

7

Approche neurobiologique

On peut distinguer deux types de troubles psychiatriques de l'enfant : d'une part des maladies comme les troubles de l'humeur, la schizophrénie, les troubles anxieux débutant soit chez l'adulte soit chez l'enfant et se pose alors la question de la spécificité de la pathologie observée chez l'enfant par rapport à celle de l'adulte, d'autre part des pathologies plus spécifiques de l'enfant comme les troubles envahissants du développement, notamment l'autisme qui semblent plus directement liés au processus développemental lui-même.

La principale caractéristique des troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent est que le processus pathologique survient au cours du développement, c'est-à-dire au cours d'une phase d'adaptation et de plasticité importante. Ainsi, une situation « pathologique » peut évoluer en fonction du stade développemental, mais à l'inverse cette situation peut rester fixée à l'état de « cicatrice » si certaines périodes critiques sont dépassées. Les perturbations peuvent donc laisser une trace neurobiologique dont il sera difficile *a posteriori* de déterminer l'origine acquise ou constitutionnelle. De plus, une modification observée (y compris sur le plan structural) peut être cause ou conséquence d'un mécanisme biologique qu'il sera parfois difficile de décrypter, car potentiellement lié à une phase transitoire du développement.

L'approche neurobiologique regroupe l'étude des neurotransmetteurs, l'étude pharmacologique et les études neuropathologiques. Bien sûr, toutes ces études sont complémentaires et doivent être mises en relation avec les travaux sur la génétique et sur l'imagerie. L'examen de la littérature internationale montre que, selon les pathologies, l'une ou l'autre des approches a été favorisée en fonction de l'existence ou non de pistes notamment de pistes pharmacologiques. Des informations sont parfois issues de modèles animaux. On observe que certains substrats neurobiologiques sont modifiés de manière identique dans plusieurs pathologies soulevant la question de la spécificité des modifications observées.

Autisme

L'existence d'un poids génétique important dans l'autisme et la fréquence de troubles autistiques secondaires à des pathologies congénitales confortent 281

l'hypothèse d'un dérèglement des processus développementaux dans l'autisme, menant à des désordres biologiques, structuraux, mais aussi pharmacologiques et adaptatifs. Plusieurs revues portant sur la « neurobiologie » de l'autisme ont été publiées ces dernières années (Ciaranello, 1995 ; Piven, 1997 ; Berney, 2000).

Environ 30 % des autismes appelés « secondaires » sont liés à des maladies organiques identifiées : maladie de Recklinhausen, sclérose tubéreuse de Bourneville, phénylcétonurie, anomalies chromosomiques, hypothyroïdisme (Gillberg et coll., 1992). Il a également été suggéré que des tableaux autistiques puissent être secondaires à des intoxications par la cocaïne (Davis et coll., 1992) ou encore à des infections correspondant à des observations isolées (Lotspeich et Ciaranello, 1993) sauf dans la cas de la rubéole où l'association a été clairement montrée (Desmond et coll., 1967 ; Chess, 1977).

Dans les cas d'autisme appelé primaire il existe probablement aussi des modifications micro-structurales ou biologiques d'origine développementale comme en témoigne la très grande fréquence des épilepsies (4 %-32 %), généralement de type partiel (Rossi et coll., 1995) et également la présence d'une augmentation du périmètre crânien ou macrocéphalie (Davidovitch et coll., 1996 ; Woodhouse et coll., 1996 ; Fombonne et coll., 1999) ainsi que la présence d'anomalies physiques mineures (Links et coll., 1980 ; Bauman et Kemper, 1997).

Neuropathologie

La fréquence d'une macrocéphalie (Bailey et coll., 1993 ; Bauman et Kemper, 1997) a orienté d'emblée les recherches physiopathologiques vers une dérégulation des processus neurodéveloppementaux, plutôt qu'une neurodégénérescence. Deux revues, publiées récemment par les deux équipes ayant le plus contribué à l'avancée des connaissances, présentent les principaux résultats (Bailey et coll., 1998 ; Kemper et Bauman, 1998).

Une étude longitudinale montre que le volume du cerveau est plus important dès la naissance et augmente encore au cours des premières années (Lainhart et coll., 1997). Cette taille anormale du cerveau pourrait être due à une augmentation de la substance blanche ou des cellules non neuronales ou bien à une diminution de l'élimination neuronale postnatale ou encore à une augmentation de la neurogenèse au-delà de la période normale.

Sur le plan microscopique, il a été observé une diminution de la densité neuronale, de la taille des neurones et de l'arborisation dendritique dans plusieurs structures limbiques du cerveau antérieur : les couches CA1 et CA4 de l'hippocampe (Raymond et coll., 1996), l'amygdale, et le noyau du septum median (Kemper et Bauman, 1993). Dans ces zones, les neurones sont regroupés en paquets, une organisation trouvée habituellement dans des phases plus précoces du développement. De même, un regroupement des neurones en paquets a été rapporté au niveau du cortex cérébral ainsi qu'une moindre

différenciation laminaire du cortex cingulaire antérieur (Williams et coll., 1980 ; Kemper et Bauman, 1993) et du cortex entorhinal.

Les principales modifications neuropathologiques dans l'autisme concernent le cervelet. L'atrophie du vermis cérébelleux, mise en évidence par certains auteurs (Courchesne et coll., 1988 ; Murakami et coll., 1989), n'a pas été confirmée par d'autres. En revanche, il existe un relatif consensus sur une diminution de la taille des cellules granulaires et surtout sur une diminution du nombre des cellules de Purkinje dans la partie postérieure du cortex postérolatéral du néocervelet et dans l'archicervelet (Bauman et Kemper, 1985 ; Ritvo et coll., 1986). Les noyaux profonds du cervelet et l'olive inférieure, qui se projettent sur ces zones, sont également modifiés : augmentation de la taille des neurones lorsque les pièces anatomiques proviennent d'enfants, présence de neurones pâles et de petite taille lorsque les pièces anatomiques proviennent de sujets âgés de plus de 22 ans. Une modification dépendant de l'âge est observée également au niveau de la bande diagonale de Broca et suggère une transformation d'une anomalie initiale en rapport avec la maturation cérébrale (Kemper et Bauman, 1998). Néanmoins, la relative spécificité des anomalies est remise en question par d'autres travaux, qui, en dehors de la diminution des cellules de Purkinje, ne montrent pas d'anomalie hippocampique, mais des lésions plus diffuses touchant le cortex et le tronc cérébral (Bailey et coll., 1998). Soulignons que l'ensemble de ces résultats (Kemper et Bauman, 1998 ; Bailey et coll., 1998) repose sur très peu de pièces anatomiques (19 et 6 cerveaux respectivement), à mettre en balance avec l'hétérogénéité du syndrome autistique.

Neurotransmission

Plusieurs systèmes de neurotransmission ont été impliqués dans l'autisme.

Sérotonine

L'élévation de la concentration sanguine de sérotonine (5HT) est la première des anomalies neurobiologiques à avoir été mise en évidence chez les sujets autistes (Schain et Freedman, 1961), résultat largement répliqué depuis. Cette augmentation de la sérotonine est présente chez 30 % à 40 % des enfants (Ritvo et coll., 1970), elle semble sous-tendue par des facteurs génétiques. En effet, elle est retrouvée chez les apparentés des sujets autistes, avec une concordance intrafamiliale (Leventhal et coll., 1990 ; Piven et coll., 1991) : les parents des sujets autistes ayant une hypersérotoninémie ont eux-même une concentration sanguine élevée. Il est intéressant de noter que la sérotonine a un rôle trophique au cours du développement notamment dans la mise en place des cellules au niveau cortical.

Sur la base de ces résultats, des tentatives thérapeutiques ont été faites. La fenfluramine (dérivé amphétaminique) a été déclarée efficace chez 70 % à 80 % des enfants sur les stéréotypies et l'agitation (Ritvo et coll., 1984), mais

pose des problèmes de sécurité d'emploi en administration chronique (Campbell et coll., 1988) et les résultats ont été jugés moins probants lors d'études contrôlées. Les inhibiteurs de la recapture (clomipramine, fluoxétine, fluvoxamine) ont été proposés. Dans une étude contrôlée, la clomipramine a été jugée plus efficace que la désipramine (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) sur les relations sociales et la coopérativité, les deux molécules étant supérieures au placebo sur l'hyperactivité (Gordon et coll., 1993). Les risques liés à l'abaissement du seuil convulsif limitent l'intérêt des antidépresseurs tricycliques chez ces enfants. La fluvoxamine a montré une efficacité supérieure au placebo dans une étude contrôlée chez 30 autistes adultes (McDougle et coll., 1996). Cependant, les enfants autistes semblent particulièrement sensibles aux effets d'activation comportementale et aux effets indésirables de cette molécule. Une étude en ouvert a montré une efficacité de la fluoxétine (Cook et coll., 1992), non confirmée dans une étude en double aveugle où seul 1 sujet sur les 5 traités a vu ses compulsions diminuer. Ainsi, l'efficacité des inhibiteurs de recapture de la sérotonine pourrait ne concerner qu'un sous groupe de patients, ceux ayant des symptômes de type obsessionnel-compulsif, et ces inhibiteurs seraient plus adaptés à l'âge adulte que chez les jeunes. La bupirone, un agoniste des récepteurs 5HT_{1A} (5-hydroxytryptamine 1A) a montré un effet intéressant sur l'anxiété, l'agressivité et les troubles du sommeil dans des études en ouvert réalisées chez des enfants autistes (Realmuto et coll., 1989 ; Buitelaar et coll., 1998).

Autres monoamines

Les résultats concernant d'autres monoamines (dopamine et noradrénaline) sont plus discordants. Une élévation de la noradrénaline (NA) plasmatique a été montrée, mais sans augmentation du MHPG (3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylène glycol, métabolite de la NA) dans le liquide céphalorachidien (LCR) (Gillberg et Svennerholm, 1987). Une élévation du taux d'acide homovalinique (AHV), métabolite de la dopamine (DA), dans le LCR pourrait suggérer une augmentation du *turn-over* de la dopamine, mais ce résultat n'a pas toujours été confirmé (Cohen et coll., 1977 ; Gillberg et coll., 1983). Les antagonistes dopaminergiques comme l'halopéridol à petite dose ont montré une efficacité sur les troubles attentionnels et l'agitation (Campbell et coll., 1988). Le risque d'effets secondaires (dykinésies tardives) avec les neuroleptiques classiques limite leur indication. La rispéridone s'est montrée efficace dans des observations en ouvert (Hardan et coll., 1996 ; Findling et coll., 1997 ; Nicolson et coll., 1998), mais des cas de dyskinésies tardives ont été signalés. Une étude contrôlée a montré l'efficacité de ce traitement (1 à 6 mg/j) sur l'irritabilité, l'agressivité, les comportements répétitifs, mais non sur les troubles de la communication (McDougle et coll., 1998). Les psychostimulants comme le méthylphénidate, qui favorise la transmission dopaminergique, sont efficaces sur l'hyperactivité et les troubles attentionnels dans une étude contrôlée sans la réactivation des stéréotypies qui avait été observée sur

les premiers patients. Les sujets avec un QI très faible pourraient être plus sensibles à ces effets indésirables (Quintana et coll., 1995).

L'hypothèse d'une anomalie princeps des systèmes DA dans l'autisme n'a pas à ce jour été vérifiée et apparaît peu vraisemblable, même si les systèmes dopaminergiques semblent participer aux manifestations de l'autisme.

Système opioïde endogène

Les études expérimentales chez l'animal ont montré le rôle critique joué par les systèmes opioïdes dans l'attachement et les liens sociaux. Certains symptômes autistiques, comme l'insensibilité à la douleur, la rareté des pleurs, les troubles attentionnels, les stéréotypies et l'isolement social, ressemblent aux effets de faibles doses d'opiacés sur de jeunes animaux. Sur cette base, l'hypothèse d'un hyperfonctionnement du système opioïde endogène pourrait être à l'origine de syndromes autistiques. Des modifications ont été observées chez les autistes, parfois de façon discordantes du fait de différences méthodologiques (Weizman et coll., 1984, 1988 ; Sandman et coll., 1991). Une augmentation de l'immunoréactivité de la partie C terminale de la bêta-endorphine a été montrée alors que celle de la partie N terminale serait diminuée (Leboyer et coll., 1994). Une augmentation de l'immunoréactivité de la partie C terminale de la bêta-endorphine a également été retrouvée chez les mères des patients autistes (Leboyer et coll., 1999).

Du fait de ces modifications, les antagonistes des récepteurs aux opiacés ont été proposés. Les résultats des études contrôlées (Leboyer et coll., 1992 ; Campbell et coll., 1993 ; Willemsen-Swinkels et coll., 1996) restent néanmoins partiels, essentiellement sur l'hyperactivité. La naltrexone n'a pas montré d'efficacité, même à plus long terme (6 mois en ouvert) sur les troubles de la communication et le comportement social (Willemsen-Swinkels et coll., 1999).

Facteurs intestinaux et autres neuropeptides

La cooccurrence de troubles autistiques avec des troubles intestinaux chez certains jeunes patients a attiré l'attention sur le rôle possible de certains peptides intestinaux dans la physiopathologie de l'autisme. Une atteinte inflammatoire intestinale a été trouvée associée chez certains patients, possiblement liée à une infestation par le virus de la rougeole, mais distincte d'une maladie de Crohn (Wakefield et coll., 1998 ; Fombonne, 1998). Les études les plus récentes (Gillberg et Heijbel, 1998 ; Taylor et coll., 1999) ne permettent pas d'éliminer totalement que certains cas d'autisme puissent être associés à une immunisation récente pour la rougeole, mais montrent que cela, au plus, ne concernerait qu'une faible proportion des patients.

L'intérêt des peptides intestinaux dans l'autisme a été surtout renforcé par la constatation d'effets spectaculaires après administration de sécrétine (Horvath et coll., 1998). Cette peptidase est sécrétée dans le sang au cours de la digestion lors d'un abaissement de pH au niveau duodénal. Au niveau digestif,

la sécrétine provoque la production par le pancréas d'un liquide contenant des bicarbonates qui permettent d'atteindre le pH approprié pour l'activité des enzymes pancréatiques. L'action centrale de ce peptide n'est pas connue, mais des récepteurs à la sécrétine seraient présents au niveau de l'hippocampe. La sécrétine se lie également dans l'hypothalamus, le cortex et l'hippocampe au récepteur du VIP (*vaso-active intestinal peptide*), un autre peptide initialement individualisé au niveau digestif et dont le rôle central est aujourd'hui reconnu. L'efficacité mise en avant dans quelques observations n'est pas retrouvée chez d'autres patients. Des études contrôlées et méthodologiquement valides seront nécessaires pour démontrer l'efficacité de ce peptide.

Une amélioration spectaculaire par l'administration de vitamine A a été rapportée chez certains patients autistes dont l'un des parents présente des signes de cécité nocturne correspondant à une déficience en protéine G alpha (Megson, 2000). Il pourrait s'agir de troubles de la perméabilité intestinale et de troubles immunitaires, mais cette hypothèse nécessitera d'être confirmée par des études contrôlées.

Une étude récente montre des modifications de concentrations de plusieurs neuropeptides dans des prélèvements effectués au cours des premiers jours de vie d'enfants devenus autistes et/ou présentant un retard mental par rapport à des enfants contrôles. Ainsi, les concentrations de VIP, de CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), de neurotrophine NT4/5 étaient supérieures par rapport aux sujets contrôles. Ces taux ne permettent pas de différencier les différents sous-groupes, y compris les trisomiques. Les concentrations de substance P, de PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activated polypeptide*) de NGF (*nerve growth factor*) et de neurotrophine 3 (NT3) n'étaient pas différentes entre patients et contrôles. Ces résultats suggèrent qu'il existe dès les premiers jours de vie des modifications dans l'expression de certains neuropeptides, mais dont la spécificité reste incertaine (Nelson et coll., 2001).

En résumé, l'étude de la physiopathologie des troubles autistiques est confrontée à l'hétérogénéité probable des processus sous-jacents, le syndrome autistique étant l'expression finale commune de ces différentes perturbations. L'hétérogénéité phénotypique (présence ou non de retard mental, d'épilepsie, de troubles moteurs...) pourrait éventuellement orienter les recherches. Par exemple, les anomalies des marqueurs sérotoninergiques semblent corrélées aux troubles neurologiques (Hérault et coll., 1996). On peut aussi penser que les modifications cérébelleuses devraient être surtout présentes chez les sujets présentant des troubles neurologiques. Un meilleur repérage de sous-groupes de patients pourrait alors mener à une sélection des sujets ayant les meilleures chances de tirer bénéfice de tel ou tel traitement pharmacologique. Les différentes pistes ne sont pas nécessairement antinomiques et l'impression globale favorise l'idée d'une anomalie de la maturation cérébrale dans l'autisme.

Troubles de l'attention et hyperactivité

Dans les troubles de l'attention et hyperactivité (THADA ou *attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD), l'approche pharmacologique a été largement développée par l'efficacité reconnue des psychostimulants et notamment du méthylphénidate.

L'hypothèse qu'une anomalie cérébrale minime pourrait sous-tendre le THADA est liée à l'observation de cas à la suite de l'épidémie d'encéphalite après la Première Guerre mondiale. Ces observations historiques sont rappelées dans toutes les revues. L'existence de signes neurologiques mineurs (Mikkelsen et coll., 1982 ; Luk et coll., 1991) et d'anomalies physiques légères (Waldrop et Goering, 1971 ; Firestone et coll., 1978) pourrait être en faveur d'une cause développementale, mais celle-ci n'est pas bien établie, car non spécifique par rapport à d'autres troubles comportementaux de l'enfant.

Sur le plan étiologique, il est établi que certains facteurs génétiques augmentent le risque de THADA. Par ailleurs, l'implication de facteurs environnementaux comme le plomb ou des dérivés biphényls chlorés (PCB) reste peu argumentée, malgré les résultats obtenus avec des modèles de primates (Rice, 2000). L'incrimination de colorants alimentaires ou de conservateurs et l'influence des lumières fluorescentes ou rayonnements cathodiques des télévisions restent anecdotiques.

Neuroanatomie

Aucune étude neuroanatomopathologique n'a été effectuée, mais les études d'imagerie montrent une diminution de volume des régions cérébrales antérieures et supérieures touchant notamment le cortex préfrontal et le cortex cingulaire et la partie antérieure des ganglions de la base (Filipek et coll., 1997). Cette atrophie serait plus marquée à droite (Castellanos et coll., 1997) et notamment au niveau du cortex frontal, du noyau caudé et du globus pallidus. Le putamen serait préservé (Aylward et coll., 1996). Ces anomalies suggèrent que deux des boucles de régulation cortico-thalamo-corticales sont atteintes : celle passant par le cingulaire antérieur, le noyau accumbens, le globus pallidum, contrôlée par la voie DA mésocorticolimbique issue de l'aire tegmentale ventrale et celle passant par le cortex dorsolatéral préfrontal, le noyau caudé, le globus pallidus, contrôlée par la voie DA de la substance noire.

Neurochimie

Les systèmes monoaminergiques : dopamine (DA), noradrénaline (NA), et sérotonine (5HT) ont été mis en cause à des degrés divers selon les modèles.

Dopamine

Selon le modèle de Castellanos (1997), il existerait chez les THADA une diminution de l'activité corticale et notamment cingulaire responsable du déficit cognitif alors qu'il existerait une augmentation de l'activité sous-corticale dopaminergique notamment au niveau du noyau caudé. Ce modèle est conforté par l'observation d'une corrélation entre le taux basal d'AHV dans le LCR et l'efficacité clinique du méthylphénidate. Il est également renforcé par la mise en évidence du site d'action préférentiel du méthylphénidate sur le transporteur de la dopamine.

Les résultats les plus marquants sont ceux rapportés chez l'animal. Les souris chez lesquelles le gène du transporteur de la dopamine (DAT) est invalidé présentent une hyperactivité (Giros et coll., 1996), une hyperréactivité à la nouveauté et un effet paradoxal de diminution de la locomotion lors de l'administration de psychostimulants (Gainetdinov et coll., 1999). Un autre modèle obtenu par lésion néonatale par la 6 OH-DA, toxine détruisant les neurones DA, confirme le rôle des systèmes DA dans la régulation de la réactivité et l'agitation (Fahlke et Hansen, 1999).

Noradrénaline

Concernant la noradrénaline, les modèles ont évolué. Initialement, Mefford et Potter (1989), ont suggéré une augmentation de l'activité des neurones du locus coeruleus (LC), l'efficacité de l'amphétamine étant supposée liée à une action de la noradrénaline (NA) sur les récepteurs présynaptiques qui inhibent l'activité des neurones du LC. Ce modèle est compatible avec la diminution du *turn-over* de la NA (mesuré par le taux du MHPG, le principal métabolite de la NA) observé avec la d-amphétamine. Cependant, l'efficacité des traitements dans le THADA n'apparaît pas associée à cette capacité à diminuer le taux de MHPG, notamment pour le méthylphénidate (Zametkin et coll., 1985). Dans le modèle d'Arnsten et coll. (1996), les anomalies concerneraient au contraire une réduction de la NA dans le locus coeruleus entraînant une dénervation partielle des récepteurs alpha 2 du cortex préfrontal. Ces récepteurs régulent indirectement l'activité motrice par l'action sur la libération de DA au niveau cortical (figure 7.1, Halperin, 1997a).

Les résultats concernant le MHPG périphérique (plasmatique ou urinaire) sont très variables dans le THADA. En fait, le MHPG périphérique n'est qu'un reflet très marginal de l'activité noradrénergique centrale. Ainsi, le taux d'adrénaline et de DOPEG urinaire (métabolite de la NA, 3,4-dihydroxyphénylglycol) serait corrélé au comportement des sujets (agitation, mouvements d'impatience) qu'ils soient ou non atteints de THADA (Hanna et coll., 1996). D'autre part, l'implication des systèmes NA pourrait varier en fonction des individus atteints de THADA. Ainsi, la diminution du MHPG ne concernerait que les sujets THADA avec des difficultés de lecture, par ailleurs moins impulsifs que les autres enfants atteints de THADA (Halperin et coll., 1997b).

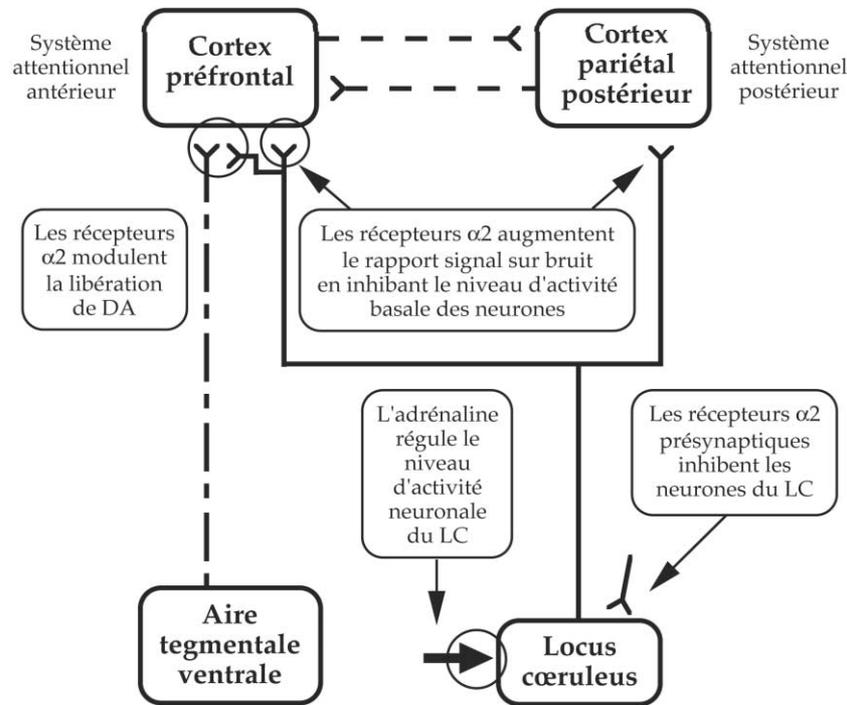


Figure 7.1 : Récepteurs α_2 dans les modèles neurochimiques des troubles déficitaires de l'attention

LC : locus cœruleus ; DA : dopamine

Sérotonine

Enfin la sérotonine (5HT) pourrait être impliquée chez certains patients THADA. La fonction sérotoninergique est classiquement explorée après administration de la fenfluramine par l'étude du taux de prolactine (PRL) dont la sécrétion est régulée par des récepteurs sérotoninergiques. La réponse est augmentée chez les THADA agressifs (Halperin et coll., 1994), mais cette augmentation serait observée uniquement chez des sujets jeunes et non chez des sujets âgés (Halperin et coll., 1997c). Ceci suggère une modification développementale du système sérotoninergique, distincte chez les patients agressifs comparés aux patients non agressifs. Cette augmentation n'est pas non plus constatée chez les patients de THADA ayant des parents eux-mêmes agressifs (réponse abaissée au test à la fenfluramine) suggérant qu'il puisse y avoir différentes formes d'agressivité dans de THADA.

En résumé, les données neurobiologiques s'appuient sur des modèles pharmacologiques fondés sur l'efficacité de substance comme le méthylphénidate et sur son mode d'action. Ces données convergent vers l'implication des systèmes dopaminergiques. Cependant, aucune démonstration directe chez l'homme d'un dérèglement DA dans le THADA n'a été apportée. Les autres

systèmes monoaminergiques semblent impliqués chez certains patients THADA et seraient responsables de troubles de la lecture ou de troubles des conduites et d'agressivité, mais ces résultats nécessitent également confirmation.

