



**HAL**  
open science

# Étude en neuro-imagerie multimodale du système dopaminergique et du système de récompense chez des patients psychiatriques

Manon Dubol

► **To cite this version:**

Manon Dubol. Étude en neuro-imagerie multimodale du système dopaminergique et du système de récompense chez des patients psychiatriques. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS477 . tel-01721323

**HAL Id: tel-01721323**

**<https://theses.hal.science/tel-01721323>**

Submitted on 2 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Etude en neuro-imagerie multimodale du système dopaminergique et du système de récompense chez des patients psychiatriques

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°568 Signalisations et réseaux  
intégratifs en biologie (Biosigne)

Spécialité de doctorat : Sciences de la vie et de la santé

Thèse présentée et soutenue au Kremlin-Bicêtre, le 13 décembre 2017, par

**Manon Dubol**

## Composition du Jury :

Maria-João Santiago-Ribeiro PU-PH, Université de Tours	Président
Emmanuel Mellet Directeur de recherche, CNRS (-UMR 5293)	Rapporteur
Florence Noble Directeur de recherche, CNRS (-ERL3649 UMR_S1124)	Rapporteur
Amine Benyamina PU-PH, Université Paris-Sud	Examineur
Eric Artiges Chargé de recherche, Inserm (-U1000)	Directeur de thèse
Jean-Luc Martinot Directeur de recherche, Inserm (-U1000)	Co-Directeur de thèse

## Table des Matières

<b>Table des Matières</b>	<b>2</b>
<b>Remerciements</b>	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>6</b>
<b>Liste des annexes</b>	<b>7</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>7</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
<hr/>	
<b>PARTIE 1 : CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>13</b>
<hr/>	
<b>1. Aspects historiques</b>	<b>14</b>
1.1. Dopamine et psychiatrie	14
1.1.1. Les débuts de la psychiatrie biologique : l'avènement des psychotropes	14
1.1.2. Dopamine, neurotransmetteur	16
1.1.3. Le transporteur de la dopamine	18
1.2. Dopamine et récompense	23
1.2.1. Définition fonctionnelle de la récompense	23
1.2.2. Dopamine et récompense : Premières observations	25
1.2.3. Dopamine et récompense : Etudes d'imagerie	28
<b>2. Imagerie de la dopamine et du circuit de la récompense en psychiatrie</b>	<b>40</b>
2.1. Schizophrénie	40
2.1.1. Hypothèses dopaminergiques de la schizophrénie	40
2.1.2. Apport de l'imagerie moléculaire du système dopaminergique	42
2.1.3. Dysfonction du circuit de la récompense	44
2.2. Addictions	47
2.2.1. Système dopaminergique et addiction	47
2.2.2. Apport de l'imagerie moléculaire du système dopaminergique	48
2.2.3. Dysfonction du circuit de la récompense	51
2.3. Dépression	55
2.3.1. Dopamine et dépression	55
2.3.2. Apport de l'imagerie moléculaire du système dopaminergique	56
2.3.3. Dysfonction du circuit de la récompense	57
<b>3. Discussion du contexte scientifique</b>	<b>59</b>
3.1. Résumé des connaissances	59
3.2. Enjeux pour la recherche	60
3.2.1. Approches catégorielle et dimensionnelle en psychiatrie	60
3.2.2. Apport de l'imagerie multimodale	63
<b>4. Problématique, hypothèses et objectifs de la thèse</b>	<b>64</b>
4.1. Problématique	64
4.2. Hypothèses	65
4.3. Objectifs	65
<hr/>	
<b>PARTIE 2 : METHODOLOGIE</b>	<b>66</b>
<hr/>	
<b>1. Description de la base de données</b>	<b>67</b>
1.1. Protocoles PSYDAT & CAIMAN : Design des études	67
1.1.1. PSYDAT	67

1.1.2. CAIMAN	68
1.2. Participants	70
1.3. Tâche fonctionnelle	72
1.4. Méthodes d'imagerie	73
1.4.1. Imagerie TEP	73
1.4.2. Imagerie IRM	77
1.5. Evaluations cliniques et neuropsychologiques	80
1.5.1. Evaluations cliniques	80
1.5.2. Tests neuropsychologiques	82
<b>2. Analyses statistiques</b>	<b>82</b>
2.1. Analyses multimodales	83
2.1.1. Etude TEP-IRMf	84
2.1.2. Etude TEP-IRMa	86
2.1.3. Etude TEP-DTI	87
2.2. Analyses intra-modalité	87
2.2.1. Etude CAIMAN	87
2.2.2. Etude PSYDAT : SchizoDAT	89
<b>PARTIE 3 : RESULTATS DES ETUDES</b>	<b>91</b>
<b>1. Etude en imagerie multimodale TEP et IRM fonctionnelle.</b>	<b>92</b>
1.1. Résumé	92
1.2. Contexte de l'étude	93
1.3. Résultats	96
1.3.1. Caractéristiques des participants et résultats comportementaux	96
1.3.2. Résultats d'imagerie	98
1.3.3. Analyses secondaires	102
<b>2. Autres études multimodales</b>	<b>103</b>
2.1. Etude multimodale TEP-IRMa	103
2.2. Etude multimodale TEP-DTI	104
<b>3. Etude CAIMAN</b>	<b>104</b>
3.1. Résumé	104
3.2. Contexte de l'étude	105
3.3. Résultats	107
3.3.1. Résultats démographiques et cliniques	107
3.3.2. Résultats d'imagerie	111
<b>4. Etude SchizoDAT : Exploration du DAT dans la schizophrénie</b>	<b>113</b>
4.1. Résumé	113
4.2. Contexte de l'étude	114
4.3. Résultats	116
<b>PARTIE 4 : DISCUSSION INTEGREE DES RESULTATS</b>	<b>121</b>
<b>1. Rappel des hypothèses et des résultats</b>	<b>122</b>
<b>2. Apport des études multimodales TEP-IRM</b>	<b>123</b>
2.1. Système dopaminergique et activité du circuit de la récompense	123
2.2. Le DAT, un marqueur fonctionnel du système dopaminergique	126
<b>3. Implication du DAT dans la physiopathologie des troubles psychiatriques</b>	<b>129</b>
3.1. Relations avec la physiopathologie de la schizophrénie	129
3.2. Relations avec la physiopathologie de l'addiction à la cocaïne	132
3.3. Action pharmacologique du modafinil sur le DAT et abstinence à la cocaïne	134
<b>4. Considérations méthodologiques et conceptuelles</b>	<b>136</b>

4.1. L'approche dimensionnelle pour la recherche en psychiatrie	136
4.2. L'imagerie multimodale	138
<b>5. Limitations</b>	<b>139</b>
5.1. Difficultés rencontrées pendant la thèse	139
5.2. Limitations méthodologiques des études	140
5.2.1. Imagerie TEP	140
5.2.2. Etude TEP IRMf	142
5.2.3. Etude TEP & IRM structurelles	142
5.2.4. Etude SchizoDAT	143
5.2.5. Etude CAIMAN	144
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>146</b>
<b>Références</b>	<b>149</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>169</b>

## Remerciements

*J'adresse en premier lieu mes remerciements aux membres du jury. Je remercie le Dr Florence Noble et le Dr Emmanuel Mellet d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Merci également au Professeur Amine Benyamina et au Professeur Maria-Joao Santiago-Ribeiro pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury.*

*J'exprime également toute ma gratitude à mon directeur de thèse, le Dr Eric Artiges, qui m'a formée avec pédagogie aux techniques d'imagerie et guidée dans cette initiation à la vie de chercheur. Un grand merci pour ton soutien, ta bienveillance, ton enthousiasme et ton optimisme encourageants, qui m'ont permis d'avancer et de repousser mes limites.*

*J'aimerais remercier le Dr Jean-Luc Martinot, co-directeur de thèse et directeur du laboratoire INSERM U1000, pour m'avoir accueilli dans l'unité d'abord en tant que stagiaire de master, pour m'avoir ensuite donné ma chance en tant que doctorante et m'avoir permis d'enrichir mon parcours d'expériences très formatrices durant ces trois années de thèse.*

*Un très grand merci, avec toute mon amitié, au Dr Claire Leroy qui m'a accompagnée pendant ces trois années. J'ai beaucoup appris à tes côtés et ton enthousiasme pour nos travaux communs, en plus de ton soutien quotidien, m'a été d'une grande aide pour mener à bien ce travail de thèse. J'espère que nos chemins professionnels se croiseront à nouveau.*

*Je remercie aussi grandement le Dr Christian Trichard pour son aide précieuse dans nos projets communs comme dans mon projet personnel, ses idées pertinentes et son sens du détail, qui nous ont permis d'aboutir à des résultats toujours meilleurs. Travailler avec toi a été très enrichissant, ta bonne humeur et ton sens de l'humour en ont fait un plaisir.*

*Ma gratitude va également à Irina et Pauline, amies doctorantes, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et d'échanger méthodes, expériences, conseils et astuces durant ces trois dernières années. Notre soutien mutuel a eu un impact important sur le maintien de ma motivation et pour ça, je vous remercie chaleureusement.*

*Un grand merci au Dr Hervé Lemaitre, pour son aide et ses qualités précieuses, tant humaines que professionnelles.*

