at concentrations found in cigarette smokers activates and desensitizes nicotinic acetylcholinereceptors in CA1 interneurons of rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 2000c ; 39 : 2726-2739
- Alkondon M, Pereira EF, Barbosa CT, Albuquerque EX. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor activation modulates gamma-aminobutyric acid release from CA1 neurons of rat hippocampal slices. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997 ; 283 : 1396-1411
- Alkondon M, Pereira EF, Eisenberg HM, Albuquerque EX. Choline and selective antagonists identify two subtypes of nicotinic acetylcholine receptors that modulate GABA release from CA1 interneurons in rat hippocampal slices. *J Neurosci*, 1999 ; 19 : 2693-2705
- Alkondon M, Reinhardt S, Lobron C, Hermsen B, Maelicke A, Albuquerque EX. Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. II. The rundown and inward rectification of agonist-elicited whole-cell currents and identification of receptor subunits by in situ hybridization. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994 ; 271 : 494-506
- Allebeck P, Wistedt B. Mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1986 ; 43 : 650-653
- Allen TB, McEvoy JP. Galantamine for treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2002 ; 159 : 1244-1245
- Almeida LE, Pereira EF, Alkondon M, Fawcett WP, Randall WR, Albuquerque EX. The opioid antagonist naltrexone inhibits activity and alters expression of alpha7 and alpha4beta2 nicotinic receptors in hippocampal neurons : implications for smoking cessation programs. *Neuropharmacology*, 2000 ; 39 : 2740-2755
- Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC, Coffman JA, Crossett JH. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 1986 ; 43 : 136-144
- Angermeyer MC, Goldstein J, Kuhn L. Gender differences in schizophrenia : rehospitalisation and community survival. *Psychol Med*, 1989 ; 19 : 365-382
- Angrist B, Van Kammen DP. CNS stimulants as tools in the study of schizophrenia. *TINS*, 1984 ; 7 : 388-390
- Aramakis VB, Metherate R. Nicotine selectively enhances NMDA receptor-mediated synaptic transmission during postnatal development in sensory neocortex. *J Neurosci*, 1998 ; 18 : 8485-8495
- Arendash GW, Sengstock GJ, Sanberg PR, Kem WR. Improved learning and memory in aged rats with chronic administration of the nicotinic receptor agonist GTS-21. *Brain Res*, 1995 ; 674 : 252-259
- Arias HR. Localization of agonist and competitive antagonist binding sites on nicotinic acetylcholine receptors. *Neurochem Int*, 2000 ; 36 : 595-645

- Arnold S, Trojanowsky J. Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol*, 1996 ; 92 : 217-231
- Arolt V, Lencer R, Nolte A, Muller-Myhsok B, Purmann S, Schurmann M, Leutelt J, Pinnow M, Schwinger E. Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet*, 1996 ; 67 : 564-579
- Badio B, Padgett WL, Daly JW. Ibogaine: a potent noncompetitive blocker of ganglionic/neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol*, 1997 ; 51 : 1-5
- Baenziger JE, Chew JP. Desensitization of nicotinic acetylcholine receptor mainly involves a structural change in solvent-accessible regions of the polypeptide backbone. *Biochemistry*, 1997 ; 36 : 3617-3624
- Bagdy E, Kiraly I, Harsing LG Jr. Reciprocal innervation between serotonergic and GABAergic neurons in raphe nuclei of the rat. *Neurochem Res*, 2000 ; 25 : 1465-1473
- Baker N, Adler LE, Franks RD, Waldo M, Berry S, Nagamoto H, Muckle A, Freedman R. Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients : comparison between schizophrenia and other diagnoses. *Biol Psychiatry*, 1987 ; 22 : 603-617
- Baker NJ, Staunton M, Adler LE, Gerhardt GA, Drebing C, Waldo M, Nagamoto H, Freedman R. Sensory gating deficits in psychiatric inpatients : relation to catecholamine metabolites in different diagnostic groups. *Biol Psychiatry*, 1990 ; 27 : 519-528
- Balfour DJ, Benwell ME, Birrell CE, Kelly RJ, Al-Aloul M. Sensitization of the mesoaccumbens dopamine response to nicotine. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998 ; 59 : 1021-1030
- Barde YA. Trophic factors and neuronal survival. *Neuron*, 1989 ; 2 : 1525-1534
- Baribeau-Braun J, Picton TW, Gosselin JY. Schizophrenia : a neurophysiological evaluation of abnormal information processing. *Science*, 1983 ; 219 : 874-876
- Barnes GR, Asselman PT. The mechanism of prediction in human smooth pursuit eye movements. *J Physiol*, 1991 ; 439 : 439-461
- Barnes GR, Barnes DM, Chakraborti SR. Ocular pursuit responses to repeated, single-cycle sinusoids reveal behavior compatible with predictive pursuit. *J Neurophysiol*, 2000 ; 84 : 2340-2355
- Barnes JM, Barnes NM, Costall B, Naylor RJ, Tyers MB. 5-HT₃ receptors mediate inhibition of acetylcholine release in cortical tissue. *Nature*, 1989 ; 338 : 762-763
- Barnes NM, Costall B, Kelly ME, Onaivi ES, Naylor RJ. Ketotifen and its analogues reduce aversive responding in the rodent. *Pharmacol Biochem Behav*, 1990 ; 37 : 785-793
- Baron M. Genetics of schizophrenia : I. Familial patterns and mode of inheritance. *Biol Psychiatry*, 1986 ; 21 : 1051-1066
- Baron M. Genetics of schizophrenia and the new millennium : progress and pitfalls. *Am J Hum Genet*, 2001 ; 68 : 299-312
- Baron M, Risch N. The spectrum concept of schizophrenia : evidence for a genetic-environmental continuum. *J Psychiatr Res*, 1987 ; 21 : 257-267

- Bartzokis G, Nuechterlein KH, Lu PH, Gitlin M, Rogers S, Mintz J. Dysregulated brain development in adult men with schizophrenia : a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 2003 ; 53 : 412-421
- Bassett AS, McGillivray BC, Jones BD, Pantzar JT. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet*, 1988 ; 1 : 799-801
- Baunez C, Nieoullon A, Amalric M. Dopamine and complex sensorimotor integration : further studies in a conditioned motor task in the rat. *Neuroscience*, 1995 ; 65 : 375-384
- Baunez C, Robbins TW. Effects of dopamine depletion of the dorsal striatum and further interaction with subthalamic nucleus lesions in an attentional task in the rat. *Neuroscience*, 1999 ; 92 : 1343-1356
- Becker T, Elmer K, Schneider F, Schneider M, Grodd W, Bartels M, Heckers S, Beckmann H. Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1996 ; 67 : 135-143
- Belluardo N, Mudo G, Blum M, Fuxe K. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav Brain Res*, 2000 ; 113 : 21-34
- Bencherif M, Fowler K, Lukas RJ, Lipiello PM. Mechanisms of up-regulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptor in clonal cell lines and primary cultures of fetal rat brain. *J Pharmacol Ther*, 1995 ; 275 : 987-994
- Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Rev*, 2000 ; 31 : 251-269
- Benes FM, Khan Y, Vincent SL, Wickramasinghe R. Differences in the subregional and cellular distribution of GABAA receptor binding in the hippocampal formation of schizophrenic brain. *Synapse*, 1996 ; 22 : 338-349
- Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry*, 1998 ; 44 : 88-97
- Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G, Bird ED, SanGiovanni JP. Increased GABAA receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J Neurosci*, 1992 ; 12 : 924-929
- Benhammou K, Lee MJ, Strook M, Sullivan B, Logel J, Raschen K, Gotti C, Leonard S. [³H]Nicotine binding in peripheral blood cells of smokers is correlated with the number of cigarettes smoked per day. *Neuropharmacology*, 2000 ; 39 : 2818-2829
- Benwell ME, Balfour DJ, Andreson JM. Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[³H]nicotine binding sites in human postmortem brain. *J Neurochem*, 1988 ; 50 : 1243-1247
- Benwell ME, Balfour DJ, Birrell CE. Desensitization of the nicotine-induced mesolimbic dopamine responses during constant infusion with nicotine. *Br J Pharmacol*, 1995 ; 114 : 454-460
- Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 2001 ; 42 : 393-402
- Berger F., Gage FH, Vijayaraghavan S. Nicotinic receptor-induced apoptotic cell death of hippocampal progenitor cells. *J Neurosci*, 1998 ; 18 : 6871-6881
- Berman KF, Weinberger DR. The prefrontal cortex in schizophrenia and other neuropsychiatric diseases : in vivo physiological correlates of cognitive deficits. *Prog Brain Res*, 1990 ; 85 : 521-536

- Berman RA, Colby CL, Genovese CR, Voyvodic JT, Luna B, Thulborn KR. Cortical networks subserving pursuit and saccadic eye movements in humans : An FMRI study. *Hum Brain Mapp*, 1999 ; 8 : 209-225
- Beroukhim R, Unwin N. Three-dimensional location of the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. *Neuron*, 1995 ; 15 : 323-331
- Bertrand D, Valera S, Bertrand S, Ballivet M, Rungger D. Steroids inhibit nicotinic acetylcholine receptors. *Neuroreport*, 1991 ; 2 : 277-280
- Bianchi C, Ferraro L, Tanganelli S, Morari M, Spalluto G, Simonato M, Beani L. 5-Hydroxytryptamine-mediated effects of nicotine on endogenous GABA efflux from guinea-pig cortical slices. *Br J Pharmacol*, 1995 ; 116 : 2724-2728
- Bickford P, Wear K. Restoration of habituation of auditory evoked responses by nicotine in fimbria-fornix lesioned rats. *Brain Res*, 1995 ; 705 : 235-240
- Bickford-Wimer P, Nagamoto H, Johnson R, Adler LE, Egan M, Rose GM, Freedman R. Auditory sensory gating in hippocampal neurons : A model system in the rat. *Biol Psychiatry*, 1990 ; 27 : 183-192
- Bitner AL, Nikkel A, Decker MW. Immunohistochemical detection of alpha 7 nicotinic receptor expression by two distinct cell types in the dorsal raphe and locus coeruleus of rat. *Soc Neurosci*, 2000 ; P : 41.7
- Blanton MP, McCardy EA, Fryer JD, Liu M, Lukas RJ. 5-hydroxytryptamine interaction with the nicotinic acetylcholine receptor. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 389 : 155-163
- Blaveri E, Kalsi G, Lawrence J, Quested D, Moorey H, Lamb G, Kohen D, Shiwach R, Chowdhury U, Curtis D, McQuillin A, Gramoustianou ES, Gurling HM. Genetic association studies of schizophrenia using the 8p21-22 genes : prepronociceptin (PNOC), neuronal nicotinic cholinergic receptor alpha polypeptide 2 (CHRNA2) and arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1). *Eur J Hum Genet*, 2001 ; 9 : 469-472
- Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, Lasseter VK, Wolyniec PS, Nestadt G, Thornquist M, Ullrich G, McGrath J, Kasch L, Lamacz M, Thomas MG, Gehrig C, Radhakrishna U, Snyder SE, Balk KG, Neufeld K, Swartz KL, DeMarchi N, Papadimitriou GN, Dikeos DG, Stefanis CN, Chakravarti A, Childs B, Pulver AE. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet*, 1998 ; 20 : 70-73
- Bogerts B. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1993 ; 19 : 431-445
- Bontempi B, Whelan KT, Risbrough VB, Joppa MA, Kille N, Buccafusco JJ, Menzaghi F, Lloyd GK. SIB-1553A, a novel nAChR agonist with cognitive enhancing properties in aged rodents and non-human primates ; effects on various memory forms. *Soc Neurosci*, 1997 ; 23 : 477.15
- Boulter J, O'Shea-Greenfield A, Duvoisin RM, Connolly JG, Wada E, Jensen A, Gardner PD, Ballivet M, Deneris ES, McKinnon D. Alpha 3, alpha 5, and beta 4 : three members of the rat neuronal nicotinic acetylcholine receptor-related gene family form a gene cluster. *J Biol Chem*, 1990 ; 265 : 4472-4482
- Bourin M. Les récepteurs nicotiniques. *La Lettre du Pharmacologue*, 2002 ; 16 : 114-119

- Bourin M, Ripoll N, Dailly E. Nicotinic receptors and Alzheimer's disease. *CMRO*, 2003 ; 19 : 1-9
- Boutros NN, Zouridakis G, Overall J. Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. *Clinical Electroencephalogr*, 1991 ; 22 : 40-45
- Bradaia A, Trouslard J. Fast synaptic transmission mediated by alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic acetylcholine receptors in lamina X neurones of neonatal rat spinal cord. *J Physiol*, 2002 ; 544 : 727-739
- Brazell MP, Mitchell SN, Gray JA. Effect of acute administration of nicotine on in vivo release of noradrenaline in the hippocampus of freely moving rats : a dose-response and antagonist study. *Neuropharmacology*, 1991 ; 30 : 823-833
- Breese CR, Adams C, Logel J, Drebing C, Rollins Y, Barnhart M, Sullivan B, Demasters BK, Freedman R, Leonard S. Comparison of the regional expression of nicotinic acetylcholine receptor alpha7 mRNA and [125I]-alpha-bungarotoxin binding in human postmortem brain. *J Comp Neurol*, 1997b ; 387 : 385-398
- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, Sullivan B, Logel J, Gillen KM, Marks MJ, Collins AC, Leonard S. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2000 ; 23 : 351-364
- Breese CR, Marks MJ, Logel J, Adams CE, Sullivan B, Collins AC, Leonard S. Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997a ; 282 : 7-13
- Brejč K, Van Dijk WJ, Klaassen RV, Schuurmans M, Van der Oost J, Smit AB, Sixma TK. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *Nature*, 2001 ; 411 : 269-276
- Brisson A, Unwin PN. Quaternary structure of the acetylcholine receptor. *Nature*, 1985 ; 315 : 474-477
- Broide RS, Leslie FM. The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in neuronal plasticity. *Mol Neurobiol*, 1999 ; 20 : 1-16
- Broide RS, Orr-Urtreger A, Dang H, Kasten MR, Dani JA, Beaudet AL, Patrick JW. Mice homozygous for the alpha7 L247T nicotinic acetylcholine receptor mutation show increased neuronal apoptosis and die within hours after birth. *J Neurochem*, in press
- Browning MD, Dudek EM, Rapier JL, Leonard S, Freedman R. Significant reductions in synapsin but not synaptophysin specific activity in the brains of some schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 1993 ; 34 : 529-535
- Brunello N, Masotto C, Steardo L, Markstein R, Racagni G. New insights into the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine. *Neuropsychopharmacology*, 1995 ; 13 : 177-213
- Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science*, 2000 ; 288 : 678-682
- Bubser M, Koch M. Prepulse inhibition of the acoustic startle response of rats is reduced by 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 1994 ; 113 : 487-492

- Buccafusco JJ, Jackson WJ, Terry AV Jr, Marsh KC, Decker MW, Arneric SP. Improvement in performance of a delayed matching-to-sample task by monkeys following ABT-418 : a novel cholinergic channel activator for memory enhancement. *Psychopharmacology*, 1995 ; 120 : 256-266
- Buchanan RW, Vldar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1998 ; 155 : 1049-1055
- Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry*, 1998 ; 59 : 26-30
- Buisson B, Bertrand D. Open-channel blockers at the human alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol*, 1998 ; 53 : 555-563
- Bullock AE, Clark AL, Grady SR, Robinson SF, Slobe BS, Marks MJ, Collins AC. Neurosteroids modulate nicotinic receptor function in mouse striatal and thalamic synaptosomes. *J Neurochem*, 1997 ; 68 : 2412-2423
- Callicott JH, Egan MF, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Frank JA, Weinberger DR. Hippocampal N-acetyl aspartate in unaffected siblings of patients with schizophrenia : a possible intermediate neurobiological phenotype. *Biol Psychiatry*, 1998 ; 44 : 941-950. Erratum in : *Biol Psychiatry*, 1999 ; 45 : 244
- Cannon TD. Abnormalities of brain structure and function in schizophrenia : implications for aetiology and pathophysiology. *Ann Med*, 1996 ; 28 : 533-539
- Cao Q, Martinez M, Zhang J, Sanders AR, Badner JA, Cravchik A, Markey CJ, Beshah E, Guroff JJ, Maxwell ME, Kazuba DM, Whiten R, Goldin LR, Gershon ES, Gejman PV. Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics*, 1997 ; 43 : 1-8
- Carpeneo R, Pittaluga A, Cozzi A, Attucci S, Galli A, Raiteri M, Moroni F. Presynaptic kynurenate-sensitive receptors inhibit glutamate release. *Eur J Neurosci*, 2001 ; 13 : 2141-2147
- Cartaud J, Benedetti L, Cohen JB, Meunier JC, Changeux JP. Presence of a lattice structure in membrane fragments rich in nicotinic receptor protein from the electric organ of *torpedo marmorata*. *FEBS Lett*, 1973 ; 33 : 109-113
- Castro NG, Albuquerque EX. Brief-lifetime, fast-inactivating ion channels account for the alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic response in hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 1993 ; 164 : 137-140
- Castro NG, Albuquerque EX. Alpha-Bungarotoxin-sensitive hippocampal nicotinic receptor channel has a high calcium permeability. *Biophys J*, 1995 ; 68 : 516-524
- Changeux JP, Edelstein SJ. Allosteric receptors after 30 years. *Neuron*, 1998 ; 21 : 959-980
- Charpantier E, Barnéoud P, Moser P, Besnard F, Sgard F. Nicotinic acetylcholine subunit mRNA expression in dopaminergic neurons of the rat substantia nigra and ventral tegmental area. *Neuroreport*, 1998 ; 9 : 3097-3101
- Chazot PL, Godukhin OV, McDonald A, Obrenovitch TP. Spreading depression-induced preconditioning in the mouse cortex : differential changes in the protein expression of ionotropic nicotinic acetylcholine and glutamate receptors. *J Neurochem*, 2002 ; 83 : 1235-1238