Troubles obsessionnels compulsifs

L'existence d'un support neuro-anatomique aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC ou *Obsessive-compulsive disorder*, OCD) est relativement bien établie, surtout grâce aux travaux d'imagerie médicale (Saxena et Rauch, 2000). Il n'y a pas d'étude neuropathologique dans le trouble obsessionnel compulsif en lui-même, mais des observations isolées ou des comorbidités avec certains troubles neurologiques renseignent sur l'implication probable des ganglions de la base. Ainsi, des TOC ont été décrits dans les suites d'encéphalite de von Economo, (avec lésion du pallidum avérée) (Schilder, 1938), lors de maladie de Huntington ou de neuroacanthocytose (lésions primitives du noyau caudé), de chorée de Sydenham (poststreptococcique), de paralysie supranucléaire progressive. Enfin, l'association avec la maladie de tics de Gilles de la Tourette est fréquente (30 % à 60 % des sujets tiqueurs ont des TOC ; inversement, 30 % des sujets présentant des TOC ont des tics associés). Cette très forte association et la présence d'une agrégation familiale partagée laissent supposer que ces deux troubles ont en commun certains substratum anatomiques et neurochimiques. Les études d'imagerie ont montré l'implication des ganglions de la base tels que le putamen, le noyau caudé, le pallidum, même si la lésion princeps reste sujet à débat. Dans la mesure où les ganglions de la base ne sont pas uniformément atteints dans ces différents troubles, il semble en fait que ce soit l'interruption des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux qui soit en cause dans l'émergence de TOC. De plus, toutes les pathologies des ganglions de la base ne sont pas associées aux TOC (par exemple, les TOC sont rarement associés à la maladie de Parkinson et à la maladie de Wilson). D'autres lésions du pallidum ont été montrées associées à des TOC (intoxication par le monoxyde de carbone, par le manganèse, anoxie) (Laplane et coll., 1989 ; Cummings, 1993), la lésion associée du noyau caudé ou du putamen ne modifiant pas les manifestations cliniques (Laplane et coll., 1989).

Enfin, les traitements neurochirurgicaux des TOC invalidants non contrôlés par les traitements pharmacologiques renseignent indirectement sur les circuits neuronaux impliqués dans la perpétuation des TOC (pas forcément ceux initialement dysfonctionnels). Ces interventions peuvent concerner la capsule interne, la lésion du tissu sous la tête du noyau caudé, ou plus souvent la cingulotomie, lésion bilatérale du cingulaire antérieur ou encore lésion du cortex orbito médian (Sachdev et Hay, 1996). Sur une série de 17 patients ayant une lésion du cortex orbito-médian et/ou cingulaire, environ 60 % ont

eu une amélioration d'importance variable, indiquant que les circuits corticaux et sous-corticaux relatifs à ces régions sont impliqués, et probablement hyperactivés, dans les TOC constitués (Baer et coll., 1995).

On sait par ailleurs que la stimulation électrique directe du cortex cingulaire entraîne des mouvements répétitifs similaires aux tics (Talairach et coll., 1973).

Aspects immunitaires

L'observation de symptômes obsessionnels compulsifs associés à la chorée de Sydenham a permis d'individualiser un syndrome nommé PANDAS (*Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) qui serait lié à une réaction auto-immune suivant une infection streptococcique par un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A. Le début des troubles surviendrait entre 3 ans et l'âge de la puberté. Le début des troubles est aigu faisant suite à une infection et évolue par épisodes d'exacerbation, eux-mêmes secondaires à une infection (Swedo et coll., 1998). Plusieurs cas d'association avec une anorexie mentale ont été décrits (Sokol et Gray, 1997 ; Henry et coll., 1999 ; Sokol, 2000), répondant favorablement aux traitements antibiotiques (Sokol, 2000). Les anomalies biologiques associées comprendraient des anticorps antineuronaux et en particulier anti-noyau caudé, anti-putamen et anti-subthalamus (Husby et coll., 1976 ; Swedo et coll., 1994). L'augmentation de taille du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus observée chez ces patients est compatible avec une réaction inflammatoire (Giedd et coll., 1995, 1996, 2000). Bien que le rôle précipitant de l'infection streptococcique soit établi dans ce sous-groupe de patients présentant un TOC, cela n'exclut pas une prédisposition génétique. Le taux de tics ou de TOC est supérieur chez les apparentés au premier degré de ces patients (15 % chez les parents) par rapport à la population générale, similaire à celui trouvé chez les apparentés de TOC sans référence particulière au PANDAS avec un début généralement dans l'enfance ou l'adolescence (Lougee et coll., 2000). Ce résultat suggère une interaction entre facteur génétique prédisposant et facteur environnemental (infection streptococcique).

Les patients répondant aux critères de PANDAS présenteraient dans 85 % des cas un marqueur de type D8/17 détectable sur les lymphocytes B circulants, marqueur de susceptibilité à la fièvre rhumatoïde, très fréquent également dans les chorées de Sydenham (Swedo et coll., 1997).

La généralisation de ce syndrome à tous les TOC n'apparaît pas évidente. Selon certains auteurs, le PANDAS correspondrait à 10 % des TOC de l'enfance (Giuliano et coll., 1998). Des travaux ont retrouvé une expression du marqueur lymphocytaire D8/17 chez 22 % des TOC et chez des sujets avec des syndromes de Gilles de la Tourette ayant débuté leurs troubles dans l'enfance (mais sans notion particulière d'infection) (Murphy et coll., 1997).

Ces marqueurs pourraient également être plus fréquents dans l'autisme (Hollander et coll., 1999).

Par ailleurs, les patients atteints de TOC auraient une prépondérance des cytokines de type 1 dans le LCR, compatible avec l'implication de l'immunité cellulaire dans l'étiologie du TOC (Mittleman et coll., 1997) contrastant avec la relative prépondérance des médiateurs de type 2 en faveur de l'implication de l'immunité humorale dans la schizophrénie.

Neurochimie

Le médiateur le plus suspecté d'être en cause dans le TOC est la sérotonine (5HT). En effet, on constate une efficacité des antidépresseurs de type sérotoninergique chez 66 % des adultes, mais chez beaucoup moins d'enfants, un début précoce des troubles étant prédictif d'une résistance au traitement. On observe également diverses modifications du métabolisme ou des récepteurs sérotoninergiques chez les patients présentant des TOC, même si les études sont souvent contradictoires.

Sérotonine

Les mesures périphériques comportent le dosage du transporteur de la sérotonine (5HTT) sur les plaquettes (effectué par liaison d'imipramine ou de paroxétine tritiée). Une diminution du nombre de sites 5HTT plaquettaires a été montrée par certains auteurs (Weizman et coll., 1986 ; Bastani et coll., 1991 ; Marazziti et coll., 1992 ; Sallee et coll., 1996), mais pas par d'autres (Insel et coll., 1985 ; Black et coll., 1990 ; Kim et coll., 1991 ; Vitiello et coll., 1991). La réduction des sites 5HTT plaquettaires serait corrélée à la sévérité des TOC. Par ailleurs, l'efficacité des traitements inhibiteurs spécifiques de la sérotonine (SSRI) est corrélée avec l'élévation des sites 5HTT plaquettaires (Marazziti et coll., 1992). Au niveau du cerveau, le faible taux de 5HTT pourrait expliquer une baisse de sérotonine cérébrale. À l'inverse, une montée de 5HTT (*upregulation*) par les SSRI résulterait en une augmentation de sérotonine. Compatible avec cette hypothèse, l'élévation du taux de sérotonine plaquettaire a été montrée prédictive d'une bonne réponse à la clomipramine (Flament et coll., 1987).

Le taux de 5 HIAA (acide 5-hydroxy-indol-acétique), métabolite de la sérotonine, dans le LCR est décrit comme étant élevé dans certaines études (Insel et coll., 1985 ; Thoren et coll., 1980), mais non dans d'autres (Leckman et coll., 1994). Selon les études, la sévérité des symptômes obsessionnels serait corrélée à des taux élevés (Swedo et coll., 1992) ou abaissés (Asberg et coll., 1982) de 5HIAA. La baisse des taux de 5HIAA et d'HVA dans le LCR serait corrélée à l'efficacité de la clomipramine sur certains symptômes obsessionnels (Thoren et coll., 1980 ; Leonard et coll., 1989), mais pas sur l'anxiété ou la dépression. Compte tenu du nombre de facteurs modifiant ce marqueur, les résultats ne peuvent pas être considérés comme très fiables. Notamment,

comme le taux de 5HIAA est bas dans les conduites agressives, cela pourrait avoir une influence sur les résultats d'études comportant des patients ayant des obsessions violentes ou agressives. Une revue récente de la littérature conclut à l'absence de différence pour les taux dans le LCR de 5HIAA entre patients et contrôles appariés, mais le taux de 5HIAA serait prédictif d'une bonne réponse thérapeutique (Baumgarten et coll., 1998).

Les épreuves de provocation pharmacologique avec des agonistes 5HT directs ou indirects permettent de juger de l'état de la transmission sérotoninergique centrale, mais ont donné des résultats contradictoires. Le tryptophane augmente la synthèse de sérotonine et stimule la libération de prolactine, d'hormone de croissance et selon les études d'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) et de cortisol. Cet effet passerait par une activation des récepteurs 5HT_{1A}, mais l'effet agoniste reste faible. Chez les patients atteints de TOC, le tryptophane selon les études augmente (Charney et coll., 1988) ou n'augmente pas (Finneberg et coll., 1994) la libération de prolactine et celle de GH, *growth hormone*, (Finneberg et coll., 1994), sans modifications cliniques. La buspirone ou l'ipsaspirone, agonistes directs des récepteurs 5HT_{1A}, augmente la libération d'ACTH, GH et prolactine. Cependant, les taux de libération chez les TOC seraient similaires à ceux des contrôles (Lesch et coll., 1991 ; Lucey et coll., 1992).

La MK 212 est un agoniste des récepteurs 5HT_{1D}, 2A, 2C et augmente le taux plasmatique de cortisol et de prolactine. Seule la réponse au cortisol serait atténuée chez les patients atteints de TOC (Bastani et coll., 1990). Ceci suggère que les systèmes sérotoninergiques impliqués dans la réponse au stress seraient électivement atteints dans le TOC.

La méta-chlorophénylpipérazine (mCPP) agit préférentiellement sur les récepteurs postsynaptiques 5HT_{2C} et provoque la libération de prolactine et de cortisol chez les contrôles. L'induction de la libération de prolactine par le mCPP serait diminuée chez les patients atteints de TOC (Charney et coll., 1988 ; Hollander et coll., 1992). Il induit une exacerbation des symptômes obsessionnels et compulsifs, ce qui suggère une hypersensibilité des récepteurs postsynaptiques chez les patients TOC (Hollander et coll., 1992). Cet effet, diminué par un traitement par clomipramine, pourrait passer par les récepteurs 5HT_{1D} (Dolberg et coll., 1995). Ces récepteurs 5HT_{1D} sont localisés en présynaptique comme hétérorécepteurs des terminaisons striatonigrales ou striatopallidales, voies de sortie des ganglions de la base. Une modification du fonctionnement de ces récepteurs pourrait avoir des conséquences sur la modulation des circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux partant du cortex orbitofrontal ou cingulaire.

La fenfluramine agit comme un agoniste sérotoninergique indirect en bloquant le fonctionnement du transporteur membranaire et vésiculaire de la sérotonine. La fenfluramine induit une augmentation de la libération de prolactine et de GH similaire chez les contrôles et chez les patients de TOC (Hollander et coll., 1992 ; Mc Bride et coll., 1992). Certains auteurs ont

trouvé une diminution de libération de prolactine (Hewlett et coll., 1992 ; Lucey et coll., 1994) et de GH diminuée, suivie d'une normalisation après 12 semaines de clomipramine (Lucey et coll., 1994). Les mécanismes sous-jacents pourraient être différents de ceux présents dans la dépression où l'on observe aussi un émoussement de la réponse GH et prolactine. Chez les patients atteints de TOC, le taux de cortisol sanguin est normal et le test à la dexaméthasone préservé.

En fait, les données précliniques chez l'animal et de provocation chez l'homme permettent de supposer que l'effet des SSRI passe par l'augmentation de la 5HT induite par une administration chronique. À l'appui de cette hypothèse, on constate que les SSRI entraînent une augmentation de la libération de 5HT dans le cortex orbito-frontal de cobaye ainsi qu'une désensibilisation des autorécepteurs 5HT (El Mansari et coll., 1995). L'augmentation de la 5HT pourrait induire une exacerbation des symptômes en agissant sur les autorécepteurs des terminaisons sérotoninergiques, diminuant alors l'activité des neurones. L'hypothèse d'une hypersensibilité des autorécepteurs (5HT_{1A} 5HT_{1D}) dans le TOC est cohérente avec la constatation d'une exacerbation transitoire des symptômes en début de traitement (Pigott, 1996). De plus, chez des patients TOC non traités, une injection intraveineuse de clomipramine induit une réponse exagérée de GH (hormone de croissance) (Sallee et coll., 1998), hormone dont la sécrétion est régulée par des agonistes 5HT_{1D} (Mota et coll., 1995). Cependant, les résultats contradictoires laissent à penser qu'il y a une hétérogénéité entre les patients quant à l'implication des systèmes sérotoninergiques ou bien que l'implication de ces systèmes n'est pas l'anomalie princeps.

Dopamine

L'hypothèse dopaminergique du TOC est essentiellement fondée sur la connaissance de la régulation dopaminergique des zones cérébrales supposées impliquées dans le TOC et l'observation d'une efficacité partielle des agents sérotoninergiques ainsi que d'une efficacité des antagonistes dopaminergiques sur les tics associés aux TOC (Goodman et coll., 1990).

Les études de marqueurs périphériques de l'activité dopaminergique (activité de la sulfotransférase plaquettaire, Marazziti et coll., 1992, 1997) sont sujettes à caution, dans la mesure où il est improbable que ces marqueurs reflètent valablement l'activité centrale.

Les mesures d'HVA, métabolite de la dopamine, dans le LCR ont donné des résultats négatifs chez l'enfant (Swedo et coll., 1992) comme chez l'adulte (Thoren et coll., 1980 ; Insel et coll., 1985 ; Leckman et coll., 1995) atteints de TOC en comparaison à des sujets contrôles. Une seule étude trouve une élévation d'HVA urinaire chez des jeunes patients non traités (Oades et coll., 1994).

La diminution de certains symptômes obsessionnels serait corrélée à la baisse d'HVA dans le LCR après 5 semaines (Swedo et coll., 1982) ou après 19 mois (Leonard et coll., 1989) de traitement par clomipramine.

Au niveau central, une étude montre une réponse diminuée de GH à la stimulation par l'apomorphine chez des sujets TOC comparés à des sujets contrôles (Brambilla et coll., 1997), ce qui pourrait indiquer une désensibilisation des récepteurs D2 hypothalamiques. En fait, peu d'arguments pharmacologiques directs ont pu être apportés en dehors de l'intérêt démontré de l'association de l'halopéridol, antagoniste D2, dans les TOC avec comorbidité de tics (McDougle et coll., 1994). Sur le plan théorique, les récepteurs D2 sont fortement représentés dans le striatum et inhibent l'activité de la voie striato-thalamo-corticale indirecte (inhibitrice). L'antagonisme des récepteurs D2 striataux permet de désinhiber cette voie indirecte et donc favorise la répression de comportements compulsifs ou de stéréotypies (figure 7.2) alors que les agonistes D2 induisent des comportements répétitifs chez l'animal comme chez l'homme (Wallach, 1974 ; Koizumi, 1985).

En fait les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques sont en interrelations étroites au sein des ganglions de la base, mais ces interactions sont complexes et dépendent notamment des localisations et du type de récepteurs sérotoninergiques en jeu. Par exemple, les récepteurs 5HT₃ réguleraient de façon différentielle la libération de dopamine dans le système mésolimbique (Grant, 1995). L'augmentation de la 5HT induite par les SSRI augmente la libération de DA dans le cortex préfrontal. L'antagoniste D2 5HT_{2A} qu'est la rispéridone induit une augmentation de dopamine sous-corticale et corticale ainsi qu'une élévation de sérotonine dans le noyau accumbens. Le rapport entre HVA /5HIAA dans le LCR, censé être un reflet de cette interaction, a été trouvé augmenté après traitement par clomipramine chez des patients atteints de TOC du fait d'une diminution importante du taux de 5HIAA, supérieure à celle du HVA (Altemus et coll., 1994), modifiant ainsi la balance entre système dopaminergique et sérotoninergique.

Noradrénaline

Certaines études ont rapporté dans le TOC des taux élevés de noradrénaline (NA) plasmatique et de son métabolite et une réponse émoussée au test par la clonidine agoniste alpha 2 sur le taux de GH (Hollander et coll., 1991). Cependant, ces études n'ont pas été répliquées ou ont été contredites par des études ultérieures. Par ailleurs, les concentrations du métabolite actif de la clomipramine, qui a une action sur la recapture de la NA, ne sont pas corrélées avec la réponse thérapeutique (Flament et coll., 1987) et les études contrôlées d'agoniste noradrénergique (clonidine) ou d'inhibiteur de la recapture NA se sont révélées négatives (Zohar et Insel, 1987 ; Goodman et coll., 1990 ; Hewlett et coll., 1992). Le CRF (*corticotropin releasing factor*) dont la sécrétion est stimulée par la NA, a été montré plus élevé dans le LCR de patients TOC dans certaines études (Altemus et coll., 1992) et non dans d'autres (Leckman

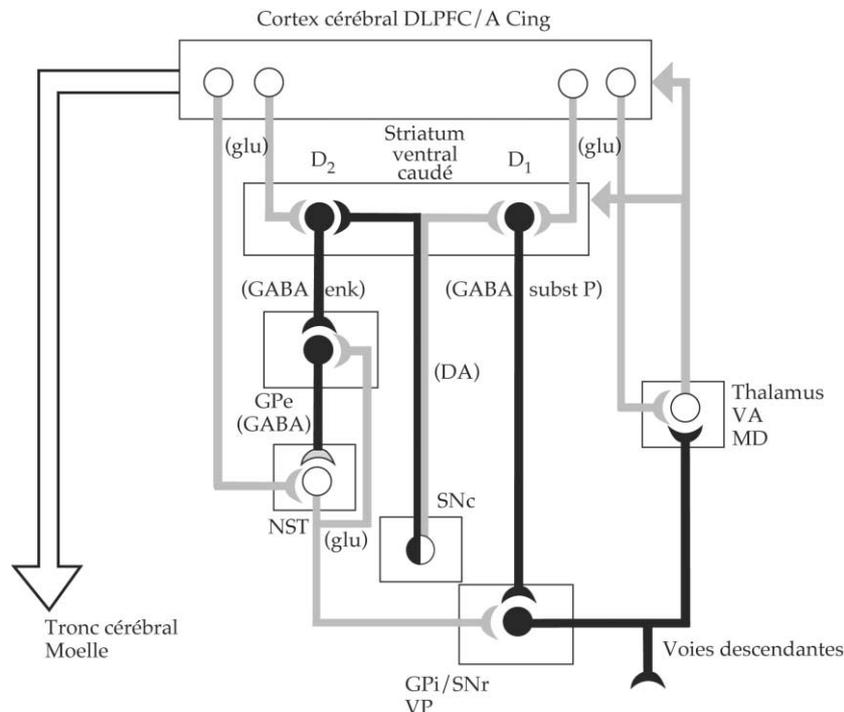


Figure 7.2 : Organisation du circuit préfrontal/cingulaire des ganglions de la base (Alexander et Crutcher, 1990)

Glu : glutamate ; D₁ : récepteur dopaminergique de type D₁ ; D₂ : récepteur dopaminergique de type D₂ ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; NST : noyau subthalamique ; Gpe : *globus pallidum* externe ; Gpi : *globus pallidum* interne ; Subst P : substance P ; VA : (thalamus) ventral antérieur ; MD : (thalamus) médiodorsal ; SNr : substance noire *pars reticulata* ; VP : *pallidum* ventral

et coll., 1995 ; Chappell et coll., 1996). Le niveau de MHPG dans le LCR est corrélé avec les scores d'anxiété avant traitement. L'implication de la noradrénaline n'apparaît pas majeure dans les TOC.

Glutamate

Principal neurotransmetteur excitateur, le glutamate est présent dans les fibres cortico-sous-corticales. Le glutamate régule la libération de sérotonine dans le noyau caudé et inversement, la 5HT affecte la libération de glutamate dans le cortex préfrontal. Des études en spectroscopie ont montré une élévation de la transmission glutamatergique dans le TOC, qui se normalise en parallèle avec les symptômes sous traitement par paroxétine (Moore et coll., 1998).

Les interactions entre glutamate, dopamine et sérotonine pourraient être liées à une augmentation des molécules de stress. Or, d'après certaines études, les glucocorticoïdes sont élevés chez les patients TOC (Monteleone et coll.,

1994). L'augmentation des glucocorticoïdes pourrait être responsable d'une élévation de la libération de glutamate, qui augmente la libération de dopamine, qui elle-même rétrocontrôle négativement la libération de glutamate (Moghaddam et coll., 1993). D'autre part, l'élévation de glucocorticoïdes induit une diminution de l'expression du 5HTT chez le rat (Slotkin et coll., 1997). Ainsi, les anomalies observées dans le TOC pourraient toutes être la conséquence d'une activation des glucocorticoïdes. Cette hypothèse mérite néanmoins d'être confirmée par des arguments plus directs.

GABA

C'est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu et il participe notamment aux boucles de régulation striato-pallido-thalamo-corticales, apparemment impliquées dans les TOC. Peu d'études concernent ce neurotransmetteur. Néanmoins, une étude contrôlée montre une amélioration sous clonazépam, benzodiazépine qui potentialise le GABA (Hewlett et coll., 1990). Par ailleurs, l'injection de diazépam par voie intraveineuse diminue les obsessions provoquées (Kim et coll., 1997). Cependant, la mesure des sites de liaisons benzodiazépiniques au niveau périphérique, témoin du tonus GABAergique, n'a pas montré de différences entre TOC et contrôles (Weizman et coll., 1993 ; Marazziti, 1997). Enfin, la réponse de GH à l'administration de buspirone (agoniste GABA B) est similaire chez les TOC et les contrôles (Lucey et coll., 1994).

Acétylcholine

Les patients atteints de TOC présenteraient une réponse anormale à la pyridostigmine (inhibiteur de l'acétylcholine estérase) augmentant ainsi les taux d'acétylcholine. Ceci suggère une hypersensibilité cholinergique, mais le lien éventuel avec la régulation sérotoninergique de la libération de prolactine et de cortisol reste peu clair.

Transmission corticotrope et neuropeptides

Certaines études ont montré des modifications des hormones périphériques de l'axe cortico-surrénalien, mais avec des résultats parfois contradictoires. Ainsi il existerait une élévation du cortisol plasmatique (Catapano et coll., 1992), associée à une baisse de la mélatonine et de la prolactine (Monteleone et coll., 1994, 1995), non modifiée après fluoxétine malgré l'amélioration clinique (Monteleone et coll., 1995), résultats contredits par Lucey et coll. (1993). Au niveau central, le taux de CRF dans le LCR a été trouvé élevé (Altemus et coll., 1992) ou non modifié (Chappell et coll., 1996).

En fait, il est probablement plus juste d'étudier les modifications des neuropeptides dans leur ensemble. Un traitement chronique de 19 mois avec la clomipramine entraînerait une diminution des taux de CRF et d'arginine vasopressine (AVP) dans le LCR, alors que les taux d'oxytocine et de somatostatine seraient augmentés (Altemus et coll., 1994).

L'AVP est un neuropeptide candidat dans les TOC, au vu des résultats chez les rongeurs. L'AVP serait élevée dans le LCR de jeunes patients atteints de TOC (Altemus et coll., 1992) et inversement corrélée à l'intensité des symptômes. L'oxytocine serait corrélée positivement aux symptômes dépressifs, mais non aux symptômes obsessionnels compulsifs (Swedo et coll., 1992). Cette hormone induit du *grooming* chez l'animal, qui peut-être vu comme une sorte de stéréotypie.

Les taux de somatostatine seraient élevés et corrélés à ceux du 5HIAA dans le LCR chez des enfants et adolescents atteints de TOC (Kruesi et coll., 1990). Un autre groupe a trouvé une corrélation entre les taux de somatostatine, de CRF et d'AVP dans le LCR de patients TOC (Altemus et coll., 1993), mais sans corrélation avec la sévérité des symptômes obsessionnels. L'élévation de l'AVP n'est pas retrouvée par un autre groupe, qui montre en revanche une augmentation d'oxytocine, positivement corrélée aux symptômes TOC, au 5HIAA et au MHPG et inversement corrélée au taux de dynorphine A (Leckman et coll., 1994). Ceci pourrait être compatible avec la notion que la libération d'oxytocine est inhibée par les projections dynorphiniques et stimulée par les afférences sérotoninergiques et noradrénergiques.

Les résultats divergents concernant les neuropeptides, outre des problèmes méthodologiques, sont probablement le témoin d'une hétérogénéité des patients présentant des TOC.

En résumé, les arguments en faveur d'un support neurobiologique aux TOC s'accumulent aujourd'hui, même si de nombreuses zones d'ombre persistent. Certains recouvrements existent avec la dépression et l'anorexie mentale. En termes de structure, les circuits fronto-striataux semblent impliqués. En termes de neuromédiateurs, les arguments en faveur d'une implication des systèmes sérotoninergiques sont nombreux, mais indirects. Il apparaît en fait peu vraisemblable qu'une anomalie de la sérotonine soit l'anomalie primaire dans le TOC. L'implication des systèmes dopaminergiques et glutamatergiques commence à être documentée. En revanche, la place du stress, des neuropeptides et des mécanismes de régulation immunitaire mériterait d'être mieux élucidée.