*Je remercie chaudement Chantal Gourlan, maillon essentiel du fonctionnement de l'unité, pour son soutien, sa disponibilité et son dynamisme naturel.*

*Merci au Dr Marie-Laure Paillère et au Dr André Galinowski pour leurs conseils avisés, et à Hortense, pour ton soutien et ta gentillesse naturelle.*

*Au sein de l'unité IMIV, je remercie Benoît, Émilie et Charles, pour leur présence chaleureuse au quotidien et leur amitié ; Wadad, pour son aide et sa bienveillance ; Hayet, pour ses précieux conseils sur la fin de thèse et pour sa gentillesse ; et le Dr Irène Buvat, qui a permis le financement de ma thèse, dans le cadre du projet PIM-IDEX Paris Saclay.*

*Enfin et surtout, je tiens à remercier tous les membres de ma famille, Julien et les membres de sa famille, pour n'avoir jamais cessé de croire en moi et pour leur soutien sans faille.*

## Liste des abréviations

AD : Axial Diffusivity	MB : Matière Blanche
APA : American Psychiatric Association	MD : Mean Diffusivity
ASL : Arterial Spin Labeling	MDD : Major Depressive Disorder
ATV : Aire Tegmentale Ventrale	MG : Matière Grise
BDI : Beck Depression Inventory	MID task : Monetary Incentive Delay task
BE : Benzoylécgonine	MNI : Montréal Neurological Institute
BET : Brain Extraction Tool	NAcc : Noyau Accumbens
BOLD : Blood Oxygen Level Dependant	NIMH : National Institute of Mental Health
BP <sub>ND</sub> : non-displaceable Binding Potential	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CAIMAN : Cocaine Addiction Imaging Medications And Neurotransmitters	PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale
CCA : Cortex Cingulaire Antérieur	PE2I : N-(3-iodopropyl)-2-carbomethoxy-3-(4-methylphenyl)nortropane
CCQ : Cocaine Craving Questionnaire	PKC : Protéine Kinase C
COF : Cortex OrbitoFrontal	PSF : Point Spread Function
COMT : Catéchol-O-MéthylTransférase	RD : Radial Diffusivity
CPF : Cortex PréFrontal	RDoC : Research Domain Criteria
DAT : Transporteur de la Dopamine	ROI : Region Of Interest
DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux	SHFJ : Service Hospitalier Frédéric Joliot
DTI : Diffusion Tensor Imaging	SN : Substance Noire
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinases	SPM : Statistical Parametric Mapping
FA : Fraction d'Anisotropie	SRTM : Modèle Simplifié avec Tissu de Référence
FTND : Fagerstrom Test for Nicotine Dependence	STAI : State-Trait Anxiety Inventory
FWE : Family Wise Error	TAC : Time-Activity Curve
FWHM : Full Width At Half Maximum	TAP : Tests d'Evaluation de l'Attention
GLM : General Linear Model	TDAH : Trouble de Déficit de l'Attention et Hyperactivité
HRRT : High Resolution Research Tomograph	TEP : Tomographie à Emission de Positons
IGT : Iowa Gambling Task	TIV : Volume Total Intracrânien
IMC : Indice de Masse Corporelle	TR : Temps de Répétition
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique	VBM : Voxel-Based Morphometry
IRMf : IRM fonctionnelle	
ISRS : Inhibiteur Sélectif des Récepteurs de la Sérotonine	
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien	
MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	

## Liste des annexes

- Annexe 1 : Le système dopaminergique
- Annexe 2 : Principe de la TEP
- Annexe 3 : Principe de l'IRM
- Annexe 4 : Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)
- Annexe 5 : Beck Depression Inventory (BDI)
- Annexe 6 : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)
- Annexe 7 : Cocaine Craving Questionnaire (CCQ)
- Annexe 8 : Tests neuropsychologiques
- Annexe 9 : Article TEP-IRMf (Dubol et al, 2017).
- Annexe 10 : Article CAIMAN (Karila et al, 2016)
- Annexe 11 : Article SchizoDAT (Artiges et al, 2017)

## Liste des figures

- Figure 1 : Les voies dopaminergiques chez l'Homme, page 18.
- Figure 2 : Représentation schématique du transporteur de la dopamine humain, page 21.
- Figure 3 : Localisation du transporteur de la dopamine (DAT) chez le singe, page 22.
- Figure 4 : Enregistrement électrophysiologique de neurones dopaminergiques lors d'une tâche de récompense chez le singe, page 27.
- Figure 5 : Evolution du nombre d'études d'imagerie publiées entre 2000 et 2016, page 29.
- Figure 6 : Structure de la Monetary Incentive Delay task avec gain et perte d'argent, page 31.
- Figure 7 : Réponse du striatum ventral durant une tâche de récompense monétaire (MID), page 32.
- Figure 8 : Graphique de dispersion des réponses du NAcc à la récompense, mesurées en TEP et en IRMf, page 37.
- Figure 9 : Illustration schématique des structures et des voies du circuit de la récompense, page 39.
- Figure 10 : Images de SPECT montrant la liaison du  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT dans le striatum de patients schizophrènes et des sujets contrôles, page 43.
- Figure 11 : Altérations de l'intégrité de la matière blanche au sein du système de récompense chez des patients schizophrènes, page 46.
- Figure 12 : Disponibilité des récepteurs D2 du striatum évaluée en TEP chez des sujets sains et des sujets dépendants, page 48.
- Figure 13 : Schéma représentant l'état homéostatique et allostatique de la fonction dopaminergique en condition normale et pathologique, page 50.
- Figure 14 : Mode d'action de la cocaïne, page 50.
- Figure 15 : Cartes d'activations liées à la récompense chez des sujets sains et des sujets dépendants, page 53.

- Figure 16 : Différence d'activations liées à la récompense entre des sujets sains et des patients déprimés, page 58.
- Figure 17 : Déroulement de l'étude CAIMAN, page 69.
- Figure 18 : La version modifiée de la Monetary Incentive Delay (MID) task, page 72.
- Figure 19 : Formule topologique du [<sup>11</sup>C]PE2I, page 73.
- Figure 20 : Comparaison de la résolution du scanner HRRT et du scanner HR+, page 74.
- Figure 21 : Sélection des participants au sein de la base de données et critères d'exclusion de l'étude, page 97.
- Figure 22 : Activations cérébrales lors de l'anticipation de la récompense, page 98.
- Figure 23 : Disponibilité du DAT évaluée avec le [<sup>11</sup>C]PE2I, page 100.
- Figure 24 : Corrélations entre la disponibilité du DAT dans le mésencéphale et les activations spécifiques de l'anticipation d'une récompense, page 101.
- Figure 25 : Corrélations TEP-IRMf dans chaque sous-groupe, page 103.
- Figure 26 : Variables cliniques et neuropsychologiques des patients pendant l'hospitalisation, page 108.
- Figure 27 : Suivi de l'abstinence au cours de l'étude, page 110.
- Figure 28 : Disponibilité du DAT dans les deux groupes thérapeutiques avant et après traitement, page 112.
- Figure 29 : Corrélations de la disponibilité du DAT avec le comportement et la clinique, page 113.
- Figure 30 : Comparaison intergroupe des images montrant une disponibilité du DAT plus élevée chez les patients schizophrènes comparés aux sujets contrôles, page 118.
- Figure 31 : Corrélations entre la disponibilité du DAT et les scores de la PANSS positive chez les patients schizophrènes, page 119.

## **Liste des tableaux**

- Tableau 1 : Données comportementales de la MID task, page 98.
- Tableau 2 : Analyse de l'activité neurale lors de l'anticipation de la récompense, page 99.
- Tableau 3 : Analyse de la disponibilité du DAT évaluée par le [<sup>11</sup>C]PE2I, page 100.
- Tableau 4 : Caractéristiques des participants de l'étude CAIMAN, page 108.
- Tableau 5 : Analyse de l'interaction temps par groupe, page 112.
- Tableau 6 : Caractéristiques des participants de l'étude schizoDAT, page 117.
- Tableau 7 : Comparaison intergroupe : Régions où la disponibilité du DAT est plus élevée chez les patients schizophrènes que chez les sujets contrôles, page 118.
- Tableau 8 : Corrélations positives entre la disponibilité du DAT et les scores de la PANSS, page 120.

# **Introduction**

Ce travail est consacré à l'étude en imagerie multimodale des bases neurobiologiques des pathologies psychiatriques, avec un intérêt particulier pour les voies dopaminergiques et le système de récompense. Si plusieurs autres systèmes de neurotransmetteurs tels que les systèmes glutamatergiques, GABAergiques et sérotoninergiques apparaissent particulièrement impliqués dans la physiopathologie des troubles mentaux, le système dopaminergique a été le premier à être décrit dans ce contexte et s'avère être étroitement lié au système de récompense. Le principal objectif de ce travail de thèse est d'établir, par l'intermédiaire de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), un lien entre le système dopaminergique et le système de récompense d'un point de vue fonctionnel et structurel chez l'Homme, et en particulier chez des patients présentant des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, l'addiction à la cocaïne et la dépression.