- Cheeta S, Tucci S, File SE. Antagonism of the anxiolytic effect of nicotine in the dorsal raphe nucleus by dihydro-beta-erythroidine. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001 ; 70 : 491-496
- Childers SE, Harding CM. Gender, premorbid social functioning, and long-term outcome in DSM-III schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1990 ; 16 : 309-318
- Chini B, Raimond E, Elgoyhen AB, Moralli D, Balzaretto M, Heinemann S. Molecular cloning and chromosomal localization of the human alpha 7-nicotinic receptor subunit gene (CHRNA7). *Genomics*, 1994 ; 19 : 379-381
- Cimino M, Marini P, Fornasari D, Cattabeni F, Clementi F. Distribution of nicotinic receptors in cynomolgus monkey brain and ganglia : localization of alpha 3 subunit mRNA, alpha-bungarotoxin and nicotine binding sites. *Neuroscience*, 1992 ; 51 : 77-86
- Ciampi L, Müller C. Lebensweg und alter der schizophre. Monographien aus dem gesamtgebiet der. Springer Verlag, Ciampi 1 Muller c Edition, Berlin-Heidelberg-New-York, 1976
- Clarke PB. Nicotinic receptors in mammalian brain : localization and relation to cholinergic innervation. *Prog Brain Res*, 1993 ; 98 : 77-83
- Clarke PB. Nicotinic receptors and cholinergic neurotransmission in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*, 1995 ; 757 : 73-83
- Clarke PB, Schwartz RD, Paul SM, Pert CB, Pert A. Nicotinic binding in rat brain : autoradiographic comparison of [3H]acetylcholine, [3H]nicotine, and [125I]-alpha-bungarotoxin. *J Neurosci*, 1985 ; 5 : 1307-1315
- Clementz BA, Grove WM, Iacono WG, Sweeney JA. Smooth-pursuit eye movement dysfunction and liability for schizophrenia : implications for genetic modeling. *J Abnorm Psychol*, 1992 ; 101 : 117-129
- Clementz BA, Sweeney JA. Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia? A methodological review. *Psychol Bull*, 1990 ; 108 : 77-92
- Collins AC, Marks MJ. Are nicotinic receptors activated or inhibited following chronic nicotine treatment? *Drug Dev Res*, 1996 ; 38 : 231
- Colquhoun LM, Patrick JW. Pharmacology of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Adv Pharmacol*, 1997 ; 39 : 191-220
- Combs DR, Advokat C. Antipsychotic medication and smoking prevalence in acutely hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 2000 ; 46 : 129-137
- Conners CK. The Continuous Performance Test (CPT) : Use as a diagnostic tool and measure of treatment outcome. Annual Convention of the American Psychological Association, Los Angeles CA, 1994
- Conners CK, Levin ED, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, Rose JE, March J. Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacol Bull*, 1996 ; 32 : 67-73
- Conroy WG, Berg DK. Neurons can maintain multiple classes of nicotinic acetylcholine receptors distinguished by different subunit compositions. *J Biol Chem*, 1995 ; 270 : 4424-4431

- Conroy WG, Vernallis AB, Berg DK. The alpha 5 gene product assembles with multiple acetylcholine receptor subunits to form distinctive receptor subtypes in brain. *Neuron*, 1992 ; 9 : 679-691
- Coon H, Plaetke R, Holik J, Hoff M, Myles-Worsley M, Waldo M, Freedman R, Byerley W. Use of a neurophysiological trait in linkage analysis of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1993 ; 34 : 277-289
- Cooper E, Couturier S, Ballivet M. Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal acetylcholine receptor. *Nature*, 1991 ; 350 : 235-238
- Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1994 ; 20 : 31-46
- Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP) : I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res*, 1988 ; 26 : 223-238
- Cornish SM, Wheal HV. Long-term loss of paired pulse inhibition in the kainic acid-lesioned hippocampus of the rat. *Neuroscience*, 1989 ; 28 : 563-571
- Corringer PJ, Le Novere N, Changeux JP. Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000 ; 40 : 431-458
- Corriveau RA, Berg DK. Coexpression of multiple acetylcholine receptor genes in neurons : quantification of transcripts during development. *J Neurosci*, 1993 ; 13 : 2662-2671
- Coull JT. Neural correlates of attention and arousal : insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol*, 1998 ; 55 : 343-361
- Court J, Clementi F. Distribution of nicotinic subtypes in human brain. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1995 ; 9 : 6-14
- Court J, Piggott MA, Lloyd S, Cookson N, Ballard CG, McKeith IG, Perry RH, Perry EK. Nicotine binding in human striatum : elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. *Neuroscience*, 2000 ; 98 : 79-87
- Court J, Spurden D, Lloyd S, McKeith I, Ballard C, Cairns N, Kerwin R, Perry R, Perry E. Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia : alpha-bungarotoxin and nicotine binding in the thalamus. *J Neurochem*, 1999 ; 73 : 1590-1597
- Covey L, Hughes DC, Glassman AH, Blazer DG, George LK. Ever-smoking, quitting, and psychiatric disorders : evidence from the Durham, North Carolina, Epidemiologic Catchment Area. *Tobacco Control*, 1994 ; 3 : 222-227
- Coyle JT. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry*, 1996 ; 3 : 241-253
- Crow TJ. Sex chromosomes and psychosis. The case for a pseudoautosomal locus. *Br J Psychiatry*, 1988 ; 153 : 675-683
- Crow TJ. Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Res Rev*, 2000 ; 31 : 118-129
- Curtis L, Buisson B, Bertrand S, Bertrand D. Potentiation of human alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor by estradiol. *Mol Pharmacol*, 2002 ; 61 : 127-135

- Dalack GW, Becks L, Hill E, Pomerleau OF, Meador-Woodruff JH. Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1999 ; 21 : 195-202
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia : clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry*, 1998 ; 155 : 1490-1501
- Dalack GW, Meador-Woodruff JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia : case reports and a review of the literature. *Schizophr Res*, 1996 ; 22 : 133-141
- Dani JA. Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biol Psychiatry*, 2001 ; 49 : 166-174
- Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron*, 1996 ; 16 : 905-908
- Dani JA, Mayer ML. Structure and function of glutamate and nicotinic acetylcholine receptors. *Curr Opin Neurobiol*, 1995 ; 5 : 310-317
- Dani JA, Radcliffe KA, Pidoplichko V. Variations in desensitization of nicotinic acetylcholine receptors from hippocampus and midbrain dopamine areas. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 393 : 31-38
- Davis H, Mast T, Yoshie N, Zerlin S. The slow response of the human cortex to auditory stimuli : recovery process. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1966 ; 21 : 105-113
- Davis KL, Berger PA. Pharmacological investigations of the cholinergic imbalance hypotheses of movement disorders and psychosis. *Biol Psychiatry*, 1978 ; 13 : 23-49
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia : a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 1991 ; 148 : 1474-1486
- Dawe S, Gerada C, Russell MA, Gray JA. Nicotine intake in smokers increases following a single dose of haloperidol. *Psychopharmacology*, 1995 ; 117 : 110-115
- De la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release : mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 2001 ; 293 : 1164-1166
- De Leon J. Schizophrenia, smoking and boredom. *Am J Psychiatry*, 1996a ; 153 : 583-584
- De Leon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1996b ; 22 : 405-409
- De Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking : an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry*, 1995 ; 152 : 453-455
- De Leon J, Tracy J, McCann E, Mcgrory A, Diaz F. Schizophrenia and tobacco smoking : a replication study in another US psychiatric hospital. *Schizophr Res*, 2002 ; 56 : 55-65
- Decina P, Caracci G, Sandik R, Berman W, Mukherjee S, Scapicchio P. Cigarette smoking and neuroleptic-induced parkinsonism. *Biol Psychiatry*, 1990 ; 28 : 502-508
- Decker ER, Dani JA. Calcium permeability of the nicotinic acetylcholine receptor : the single-channel calcium influx is significant. *J Neurosci*, 1990 ; 10 : 3413-3420

- Decker MW, Brioni JD, Bannon AW, Arneric SP. Diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors : lessons from behavior and implications for CNS therapeutics. *Life Sci*, 1995 ; 56 : 545-570
- Decker MW, Curzon P, Brioni JD, Arneric SP. Effects of ABT-418, a novel cholinergic channel ligand, on place learning in septal-lesioned rats. *Eur J Pharmacol*, 1994 ; 261 : 217-222
- DeLisi LE. Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity, growth and aging? *Schizophr Res*, 1997 ; 23 : 119-129
- DeLisi LE, Sakum M, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ. Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1997 ; 23 : 255-271
- Denicker P, Lempérière T, Guyotat J. *Précis de Psychiatrie clinique de l'adulte*. Masson, Paris, 1990
- Dennis M, Giraudat J, Kotzyba-Hibert F, Goeldner M, Hirth C, Chang JY, Lazure C, Chretien M, Changeux JP. Amino acids of the Torpedo marmorata acetylcholine receptor alpha subunit labeled by a photoaffinity ligand for the acetylcholine binding site. *Biochemistry*, 1988 ; 27 : 2346-2357
- Dépatie L, O'Driscoll GA, Holahan ALV, Atkinson V, Thavundayil JX, Ng Ying Kin N, Lal S. Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology*, 2002 ; 27 : 1056-1070
- Der G, Gupta S, Murray RM. Is schizophrenia disappearing? *Lancet*, 1990 ; 335 : 513-516
- Deutch AY. The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex : interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *J Neural Transm Suppl*, 1992 ; 36 : 61-89
- Deutch AY. Prefrontal cortical dopamine systems and the elaboration of functional corticostriatal circuits : implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *J Neural Transm Gen Sect*, 1993 ; 91 : 197-221
- Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 393 : 295-314
- Di Chiara G, Morelli M, Consolo S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum : ACh/dopamine/NMDA interactions. *Trends Neurosci*, 1994 ; 17 : 228-233
- Dominiak P, Kees F, Grobecker H. Changes in peripheral and central catecholaminergic and serotonergic neurons of rats after acute and subacute administration of nicotine. *Klin Wochenschr*, 1984 ; 62 : 76-80
- Domino EF. Tobacco smoking and nicotine neuropsychopharmacology : some future research directions. *Neuropsychopharmacology*, 1998 ; 18 : 456-468
- Done DJ, Crow TJ, Johnstone EC, Sacker A. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness : social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ*, 1994 ; 309 : 699-703
- Donnelly-Roberts DL, Xue IC, Arneric SP, Sullivan JP. In vitro neuroprotective properties of the novel cholinergic channel activator (ChCA), ABT-418. *Brain Res*, 1996 ; 719 : 36-44
- Dougherty DA. Cation-pi interactions in chemistry and biology : a new view of benzene, Phe, Tyr, and Trp. *Science*, 1996 ; 271 : 163-168

- Downie DL, Franks NP, Lieb WR. Effects of thiopental and its optical isomers on nicotinic acetylcholine receptors. *Anesthesiology*, 2000 ; 93 : 774-783
- Downie DL, Vicente-Agullo F, Campos-Caro A, Bushell TJ, Lieb WR, Franks NP. Determinants of the anesthetic sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Biol Chem*, 2002 ; 277 : 10367-10373
- Duncan CC. Event-related brain potentials : a window on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1988 ; 14 : 199-203
- Durany N, Michel T, Zochling R, Boissl KW, Cruz-Sanchez FF, Riederer P, Thome J. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res*, 2001 ; 52 : 79-86
- Durany N, Zöchling R, Boissl K, Paulus W, Ransmayr G, Tatschner T, Danielczyk W, Jellinger K, Deckert J, Riederer P. Human post-mortem striatal $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neurosci Lett*, 2000 ; 287 : 109-112
- Dwoskin LP, Teng L, Buxton ST, Crooks PA. (S)-(-)-cotinine, the major brain metabolite of nicotine, stimulates nicotinic receptors to evoke [3H]dopamine release from rat striatal slices in a calcium-dependent manner. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999 ; 288 : 905-911
- Dwyer TM, Adams DJ, Hille B. The permeability of the endplate channel to organic cations in frog muscle. *J Gen Physiol*, 1980 ; 75 : 469-492
- Eagles JM, Hunter D, McCance C. Decline in the diagnosis of schizophrenia among first contacts with psychiatric services in north-east Scotland, 1969-1984. *Br J Psychiatry*, 1988 ; 152 : 793-798
- Eastwood SL, Burnet PW, Harrison PJ. Altered synaptophysin expression as a marker of synaptic pathology in schizophrenia. *Neuroscience*, 1995 ; 66 : 309-319
- Eccles JC, Ito M, Szentagothai J. *The cerebellum as neuronal machine*. Springer, New York, 1967
- Eccles JC. *The inhibitory pathways of the central nervous system*. Springfield, IL : Charles C Thomas Publisher, 1969
- Eggers C. Schizophrenia in childhood and adolescence. Symptomatology, clinical course, etiological and therapeutic aspects. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich*, 2002 ; 96 : 567-577
- Elgoyhen AB, Vetter DE, Katz E, Rothlin CV, Heinemann SF, Boulter J. Alpha10 : a determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001 ; 98 : 3501-3506
- Ellingrod VL, Schultz SK, Arndt S. Abnormal movements and tardive dyskinesia in smokers and nonsmokers with schizophrenia genotyped for cytochrome P450 2D6. *Pharmacotherapy*, 2002 ; 22 : 1416-1419
- Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR, Davis CM, Richards AL, Burch NR. Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry*, 1985 ; 20 : 329-332
- Erwin RJ, Mawhinney HM, Gur RC, Gur RE. Midlatency evoked responses in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1991 ; 22 : 40-45
- Erwin RJ, Shtasel D, Gur RE. Effects of medication history on midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1994 ; 11 : 251-258

- Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol*, 1997 ; 48 : 649-684
- Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res*, 2001 ; 3 : 397-403
- Fafrowicz M, Unrug A, Marek T, van Luijelaar G, Noworol C, Coenen A. Effects of diazepam and buspirone on reaction time of saccadic eye movements. *Neuropsychobiology*, 1995 ; 32 : 156-160
- Fagerstrom K. The epidemiology of smoking : health consequences and benefits of cessation. *Drugs*, 2002 ; 62 : 1-9
- Falke E, Han LY, Arnold SE. Absence of neurodegeneration in the thalamus and caudate of elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2000 ; 93 : 103-110
- Faraone SV, Matise T, Svrakic D, Pepple J, Malaspina D, Suarez B, Hampe C, Zambuto CT, Schmitt K, Meyer J, Markel P, Lee H, Harkavy Friedman J, Kaufmann C, Cloninger CR, Tsuang MT. Genome scan of European-American schizophrenia pedigrees : results of the NIMH Genetics Initiative and Millennium Consortium. *Am J Med Genet*, 1998 ; 81 : 290-295
- Farber NB, Wozniak DF, Price MT, Labruyere J, Huss J, St Peter H, Olney JW. Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade : potential relevance to schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1995 ; 38 : 788-796
- Felix R, Levin ED. Nicotinic antagonist administration into the ventral hippocampus and spatial working memory in rats. *Neuroscience*, 1997 ; 81 : 1009-1017
- Fenster CP, Hicks JH, Beckman ML, Covernton PJ, Quick MW, Lester RA. Desensitization of nicotinic receptors in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*, 1999b ; 868 : 620-623
- Fenster CP, Whitworth TL, Sheffield EB, Quick MW, Lester RA. Upregulation of surface alpha4beta2 nicotinic receptors is initiated by receptor desensitization after chronic exposure to nicotine. *J Neurosci*, 1999c ; 19 : 4804-4814
- Ferrier IN, Roberts GW, Crow TJ, Johnstone EC, Owens DG, Lee YC, O'Shaughnessy D, Adrian TE, Polak JM, Bloom SR. Reduced cholecystokinin-like and somatostatin-like immunoreactivity in limbic lobe is associated with negative symptoms in schizophrenia. *Life Sci*, 1983 ; 33 : 475-482
- File SE, Kenny PJ, Cheeta S. The role of the dorsal hippocampal serotonergic and cholinergic systems in the modulation of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000 ; 66 : 65-72
- Fisher JL, Dani JA. Nicotinic receptors on hippocampal cultures can increase synaptic glutamate currents while decreasing the NMDA-receptor component. *Neuropharmacology*, 2000 ; 39 : 2756-2769
- Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW 2nd, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res*, 1995 ; 29 : 261-276
- Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ. Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. *J Neurosci*, 1996 ; 16 : 7055-7062

- Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology*, 1997 ; 86 : 859-865
- Flores CM, Rogers SW, Pabreza LA, Wolfe BB, Kellar K. A subtype of nicotinic cholinergic receptor in rat brain is composed of $\alpha 4$ and $\beta 2$ subunits and is up-regulated by chronic nicotine treatment. *Mol Pharmacol*, 1992 ; 41 : 31-37
- Flores CM, Wilson SG, Mogil JS. Pharmacogenetic variability in neuronal nicotinic receptor-mediated antinociception. *Pharmacogenetics*, 1999 ; 9 : 619-625
- Ford JM, Pfefferbaum A, Roth W. P3 and schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 1992 ; 658 : 146-162
- Franceschini D, Orr-Urtreger A, Yu W, Mackey LY, Bond RA, Armstrong D, Patrick JW, Beaudet AL, De Biasi M. Altered baroreflex responses in alpha7 deficient mice. *Behav Brain Res*, 2000 ; 113 : 3-10
- Frazier C, Rollins Y, Breese C, Leonard S, Freedman R, Dunwiddie T. Acetylcholine activates an alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic current in rat hippocampal interneurons, but not pyramidal cells. *J Neurosci*, 1998 ; 18 : 1187-1195
- Freedman R. Biological phenotypes in the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1998 ; 44 : 939-940
- Freedman R, Adams CE, Leonard S. The $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanatomy*, 2000 ; 20 : 299-306
- Freedman R, Adler LE, Baker N, Waldo M, Mizner G. Candidate for inherited neurobiological dysfunction in schizophrenia. *Somat Cell Mol Genet*, 1987b ; 13 : 479-484
- Freedman R, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Cullum CM, Griffith JM, Harris JG, Leonard S, Miller C. Schizophrenia and nicotinic receptors. *Harv Rev Psychiatry*, 1994 ; 2 : 179-192
- Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Baker N, Rose GM, Drebing C, Nagamoto H, Bickford-Wimer P, Franks R. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1987a ; 13 : 669-678
- Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Pachtman E, Franks RD. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia : comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatr*, 1983 ; 18 : 537-551
- Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997 ; 94 : 587-592
- Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1995 ; 38 : 22-33
- Freedman R, Leonard S, Gault JM, Hopkins J, Cloninger CR, Kaufmann CA, Tsuang MT, Farone SV, Malaspina D, Svrakic DM, Sanders A, Gejman P. Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7). *Am J Med Genet*, 2001 ; 105 : 20-22

- Freedman R, Waldo M, Bickford-Wimer P, Nagamoto H. Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1991 ; 4 : 233-243
- Freedman R, Wetmore C, Stromberg I, Leonard S, Olson L. Alpha-bungarotoxin binding to hippocampal interneurons : immunocytochemical characterization and effects on growth factor expression. *J Neurosci*, 1993 ; 13 : 1965-1975
- Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner G, Temporini H, White L, Parrella M, Davis KL. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2002 ; 51 : 349-357
- Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia : a disconnection syndrome? *Clin Neurosci*, 1995 ; 3 : 89-97
- Frith CD. Vers une géographie de la schizophrénie. *La recherche*, 1996 ; 289 : 108-113
- Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999 ; 288 : 88-92
- Fuchs JL. [¹²⁵I]alpha-bungarotoxin binding marks primary sensory area developing rat neocortex. *Brain Res*, 1989 ; 501 : 223-334
- Fucile S, Palma E, Eusebi F, Milei R. Serotonin antagonizes the human neuronal alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and becomes an agonist after L248T alpha7 mutation. *Neuroscience*, 2002 ; 110 : 169-179
- Furuya R, Oka K, Watanabe I, Kamiya Y, Itoh H, Andoh T. The effects of ketamine and propofol on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and P2x purinoceptors in PC12 cells. *Anesth Analg*, 1999 ; 88 : 174-180
- Fuxe K, Janson AM, Jansson A, Andersson K, Eneroth P, Agnati LF. Chronic nicotine treatment increases dopamine levels and reduces dopamine utilization in substantia nigra and in surviving forebrain dopamine nerve terminal systems after a partial di-mesencephalic hemitransection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1990 ; 341 : 171-181
- Gabriel SM, Davidson M, Haroutunian V, Powchik P, Bierer LM, Purohit DP, Perl DP, Davis KL. Neuropeptide deficits in schizophrenia vs. Alzheimer's disease cerebral cortex. *Biol Psychiatry*, 1996 ; 39 : 82-91
- Gaddnas H, Pietila K, Alila-Johansson A, Ahtee L. Pineal melatonin and brain transmitter monoamines in CBA mice during chronic oral nicotine administration. *Brain Res*, 2002 ; 957 : 76-83
- Galzi JL, Bertrand S, Corringer PJ, Changeux JP, Bertrand D. Identification of calcium binding sites that regulate potentiation of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *EMBO J*, 1996 ; 15 : 5824-5832
- Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus : effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2000 ; 157 : 1141-1149
- Garcia-Colunga J, Milei R. Effects of serotonergic agents on neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995 ; 92 : 2919-2923
- Garcia-Colunga J, Milei R. Blockage of mouse muscle nicotinic receptors by serotonergic compounds. *Exp Physiol*, 1999 ; 84 : 847-864

- Gault J, Robinson M, Berger R, Drebing C, Logel J, Hopkins J, Moore T, Jacobs S, Meriwether J, Choi MJ, Kim EJ, Walton K, Buiting K, Davis A, Breese C, Freedman R, Leonard S. Genomic organization and partial duplication of the human alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene (CHRNA7). *Genomics*, 1998 ; 52 : 173-185
- Geddes JR, Black RJ, Whalley LJ, Eagles JM. Persistence of the decline in the diagnosis of schizophrenia among first admissions to Scottish hospitals from 1969 to 1988. *Br J Psychiatry*, 1993 ; 163 : 620-626
- Gejman PV, Sanders AR, Badner JA, Cao Q, Zhang J. Linkage analysis of schizophrenia to chromosome 15. *Am J Med Genet*, 2001 ; 105 : 789-793
- George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry*, 1995 ; 56 : 344-346
- George TP, Vessicchio JC, Termine A, Sahady DM, Head CA, Pepper WT, Kosten TR, Wexler BE. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2002 ; 26 : 75-85
- George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, Rounsaville BJ, Kosten TR. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2001 ; 157 : 1835-1842
- Giovannini MG, Ceccarelli I, Molinari B, Cecchi M, Goldfarb J, Blandina P. Serotonergic modulation of acetylcholine release from cortex of freely moving rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998 ; 285 : 1219-1225
- Girod R, Barazangi N, McGehee D, Role LW. Facilitation of glutamatergic neurotransmission by presynaptic nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 2000 ; 39 : 2715-2725
- Girod R, Crabtree G, Ernstrom G, Ramirez-Latorre J, McGehee D, Turner J. Heteromeric complexes of alpha 5 and/or alpha 7 subunits. Effects of calcium and potential role in nicotine-induced presynaptic facilitation. *Ann N Y Acad Sci*, 1999 ; 868 : 578-590
- Girod R, Role LW. Long-lasting enhancement of glutamatergic synaptic transmission by acetylcholine contrasts with response adaptation after exposure to low-level nicotine. *J Neurosci*, 2001 ; 21 : 5182-5190
- Glassman AH. Psychiatry and cigarettes. *Arch Gen Psychiatry*, 1998 ; 55 : 692-693
- Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F. Cigarette smoking, major depression, and schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*, 1992 ; 15 : 560-561
- Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J, Cooper TB. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther*, 1993 ; 54 : 670-679
- Glynn SM, Sussman S. Why patients smoke. *Hosp Community Psychiatry*, 1990 ; 41 : 1027-1028
- Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER. The long and the short of long-term memory-- a molecular framework. *Nature*, 1986 ; 322 : 419-422
- Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2001 ; 158 : 1367-1377

- Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia : relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry*, 1992 ; 149 : 1189-1194
- Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia : clinical and research implications. *Schizophr Res*, 1997 ; 27 : 157-168
- Goldberg TE, Torrey EF, Berman KF, Weinberger DR. Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1994 ; 55 : 51-61
- Goldman D, Deneris E, Luyten W, Kochhar A, Patrick J, Heinemann S. Members of a nicotinic acetylcholine receptor gene family are expressed in different regions of the mammalian central nervous system. *Cell*, 1987 ; 48 : 965-973
- Gonul AS, Suer C, Coburn K, Ozesmi C, Oguz A, Yilmaz A. Effects of olanzapine on auditory P300 in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003 ; 27 : 173-177
- Gorell MM, Rybycki BA, Johnson CC, Peterson EL. Smoking and Parkinson's disease. A dose-response relationship. *Neurology*, 1999 ; 52 : 115-119
- Gottesman II. Schizophrenia genesis : the origins of madness. New York: Freeman, 1991
- Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*, 1989 ; 46 : 867-872
- Gotti C, Carbonnelle E, Moretti M, Zwart R, Clementi F. Drugs selective for nicotinic receptor subtypes : a real possibility or a dream? *Behav Brain Res*, 2000 ; 113 : 183-192
- Gotti C, Fornasari D, Clementi F. Human neuronal nicotinic receptors. *Prog Neurobiol*, 1997 ; 53 : 199-237
- Grady SR, Meinerz NM, Cao J, Reynolds AM, Picciotto MR, Changeux JP, McIntosh JM, Marks MJ, Collins AC. Nicotinic agonists stimulate acetylcholine release from mouse interpeduncular nucleus : a function mediated by a different nAChR than dopamine release from striatum. *J Neurochem*, 2001 ; 76 : 258-268
- Grando SA, Horton RM, Mauro TM, Kist DA, Lee TX, Dahl MV. Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol*, 1996 ; 107 : 412-418
- Gray JA. A general model of the limbic system and basal ganglia : applications to schizophrenia and compulsive behavior of the obsessive type. *Rev Neurol*, 1994 ; 150 : 605-613
- Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA, Yakehiro M, Dani JA. Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*, 1996 ; 383 : 713-716
- Greeman M, McClellan TA. Negative effects of a smoking ban on an inpatient psychiatry service. *Hosp Community Psychiatry*, 1991 ; 42 : 408-412
- Griffith JM, Freedman R. Normalization of the auditory P50 gating deficit of schizophrenic patients after NREM, but not REM sleep. *Psychiatry Res*, 1995 ; 56 : 271-278

- Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R. Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1998 ; 44 : 98-106
- Griffith JM, Waldo M, Adler LE, Freedman R. Normalization of auditory sensory gating in schizophrenics after a brief period for sleep. *Psychiatry Res*, 1993 ; 49 : 29-39
- Grigoryan G, Hodges H, Mitchell S, Sinden JD, Gray JA. 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens accentuate memory deficits in animals with lesions to the forebrain cholinergic projection system : effects of nicotine administration on learning and memory in the water maze. *Neurobiol Learn Mem*, 1996 ; 65 : 135-153
- Grigoryan GA, Peters S, Gray JA, Hodges H. Interactions between the effects of propranolol and nicotine on radial maze performance of rats with lesions of the forebrain cholinergic projection system. *Behav Pharmacol*, 1994 ; 5 : 265-280
- Grillon C, Ameli R, Braff DL. Middle latency auditory evoked potentials (MAEPs) in chronic schizophrenics. *Schizophr Res*, 1991 ; 5 : 61-66
- Grottick AJ, Higgins GA. Effect of subtype selective nicotinic compounds on attention as assessed by the five-choice serial reaction time task. *Behav Brain Res*, 2000 ; 117 : 197-208
- Grottick AJ, Wyler R, Higgins GA. A study of the nicotinic agonist SIB-1553A on locomotion and attention as measured by the five-choice serial reaction time task. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001 ; 70 : 505-513
- Guan ZZ, Zhang X, Blennow K, Nordberg A. Decreased protein level of nicotinic acetylcholine receptor 7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport*, 1999 ; 10 : 1779-1782
- Guipponi M, Baldy-Moulinier M, Malafosse A. A fok1 polymorphism in the human neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene. *Clin Genet*, 1997 ; 51 : 78-79
- Guitton D, Buchtel HA, Douglas RM. Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res*, 1985 ; 58 : 455-472
- Guo J-Z, Tredway TL, Vincent A, Chiappinelli VA. Glutamate and GABA release are enhanced by different subtypes of presynaptic nicotinic receptors in the lateral geniculate nucleus. *J Neurosci*, 1998 ; 18 : 1963-1969
- Gurling HM, Kalsi G, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Sherrington R, Mankoo BS, Read T, Murphy P, Blaveri E, McQuillin A, Petursson H, Curtis D. Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am J Hum Genet*, 2001 ; 68 : 661-673
- Guyon A. Neurotransmission et drogues psychotropes. In : Tritshch D, Chesnoy-Marchais D, Feltz A, *Physiologie du neurone*. Doin Initiatives Santé, Paris, 1998 : 18 : 579-603
- Häfner H, van der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jorgensen P, Nowotny B, Riecher-Rössler W, Stein A. A causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1998 ; 24 : 99-111
- Hahn B, Stolerman IP. Nicotine-induced attentional enhancement in rats : effects of chronic exposure to nicotine. *Neuropsychopharmacology*, 2002 ; 27 : 712-722

- Halevi S, McKay J, Palfreyman M, Yassin L, Eshel M, Jorgensen E, Treinin M. The *C. elegans ric-3* gene is required for maturation of nicotinic acetylcholine receptors. *EMBO J*, 2002 ; 21 : 1012-1020
- Hall M, Zerbe L, Leonard S, Freedman R. Characterization of [³H]cytisine binding to human brain membrane preparations. *Brain Res*, 1993 ; 600 : 127-133
- Hamera E, Schneider JK, Deviney S. Alcohol, cannabis, nicotine, and caffeine use and symptom distress in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 1995 ; 183 : 559-565
- Haroutunian V, Davidson M, Kanof PD, Perl DP, Powchik P, Losonczy M, McCrystal J, Purohit DP, Bierer LM, Davis KL. Cortical cholinergic markers in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1994 ; 12 : 137-144
- Haroutunian V, Powchik P, Purohit DP, Perl DP, Davis KL. Cognitive deficits without a cholinergic cause. Choline acetyltransferase activity in the parietal cortex of 95 elderly schizophrenics. *Neurosci*, in press
- Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 2001 ; 158 : 176-184
- Hattori M, Kunugi H, Akahane A, Tanaka H, Ishida S, Hirose T, Morita R, Yamakawa K, Nanko S. Novel polymorphisms in the promoter region of the neurotrophin-3 gene and their associations with schizophrenia. *Am J Med Genet*, 2002 ; 114 : 304-309
- Heckers S. Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*, 2001 ; 11 : 520-528
- Heinemann U, Stabel J, Rausche G. Activity-dependent ionic changes and neuronal plasticity in rat hippocampus. *Prog Brain Res*, 1990 ; 83 : 197-214
- Hellstrom-Lindahl E, Gorbounova O, Seiger A, Mousavi M, Nordberg A. Regional distribution of nicotinic receptors during prenatal development of human brain and spinal cord. *Brain Res Dev*, 1998 ; 108 : 147-160
- Hershman KM, Freedman R, Bickford PC. GABAB antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in the rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 1995 ; 190 : 133-136
- Hiemke C, Stolp M, Reuss S, Wevers A, Reinhardt S, Maelicke A, Schlegel S, Schroder H. Expression of alpha subunit genes of nicotinic acetylcholine receptors in human lymphocytes. *Neurosci Lett*, 1996 ; 214 : 171-174
- Hien D, Haas G, Cook H. Gender differences in premorbid social adjustment and intimacy motivation in schizophrenia. *J Clin Psychol*, 1998 ; 54 : 35-48
- Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S. Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J Neurophysiol*, 1989 ; 4 : 780-798
- Hikosaka O, Wurtz RH. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *J Neurophysiol*, 1983 ; 49 : 1285-1301
- Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque EX. The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression : physiopathological implications. *J Neurosci*, 2001 ; 21 : 7463-7473

- Hodge SE. What association analysis can and cannot tell us about the genetics of complex disease. *Am J Med Genet*, 1994 ; 54 : 318-323
- Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci*, 1994 ; 17 : 31-108
- Holzman PS, Kringlen E, Matthyse S, Flanagan SD, Lipton RB, Cramer G, Levin S, Lange K, Levy DL. A single dominant gene can account for eye tracking dysfunctions and schizophrenia in offspring of discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*, 1988 ; 45 : 641-647
- Holzman PS, Matthyse S, Levy DL. Eye tracking dysfunction is associated with partial trisomy of chromosome 5 and schizophrenia : a response. *Arch Gen Psychiatry*, 1989 ; 46 : 756-758
- Holzman PS, Solomon CM, Levin S, Waternaux CS. Pursuit eye movement dysfunctions in schizophrenia. Family evidence for specificity. *Arch Gen Psychiatry*, 1984 ; 41 : 136-139
- Hosli E, Ruhl W, Hosli L. Histochemical and electrophysiological evidence for estrogen receptors on cultured astrocytes : colocalization with cholinergic receptors. *Int J Dev Neurosci*, 2000 ; 18 : 101-111
- Huerta PT, Lisman JE. Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature*, 1993 ; 364 : 723-725
- Hugues JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 1986 ; 143 : 993-997
- Hunt S, Schmidt J. The relationship of alpha-bungarotoxin binding activity and cholinergic termination within the rat hippocampus. *Neuroscience*, 1979 ; 4 : 585-592
- Ingraham LJ, Kety SS. Adoption studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*, 2000 ; 97 : 18-22
- Ingvar D. Evidence for frontal/prefrontal cortical dysfunction in chronic schizophrenia : the phenomenon of "hypofrontality" reconsidered. In : Helmchen H, Henn A, *Biological Perspectives of schizophrenia*. Wiley, Chichester, 1987 : 201-211
- Ip NY, Li Y, Yancopoulos GD, Lindsay RM. Cultured hippocampal neurons show responses to BDNF, NT-3, and NT-4, but not NGF. *J Neurosci*, 1993 ; 13 : 3394-3405
- Isacson JS, Solis JM, Nicoll RA. Local and diffuse synaptic actions of GABA in the hippocampus. *Neuron*, 1993 ; 10 : 165-175
- Ivanyi P, Ivanyi D, Zemek P. HLA--Cw4 in paranoid schizophrenia. *Tissue Antigens*, 1977 ; 9 : 41-44
- Iwata Y, Matsumoto H, Minabe Y, Osada N, Nakamura K, Sekizawa T, Suzuki K, Sekine Y, Takei N, Mori N. Early-onset schizophrenia and dopamine-related gene polymorphism. *Am J Med Genet*, 2003 ; 116 : 23-26
- Jacob MH. Acetylcholine receptor expression in developing chick ciliary ganglion neurons. *J Neurosci*, 1991 ; 11 : 1701-1712
- Jacobsen LK, Giedd JN, Rajapakse JC, Hamburger SD, Vaituzis AC, Frazier JA, Lenane MC, Rapoport JL. Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1997 ; 68 : 77-86
- James JR, Nordberg A. Genetic and environmental aspects of the role of nicotinic receptors in neurodegenerative disorders : emphasis on Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Behav Genet*, 1995 ; 25 : 149-159

- Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L, Richards AL, Harrington CA, Davis CM. Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology*, 1986 ; 90 : 468-470
- Janson AM, Fuxe K, Agnati LF, Jansson A, Bjelke B, Sundstrom E, Andersson K, Harfstrand A, Goldstein M, Owman C. Protective effects of chronic nicotine treatment on lesioned nigrostriatal dopamine neurons in the male rat. *Prog Brain Res*, 1989 ; 79 : 257-265
- Jarrard LE. What does the hippocampus really do? *Behav Brain Res*, 1995 ; 71 : 1-10
- Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1991 ; 148 : 1301-1308
- Jeanclous EM, Lin L, Treuil MW, Rao J, DeCoster MA, Anand R. The chaperone protein 14-3-3beta interacts with the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit. Evidence for a dynamic role in subunit stabilization. *J Biol Chem*, 2001 ; 276 : 28281-28290
- Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine : from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1999 ; 20 : 201-225
- Jeste DV, Lohr JB, Eastham JH, Rockwell E, Caligiuri MP. Adverse neurobiological effects of long-term use of neuroleptics : human and animal studies. *J Psychiatr Res*, 1998 ; 32 : 201-214
- Ji D, Dani JA. Inhibition and disinhibition of pyramidal neurons by activation of nicotinic receptors on hippocampal interneurons. *J Neurophysiol*, 2000 ; 83 : 2682-2690
- Jocoy EL, Arruda JE, Estes KM, Yagi Y, Coburn KL. Concurrent visual task effects on evoked and emitted auditory p300 in adolescents. *Int J Psychophysiol*, 1998 ; 30 : 319-328
- Jones EG. Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1997 ; 23 : 483-501
- Jones GM, Sahakian BJ, Levy R, Warburton DM, Gray JA. Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, 1992 ; 108 : 485-494
- Jones IW, Bolam JP, Wonnacott S. Presynaptic localisation of the nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit immunoreactivity in rat nigrostriatal dopaminergic neurones. *J Comp Neurol*, 2001 ; 439 : 235-247
- Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 1994 ; 344 : 1398-1402
- Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications : a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry*, 1998 ; 155 : 355-364
- Jones S, Sudweeks S, Yakel JL. Nicotinic receptors in the brain : correlating physiology with function. *Trends Neurosci*, 1999 ; 22 : 555-561
- Judd LL, McAdams L, Budnick B, Braff DL. Sensory gating deficits in schizophrenia : new results. *Am J Psychiatry*, 1992 ; 149 : 488-493

- Kaiser S, Wonnacott S. alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors indirectly modulate [(3)H]dopamine release in rat striatal slices via glutamate release. *Mol Pharmacol*, 2000 ; 58 : 312-318
- Kaneko S, Maeda T, Kume T, Kochiyama H, Akaike A, Shimohama S, Kimura J. Nicotine protects cultured cortical neurons against glutamate-induced cytotoxicity via alpha7-neuronal receptors and neuronal CNS receptors. *Brain Res*, 1997 ; 765 : 135-140
- Kao PN, Dwork AJ, Kaldany RR, Silver ML, Wideman J, Stein S, Karlin A. Identification of the alpha subunit half-cystine specifically labeled by an affinity reagent for the acetylcholine receptor binding site. *J Biol Chem*, 1984 ; 259 : 11662-11665
- Kao PN, Karlin A. Acetylcholine receptor binding site contains a disulfide cross-link between adjacent half-cystinyl residues. *J Biol Chem*, 1986 ; 261 : 8085-8088
- Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry, Behavioral Science/ Clinical Psychiatry. Williams and Wilkin Baltimore (8^{ième} édition), Maryland, USA, 1998
- Karlin A, Akabas MH. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. *Neuron*, 1995 ; 15 : 1231-1244
- Karson CN, Casanova MF, Kleinman JE, Griffin WS. Choline acetyltransferase in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1993 ; 150 : 454-459
- Karson CN, Mrak RE, Husain MM, Griffin WS. Decreased mesopontine choline acetyltransferase levels in schizophrenia. Correlations with cognitive functions. *Mol Chem Neuropathol*, 1996 ; 29 : 181-191
- Karson CN, Mrak RE, Schluterman KO, Sturner WQ, Sheng JG, Griffin WS. Alterations in synaptic proteins and their encoding mRNAs in prefrontal cortex in schizophrenia : a possible neurochemical basis for 'hypofrontality'. *Mol Psychiatry*, 1999 ; 4 : 39-45
- Kasa P. The cholinergic systems in brain and spinal cord. *Prog Neurobiol*, 1986 ; 26 : 211-272
- Katsanis J, Kortenkamp S, Iacono WG, Grove WM. Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *J Abnorm Psychol*, 1997 ; 106 : 468-472
- Kaufmann CA, Suarez B, Malaspina D, Pepple J, Svrakic D, Markel PD, Meyer J, Zambuto CT, Schmitt K, Matisse TC, Harkavy Friedman JM, Hampe C, Lee H, Shore D, Wynne D, Faraone SV, Tsuang MT, Cloninger CR. NIMH Genetics Initiative Millenium Schizophrenia Consortium : linkage analysis of African-American pedigrees. *Am J Med Genet*, 1998 ; 81 : 282-289
- Kawaguchi SY, Hirano T. Signaling cascade regulating long-term potentiation of GABA(A) receptor responsiveness in cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci*, 2002 ; 22 : 3969-3976
- Kayadjanian N, Retaux S, Menetrey A, Besson MJ. Stimulation by nicotine of the spontaneous release of [3H]gamma-aminobutyric acid in the substantia nigra and in the globus pallidus of the rat. *Brain Res*, 1994 ; 649 : 129-135
- Ke L, Lukas RJ. Effects of steroid exposure on ligand binding and functional activities of diverse nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *J Neurochem*, 1996 ; 67 : 1100-1112
- Kenny PJ, File SE, Neal MJ. Evidence for a complex influence of nicotinic acetylcholine receptors on hippocampal serotonin release. *J Neurochem*, 2000 ; 75 : 2409-2414

- Kenny PJ, File SE, Rattray M. Nicotine regulates 5-HT_{1A} receptor gene expression in the cerebral cortex and dorsal hippocampus. *Eur J Neurosci*, 2001 ; 13 : 1267-1271
- Kety SS, Rosenthal D, Wender PH. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *J Psychiatr Res*, 1968 ; 6 : 345-362
- Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic : a preliminary report based on psychiatric interviews. *Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc*, 1975 ; 63 : 147-165
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*, 1994 ; 51 : 442-455
- Kihara T, Shimohama S, Sawada H, Kimura J, Kume T, Kochiyama H, Maeda T, Akaike A. Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity. *Ann Neurol*, 1997 ; 42 : 159-163
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 1980 ; 20 : 379-382
- Kim JS, Levin ED. Nicotinic, muscarinic and dopaminergic actions in the ventral hippocampus and the nucleus accumbens : effects on spatial working memory in rats. *Brain Res*, 1996 ; 725 : 231-240
- King DJ. Psychomotor dysfunction in schizophrenia. In : Steinhauer SR, *Neuropsychology and Information processing*. Elsevier, Amsterdam, 1991 : 273-301
- Klein C, Andresen B. On the influence of smoking upon pursuit eye movements of schizophrenics and normal controls. *J Psychophysiol*, 1991 ; 5 : 361-369
- Klink R, de Kerchove d'Exaerde A, Zoli M, Changeux JP. Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *J Neurosci*, 2001 ; 21 : 1452-1463
- Knipper M, da Penha Berzaghi M, Blochl A, Breer H, Thoenen H, Lindholm D. Positive feedback between acetylcholine and the neurotrophins nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, 1994 ; 6 : 668-671
- Kodaka Y, Mikami A, Kubota K. Neuronal activity in the frontal eye field of the monkey is modulated while attention is focused on to a stimulus in the peripheral visual field, irrespective of eye movement. *Neurosci Res*, 1997 ; 28 : 291-298
- Koester J. Voltage-gated channels and the generation of the action potential. I. In : Kandel, ER, Swartz JH, Jessel TM, *Principles of neural science*. Elsevier Science Publishers, New York, 1991, Vol 1 : 104-118
- Köfalvi A, Sperlagh B, Zelles T, Vizi ES. Long-lasting facilitation of 4-amino-n-[2,3-(³H)]butyric acid ([³H]GABA) release from rat hippocampal slices by nicotinic receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000 ; 295 : 453-462
- Komuro H, Rakic P. Intracellular Ca²⁺ fluctuations modulate the rate of neuronal migration. *Neuron*, 1996 ; 17 : 275-285
- Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation : implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther*, 2003 ; 97 : 153-179

- Kori A, Miyashita N, Kato M, Hikosaka O, Usui S, Matsumura M. Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. II. Deficits in voluntary saccades. *J Neurosci*, 1995 ; 15 : 928-941
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*, 1994 ; 51 : 199-214
- Kumari V, Gray JA, Geyer MA, ffytche D, Soni W, Mitterschiffthaler MT, Vythelingum GN, Simmons A, Williams SC, Sharma T. Neural correlates of tactile prepulse inhibition : a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects. *Psychiatry Res*, 2003 ; 122 : 99-113
- Kunugi H, Nanko S, Takei N. Influenza and schizophrenia in Japan. *Br J Psychiatry*, 1992 ; 161 : 274-275
- Labarca C, Schwarz J, Deshpande P, Schwarz S, Nowak MW, Fonck C, Nashmi R, Kofuji P, Dang H, Shi W, Fidan M, Khakh BS, Chen Z, Bowers BJ, Boulter J, Wehner JM, Lester HA. Point mutant mice with hypersensitive alpha 4 nicotinic receptors show dopaminergic deficits and increased anxiety. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001 ; 98 : 2786-2791
- Lai IC, Hong CJ, Tsai SJ. Association study of a nicotinic receptor variant with schizophrenic disorders. *Neuropsychobiology*, 2001 ; 43 : 15-18
- Lambe EK, Picciotto MR, Aghajanian GK. Nicotine induces glutamate release from thalamocortical terminals in prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 2003 ; 28 : 216-225
- Lancaster B, Wheal HV. A comparative histological and electrophysiological study of some neurotoxins in the rat hippocampus. *J comp Neurol*, 1982 ; 211 : 105-114
- Lanteri-Laura G, Del Pistoia L. Etude clinique et diagnostique de la schizophrénie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Psychiatrie*, 1987 ; 37-282-A10
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness : A population-based prevalence study. *JAMA*, 2000 ; 284 : 2606-2610
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 1999 ; 353 : 30-33
- Le Novere N, Changeux JP. Molecular evolution of the nicotinic acetylcholine receptor: an example of multigene family in excitable cells. *J Mol Evol*, 1995 ; 40 : 155-172
- Lebargy F, Benhammou K, Morin D, Zini R, Urien S, Bree F, Bignon J, Branellec A, Lagrue G. Tobacco smoking induces expression of very-high-affinity nicotine binding sites on blood polymorphonuclear cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996 ; 153 : 1056-1063
- Lecrubier Y, Puech AJ, Simon P. Schizophrénie : hyper ou hypo-fonctionnement du système dopaminergique ? Une hypothèse bipolaire. *Psychol Med*, 1990 ; 12 : 11
- Lee MJ, Breese CR, Strook ML, Leonard S. The effect of nicotine and haloperidol co-treatment on nicotinic receptor levels in the rat brain. *Mol Brain Res*, 2001 ; 86 : 115-124
- Leger C, Stip E, Lussier I. Attention and memory impairment in schizophrenia : a longitudinal study of drug naive patients. *Ann Med Psychol*, 2000 ; 158 : 750-767

- Lein ES, Shatz CJ. Rapid regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA within eye-specific circuits during ocular dominance column formation. *J Neurosci*, 2000 ; 20 : 1470-1483
- Lena C, Changeux JP. Role of Ca²⁺ ions in nicotinic facilitation of GABA release in mouse thalamus. *J Neurosci*, 1997 ; 17 : 576-585
- Lendvai B, Sershen H, Lajtha A, Santha E, Baranyi M, Vizi ES. Differential mechanisms involved in the effect of nicotinic agonists DMPP and lobeline to release [³H]5-HT from rat hippocampal slices. *Neuropharmacology*, 1996 ; 35 : 1769-1777
- Leonard S, Adams C, Breese CR, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Griffith JM, Miller C, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Rollins Y, Stevens KE, Waldo M, Freedman R. Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1996 ; 22 : 431-445
- Leonard S, Breese C, Adams C, Benhammou K, Gault J, Stevens K, Lee M, Adler L, Olincy A, Ross R, Freedman R. Smoking and schizophrenia : abnormal nicotinic receptor expression. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 393 : 237-242
- Leonard S, Gault J, Adams C, Breese CR, Rollins Y, Adler LE. Nicotinic receptors, smoking and schizophrenia. *Restor Neurol Neurosci*, 1998a ; 12 : 195-201
- Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, Drebing C, Berger R, Venn D, Sirota P, Zerbe G, Olincy A, Ross RG, Adler LE, Freedman R. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2002 ; 59 : 1085-1096
- Leonard S, Gault J, Moore T, Hopkins J, Robinson M, Olincy A, Adler LE, Cloninger CR, Kaufmann CA, Tsuang MT, Faraone SV, Malaspina D, Svrakic DM, Freedman R. Further investigation of a chromosome 15 locus in schizophrenia : analysis of affected sibpairs from the NIMH Genetics Initiative. *Am J Med Genet*, 1998b ; 81 : 308-312
- Lesevre N. Intérêt de l'étude des potentiels évoqués tardifs et lents en psychopathologie. In : séminaire de psychiatrie biologique hôpital Ste Anne. Comptes-rendus par Gerard A, Loo H, Olie JP, Zarifian E. Editions médicales pharmuka, 1987 : tome 10
- Levin ED. Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology*, 1992 ; 108 : 417-431
- Levin ED. Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol*, 2002 ; 53 : 633-640
- Levin ED, Bettegowda C. Nicotinic-NMDA interactions with working and reference memory. *Soc Neurosci Abstr*, 1997 ; 23 : 216
- Levin ED, Bettegowda C, Weaver T, Christopher NC. Nicotine-dizocilpine interactions and working and reference memory performance of rats in the radial-arm maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998b ; 61 : 335-340
- Levin ED, Briggs SJ, Christopher NC, Auman JT. Working memory performance and cholinergic effects in the ventral tegmental area and substantia nigra. *Brain Res*, 1994 ; 657 : 165-170
- Levin ED, Briggs SJ, Christopher NC, Rose JE. Chronic nicotinic stimulation and blockade effects on working memory. *Behav Pharmacol*, 1993a ; 4 : 179-182
- Levin E, Christopher N. Persistence of nicotinic agonist RJR 2403 induced working memory improvement in rats. *Drug Dev Res*, 2002 ; 55 : 97-103

- Levin ED, Christopher NC, Briggs SJ, Auman JT. Chronic nicotine-induced improvement of spatial working memory and D2 dopamine effects in rats. *Drug Dev Res*, 1996a ; 39 : 29-35
- Levin ED, Christopher NC, Weaver T, Moore J, Brucato F. Ventral hippocampal ibotenic acid lesions block chronic nicotine-induced spatial working memory improvement in rats. *Cogn Brain Res*, 1999a ; 7 : 405-410
- Levin ED, Connors CK, Silva D, Hinton SC, Meck WH, March J, Rose JE. Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology*, 1998a ; 140 : 135-141
- Levin ED, Connors CK, Sparrow E, Hinton S, Meck W, Rose JE, Ernhardt D, March J. Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 1996c ; 123 : 55-63
- Levin ED, McGurk SR, Rose JE, Butcher LL. Reversal of a mecamylamine-induced cognitive deficit with the D2 agonist, LY 171555. *Pharmacol Biochem Behav*, 1989 ; 33 : 919-922
- Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic treatment for cognitive dysfunction. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord*, 2002 ; 1 : 423-431
- Levin ED, Rose JE. Nicotinic and muscarinic interactions and choice accuracy in the radial-arm maze. *Brain Res Bull*, 1991 ; 27 : 125-128
- Levin ED, Rose JE. Acute and chronic nicotinic interactions with dopamine systems and working memory performance. *Ann N Y Acad Sci*, 1995 ; 757 : 245-252
- Levin ED, Rose JE, McGurk SR, Butcher LL. Characterization of the cognitive effects of combined muscarinic and nicotinic blockade. *Behav Neural Biol*, 1990 ; 53 : 103-112
- Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology*, 1998 ; 138 : 217-230
- Levin ED, Torry D. Acute and chronic nicotine effects on working memory in aged rats. *Psychopharmacology*, 1996 ; 123 : 88-97
- Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 1996b ; 15 : 429-436
- Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia. *Natural history and neurobiology*. *Neuron*, 2000 ; 28 : 325-334
- Li DP, Pan HL. Potentiation of glutamatergic synaptic input to supraoptic neurons by presynaptic nicotinic receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001 ; 281 : 1105-1113
- Li X, Rainnie DG, McCarley RW, Greene, RW. Presynaptic nicotinic receptors facilitate monoaminergic transmission. *J Neurosci*, 1998 ; 18 : 1904-1912
- Li Y, Papke RL, He YJ, Millard WJ, Meyer EM. Characterization of the neuroprotective and toxic effects of $\alpha 7$ nicotinic receptor activation in PC12 cells. *Brain Res*, 1999 ; 830 : 218-225
- Liao DL, Yang JY, Lee SM, Chen H, Tsai SJ. Smoking in chronic schizophrenic inpatients in taiwan. *Neuropsychobiology*, 2002 ; 45 : 172-175