Trouble schizophrénique

Les troubles schizophréniques sont hétérogènes dans leur présentation clinique et leur profil évolutif. Il est probable que cela mette en jeu des mécanismes neurobiologiques partiellement distincts. Vu l'importance de la littérature concernant la schizophrénie, nous nous limiterons à rappeler ici les résultats les plus consistants ou les avancées récentes. D'autre part, nous développerons les résultats obtenus chez l'enfant ou l'adolescent, pour les formes débutant à

l'adolescence et les formes plus rares, débutant dans l'enfance, appelées *Childhood onset schizophrenia* (COS). Dans ces formes, les hypothèses physiopathologiques font principalement appel à l'hypothèse neurodéveloppementale, en termes de mécanisme neurobiologique. Cette hypothèse n'est pas antagoniste des hypothèses classiques pharmacologiques centrées sur un dysfonctionnement dopaminergique. Les arguments en faveur d'une anomalie du développement sont d'ordre étiologique, phénotypique et neuropathologique. En termes d'étiologie, les complications périnatales (et en particulier l'hypoxie) et les infections virales durant la grossesse ont été évoquées comme facteur de risque de survenue ultérieure de schizophrénie. Il semble en fait que la spécificité soit moins claire qu'initialement évoqué, à la fois sur le type de stress, le moment du stress (augmentation du risque de psychose lors d'infection virale durant l'enfance (Rantakallio et coll., 1997)) ou encore sur le type de pathologie psychiatrique observée (Cannon et coll., 1996 ; Machon et coll., 1997). Sur le plan phénotypique, les anomalies morphologiques mineures, déjà signalées par Kreapelin (1919) sont fréquentes (Green et coll., 1994), mais leur interprétation reste délicate. La fréquence des anomalies dermatoglyphiques (Fananas et coll., 1990) pourrait aider à définir une « fenêtre » temporelle d'une éventuelle anomalie développementale entre la 12^e et la 18^e semaine de grossesse (Mellor et coll., 1992). Enfin, l'existence d'anomalies psychomotrices dans l'enfance (Walker et coll., 1999), d'un retard de développement ou d'un QI corrélé au risque de survenue de schizophrénie (David et coll., 1997) est compatible avec une vulnérabilité neurodéveloppementale. Mais ce sont surtout les études morphologiques et neuropathologiques qui apportent des arguments en faveur de cette hypothèse, même si, paradoxalement, la nature des lésions en cause reste encore sujet à débat.

Neuropathologie

Certaines maladies neurologiques entraînant des lésions définies peuvent s'accompagner de troubles psychotiques : maladie de Huntington, maladie de Wilson, touchant le striatum ou encore leucodystrophie métachromatique qui entraîne une démyélinisation sous-corticale. On peut déduire de la localisation des lésions que l'interruption des voies cortico-sous-corticales pourrait être à l'origine de l'émergence de troubles psychotiques. La revue de tous les cas décrits depuis un siècle apporte une information complémentaire : l'âge d'installation de la maladie dans l'adolescence est déterminant dans l'apparition des troubles psychotiques, soulignant le rôle possible de certains facteurs impliqués dans cette phase de maturation cérébrale (Hyde et coll., 1992).

La schizophrénie est la pathologie pour laquelle les études neuropathologiques ont été le plus menées. Cependant, la plupart des résultats restent discutés et dépendent en partie des techniques et des échantillons examinés. Les études concernent pour l'essentiel l'hippocampe et le cortex.

L'une des études le plus citée trouvait des anomalies cytoarchitecturales dans le cortex entorhinal avec des cellules hétérotopiques dans la couche III, un

moindre regroupement des cellules et concluait à une migration insuffisante (Jakob et Beckman, 1986). Ces résultats ont été retrouvés par d'autres (Arnold et coll., 1991a), mais seraient en fait liés à un biais méthodologique dû à la diminution globale du lobe temporal qui a fait comparer des zones distinctes entre patients et contrôles. Des études utilisant des critères cytoarchitectoniques pour définir les zones cérébrales étudiées ne retrouvent aucune différence entre patients schizophrènes et contrôles (Akil et Lewis, 1997 ; Krimer et coll., 1997). Ces résultats n'excluent pas pour autant qu'il puisse y avoir des anomalies cytoarchitecturales dans d'autres régions cérébrales ou d'autres anomalies neuronales. Ainsi, certains résultats suggèrent l'existence d'une anomalie de la « préplaque corticale », une couche cellulaire mise en place très précocement, qui joue un rôle primordial mais transitoire dans l'agencement des couches corticales. Ainsi, au niveau du cortex préfrontal, les neurones contenant l'enzyme NADPH-D (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-diaphorase) sont localisés dans la zone profonde de la substance blanche chez les patients, contrairement à ce qui est observé chez les contrôles, où ils sont localisés dans les couches les plus superficielles (Akbarian et coll., 1993a). Or ces neurones de la substance blanche sont des survivants de la préplaque corticale, suggérant soit une anomalie dans le programme de mort cellulaire que subissent ces neurones normalement, soit une migration anormale initialement. Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés chez la plupart des patients ultérieurement étudiés par le même groupe (Akbarian et coll., 1996a). Au niveau du cortex temporal, les neurones contenant la NADPH-D étaient diminués dans la substance grise, mais augmentés dans la substance blanche du gyrus temporal médian. Le nombre total de ces neurones était diminué de 50 % dans l'hippocampe, mais inchangé dans le cortex entorhinal (Akbarian et coll., 1993b). Un autre groupe a trouvé une augmentation de la densité des neurones marqués par MAP 2 (*Microtubule associated protein 2*) dans la substance blanche superficielle (Anderson et coll., 1996). Une diminution de l'expression des protéines MAP2 et MAP5 avait également été montrée au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal (Arnold et coll., 1991b). Bien que divergents, les résultats sont globalement compatibles avec l'idée d'une anomalie du développement de la préplaque corticale (Bullmore et coll., 1998).

L'observation d'une réduction d'environ 10 % de l'épaisseur du cortex, à la fois visible en imagerie et en *post-mortem*, a été largement répliquée (Brown et coll., 1986 ; Pakkenberg et coll., 1987 ; Gur et coll., 2000a et b). Cette diminution de volume pourrait être liée à une diminution du nombre de cellules (Benes et coll., 1991), mais les observations plus récentes concluent à l'absence de réduction du nombre de neurones (Pakkenberg et coll., 1993 ; Akbarian et coll., 1995 ; Selemon et coll., 1995, 1998) et certains auteurs ont même montré une augmentation de la densité des neurones pyramidaux (Selemon et coll., 1995, 1998). En revanche, la taille des neurones semble diminuée, notamment au niveau du cortex préfrontal (Rajkowska et coll., 1998), probablement en rapport avec une diminution du volume dendritique

et axonal. Enfin, une diminution du nombre des synapses a été observée au travers d'une diminution de l'expression de molécules présentes au niveau des synapses comme la synaptophysine (Eastwood et Harrison, 1995 ; Glantz et Lewis, 1997). Ces modifications sont probablement secondaires à une réduction de la fonctionnalité des connections (McGlashan et Hoffman, 2000).

Peu d'études neuroanatomiques ont concerné le cervelet. Une diminution de la taille du vermis cérébelleux dans la schizophrénie est associée à une diminution de la taille des cellules de Purkinje au niveau du vermis cérébelleux (Tran et coll., 1998). Une diminution du vermis cérébelleux a été observée chez des enfants atteints de schizophrénie (COS) (Jacobsen et coll., 1997). On sait aujourd'hui que le rôle du cervelet dépasse largement les fonctions motrices. La constatation de troubles de la coordination (Kinney et coll., 1999) et d'anomalies de perfusion cérébelleuse chez les patients schizophrènes (Andreasen et coll., 1996) suggèrent une participation du cervelet à la symptomatologie schizophrénique (Andreasen et coll., 1998). Il a également été observé une augmentation des MAP kinases (*Mitogen activated protein kinase*) au niveau du vermis cérébelleux (Kysseva et coll., 1999). Ceci pourrait avoir comme conséquence une déficience de la déphosphorylation des protéines et modifier la transduction du signal entre la membrane cellulaire et le noyau.

Neuropeptides et protéines impliqués dans le neurodéveloppement

Compte tenu des observations exposées ci-dessus, l'étude des molécules en relation avec le neurodéveloppement, la migration neuronale, la stabilisation synaptique devient primordiale pour la compréhension de la schizophrénie (voir Nawa et coll., 2000, pour revue).

L'expression de la molécule N-CAM (*Neural cell adhesion molecule*), protéine d'adhésion, dans sa forme polysyalisée (PSA-NCAM) a été trouvée diminuée dans certaines parties de l'hippocampe de patients schizophrènes (Barbeau et coll., 1995). En revanche, d'autres auteurs ont trouvé une augmentation de la concentration de N-CAM dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (Vawter et coll., 1999). L'expression de BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*), peptide jouant un rôle majeur dans la survie des neurones, notamment les neurones monoaminergiques, a été trouvée diminuée dans l'hippocampe (Durany et coll., 2001). Inversement, plus récemment une élévation du BDNF spécifique du cortex cingulaire et l'hippocampe a été observée sans augmentation des autres neurotrophines (NGF, NT3). En parallèle, les taux de calbindine D et du récepteur TrkB étaient diminués dans l'hippocampe et le cortex cingulaire (Takahashi et coll., 2000). Une diminution du récepteur trk C a également été décrite dans le cortex cingulaire (Schramm et coll., 1998).

La protéine reeline, qui joue un rôle majeur dans la migration neuronale, a été trouvée diminuée dans les couches superficielles du cortex préfrontal et de l'hippocampe de patients schizophrènes (Impagnatiello et coll., 1998 ; Guidotti et coll., 2000 ; Fatemi et coll., 2000). Cette protéine de la matrice

extra-cellulaire est synthétisée au cours du développement par les cellules de Cajal Retzius, qui forment la préplaque corticale (Bar et coll., 1999). Les cellules exprimant la reeline expriment le récepteur trk B et sont sensibles au BDNF au cours du développement. Notons cependant que le taux de reeline semble également diminué dans les troubles bipolaires (Guidotti et coll., 2000 ; Fatemi et coll., 2000).

En dehors de la synaptophysine, déjà mentionnée, d'autres protéines présynaptiques ont été notées modifiées : augmentation de la syntaxine dans le cortex cingulaire (Honer et coll., 1997) et diminution de la synapsine dans l'hippocampe (Gabriel et coll., 1997) ; augmentation dans le cortex préfrontal de GAP43 qui participerait à la formation de synapse, (Perrone et coll., 1996). Une étude utilisant la technique des *micro-array*, permettant d'étudier simultanément des milliers de gènes, a montré une diminution des gènes du groupe des protéines impliquées dans le fonctionnement présynaptique, notamment le *N-ethylmaleimide sensitive factor* et la *synapsin II* au niveau du cortex préfrontal de patients schizophrènes comparés au groupe des contrôles (Mirnics et coll., 2000). Plus de 250 groupes de gènes n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Une diminution de la somatostatine a été montrée (Nemeroff et coll., 1983). Pendant le développement, les cellules de la préplaque corticale expriment des neuropeptides comme le neuropeptide Y et la somatostatine, qui participent à la régulation des couches corticales et des connexions thalamo-corticales.

Une analyse protéomique de l'hippocampe de patients schizophrènes montre une augmentation de 8 protéines et une diminution de 8 autres par comparaison aux contrôles ; l'une des protéines étant le site diazépam inhibiteur, qui régule l'activité du récepteur GABA a (Edgar et coll., 1999, 2000).

Facteurs immunitaires

Compte tenu du rôle possible des infections comme facteur précipitant la schizophrénie, les molécules immunitaires comme les cytokines ont été étudiées dans la schizophrénie. Outre leurs fonctions immunitaires, il apparaît aujourd'hui que certaines de ces molécules jouent également un rôle dans la trophicité, la différenciation et la plasticité neuronale au niveau central. Chez des patients atteints de COS, aucune différence significative n'a été trouvée dans le taux de cytokines dans le LCR, mesuré à la fin d'un *wash-out* et après 6 semaines de traitement par halopéridol ou clozapine malgré l'amélioration clinique (Mittelman et coll., 1997). Les cytokines examinées étaient soit des cytokines d'immunité cellulaire (IL2 et TLF bêta) soit des cytokines de l'immunité humorale (IL4, IL5 et IL10) et enfin le TNF alpha associé avec l'inflammation et l'interféron gamma médiateur de l'immunité antivirale. Ainsi, les processus immunitaires, s'ils sont impliqués, ne semblent pas médier la réponse clinique au traitement antipsychotique dans cette population.

Lorsque l'on compare la concentration de cytokines dans le COS et chez des enfants atteints de THADA ou de TOC, une relative prédominance des cytokines médiant l'immunité humorale et une relative diminution de l'interféron gamma a été observée chez les schizophrènes. Les auteurs suggèrent soit que l'immunité humorale est déficiente dans le COS, soit qu'il existe un défaut relatif de l'immunité cellulaire. Concernant les marqueurs HLA, une des rares études méthodologiquement fiables montre une diminution de la fréquence du marqueur HLA DRB1*04 (Wright et coll., 1996), mais ce résultat n'a pas été retrouvé ultérieurement (Jacobsen et coll., 1997).

Des modifications de la production d'interleukines et de certaines formes d'interférons ont été montrées chez les schizophrènes par rapport aux contrôles, mais avec des contradictions. Par exemple, l'interleukine IL-2 et l'interféron INF-gamma, mais non l'IL-4 ou IL-10, seraient augmentés chez des patients jamais traités (Cazzullo et coll., 2001). Chez des patients pour qui les neuroleptiques sont réintroduits, l'augmentation d'IL2 a été montrée corrélée aux taux d'HVA et au niveau de la symptomatologie positive. Les taux étaient diminués significativement après 8 semaines d'halopéridol, de même que le taux d'HVA (Kim et coll., 2000). En revanche, d'autres auteurs ont trouvé des taux diminués d'IL 2 chez des patients non traités (Bessler et coll., 1995) ou chez des patients traités (Arolt et coll., 2000), ainsi qu'une diminution d'INF-gamma (Arolt et coll., 2000) restant stable malgré l'amélioration clinique après 28 jours de traitement (Arolt et coll., 2000). La synthèse d'IL2 en réponse à un mitogène a également été trouvée diminuée *in vitro* (Villemain et coll., 1989 ; Ganguli et coll., 1995). Les auteurs montrent qu'il n'y aurait pas de différence entre des patients traités ou non traités et trouvent une diminution des taux d'IL2 et d'INF gamma à J0 et après 14 jours de traitement (Rothermundt et coll., 1998, 2000). Les taux d'IL2 dans le LCR seraient augmentés et corrélés à la symptomatologie psychotique (McAllister et coll., 1995). Les taux d'IL6 seraient corrélés à la symptomatologie négative (Kim et coll., 2000). L'augmentation de l'IL 18 trouvée chez les patients schizophrènes pourrait induire un dysfonctionnement des cellules T helper (Tanaka et coll., 2000).

Les systèmes immunitaires spécifiques et non spécifiques pourraient tous les deux être altérés dans la schizophrénie : à travers, d'une part, l'augmentation et l'activation des monocytes observées chez les patients non traités, qui pourraient être responsables de l'augmentation de l'IL6 et, d'autre part, la diminution des paramètres associés aux cellules T helper de type 1, au profit de l'activation des cellules T helper de type 2. Les neuroleptiques entraîneraient une normalisation des cellules T helper 1, ainsi qu'une activation des cellules B et de la production d'anticorps. (Muller et coll., 2000).

Neurotransmission

Plusieurs systèmes de neurotransmission ont été impliqués dans le trouble schizophrénique.

GABA

Les neurones GABAergiques sont responsables des circuits locaux inhibiteurs (interneurones) et représentent 30 % des neurones corticaux. Certains de ces neurones expriment des molécules particulières permettant de différencier plusieurs sous-types d'interneurones. Une diminution des neurones exprimant la GAD (*glutamic acid decarboxylase*), l'enzyme de synthèse du GABA, sans diminution globale du nombre de neurones a été observée au niveau du cortex préfrontal (Akbarian et coll., 1995), contredisant les résultats montrant une baisse des interneurones (Benes et coll., 1991). Certains de ces neurones expriment des molécules particulières permettant de différencier plusieurs sous types d'interneurones. Les neurones contenant de la parvalbumine seraient diminués pour certains (Beasley et Reynolds, 1997), résultat contredit par d'autres (Woo et coll., 1997). Enfin, les neurones contenant de la *calbinding* protéine seraient augmentés (Daviss et Lewis, 1997). Plus récemment, les neurones GABAergiques « en chandelier » ont été montrés sélectivement altérés dans la schizophrénie. Ces neurones forment avec leur axone une *cartridge* qui contacte le segment proximal de l'axone des neurones pyramidaux (figure 7.3). Ils contiennent la parvalbumine, une protéine liant le calcium, et reçoivent directement une innervation des axones dopaminergiques qui exercent un contrôle inhibiteur sur les sorties excitatoires des neurones pyramidaux de la couche 3. Ces neurones sont particulièrement sensibles à des changements développementaux pendant l'adolescence tardive, à l'âge de début typique de la schizophrénie. Enfin, une diminution de l'expression du transporteur du GABA 1 (GAT1) de 20 % à 30 % est observée dans le cortex préfrontal des patients, touchant électivement un sous-groupe de neurones (Volk et coll., 2001), possiblement les neurones en chandelier (Lewis et coll., 1999).

Glutamate

Les neurones pyramidaux, neurones de sortie du cortex sont de nature glutamatergique et ont un effet activateur. L'induction par un antagoniste des récepteurs glutamatergique de type NMDA ou N-méthyl-D-aspartate (la phéncyclidine, ou plus récemment la kétamine, voir Luby, 1959 ; Davis et Beech, 1960 ; Adler et coll., 1998), d'une dissociation et de troubles déficitaires des patients schizophrènes, même après une consommation ponctuelle, est à l'origine de l'hypothèse « glutamatergique » de la schizophrénie. Cet effet de la kétamine est quasi nul chez l'enfant et apparaît chez l'adulte jeune. Une étude a montré que la vulnérabilité à la neurotoxicité d'un antagoniste des récepteurs NMDA était âge-dépendant chez le rat (Farber et coll., 1995), apportant des arguments supplémentaires en faveur de l'implication des systèmes glutamatergiques dans la physiopathologie de la schizophrénie (Keshavan, 1999).

304 Les études de dosage d'acides aminés excitateurs ont donné des résultats contradictoires (Goff et Wine, 1997). Néanmoins, les résultats penchent

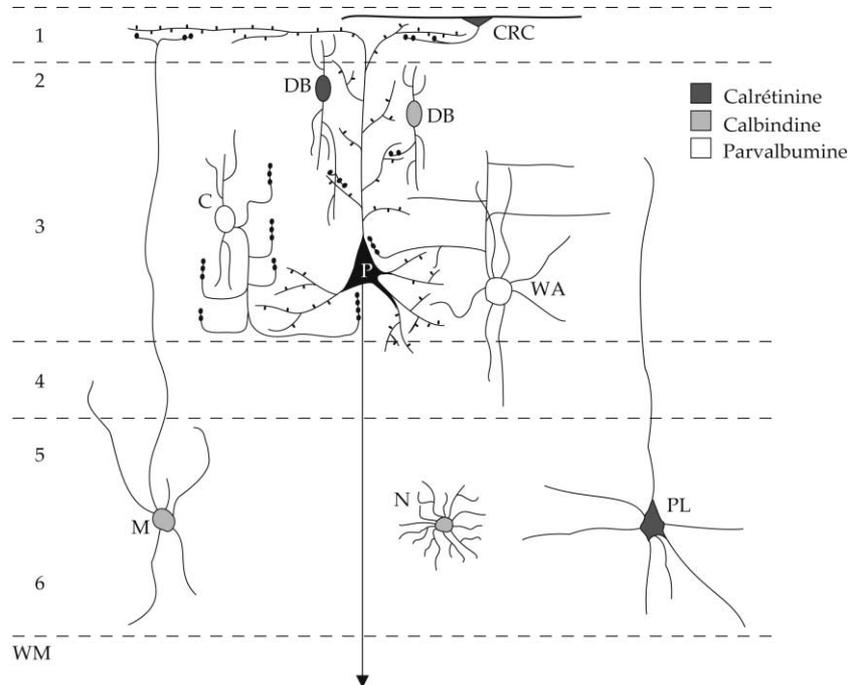


Figure 7.3 : Schéma des interactions synaptiques possibles entre différentes classes de circuits neuronaux locaux et la couche III de neurones pyramidaux dans le cortex préfrontal du singe (d'après Lewis et coll., 1999)

CR : calréтинine ; CB calbindine ; PV : parvalbumine ; P : neurone pyramidal ; C : cellule en chandelier (marquée par la PV) ; CRC : cellule de Cajal Retzius (marquée par la CR ou CB) ; DB : neurone en double bouquet (marqué par CR ou CB) ; M : cellule de Martinotti (marquée par CB) ; N : neurone neuroglioforme (marqué par CB) ; PL : neurone pseudo-pyramidal (marqué par CR) ; WA : neurones en corbeille (marqués par la PV)

plutôt en faveur d'une diminution de l'activité des systèmes glutamatergiques (Halberstadt, 1995 ; Bachus et Kleinman, 1996). Une augmentation des récepteurs NMDA dans le putamen et le cortex temporal a été observée (Kornhuber et coll., 1989) alors que les récepteurs AMPA (amino-hydroxyméthyl isoxazole propionique) reste inchangés dans le cortex et le striatum. Une augmentation des récepteurs kainate a été décrite dans le cortex préfrontal (Nishikawa et coll., 1983 ; Toru et coll., 1988) et orbitofrontal (Deakin, 1989) avec une diminution dans le cortex temporal gauche (Deakin, 1989). Concernant le récepteur NMDA, le plus impliqué dans les phénomènes de plasticité et celui qui est impliqué dans les effets de la kétamine, les modifications varient en fonction du type de sous-unité. Ainsi, le nombre de sous-unités NR1 (*NMDA receptor subunit 1*) est diminué dans le cortex préfrontal (Humphries et coll., 1996), de façon corrélée avec le déficit cognitif. D'autre part, les récepteurs NR2D sont très augmentés (Akbarian et coll., 1996b). Ces

récepteurs sont habituellement transitoirement exprimés au cours du développement et sont très sensibles au blocage par le magnésium. Cela pourrait donc se traduire par un hypofonctionnement de la transmission glutamatergique.

Enfin, les taux de glutamate, aspartate, principaux acides aminés excitateurs endogènes, semblent diminués dans les cerveaux de patients comparés à des contrôles non schizophrènes sous neuroleptiques, mais ces études sont difficiles d'interprétation (Tsai et coll., 1995).

Dopamine

L'hypothèse dopaminergique, issue de l'observation empirique de l'efficacité des neuroleptiques et de la découverte de l'augmentation du *turn-over* de la dopamine par ces molécules, est longtemps restée prévalente. Sa formulation initiale faisait référence à une hyperdopaminergie, dont l'interruption par les antagonistes permettait la résolution. Puis, les troubles cognitifs et le déficit ont été imputés à une hypodopaminergie. En fait, ces deux aspects ne sont pas incompatibles, puisque ces dysfonctionnements se situeraient à deux niveaux distincts.

Les études de métabolites des monoamines dans le liquide céphalo-rachidien que ce soit dans le métabolisme de la dopamine ou de la sérotonine, ou encore de la noradrénaline ont donné des résultats parfois contradictoires. Il semble néanmoins se dégager une diminution du taux d'HVA associé aux symptômes négatifs, à l'atrophie cérébrale et à un défaut d'activation préfrontale lors de tâches cognitives. Dans la seule étude chez l'enfant, aucun changement dans le *ratio* d'HVA/5HIAA n'a été observé après 6 semaines de traitement neuroleptique (halopéridol ou clozapine) malgré une amélioration clinique (Jacobsen et coll., 1997). La réduction des taux d'HVA sous clozapine était associée avec une amélioration plus importante des symptômes positifs.

Les transporteurs de la DA, marqueur des terminaisons dopaminergiques, ont été trouvés diminués dans le cortex cingulaire chez les schizophrènes (Hitri et coll., 1995). L'expression des récepteurs à la dopamine a également été trouvée altérée : diminution des récepteurs D3 corticaux (Schmauss et coll., 1993), cingulaire (Schmauss et coll., 1996), diminution sélective des récepteurs D3 et D4 dans le cortex orbitofrontal (Meador-Woodruff et coll., 1997), sans modification des autres récepteurs. Ces résultats divergent avec d'autres études montrant une augmentation des récepteurs D4 dans le cortex frontal (Stefanis et coll., 1998), ou l'absence de modification du récepteur D4 dans le cortex frontal (Mulcrone et Kerwin, 1996). Enfin, le nombre de terminaisons dopaminergiques est diminué dans le cortex préfrontal et entorhinal (Akil et Lewis, 1997 ; Akil et coll., 1999, 2000).

Sérotonine

306 Les études *post mortem* ont montré une diminution de récepteurs de type 5HT_{2A/2C} dans le cortex (Bennett et coll., 1979 ; Laruelle et coll., 1993 ;

Gurevich et Joyce, 1997) et une augmentation des récepteurs 5HT1A (Hashimoto et coll., 1993 ; Burnet et coll., 1996 ; Simpson et coll., 1996) dans le cortex préfrontal et temporal des patients schizophrènes comparés à des contrôles. Une persistance anormale des récepteurs 5HT1A au niveau du vermis cérébelleux a été observée (Slater et coll., 1998). Les interactions entre sérotonine et dopamine pourraient jouer un rôle dans l'expression des troubles schizophréniques (Kapur et Remington, 1996).