Ce projet repose sur l'exploitation d'une base de données d'imagerie TEP et IRM acquise au cours des dix dernières années au sein de l'unité INSERM U1000 « Imagerie et Psychiatrie » au Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay, dans le cadre de deux protocoles alliant imagerie TEP du transporteur de la dopamine (DAT) et plusieurs modalités d'IRM. De par son rôle essentiel dans la régulation de la concentration synaptique en dopamine, le DAT est considéré comme un marqueur important de la fonction dopaminergique. Au cours de ces recherches, des images de TEP évaluant la disponibilité du DAT avec le [<sup>11</sup>C]PE2I, des images d'IRM anatomique, d'IRM de diffusion évaluant la microstructure cérébrale, et des images d'IRM fonctionnelle associée à une tâche sollicitant le circuit de la récompense ont été acquises chez des volontaires sains et des patients psychiatriques diagnostiqués pour dépression, schizophrénie ou addiction à la cocaïne.

De nombreuses études ont démontré l'existence à la fois d'anomalies de la fonction dopaminergique et du système de récompense dans plusieurs troubles mentaux. Cependant, la connaissance des liens entre dysfonctions dopaminergiques et dysfonctions du circuit de la

récompense dans les pathologies psychiatriques reste limitée. Par ailleurs, les études peinent encore à associer les anomalies cérébrales identifiées en imagerie avec les diagnostics définis selon une approche catégorielle en psychiatrie. Parmi les problèmes majeurs soulevés par l'approche catégorielle, nous pouvons noter l'existence d'une comorbidité excessive des troubles psychiatriques diagnostiqués, celle de troubles « non spécifiques » pour les patients ne remplissant pas tous les critères des catégories définies, et le phénomène transdiagnostique, mis en évidence par les résultats de la neurobiologie, la génétique ou la pharmacologie (Demazeux, 2007). Les études récentes de chacun de ces domaines suggèrent que les catégories diagnostiques actuelles sont hétérogènes, présentant des sous-groupes de malades pouvant répondre différemment aux traitements disponibles. L'initiative récente du NIMH (National Institute of Mental Health) visant à promouvoir une approche dimensionnelle des troubles mentaux constitue une nouvelle opportunité d'améliorer la compréhension des mécanismes sous-tendant les principaux symptômes observés en psychiatrie. En effet, cette nouvelle approche doit permettre d'identifier, au-delà des catégories diagnostiques définies par le passé, les signatures biologiques des dysfonctions sous-tendant les troubles psychiatriques.

L'exploitation de la base de données d'imagerie TEP-IRM a donné naissance à trois études multimodales au cours de la durée de thèse, associant les images de TEP à chacune des trois modalités d'IRM mentionnées (anatomique, fonctionnelle et de diffusion), dans une approche dimensionnelle. Parmi ces trois études multimodales, celle associant la TEP et l'IRM fonctionnelle a mené à la publication d'un article dans le journal *Neuropsychopharmacology* (Dubol *et al*, 2017). Par ailleurs, une partie de l'activité de thèse a été consacrée à un groupe de travail exploitant cette même base de données d'imagerie, permettant ma contribution à deux études monomodales initiées en amont de la thèse et basées sur les images TEP des patients dépendants à la cocaïne et

des patients schizophrènes. Ces deux études ont été publiées dans *Neuropsychopharmacology* et *Schizophrenia Bulletin* durant la période de thèse (Artiges *et al*, 2017b; Karila *et al*, 2016).

La finalité de cette thèse est ainsi d'améliorer les connaissances sur la physiopathologie de plusieurs troubles mentaux comme la schizophrénie, l'addiction et la dépression, et de démontrer l'intérêt d'une approche dimensionnelle et de l'utilisation de l'imagerie multimodale, pour l'exploration du niveau moléculaire de réseaux neuronaux fonctionnels, dans la recherche en psychiatrie. En perspective, ce travail de thèse soutient l'intérêt de l'imagerie en pratique psychiatrique, car elle pourrait par la suite permettre de préciser le diagnostic, prédire les réponses aux traitements ou étudier l'évolution de la maladie au cours du temps.

# **Partie 1 : Contexte bibliographique**

# 1. Aspects historiques

## 1.1. Dopamine et psychiatrie

### 1.1.1. Les débuts de la psychiatrie biologique : l'avènement des psychotropes

L'ère thérapeutique en psychiatrie est à l'origine du développement de la psychiatrie biologique. En effet, la découverte fortuite des premiers traitements psychotropes va marquer un tournant dans l'étude des pathologies psychiatriques. La naissance de la psychopharmacologie illustre parfaitement la thèse de Claude Bernard, qui écrivait : « C'est toujours par le hasard que tout commence. La science ne vient qu'après, et elle raisonne sur ce que le hasard a montré ». Paradoxalement, c'est en tentant de mieux comprendre le mode d'action des traitements psychopharmacologiques découverts par hasard, que les premiers éléments d'une physiopathologie de la maladie mentale ont été dévoilés. Tout au long du XX<sup>e</sup> siècle, les psychiatres ont tenté de mettre au point des traitements efficaces pour soigner les malades psychotiques. Dans les années 1950s, la découverte des premiers neuroleptiques, la chlorpromazine (Largactil®) et l'halopéridol (Haldol®), a mis fin à de longues recherches visant à obtenir des thérapeutiques susceptibles de calmer les malades agités et d'agir sur les symptômes psychotiques. L'apparition de ces médicaments a provoqué une véritable révolution de la pratique psychiatrique (Missa, 2008).

L'histoire commence en 1951, alors que le médecin français Henri Laborit, qui effectue des recherches sur divers antihistaminiques de synthèse pour potentialiser l'anesthésie préopératoire, demande au laboratoire Rhône Poulenc de lui fournir un anesthésique plus efficace que le Phénergan®. Synthétisé par le chimiste Paul Charpentier, le composé 4560 RP (la chlorpromazine) se révèle être un précieux anesthésique, mais pas seulement. Henri Laborit note également que la chlorpromazine provoque un « désintérêt du malade pour ce qui se passe autour

de lui », et encourage donc son utilisation en psychiatrie. C'est ensuite l'équipe de Jean Delay et de Pierre Deniker qui a précisé les effets de la chlorpromazine en effectuant des essais cliniques sur des malades de l'hôpital Sainte-Anne à Paris, en 1952. La molécule n'est pas seulement sédatrice, mais possède un effet sur la confusion mentale, et les productions hallucinatoires et délirantes des psychoses. En 1953, les laboratoires CIBA mettent en évidence l'activité de la réserpine (Serpasil®), sur les troubles psychotiques. Quelques années plus tard, Jean Delay et Pierre Deniker créent le nom de neuroleptique (« qui prend » le nerf, ou « ayant une action neurologique »), classe de psychotropes représentés par la chlorpromazine et la réserpine, et définis par cinq critères : ataraxie, effet sédatif, réduction des troubles psychotiques, production de syndromes d'encéphaliques et extrapyramidaux (ou parkinsoniens), et action sur les structures sous-corticales.

Le hasard a aussi joué un rôle central dans la synthèse de l'halopéridol, qui allait devenir le neuroleptique le plus utilisé dans les services de psychiatrie pour plusieurs décennies. Le médecin et pharmacologue belge Paul Janssen a trouvé par pure coïncidence les premiers antagonistes de l'amphétamine, connue pour engendrer des symptômes psychotiques. Paul Janssen a donc retravaillé la structure de ces composés pour obtenir une molécule plus pure et plus active, l'halopéridol, dont les effets antipsychotiques ont été mis en évidence pour la première fois en 1958.

Durant cette période apparaissent également les premiers antidépresseurs, l'iproniazide, initialement prescrit comme tuberculostatique, et l'imipramine, dérivée de la chlorpromazine et initialement testée comme possible nouvel antipsychotique. L'iproniazide (Marsilid®), dérivé de l'imiozadine (antituberculeux), a été synthétisé en 1951 par le laboratoire Hoffmann-la-Roche. Lorsqu'il a été testé comme antituberculeux, une amélioration de l'humeur dépressive des malades auxquels le produit était prescrit a été mise en évidence. L'imipramine a été synthétisée par l'équipe du professeur Robert Domenjoz, du département pharmacologique des laboratoires Geigy

(Bâle). Ce dérivé de la chlorpromazine, testé sous le sigle de « G 22355 » sans que ne puisse être constaté d'effet neuroleptique ou sédatif, a produit des effets inattendus sur la dépression mélancolique. Ses effets ont été découverts à l'hôpital de Münsterlingen, en Suisse, par le psychiatre Roland Kühn. Plusieurs études, notamment à Sainte-Anne avec Jean Delay et Pierre Deniker et à Montréal au Canada avec Heinz Lehmann, ont confirmé son intérêt dans le traitement de la dépression. L'imipramine est commercialisée sous le nom de Tofranil®, premier antidépresseur tricyclique. Ainsi, les années 1950s voient la découverte de deux classes d'antidépresseurs, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques.

Les anxiolytiques apparaissent à la même époque avec le méprobamate (Equanil®) et le chlordiazépoxyde (Librax®) (benzodiazépine). Au cours de cette décennie, la psychiatrie entre donc dans une ère nouvelle grâce à la découverte de nouvelles classes de médicaments permettant de traiter symptomatiquement les psychoses, de combattre les troubles de l'humeur et de soulager l'anxiété.