- Lichtensteiger W, Hefti F, Felix D, Huwyler T, Melamed E, Schlumpf M. Stimulation of nigrostriatal dopamine neurons by nicotine. *Neuropharmacology*, 1982 ; 21 : 963-968
- Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*, 1999 ; 46 : 729-739
- Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 2003 ; 107 : 331-335
- Lipton RB, Levy DL, Holzman PS, Levin S. Eye movement dysfunctions in psychiatric patients : a review. *Schizophr Bull*, 1983 ; 9 : 13-32
- Lisberger SG, Morris EJ, Tychsen L. Visual motion processing and sensory-motor integration for smooth pursuit eye movements. *Annu Rev Neurosci*, 1987 ; 10 : 97-129
- Lisberger SG, Movshon JA. Visual motion analysis for pursuit eye movements in area MT of macaque monkeys. *J Neurosci*, 1999 ; 19 : 2224-2246
- Llerena A, De la Rubia A, Peñas-Lledó EM, Diaz FJ, De Leon J. Schizophrenia and tobacco smoking in a spanish psychiatric hospital. *Schizophr Res*, 2002 ; 58 : 323-327
- Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res*, 1992 ; 8 : 93-102
- Low A, Rockstroh B, Harsch S, Berg P, Cohen R. Event-related potentials in a working-memory task in schizophrenics and controls. *Schizophr Res*, 2000 ; 46 : 175-186
- Luetje CW, Patrick J. Both alpha- and beta-subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*, 1991 ; 11 : 837-845
- Lukas RJ. Diversity and patterns of regulation of nicotinic receptor subtypes. *Ann NY Acad Sci*, 1995 ; 757 : 153-168
- Lukas RJ, Changeux JP, Le Novere N, Albuquerque EX, Balfour DJ, Berg DK, Bertrand D, Chiappinelli VA, Clarke PB, Collins AC, Dani JA, Grady SR, Kellar KJ, Lindstrom JM, Marks MJ, Quik M, Taylor PW, Wonnacott S. International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacol Rev*, 1999 ; 51 : 397-401
- Luntz-Leybman V, Bickford P, Freedman R. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res*, 1992 ; 587 : 130-136
- MacAvoy MG, Bruce CJ. Comparison of the smooth eye tracking disorder of schizophrenics with that of nonhuman primates with specific brain lesions. *Int J Neurosci*, 1995 ; 80 : 117-151
- MacAvoy MG, Gottlieb JP, Bruce CJ. Smooth pursuit eye movement representation in the primate frontal eye field. *Cereb Cortex*, 1991 ; 1 : 92-102
- MacDonald RL, Twyman RE. Kinetic properties and regulation of GABAA receptor channels. *Ion Channels*, 1992 ; 3 : 315-343
- Machu TK, Hamilton ME, Frye TF, Shanklin CL, Harris MC, Sun H, Tenner TE Jr, Soti FS, Kem WR. Benzylidene analogs of anabaseine display partial agonist and antagonist properties at the mouse 5-hydroxytryptamine(3A) receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001 ; 299 : 1112-1119

- Maelicke A, Albuquerque EX. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 393 : 165-170
- Maelicke A, Samochocki M, Jostock R, Fehrenbacher A, Ludwig J, Albuquerque EX, Zerlin M. Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 2001 ; 49 : 279-288
- Malenka RC, Nicoll RA. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity : multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci*, 1993 ; 16 : 521-527
- Marchi M, Risso F, Viola C, Cavazzani P, Raiteri M. Direct evidence that release-stimulating alpha7* nicotinic cholinergic receptors are localized on human and rat brain glutamatergic axon terminals. *J Neurochem*, 2002 ; 80 : 1071-1078
- Marks MJ, Burch JB, Collins AC. Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and cholinergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 1983 ; 226 : 817-825
- Marks RC, Luchins DJ. Relationship between brain imaging findings in schizophrenia and psychopathology. A review of the literature relating to positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, 1990 ; 24 : 89-123
- Marks MJ, Pauly JR, Gross SD, Deneris ES, Hermans-Borgmeyer I, Heinemann SF, Collins AC. Nicotine binding and nicotinic receptor subunit mRNA after chronic nicotine treatment. *J Neurosci*, 1992 ; 12 : 2765-2784
- Marks MJ, Romm E, Campbell SM, Collins AC. Variation of nicotinic binding sites among inbred strains. *Pharmacol Biochem Behav*, 1989 ; 33 : 679-689
- Marsh L, Suddath RL, Higgins N, Weinberger DR. Medial temporal lobe structures in schizophrenia : relationship of size to duration of illness. *Schizophr Res*, 1994 ; 11 : 225-238
- Marszalec W, Aistrup GL, Narahashi T. Ethanol-nicotine interactions at alpha-bungarotoxin-insensitive nicotinic acetylcholine receptors in rat cortical neurons. *Alcohol Clin Exp Res*, 1999 ; 23 : 439-445
- Marubio LM, Changeux J. Nicotinic acetylcholine receptor knockout mice as animal models for studying receptor function. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 393 : 113-121
- Marubio LM, del Mar Arroyo-Jimenez M, Cordero-Erausquin M, Lena C, Le Novere N, de Kerchove d'Exaerde A, Huchet M, Damaj MI, Changeux JP. Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature*, 1999 ; 398 : 805-810
- Marutle A, Zhang X, Court J, Piggott M, Johnson M, Perry R, Perry E, Nordberg A. Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in cortical regions in schizophrenia. *J Chem Neuroanatomy*, 2001 ; 22 : 115-126
- Maura G, Andrioli GC, Cavazzani P, Raiteri M. 5-Hydroxytryptamine₃ receptors sited on cholinergic axon terminals of human cerebral cortex mediate inhibition of acetylcholine release. *J Neurochem*, 1992 ; 58 : 2334-2337
- McCreadie RG, Scottish Comorbidity Study Group. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia : case-control study. *Br J Psychiatry*, 2002 ; 181 : 321-325
- McEvoy J, Freudenreich O, McGee M, VanderZwaag C, Levin E, Rose J. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1995a ; 37 : 550-552

McEvoy JP, Allen TB, Keefe P, Levin E, Wilson W. The effects of galantamine in patients with refractory schizophrenia receiving risperidone. Poster presented at XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, Japan, 24-29 August 2002

McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 1995b ; 19 : 124-126

McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1999 ; 46 : 125-129

McEvoy JP. Efficacy of risperidone on positive features of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 1994 ; 55 : 18-21

McGehee DS, Heath MJ, Gelber S, Devay P, Role LW. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science*, 1995 ; 269 : 1692-1696

McGehee DS, Role LW. Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annu Rev Physiol*, 1995 ; 57 : 521-546

McGuffin P, Farmer A, Gottesman II. Is there really a split in schizophrenia? The genetic evidence. *Br J Psychiatry*, 1987 ; 150 : 581-592

McGurk SR, Levin ED, Butcher LL. Radial-arm maze performance in rats is impaired by a combination of nicotinic-cholinergic and D2 dopaminergic antagonist drugs. *Psychopharmacology*, 1989 ; 99 : 371-373

McGurk SR, Levin ED, Butcher LL. Dopaminergic drugs reverse the impairment of radial-arm maze performance caused by lesions involving the cholinergic medial pathway. *Neuroscience*, 1992 ; 50 : 129-135

Meador-Woodruff JH, Healy DJ. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Rev*, 2000 ; 31 : 288-294

Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO. Influenza and schizophrenia : Helsinki versus Edingburgh. *Arch Gen Psychiatry*, 1990 ; 47 : 875-876

Meguid MM, Fetisov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, Rossi-Fanelli F. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition*, 2000 ; 16 : 843-857

Menza MA, Grossman N, Van Horn M, Cody R, Forman N. Smoking and movement disorders in psychiatric patients. *Biol Psychiatry*, 1991 ; 30 : 109-115

Menzaghi F, Joppa MA, Reid RT, Sacaan AI, Bontempi B, Whelan KT, Santori EM, Risbrough VB, Lloyd GK. Memory deficits associated with cholinergic dysfunctions : reversal by SIB-1553A, a novel nAChR agonist. *Soc Neurosci Abstr*, 1997 ; 23 : 477.16

Mesulam MM, Geula C. Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain : observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol*, 1988 ; 275 : 216-240

Mesulam MM, Geula C, Bothwell MA, Hersh LB. Human reticular formation : cholinergic neurons of the pedunculo-pontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to forebrain cholinergic neurons. *J Comp Neurol*, 1989 ; 283 : 611-633

- Meyer EM, de Fiebre CM, Hunter BE, Simpkins CE, Frauworth N, de Fiebre NE. Effects of anabaseine-related analogs on rat brain nicotinic receptor binding and on avoidance behaviors. *Drug Dev Res*, 1994 ; 31 : 127-134
- Meyer EM, Tay ET, Papke RL, Meyers C, Huang GL, de Fiebre CM. 3-[2,4-Dimethoxybenzylidene]anabaseine (DMXB) selectively activates rat $\alpha 7$ receptors and improves memory-related behaviors in a mecamylamine-sensitive manner. *Brain Res*, 1997 ; 768 : 49-56
- Meyer J, Ortega G, Schraut K, Nurnberg G, Ruschendorf F, Saar K, Mossner R, Wienker TF, Reis A, Stober G, Lesch KP. Exclusion of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit gene as a candidate for catatonic schizophrenia in a large family supporting the chromosome 15q13-22 locus. *Mol Psychiatry*, 2002 ; 7 : 220-223
- Mihailescu S, Drucker-Colin R. Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Res*, 2000 ; 31 : 131-144
- Mihailescu S, Guzman-Marin R, Dominguez Mdel C, Drucker-Colin R. Mechanisms of nicotine actions on dorsal raphe serotonergic neurons. *Eur J Pharmacol*, 2002 ; 452 : 77-82
- Mihailescu S, Palomero-Rivero M, Meade-Huerta P, Maza-Flores A, Drucker-Colin R. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol*, 1998 ; 360 : 31-36
- Mihovilovic M, Hulette C, Mittelstaedt J, Austin C, Roses AD. Nicotinic neuronal acetylcholine receptor $\alpha 3$ subunit transcription in normal and myasthenic thymus. *Ann N Y Acad Sci*, 1993 ; 681 : 83-96
- Mike A, Albuquerque EX. A kinetic analysis of acetylcholine and choline-activated $\alpha 7$ -containing nicotinic receptor channels in hippocampal neurons. *Proc Mtg Neuronal Nicotinic Receptors*, Venise, Italie, 1999 : 69
- Milart P, Mlynarczyk M, Sikorski R. Influence of maternal smoking on kynurenic acid concentrations in umbilical cord blood. *Ginekol Pol*, 2000 ; 71 : 843-847
- Miller DK, Sumithran SP, Dwoskin LP. Bupropion inhibits nicotine-evoked [(3)H]overflow from rat striatal slices preloaded with [(3)H]dopamine and from rat hippocampal slices preloaded with [(3)H]norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002 ; 302 : 1113-1122
- Miner LL, Marks MJ, Collins AC. Genetic analysis of nicotine-induced seizures and hippocampal nicotinic receptors in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986 ; 239 : 853-860
- Mirza NR, Stolerman IP. Nicotine enhances sustained attention in the rat under specific task conditions. *Psychopharmacology*, 1998 ; 138 : 266-274
- Mishina M, Tobimatsu T, Imoto K, Tanaka K, Fujita Y, Fukuda K, Kurasaki M, Takahashi H, Morimoto Y, Hirose T. Location of functional regions of acetylcholine receptor α -subunit by site-directed mutagenesis. *Nature*, 1985 ; 313 : 364-369
- Miyata G, Meguid MM, Fetissov SO, Torelli GF, Kim HJ. Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters and appetite regulation. *Surgery*, 1999 ; 126 : 255-263
- Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Stowell M, Unwin N. Nicotinic acetylcholine receptor at 4.6 Å resolution : transverse tunnels in the channel wall. *J Mol Biol*, 1999 ; 288 : 765-786
- Modestin J, Schwartz RB, Hunger J. Investigation about an influence of physostigmine on schizophrenic symptoms. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, 1973 ; 6 : 300-304

- Moghaddam B, Bunney BS. Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat : an in vivo microdialysis study. *J Neurochem*, 1990 ; 54 : 1755-1760
- Molinari EJ, Delbono O, Messi ML, Rengathan M, Armeric SP, Sullivan JP, Gopalakrishnan M. Up-regulation of human $\alpha 7$ nicotinic receptors by chronic treatment with activator and antagonist ligands. *Eur J Pharmacol*, 1998 ; 347 : 131-139
- Montal M. Mitochondria, glutamate neurotoxicity and the death cascade. *Biochim Biophys Acta*, 1998 ; 1366 : 113-126
- Montal M, Opella SJ. The structure of the M2 channel-lining segment from the nicotinic acetylcholine receptor. *Biochim Biophys Acta*, 2002 ; 1565 : 287-293
- Mui WC, Zbuzek VK, Wu WH. GABA(A) antagonist and nicotine-induced antinociception. *Life Sci*, 1997 ; 61 : 221-225
- Muir JL, Everitt BJ, Robbins TW. Reversal of visual attentional dysfunction following lesions of the cholinergic basal forebrain by physostigmine and nicotine but not by the 5-HT₃ receptor antagonist, ondansetron. *Psychopharmacology*, 1995 ; 118 : 82-92
- Muneoka K, Ogawa T, Kamei K, Mimura Y, Kato H, Takigawa M. Nicotine exposure during pregnancy is a factor which influences serotonin transporter density in the rat brain. *Eur J Pharmacol*, 2001 ; 411 : 279-282
- Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R. Gating of auditory P50 in schizophrenics : unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry*, 1996 ; 40 : 181-188
- Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Griffith J, Freedman R. Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophr Res*, 1991 ; 4 : 31-40
- Nanri M, Yamamoto J, Miyake H, Watanabe H. Protective effect of GTS-21, a novel nicotinic receptor agonist, on delayed neuronal death induced by ischemia in gerbils. *Jpn J Pharmacol*, 1998 ; 76 : 23-29
- Nasrallah HA, Schwarzkopf SB, Olson SC, Coffman JA. Gender differences in schizophrenia on MRI brain scans. *Schizophr Bull*, 1990 ; 16 : 205-210
- Nayak SV, Ronde P, Spier AD, Lummis SC, Nichols RA. Nicotinic receptors co-localize with 5-HT₃ serotonin receptors on striatal nerve terminals. *Neuropharmacology*, 2000 ; 39 : 2681-2690
- Neal MJ, Cunningham JR, Matthews KL. Activation of nicotinic receptors on GABAergic amacrine cells in the rabbit retina indirectly stimulates dopamine release. *Vis Neurosci*, 2001 ; 18 : 55-64
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging : a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*, 1998 ; 55 : 433-440
- Newsome WT, Wurtz RH, Dursteler MR, Mikami A. Deficits in visual motion processing following ibotenic acid lesions of the middle temporal visual area of the macaque monkey. *J Neurosci*, 1985 ; 5 : 825-840

- Newsome WT, Wurtz RH, Komatsu H. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs. *J Neurophysiol*, 1988 ; 60 : 604-620
- Nguimfack Mbodie PC. Do the glutamate excitotoxicity theory and potential free radicals implication in schizophrenia aetiopathogenesis provide a new enlightenment to links between : genome, environment and biology in the determinism of that disorder? *Encephale*, 2002 ; 28 : 147-153
- Nilsson A, Waller L, Rosengren A, Adlerberth A, Wilhelmsen L. Cigarette smoking is associated with abnormal involuntary movements in the general male population—a study of men born in 1933. *Biol Psychiatry*, 1997 ; 41 : 717-723
- Nilsson OG, Strecker RE, Daszuta A, Bjorklund A. Combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain produces severe deficits in a spatial learning task in the rat. *Brain Res*, 1988 ; 453 : 235-246
- Nisell M, Marcus M, Nomikos GG, Svensson TH. Differential effects of acute and chronic nicotine on dopamine output in the core and shell of the rat nucleus accumbens. *J Neural Transm*, 1997 ; 104 : 1-10
- Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol Toxicol*, 1995 ; 76 : 157-162
- Nomikos GG, Hildebrand BE, Panagis G, Svensson TH. Nicotine withdrawal in the rat : role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroreport*, 1999 ; 10 : 697-702
- Nomikos GG, Schilström B, Hildebrand BE, Panagis G, Grenhoff J, Svensson TH. Role of alpha7 nicotinic receptors in nicotine dependence and implications for psychiatric illness. *Behav Brain Res*, 2000 ; 113 : 97-103
- O'Callaghan E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, 1991 ; 337 : 1248-1250
- O'Driscoll GA, Alpert NM, Matthyse SW, Levy DL, Rauch SR, Holzman PS. The functional neuroanatomy of antisaccade performance investigated with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995 ; 92 : 925-929
- O'Driscoll GA, Strakowski SM, Alpert NM, Matthyse SW, Rauch SL and Levy DL. Differences in cerebral activation during smooth pursuit and saccadic eye movements using positron-emission tomography. *Biol Psychiatry*, 1998 ; 44 : 685-689
- Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S. Blockade of hippocampal nicotinic receptors impairs working memory but not reference memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 1993 ; 45 : 89-93
- Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. Smooth eye pursuit eye movements after smoking in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 1996 ; 39 : 574
- Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*, 1998 ; 18 : 175-185
- Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry*, 1997 ; 42 : 1-5
- Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1995 ; 52 : 998-1007

- Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science*, 1989 ; 244 : 1360-1362
- Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. NMDA antagonist neurotoxicity : mechanism and prevention. *Science*, 1991 ; 254 : 1515-1518
- Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 1999 ; 33 : 523-533
- Olson CR, Musil SY, Goldberg ME. Single neurons in posterior cingulate cortex of behaving macaque : Eye movement signals. *J Neurophysiol*, 1996 ; 76 : 3285-3300
- Orr-Urtreger A, Broide RS, Kasten MR, Dani JA, Beaudet AL, Patrick JW. Mice homozygous for the L250T mutation in the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor show increased neuronal apoptosis and die within one day of birth. *J Neurochem*, 2000 ; 74 : 2154-2166
- Orr-Urtreger A, Goldner FM, Saeki M, Lorenzo I, Goldberg L, De Biasi M, Dani JA, Patrick JW, Beaudet AL. Mice deficient in the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor lack alpha-bungarotoxin binding sites and hippocampal fast nicotinic currents. *J Neurosci*, 1997 ; 17 : 9165-9171
- Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol*, 1998 ; 54 : 581-618
- Palma E, Mileo AM, Eusebi F, Miledi R. Threonine-for-leucine mutation within domain M2 of the neuronal alpha(7) nicotinic receptor converts 5-hydroxytryptamine from antagonist to agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996 ; 93 : 11231-11235
- Papke RL. The kinetic properties of neuronal nicotinic receptors : genetic basis of functional diversity. *Prog Neurobiol*, 1993 ; 41 : 509-531
- Papke RL, Bencherif M, Lippiello P. An evaluation of neuronal nicotinic acetylcholine receptor activation by quaternary nitrogen compounds indicates that choline is selective for the alpha 7 subtype. *Neurosci Lett*, 1996 ; 213 : 201-204
- Papke RL, Meyer E, Nutter T, Uteshev VV. Alpha7-selective agonists and modes of alpha7 receptor activation. *Eur J Pharm*, 2000 ; 393 : 179-195
- Paradiso K, Sabey K, Evers AS, Zorumski CF, Covey DF, Steinbach JH. Steroid inhibition of rat neuronal nicotinic alpha4beta2 receptors expressed in HEK 293 cells. *Mol Pharmacol*, 2000 ; 58 : 341-351
- Paradiso K, Zhang J, Steinbach JH. The C terminus of the human nicotinic alpha4beta2 receptor forms a binding site required for potentiation by an estrogenic steroid. *J Neurosci*, 2001 ; 21 : 6561-6568
- Partridge JG, Apparsundaram S, Gerhardt GA, Ronesi J, Lovinger DM. Nicotinic acetylcholine receptors interact with dopamine in induction of striatal long-term depression. *J Neurosci*, 2002 ; 22 : 2541-2549
- Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A, Leone FT, Certa KM, Weinstein SP. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 2002 ; 190 : 604-610
- Patrick J, Seguela P, Vernino S, Amador M, Luetje C, Dani JA. Functional diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Prog Brain Res*, 1993 ; 98 : 113-120

- Paylor R, Nguyen M, Crawley JN, Patrick J, Beaudet A, Orr-Urtreger A. Alpha7 nicotinic receptor subunits are not necessary for hippocampal-dependent learning or sensorimotor gating : a behavioral characterization of Acra7-deficient mice. *Learn Mem*, 1998 ; 5 : 302-316
- Peng X, Gerzanich V, Anand R, Wang F, Lindstrom J. Chronic nicotine treatment up-regulates alpha3 and alpha7 acetylcholine receptor subtypes expressed by the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y. *Mol Pharmacol*, 1997 ; 51 : 776-784
- Peng X, Gerzanich V, Anand R, Whiting PJ, Lindstrom J. Nicotine-induced increase in neuronal nicotinic receptors results from a decrease in the rate of receptor turnover. *Mol Pharmacol*, 1994 ; 46 : 523-530
- Pereira EF, Alkondon M, Reinhardt S, Maelicke A, Peng X, Lindstrom J, Whiting P, Albuquerque EX. Physostigmine and galanthamine : probes for a novel binding site on the alpha 4 beta 2 subtype of neuronal nicotinic acetylcholine receptors stably expressed in fibroblast cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994 ; 270 : 768-778
- Pereira EF, Hilmas C, Santos MD, Alkondon M, Maelicke A, Albuquerque EX. Unconventional ligands and modulators of nicotinic receptors. *J Neurobiol*, 2002 ; 53 : 479-500
- Pereira EF, Reinhardt-Maelicke S, Schratzenholz A, Maelicke A, Albuquerque EX. Identification and functional characterization of a new agonist site on nicotinic acetylcholine receptors of cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993 ; 265 : 1474-1491
- Perry DC, Davila-Garcia MI, Stockmeier CA, Kellar KJ. Increased nicotinic receptors in brains from smokers : membrane binding and autoradiography. *J Pharmacol exp Ther*, 1999 ; 289 : 1545-1552
- Petersen RC, Stillman RC. Phencyclidine : an overview. *NIDA Res Monogr*, 1978 ; 21 : 1-17
- Petit L, Clark VP, Ingeholm J, Haxby JV. Dissociation of saccade-related and pursuit-related activation in human frontal eye fields as revealed by fMRI. *J Neurophysiol*, 1997 ; 77 : 3386-3390
- Petit L, Haxby JV. Functional anatomy of pursuit eye movements in humans as revealed by fMRI. *J Neurophysiol*, 1999 ; 82 : 463-471
- Petit L, Orssaud C, Tzourio N, Salamon G, Mazoyer B, Berthoz A. PET study of voluntary saccadic eye movements in humans : Basal ganglia-thalamocortical system and cingulate cortex involvement. *J Neurophysiol*, 1993 ; 69 : 1009-1017
- Pfefferbaum A, Zipursky RB, Lim KO, Zatz LM, Stahl SM, Jernigan TL. Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1988 ; 45 : 633-640
- Picciotto M, Zoli M, Rimondini R, Léna C, Marubio L, Merlo Pich E. β -2 subunit containing acetylcholine receptors are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature*, 1998 ; 391 : 173-177
- Pidoplichko V, DeBiasi M, Williams JT, Dani JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature*, 1997 ; 390 : 401-404
- Plomin R, McClearn GE. *Nature nurture and psychology*. American Psychological Association, Washington DC, 1993

- Poeggeler B, Rassoulpour A, Guidetti P, Wu HQ, Schwarcz R. Dopaminergic control of kynurenate levels and N-methyl-D-aspartate toxicity in the developing rat striatum. *Dev Neurosci*, 1998 ; 20 : 146-153
- Poirier MF, Canceil O, Baylé F, Millet B, Bourdel MC, Moatti C, Olié JP, Attar-Levy D. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002 ; 26 : 529-537
- Pomper MG, Webster M, Bobo LD. Hippocampal $\alpha 7$ nicotinic cholinergic receptor, neuronal nitric oxide synthase, and glutamic acid decarboxylase mRNA co-localization in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1999 ; 36 : 75-85
- Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*, 1996 ; 382 : 255-257
- Powers R. The neuropathology of schizophrenia. *Neuropathol Exp Neurol*, 1999 ; 58 : 679-690
- Prakash N, Cohen-Cory S, Frostig RD. RAPID and opposite effects of BDNF and NGF on the functional organization of the adult cortex in vivo. *Nature*, 1996 ; 381 : 702-706
- Procyshyn RM, Tse G, Sin O, Flynn S. Concomitant clozapine reduces smoking in patients treated with risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002 ; 2 : 77-80
- Pugh PC, Berg DK. Neural nicotine acetylcholine receptors that bind α -bungarotoxin mediate neurite retraction in a calcium-dependent manner. *J Neurosci*, 1994 ; 14 : 889-896
- Pulver AE, Karayiorgou M, Wolynec PS, Lasseter VK, Kasch L, Nestadt G, Antonarakis S, Housman D, Kazazian HH, Meyers D. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia : report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1 : Part 1. *Am J Med Genet*, 1994 ; 54 : 36-43
- Puttfarcken PS, Jacobs I, Faltynek CR. Characterization of nicotinic acetylcholine receptor-mediated [(3)H]-dopamine release from rat cortex and striatum. *Neuropharmacology*, 2000 ; 39 : 2673-2680
- Rada PV, Mark GP, Hoebel BG. In vivo modulation of acetylcholine in the nucleus accumbens of freely moving rats : I. Inhibition by serotonin. *Brain Res*, 1993 ; 619 : 98-104
- Radant AD, Claypoole K, Wingerson DK, Cowley DS, Roy-Byrne PP. Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. *Biol Psychiatry*, 1997 ; 42 : 797-805
- Radant AD, Hommer DW. A quantitative analysis of saccades and smooth pursuit during visual pursuit tracking. A comparison of schizophrenics with normals and substance abusing controls. *Schizophr Res*, 1992 ; 6 : 225-235
- Radcliffe KA, Dani JA. Nicotinic stimulation produces multiple forms of increased glutamatergic synaptic transmission. *J Neurosci*, 1998 ; 18 : 7075-7083
- Radcliffe KA, Fisher J, Gray R, Dani JA. Nicotine potentiates glutamate and GABA synaptic transmission. *Ann N Y Acad Sci*, 1999 ; 868 : 591-610
- Ramirez-Latorre J, Yu CR, Qu X, Perin F, Karlin A, Role L. Functional contributions of alpha5 subunit to neuronal acetylcholine receptor channels. *Nature*, 1996 ; 380 : 347-351
- Ramoas AS, Alkondon M, Aracava Y, Irons J, Lunt GG, Deshpande SS, Wonnacott S, Aronstam RS, Albuquerque EX. The anticonvulsant MK-801 interacts with peripheral and central nicotinic acetylcholine receptor ion channels. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990 ; 254 : 71-82

- Randall RD, Thayer SA. Glutamate-induced calcium transient triggers delayed calcium overload and neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *J Neurosci*, 1992 ; 12 : 1882-1895
- Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD : A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*, 2000 ; 54 : 2261-2268
- Rasmussen K, Czachura JF. Nicotine withdrawal leads to increased firing rates of midbrain dopamine neurons. *Neuroreport*, 1995 ; 7 : 329-332
- Raux G, Bonnet-Brilhault F, Louchart S, Houy E, Gantier R, Levillain D, Allio G, Haouzir S, Petit M, Martinez M, Frebourg T, Thibaut F, Champion D. The -2 bp deletion in exon 6 of the 'alpha 7-like' nicotinic receptor subunit gene is a risk factor for the P50 sensory gating deficit. *Mol Psychiatry*, 2002 ; 7 : 1006-1011
- Reith ME, Li MY, Yan QS. Extracellular dopamine, norepinephrine, and serotonin in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of freely moving rats during intracerebral dialysis following systemic administration of cocaine and other uptake blockers. *Psychopharmacology*, 1997 ; 134 : 309-317
- Reuben M, Clarke PBS. Nicotine-evoked [³H]5-hydroxytryptamine release from rat striatal synaptosomes. *Neuropharmacology*, 2000 ; 39 : 290-299
- Revah F, Bertrand D, Galzi JL, Devillers-Thierry A, Mulle C, Hussy N, Bertrand S, Ballivet M, Changeux JP. Mutations in the channel domain alter desensitization of a neuronal nicotinic receptor. *Nature*, 1991 ; 353 : 846-849
- Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB. Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1990 ; 27 : 1038-1044
- Rieder RO, Gershon ES. Genetic strategies in biological psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, 1978 ; 35 : 866-873
- Riekkinen P, Riekkinen M, Sirvio J, Riekkinen P. Effects of concurrent nicotinic antagonist and pCPA treatments on spatial and passive avoidance learning. *Brain Res*, 1992 ; 575 : 247-250
- Riekkinen P, Sirvio J, Valjakka A, Miettinen R, Riekkinen P. Pharmacological consequences of cholinergic plus serotonergic manipulations. *Brain Res*, 1991 ; 552 : 23-26
- Riley BP, Makoff A, Mogudi-Carter M, Jenkins T, Williamson R, Collier D, Murray R. Haplotype transmission disequilibrium and evidence for linkage of the CHR7A7 gene region to schizophrenia in Southern African Bantu families. *Am J Med Genet*, 2000 ; 96 : 196-201
- Risch N, Baron M. Segregation analysis of schizophrenia and related disorders. *Am J Hum Genet*, 1984 ; 36 : 1039-1059
- Roberts GW, Ferrier IN, Lee Y, Crow TJ, Johnstone EC, Owens DG, Bacarese-Hamilton AJ, McGregor G, O'Shaughnessey D, Polak JM. Peptides, the limbic lobe and schizophrenia. *Brain Res*, 1983 ; 288 : 199-211
- Roder-Wanner UU, Priebe S. Objective and subjective quality of life of first-admitted women and men with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 1998 ; 248 : 250-258

- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease : Donepezil study group. *Neurology*, 1998 ; 50 : 136-145
- Role LW. Substance P modulation of acetylcholine-induced currents in embryonic chicken sympathetic and ciliary ganglion neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984 ; 81 : 2924-2928
- Role LW, Berg DK. Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. *Neuron*, 1996 ; 16 : 1077-1085
- Rollins YD, Stevens KE, Harris KR, Hall ME, Rose GM, Leonard S. Reduction in auditory gating following intracerebroventricular application of α -bungarotoxin binding site ligands and α 7 antisense oligonucleotides. *Soc Neurosci*, 1993 ; Abstr 19 : p. 837
- Rosenberg MM, Blitzblau RC, Olsen DP, Jacob MH. Regulatory mechanisms that govern nicotinic synapse formation in neurons. *J Neurobiol*, 2002 ; 53 : 542-555
- Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J, Schulsinger F. The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am J Psychiatry*, 1971 ; 128 : 307-311
- Ross DE, Thaker GK, Holcomb HH, Cascella NG, Medoff DR, Tamminga CA. Abnormal smooth pursuit eye movements in schizophrenic patients are associated with cerebral glucose metabolism in oculomotor regions. *Psychiatry Res*, 1995 ; 58 : 53-67
- Ross DT, Graham DI. Selective loss and sparing of neurons in the thalamic reticular nucleus following human cardiac arrest. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993 ; 13 : 558-567
- Ross RG, Harris J, Olincy A, Radant A, Adler L, Freedman R. Smooth pursuit eye movements in parents of schizophrenic probands : A most likely carrier approach. *Schizophr Res*, 1997 ; 24 : 244-245
- Ross RG, Harris JG, Olincy A, Radant A, Adler LE, Freedman R. Familial transmission of two independent saccadic abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1998a ; 30 : 59-70
- Ross RG, Olincy A, Harris JG, Radant A, Adler LE, Compagnon N. The effects of age on a smooth pursuit tracking task in adults with schizophrenia and normal subjects. *Biol Psychiatry*, 1996 ; 46 : 383-391
- Ross RG, Olincy A, Harris JG, Radant A, Adler LE, Freedman R. Anticipatory saccades during smooth pursuit eye movements and familial transmission of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1998b ; 44 : 690-697
- Ross RG, Radant AD, Hommer DW. A developmental study of smooth pursuit eye movements in normal children from 7 to 15 years of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993 ; 32 : 783-791
- Rosso IM, Bearden CE, Hollister JM, Gasperoni TL, Sanchez LE, Hadley T, Cannon TD. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings : a prospective cohort study. *Schizophr Bull*, 2000 ; 26 : 367-378
- Rubboli F, Court JA, Sala C, Morris C, Chini B, Perry E, Clementi F. Distribution of nicotinic receptors in the human hippocampus and thalamus. *Eur J Neurosci*, 1994b ; 6 : 1596-1604
- Rubboli F, Court JA, Sala C, Morris C, Perry E, Clementi F. Distribution of neuronal nicotinic receptor subunits in human brain. *Neurochem Int*, 1994a ; 25 : 69-71