Nicotine

L'extrême fréquence du tabagisme chez les patients schizophrènes amène à s'interroger sur un possible déficit des systèmes nicotiques, compensé par l'usage de tabac. En outre, certains déficit de filtrage sensoriel (régulation de l'onde P50) ou les anomalies des mouvements oculaires sont réversés par la prise de nicotine (Adler et coll., 1992). L'étude des récepteurs nicotiques montre une diminution du nombre de ces récepteurs dans l'hippocampe des patients schizophrènes, sans diminution de neurones. Ceci pourrait expliquer un déficit de l'activation des interneurons inhibiteurs (Freedman et coll., 1995, 2000). Une diminution du nombre de récepteurs nicotiques a également été observée par autoradiographie au niveau du striatum (Durany, 2000) ainsi qu'une diminution du niveau d'expression de la sous-unité alpha 7 du récepteur nicotinique dans le cortex préfrontal, mais non dans le cortex pariétal (Guan et coll., 1999). Ces résultats vont dans le sens d'une recherche d'automédication par la nicotine des patients schizophrènes.

En résumé, les arguments en faveur d'anomalies développementales dans la schizophrénie sont aujourd'hui convergents. Pourtant, il n'est pas sûr que cela concerne toutes les formes de schizophrénies et la spécificité apparaît incertaine. Curieusement, en effet, les anomalies neuropathologiques relevées à ce jour ne sont ni constantes, ni spécifiques dans leur localisation, ni même spécifiques du trouble schizophrénique puisque d'autres troubles psychiatriques s'accompagneraient aussi d'anomalies développementales (autisme bien sûr, mais aussi trouble bipolaire ou trouble obsessionnel compulsif). L'étude des molécules impliquées dans la plasticité neuronale et dans le développement (cytokines, facteurs trophiques, molécules d'adhésion) ouvre des perspectives nouvelles en termes de compréhension de certains mécanismes sous-tendant la maladie, mais est encore loin d'apporter des solutions thérapeutiques.

Troubles de l'humeur

La neurobiologie de la dépression concerne deux champs probablement partiellement distincts : celui des dépressions au cours d'un trouble bipolaire (neurobiologie de la bipolarité) et celui des dépressions comme réaction à un stress. La recherche en neurobiologie des troubles bipolaires a donné lieu à une

littérature importante (Poirier et Krebs, 1995), portant pour l'essentiel sur des adultes. Toutefois, les données des études familiales laissent à penser que, même si l'expression phénotypique diffère, il existe un continuum entre les formes de l'enfant et l'adulte. La recherche en neurobiologie de la dépression en tant que réponse à un stress a donné lieu également à une littérature importante, récemment centrée sur l'axe hypothalamo-pituitaire adrénérgique (HPA) et sur la régulation des hormones corticoïdes. Certaines anomalies sont comparables à celles observées dans l'anxiété, et notamment dans le trouble post-traumatique, et s'intègrent dans les processus de plasticité et d'adaptabilité au stress.

Neuropathologie

Depuis longtemps, on suppose que le trouble bipolaire repose sur des bases biologiques. Cependant, son caractère épisodique a contribué à maintenir très longtemps l'idée d'une anomalie d'ordre fonctionnel.

Les études *post mortem* ont montré des modifications des systèmes sérotoninergiques au niveau central : augmentation des récepteurs 5HT_{2A} dans le cortex préfrontal de suicidés dépressifs (Arango et coll., 1990 ; Hrdina et coll., 1993), diminution des terminaisons présynaptiques sérotoninergiques (Arango et coll., 1995), diminution des taux de 5HT et de 5HIAA intracérébral (Risch et coll., 1992), diminution des sites de liaison de l'imipramine qui se lie sur les sites de recapture de la sérotonine (Stanley et coll., 1982 ; Perry et coll., 1983). Par ailleurs, les récepteurs noradrénérgiques (récepteurs β , α_1 , α_2) seraient diminués dans le cortex préfrontal (Mann et coll., 1986 ; Arango et coll. 1993 ; Mann et coll., 1998). Une augmentation du taux de protéine *Gas* a été montrée dans des cerveaux de patients bipolaires (Young et coll., 1991) renforçant l'hypothèse d'une anomalie des protéines G, protéines de transduction dont l'activité est diminuée par le lithium dans les troubles de l'humeur et plus particulièrement dans les troubles bipolaires (Avissar et Schreiber, 1992). Ce résultat n'a pas été retrouvé dans une étude sur des cerveaux de suicidés, dans laquelle une diminution de l'activité a été mise en évidence au niveau du cortex préfrontal (Cowburn et coll., 1994). D'autres études sont en faveur d'une anomalie de la transduction ou des systèmes enzymatiques en aval : augmentation de l'immunoréactivité pour la sous-unité catalytique de la protéine kinase A (PKA), activée par l'AMP cyclique (AMPc) chez des patients maniaques et déprimés par rapport à des sujets contrôles et à des patients bipolaires euthymiques ; augmentation de rap1 (substrat de la PKA) chez les bipolaires (euthymiques ou non) par rapport aux contrôles (Perez et coll., 1999) ; diminution du phosphatidyl-inositol au niveau du cortex préfrontal (Jope et coll., 1996 ; Shimon et coll., 1997) ; augmentation du couplage entre récepteur et protéine G (Friedman et Wang, 1996) ; augmentation de l'activité protéine kinase chez des sujets bipolaires maniaques.

L'existence de troubles dépressifs, voire de troubles bipolaires associés à certains troubles neurologiques, montre néanmoins que certaines lésions cérébrales pourraient plus particulièrement participer à la régulation de l'humeur. Ainsi, les zones temporales et frontales, les ganglions de la base et plus particulièrement le noyau caudé ou le thalamus sont des régions dont la lésion peut induire des troubles de l'humeur (Krebs et Jeanneau, 1995).

Récemment, certaines études *post mortem*, réalisées sur des cerveaux adultes, ont montré des réductions de volume cérébral, touchant l'hippocampe, avec diminution des cellules non pyramidales (Benes et coll., 1998), le cortex préfrontal et orbito-frontal (Rajkowska et coll., 2001), le cortex cingulaire (Diekman et coll., 1998), mais aussi certaines structures sous-corticales (Baumann et Bogerts, 2001). Ces travaux confirment les résultats de l'imagerie structurale montrant une diminution du volume de l'hippocampe (Bremner et coll., 2000 ; Sheline et coll., 1996 ; Sapolsky, 2000) et du cortex préfrontal (Drevets et coll., 1997) dans les dépressions. Enfin, les auteurs notent une augmentation du nombre de neurones du locus coeruleus chez les bipolaires comparés à des patients dépressifs unipolaires (Baumann et coll., 1999). Les anomalies touchent en fait des types de neurones restreints et variables selon les régions (Manji et coll., 2000). De plus, il y aurait une diminution des cellules gliales (Rajkowska et coll., 2000). Au total, il apparaît établi aujourd'hui que les troubles de l'humeur puissent, au moins chez certains patients, s'accompagner de modifications soit liées au développement soit conséquences de perturbations biochimiques en réponse à des stress environnementaux. En effet, chez l'animal, le stress induit d'une part une atrophie des neurones de CA3 de l'hippocampe (Sapolsky et coll., 2000) et d'autre part une diminution de la sécrétion de BDNF dans la couche CA3 et le gyrus dentelé de l'hippocampe (Smith et coll., 1995). L'observation, au cours d'un traitement antidépresseur (inhibiteurs spécifiques de la sérotonine ou électroconvulsivothérapie), d'une augmentation du BDNF et de son récepteur (TrkB) dans l'hippocampe renforce l'idée que la régulation de l'expression de BDNF pourrait avoir un rôle important dans la dépression (Nibuya et coll., 1995, 1999).

Les protéines de reconnaissance (NCAM ou *Neural cell adhesion molecule*) sont modifiées dans le LCR (Poltorak et coll., 1996) et au niveau de l'hippocampe (Vawter et coll., 1999). L'expression de GAP43 (*Growth associated phosphoprotein 43*), facteur impliqué dans l'établissement et la réorganisation des connexions synaptiques, est diminuée (environ 30 %) dans le cortex préfrontal de patients dépressifs suicidés (Hrdina et coll., 1998), mais non dans l'amygdale, la substance noire ou le putamen. Les protéines synaptiques, complexins I et II, seraient diminuées dans le trouble bipolaire, mais non dans la dépression majeure (Eastwood et Harrison, 2000).

Facteurs immunitaires

Les liens entre immunité et dépression sont aujourd'hui mieux identifiés et passeraient par la mise en jeu des cytokines (Licinio et Wong, 1999). Une augmentation de la concentration de d'interleukine 1 (IL1) dans le plasma et de la production *in vitro* a été mise en évidence dans la dépression (Maes et coll., 1993). L'interleukine 6 serait également augmentée (Maes et coll., 1995). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par des études ultérieures, puisque une diminution d'IL1 β , IL2 et IL3 a été rapportée (Weizman et coll., 1994). Le rôle des interleukines dans la dépression apparaît beaucoup moins clair que dans le stress. Dans cette situation, l'augmentation d'IL1 (et d'autres cytokines) est bien établie. Or IL1 β est un puissant stimulant de la sécrétion de CRF (Berkenbosch et coll., 1987 ; Sapolsky et coll., 1987) (voir figure 7.4), responsable ainsi de l'activation de l'axe corticotrope et un régulateur du transporteur de la sérotonine (Ramamoorthy et coll., 1995). Ces notions permettent une construction théorique séduisante faisant le lien entre stress, lésions et modifications hippocampiques (neurotoxicité des interleukines), activation de l'axe corticotrope et modification des systèmes sérotoninergiques. Cependant, le lien avec la réalité des troubles dépressifs reste spéculatif (Kronfol et Remik, 2000). Un argument indirect est l'induction d'anhédonie chez l'animal (évaluée par des expériences d'autostimulation ou d'appétence au sucré) par la stimulation d'IL1 β , TNF α , IL2 (Dantzer et coll., 1999).

L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien interagit avec le système immunitaire et le système nerveux autonome de façon réciproque, au niveau central (sécrétion de CRF), hypophysaire (sécrétion d'ACTH) et périphérique (sécrétion de catécholamines par des cellules en contact avec les cellules sécrétant le cortisol). C'est dans ce schéma général que s'inscriraient les liens entre désordres immunitaires et dépression ou stress.

Facteurs neuroendocriniens

Chez l'adulte, l'axe thyroïdienne a été suspecté d'être parfois en cause dans les troubles de l'humeur (en particulier bipolaires), mais il n'y a pas d'études chez l'enfant et l'adolescent. Les principaux travaux concernent le rôle possible des hormones sexuelles et, comme chez l'adulte, le rôle de l'axe corticotrope.

Hormones sexuelles

L'émergence à la puberté d'une différence dans le *sex ratio* des dépressions et les modifications importantes des régulations hormonales à cette période de la vie ont fait évoquer un rôle possible des hormones sexuelles.

Des études corrélant les affects aux taux hormonaux chez le garçon et la fille ont été réalisées. Cependant, elles donnent des résultats contradictoires. Il

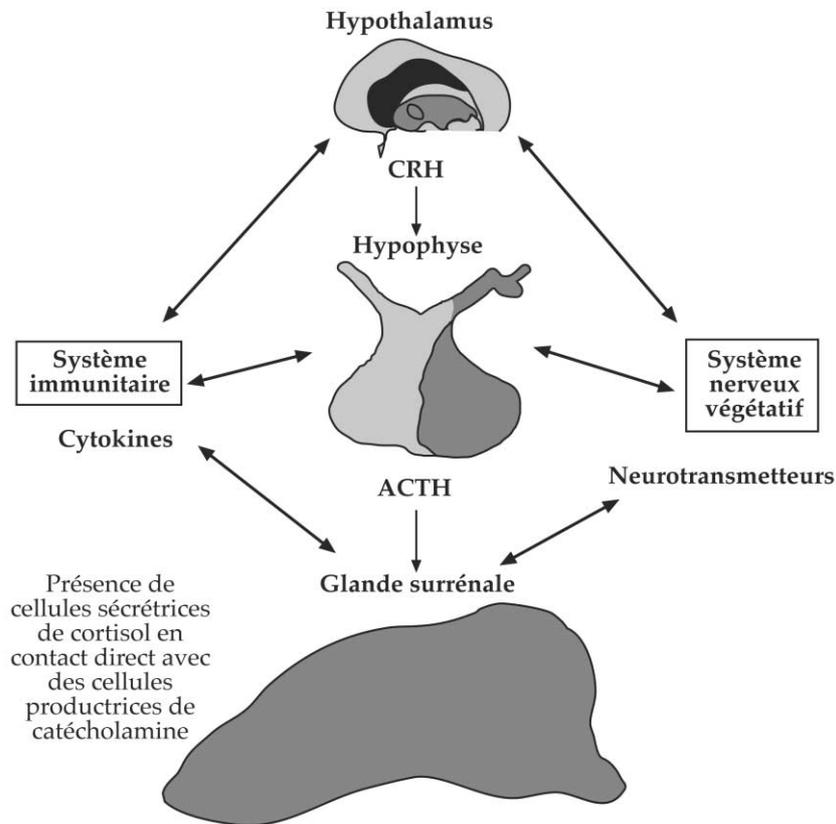


Figure 7.4 : Système du stress

apparaît qu'on ne peut pas imputer l'augmentation de l'incidence de la dépression chez les adolescentes à la seule élévation des hormones ovariennes (Nolen-Hoeksema et Girgus, 1994 ; Bailly et coll., 1995).

Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA)

La mise en évidence en 1957 d'une augmentation de l'activité des corticosurrénales chez les patients dépressifs a été répliquée par de nombreuses études. La non-suppression de la sécrétion d'ACTH, de bêta-endorphine et de cortisol par la dexaméthasone (DST) est un marqueur de la dépression (Carroll et coll., 1981), en particulier dans les formes endogènes (Rush et coll., 1996).

L'exploration de l'intégralité de cette voie a montré, chez les sujets dépressifs, une diminution de la réponse sécrétoire d'ACTH après injection intraveineuse de CRF (Gold et coll., 1984 ; Holsboer et coll., 1985) alors que la réponse du cortisol après injection du CRF est normale. Il existe en fait une hyperréactivité des surrénales à l'ACTH responsable d'une augmentation de la sécrétion de cortisol chez des patients déprimés après injection d'ACTH

(Amsterdam et coll., 1988). Par ailleurs, on a observé une augmentation de la concentration du CRF dans le LCR de patients déprimés (Nemeroff et coll., 1984 ; Widerlov et coll., 1988), sauf dans les dépressions « atypiques » au sens américain du terme où il existerait une diminution du CRF (Geraciotti et coll., 1997). En accord avec ces résultats, il a été montré une augmentation du volume des glandes surrénales et de la glande pituitaire. La diminution de la réponse ACTH après CRH (*Corticotropin-releasing hormone*) serait prédictive de rechute dépressive chez le bipolaire euthymique (Vieta et coll., 1997). L'augmentation de la réponse, au contraire, prédirait une rechute maniaque (Vieta et coll., 1999).

L'augmentation chronique des corticostéroïdes pourrait avoir un effet direct neurotoxique sur l'hippocampe (Sheline et coll., 1996). Compte tenu des relations entre l'hippocampe et l'hypothalamus, le dysfonctionnement neuronal hippocampique pourrait avoir une conséquence directe par une diminution du contrôle sur l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (Young et coll., 1991).

Les données obtenues chez l'enfant et l'adolescent vont dans le même sens. Une méta-analyse récente (Bailly et coll., 1995) des 18 études chez l'enfant et 16 chez l'adolescent, confirme une absence de freination au DST, en particulier dans les formes mélancoliques, avec des caractéristiques psychotiques ou chez les sujets ayant déjà un antécédent de trouble dépressif majeur. Les études consacrées au test au CRH sont plus contradictoires. Chez certains enfants présentant des dépressions sévères ou mélancoliques, la réponse ACTH à l'injection de CRH est diminuée (Birmaher et coll., 1993). Les interactions des hormones sexuelles dans la régulation de la sécrétion de CRH pourraient expliquer la plus grande vulnérabilité aux dépressions chez les jeunes adolescentes.

Ces résultats sont à intégrer au corpus de données précliniques concernant l'impact des stress précoces sur la vulnérabilité non seulement à la dépression, mais également aux troubles anxieux (Heim et Nemeroff, 1999). Ainsi, il a été montré que les stress chroniques et également des stress aigus uniques sont capables d'induire une inhibition du renouvellement des cellules granulaires du gyrus dentelé (Gould et Tanapat, 1999) et, dans certains cas, d'avoir des effets neurotoxiques directs (Mc Ewen, 1998). Ces effets sont médiés par une voie glutamatergique *via* des récepteurs NMDA, possiblement celle qui relie le cortex enthorinal au gyrus dentelé. Ces lésions pourraient expliquer une vulnérabilité acquise, à la suite de stress répétés ou chroniques, qui prédispose l'enfant à la survenue ultérieure de dépression ou de troubles anxieux.

Hormone de croissance

Les tests de provocation entraînent une réponse diminuée chez l'enfant déprimé. Cette dysrégulation est spécifique de la dépression de l'enfant et n'est plus retrouvée chez l'adolescent (peut-être du fait de l'action des hormones

sexuelles). Cette anomalie persisterait après rémission clinique et constituerait un marqueur trait (Puig-Antich et coll., 1984).

Neurotransmission

Ce sont les systèmes catécholaminergiques, en premier lieu la sérotonine, qui ont été mis en cause dans les troubles de l'humeur.

Sérotonine

L'implication du système sérotoninergique serait un point commun à tous les troubles dépressifs. Un certain nombre d'études chez l'homme ont montré une diminution de la concentration de sérotonine dans le cerveau ou dans le LCR. Il a été montré également une diminution de la concentration du 5HIAA dans le LCR de patients déprimés non traités, une baisse de concentration plasmatique de tryptophane chez les patients déprimés et une augmentation de la densité des récepteurs 5HT₂ au niveau plaquettaire de patients déprimés non traités (Pandey et coll., 1990). La diminution des sites de recapture plaquettaires, sites de liaison de l'imipramine tritiée (correspondant au transporteur de la sérotonine dans les plaquettes) de patients déprimés a été montrée (Paul et coll., 1981 ; Jeanningros et coll., 1989 ; Ellis et Salmond, 1994). Cette anomalie serait retrouvée quel que soit le type de dépression (dysthymie, trouble bipolaire, dépression unipolaire).

La fonction sérotoninergique peut aussi être évaluée au travers des épreuves dynamiques neuroendocrine. L'administration d'un agoniste 5HT₂ (mCPP) chez les patients déprimés montre une diminution de la réponse sécrétoire de l'hormone de croissance GH (Anand et coll., 1994). La réponse sécrétoire de prolactine à l'administration de buspirone (agoniste 5TH_{1A}) ne serait pas différente entre patients déprimés et contrôles (Yatham, 1994).

Noradrénaline

Si les anomalies du système sérotoninergique peuvent être communes à tous les troubles de l'humeur, il apparaît une relative spécificité des anomalies des systèmes noradrénergiques notamment au niveau cortical chez les patients bipolaires. Ainsi, il a été montré une diminution de MHPG, principal métabolite de la noradrénaline dans le plasma, chez les patients déprimés bipolaires comparés à des patients unipolaires et une élévation du MHPG dans les états maniaques comparés aux états dépressifs. Les explorations dans le LCR donnent des résultats plus contradictoires. L'ensemble des études conclut plutôt à une diminution du *turn-over* de la noradrénaline dans la dépression bipolaire comparée à la dépression unipolaire. Il existerait une élévation du nombre de sites périphériques de liaison à la clonidine (récepteurs alpha 2) dans les dépressions bipolaires comme dans les dépressions unipolaires (Pandey et coll., 1989). Les récepteurs bêta-adrénergiques au niveau périphérique seraient diminués chez les patients déprimés et maniaques en comparaison des patients euthymiques (Extein et coll., 1979). Une

modification du niveau de MHPG a été rapportée chez un enfant présentant un épisode maniaque (McKnew et coll., 1974).

Dopamine

Le système dopaminergique a également été mis en cause dans les troubles bipolaires. Une diminution de l'HVA, principal métabolite de la dopamine dans le LCR, a été retrouvée chez les patients déprimés alors qu'une augmentation est observée dans la manie. Cependant les taux d'HVA du LCR reflèteraient principalement le fonctionnement du striatum plus que celui de la voie cortico-limbique censée sous-tendre les structures cérébrales impliquées dans les émotions.

En résumé, très peu d'études ont été spécifiquement réalisées dans les troubles dépressifs de l'enfant, mais tout porte à croire qu'il y a une continuité entre les troubles de l'enfant et les troubles de l'adulte et ce malgré la variation de l'expression clinique. La sérotonine et l'axe HPA apparaissent au centre de la physiopathologie de la dépression. Il semble en fait que les trois systèmes catécholaminergiques, noradrénaline, sérotonine et dopaminergiques pourraient être tous les trois impliqués conjointement dans la dépression. Hsiao et coll. (1987) insistent sur la coexistence d'une anomalie des trois principales catécholamines dosées dans le LCR chez des patients déprimés. Les bons réponders seraient ceux qui auraient une forte corrélation entre les trois. D'autres neurotransmetteurs, systèmes cholinergique et GABAergique, ont été mis en cause, mais les arguments restent incomplets ou contradictoires.

Les données récentes de la littérature suggèrent plutôt que les perturbations pourraient toucher les systèmes de transduction, et particulièrement des protéines G et des phosphorylations en aval (Manji et Lenox, 2000). Ces anomalies sont en accord avec le mécanisme d'action du lithium sur le métabolisme du phosphatidyl inositol. L'anomalie de la production d'AMPC et de la protéine kinase C (PKC) suggère une augmentation du couplage *via* les protéines G (Friedman et Wang, 1996). Cependant, le système des protéines G est complexe et aucun résultat décisif n'a été obtenu, y compris dans les études génétiques.

Globalement il apparaît que les troubles de l'humeur résulteraient de l'interaction entre une vulnérabilité génétiquement déterminée et la survenue d'événements de vie stressants. Les sujets porteurs de facteurs de vulnérabilité génétique seraient particulièrement sensibles au moindre stress, mais à l'inverse quiconque subissant un stress important pourrait développer une dépression. La confirmation d'anomalies hippocampiques et la mise en jeu de facteurs ayant un effet neurotoxique (notamment le CRF et peut-être certaines interleukines) donnent un substratum à la notion de vulnérabilité acquise après un premier épisode dépressif faisant le lit de récurrences dépressives ultérieures. La mise en évidence de récepteurs aux CRF a permis de montrer leurs rôles dans la réponse au stress et dans la réaction anxieuse et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques (Steckler et Holsboer, 1999). L'espoir

réside en particulier dans la possibilité de bloquer les réactions aux stress susceptibles de participer à la pérennisation de la vulnérabilité. De plus, les antidépresseurs et les stabilisateurs de l'humeur régulent l'expression de récepteurs des glucocorticoïdes (McQuade et Young, 2000).

Troubles anxieux

Il ne semble pas exister de réelle spécificité des troubles anxieux de l'enfant par rapport à ceux de l'adulte. Soulignons que l'existence de troubles anxieux chez l'enfant n'aboutit pas nécessairement à un trouble anxieux chez l'adulte (Newman et coll., 1996 ; Pine et coll., 1998), même s'il en augmente le risque. À l'inverse, les troubles anxieux de l'adulte débutent souvent dans l'enfance, en particulier les phobies sociales qui débutent plus précocement que le trouble anxieux généralisé (*Generalized anxiety disorder*, GAD) ou le trouble panique (*Panic disorder*, PD) (Schneier et coll., 1992).

Même si les troubles anxieux constituent un ensemble hétérogène, il est probable qu'il y a un substratum en partie commun aux différents troubles. Ainsi, les enfants à risque présentent une prédisposition aux troubles anxieux sans grande spécificité sur le mode d'expression de cette anxiété (Grillon et coll., 1997) sauf peut-être pour l'anxiété sociale (Pine et coll., 1998).

Le trouble « stress post-traumatique » (*Post traumatic stress disorder*, PTSD) est un prototype d'un trouble induit par un stress aigu et de ses conséquences à long terme. C'est principalement là que l'on trouve des données biologiques issues d'études cliniques. Dans les autres cas, les données de la littérature sont en fait peu développées chez l'homme et sont principalement issues de l'observation des modèles animaux.

Neuroanatomie

Ce sont en fait les modèles animaux qui ont permis de faire des hypothèses sur les structures cérébrales en cause dans les troubles anxieux et sur des modifications développementales secondaires à des expériences de stress (voir Mc Ewen, 1999 ; Rosen et Schulkin, 1998). Deux structures pourraient principalement être en cause : l'hippocampe et l'amygdale. Les circuits amygdaliens sous-tendant les réponses au stress aigu et/ou aux expériences de peur acquise et ceux sous-tendant les stress chroniques et/ou les peurs innées seraient partiellement distincts, mettant en jeu, respectivement, le noyau central de l'amygdale et le noyau du lit de la strie terminale (*bed nucleus of the stria*, BNST). Ces deux voies se rejoignent sur leurs effecteurs, notamment l'hypothalamus et sur la mise en jeu des réponses végétatives (Ledoux, 1998 ; Davis, 1998). Cette voie du stress chronique est modulée par les facteurs de stress comme le CRF et paraît plus pertinente pour modéliser les troubles anxieux comme le trouble anxieux généralisé (Davis, 1998 ; Davis et Shi, 1999). Par

ailleurs, le cortex préfrontal orbitomédian pourrait jouer un rôle essentiel dans l'attribution de la valence émotionnelle et moduler les réponses liées à l'activation de l'amygdale (Coupland et coll., 2001).