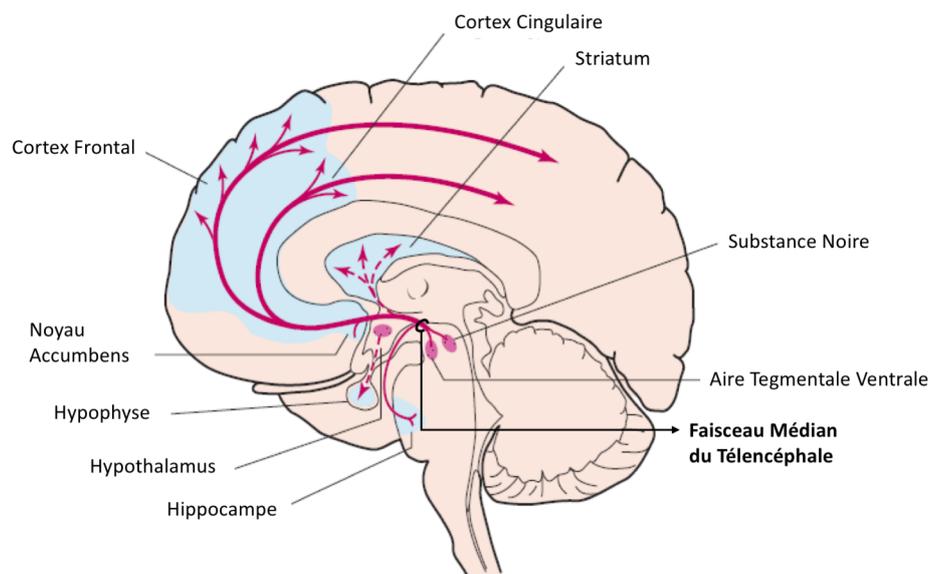
### 1.1.2. Dopamine, neurotransmetteur

La découverte des neuromédiateurs et de leurs altérations dans les maladies mentales va marquer le développement des théories biologiques en psychiatrie. Dès 1958, Arvid Carlsson apporte des arguments décisifs démontrant que la dopamine est un neurotransmetteur du système nerveux central (Annexe 1 : Le système dopaminergique). Il démontre chez l'animal que la réserpine entraîne une déplétion massive des monoamines dans le cerveau, avec des effets comportementaux qui rappellent certains des symptômes de la maladie de Parkinson. Sur la base de ces résultats, il démontre que l'injection de L-Dopa, le précurseur immédiat de la dopamine, restaure des concentrations cérébrales normales en dopamine et corrige les manifestations comportementales de la réserpine. En 1963, Carlsson montre que l'activité de la réserpine est liée à une diminution de la transmission du neuromédiateur au niveau central, et au blocage de récepteurs

dopaminergiques (les récepteurs D2) : tous les agents ayant une activité neuroleptique ont une propriété anti-dopaminergique. L'équipe de Carlsson a donc dans un premier temps participé à la compréhension du mode d'action des neuroleptiques, puis plus généralement des voies de transduction et de régulation des monoamines (par la mise en évidence d'autorécepteurs présynaptiques impliqués dans le contrôle de la libération de dopamine par exemple), et à la mise au point des premiers inhibiteurs de la recapture des monoamines, puissants antidépresseurs, dont la fluoxétine (Prozac®) (Carlsson, 1998). À partir des années 1960s, les travaux consacrés aux monoamines prennent ainsi un essor considérable dans de nouveaux champs des neurosciences et de la médecine. De nombreux arguments neurochimiques et pharmacologiques démontrent que la dopamine et d'autres monoamines, telles que la sérotonine, ont des fonctions majeures dans la régulation de l'humeur et des émotions et sont impliquées dans des maladies psychiatriques telles que la schizophrénie et la dépression (Carlsson, 1987; Carlsson *et al*, 2000). Ainsi, une première approche dimensionnelle des pathologies psychiatriques semble apparaître, en associant les médicaments ou les molécules aux comportements des patients.

Avant les travaux d'Arvid Carlsson, la dopamine n'était connue qu'en tant qu'intermédiaire métabolique de la voie de biosynthèse de la noradrénaline (Annexe 1 : Le système dopaminergique). De nombreuses études ont depuis démontré sa participation essentielle à un grand nombre de fonctions du système nerveux central. En effet, il a été décrit que trois voies dopaminergiques centrales innervent de façon massive le striatum, le cortex frontal et les aires limbiques (Figure 1). 1- La voie nigrostriée, assurée par les neurones de la substance noire et projetant vers le striatum, est impliquée principalement dans l'initiation des mouvements volontaires. 2- La voie méso-cortico-limbique est formée par les neurones de l'aire tegmentale ventrale, qui se projettent vers le cortex préfrontal (CPF) et le système limbique. La partie méso-corticale est excitatrice et participe aux fonctions cognitives de haut niveau telles que la mémoire

à court terme, la planification, la capacité à établir des stratégies et à résoudre les problèmes, ainsi que l'apprentissage et la régulation du comportement. La partie méso-limbique joue un rôle important dans le système de récompense et le processus de motivation, la régulation des émotions et la consolidation de la mémoire. 3- La voie tubéro-infundibulaire, se situe au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, au sein duquel la dopamine inhibe la libération de prolactine par l'adénohypophyse.



**Figure 1 : Les voies dopaminergiques chez l'Homme.** Les flèches roses représentent les voies dopaminergiques nigrostriée, méso-cortico-limbique et tubéro-infundibulaire. Modifié à partir de *Molecular Neuropharmacology : A Foundation for Clinical Neuroscience, 3rd Edition*. Eric J. Nestler, Steven E. Hyman, David M. Holtzman, Robert C. Malenka.

### 1.1.3. Le transporteur de la dopamine

À partir des années 1970s, les travaux concernant la dopamine prennent une ampleur nouvelle par la caractérisation pharmacologique, puis le clonage des différents récepteurs de la dopamine et l'identification des transporteurs présynaptiques régulant les concentrations de dopamine dans la fente synaptique (pour revue voir (Giros, 1996)).

- Fonction

Les transporteurs de la dopamine (DAT) jouent en effet un rôle primordial dans la transmission dopaminergique. Une fois libérée, la dopamine est en partie ré-internalisée par le DAT, localisé sur la surface du neurone présynaptique (Figure 2). Le DAT permet ainsi de réguler la concentration synaptique de dopamine et d'assurer la clairance du neurotransmetteur, nécessaire au maintien d'une neurotransmission efficace. Une fois internalisée par le DAT, la dopamine est recyclée au sein de vésicules synaptiques pour être à nouveau libérée dans la synapse, à l'arrivée d'un nouveau potentiel d'action. Ainsi, l'activité du DAT détermine l'efficacité et le niveau basal de la transmission dopaminergique.