- Ryan RE, Loiacono RE. Nicotine regulates alpha7 nicotinic receptor subunit mRNA : implications for nicotine dependence. *Neuroreport*, 2001 ; 12 : 569-572
- Ryan RE, Ross SA, Drago J, Loiacono RE. Dose-related neuroprotective effects of chronic nicotine in 6-hydroxydopamine treated rats, and loss of neuroprotection in alpha4 nicotinic receptor subunit knockout mice. *Br J Pharmacol*, 2001 ; 132 : 1650-1656
- Sabetkasai M, Ahang S, Shafaghi B, Zarrindast MR. Baclofen-induced antinociception and nicotinic receptor mechanism(s). *Pharmacol Toxicol*, 1999 ; 85 : 247-251
- Sahakian B, Jones G, Levy R, Gray J, Warburton D. The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry*, 1989 ; 154 : 797-800
- Sanderson EM, Drasdo AL, McCrea K, Wonnacott S. Up-regulation of nicotinic receptors following continual infusion of nicotine is brain-region-specific. *Brain Res*, 1993 ; 617 : 349-352
- Sargent PB. The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Annu Rev Neurosci*, 1993 ; 16 : 403-430
- Scatton B, Sanger DJ. Pharmacological and molecular targets in the search for novel antipsychotics. *Behav Pharmacol*, 2000 ; 11 : 243-256
- Schilström B, Nomikos GG, Nisell M, Hertel P, Svensson TH. N-methyl-D-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience*, 1998a ; 82 : 781-789
- Schilström B, Svensson HM, Svensson TH, Nomikos GG. Nicotine and food induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat : putative role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience*, 1998b ; 85 : 1005-1009
- Schmid HA, Vijayaraghavan S. Inhibition of the nicotinic acetylcholine receptor response by serotonergic and muscarinic agents in ciliary ganglion neurones. *Neuropsychopharmacology*, 1992 ; 31 : 1001-1008
- Schneider AS, Atluri P, Shen Q, Barnes W, Mah SJ, Stadfelt D, Goderie SK, Temple S, Fleck MW. Functional nicotinic acetylcholine receptor expression on stem and progenitor cells of the early embryonic nervous system. *Ann N Y Acad Sci*, 2002 ; 971 : 135-138
- Schoepfer R, Conroy WG, Whiting P, Gore M, Lindstrom J. Brain alpha-bungarotoxin binding protein cDNAs and MAbs reveal subtypes of this branch of the ligand-gated ion channel gene superfamily. *Neuron*, 1990 ; 5 : 35-48
- Schrattenholz A, Pereira E, Roth U, Weber K-H, Albuquerque E, Maelicke A. Agonist responses of neuronal nicotinic acetylcholine receptors are potentiated by a novel class of allosterically acting ligands. *Mol Pharmacol*, 1996 ; 491 : 1-6
- Schwab SG, Hallmayer J, Freimann J, Lerer B, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Segman RH, Trixler M, Rietschel M, Maier W, Wildenauer DB. Investigation of linkage and association/linkage disequilibrium of HLA A-, DQA1-, DQB1-, and DRB1-alleles in 69 sib-pair- and 89 trio-families with schizophrenia. *Am J Med Genet*, 2002 ; 114 : 315-320
- Schwartz RD, Kellar KJ. Nicotinic cholinergic receptor binding sites in the brain : regulation in vivo. *Science*, 1983 ; 220 : 214-216

- Searl TJ, Redman RS, Silinsky EM. Mutual occlusion of P2X ATP receptors and nicotinic receptors on sympathetic neurons of the guinea-pig. *J Physiol*, 1998 ; 510 : 783-791
- Segovia G, Porrás A, Mora F. Effects of a nitric oxide donor on glutamate and GABA release in striatum and hippocampus of the conscious rat. *Neuroreport*, 1994 ; 5 : 1937-1940
- Séguéla P, Wadiche J, Miller K, Dani JA, Patrick J. Molecular cloning, functional properties and distribution of rat brain $\alpha 7$: A nicotinic cation channel highly permeable to calcium. *J Neurosci*, 1993 ; 13 : 596-604
- Selemon LD. Regionally diverse cortical pathology in schizophrenia : clues to the etiology of the disease. *Schizophr Bull*, 2001 ; 27 : 349-377
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis : a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1999 ; 45 : 17-25
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*, 1995 ; 52 : 805-818
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients : application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol*, 1998 ; 392 : 402-412
- Sengpiel B, Preis E, Kriegelstein J, Prehn JH. NMDA-induced superoxide production and neurotoxicity in cultured rat hippocampal neurons : role of mitochondria. *Eur J Neurosci*, 1998 ; 10 : 1903-1910
- Serova L, Danailov E, Chamas F, Sabban EL. Nicotine infusion modulates immobilization stress-triggered induction of gene expression of rat catecholamine biosynthetic enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999a ; 291 : 884-892
- Serova L, Sabban EL. Involvement of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors in gene expression of dopamine biosynthetic enzymes in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002 ; 303 : 896-903
- Sershen H, Hashim A, Lajtha A. Behavioral and biochemical effects of nicotine in an MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav*, 1987 ; 28 : 299-303
- Seth P, Cheeta S, Tucci S, File SE. Nicotinic-serotonergic interactions in brain and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002 ; 71 : 795-805
- Shapiro R. Regional Neuropathology in schizophrenia : Where are we? Where are we going? *Schizophr Res*, 1993 ; 10 : 187-239
- Sharma G, Vijayaraghavan S. Nicotinic cholinergic signaling in hippocampal astrocytes involves calcium-induced calcium release from intracellular stores. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001 ; 98 : 4148-4153
- Sharples CG, Kaiser S, Soliakov L, Marks MJ, Collins AC, Washburn M, Wright E, Spencer JA, Gallagher T, Whiteaker P, Wonnacott S. UB-165 : a novel nicotinic agonist with subtype selectivity implicates the alpha4beta2* subtype in the modulation of dopamine release from rat striatal synaptosomes. *J Neurosci*, 2000 ; 20 : 2783-2791
- Sherr JD, Myers C, Avila MT, Elliott A, Blaxton TA, Thaker GK. The effects of nicotine on specific eye tracking measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2002 ; 52 : 721-728

Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B, Wasmuth J, Dobbs M, Gurling H. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 1988 ; 336 : 164-167

Shimohama S, Akaike A, Kimura J. Nicotine-induced protection against glutamate cytotoxicity. Nicotinic cholinergic receptor-mediated inhibition of nitric oxide formation. *Ann N Y Acad Sci*, 1996 ; 777 : 356-361

Shimohama S, Greenwald DL, Shafron DH, Akaike A, Maeda T, Kaneko S, Kimura J, Simpkins CE, Day AL, Meyer EM. Nicotinic alpha 7 receptors protect against glutamate neurotoxicity and neuronal ischemic damage. *Brain Res*, 1998 ; 779 : 359-363

Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry*, 1984 ; 41 : 607-612

Silver H, Shlomo N, Hiemke C, Rao ML, Ritsner M, Modai I. Schizophrenic patients who smoke have a faster finger tapping rate than non-smokers. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002 ; 12 : 141-144

Simosky JK, Stevens KE, Kem WR, Freedman R. Intragastric DMXB-A, an $\alpha 7$ nicotinic agonist, improves deficient sensory inhibition in DBA/2 mice. *Biol Psychiatry*, 2001 ; 50 : 493-500

Smit AB, Syed NI, Schaap D, van Minnen J, Klumperman J, Kits KS, Lodder H, van der Schors RC, van Elk R, Sorgedragter B, Brejc K, Sixma TK, Geraerts WP. A glia-derived acetylcholine-binding protein that modulates synaptic transmission. *Nature*, 2001 ; 411 : 261-268

Smith RC, Infante M, Ali A, Nigam S, Kotsaftis A. Effects of Cigarette Smoking on Psychopathology Scores in Patients With Schizophrenia : An Experimental Study. *Subst Abus*, 2001 ; 22 : 175-186

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

Snyder SH. Amphetamine psychosis : a "model" schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry*, 1973 ; 130 : 61-67

Staecker H, Liu W, Hartnick C, Lefebvre P, Malgrange B, Moonen G, Van de Water TR. NT-3 combined with CNTF promotes survival of neurons in modiolus-spiral ganglion explants. *Neuroreport*, 1995 ; 6 : 1533-1537

Stahl SM. Psychoses et schizophrénie. In : *Psychopharmacologie essentielle*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2000 : 365-399

Stancampiano R, Cocco S, Cugusi C, Sarais L, Fadda F. Serotonin and acetylcholine release response in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Neuroscience*, 1999 ; 89 : 1135-1143

Stassen HH, Bridler R, Hagele S, Hergersberg M, Mehmman B, Schinzel A, Weisbrod M, Scharfetter C. Schizophrenia and smoking : evidence for a common neurobiological basis? *Am J Med Genet*, 2000 ; 96 : 173-177

Stevens K, Freedman R, Collins A, Hall M, Leonard S, Marks MJ, Rose GM. Genetic correlation of inhibitory gating of hippocampal auditory response and α -bungarotoxin-binding nicotinic cholinergic receptors in inbred mouse strains. *Neuropsychopharmacology*, 1996 ; 15 : 152-162

- Stevens KE, Fuller LL, Rose GM. Dopaminergic and noradrenergic modulation of amphetamine-induced changes in auditory gating. *Brain Res*, 1991 ; 555 : 91-98
- Stevens KE, Johnson RG, Rose GM. Rats reared in social isolation show schizophrenia-like changes in auditory gating. *Pharmacol Biochem Behav*, 1997 ; 58 : 1031-1036
- Stevens K, Kem W, Freedman R. Selective alpha-7 nicotinic receptor stimulation normalizes chronic cocaine-induced loss of hippocampal sensory inhibition in C3H mice. *Biol Psychiatry*, 1999 ; 46 : 1443-1450
- Stevens K, Kem W, Mahnir V, Freedman R. Selective alpha7-nicotinic agonists normalize inhibition of auditory response in DBA mice. *Psychopharmacology*, 1998 ; 136 : 320-327
- Stevens K, Meltzer J, Rose G. Disruption of sensory gating by the α 2 selective noradrenergic antagonist yohimbine. *Biol Psychiatry*, 1993 ; 33 : 130-132
- Stevens KE, Meltzer J, Rose GM. Nicotinic cholinergic normalization of amphetamine-induced loss of auditory gating in freely moving rats. *Psychopharmacology*, 1995 ; 119 : 163-170
- Stevens K, Wear K. Normalizing effects of nicotine and a novel nicotinic agonist on hippocampal auditory gating in two animal models. *Pharmacol Biochem Behav*, 1997 ; 57 : 869-874
- Stober G, Saar K, Ruschendorf F, Meyer J, Nurnberg G, Jatzke S, Franzek E, Reis A, Lesch KP, Wienker TF, Beckmann H. Splitting schizophrenia : periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet*, 2000 ; 67 : 1201-1207
- Stolerman IP. Behavioural pharmacology of nicotine: multiple mechanisms. *Br J Addict*, 1991 ; 86 : 533-536
- Stolerman IP, Mirza NR, Hahn B, Shoaib M. Nicotine in an animal model of attention. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 393 : 147-154
- Stolerman IP, Mirza NR, Shoaib M. Nicotine psychopharmacology : addiction, cognition and neuroadaptation. *Med Res Rev*, 1995 ; 15 : 47-72
- Storch A, Schratzenholz A, Cooper JC, Abdel Ghani EM, Gutbrod O, Weber KH, Reinhardt S, Lobron C, Hermsen B, Soskic V. Physostigmine, galanthamine and codeine act as 'noncompetitive nicotinic receptor agonists' on clonal rat pheochromocytoma cells. *Eur J Pharmacol*, 1995 ; 290 : 207-219
- Straub RE, MacLean CJ, Kendler KS. The putative schizophrenia locus on chromosome 6p : a brief overview of the linkage studies. *Mol Psychiatry*, 1996 ; 1 : 89-92
- Straube A, Ditterich J, Oertel W, Kupsch A. Electrical stimulation of the posteroventral pallidum influences internally guided saccades in Parkinson's disease. *J Neurol*, 1998 ; 245 : 101-105
- Suddath RL, Casanova MF, Goldberg TE, Daniel DG, Kelsoe JR Jr, Weinberger DR. Temporal lobe pathology in schizophrenia : a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*, 1989 ; 146 : 464-472
- Summers KL, Giacobini E. Effects of local and repeated systemic administration of (-) nicotine on extracellular levels of acetylcholine, norepinephrine, dopamine, and serotonin in rat cortex. *Neurochem Res*, 1995 ; 20 : 753-759

- Summers KL, Lippiello P, Giacobini E. A microdialysis study of the effects of the nicotinic agonist RJR-2403 on cortical release of acetylcholine and biogenic amines. *Neurochem Res*, 1996 ; 21 : 1181-1186
- Summers KL, Lippiello P, Verhulst S, Giacobini E. 5-Fluoronicotine, noranhydroecgonine, and pyridyl-methylpyrrolidine release acetylcholine and biogenic amines in rat cortex in vivo. *Neurochem Res*, 1995 ; 20 : 1089-1094
- Sweeney JA, Mintun MA, Kwee S, Wiseman MB, Brown DL, Rosenberg DR. Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J Neurophysiol*, 1996 ; 75 : 454-468
- Swerdlow NR, Koob JF. Dopamine, schizophrenia, mania and depression: toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav Brain Sci*, 1987 ; 10 : 197
- Tabbane K, Joobor R, Spadone C, Poirier MF, Olié JP. Mortalité et causes de décès dans la schizophrénie : revue de la littérature. *L'Encéphale*, 1993 ; 19 : 23-28
- Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Liliensfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*, 2000 ; 54 : 2269-2276
- Terra JL. Syndromes schizophréniques : Diagnostic, évolution, traitement. *Revue Praticien*, 1994 ; 44 : 543-548
- Thaker GK, Ellsberry R, Moran M, Lahti A, Tamminga C. Tobacco smoking increases square-wave jerks during pursuit eye movements. *Biol Psychiatry*, 1991 ; 29 : 82-88
- Thaker GK, Ross DE, Cassady SL, Adami HM, Medoff DR, Sherr JD. Saccadic eye movement abnormalities in relatives of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 2000 ; 45 : 235-244
- Thome J, Foley P, Riederer P. Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. *J Neural Transm*, 1998 ; 105 : 85-100
- Tian JR, Lynch JC. Subcortical input to the smooth and saccadic eye movement subregions of the frontal eye field in cebus monkey. *J Neurosci*, 1997 ; 17 : 9233-9247
- Tizabi Y, Copeland RL Jr, Brus R, Kostrzewa RM. Nicotine blocks quinpirole-induced behavior in rats: psychiatric implications. *Psychopharmacology*, 1999 ; 145 : 433-441
- Tootell RB, Reppas JB, Kwong KK, Malach R, Born RT, Brady TJ. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 1995 ; 15 : 3215-3230
- Toth E, Sershen H, Hashim A, Vizi ES, Lajtha A. Effect of nicotine on extracellular levels of neurotransmitters assessed by microdialysis in various brain regions: role of glutamic acid. *Neurochem Res*, 1992 ; 17 : 265-271
- Tsai MJ, Lee EH. Nicotine enhances brain bipterin concentration in rats. *Neurochem Int*, 1995 ; 27 : 213-217
- Tsuang DW, Skol AD, Faraone SV, Bingham S, Young KA, Prabhudesai S, Haverstock SL, Mena F, Menon AS, Bisset D, Pepple J, Sauter F, Baldwin C, Weiss D, Collins J, Boehnke M, Schellenberg GD, Tsuang MT. Examination of genetic linkage of chromosome 15 to schizophrenia in a large Veterans Affairs Cooperative Study sample. *Am J Med Genet*, 2001 ; 105 : 662-668

- Tsuang M. Schizophrenia : genes and environment. *Biol Psychiatry*, 2000 ; 47 : 210-220
- Tsuang MT, Faraone SV. The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res*, 1995 ; 17 : 161-175
- Tsuang MT, Lyons MJ, Faraone SV. Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry*, 1990 ; 156 : 17-26
- Unwin N. Nicotinic acetylcholine receptor at 9 Å resolution. *J Mol Biol*, 1993 ; 229 : 1101-1124
- Unwin N. Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. *Nature*, 1995 ; 373 : 37-43
- Unwin N. Projection structure of the nicotinic acetylcholine receptors : distinct conformations of the alpha subunits. *J Mol Biol*, 1996 ; 257 : 586-596
- Unwin N. The Croonian Lecture 2000. Nicotinic acetylcholine receptor and the structural basis of fast synaptic transmission *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2000 ; 355 : 1813-1829
- Utsugisawa K, Nagane Y, Obara D, Tohgi H. Overexpression of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor prevents G1-arrest and DNA fragmentation in PC12 cells after hypoxia. *J Neurochem*, 2002 ; 81 : 497-505
- Van den Berg AV. Human smooth pursuit during transient perturbations of predictable and unpredictable target movement. *Exp Brain Res*, 1988 ; 72 : 95-108
- Van Gelder P, Lebedev S, Tsui WH. Predictive human pursuit and "orbital goal" of microstimulated smooth eye movements. *J Neurophysiol*, 1995 ; 74 : 1358-1361
- Van Oel CJ, Sitskoorn MM, Cremer MP, Kahn RS. School performance as a premorbid marker for schizophrenia : a twin study. *Schizophr Bull*, 2002 ; 28 : 401-414
- Vanelle JM, Allauche G. Schizophrénies. In : *Thérapeutique Psychiatrique, Sciences et Pratiques Médicales*. Hermann, 1995 : 805-827
- Venables P. Input dysfunction in schizophrenia. In : Maher BA, *Progress in Experimental Personality Research*. Academic Press, New York, NY : 1964 : 1-47
- Vernino S, Amador M, Luetje CW, Patrick J, Dani JA. Calcium modulation and high calcium permeability of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Neuron*, 1992 ; 8 : 127-134
- Vernino S, Rogers M, Radcliffe KA, Dani JA. Quantitative measurement of calcium flux through muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*, 1994 ; 14 : 5514-5524
- Vibat CR, Lasalde JA, McNamee MG, Ochoa EL. Differential desensitization properties of rat neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit combinations expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Cell Mol Neurobiol*, 1995 ; 15 : 411-425
- Vijayaraghavan S, Pugh PC, Zhang ZW, Rathouz MM, Berg DK. Nicotinic receptors that bind alpha-bungarotoxin on neurons raise intracellular free Ca²⁺. *Neurons*, 1992 ; 8 : 353-362
- Vinogradova OS. Functional organization of the limbic system in the process of registration of information : Facts and hypotheses. In : *The hippocampus*, Isaacson RL, Pribram KH, Plenum Press, *Neurophysiology and behavior*, New York, 1975 ; vol. 2 : 3-69