Les données concernant la neuroanatomie des troubles anxieux chez l'homme sont essentiellement issues de l'imagerie. Une diminution de l'hippocampe a été montrée dans deux études chez des adultes ayant subi dans l'enfance un abus sexuel (Bremner et coll., 1997a ; Stein et coll., 1997). Elle pourrait apparaître secondairement car une étude réalisée chez des adolescentes ne retrouve pas ce résultat (DeBellis et coll., 1999a). Par ailleurs, les enfants présentant des troubles anxieux ont une modification du réflexe de sursaut compatible avec une altération des circuits impliquant l'amygdale (Grillon et coll., 1997). Les premiers résultats en imagerie fonctionnelle ont montré des résultats parfois discordants (Rauch et coll., 1997 ; Hugdahl, 1998 ; LaBar et coll., 1998). Il existerait dans certains cas, une activation anormale de l'amygdale lors de l'analyse d'images comportant des stimuli émotionnels. Cette suractivation pourrait être le marqueur de certaines formes précoces et plus volontiers familiales de phobies sociales, puisque présentes chez des enfants présentant une anxiété sociale (Chansky et Kendall, 1997). Par ailleurs, l'inhibition comportementale observée dans les troubles anxieux pourrait être le témoin d'une hypersensibilité des circuits amygdaliens (Kagan, 1997). Le suivi d'enfants définis comme hyperréactifs ou hyporéactifs à l'âge de 4 mois montre que l'inhibition comportementale est plus marquée à l'âge de 7 ans chez les hyper-réactifs et que cela prédit la survenue d'anxiété sociale ou de phobie sociale (SP, *social phobia*) à l'âge de 13 ans (Schwartz et coll., 1999). Les enfants présentant une inhibition comportementale ont des taux cortisoliques salivaires plus élevés, ainsi qu'un réflexe de sursaut exagéré et des signes d'activation sympathique (augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle diastolique) (Schmidt et coll., 1997), anomalies compatibles avec une hyperactivité amygdalienne.

Un point particulier est la possible implication des centres respiratoires dans certains troubles anxieux, principalement les attaques de panique, pour lesquelles on observe une hypersensibilité au dioxyde de carbone. Cette hypersensibilité serait présente chez les apparentés de premier degré et pourrait être un marqueur d'une forme familiale du trouble (Perna et coll., 1995 ; Coryell, 1997). Cette anomalie serait également retrouvée chez les enfants ayant un trouble anxiété de séparation, chez qui on trouve plus de symptômes anxieux lors d'inhalation de CO₂ (Pine et coll., 2000).

Facteurs neuroendocriniens

Les études issues des modèles animaux d'anxiété ont montré l'implication des molécules de stress, notamment la mise en jeu de l'axe HPA (voir Mc Ewen, 1999).

Les études chez l'homme montrent des résultats en faveur d'une modification de la régulation de l'axe HPA, mais de façon moins consistante que dans la dépression et différemment en fonction du type de trouble (Heim et Nemeroff, 1999) (tableau 7.1). Les anomalies périphériques du cortisol sont inconstamment retrouvées. Par exemple, dans le trouble panique, le cortisol plasmatique est normal et l'hypercortisolémie n'est retrouvée que s'il existe une dépression associée (Holsboer, 1987). Le test de suppression par la dexaméthasone (DST) est normal dans l'attaque de panique ou la phobie sociale (Goldstein et coll., 1987 ; Tancer, 1993). En revanche, dans le trouble anxieux généralisé, il existerait une non-suppression au DST même sans dépression associée (Schweizer et coll., 1986), en accord avec l'idée que ce trouble partagerait un même substratum avec la dépression.

Tableau 7.1 : Comparaison des paramètres neurobiologiques dans le trouble dépressif majeur et les troubles anxieux

	Trouble dépressif majeur	Troubles anxieux
Niveaux basals de cortisol	↑	→PD, ↓PTSD
Suppression du cortisol par la dexaméthasone	↓	↓GAD, ↓OCD, →PD, ↑PTSD, →SP
Liaison du GR dans les PBMC	↓	↑PTSD
Sécrétion d'ACTH après stimulation par le CRF	↓	↑/↓PD, ↓PTSD
Sécrétion de cortisol après stimulation par le CRF	→	→PD, →PTSD
Sécrétion d'ACTH après stimulation par le DEX/CRF	↑	↑PD
Niveaux de CRH dans le fluide cérébrospinal	↑	→PD, ↑PTSD, ↑OCD
Volume de l'hippocampe	↓	↓PTSD

ACTH : *adrenocorticotrophic hormon*, CRF : *corticotropin-releasing factor*, DEX : dexaméthasone, GAD : *generalized anxiety disorder* (trouble anxieux généralisé), GR : *glucocorticoid receptor*, OCD : *obsessive-compulsive disorder* (TOC), PBMC : *peripheral blood mononuclear cells*, PD : *panic trouble* (trouble panique), PTSD : *posttraumatique stress disorder* (trouble « stress post-traumatique »), SP : *social phobia* (phobie sociale).

Dans l'attaque de panique, le test plus sensible associant DST et CRH montre un échappement à la suppression cortisolique et une diminution de la réponse ACTH, même en cas de normocortisolémie, suggérant une diminution fonctionnelle des récepteurs au CRH et une hypersécrétion de CRH (Holsboer et coll., 1987). Cependant, d'autres études montrent une augmentation de la réponse ACTH après CRH normalisée par l'alprazolam (Curtis et coll., 1997). Ces contradictions pourraient dépendre du moment auquel on étudie les patients (en phase aiguë ou chronique). Les taux de CRH dans le LCR sont normaux dans l'attaque de panique (Jolkkonen et coll., 1993).

Dans la phobie sociale, les résultats sont moins marqués et concordants et il n'apparaît pas clairement de spécificité. Les taux de cortisol salivaires chez les adolescents présentant une phobie sociale sont normaux, bien que cette mesure soit suffisamment sensible pour détecter une réponse hormonale provoquée par une anxiété anticipatoire (Martel et coll., 1999). Les taux de cortisol plasmatiques et urinaires et le test de suppression par la dexaméthasone ne sont pas modifiés chez les patients souffrant de phobie sociale (Potts et coll., 1991 ; Uhde et coll., 1994).

Dans le cas du stress post-traumatique, l'activité corticosurrénale est diminuée contrairement à ce qui est observé pour la dépression (taux plasmatiques et salivaires de cortisol abaissés). Il y aurait une exagération de la fluctuation diurne des taux de cortisol du fait d'une diminution plus marquée des taux le matin et le soir (Yehuda et coll., 1996). Enfin, il existe une exagération du test DST (Yehuda, 1997). De plus, la réponse ACTH est augmentée par la métapyrone, qui bloque la production de cortisol, témoignant d'une hyperinhibition du rétrocontrôle et une hypersécrétion de CRH. La réponse ACTH après CRH est d'ailleurs diminuée dans le PTSD, même en cas de dépression associée (Smith et coll., 1989). Au niveau central, la concentration du CRH dans le LCR est augmentée chez les sujets présentant un PTSD (Bremner et coll., 1997b). L'atrophie hippocampique en l'absence d'hypercortisolémie pourrait être la marque d'une vulnérabilité antérieure ou être la cicatrice de l'hypercortisolémie au moment du stress. Cependant, dans une étude chez des adolescentes, il y a absence d'atrophie (DeBellis et coll., 1999b).

Chez l'animal, les études concordent pour montrer qu'un stress précoce augmente la réactivité ultérieure au stress avec une augmentation de la réponse à l'ACTH et de la corticostérone après un stress (Meaney et coll., 1996). Cet effet est variable selon l'âge suggérant l'existence de périodes critiques pour observer ces effets. Les changements persistants sont situés dans l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une augmentation du CRH au niveau hypothalamique alors que les récepteurs pituitaires au CRH sont diminués (Meaney et coll., 1996). Il est intéressant de noter que cette hyperactivité peut être réversée par un traitement par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine spécifique (voir Kaufman et coll., 2000). Ces modifications de CRH s'accompagnent de troubles comportementaux comme l'anhédonie (diminution de la consommation de sucre) et l'augmentation des réactions anxieuses (*freezing*, diminution de l'exploration). Ces modifications ne sont durables que par le comportement de la rate sur ses petits (Huot et coll., 1997 ; Caldji et coll., 2000). Il est même démontré que les modifications induites par le stress peuvent se transmettre de façon transgénérationnelle (Francis et coll., 1999). Des résultats assez similaires ont été obtenus chez le primate non humain (Heim et Nemeroff, 1999).

Notons néanmoins que chez l'homme les stress précoces n'évoluent pas toujours vers des troubles anxieux, même si le risque de survenue d'un trouble psychiatrique plus volontiers anxieux ou dépressif est supérieur (Goodyer et

coll., 1991). Ceci pourrait être le résultat conjugué d'événements stressants précoces sur des terrains génétiques particuliers (Boyce et coll., 1998). Certaines études chez des enfants ayant subi un abus sexuel confirment cela, mais les résultats diffèrent selon la persistance ou non d'une menace. Ainsi, il est observé une diminution de la réponse ACTH au CRF (DeBellis et coll., 1994a et b) mais, si le stress est toujours actuel, cette réponse au CRF est augmentée (Kaufman et coll., 1997). D'autre part, les résultats diffèrent en fonction d'une existence de symptômes dépressifs ou non. Chez des femmes ayant subi un abus sexuel durant l'enfance, en absence de dépression, l'ACTH est augmenté et le cortisol est normal, alors que la réponse ACTH au CRH est éteinte chez les femmes déprimées (Heim et Nemeroff, 1999 ; Heim et coll., 2000). Ces résultats vont dans le sens de ce qui est observé dans le modèle de stress chez l'animal et suggèrent qu'il existe une sensibilisation initiale du système des hormones de stress, favorisant la vulnérabilité ultérieure aux troubles anxieux et dépressifs.

L'axe hypothalamo-pituitaire-thyroïdien paraît stimulé dans le PTSD avec, en particulier, une élévation durable de la triiodothyronine T3 (Wang et Mason, 1999). En revanche, il ne semble pas y avoir de différences significatives dans la phobie sociale (Tancer et coll., 1990). L'hormone de croissance (GH) pourrait jouer un rôle dans la neurobiologie des troubles anxieux et plus particulièrement dans l'anxiété sociale. Chez les enfants présentant une déficience en GH, il est noté une incidence plus forte d'anxiété sociale que chez les enfants normaux ou que chez des enfants atteints de nanisme sans déficience en GH (Stabler et coll., 1996).

Neurotransmission

Plusieurs systèmes de neurotransmission sont impliqués dans les troubles anxieux.

Noradrénaline

Les modifications du système noradrénergique ont été largement étudiées dans les troubles anxieux du fait de l'existence de symptômes sympathiques (augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle...).

La sécrétion urinaire de norépinéphrine (NE) est augmentée chez l'enfant et chez les vétérans souffrant de PTSD en réaction à un stress (DeBellis et coll., 1999b), mais les taux de base de NE ne sont pas modifiés. Les études explorant les récepteurs alpha 2- ou bêta-plaquettaires ont donné des résultats divergents (Newport et Nemeroff, 2000). De plus, les tests à la yohimbine (agoniste des récepteurs alpha 2 présynaptiques) montrent une hyperréactivité des systèmes noradrénergiques avec une plus forte augmentation de NE, accompagnée d'attaques de panique ou de *flash-back* (Kosten et coll., 1987 ; Southwick et coll., 1993). Une réaction similaire est observée avec de la yohimbine par voie orale (Southwick et coll., 1999). Cette hyperréactivité noradrénergique

centrale pourrait être secondaire à une augmentation du CRH dans le locus coeruleus. Les patients souffrant de trouble panique, réagissent de façon anormale aux effets anxiolytiques de la clonidine (agoniste alpha 2) ou aux effets anxiogéniques de la yohimbine (Charney et coll., 1992), mais ces réactions ne sont pas observées dans la phobie sociale (voir tableau 7.II).

Tableau 7.II : Sensibilité des sujets ayant un trouble panique, une phobie sociale et des sujets sains aux agents déclenchant une anxiété (d'après Coupland, 2001)

Agent	Trouble panique	Phobie sociale	Témoins	Mécanismes possibles
Lactate	+++	+	+	Sensibilité du chimiorécepteur intéroceptif, cognitif
Solution hypertonique	+++	NS	NS	Sensibilité du chimiorécepteur intéroceptif, cognitif
CO2	+++	+ / ++	+	Sensibilité du chimiorécepteur intéroceptif, cognitif
Doxapram	+++	NS	+	Sensibilité du chimiorécepteur intéroceptif, cognitif
Epinephrine	++	0 / ++	0	Périphérique adrenergique, intéroceptif, cognitif
Isoproterenol	+++	NS	+	Périphérique adrenergique, intéroceptif, cognitif
Yohimbine	+++	NS	0 / +	Antagoniste central α_2 -adrenergique
CCK	+++	++	+	Sensibilité du récepteur CCK intéroceptif
m-CPP	+++	++	+	Sensibilité du récepteur à la sérotonine, intéroceptif, cognitif
Fenfluramine	++	NS	0 / +	Sensibilité du récepteur à la sérotonine, intéroceptif, cognitif
Cafféine	++	++	+	Récepteurs à l'adénosine, intéroceptifs, cognitifs
Flumazenil	+++	+	0	Récepteurs à la benzodiazépine intéroceptifs, cognitifs

CCK : Cholécystokinine, m-CPP : m-chlorophenylpiperazine, NS : *not studied*. Symboles : + / + + / + + + = activation relative, 0 : petite activation

Les signaux intéroceptifs peuvent toucher des régions très réactives comme l'amygdale ou le cortex orbitofrontal ; le mécanisme cognitif pourrait impliquer la déformation consciente de la signification des sensations.

Cependant, le taux de NE basal n'est pas significativement différent entre un groupe contrôle, des patients souffrant de trouble panique ou de phobie sociale. L'augmentation de NE en réaction à un stress (main plongée dans l'eau glacée) est similaire dans les trois groupes (Stein et coll., 1996). Ceci va à l'encontre d'une hyperactivité noradrénergique dans les troubles anxieux.

Sérotonine

Une diminution de l'activité sérotoninergique est bien documentée par la concentration de sérotonine plaquettaire (Spivak et coll., 1999), la diminution de la densité des sites de recapture de la sérotonine plaquettaire (Maes et coll., 1999) et une diminution de la réponse prolactine après fenfluramine (Davis et coll., 1999b) indiquant une hypoactivité sérotoninergique centrale dans le PTSD. La fenfluramine induit des troubles anxieux chez des patients atteints de trouble panique (Targum et Marshall, 1989). Dans la phobie sociale, il existe une augmentation de la sécrétion de cortisol en réponse à la fenfluramine, mais pas d'augmentation de la réponse prolactine (Tancer et coll., 1994 ; Brunello et coll., 2000). D'autre part, il n'y a pas de différence du nombre de sites plaquettaires de recapture de la sérotonine chez les sujets souffrant de phobie sociale comparés à des sujets contrôles (Stein et coll., 1995) ni de modification des récepteurs 5HT₂ (Chatterjee et coll., 1997). Cependant, l'efficacité des traitements inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans le PTSD, l'attaque de panique ou la phobie sociale restent néanmoins un argument en faveur du rôle de la sérotonine dans la modulation des réponses anxieuses, sans pour autant qu'il y ait de preuves tangibles d'une spécificité d'action.

Autres neurotransmetteurs

Certains modèles animaux (invalidation de gène) ont montré qu'une modification de la transmission GABAergique (Crestani et coll., 1999), histaminergique (Yanai et coll., 1998) ou sérotoninergique (Malleret et coll., 1999) modifiait la réponse comportementale à des situations stressantes, suggérant l'implication de ces neurotransmetteurs dans la modulation ou l'expression de la réaction anxieuse.

Neuropeptides

Parmi les autres neurotransmetteurs, l'implication des récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique) et glutamate ou dopaminergiques dans la physiopathologie des troubles anxieux a été évoquée avec peu d'arguments. L'implication des systèmes opioïdes endogènes pourrait contribuer au tableau clinique notamment l'analgésie induite par le stress et les symptômes dissociatifs lors de stress aigu. Aucune différence n'a été montrée dans les concentrations de neuropeptide Y dans la phobie sociale ou l'attaque de panique, ni dans les conditions basales ni lors d'un stress (Stein et coll., 1996).

La cholécystokinine 4 (CCK-4) induit des attaques de panique chez des volontaires sains, qui sont diminuées par les benzodiazépines comme le lorazépam (De Montigny, 1989). À la dose de 50 µg, elle induit plus d'attaques chez les paniqueurs que sous placebo, et en comparaison de sujets contrôles (Bradwejn, 1990, 1991). Des résultats similaires ont été obtenus avec la pentagastrine, un analogue de la CCK (Abelson, 1991).

Une diminution de la CCK-8 a été montrée dans le LCR de sujets souffrant de trouble panique (Lydiard, 1992). Le résultat d'une étude contrôlée reste plutôt décevant sur l'efficacité de la CCK-4 dans les attaques de panique, peut-être du fait de problèmes de biodisponibilité (Kramer et coll., 1995). Un prétraitement par le peptide « *atrial natriuretic peptide* » diminue le nombre d'attaques de panique induite par la CCK chez les contrôles comme chez les paniqueurs (Wiedemann et coll., 2001). Dans les tests de provocation par la CCK, les sujets atteints de phobie sociale se situent entre les paniqueurs et les sujets normaux, comme dans les tests de provocation par le CO₂ (Coupland et coll., 2001).

En résumé, les anomalies observées dans le trouble anxieux généralisé se rapprochent de celles observées dans la dépression. Certaines formes d'anxiété sociale et d'anxiété de séparation pourraient se rapprocher des attaques de panique à l'âge adulte.

Les arguments précliniques sont nombreux en faveur de l'hypothèse d'une implication des systèmes HPA comme dans le cas de la dépression. Cependant, les résultats cliniques sont moins concordants et diffèrent en fonction des différents types de troubles anxieux.

D'autres pistes pourraient s'avérer intéressantes, impliquant des neuropeptides tels que la cholécystokinine, anxiogène endogène, ou à l'inverse le neuropeptide Y, ou, plus récemment, l'orphanin FQ (nociceptine, Jenck et coll., 2000), qui apparaissent jouer un rôle dans l'anxiolyse en réponse à un stress. Mais les données chez l'homme manquent.

Anorexie mentale

Après avoir été initialement considérée comme une maladie hypophysaire, l'approche concernant l'anorexie mentale (*Anorexia nervosa*) s'est tournée vers l'étude des facteurs psycho-dynamiques. Aujourd'hui, les recherches mettent l'accent sur le caractère familial, sur le rôle des neurotransmetteurs, et plus récemment, de neuropeptides impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire, la satiété...

Neuroanatomie

La constatation d'une atrophie cérébrale apparaît comme une conséquence de la dénutrition, puisqu'elle est réversible après amélioration de l'état nutritionnel. Certaines anorexies pourraient être la conséquence d'infections par streptocoques, à l'instar du PANDAS. Il pourrait s'agir de formes particulières, parfois associées à un trouble obsessionnel compulsif avec des obsessions ayant pour thème la nourriture (Henry et coll., 1999 ; Sokol, 2000).

Facteurs neuroendocriniens

La mise en évidence de troubles hormonaux (notamment la fréquence d'une aménorrhée) a de nouveau été mise en avant et renforcée par l'observation de modifications des sécrétions hormonales : diminution des œstrogènes, de la *Luteinizing hormone* (LH) hypophysaire et diminution de la sécrétion pulsatile de LHRH (*Luteinizing hormone-releasing hormone*) au niveau hypothalamique (Boyard et coll., 1974).

Chez 60 anorexiques comparées à des contrôles en phase folliculaire appariées sur l'âge, une augmentation significative a été montrée de la concentration sérique de déshydroépiandrosterone (DHA), de testostérone, d'œstriol et de R-T3 (*Reverse triiodothyronine*). Cependant, l'œstrone, l'œstradiol, la progestérone, la *Sex hormone binding globulin* et la triiodothyronine étaient significativement diminuées. La concentration moyenne de LH chez les patientes anorexiques avant et après stimulation par la LHRH était diminuée par rapport aux contrôles, mais la sécrétion de FSH en réponse à la LHRH était normale. Toutes ces modifications hormonales ont disparu après la reprise de poids. L'hyperandrogénie chez les femmes anorexiques seraient plutôt d'origine surrénalienne, du fait de l'importance de l'augmentation de la DHA. Enfin, il n'y avait pas de corrélation entre la testostérone, la DHA, l'œstriol et la concentration de LH, suggérant que les perturbations des hormones stéroïdes ne sont pas responsables d'une modification de la LH (Baranowska et Zgliczynski, 1982).

Neurotransmission

Plusieurs systèmes de neurotransmission ont été impliqués dans l'anorexie mentale.

Sérotonine

Les agonistes sérotoninergiques ont un rôle important dans le contrôle de l'appétit (voir Jimerson et coll, 1990). Ainsi, la d-fenfluramine, agoniste sérotoninergique indirect, diminue l'appétit et le seuil de satiété (Hill et Blundell, 1990 ; Goodall et coll., 1992) et cette anorexie peut-être réversée par la métergoline, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT1 et 5HT2 et la ritansérine, antagoniste des récepteurs 5HT2A et 5HT2C (Goodall et Silverstone, 1988). Les agonistes directs ou indirects de la sérotonine diminuent la prise alimentaire tandis que les antagonistes l'augmentent. Chez le rat, les effets anorexigènes des agents sérotoninergiques sont plus marqués chez la femelle que chez le mâle (Haleem, 1988), rappelant la prédominance féminine des troubles anorexiques. La concentration de 5HIAA, métabolite de la 5HT, est diminuée chez des femmes anorexiques, mais se normalise avec le poids (Kaye et coll., 1988). Le taux de prolactine en réponse à un agoniste sérotoninergique (mCPP) serait diminuée chez les femmes anorexiques, y compris après normalisation du poids (Brewerton et coll., 1992).

Dopamine

La dopamine pourrait être impliquée, notamment dans les effets hédoniques de la prise alimentaire (Barry et Klawans, 1976). L'HVA dans le LCR serait diminué chez les anorexiques, même après récupération d'un poids normal depuis un an, comparées à des patientes boulimiques, et de façon limite par rapport aux contrôles, alors que le MHPG n'est pas différent dans les trois groupes (Kaye et coll, 1999).

Neuropeptides

Certains neuropeptides ont été identifiés comme ayant un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire et de l'appétit, ou le contrôle de comportements hédoniques. Le neuropeptide Y induit une prise alimentaire chez des animaux rassasiés (Clark et coll., 1985), la CCK au contraire induit la satiété et diminue la prise alimentaire. Les endorphines pourraient également être mises en jeu (Mitchell et coll., 1986).

La cholécystokinine (CCK) plasmatique est augmentée (environ deux fois) chez les anorexiques comparées aux contrôles ou aux boulimiques. La CCK-8 serait également augmentée (Phillipp et coll., 1991). En revanche, l'augmentation de la CCK8 après un repas test est normale chez les anorexiques, qu'elles aient retrouvé un poids normal ou non, par rapport aux contrôles contrairement aux boulimiques chez qui la réponse est diminuée (Pirke et coll., 1994).

Le taux plasmatique de leptine est diminué chez des femmes anorexiques par rapport à des sujets contrôles, alors que les taux de neuropeptide Y et de galanine n'étaient pas différents (Baranowska et coll., 1997 ; Brewerton et coll., 2000). Dans une autre étude, le taux de VIP est augmenté chez les anorexiques par rapport aux contrôles, alors que les taux de leptine, de bêta-endorphine, de gastrine, de CCK et de somatostatine sont diminués. À l'inverse, le taux de VIP est diminué chez des femmes obèses alors que l'on observe une augmentation du NPY, de leptine, de galanine, d'endorphine, de gastrine et de CCK 8S (Baranowska et coll., 2000a et b).

Les effets de la naloxone, antagoniste des récepteurs opiacés, sur les hormones ont été étudiés chez 35 femmes anorexiques (Baranowska, 1990). Le taux basal plasmatique de bêta-endorphine était significativement diminué par rapport aux contrôles. La sécrétion de bêta-endorphine en réponse à la clonidine (antagoniste alpha 2) était augmentée, alors que celle en réponse à la naloxone (antagoniste morphinique) était diminuée. Les taux de cortisol de base est augmenté chez les anorexiques et il existe une augmentation de la réponse cortisolique en réponse à la naloxone. La naloxone induit une augmentation significative de la libération de LH chez les contrôles pendant la phase lutéale comme chez la plupart des anorexiques. La clonidine entraîne une diminution de LH chez les contrôles, mais pas chez les patientes. Une augmentation significative de la libération de GH était observée dans les deux

groupes. Ces résultats plaident en faveur d'une participation des systèmes endorphiniques dans l'anorexie.

En résumé, les mesures métaboliques et endocriniennes confirment le rôle probable des neuropeptides qui, soit à l'origine du trouble, soit participant à la pérennisation des troubles des conduites alimentaires. Les études restent néanmoins peu nombreuses et comportent souvent peu de cas, rendant impossible une distinction entre les différentes formes du trouble anorexique.