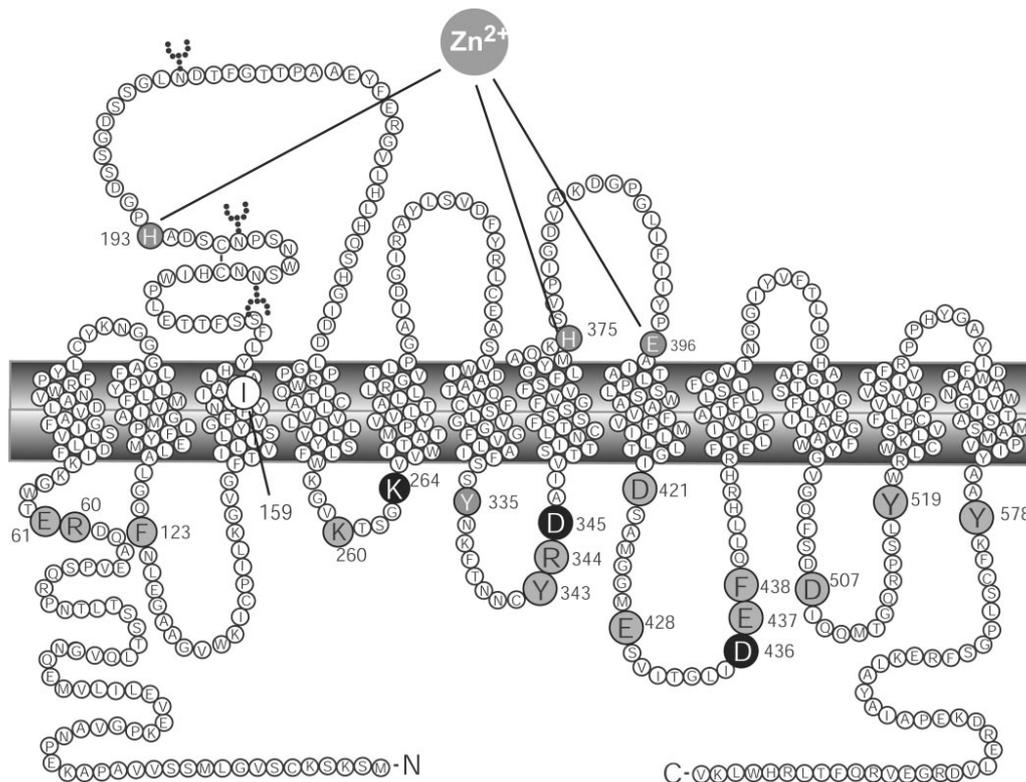
- Localisation

Dans le cerveau, l'ARN messager du DAT a été observé en majorité au niveau de la substance noire (SN) et de l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV), où se trouvent les corps cellulaires des neurones dopaminergiques (Hoffman *et al*, 1998; Lorang *et al*, 1994). En ce qui concerne la protéine du DAT en elle-même, elle est exprimée aussi bien dans les terminaisons que dans les corps cellulaires, les dendrites et les axones des neurones dopaminergiques présents dans le mésencéphale (Ciliax *et al*, 1999; Ciliax *et al*, 1995). Au niveau des terminaisons, le DAT n'est pas détecté dans les zones synaptiques actives, mais plutôt dans les zones pérисynaptiques d'où il agirait sur la dopamine diffusant de la fente synaptique (Hersch *et al*, 1997). Ainsi, on retrouve le DAT sur l'ensemble des voies dopaminergiques et particulièrement au niveau du striatum et du Noyau Accumbens (NAcc, striatum ventral) (Figure 3). Bien que la majorité du DAT soit localisée au niveau du striatum, sa présence a également pu être détectée au sein de différentes régions corticales et sous-corticales, en Tomographie par Emission de Positons (Ouchi *et al*, 1999; Sekine *et al*, 2003) ou en post-mortem (Biegon *et al*, 1992; Little *et al*, 1995; Marcusson and Eriksson, 1988; Tupala *et al*, 2006). En effet, ces études ont mis en évidence la présence du DAT au sein de l'amygdale, l'hippocampe, le cortex orbitofrontal (COF) et le CPF médian, le gyrus cingulaire,

l'insula et le thalamus. Ainsi, le DAT exerce son rôle modulateur de l'activité dopaminergique sur l'ensemble du système. Mais quels sont les facteurs qui régulent son expression ou son activité ?

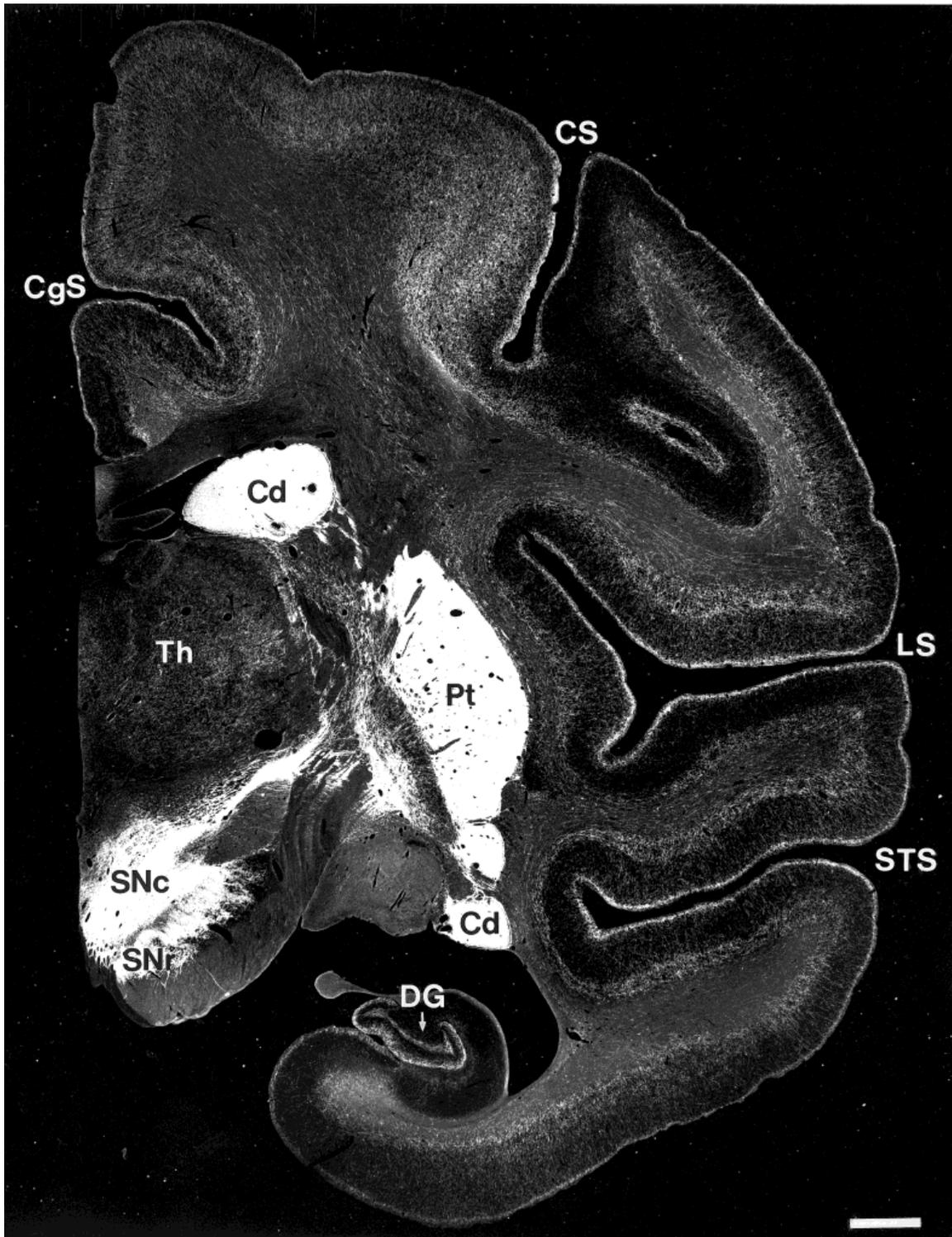
- Régulation

De nombreuses propriétés du DAT telles que l'internalisation de la dopamine, le transport inverse de dopamine ou encore son expression membranaire sont régulées par des voies de signalisation intracellulaire et l'exposition aux psychostimulants (Foster and Vaughan, 2017). D'après la séquence primaire du DAT (Figure 2), plusieurs sites potentiels de phosphorylation par les protéines kinase ont été définis. L'activation de ces kinases, et particulièrement la protéine kinase C (PKC), peut altérer l'affinité du transporteur pour ses substrats, ou mener à une diminution de l'activité du transporteur. Il a été observé que cette diminution d'activité était due à une internalisation des transporteurs, qui pouvaient ensuite être recyclés à la surface du neurone présynaptique ou dégradés (German *et al*, 2015; Vaughan and Foster, 2013). Contrairement à l'effet inhibiteur de la PKC, l'activation de la voie ERK augmente les niveaux de DAT à la membrane, ainsi que la capacité de transport de la dopamine (Bolan *et al*, 2007; Moron *et al*, 2003). Ces études démontrent que le DAT subit une régulation bidirectionnelle en réponse à des systèmes de signalisation distincts, et suggèrent ainsi que le niveau d'activité de transport est établi par l'intégration d'informations à partir d'entrées multiples (Foster *et al*, 2017), qui restent à définir. Des travaux ont également démontré que la présence de dopamine provoquait une diminution de la capacité de transport du DAT (Gulley *et al*, 2002; Saunders *et al*, 2000), associée à une relocalisation cytoplasmique du transporteur, au détriment de son expression membranaire (Saunders *et al*, 2000).



**Figure 2. Représentation schématique du transporteur de la dopamine humain.** La structure du DAT, ainsi que les sites de phosphorylation sont représentés. *Source: Loland et al, Identification of Intracellular Residues in the Dopamine Transporter Critical for Regulation of Transporter Conformation and Cocaine Binding, Journal of Biological Chemistry (2004), 281, No. 35, pp. 25867–25868.*

Il est important de noter que contrairement à la tyrosine hydroxylase qui est exprimée par l'ensemble des neurones produisant les catécholamines, le DAT est spécifiquement exprimé par les neurones dopaminergiques. De plus, sa présence au niveau des synapses semble être régulée par l'activité dopaminergique elle-même. De ce fait, il constitue un bon marqueur de l'intégrité structurale et fonctionnelle des neurones dopaminergiques. Cela dit, il est important de noter qu'il existe une limitation de l'interprétation des mesures de disponibilité du DAT. En effet, le DAT présentant à la fois la propriété d'être fortement régulé par le niveau d'activité du système dopaminergique et d'importantes capacités de régulation de cette même fonction dopaminergique, il apparaît difficile de déterminer si une modification de la disponibilité du DAT est à l'origine ou résulte d'une modification de l'activité du système dopaminergique.