- Violet JM, Downie DL, Nakisa RC, Lieb WR, Franks NP. Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics. *Anesthesiology*, 1997 ; 6 : 866-874
- Virgos C, Martorell L, Valero J, Figuera L, Civeira F, Joven J, Labad A, Vilella E. Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophr Res*, 2001 ; 49 : 65-71
- Vizi ES, Kiss JP. Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems : synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus*, 1998 ; 8 : 566-607
- Volk DW, Lewis DA. Impaired prefrontal inhibition in schizophrenia : relevance for cognitive dysfunction. *Physiol Behav*, 2002 ; 77 : 501-505
- Wada E, McKinnon D, Heinemann S, Patrick J, Swanson LW. The distribution of mRNA encoded by a new member of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene family ($\alpha 5$) in the rat central nervous system. *Brain Res* 1990 ; 526 : 45-53
- Wada E, Wada K, Boulter J, Deneris E, Heinemann S, Patrick J. Distribution of alpha2, alpha3, alpha4, and beta2 neuronal nicotinic receptor subunit mRNAs in the central nervous system : A hybridization histochemical study in the rat. *J comp Neurol*, 1989 ; 284 : 314-335
- Wahlbeck K, Forsen T, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry*, 2001 ; 58 : 48-52
- Waldo MC, Adler LE, Leonard S, Olincy A, Ross RG, Harris JG, Freedman R. Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people. *Biol Psychiatry*, 2000 ; 47 : 231-239
- Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M, Cawthra E, Adler LE, Nagamoto HT. Co-distribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Res*, 1991 ; 39 : 257-268
- Waldo MC, Cawthra E, Adler LE, Dubester S, Staunton M, Nagamoto H, Baker N, Madison A, Simon J, Scherzinger A, Drebing C, Gerhardt G, Freedman R. Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophr Res*, 1994 ; 12 : 93-106
- Waldo M, Gerhardt G, Baker N, Drebing C, Adler L, Freedman R. Auditory sensory gating and catecholamine metabolism in schizophrenic and normal subjects. *Psychiatry Res*, 1992 ; 44 : 21-32
- Waldo M, Myles-Worsley M, Madison A, Byerley W, Freedman R. Sensory gating deficits in parents of schizophrenics. *Am J Med Genet*, 1995 ; 60 : 506-511
- Walker EF, Grimes KE, Davis DM, Smith AJ. Childhood precursors of schizophrenia : facial expressions of emotion. *Am J Psychiatry*, 1993 ; 150 : 1654-1660
- Warburton DM, Arnall C. Improvements in performance without nicotine withdrawal. *Psychopharmacology*, 1994 ; 115 : 539-542
- Warburton DM, Mancuso G. Evaluation of the information processing and mood effects of a transdermal nicotine patch. *Psychopharmacology*, 1998 ; 135 : 305-310
- Ward NM, Brown VJ. Covert orienting of attention in the rat and the role of striatal dopamine. *J Neurosci*, 1996 ; 16 : 3082-3088

- Ward PB, Hoffer LD, Liebert BJ, Catts SV, O'Donnell M, Adler LE. Replication of a P50 auditory gating deficit in Australian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1996 ; 64 : 121-135
- Watanabe I, Andoh T, Furuya R, Sasaki T, Kamiya Y, Itoh H. Depressant and convulsant barbiturates both inhibit neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Anesth Analg*, 1999 ; 88 : 1406-1411
- Watson M, Roeske WR, Yamura LH. The third generation of progress. In : Meltzer H, *Psychopharmacology*. Raven Press, New York, 1987 : 241
- Weiland S, Bertrand D, Leonard S. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors : from the gene to the disease. *Behav Brain Res*, 2000 ; 113 : 43-56
- Weiler MA, Thaker GK, Lahti AC, Tamminga CA. Ketamine effects on eye movements. *Neuropsychopharmacology*, 2000 ; 23 : 645-653
- Weinberger D. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1987 ; 44 : 660-669
- Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN, Wyatt RJ. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1979 ; 36 : 735-739
- White HK, Levin ED. Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, 1999 ; 143 : 158-165
- Whiteaker P, Sharples CVG, Wonnacott S. Agonist-induced up-regulation of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor in M10 : pharmacological and spatial definition. *Mol Pharmacol*, 1998 ; 53 : 950-962
- Wiest MC, Eagleman DM, King RD, Montague PR. Dendritic spikes and their influence on extracellular calcium signaling. *J Neurophysiol*, 2000 ; 83 : 1329-1337
- Williams BM, Temburni MK, Levey MS, Bertrand S, Bertrand D, Jacob MH. The long internal loop of the alpha 3 subunit targets nAChRs to subdomains within individual synapses on neurons in vivo. *Nat Neurosci*, 1998 ; 1 : 557-562
- Willinger U, Heiden AM, Meszaros K, Formann AK, Aschauer HN. Neurodevelopmental schizophrenia : obstetric complications, birth weight, premorbid social withdrawal and learning disabilities. *Neuropsychobiology*, 2001 ; 43 : 163-169
- Wirshing WC, Engle J, Levin E, Cummings JL, Rose J. The acute effects of smoking on tardive dyskinesia, in 1989. Annual Meeting New Research Program and Abstracts. American Psychiatric Association, Washington DC, 1989 : 89
- Wong JY, Ross SA, McColl C, Massalas JS, Powney E, Finkelstein DI, Clark M, Horne MK, Berkovic SF, Drago J. Proconvulsant-induced seizures in alpha(4) nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice. *Neuropharmacology*, 2002 ; 43 : 55-64
- Wonnacott S. The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine. *Trends Neurosci*, 1990 ; 11 : 216-218
- Wonnacott S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci*, 1997 ; 20 : 92-98
- Wonnacott S, Irons J, Rapier C, B. Thorne B, Lunt GG. Presynaptic modulation of transmitter release by nicotinic receptors. *Prog Brain Res*, 1989 ; 79 : 157-163

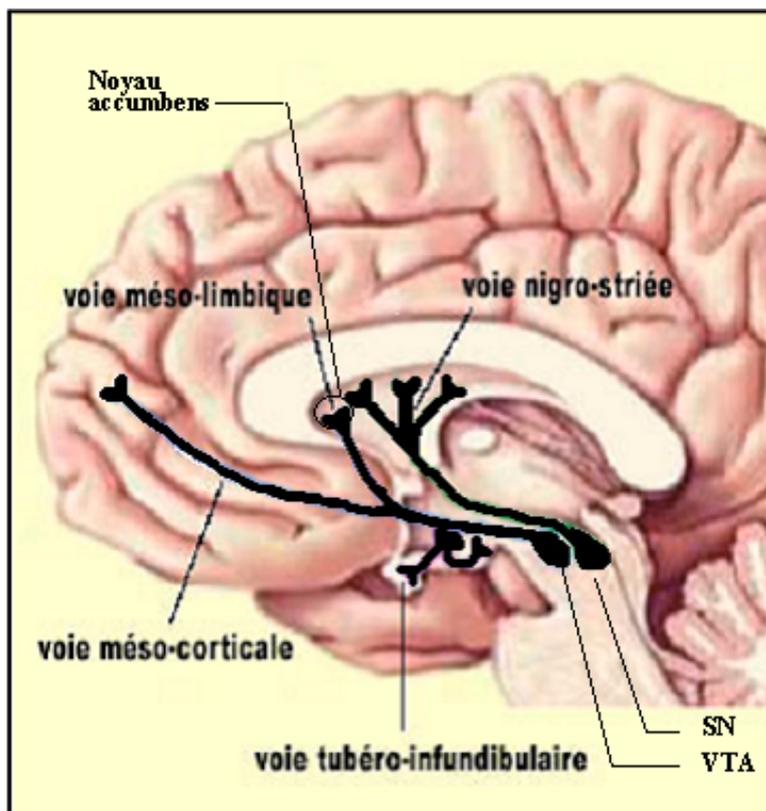
- Wonnacott S, Kaiser S, Mogg A, Soliakov L, Jones IW. Presynaptic nicotinic receptors modulating dopamine release in the rat striatum. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 393 : 51-58
- Woo TU, Miller JL, Lewis DA. Schizophrenia and the parvalbumin-containing class of cortical local circuit neurons. *Am J Psychiatry*, 1997 ; 154 : 1013-1015
- Woo TU, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA. A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1998 ; 95 : 5341-5346
- Woolf NJ. Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Prog Neurobiol*, 1991 ; 37 : 475-524
- Wu HQ, Rassoulpour A, Schwarcz R. Effect of systemic L-DOPA administration on extracellular kynurenate levels in the rat striatum. *J Neural Transm*, 2002 ; 109 : 239-249
- Xu J, Pato MT, Torre CD, Medeiros H, Carvalho C, Basile VS, Bauer A, Dourado A, Valente J, Soares MJ, Macedo AA, Coelho I, Ferreira CP, Azevedo MH, Macciardi F, Kennedy JL, Pato CN. Evidence for linkage disequilibrium between the alpha 7-nicotinic receptor gene (CHRNA7) locus and schizophrenia in Azorean families. *Am J Med Genet*, 2001 ; 105 : 669-674
- Xu W, Orr-Urtreger A, Nigro F, Gelber S, Sutcliffe CB, Armstrong D, Patrick JW, Role LW, Beaudet AL, De Biasi M. Multiorgan autonomic dysfunction in mice lacking the beta2 and the beta4 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*, 1999 ; 19 : 9298-9305
- Yamamoto K, Cubells JF, Gelernter J, Benkelfat C, Lalonde P, Bloom D, Lal S, Labelle A, Turecki G, Rouleau GA, Jooper R. Dopamine Beta-Hydroxylase (DBH) gene and schizophrenia phenotypic variability : A genetic association study. *Am J Med Genet*, 2003 ; 117 : 33-38
- Yassa R, Lal S, Korpassy A, Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry*, 1987 ; 22 : 67-72
- Yu CR, Role LW. Functional contribution of the alpha7 subunit to multiple subtypes of nicotinic receptors in embryonic chick sympathetic neurones. *J Physiol*, 1998 ; 509 : 651-665
- Zarei MM, Radcliffe KA, Chen D, Patrick JW, Dani JA. Distributions of nicotinic acetylcholine receptor alpha7 and beta2 subunits on cultured hippocampal neurons. *Neuroscience*, 1999 ; 88 : 755-764
- Zavitsanou K, Ward PB, Huang XF. Selective alterations in ionotropic glutamate receptors in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2002 ; 27 : 826-833
- Zhang L, Warren RA. Muscarinic and nicotinic presynaptic modulation of EPSCs in the nucleus accumbens during postnatal development. *J Neurophysiol*, 2002 ; 88 : 3315-3330
- Zhang X, Gong ZH, Hellstrom-Kindahl E, Norberg A. Regulation of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor in M10 cells following treatment with nicotinic agents. *Neuroreport*, 1994 ; 6 : 313
- Zhou FM, Liang Y, Dani JA. Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat Neurosci*, 2001 ; 4 : 1224-1229
- Zhou FM, Wilson CJ, Dani JA. Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *J Neurobiol*, 2002 ; 53 : 590-605

- Zhou X, Galligan JJ. Non-additive interaction between nicotinic cholinergic and P2X purine receptors in guinea-pig enteric neurons in culture. *J Physiol*, 1998 ; 513 : 685-697
- Ziedonis DM, George TP. Schizophrenia and nicotine use : report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull*, 1997 ; 23 : 247-254
- Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Com Psychiatr*, 1994 ; 45 : 204-206
- Zilles K, Schroder H, Schroder U, Horvath E, Werner L, Luiten PG, Maelicke A, Strosberg AD. Distribution of cholinergic receptors in the rat and human neocortex. *EXS*, 1989 ; 57 : 212-228
- Zoli M, Lena C, Picciotto MR, Changeux JP. Identification of four classes of brain nicotinic receptors using beta2 mutant mice. *J Neurosci*, 1998 ; 18 : 4461-4472
- Zoli M. nAChR in development and ageing. In : Clementi F, Fornasari D, Gotti C, Neuronal Nicotinic Receptors, Handbook of Experimental Pharmacology. Springer-Verlag, Berlin, 2000 ; Vol. 144
- Zorumski CF, Thio LL, Isenberg KE, Clifford DB. Nicotinic acetylcholine currents in cultured postnatal rat hippocampal neurons. *Mol Pharmacol*, 1992 ; 41 : 931-936
- Zwart R, van Kleef RG, Gotti C, Smulders CJ, Vijverberg HP. Competitive potentiation of acetylcholine effects on neuronal nicotinic receptors by acetylcholinesterase-inhibiting drugs. *J Neurochem*, 2000 ; 75 : 2492-2500
- Zwart R, Vijverberg HP. Co-agonist effects of choline on heteromeric neuronal nAChRs. *Soc Neurosci Abstr*, 1999 ; 25 : 1242

ANNEXES

Annexe 1

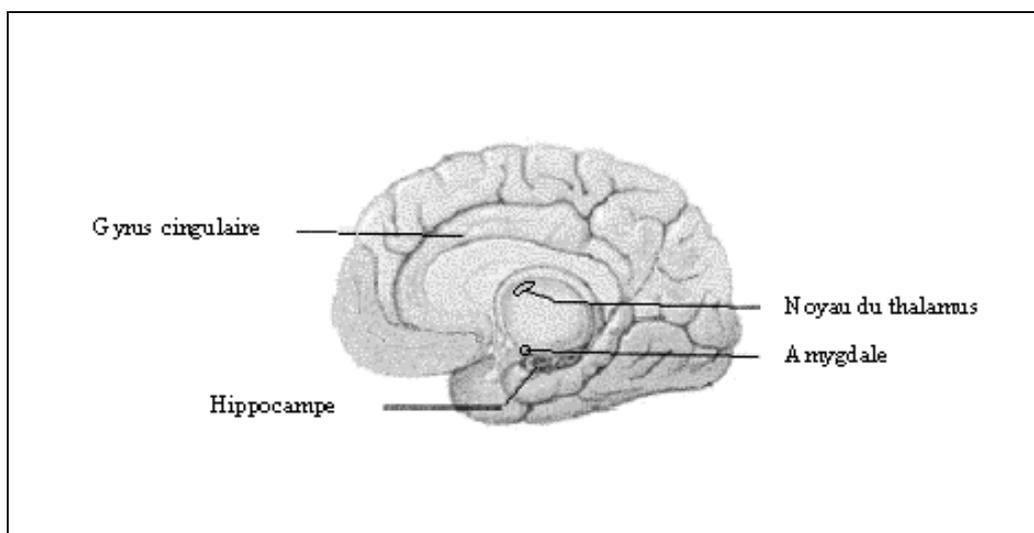
Représentation schématique des voies dopaminergiques



Représentation schématique des voies dopaminergiques
(SN : substance noire, VTA : tegmentum ventral)

Annexe 2

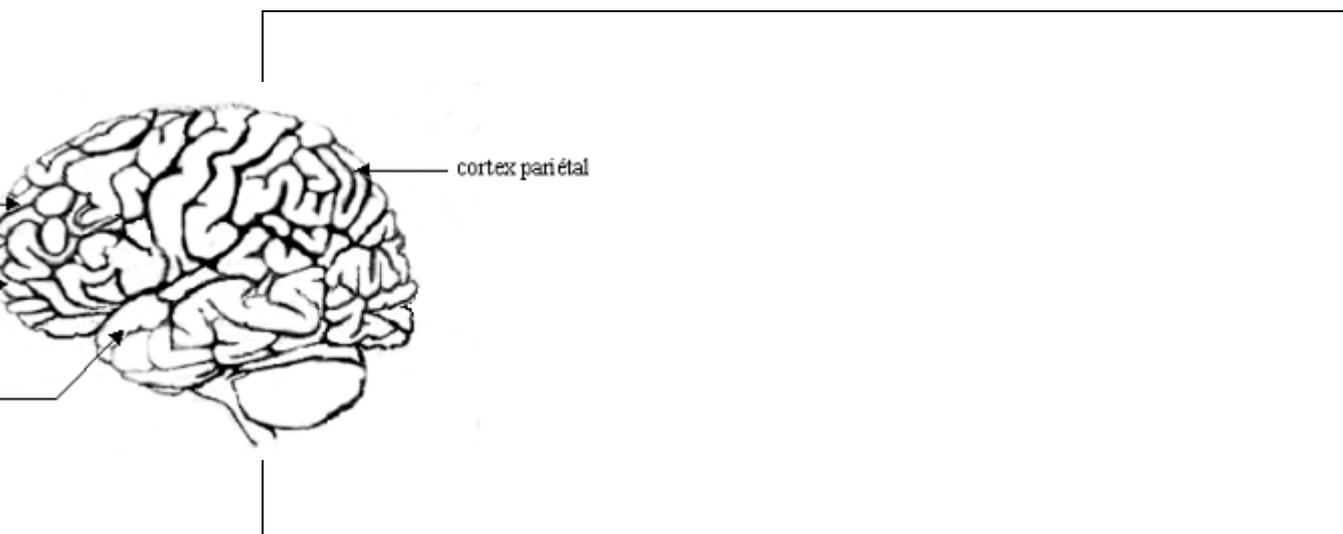
Représentation des principales aires cérébrales impliquées dans la
schizophrénie



Représentation des principales aires cérébrales impliquées dans la schizophrénie

Annexe 3

Représentation des principales régions corticales impliquées dans la
schizophrénie



Représentation des principales régions corticales impliquées dans la schizophrénie