Approches transversales

L'étude par syndrome de la physiopathologie des maladies psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent fait apparaître un certain recouvrement dans les structures et les systèmes neurochimiques mis en jeu, ou encore dans les mécanismes physiopathologiques. À titre d'exemple, nous tenterons ici de synthétiser certains points de rencontre, laissant entrevoir des phénomènes « transnosographiques » et/ou un continuum entre certains troubles psychiatriques ou certaines composantes de ces troubles, manifestement polyfacto-riels.

Sérotonine et troubles psychiatriques

La sérotonine a été directement ou indirectement incriminée dans presque tous les troubles cités ici. De plus, la sérotonine est également suspectée de jouer un rôle dans l'agressivité et l'impulsivité. Ceci traduit très vraisemblablement la fonction de la sérotonine dans la modulation des comportements, notamment par ses effets sur le cortex frontal et le système limbique. La place réelle de la sérotonine dans le mécanisme initial des troubles n'apparaît pas nécessairement démontrée. Son implication dans la réponse thérapeutique ne signifie en rien que des modifications de ce système de neurotransmission soient en cause dans l'étiopathogénie du trouble. Les systèmes et les niveaux de régulation sont multiples et complexes et l'on peut très bien agir sur l'expression d'un trouble à distance de l'anomalie princeps. Ainsi, la modulation des troubles anxieux par les agents sérotoninergiques pourrait être la meilleure façon aujourd'hui, en fonction des outils pharmacologiques disponibles, d'agir sur les manifestations anxieuses, grâce à l'action modulatrice des systèmes sérotoninergiques sur les processus émotionnels et affectifs, mais de façon non spécifique. Rappelons pourtant qu'outre ses fonctions de neurotransmetteur classique, la sérotonine joue un rôle important au cours du développement dans la mise en place et la plasticité cérébrales.

Stress, plasticité dans l'hippocampe et vulnérabilité

Dans plusieurs pathologies a été évoquée la possibilité d'un stress ayant des répercussions au niveau de l'hippocampe : les troubles bipolaires, la schizophrénie, les troubles anxieux (anxiété généralisée, et surtout trouble anxieux post-traumatique). Ces troubles pourraient avoir en commun d'être une conséquence d'un stress précoce ou d'un stress chronique. Certaines des anomalies donnent des traces visibles : atrophie hippocampique, anomalie du volume neuronal ou perte neuronale localisée. Des modifications de molécules vraisemblablement impliquées dans les processus de plasticité et/ou de reconnaissance ont été notées (modification de la reeline, de la N-CAM...). On peut d'ailleurs noter que ces anomalies communes touchent l'une des régions du cerveau les plus sujettes à des remaniements et à une neuroplasticité, en accord avec sa fonction dans la mémorisation d'expériences vécues.

Les modèles animaux de stress ont permis de confirmer les effets drastiques que peuvent avoir les stress au niveau structural : modification des arbres dendritiques sur lesquels s'effectuent les contacts synaptiques, neurotoxicité mettant en jeu les corticostéroïdes et les récepteurs glutamatergiques, mais sans qu'apparaisse clairement de spécificité (voir Mc Ewen, 1999). Ces remaniements correspondent en partie à la plasticité neuronale nécessaire à la mémorisation de l'événement stressant, permettant par la suite d'anticiper cet événement si le contexte dans lequel il était survenu se reproduit. Dans les situations pathologiques, le stress entraînerait des modifications durables induisant une vulnérabilité acquise au développement ultérieur de troubles anxieux, affectifs ou psychotiques.

Comment expliquer qu'un même stress puisse avoir des effets si différents à long terme ? Plusieurs hypothèses peuvent être avancées, sans être mutuellement exclusives. Tout d'abord, le moment du stress pourrait être important, de même la durée du stress, l'intensité, mais aussi le « terrain » sur lequel il survient. Un même stress si minime soit-il, peut entraîner des perturbations durables et/ou importantes s'il survient sur un terrain prédisposé. On peut comparer cela aux déficiences innées dans les mécanismes permettant normalement la réparation de l'ADN. Lors d'une exposition au soleil les personnes portant ces déficiences ont un risque de cancer cutané beaucoup plus important qu'un sujet non porteur de cette vulnérabilité.

Ainsi, pour un trouble donné, par exemple la schizophrénie, il pourrait y avoir conjonction entre certaines anomalies dans les mécanismes d'adaptation au stress et le stress lui-même, celui-ci pouvant éventuellement être tout à fait négligeable. À l'opposé, dans le cas du PTSD, un stress important semble capable d'induire certains troubles, même en l'absence d'un terrain de vulnérabilité particulier.

En conclusion, les troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent apparaissent aussi complexes et hétérogènes que ceux de l'adulte. Compte

tenu des problèmes éthiques, pour améliorer la compréhension des troubles mentaux l'utilisation de modèles animaux semble primordiale. Les modélisations doivent avoir pour objectif de tester l'hypothèse d'un mécanisme donné pouvant être à l'origine du trouble. Ce type de modélisations a permis de mieux comprendre les phénomènes de plasticité au niveau de l'hippocampe et de tester certaines perspectives de traitement (médicamenteux et non médicamenteux) en cas de stress précoce.

Même si certains modèles animaux apparaissent très cohérents et aboutis, ils ne concordent pas toujours avec les observations cliniques. Il peut s'agir d'une erreur d'interprétation des données comportementales animales (modèles d'« anxiété », de « dépression », toujours criticables) ou d'une non-prise en compte de certaines particularités humaines :

- la plus grande diversité des individualités (à comparer aux deux ou trois souches de rats généralement sélectionnées pour les expériences) pouvant mener à une plus grande hétérogénéité des troubles, s'exprimant dans des contextes génétiques variés. La compréhension complète des mécanismes en jeu ne pourra alors faire l'économie d'une étude clinique détaillée des troubles. Des études de cohortes sont indispensables ;
- une plus grande complexité phylogénétiquement acquise de l'homme par rapport aux rongeurs dans l'importance relative des niveaux de régulation. Ainsi, les comportements humains sont beaucoup plus empreints d'expériences passées, de contextes individuel et environnemental grâce à l'importance des systèmes frontaux modulant ce qu'il y a d'« animal » en l'homme et guidés par des systèmes plus archaïques (l'amygdale, notamment). Certains troubles psychiatriques pourraient être la conséquence d'une imparfaite coordination entre ces différents niveaux de régulation : dans l'autisme ou la schizophrénie par exemple où il existerait un dysfonctionnement frontal ou, à un moindre degré, dans l'anxiété où certains traumatismes semblent susceptibles d'enraciner des comportements de peur, au point qu'ils deviennent moins accessibles à une modulation par les circuits frontaux.

La principale caractéristique des troubles psychiatriques de l'enfant et l'adolescent est qu'ils s'incrinvent dans les processus de développement et de plasticité liés à la maturation et la croissance du sujet. Il apparaît clairement que certains traumatismes ont des conséquences à long terme, soit du fait d'une « cicatrisation », soit au contraire du fait d'une adaptation réactionnelle. Il apparaît également clairement que les traumatismes ou leurs conséquences peuvent évoluer de façon très diverse en fonction, d'une part, du « terrain » (poids génétique qui détermine une vulnérabilité variable d'un sujet à l'autre) et, d'autre part, du contexte dans lequel ils surviennent.

Un des intérêts essentiels des modèles animaux est la possibilité d'étudier les troubles dans une perspective longitudinale prospective, ce qui chez l'enfant est toujours difficile et parfois éthiquement discutable. Des facteurs aggravants ou protecteurs ont ainsi été identifiés dans certains modèles animaux de stress, y compris non médicamenteux (manipulation douce des nouveau-nés, qualité

de maternage de la mère...)). On peut espérer que cette approche permettra d'identifier de nouvelles perspectives de prévention secondaire chez l'enfant. Mais les modèles théoriques devront toujours être confrontés aux données cliniques, et notamment celles issues d'études longitudinales d'enfants à risque ou ayant subi des stress.

La compréhension des troubles psychiatriques de l'enfant et l'adolescent ne pourra avancer valablement que dans une prise en compte globale des différentes dimensions de ces troubles (génétique, développementale, environnementale...) et en utilisant des modèles d'étude et des approches variés.

BIBLIOGRAPHIE

ABELSON JL, NESSE RM, VINK A. Stimulation of corticotropin release by pentagastrin in normal subjects and patients with panic disorder. *Biol Psychiatr* 1991, **29** : 1220-1223

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 CM, GOLDBERG TE, MALHOTRA AK, PICKAR D, BREIER A. Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1998, **43** : 811-816

AKBARIAN S, BUNNEY WE JR., POTKIN SG, WIGAL SB, HAGMAN JO et coll. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993a, **50** : 169-177

AKBARIAN S, VINUELA A, KIM JJ, POTKIN SG, BUNNEY WE JR., JONES EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993b, **50** : 178-187

AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, HAGMAN JO, TAFAZZOLI A et coll. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 258-266 ; discussion 267-278

AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, HETRICK WP, BUNNEY WE JR., JONES EG. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996a, **53** : 425-436

AKBARIAN S, SUCHER NJ, BRADLEY D, TAFAZZOLI A, TRINH D et coll. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci* 1996b, **16** : 19-30

AKIL M, LEWIS DA. Cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1010-1012

AKIL M, PIERRI JN, WHITEHEAD RE et coll. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 1999,

AKIL M, EDGAR CL, PIERRI JN et coll. Decreased density of tyrosine hydroxylase-immunoreactive axons in the entorhinal cortex of schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* 2000, **47** : 361-370

ALEXANDER G E, CRUTCHER MD. Functional architecture of basal ganglia circuits : neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990, **13** : 266-271

ALTEMUS M, PIGOTT T, KALOGERAS KT, DEMITRACK M, DUBBERT B et coll. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 9-20

ALTEMUS M, PIGOTT T, KALOGERAS KT et coll. CSF somatostatin in obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 460-464

ALTEMUS M, SWEDO SE, LEONARD HL, RICHTER D, RUBINOW DR et coll. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 794-803

AMSTERDAM JD, MAISLIN G, WINOKUR A, BERWISH N, KLING M et coll. The oCRH stimulation test before and after clinical recovery from depression. *J Affect Disord* 1988, **14** : 213-22

ANAND A, CHARNEY DS, DELGADO PL, MCDOUGLE CJ, HENINGER GR et coll. Neuroendocrine and behavioral responses to intravenous m-chlorophenylpiperazine (mCPP) in depressed patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1626-30

ANDERSON SA, VOLK DW, LEWIS DA. Increased density of microtubule associated protein 2-immunoreactive neurons in the prefrontal white matter of schizophrenic subjects. *Schizophr Res* 1996, **19** : 111-9

ANDREASEN NC, O'LEARY DS, CIZADLO T, ARNDT S, REZAI K et coll. Schizophrenia and cognitive dysmetria : a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 9985-9990

ANDREASEN NC, PARADISO S, O'LEARY DS. « Cognitive dysmetria » as an integrative theory of schizophrenia : a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry ? *Schizophr Bull* 1998, **24** : 203-218

ARANGO V, EMSBERGER P, MARZUK PM, CHEN JS, TIERNEY H et coll. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and β -adrenergic receptor binding in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 1030-1047

ARANGO V, ERNSBERGER P, SVED AF, MANN JJ. Quantitative autoradiography of 1, and 2 adrenergic receptors in the cerebral cortex of controls and suicide victims. *Brain Res* 1993, **630** : 271-282

ARANGO V, UNDERWOOD MDN, GUBBI AV, MANN JJ. Localized alterations in pre and postsynaptic serotonin binding site in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995, **688** : 121-133

ARNOLD S, HYMAN B, VAN H, GW, DAMASIO A. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991a, **48** : 625-632

ARNOLD S, LEE V, GUR R, TROJANOWSKI J. Abnormal expression of two microtubule-associated proteins (MAP2 and MAP5) in specific subfields of the hippocampal formation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991b, **88** : 10850-10854

- ARNSTEN AF, STEERE JC, HUNT RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 448-455
- AROLT V, ROTHERMUNDT M, WANDINGER KP, KIRCHNER H. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 150-158
- ASBERG M, THOREN P, BERTILSSON L. Clomipramine treatment of obsessive disorder : Biochemical and clinical aspects. *Psychopharmacol Bull* 1982, **18** : 13
- AVISSAR S., SCHREIBER G. The involvement of guanine nucleotide binding proteins in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *Biol Psychiatry* 1992, **31** : 435-459
- AYLWARD EH, REISS AL, READER MJ, SINGER HS, BROWN JE, DENCKLA MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1996, **11** : 112-115
- BACHUS SE, KLEINMAN JE. The neuropathology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 72-83
- BAER L, RAUCH SL, BALLANTINE HT, MARTUZA R, COSGROVE R et coll. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 384-392
- BAILEY A, LYTHERT P, BOLTON P, LECOUTEUR A, RUTTER M. Autism and megalencephaly. *Lancet* 1993, **34** : 1225-1226
- BAILEY A, LUTHER P, DEAN A, HARDING B, JANOTA I et coll. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998, **121** : 101-117
- BAILLY D. Aspects neuro-endocriniens de la depression de l'enfant et de l'adolescent. In : Les Aspects neuro-endocriniens des troubles de l'humeur. DOIN-ARDIX MEDICAL, Vélizy, 1995 : 231-259
- BAR I, GOFFINET AM. Developmental neurobiology. Decoding the Reelin signal [news]. *Nature* 1999, **399** : 645-646
- BARANOWSKA B, ZGLICZYNSKI S. The role of sex hormones in the mechanism of inhibited LH release in female patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982, **99** : 334-338
- BARANOWSKA B. Are disturbances in opioid and adrenergic systems involved in the hormonal dysfunction of anorexia nervosa ? *Psychoneuroendocrinology* 1990, **15** : 371-379
- BARANOWSKA B, WASILEWSKA-DZIUBINSKA E, RADZIKOWSKA M, PLONOWSKI A, ROGUSKI K. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997, **46** : 1384-1389
- BARANOWSKA B, RADZIKOWSKA M, WASILEWSKA-DZIUBINSKA E, ROGUSKI K, BOROWIEC M. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000a, **2** : 99-103
- BARANOWSKA B, RADZIKOWSKA M, WASILEWSKA-DZIUBINSKA E, ROGUSKI K, BOROWIEC M. The role of VIP and somatostatin in the control of GH and prolactin release in anorexia nervosa and in obesity. *Ann NY Acad Sci* 2000b, **921** : 443-455

- BARBEAU D, LIANG JJ, ROBITALILLE Y, QUIRION R, SRIVASTAVA LK. Decreased expression of the embryonic form of the neural cell adhesion molecule in schizophrenic brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 2785-9
- BARRY VC, KLAWANS H.L. On the role of dopamine in the pathophysiology of anorexia nervosa. *J Neural Transm* 1976, **38** : 107-122
- BASTANI B, NASH JF, MELTZER HY. Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 833-9
- BASTANI B, ARORA RC, MELTZER HY. Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry* 1991, **30** : 131-139
- BAUMAN M, KEMPER TL. Histonanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985, **35** : 866-874
- BAUMAN ML. Brief report : neuroanatomic observations of the brain in pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1996, **26** : 199-203
- BAUMAN ML, KEMPER TL. Is autism a progressive process ? *Neurology* 1997, **49** : A285
- BAUMANN B, BOGERTS B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001, **41** : 142-147
- BAUMANN, B, DANOS P, KRELL D, DIEKMAN S, WURTHMANN C et coll. Unipolar-bipolar dichotomy of mood disorders in supported by noradrenergic brainstem system morphology. *J Affect Disord* 1999, **54** : 217-224
- BAUMGARTEN HG, GROSDANOVIC Z. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998, **173** : 13-20
- BEASLEY CL, REYNOLDS GP. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophr Res* 1997, **24** : 349-55
- BENES F, MCSPARREN J, BIRD E, SANGIOVANNI J, VINCENT S. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 996-1001
- BENES FM, KWOK EW, VINCENT SL, TODTENKOPF MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry* 1998, **4** : 88-97
- BENNETT JP JR, ENNA SJ, BYLUND DB, GILLIN JC, WYATT RJ et coll. Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1979, **36** : 927-34
- BERKENBOSCH F, VAN OERS J, DEL REY A, TQILDERS F, BASEDOVSKY H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rats activated by interleukin 1. *Science* 1987, **238** : 524-526
- BERNEY TP. Autism-an evolving concept. *Br J Psychiatry* 2000, **176** : 20-5
- BESSLER H, LEVENTAL Z, KARP L, MODAI I, DJALDETTI M, WEIZMAN A. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1995, **38** : 297-302
- BIRMAHER B, RYAN N, DAHL R. Corticotropin releasing hormone challenge test in children with major depression and normal controls. *Biol Psychiatry* 1993, **33** : 64a

BLACK DW, KELLY M, MYERS C, NOYES R. Tritiated imipramine binding in obsessive-compulsive volunteers and psychiatrically normal controls. *Biol Psychiatry* 1990, **27** : 319-327

BOYARD RM, KATZ J, FINKELSTEIN JW, KAPEN S, WEINER ED, HELLMAN L. Anorexia nervosa : Immaturity of the 24 hour leuteinizng hormone secretory pattern. *N Eng J Med* 1974, **291** : 861-865

BOYCE WT, FRANK E, JENSEN PS, KESSLER RC, NELSON CA, STEINBERG L. Social context in developmental psychopathology : recommendations for future research from the Mac Arthur Network on psychopathology and development. The Mac Arthur Foundation research network on psychopathology and development. *Dev Psychopathol* 1998, **10** : 143-164

BRADWEJN J, KOSZYCKI D, METERISSIAN G. Cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. *Can J Psychiatr* 1990, **35** : 83-85

BRADWEJN J, KOSZYCKI D, SHRIQUI C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 603-610

BRAMBILLA F, BELODI L, PERNA G, ARANCIO C, BERTANI A. Dopamine function in obsessive-compulsive disorder : growth hormone response to apomorphine stimulation. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 889-897

BREMNER JD, RANDALL P, VERMETTEN E, STAIB L, BRONEN RA et coll. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse - a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997a, **41** : 23-32

BREMNER JD, LICINIO J, DARNELL A, KRYSTAL JH, OWENS MJ et coll. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997b, **154** : 624-629

BREMNER JD, NARAYAN M, ANDERSON ER, STAIB LH, MILLER HL, CHERNEY DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 115-118

BREWERTON TD, MUELLER EA, LESEM MD et coll. Neuroendocrine responses to m-chlorophenylpiperazine and L-tryptophan in bulimia. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 852-861

BREWERTON TD, LESEM MD, KENNEDY A, GARVEY WT. Reduced plasma leptin concentrations in bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2000, **25** : 649-658

BRUNELLO N, DEN BOER JA, JUDD LL, KASPER S, KELSEY JE et coll. Social phobia : diagnosis and epidemiology, neurobiology and pharmacology, comorbidity and treatment. *J Affect Disord* 2000, **60** : 61-74

BUITELAAR JK, VAN DER GAAG RJ, VAN DER HOEVEN J. Buspirone in the management of anxiety and irritability in children with pervasive developmental disorders : results of an open-label study. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 56-59

BUITELAAR J, WILLEMSSEN-SWINKELS S. Current theories regarding its pathogenesis and implication for rational pharmacotherapy. *Paediatr Drugs* 2000, **2** : 67-81

BULLMORE ET, WOODRUFF PW, WRIGHT IC, RABE-HESKETH S, HOWARD RJ et coll. Does dysplasia cause anatomical dysconnectivity in schizophrenia ? *Schizophr Res* 1998, **30** : 127-135

- BURNET PW, EASTWOOD SL, HARRISON PJ. 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996, **15** : 442-455
- CALDJI C, DIORIO J, MEANEY MJ. Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biol Psychiatry* 2000, **48** :1164-1174
- CAMPBELL M, ADAMS P, SMALL AM, CURREN EL, OVERALL JE et coll. Efficacy and safety of fenfluramine in autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 434-439
- CAMPBELL M, ANDERSON LT, SMALL AM, ADAMS P, GONZALEZ NM, ERNST M. Naltrexone in autistic children : behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 1283-1291
- CANNON M, COTTER D, COFFEY VP, SHAM PC, TAKEI N et coll. Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia : a follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996, **163** : 368-371
- CAROLL BJ, FEINBERG M, GREDEN JF, TARIKA J, ALBALA AA et coll. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 1981, **38** : 15-22
- CASTELLANOS FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997, **36** : 381-393
- CATAPANO F, MONTELEONE P, FUSCHINO A, MAJ M, KEMALI D. Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992, **44** : 217-25
- CAZZULLO CL, SACCHETTI E, GALLUZZO A, PANARIELLO A, COLOMBO F et coll. Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001, **47** : 293-298
- CHANSKY TE, KENDALL PC. Social expectancies and self-perceptions in anxiety-disordered children. *J Anxiety Disord.* 1997, **11** : 347-63
- CHAPPEL P, LECKMAN J, GOODMAN W, BISSETTE G, PAULS D et coll. Elevated cerebrospinal Fluid corticotropin releasing factor in Tourette's Syndrome : comparison to obsessive compulsive disorder and normal controls. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 776-783
- CHARNEY DS, GOODMAN WK, PRICE LH, WOODS SW, RASMUSSEN SA et coll. Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. A comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 177-85
- CHARNEY DS, WOODS SW, KRISTAL JH et coll. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **86** : 273-282
- CHATTERJEE S, SUNITHA TA, VELAYUDHAN A, KHANNA S. An investigation into the psychobiology of social phobia : personality domains and serotonergic function. *Acta Psychiatr Scand* 1997, **95** : 544-50
- CHESS S. Report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1977, **7** : 68-81
- CIARANELLO A. The Neurobiology of infantile autism. *Annu Rev Neurosci* 1995, **18** : 101-128

- CLARK JT, KALRA PS, KALRA SP. Neuropeptide Y stimulates feeding but inhibits sexual behavior in rats. *Endocrinology* 1985, **117** : 2435-2442
- COHEN DJ, CAPARULO BK, SHAYWITZ BA, BOWERS MB. Dopamine and serotonin metabolism in neuropsychiatrically disturbed children. CSF homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid. *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 545-550
- COHEN DJ, SHAYWITZ BA, JOHNSON WT, BOWERS M. Cerebrospinal fluid measures of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid. *Arch Psychiatry* 1974, **34** : 545-550
- COOK EH, ROWLETT R, JASELSKIS C, LEVENTHAL BL. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 739-745
- CORYELL W. Hypersensitivity to carbon dioxide as a disease-specific trait marker. *Biol Psychiatry* 1997, **41** : 259-263
- COUPLAND NJ. Social phobia : etiology, neurobiology, and treatment. *J Clin Psychiatry* 2001, **62** : 25-35
- COURCHESNE E, YEUNG-COURCHESNE R, PRESS RA, HESSELIK JR, JERNIGAN TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988, **318** (21) : 1349-1353
- COWBURN RF, MARCUSON JO, ERIKSON A, WIEHAGER B, O'NEILL C. Adenylus cyclase activity and G-protein subunit levels in postmortem frontal cortex of suicidal victims. *Brain Res* 1994, **633** : 297-304
- CRESTANI F, LOREZ M, BAER K, ESSRICH C, BENKE D et coll. Decreased GABAA-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues. *Nat Neurosci* 1999, **2** : 833-839
- CUMMINGS JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993, **50** : 873-880
- CURTIS GC, ABELSON JL, GOLD PW. Adrenocorticotrophic and hormone and cortisol responses to corticotropin releasing hormone : changes in panic disorder and effects of alprazolam treatment. *Biol Psychiatry* 1997, **41** : 76-85
- DANTZER R, WOLLMAN E, VITKOVIC L, YIRMIYA R. Cytokines and depression : fortuitous or causative association ? *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 328-332
- DAVID AS, MALMBERG A, BRANDT L, ALLEBECK P, LEWIS G. IQ and risk for schizophrenia : a population-based cohort study. *Psychol Med* 1997, **27** : 1311-1323
- DAVIDOVITCH M, PATTERSON B, GARTSIDE P. Head circumference measurements in children with autism. *J Child Neurol* 1996, **11** : 389-393
- DAVIS BM, BEECH HR. The effect of L-arylcyclohexylamine (Sernyl) on twelve normal volunteers. *J Mental Sci* 1960, **106** : 915-924
- DAVIS E, FENNOY I, LARAQUE D, KANEM N, BROWN G et coll. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc* 1992, **84** : 315-319
- DAVIS, M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety ? *Biol Psychiatry* 1998, **44** : 1239-1247