**Figure 3. Localisation du transporteur de la dopamine (DAT) chez le singe.** Microphotographie d'une coupe de cerveau de singe réalisée lors d'une expérience d'immunohistochimie ciblant le transporteur de la dopamine (DAT). SNr : Substance Noire réticulée ; Snc, Substance Noire compacte ; Cd, noyau Caudé ; Pt, Putamen ; Th, Thalamus ; DG, Gyrus Denté ; STS, Sillon Temporal Supérieur ; LS, Sillon Latéral ; CS, Sillon Centrale ; CgS, Sillon Cingulaire. *D'après Lewis et al, Dopamine Transporter Immunoreactivity in Monkey Cerebral Cortex: Regional, Laminar, and Ultrastructural Localization. Journal of comparative neurology, 432:119-136 (2001).*

## 1.2. Dopamine et récompense

Suite à la description du rôle central de la dopamine dans le cerveau, les travaux de neuro-anatomie et de neurochimie, ainsi que les études comportementales ont pris un essor considérable et ont démontré l'importance des neurones dopaminergiques de la voie méso-cortico-limbique (Annexe 1 : Le système dopaminergique) dans les « circuits de la récompense et du plaisir » (Le Moal and Simon, 1991). L'implication de la dopamine dans les comportements liés à la récompense a reçu une attention particulière de la part de la communauté scientifique, du fait des conséquences cliniques de la dysfonction du système dopaminergique et du circuit de la récompense, associées à la dépendance aux drogues et à l'obésité, qui constituent des problèmes majeurs de santé publique. L'étude du système de récompense est aujourd'hui un champ de recherche particulièrement riche qui a engendré une littérature abondante, regroupant différentes techniques expérimentales (neuro-imagerie, électrophysiologie, pharmacologie...), différents modèles biologiques (rongeurs, primates, humains...) et différents niveaux d'exploration (synapse, neurone, aires cérébrales...). Parmi ces données, un certain nombre de résultats fondamentaux ont contribué à l'émergence du concept de « système de récompense » et à la description de réseaux neuronaux fonctionnels associés au processus de récompense, qui forment le circuit de la récompense.

### 1.2.1. Définition fonctionnelle de la récompense

Trois grands aspects du comportement sont habituellement associés à la récompense : l'apprentissage, la motivation et le plaisir (Schultz, 2006). Ces divisions fonctionnelles correspondent également à la distinction proposée par Kent Berridge et Terry Robinson entre « learning », « wanting » et « liking » dans leur théorie sur la fonction dopaminergique (Berridge and Robinson, 2003).

Ainsi, l'une des premières définitions scientifiques de la récompense a été proposée par Ivan Pavlov en 1927 (réédition (Pavlov, 2010)), qui la décrit comme un objet produisant un changement comportemental assimilé à de l'apprentissage. Par l'intermédiaire de ses célèbres expériences, Ivan Pavlov a montré que le son d'une cloche est capable de générer une réaction de salivation chez un chien, lorsque ce son a été apparié avec une récompense alimentaire par apprentissage associatif. Plus communément, la récompense est souvent décrite comme un bien matériel offert pour un service rendu, ou des mérites particuliers. Cette définition renvoie à la notion de conditionnement opérant (ou instrumental), formalisé par Edward Thorndike puis développé par B.F. Skinner. Dans ce contexte, une récompense est considérée comme un but qui motive l'individu à reproduire un certain comportement pour en bénéficier à nouveau. Enfin, la récompense présente également une composante hédonique, caractérisée par les émotions positives qu'elle induit. Cette troisième fonction est extrêmement importante, et peut être considérée comme le moteur des deux précédentes. Cette fonction affective de la récompense trouve particulièrement son sens dans une approche évolutionniste : le plaisir associé à des actions telles que manger, boire ou se reproduire aurait été sélectionné par l'évolution pour renforcer l'apprentissage et la répétition de ces comportements indispensables à la survie de l'individu et de l'espèce (Rolls, 2000).

La catégorisation usuelle des types de récompenses consiste à distinguer les récompenses primaires, les récompenses secondaires et les drogues. Comme leur nom le suggère, les récompenses primaires sont associées à des comportements indispensables à la survie de l'individu ou de l'espèce. Leur nombre est relativement restreint, et regroupe essentiellement la nourriture, la boisson et le sexe. Ces récompenses sont partagées par toutes les espèces animales et possèdent une valeur innée, raison pour laquelle on les assimile à des renforçateurs « inconditionnels ». Par ailleurs, il existe également une multitude de récompenses qui ne sont pas directement utiles à la survie, qui sont dites « secondaires ». Parmi elles se trouvent par exemple l'argent, le pouvoir ou

la célébrité. Contrairement aux récompenses primaires, leur valeur nécessite souvent un apprentissage, par association avec des récompenses de plus bas niveau. Enfin, les drogues possèdent toutes les propriétés énoncées plus haut : elles procurent du plaisir, induisent une forte motivation, et sont généralement associées à des rituels de consommation très reproductibles. En revanche, contrairement aux deux catégories précédentes, ces récompenses agissent directement au niveau de cibles cérébrales spécifiques. Ainsi, l'utilisation de drogues résulterait d'un « recyclage » ou d'un « détournement » de réseaux cérébraux existants et spécialisés dans le traitement des récompenses naturelles, initialement sélectionnés par l'évolution pour garantir la survie (Nesse and Berridge, 1997). Il est important de noter que cette méthode de catégorisation apparaît plus limitée chez l'Homme, pour qui plusieurs types de stimuli à caractère « récompensant » n'appartiennent à aucune des catégories citées plus haut, tels que la musique, les interactions sociales ou l'humour.

### 1.2.2. Dopamine et récompense : Premières observations

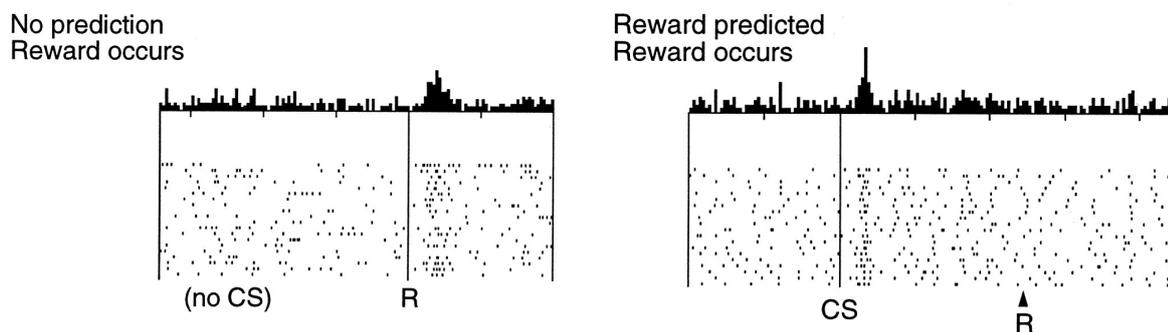
Le concept de « système de récompense » est vraisemblablement apparu au milieu des années 1950s (Milner, 1991), alors que James Olds et Peter Milner travaillaient sur une région du mésencéphale soupçonnée de jouer un rôle dans l'état d'éveil et d'excitation. Par des expériences d'électrostimulations cérébrales menées chez le rat à l'aide d'électrodes implantées, ils ont fait l'observation surprenante que l'un des rats retourne systématiquement à l'emplacement où il a été stimulé précédemment. L'utilisation d'un système d'autostimulation leur a ensuite permis de constater l'émergence d'un comportement compulsif chez ce rat, actionnant le levier d'autostimulation de façon répétitive, à l'exclusion de toute autre activité (Olds and Milner, 1954). Ce n'est qu'après vérification anatomique que James Olds s'est aperçu que l'électrode était implantée au niveau de l'aire septale, région qui a été baptisée « centre du plaisir » (Olds, 1956). L'existence d'un signal de « récompense pure », en l'absence de toute stimulation sensorielle périphérique et de tout besoin physiologique, apportait la preuve qu'il existait des régions

cérébrales spécialisées dans le traitement de la récompense (Wise, 2002). Les effets initialement observés avec la stimulation de l'aire septale ont été répliqués par la stimulation d'autres régions incluant principalement des régions du faisceau médian du télencéphale (Figure 1), le pallidum ventral, le thalamus ventral, le NAcc, l'hippocampe et l'amygdale, le cortex cingulaire et le CPF médian, des régions ayant toutes en commun d'être situées le long d'un faisceau de fibres issu de l'aire tegmentale ventrale dans le mésencéphale (McBride *et al*, 1999; Olds and Fobes, 1981). Ces effets ont été observés chez plusieurs autres espèces, dont le lapin, le chat et le singe, renforçant ainsi l'idée d'un circuit cérébral de la récompense conservé au cours de l'évolution (Olds *et al*, 1981). De plus, il a été noté que l'autostimulation cérébrale par les rats s'accompagne souvent d'un accroissement de leur motivation pour la nourriture, la boisson ou les activités sexuelles (Caggiula and Hoebel, 1966; Valenstein and Cox, 1970).

Parallèlement, des expériences menées chez le rat montrent que l'auto-administration d'agonistes dopaminergiques au niveau des régions précédemment identifiées induit une motivation aussi puissante que l'électro-stimulation elle-même, et qu'inversement, l'utilisation d'antagonistes dopaminergiques réduit le comportement d'autostimulation, suggérant un mécanisme dopaminergique sous-jacent (McBride *et al*, 1999; Shizgal, 1997). De la même manière, le blocage pharmacologique des récepteurs de la dopamine peut modifier les comportements d'approche et la motivation pour obtenir une récompense (Di Chiara, 2002). Ces observations sont par ailleurs cohérentes avec les études montrant que la récompense par stimulation cérébrale engendre une libération massive de dopamine au niveau des sites de stimulation, en particulier dans le striatum et le CPF (Phillips *et al*, 1989; Wise, 1996). Ce mécanisme d'action serait relativement identique pour tous les types de récompenses, à la différence près que cette libération serait plus massive et efficace dans le cas des drogues en raison de leur action directe au niveau cérébral, c'est à dire de leur liaison aux récepteurs neuronaux (Goodman, 2008).