- DAVIS M, SHI C. The extended amygdala : are the central nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis differentially involved in fear versus anxiety ? *Ann N Y Acad Sci* 1999, **877** : 281-91
- DAVIS LL, CLARK DM, KRAMER GL, MOELLER FG, PETTY F. D-fenfluramine challenge in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 928-930
- DAVISS SR, LEWIS DA. Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia : selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. *Psychiatry Res* 1995, **59** : 81-96
- DE BELLIS MD, LEFTER L, TRICKETT PK, PUTNAM FWJ. Urinary catecholamine excretion in sexually abused girl. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1994a, **33** : 320-327
- DE BELLIS MD, CHROUSOS GP, DORN LD, BURKE L, HELMERS K et coll. Hypothalamic pituitary adrenal dysregulation in sexually abused girls. *J Clin endocrinol Metab* 1994b, **78** : 249-255
- DE BELLIS MD, KESCHAVAN M, CLARDK DB. AE Bennett Research Award. Developmental traumatology, Part II : Brain Development. *Biol Psychiatry* 1999a, **45** : 1271-1284
- DE BELLIS MD, BAUM AS, BIRMAHER B, KESHAVAN MS, ECCARD CH et coll. AE Bennet Research Award. Developmental traumatology, Part I : Biological stress systems. *Biol Psychiatry* 1999b, **45** : 1259-1270
- DE MONTIGNY C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic like attacks in healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 511-517
- DEAKIN JFW, SLATER P, SIMPSON MDC. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *J Neurochem* 1989, **52** : 1781-1786
- DESMOND M, WILSON GS, MELNICK JL, SINGER DB, ZION TE et coll. Congenital rubella encephalitis : course and early sequelae. *J Pediatrics* 1967, **71** : 311-331
- DIEKMANN S, BAUMANN B, SCHMIDT UN, BOGERTS B. Significant reduction of calretinin-IR neurons in layer II in the anterior cingulate cortex in subjects with affective disorders. *Soc Neurosci Abs* 1998, **24** : 386-385
- DOLBERG, O T, SASSON Y, COHEN R. The relevance of behavioural probes in obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 1995, **5** : 161-162
- DREVETS WC, PRICE J, SIMPSON JR, TODD RD, REICH T et coll. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997, **386** : 824-827
- DURANY N, ZOCHLING R, BOISSL KW, PAULUS W, RANSMAYR G et coll. Human post-mortem striatal alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neurosci Lett* 2000, **287** : 109-112
- DURANY N, MICHEL T, ZOCHLING R, BOISSL KW, CRUZ-SANCHEZ FF et coll. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophrenia Res* 2001, **52** : 79-86
- EASTWOOD SL, HARRISON PJ. Decreased synaptophysin in the medial temporal lobe in schizophrenia demonstrated using immunoradiography. *Neuroscience* 1995, **69** : 339-343
- EASTWOOD SL, HARRISON PJ. Hippocampal synaptic pathology inschizophrenia, bipolar disorder and major depression : a study of complexin mRNAs. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 425-432

- EDGAR PF, SCHONBERGER SJ, DEAN B, FAULL RLM, KYDD R, COOPER GJS. A comparative proteome analysis of hippocampal tissue from schizophrenic and Alzheimer's disease individuals. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 173-178
- EDGAR PF, DOUGLAS JE, COOPER GJ, DEAN B, KYDD R et coll. Comparative proteome analysis of the hippocampus implicates chromosome 6q in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 85-90
- EL MANSARI M, BOUCHARD C, BLIER P. Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1995, **13** : 117-27
- ELLIS PM, SALMOND C. Is platelet imipramine binding reduced in depression ? A meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1994, **36** : 292-299. Comment in *Biol Psychiatry* 1995, **38** : 775-776
- EXTEIN I, TALLMAN J, SMITH CC, GOODWIN FK. Changes in lymphocyte beta-adrenergic receptors in depression and mania. *Psychiatry Res* 1979, **1** : 191-197
- FAHLKE C, HANSEN S. Alcohol responsiveness, hyperreactivity and motor restlessness in an animal model for attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 1999, **146** : 1-9
- FANANAS L, MORAL P, BERTRANPETIT J. Quantitative dermatoglyphics in schizophrenia : study of family history. *Hum Biol* 1990, **62** : 421-427
- FARBER NB, WOZNIAK DF, PRICE MT, LABRUYERE J, HUSS J et coll. Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade : potential relevance to schizophrenia ? *Biol Psychiatry* 1995, **38** : 788-796
- FATEMI SH, EARLE JA, MCMENOMY T. Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 654-63
- FILIPEK PA, SEMRUD-CLIKEMAN M, STEINGARD RJ, RENSCHAW PF, KENNEDY DN, BIEDERMAN J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997, **48** : 589-601
- FINDLING RL, MAXWELL K, WIZNITZER M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997, **33** : 155-159
- FINNEBERG NA, COWEN PJ, KIRK JW, MONTGOMERY SA. Neuroendocrine responses to intravenous L-tryptophan in obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord* 1994, **32** : 97-104
- FIRESTONE P, PETERS S, RIVIER M, KNIGHTS RM. Minor physical anomalies in hyperactive, retarded and normal children and their families. *J Child Psychol Psychiatry* 1978, **19** : 155-60
- FLAMENT MF, RAPOPORT JL, MURPHY DL, BERG CJ, LAKE CR. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 219-225
- FOMBONNE E. Inflammatory bowel disease and autism. *Lancet* 1998, **351** : 955
- FOMBONNE E, DU MAZAUBRUN C, CANS C, ROGE B, CLAVERY J et coll. Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord* 1999, **29** : 113-119

- FRANCIS D, DIORIO J, LIU D, MEANEY MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999, **286** :1155-1158
- FRIEDMAN E, WANG HY. Receptor-mediated activation of G proteins is increased in postmortem brains of bipolar affective disorder subjects. *J Neurochem* 1996, **67** : 1145-52
- 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, ADAMS CE, LEONARD S. The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2000, **20** : 299-306
- GABRIEL SM, HAROUTUNIAN V, POWTCHIK P, HONER WG, DAVIDSON M et coll. Increased concentrations of presynaptic proteins in the cingulate cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 559-566
- GAINETDINOV R, WETSEL W, JONES S, LEVIN E, JABER M, CARON M. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999, **283** : 397-401
- GANGULI R, BRAR JS, CHENGAPPA NR, DELEO M, YANG ZW et coll. Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated, first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 668-672
- GERACIOTI TD, LOOSEN PT, ORTH DN. Low cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 166-174
- GIEDD JN, RAPOPORT JL, KRUESI MJ, PARKER C, SCHAPIRO MB et coll. Sydenham's chorea : magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995, **45** : 2199-2202
- GIEDD JN, RAPOPORT JL, LEONARD HL, RICHTER D, SWEDO SE. Case study : acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 913-915
- GIEDD J, RAPOPORT J, GARVEY M, PERLMUTTER S, SWEDO S. MRI Assessment of children with obsessive compulsive disorder of tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 2
- GILLBERG C ET HEJIBEL H. MMR and autism. *Autism* 1998, **2** : 423-424
- GILLBERG C, SVENNERHOLM L, HAMILTON-HELLBERG C. Childhood psychosis and monoamine metabolites in spinal fluid. *J Autism Dev Disord* 1983, **13** : 383-396
- GILLBERG C, SVENNERHOLM L. CSF monoamines in autistic syndromes and other pervasive developmental disorders of early childhood. *Br J Psychiatry* 1987, **151** : 89-94
- GILLBERG IC, GILLBERG C, KOPP S. Hypothyroidism and autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discipl* 1992, **33** : 531-542

GIROS B, JABER M, JONES SR, WIGHTMAN RM, CARON MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996, **379** : 606-612

GIULIANO JD. Prevalence of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection by history in a consecutive series of community referred children evaluated for tics. *Am Neurol* 1998, **44** : 556

GLANTZ LA, LEWIS DA. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 943-952

GOFF DC, WINE L. Glutamate in schizophrenia : clinical and research implications. *Schizophr Res* 1997, **27** : 157-68

GOLD PW, CHROUSOS G, KELLNER C, POST R, ROY A et coll. Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 619-627

GOLDSTEIN S, HALBREICH U, ASNIS G, ENDICOTT J, ALVIR J. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987, **144** : 1320-1323

GOODALL E, SILVERSTONE T. Differential effects of d-fenfluramine and metergoline on food intake in human subjects. *Appetite* 1988, **11** : 215-228

GOODALL E, FEENEY S, MC GUIRK J, SILVESTRONE T. A comparison of the effects of d- and l-fenfluramine and d-amphetamine on energy and macronutrient intake in human subjects. *Psychopharmacology* 1992, **106** : 221-227

GOODMAN WK, MCDOUGLE CJ, PRICE LH, RIDDLE MA, PAULS DL, LECKMAN JF. Beyond the serotonin hypothesis : a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder ? *J Clin Psychiatry* 1990, **51** : 36-43, discussion 55-58

GOODYER IM, WRIGHT C, ALTHAM PME. Lifetime exit events and recent social and family adversities in anxious and depressed school age children and adolescents. *J Affective Disord* 1991, **21** : 219-228

GORDON CT, STATE RC, NELSON JE, HAMBURGER SD, RAPOPORT JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 441-447

GOULD E, TANAPAT P. Stress and Hippocampal Neurogenesis. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 1472-1479

GRANT KA. The role of 5-HT₃ receptors in drug dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995, **38** : 155-171

GREEN MF, SATZ P, CHRISTENSON C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophr Bull* 1994, **20** : 433-440

GRILLON C, DIERKER L, MERIKANGAS KR. Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 925-932

GUAN ZZ, ZHANG X, BLENNOW K, NORDBERG A. Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport* 1999, **10** : 1779-1782

- GUIDOTTI A, AUTA J, DAVIS JM, GEREVINI VD, DWIVEDI Y et coll. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder : A postmortem brain study [In Process Citation]. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 1061-1069
- GUR RE, COWELL PE, LATSHAW A, TURETSKY BI, GROSSMAN RI et coll. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000a, **57** : 761-768
- GUR RE, TURETSKY BI, COWELL PE, FINKELMAN C, MAANY V et coll. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000b, **57** : 769-775
- GUREVICH EV, JOYCE JN. Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia : a postmortem study. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 529-45
- HALBERTSTADT AL. The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia. *Clin Neuropharmacology* 1995, **18** : 237-249
- HALEEM DJ, KENNETT G, CURZON G. Adaptation of female rats to stress : shift to male pattern by inhibition of corticosterone synthesis. *Brain Res* 1988, **458** : 339-347
- HALPERIN J, SHARMA V, SIEVER L, SCHWARTZ S, MATIER K et coll. Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 243-248
- HALPERIN J, NEWCORN J, KODA V, PICK L, MCKAY K, KNOTT P. Noradrenergic mechanisms in ADHD Children with and without reading disabilities a replication and extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997a, **36** : 1688-97
- HALPERIN J, NEWCORN J, KOPSTEIN I, MCKAY K, SCHWARTZ S et coll. Serotonin aggression and parental psychopathology in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1997b, **36** : 1391-1398
- HALPERIN J, NEWCORN J, SCHWARTZ S, SHARMA V, SIEVER L et coll. Age related changes in the associated between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997c, **41** : 682-689
- HANNA G, ORNITZ E, HARIHARAN M. Urinary catecholamine excretion and behavioral differences in ADHD and normal boys. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 1996, **6** : 63-73
- HARDAN A, JOHNSON K, JOHNSON C, HRECZNYJ B. Case study : risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 1551-1556
- HASHIMOTO T, KITAMURA N, KAJIMOTO Y, SHIRAI Y, SHIRAKAWA O et coll. Differential changes in serotonin 5-HT1A and 5-HT2 receptor binding in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 1993, **112** : S35-9
- HEIM C, NEMEROFF CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 1509-1522
- HEIM C, NEWPORT DJ, HEIT S, GRAHAM YP, WILCOX M et coll. Pituitary adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000, **284** : 592-597

- HENRY MC, PERLMUTTER SJ, SWEDO SE. Anorexia, OCD, and streptococcus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 228-9
- HEWLETT WA, VINOGRADOV S, AGRAS WS. Clonazepam treatment of obsessions and compulsions. *J Clin Psychiatry* 1990, **51** : 158-61
- HEWLETT WA, VINOGRADOV S, AGRAS WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992, **12** : 420-430
- HILL A, BLUNDEL JE. Sensitivity of the appetite control system in obese subjects to nutritional serotoninergic challenges. *Int J Obes* 1990, **14** : 219-233
- HITRI A, CASANOVA MF, KLEINMAN JE, WEINBERGER DR, WYATT RJ. Age-related changes in [3H] GBR 12935 binding site density in the prefrontal cortex of controls and schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1995, **37** : 175-182
- HOLLANDER E, DECARIA C, NITESCU A, COOPER T, STOVER B et coll. Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder : behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry Res* 1991, **37** : 161-177
- HOLLANDER E, DECARIA CM, NITESCU A, GULLY R, SUCKOW RF et coll. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 21-28
- HOLLANDER E, DELGIUDICE-ASCH G, SIMON L, SCHMEIDLER J, CARTWRIGHT C et coll. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 317-320
- HOLSBOER F, GERKEN A, STALLA GK, MUELLER OA. ACTH, cortisol and corticosterone output after ovine corticotropin releasing factor challenge during depression and after recovery. *Biol Psychiatry* 1985, **20** : 276-286
- HOLSBOER F, VON BARBELEBEN U, BULLER R, HEUSER IN, STEIGER A. Stimulation response to corticotropin releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Horm Metab Res* 1987, **16** : 80-88
- HONER WG, FALKAI P, YOUNG C, WANG T, XIE J et coll. Cingulate cortex synaptic terminal proteins and neural cell adhesion molecule in schizophrenia. *Neuroscience* 1997, **78** : 99-110
- HORVATH K, STEFANATOS G, SOKOLSKI KN, WACHTEL R, NABORS L, TILDON JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys* 1998, **9** : 9-15
- HRDINA PD, DEMETER E, VU TB, PALKOVITS M, SOTONYI P. 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressive : increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res* 1993, **614** : 37-44
- HRDINA P., FALUDI G., LI A., BENDOTTI C, TEKES K et coll. Growth associated protein (GAP-43), its mRNA, and protein kinase C (PKC) isoenzymes in brain regions of depressed suicides. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 411-418
- HSIAO JK, AGREN H, BARTKO JJ, RUDORFER MV, LINNOILA M, POTTER WZ. Monoamine neurotransmitter interactions and the prediction of antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 1078-1083

- HUGDAHL K. Cortical control of human classical conditioning : autonomic and PET data. *Psychophysiology* 1998, **35** : 170-178
- HUMPHRIES C, MORTIMER A, HIRSCH S, DE BELLEROCHE J. NMDA receptor mRNA correlation with antemortem cognitive impairment in schizophrenia. *Neuroreport* 1996, **7** : 2051-2055
- HUOT RL, SMITH M, PLOTSKY PM. Alterations of maternal infant interaction as a result of maternal separation in Long Evans rats and its behavioral and neuroendocrine consequences. Presented at the 28th Congress of the International Society for Psychoneuroendocrinology, San Francisco, 1997
- HUSBY G, VAN DE RIJN I, ZABRISKIE JB, ABDIN ZH, WILLIAMS RC. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976, **144** : 1094-1110
- HYDE TM, ZIEGLER JC, WEINBERGER DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy : Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992, **49** : 401-406
- IMPAGNATIELLO F, GUIDOTTI AR, PESOLD C, DWIVEDI Y, CARUNCHO H et coll. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 15718-15723
- INSEL TR, MUELLER EA, ALTERMAN I, LINNOILA M, MURPHY DL. Obsessive-compulsive disorder and serotonin : is there a connection ? *Biol Psychiatry* 1985, **20** : 1174-1188
- JACOBSEN LK, GIEDD JN, BERQUIN PC, KRAIN AL, HAMBURGER SD et coll. Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1663-1669
- JAKOB H, BECKMANN H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986, **65** : 303-26
- JEANNINGROS R, GRONIER B, AZORIN JM, TISSOT R. Platelet [3H]-imipramine binding according to DSM-III subtypes of depression. *Neuropsychobiology*. 1989, **22** : 33-40
- JENCK F, OUAGAZZAL AM, PAULY EVERS M, MOREAU JL. Orphanin FQ : Role in behavioral fear responses and vulnerability to stress ? *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 572-574
- JIMERSON DC, LESEM MD, HEGG AP, BREWERTON TD. Serotonin in human eating disorders. *Ann NY Acad Sci* 1990, **600** : 532-544
- JOLKKONEN J, LEPOLA U, BISSETTE G, NEMEROFF C, RIEKKINEN P. CSF corticotropin-releasing factor is not affected in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1993, **33** : 136-8
- JOPE RS, SONG L, LI PP, YOUNG LT, KISH SJ et coll. The phosphoinositide signal transduction system is impaired in bipolar affective disorder brain. *J Neurochem* 1996, **66** : 2402-9
- KAGAN J. Temperament and the reactions to unfamiliarity. *Child Dev*. 1997, **68** : 139-43
- KAPUR S, REMINGTON G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 466-76
- KAUFMAN J, BIRMAHER B, PEREL J, DAHL RE, MORECI P et coll. The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 669-79

- KAUFMAN J, PLOTSKY PM, NEMEROFF CB, CHARNEY DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function : clinical implications. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 778-790
- KAYE WH, GWIRTSMAN HE, GEORGE DT, JIMERSON DC, EBERT MH. CSF 5-HIAA concentrations in anorexia nervosa : reduced values in underweight subjects normalize after weight gain. *Biol Psychiatry* 1988, **23** : 102-105
- KAYE WH, FRANK GK, MCCONAHA C. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 1999, **21** : 503-506
- KEMPER TL, BAUMAN ML. The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol Clin* 1993, **11** : 175-187
- KEMPER TL, BAUMAN ML. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998, **57** : 645-652
- KESHAVAN MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia : a unitary pathophysiological model. *J Psychiatric Res* 1999, **33** : 513-521
- KIM SW, DYSKEN MW, PANDEY GN, DAVIS JM. Platelet 3H-imipramine binding sites in obsessive-compulsive behavior. *Biol Psychiatry* 1991, **30** : 467-474
- KIM SW, DYSKEN MW, KUSHNER MG, KUSKOWSKI MA, HOOVER KM et coll. Phenomenological and pharmacological study of provoked obsessive/anxiety symptoms in obsessive-compulsive disorder : a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 969-975
- KIM YK, KIM L, LEE MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 2000, **44** : 165-175
- KINNEY DK, YURGELUN-TODD DA, WOODS BT. Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives. *Schizophr Res* 1999, **35** : 99-104
- KOIZUMI HM. Obsessive-compulsive symptoms following stimulants. *Biol Psychiatry* 1985, **20** : 1332-1333
- KORNHUBER J, MACK-BURKHARDT F, RIEDERER P, HEBENSTREIT GF, REYNOLDS GP et coll. [³H]MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients. *J Neural Transm* 1989, **77** : 231-236
- KOSTEN TR, MASON JW, GILLER EL, OSTROFF RB, HARKNESS L. Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987, **12** : 13-20
- KRAMER MS, CUTLER NR, BALLENGER JC, PATTERSON WM, MENDELS J et coll. A placebo controlled trial of L-365-, 260, a CCKB antagonist, in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1995, **37** : 462-466
- KREBS MO, JEANNEAU A. Dépression et maladies neurologiques. In : Les Maladies dépressives. Flammarion, 1995, 127-135
- KRIMER LS, HERMAN MM, SAUNDERS RC, BOYD JC, HYDE TM et coll. A qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Cereb Cortex* 1997, **7** : 732-739
- KRONFOL, Z, REMICK DG. Cytokines and the Brain : implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 683-694

- KRUESI MJ, SWEDO S, LEONARD H, RUBINOW DR, RAPOPORT JL. CSF somatostatin in childhood psychiatric disorders : a preliminary investigation. *Psychiatry Res* 1990, **33** : 277-84
- KYOSSEVA SV, ELBEIN AD, GRIFFIN WS, MRAK RE, LYON M, KARSON CN. Mitogen-activated protein kinases in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 689-696
- LABAR KS, GATENBY JC, GORE JC, LEDOUX JE, PHELPS EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction : a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 1998, **20** : 937-945
- LAINHART J, PIVEN J, WZOREK M, LANDA R, SANTANGELO SL et coll. Macroencephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 282-289
- LAPLANE D, LEVASSEUR M, PILLON B, DUBOIS B, BAULAC M et coll. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 1989, **112** : 699-725
- LARUELLE M, ABI-DARGHAM A, CASANOVA MF, TOTI R, WEINBERGER DR, KLEINMAN JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia : A post mortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50**
- LEBOYER M, BOUVARD MP, LAUNAY JM, TABUTEAU F, WALLER D et coll. Brief report : a double-blind study of naltrexone in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1992, **22** : 309-319
- LEBOYER M, BOUVARD MP, RECASENS C, PHILIPPE A, GUILLOUD-BATAILLE M et coll. Difference between plasma N- and C-terminally directed beta-endorphin immunoreactivity in infantile autism. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1797-801
- LEBOYER M, PHILIPPE A, BOUVARD M, GUILLOU-BATAILLE M, BONDOUX D et coll. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first degree relatives. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 158-163
- LECKMAN JF, GOODMAN WK, NORTH WG, CHAPPEL PB, PRICE LH et coll. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 782-792
- LECKMAN JF, GOODMAN WK, ANDERSON GM, RIDDLE MA, CHAPPELL PB et coll. Cerebrospinal fluid biogenic amines in obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology* 1995, **12** : 73-86
- LEDoux J. Fear and the brain : where have we been, and where are we going ? *Biol Psychiatry* 1998, **44** : 1229-1238
- LEONARD HL, SWEDO SE, RAPOPORT JL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. *Arch Gen Psych* 1989, **46** : 1088-1092
- LESCH KP, HOH A, DISSELKAMP-TIETZE J, WIESMANN M, OSTERHEIDER M et coll. 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 540-547
- LEVENTHAL BL, COOK EH JR, MORFORD M, RAVITZ A, FREEDMAN DX. Relationships of whole blood serotonin and plasma norepinephrine within families. *J Autism Dev Disord* 1990, **20** : 499-511

LEWIS DA, PIERRI JN, VOLK DW, MELCHITZKY DS, WOO T-U W. Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 616-626

LICINIO J, WONG ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression : central nervous system cytokines modulates the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999, **40** : 317-327

LINKS PS, STOCKWELL M, ABICHANDANDI R, SIMEON J. Minor physical anomalies in childhood autism. I. Their relationship to pre and perinatal conditions. *J Autism Dev Disord* 1980, **10** : 273-292

LOTSPEICH LJ, CIARANELLO RD. The neurobiology and genetics of infantile autism. *Int Rev Neurobiol* 1993, **35** : 87-129

LOUGEE L, PERLMUTTER S, NICOLSON R, GARVEY M, SWEDO S. Psychiatric disorders in first degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 9

LUBY ED, COHEN BD, ROSEMBAUM G, GOTLIEB JS, KELLY R. Study of a new schizophrenomimetic drug-Serryl. *Arch Neurol Psychiatry* 1959, **81** : 363-369

LUCEY JV, BUTCHER G, CLARE AW, DINAN TG. The anterior pituitary responds normally to protirelin in obsessive-compulsive disorder : evidence to support a neuroendocrine serotonergic deficit. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **87** : 384-388

LUCEY JV, BUTCHER G, O'FLYNN K, CLARE AW, DINAN G. The growth hormone response to baclofen in obsessive compulsive disorder : does the GABA-B receptor mediate obsessive anxiety ? *Pharmacopsychiatry* 1994, **27** : 23-26

LUK SL, LEUNG PW, YUEN J. Clinic observations in the assessment of pervasiveness of childhood hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1991, **32** : 833-50

LYDIARD RB, BALLENGER JC, LARAIA MT, FOSSEY MD, BEINFELD MC. CSF cholecystokinin concentrations in patients with panic disorder and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 691-693

MACHON RAN MEDNICK SA, HUTTUNEN MO. Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 322-328

MAES M, BOSMANS E, MELTZER HY, SCHARPE S, SUY E. Interleukin-1 : a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression ? *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 1189-1193

MAES M, MELTZER H, BOSMANS E, BERGMANS R, VANDOOOLAEGHE E et coll. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor, in major depression. *J Affect Disord* 1995, **34** : 301-309

MAES M, LIN AH, VERKERK R, DELMEIRE L, VAN GASTEL A et coll. Serotonergic and noradrenergic markers of post-traumatic stress disorder with and without major depression. *Neuropsychopharmacology* 1999, **20** : 188-197

MALLERET G, HEN R, GUILLOU JL, SEGU L, BUHOT MC. 5-HT1B receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze. *J Neurosci* 1999, **19** : 6157-6168

- MANJI HK, LENOX RH. Signaling : cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 518-30
- MANJI HK, MOORE GJ, CHEN G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers : implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 740-54
- MANN JJ, STANLEY M, MC BRIDE A, MC EWEN BS. Increased serotonin₂ and B-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 954-959
- MANN JJ. The neurobiology of suicide. *Nature Med* 1998, **4** : 25-30
- MARAZZITI D, HOLLANDER E, LENS P, RAVAGLI S, CASSANO GB. Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992, **42** : 41-51
- MARAZZITI D, PFANNER C, PALEGO L, GEMIGNANI A, MILANFRANCHI A et coll. Changes in platelet markers of obsessive-compulsive patients during a double-blind trial of fluvoxamine versus clomipramine. *Pharmacopsychiatry* 1997, **30** : 245-249
- MARTEL FL, HAYWARD C, LYONS DM, SANBORN K, SUSAN VARADY MA, SCHATZBERG AF. Salivary cortisol levels in socially phobic adolescent girls. *Depress Anxiety* 1999, **10** : 25-27
- MC ALLISTER CG, VAN KAMMEN DP, REHN TJ, MILLER AL, GURKLIS J et coll. Increases in CSF Levels of Interleukin-2 in schizophrenia : Effects of Recurrence of Psychosis and Medication Status. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 1291-1297
- MCBRIDE PA, DEMEO MD, SWEENEY JA, HALPER J, MANN JJ et coll. Neuroendocrine and behavioral responses to challenge with the indirect serotonin agonist dl-fenfluramine in adults with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1992, **31** : 19-34
- MCDOUGLE CJ, GOODMAN WK, LECKMAN JF, LEE NC, HENINGER GR, PRICE LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 302-328
- MCDOUGLE CJ, NAYLOR ST, COHEN DJ, VOLKMAR FR, HENINGER GR, PRICE LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1001-1008
- MCDOUGLE CJ, HOLMES JP, CARLSON DC, PELTON GH, COHEN DJ, PRICE LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 633-641
- MC EWEN BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999, **22** : 105-122
- MCGLASHAN TH, HOFFMAN RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57**
- MCKNEW DH JR, CYRTRYN L, WHITE I. Clinical and biochemical correlates of hypomania in a child. *J Am Acad Child Psychiatry* 1974, **13** : 576-585
- MCQUADE R, YOUNG AH. Future therapeutic targets in mood disorders : the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry* 2000, **177** : 390-5

- MEADOR WOODRUFF JH, HAROUTUNIAN V, POWCHICK P, DAVIDSON M, DAVIS KL, WATSON SJ. Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex : Focal abnormalities in orbitofrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54**
- MEANEY MJ, DIORIO J, FRANCIS D, WIDDOWSON J, LAPLANTE P et coll. Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression : implications for adrenocortical responses to stress. *Dev Neurosci* 1996, **18** : 49-72
- MEFFORD IN, POTTER WZ. A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children : a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Med Hypotheses* 1989, **29** : 33-42
- MEGSON. Is autism a G-alpha protein defect reversible with natural vitamin A ? *Med Hypotheses* 2000, **54** : 979-983
- MELLOR C. Dermatoglyphic evidence of fluctuating asymmetry in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992, **160** : 467-472
- MIKKELSEN EJ, BROWN GL, MINICHELLO MD, MILLICAN FK, RAPOPORT JL. Neurologic status in hyperactive, enuretic, encopretic, and normal boys. *J Am Acad Child Psychiatry* 1982, **21** : 75-81
- MIRNICS K, MIDDLETON FA, MARQUEZ A, LEWIS DA, LEVITT P. Molecular characterization of clinical study schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 2000, **28** : 53-67
- MITCHELL JE, LAINE DE, MORLEY JE, LEVINE AS. Naloxone but not CCK-8 may attenuate binge-eating behavior in patients with the bulimia syndrome. *Biol Psychiatry* 1986, **21** : 1399-406
- MITTELMAN B, CASTELLANOS F, JACOBSEN L, RAPOPORT J, SWEDO S, SHEARER G. Cerebrospinal Fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997, **159** : 2294-2999
- MOGHADDAM B. Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex : comparison to hippocampus and basal ganglia. *J Neurochem* 1993, **60** : 1650-1657
- MONTELEONE P, CATAPANO F, TORTORELLA A, DI MARTINO S, MAJ M. Plasma melatonin and cortisol circadian patterns in patients with obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine treatment. *Psychoneuroendocrinology* 1995, **20** : 763-70
- MOORE GJ, MACMASTER FP, STEWART C, ROSENBERG DR. Case study : caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 663-667
- MOTA A, BENTO A, PENALVA A, POMBO M, DIEGUEZ C. Role of the serotonin receptor subtype 5-HT1D on basal and stimulated growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 1973-1977
- MULCRONE J, KERWIN RW. No difference in the expression of the D4 gene in post-mortem frontal cortex from controls and schizophrenics. *Neurosci Lett* 1996, **219** : 163-6
- MULLER N, RIEDEL M, GRUBER R, ACKENHEIL M, SCHWARZ MJ. The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann NY Acad Sci* 2000, **917** : 456-467

- MURAKAMI JW, COURCHESNE E, PRESS GA, YEUNG-COURCHESNE R, HESSELINK R. Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism. *Arch Neurol* 1989, **46** : 689-694
- MURPHY TK, GOODMAN WK, FUDGE MW, WILLIAMS RC JR, AYOUB EM et coll. B lymphocyte antigen D8/17 : a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome ? *Am J Psychiatry* 1997 : 154-402
- NAWA H, TAHASHI M, PATTERSON PH. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia - Support for the developmental model. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 594-603
- NELSON KB, GREYER JK, CROEN LA, DAMBROSIA JM, DICKENS BJ et coll. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001, **49** : 597-606
- NEMEROFF CB, YOUNGBLOOD WW, MANBERG PJ, PRANGE AL JR, KIZER JS. Regional brain concentrations of neuropeptides in Huntington's chorea and schizophrenia. *Science* 1983, **221** : 972-975
- NEMEROFF CB, WIDERLÖV E, BISETTE G, WALLEUS H, KARLSON L et coll. Elevated concentrations of CSF corticotropin releasing factor like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984, **226** : 1342-1344
- NEWMAN DL, MOFFITT TE, CASPI A, MAGDOL L, SILVA PA, STANTON WR. Psychiatric disorder in a birth cohort of young adults : prevalence, comorbidity, clinical significance, and new case incidence from ages 11 to 21. *J Consult Clin Psychol* 1996, **64** : 552-562
- NEWPORT DJ, NEMEROFF CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol* 2000, **10** : 211-218
- NIBUYA M, MORONOBU S, DUMAN RS. Regulation of BDNF and trkB m-RNA in rat brain by chronic, electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995, **15** : 7539-7547
- NIBUYA M, TAKAHASHI M, RUSSEL DS, DUMAN RS. Repeated stress increases catalytic TrkB m-RNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1999, **267** : 81-84
- NICOLSON R, AWAD G, SLOMAN L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 372-6
- NISHIKAWA T, TAKASHIMA M, TORU M. Increased [³H]kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1983, **40** : 245-250
- NOLEN HOEKSEMA S, GIRGUS JS. The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychol Bull* 1994, **115** : 424-443
- OADES RD, ROPCKE B, EGGERS C. Monoamine activity reflected in urine of young patients with obsessive compulsive disorder, psychosis with and without reality distortion and healthy subjects : an explorative analysis. *J Neural Transm Gen Sect* 1994, **96** : 143-59
- PAKKENBERG B. Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br J Psychiatry* 1987, **151** : 744-752
- PAKKENBERG B. Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenic and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry* 1993, **34** : 768-772

PANDEY GN, JANICAK PG, JAVAID JI, DAVIS JM. Increased 3H-clonidine binding in the platelets of patients with depressive and schizophrenic disorders. *Psychiatry Res* 1989, **28** : 73-88

PANDEY NG, PANDEY SC, JANICAK PG, MARKS RC, DAVIS JM. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry* 1990, **28** : 215-222

PAUL SS, REHAVI M, SKOLNICK P, BALLENGER JC, GOIOWDUB FK. Depressed patients have decreased binding of tritiated imipramine to platelet serotonin transporter. *Arch Gen Psychiatry* 1981, **38** : 1315-1317

PEREZ J, TARDITO F, MORI S, RACAGNI G, SMERALDI E, ZANARDI R. Abnormalities of cyclic adenosine monophosphate signaling in platelets from untreated patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 248-253

PERNA G, COCCHI S, BERTANI A, ARANCIO C, BELLODI L. Sensitivity to 35 % CO₂ in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 623-625

PERRONE BIZZOZERO NI, SOWER AC, BIRD ED, BENOWITZ LI, IVINS KJ, NEVE RL. Levels of the growth associated protein GAP-43 are selectively increased concentrations of presynaptic proteins in association cortices in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 14182-14187

PERRY EK, MARSHALL EF, BLESSED G, TOMLINSON BE, PERRY RH. Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. *Br J Psychiatry* 1983, **142** : 188-192

PHILLIPP E, PIRKE KM, KELLNER MB, KRIEG JC. Disturbed cholecystokinin secretion in patients with eating disorders. *Life Sci* 1991, **48** : 2443-2450

PIGOTT TA. OCD : where the serotonin selectivity story begins. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 11-20

PINE DS, COHEN P, GURLEY D, BROOK J, MA Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 56-64

PINE DS, KLEIN RG, COPLAN JD, PAPP LA, HOVEN CW et coll. Differential carbon dioxide sensitivity in childhood anxiety disorders and nonill comparison group. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 960-967

PIRKE KM, KELLNER MB, FRIESS E, KRIEG JC, FICHTER MM. Satiety and cholecystokinin. *Int J Eat Disord* 1994, **15** : 63-69

PIVEN J, TSAI G, NEHME E, COYLE JT, CHASE GA, FOLSTEIN SE. Platelet serotonin a possible marker for familial autism. *J Autism Develop Dis* 1991, **21** : 51-60

PIVEN J. The biological basis of autism. *Curr Opin Neurobiol* 1997, **7** : 708-712

POIRIER MF, KREBS MO. Le point sur l'approche neurobiologique des troubles bipolaires. In : Les Troubles bipolaires, programme de recherche et d'information sur la dépression. Masson, Paris, 1995, 282-287

POLTORAK M, FRYE MA, WRIGHT R, HEMPERLY JJ, GEORGE MS et coll. Increased neural cell adhesion molecule in the CSF of patients with mood disorder. *J Neurochem* 1996, **66** : 1532-1538

- POTTS NL, DAVIDSON JR, KRISHNAN KR, DORAISWAMY PM, RITCHIE JC. Levels of urinary free cortisol in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1991, **52** : 41-42
- PUIG-ANTICH J, NOVACENKO H, DAVIES M, TABRIZI MA, AMBROSINI P et coll. Growth hormone secretion in prepubertal children with major depression. III. Response to insulin-induced hypoglycemia after recovery from a depressive episode and in a drug – free state. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 471-475
- QUINTANA H, BIRMAHER B, STEDGE D, LENNON S, FREED J et coll. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1995, **25** : 283-294
- RAJKOWSKA G, SELEMON LD, GOLDMAN-RAKIC PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex : A post mortem morphometric study of schizophrenia and huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 215-24
- RAJKOWSKA G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 766-77
- RAJKOWSKA G, SELEMON LD, HALARIS A. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001, **49** : 741-52
- RAMAMOORTHY S, RAMAMOORTHY JD, PRASAD PD, BHAT GK, MAHESH VB et coll. Regulation of the human serotonin transporter by interleukin-1 beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, **216** : 560-567
- RANTAKALLIO P, JONES P, MORING J, VON WENDT L. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses : a 28-year follow-up. *Int J Epidemiol* 1997, **26** : 837-843
- RAUCH SL, SAVAGE CR, ALPERT NM, FISCHMAN AJ, JENIKE MA. The functional neuroanatomy of anxiety : a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 446-52
- RAYMOND GV, BAUMAN ML, KEMPER TL. Hippocampus in autism : a golgi analysis. *Acta Neuropathol* 1996, **91** : 117-119
- REALMUTO GM, AUGUST GJ, GARFINKEL BD. Clinical effect of buspirone in autistic children. *J Clin Psychopharmacol* 1989, **9** : 122-125
- RICE D. Parallels between attention deficit hyperactivity disorder and behavioral deficits produced by neurotoxic exposure in monkeys. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 405-408
- RISCH SC, NEMEROFF CB. Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *J Clin Psychiatry* 1992, **53** : 3-7
- RITVO ER, YUWILER A, GELLER E, ORNITZ EM, SAEGER K, PLOTKIN S. Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. *Arch Psychiatry* 1970, **23** : 566-572
- RITVO ER, FREEMAN BJ, YUWILER A, GELLER E, YOKOTA A et coll. Study of fenfluramine in outpatients with the syndrome of autism. *J Pediatr* 1984, **105** : 823-8
- RITVO ER, FREEMAN BJ, SCHIEBEL AB, DUONG T, ROBINSON H et coll. Lower Purkinje cell counts in the cerebellum of four autistic subjects : initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 862-866

- ROSEN JB, SCHULKIN J. From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev* 1998, **105** : 325-350
- ROSSI P, PARMEGGIANI A, BACH V, SANTUCCI M, VISCONTI P. EEG features and epilepsy in patient with autism. *Brain Dev* 1995, **17** : 169-174
- ROTHERMUNDT M, AROLT V, WEITZCH C, ECKHOFF D, KIRCHNER H. Immunological dysfunction in schizophrenia : a systematic approach. *Neuropsychobiology* 1998, **37** : 186-193
- ROTHERMUNDT M, AROLT V, LEADBEATER J, PETERS M, RUDOLF S et coll. Cytokine production in unmedicated and treated schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000, **11** : 3385-8
- RUSH AJ, GILES DE, SCHLESSER MA, ORSULAK PJ, PARKER CR JR et coll. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 470-84
- SACHDEV P, HAY P. Site and size of lesion and psychosurgical outcome in obsessive-compulsive disorder : a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 739-742
- SALLEE FR, RICHMAN H, BEACH K, SETHURAMAN G, NESBITT L. Platelet serotonin transporter in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 1647-1656
- SALLEE FR, KORAN LM, PALLANTI S, CARSON SW, SETHURAMAN G. Intravenous clomipramine challenge in obsessive-compulsive disorder : predicting response to oral therapy at eight weeks. *Biol Psychiatry* 1998, **44** : 220-227
- SANDMAN CA, BARRON JL, CHICZ-DEMET A, DEMET EM. Brief report : plasma beta-endorphin and cortisol levels in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1991, **21** : 83-7
- SAPOLSKY R, RIVIER C, YAMAMOTO G, PLOTSKY P, VALE W. Interleukin 1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin releasing factor. *Science* 1987, **238** : 522-524
- SAPOLSKY RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression : a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 755-65
- SAXENA S, RAUCH SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000, **23** : 563-586
- SCHAIN RJ, FREEDMAN DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr* 1961, **58** : 315-318
- SCHILD P. The organic background of obsessions and compulsions. *Am J Psychiatry* 1938, **94** : 1397-1414
- SCHMAUSS C, HAROUTUNIAN V, DAVIS KL, DAVIDSON M. Selective loss of dopamine D3-type receptor mRNA expression in parietal and motor cortices of patients with chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 8942-8946
- SCHMAUSS C. Enhanced cleavage of an atypical intron of dopamine D3-receptor pre-mRNA in chronic schizophrenia. *J Neurosci* 1996, **16** : 7902-7909
- SCHMIDT NB, LEREW DR, JACKSON RJ. The role of anxiety sensitivity in the pathogenesis of panic : prospective evaluation of spontaneous panic attacks during acute stress. *J Abnorm Psychol* 1997, **106** : 355-64

SCHNEIER FR, JOHNSON J, HORNIG CD, LIEBOWITZ MR, WEISSMAN MM. Social phobia comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 282-288

SCHRAMM M, FALKAI P, FELDMANN N, KNABLE MB, BAYER TA. Reduced tyrosine kinase receptor C M RNA levels in the frontal cortex of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 1998, **257** : 65-68

SCHWARTZ CE, SNIDMAN N, KAGAN J. Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 1008-15

SCHWEIZER EE, SWENSON CM, WINOKUR A, RICKELS K, MAISLIN G. The dexamethasone suppression test in generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1986, **149** : 320-2

SELEMON LD, RAAJKOWSKA 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, RAAJKOWSKA 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** : 402-12

SHELIN YLI, WANG PW, GADO MH, CSERNANSKY JG, VANNIER MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 3908-3913

SHIMON H, AGAM G, BELMAKER RH, HYDE TM, KLEINMAN JE. Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1148-50

SIMPSON MD, LUBMAN DI, SLATER P, DEAKIN JF. Autoradiography with [3H]8-OH-DPAT reveals increases in 5-HT(1A) receptors in ventral prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 919-28

SLATER P, DOYLE CA, DEAKIN JFW. Abnormal persistence of cerebellar serotonin-1A receptors in schizophrenia suggests failure to regress in neonates. *J Neural Transm* 1998, **105** : 305-315

SLOTKIN TA, MCCOOK EC, RITCHIE JC, CARROLL BJ, SEIDLER FJ. Serotonin transporter expression in rat brain regions and blood platelets : aging and glucocorticoid effects. *Biol Psychiatry* 1997, **41** : 172-183

SMITH MA, DAVIDSON MA, RICHIE JC, KUDLER H, LIPPER S et coll. the corticotropin releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1989, **26** : 349-355

SMITH MA, MAKINO S, KVETNANSKY RN, POST RM. Stress alters the expression of brain derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 m-RNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995, **15** : 1768-1777

SOKOL MS, GRAY NS. Case study : an infection-triggered, autoimmune subtype of anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1128-1133

SOKOL S. Infection triggered anorexia nervosa in children : clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000, **10** : 133-145

- SOUTHWICK SM, KRYSAL JH, MORGAN CA, JOHNSON D, NAGY LM et coll. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 266-74
- SOUTHWICK S, MORGAN C, CHARNEY D, HIGH J. Yohimbine use in a natural setting : effets on posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 442-444
- SPIVAK B, VERED Y, GRAFF E, BLUM I, MESTER R, WEIZMAN A. Low platelet poor plasma concentrations of serotonin in patients with combat related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 840-845
- STABLER B, CLOPPER RR, SIEGLE PT, NICHOLAS LM, SILVA SG et coll. Links between growth hormone deficiency adaptation and social phobia. *Horm Res* 1996, **45** : 30-33
- STANLEY M, VIRGILO J, GERSHON S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science* 1982, **216** : 1337-1339
- STECKLER T, HOLSBOER F. Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 1480-1508
- STEFANIS NC, BRESNICK JN, KERWIN RW, SCHOFIELD WN, MC ALLISTER G. Elevation of D4 dopamine receptor M RNA in postmortem schizophrenic brain. *Mol Brain Res* 1998, **53** : 112-119
- STEIN MB, DELANEY SM, CHARTIER MJ, KROFT CD, HAZEN AL. [3H]paroxetine binding to platelets of patients with social phobia : comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Psychiatry* 1995, **37** : 224-8
- STEIN MB, HAUGER RL, DHALLA KS, CHARTIER MJ, ASMUNDSON GJ. Plasma neuropeptide Y in anxiety disorders : findings in panic disorder and social phobia. *Psychiatry Res* 1996, **59** : 183-188
- STEIN MB, KOVEROLA C, HANNA C, TORCHIA MG, MCCLARTY B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 1997, **27** : 951-9
- SWEDO SE, LEONARD HL, KRUESI MJ, RETTEW DC, LISTWAK SJ et coll. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 29-36
- SWEDO SE, LEONARD HL, KIESSLING LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 1994, **93** : 323-326
- SWEDO SE, LEONARD HL, MITTLEMAN BB, ALLEN AJ, RAPOPORT JL et coll. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 110
- SWEDO S, LEONARD H, GARVEY M, MITTELMAN B, ALLEN A et coll. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections : clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998, **155**
- TAKAHASHI M, SHIRAKAWA O, TOYOOKA K, KITAMURA N, HASHIMOTO T et coll. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 293-300
- TALAIRACH J, BANCARD J, GEIER S. The cingulate gyrus and human behavior. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1973, **34** : 45-52

- TANAKA KF, SHINTANI F, FUJII Y, YAGI G, ASAI M. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000, **96** : 75-80
- TANCER ME, STEIN MB, GELENTER CS, UHDE TW. The hypothalamic pituitary thyroid axis in social phobia. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 929-933
- TANCER ME. Neurobiology of social phobia. *J Clin Psychiatry* 1993, **54** : 26-30
- TANCER ME, MAILMAN RB, STEIN MB, MASON GA, CARSON SW et coll. Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety* 1994, **1** : 216-223
- TARGUM SD, MARSHALL LE. Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 1989, **28** : 295-306
- TAYLOR B, MILLER E, FARRINGTON CP, PETROPOULOS MC, FAVOT-MAYAUD et coll. Autism and measles, mumps and rubella vaccine : no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999, **353** : 2026-2029
- THOREN P, ASBERG M, BERTILSSON L, MELLSTROM B, SJOQVIST F, TRASKMAN L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980, **37** : 1289-1294
- TORU M, WATANABE S, SHIBUYA H, NISHIKAWA T, NODA K et coll. Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in post-mortem brains of chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **78** : 121-137
- TRAN KD, SMUTZER GS, DOTY RL, ARNOLD SE. Reduced Purkinje cell size in the cerebellar vermis of elderly patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1288-1290
- TSAI G, PASSANI LA, SLUSHER BS, CARTER R, BAER L et coll. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry*. 1995, **52** : 829-36
- UHDE TW, TANCER ME, GELERTER CS, VITTONI BJ. Normal urinary free cortisol and postdexamethasone cortisol in social phobia : comparison to normal volunteers. *J Affect Disord* 1994, **30** : 155-61
- VAWTER MP, HOWARD AL, HYDE TM, KLEINMAN JE, FREED WJ. Alterations of hippocampal secreted N-CAM in bipolar disorder and synaptophysin in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 467-475
- VIETA E, GASTO C, MARTINEZ DE OSABA MJ, NIETO E, CANTO TJ et coll. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. *Acta Psychiatr Scand* 1997, **95** : 205-11
- VIETA E, MARTINEZ-DE-OSABA MJ, COLOM F, MARTINEZ-ARAN A, BENABARRE A et coll. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med* 1999, **29** : 971-8
- VILLEMAIN F, CHATENOU D, GALINOWSKI A, HOMO-DELARCHE F, GINESTET D et coll. Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients : deficient interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989, **146** : 609-16
- VITIELLO B, SHIMON H, BEHAR D, STOFF D, BRIDGER WH, FRIEDMAN E. Platelet imipramine binding and serotonin uptake in obsessive-compulsive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991, **84** : 29-32

VOLK DW, AUSTIN MC, PIERRI JN, SAMPSON AR, LEWIS DA. GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia : decreased expression in a subset of neurons. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 256-265

WAKEFIELD AJ, MURCH SH, ANTHONY A, LINNELL J, CASSON DM et coll. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998, **351** : 637-641

WALDROP MF, GOERING JD. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthopsychiatry* 1971, **41** : 602-7

WALKER E, DIFORIO D, BAUM K. Developmental neuropathology and the precursors of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999, **395** : 12-19

WALLACH MB. Proceedings : Drug-induced stereotyped behavior : similarities and differences. *Psychopharmacol Bull* 1974, **10** : 12-13

WANG S, MASON J. Elevation of serum T3 levels and their association with symptoms in World War II veterans with combat related posttraumatic stress disorder : replication of findings in Vietnam combat veterans. *Psychosom Med* 1999, **61** : 131-138

WEIZMAN R, WEIZMAN A, TYANO S, SZEKELY G, WEISSMAN BA et coll. Humoral-endorphin blood levels in autistic, schizophrenic and healthy subjects. *Psychopharmacology* 1984, **82** : 368-70

WEIZMAN A, CARMİ M, HERMESH H, SHAHAR A, APTER A et coll. High-affinity imipramine binding and serotonin uptake in platelets of eight adolescent and ten adult obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 335-339

WEIZMAN R, GIL-AD I, DICK J, TYANO S, SZEKELY GA et coll. Low plasma immunoreactive beta-endorphin levels in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 430-3

WEIZMAN R, HERMESH H, KARP L, DAR DE, MUNITZ H, GAVISH M. The platelet benzodiazepine receptor is unaltered in obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol* 1993, **16** : 211-215

WEIZMAN R, LAOR N, PODLISZEWSKI E, NOTTI I, DJALDETTI M, BESSLER H. Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biol Psychiatry* 1994, **35** : 42-47

WIDERLÖV E, BISETTE G, NEMEROFF CB. Monoamine metabolites, corticotropin-releasing factor and somatostatin as CSF markers in depressed patients. *J Affect Disord* 1988, **14** : 99-107

WIEDEMANN K, JAHN H, YASSOURIDIS A, KELLNER M. Anxiolyticlike effects of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks : preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 371-377

WILLEMSSEN-SWINKELS SH, BUITELAAR JK, VAN ENGELAND H. The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children : a double-blind placebo-controlled crossover study. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 1023-1031

WILLEMSSEN-SWINKELS SH, BUITELAAR JK, VAN BERCKELAER-ONNES IA, VAN ENGELAND H. Brief report : six months continuation treatment in naltrexone-responsive children with autism : an open-label case-control design. *J Autism Dev Disord* 1999, **29** : 167-169

- WILLIAMS RS, HAUSER SL, PURPURA DP, DELONG FR, SWISHER CN. Autism and mental retardation. Neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980, **37** : 749-753
- WOO TU, MILLER JL, LEWIS DA. Schizophrenia and the parvalbumin-containing class of cortical local circuit neurons. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1013-5
- WOODHOUSE W, BAILEY A, RUTTER M, BOLTON P, BAIRD G, LE COUTEUR A. Head circumference in autism and other pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37** : 665-671
- WRIGHT P, DONALDSON PT, UNDERHILL JA, CHOUDHURI K, DOHERTY DG et coll. Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1530-3
- YANAI K, SON L, ENDOU M, SAKURAI E, NAKAGAWASAI O et coll. Behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H1 receptors. *Neuroscience* 1998, **87** : 479-487
- YATHAM LN. Bupirone induced prolactin release in mania. *Biol Psychiatry* 1994, **35** : 553-6
- YEHUDA R, TEICHER MH, THRESTMAN RL, LEVENGOOD RA, SIEVER LJ. Cortisol regulation in post traumatic stress disorder and major depression a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 79-88
- YEHUDA R. Sensitization of the hypothalamic pituitary adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 1997, **821** : 57-75
- YOUNG LT, LI PP, KISH SJ, SIU KP, WARSH JJ. Postmortem cerebral cortex Gs-subunit levels are elevated in bipolar affective disorder. *Brain Res* 1991, **553** : 323-326
- ZAMETKIN AJ, KAROUM F, LINNOILA M, RAPOPORT JL, BROWN GL et coll. Stimulants, urinary catecholamines, and indoleamines in hyperactivity. A comparison of methylphenidate and dextroamphetamine. *Arch Gen Psychiatry* 1985, **42** : 251-5
- ZOHAR J, INSEL TR. Obsessive-compulsive disorder : psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry* 1987, **22** : 667-687