Des mesures électrophysiologiques, voltamétriques ou de microdialyse ont également permis de montrer chez l'animal une activation du système dopaminergique en réponse à la nourriture, au sexe, aux drogues ou aux environnements nouveaux (Berridge and Robinson, 1998; Schultz, 2007). En effet, les études d'électrophysiologie et de microdialyse réalisées chez le rat ont permis de mettre en évidence une activation du système méso-limbique, accompagnée d'une libération de dopamine au niveau de ses cibles, suite à la consommation de nourriture (Kiyatkin and Gratton, 1994; Phillips *et al*, 1993), à l'activité sexuelle (Fiorino *et al*, 1997; Pfaus *et al*, 1995) ou à la prise de drogue (Kiyatkin *et al*, 1993).

Les travaux de Wolfram Schultz ont été d'une importance majeure pour la description du rôle des neurones dopaminergiques dans le processus de récompense. Ces expériences de neurophysiologie menées chez le singe sont basées sur l'enregistrement de l'activité électrique de neurones dopaminergiques en condition d'éveil pendant des tâches comportementales élaborées pour l'étude du système de récompense. Ces travaux ont montré que les neurones dopaminergiques du mésencéphale sont activés à la fois par la survenue aléatoire d'une récompense (Figure 4), par l'anticipation d'une récompense (Figure 4), et par l'erreur de prédiction d'une récompense (Schultz, 1999).



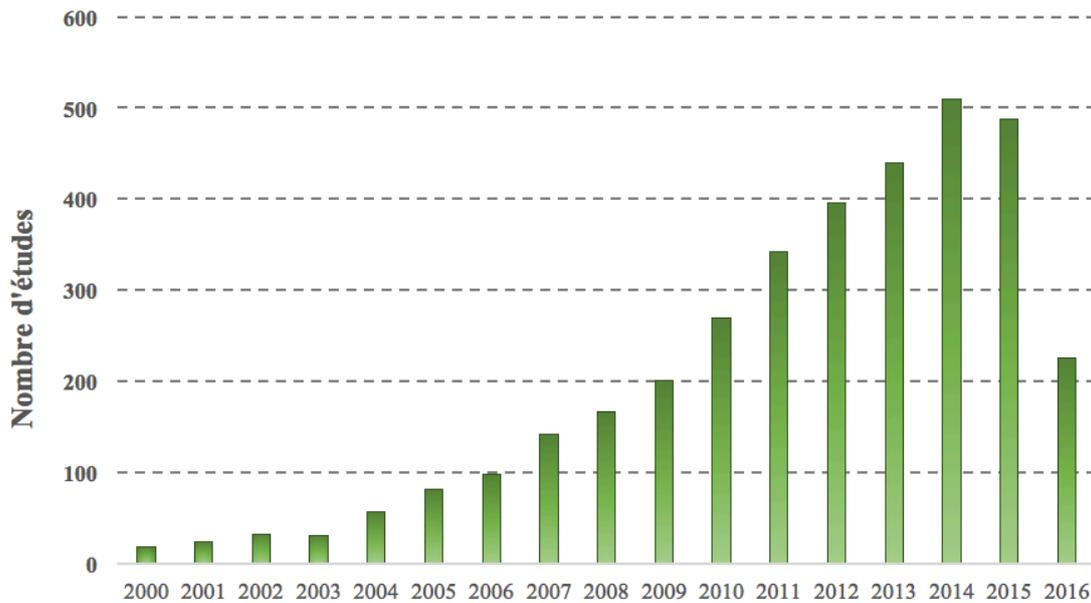
**Figure 4 : Enregistrement électrophysiologique de neurones dopaminergiques lors d'une tâche de récompense, chez le singe.** Le signal d'activation des neurones dopaminergiques du mésencéphale peut être observé en réponse à une récompense inattendue ou à un indice annonçant une récompense. *Modifié à partir de Schultz, The Reward Signal of Midbrain Dopamine Neurons. News Physiol Sci.14 :249-255 (1999).*

Par ailleurs, les premières preuves de l'implication du cortex frontal dans l'évaluation des récompenses proviennent aussi des études d'électrophysiologie menées chez le singe. En 1989, Edmund Rolls montre que l'activité des neurones du COF est fortement modulée par les besoins nutritionnels chez le singe (Rolls *et al*, 1989). De plus, Tremblay et Schultz ont rapporté que l'activité dans cette même région était liée aux préférences de l'animal, et qu'elle intervenait durant l'anticipation et la réception d'une récompense attrayante (Tremblay and Schultz, 1999). Cette étude montre que les neurones du COF sont capables de différencier les récompenses, et qu'ils seraient également capables de leur attribuer une valeur subjective (Tremblay *et al*, 1999). Ce faisceau d'observations a donc permis de définir anatomiquement le système de récompense chez l'animal, comme étant un ensemble de régions sous-corticales et corticales innervées par des neurones dopaminergiques issus du mésencéphale (et plus particulièrement de l'ATV), et dont la stimulation par des récompenses naturelles, ou par voie électrique ou pharmacologique semble agir sur le plaisir et la motivation.

### 1.2.3. Dopamine et récompense : Etudes d'imagerie

La littérature portant sur l'étude du système de récompense en imagerie chez l'Homme regroupe un grand nombre d'études, ayant augmenté de façon quasi linéaire depuis le début des années 2000s jusqu'à 2014 (Figure 5).

L'émergence de techniques d'exploration non invasives explique la forte popularité acquise dès la fin des années 1990s par l'IRM fonctionnelle (IRMf) et la Tomographie à Emission de Positons (TEP), qui sont rapidement devenues les techniques de prédilection pour « cartographier » le cerveau humain.



**Figure 5 : Evolution du nombre d'études d'imagerie publiées entre 2000 et 2016.** Ces chiffres ont été obtenus par recherche Pubmed, en utilisant la requête (reward AND imaging, IN humans), année par année. Ce graphique illustre le nombre important d'études publiées sur la récompense chez l'Homme, et la popularité croissante des techniques d'imagerie.

Cette impulsion exploratoire a été appliquée à l'étude du système de récompense avec succès, les premières études ayant rapidement retrouvé les régions cérébrales déjà identifiées par la stimulation cérébrale et l'électrophysiologie. En effet, dès les années 1990s, des études d'IRMf et de TEP ont montré que la présentation de stimuli à valence positive modifie l'activité, entre autres, du NAcc, du striatum et du CPF (Breiter *et al*, 1997; Koeppe *et al*, 1998). Le nombre d'études publiées a alors rapidement augmenté (Figure 5), tout comme l'intérêt pour le rôle fonctionnel de ces régions dans le codage des différentes composantes de la récompense. Il est intéressant de noter qu'en 2016, le nombre d'articles publiés diminue drastiquement, et ce, indépendamment du domaine d'étude (imagerie seule, récompense seule, ou autre). Cette diminution globale du nombre de publications pourrait représenter une augmentation du niveau d'exigence des revues scientifiques spécialisées, se traduisant par une difficulté accrue pour les chercheurs à publier leurs travaux.

De nombreux paradigmes et méthodes d'analyses ont été employés pour l'étude du système de récompense, créant une littérature particulièrement riche et complexe, et souvent difficile à synthétiser (Haber and Knutson, 2010). Nous allons donc nous intéresser spécifiquement à une littérature centrée sur la vision du système de récompense offerte par la neuro-imagerie fonctionnelle et moléculaire, représentée par les techniques d'IRMf et de TEP.

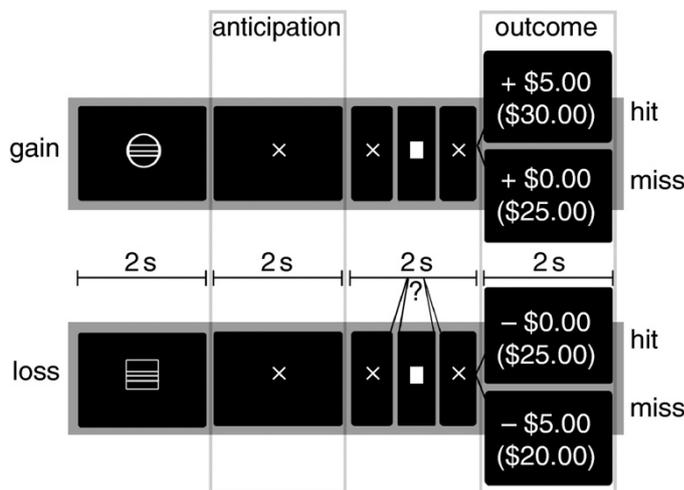
- Tomographie par Emission de positons

Pour une mesure directe de la fonction dopaminergique chez l'Homme, la TEP apparaît comme la méthode la plus appropriée. En effet, grâce aux divers radiotraceurs ciblant plusieurs marqueurs du système dopaminergique tels que les récepteurs pré et post-synaptiques, les transporteurs présynaptiques ou encore le précurseur de la dopamine, il est possible d'explorer de façon directe les différents aspects de la fonction dopaminergique et son implication dans le circuit de la récompense. Ainsi, des études de TEP menées chez l'Homme à l'aide du [<sup>11</sup>C]raclopride, un radioligand spécifique des récepteurs D2, ont montré que des stimuli plaisants tels que l'alcool (Boileau *et al*, 2003), les drogues (Bossong *et al*, 2015; Leyton *et al*, 2002; Volkow *et al*, 1999b), les gains monétaires (Jonasson *et al*, 2014; Zald *et al*, 2004) ou les jeux vidéo (Koepp *et al*, 1998) engendrent une libération de dopamine, essentiellement au niveau du striatum. Cette libération de dopamine prédit par ailleurs les effets subjectifs des drogues (euphorie et « high ») (Volkow *et al*, 1999a), renforçant l'idée d'un lien étroit avec le circuit de la récompense. En outre, par l'utilisation du [<sup>18</sup>F]fluorométatyrosine, un marqueur de la synthèse de dopamine, l'équipe de Roshan Cools a démontré que les différences interindividuelles dans l'apprentissage lié à la récompense reflètent des variations de capacité de synthèse de dopamine (Cools *et al*, 2009). Ainsi, ces travaux d'imagerie TEP ont fourni de précieux indices sur l'implication de la dopamine dans les différentes composantes fonctionnelles de la récompense.

- IRM fonctionnelle

En complément de l'imagerie TEP, l'IRMf présente la capacité de mesurer l'activité cérébrale avec une bonne résolution spatiale, et va permettre de définir plus précisément le circuit fonctionnel de la récompense chez l'Homme. De nombreuses études menées en IRMf ont rapporté une augmentation de l'activité du striatum, de l'amygdale ou du COF en réponse à des récompenses comme la boisson (Berns *et al*, 2001; O'Doherty *et al*, 2001b), les odeurs appétitives (Gottfried *et al*, 2002), les stimuli érotiques (Fonteille, 2011; Karama *et al*, 2002; Redoute *et al*, 2000), la musique (Blood and Zatorre, 2001; Menon and Levitin, 2005), l'humour (Azim *et al*, 2005; Mobbs *et al*, 2003), l'argent (Elliott *et al*, 2000; Knutson *et al*, 2001; Martin-Solch *et al*, 2001) et les interactions sociales (Izuma *et al*, 2008; Rilling *et al*, 2002), en comparaison à des stimuli neutres.

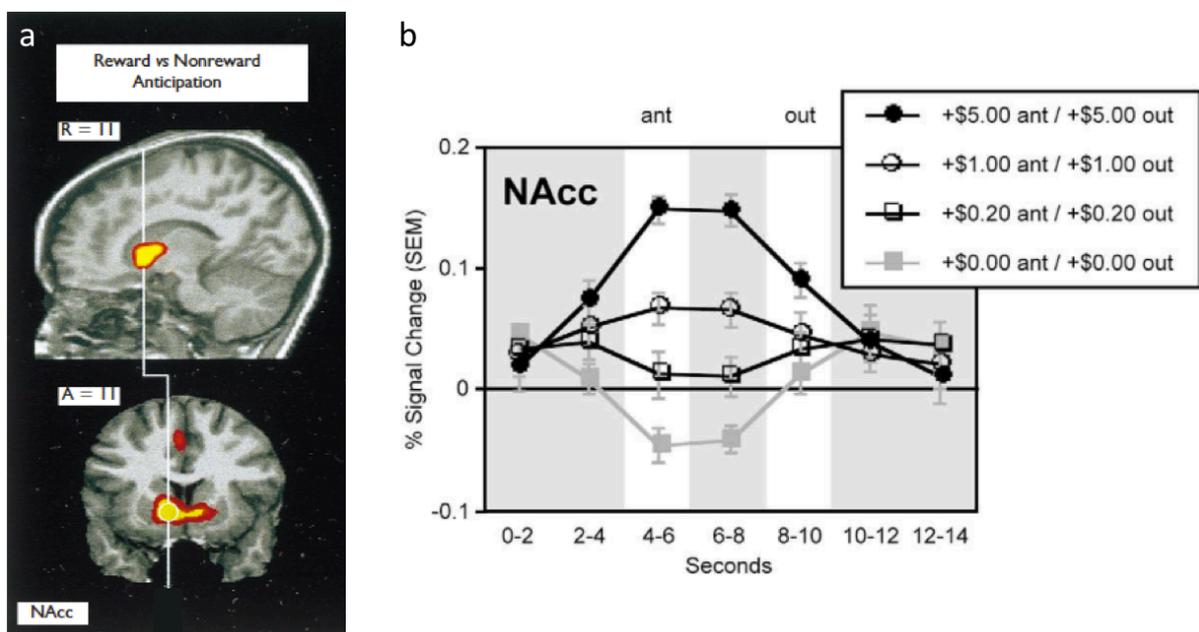
Grâce à l'utilisation de l'IRMf événementielle, de nombreuses d'études ont pu définir des protocoles distinguant une phase d'anticipation et une phase de réception des récompenses, comme la tâche MID (Monetary Incentive Delay task) (Figure 6).



**Figure 6 : Structure de la Monetary Incentive Delay task avec gain et perte d'argent.** Schéma représentant le déroulement d'un essai de la MID task. Un indice informe sur le gain ou la perte d'argent (aucune, petite ou grande). Puis, après une phase d'anticipation, la cible apparaît à l'écran, appelant une réponse motrice rapide. Le résultat de l'essai est ensuite affiché. Le score total accumulé est indiqué entre parenthèses. D'après Knutson et Greer, *Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. Phil. Trans. R. Soc. B. 363, 3771–3786 (2008).*

Parmi ces études, beaucoup ont mis en évidence le rôle du striatum ventral (du NAcc) dans la prédiction des récompenses et le codage de leur valeur attendue (Figure 7). En effet, le striatum

ventral montre une augmentation d'activité en réponse à des symboles prédictifs de gains monétaires (Knutson *et al*, 2003; Knutson *et al*, 2000), de goûts plaisants (O'Doherty *et al*, 2002) ou d'odeurs appétitives (Gottfried *et al*, 2002), qu'on ne retrouve pas face à des symboles annonçant à l'inverse des pertes monétaires ou des stimuli aversifs. Par ailleurs, cette activité anticipatoire est corrélée positivement à la magnitude attendue de la récompense (Figure 7) comme l'illustrent plusieurs études réalisées en IRMf utilisant des récompenses monétaires (Abler *et al*, 2005; Knutson *et al*, 2001; Yacubian *et al*, 2006) ou des récompenses sociales (Spreckelmeyer *et al*, 2009).



**Figure 7 : Réponse du striatum ventral durant une tâche de récompense monétaire (MID).**

a) Carte d'activation présentant le contraste entre l'anticipation d'une récompense et l'anticipation d'aucune récompense, permettant de visualiser la réponse spécifique du striatum ventral (NAcc) à l'anticipation d'une récompense. b) Evolution du signal moyen du NAcc pendant les différentes conditions de la tâche. Ce graphique illustre bien la sensibilité du NAcc à la magnitude de la récompense. Abréviations : SEM, erreur type ; Ant, phase d'anticipation ; Out, phase de réception de la récompense. Modifié à partir de Knutson *et al*, *NeuroReport Vol 12 No 17 4* (2001) et Knutson *et al*, *NeuroImage 18* (2003) 263–272.

Parallèlement, de nombreuses études semblent indiquer que le striatum ventral est également impliqué dans l'évaluation des récompenses reçues. Ces études ont rapporté des corrélations entre l'activité du striatum et la valeur ressentie de récompenses diverses telles que l'argent (Breiter *et*

*al*, 2001; Izuma *et al*, 2008), la musique (Blood *et al*, 2001), les visages attractifs (Aharon *et al*, 2001; Bray and O'Doherty, 2007; Smith *et al*, 2010), les stimuli érotiques visuels (Redoute *et al*, 2000) et les interactions sociales (Izuma *et al*, 2008). Dans l'ensemble, ces données semblent indiquer que le striatum ventral reflète à la fois la valeur attendue et la valeur ressentie des récompenses, la notion de valeur attendue correspondant à l'anticipation de la récompense et se rapportant au processus de motivation, et la valeur ressentie correspondant à la réception de la récompense et faisant plutôt référence au plaisir. Ce double rôle a souvent été interprété comme le support possible du calcul d'une erreur de prédiction, nécessitant une représentation conjointe de la valeur ressentie et de la valeur attendue de la récompense (McClure *et al*, 2004a; O'Doherty, 2004).

Comme le striatum ventral, le COF serait impliqué dans le codage de la valeur attendue et de la valeur ressentie des récompenses. En particulier, un certain nombre d'études corrobore les observations faites chez le singe concernant le rôle du COF médian dans la représentation de la valeur attendue d'une récompense. Par exemple, Rebecca Elliott et son équipe ont montré l'implication du COF médian dans le codage de la valeur relative de gains monétaires, prenant en compte le contexte dans lequel ces gains étaient délivrés, en opposition à un codage de la valeur absolue de la récompense (Elliott *et al*, 2008). D'autre part, de nombreuses données soulignent le rôle central du COF dans le codage de la valeur ressentie des récompenses. En effet, le COF répond à une large variété de stimuli plaisants, qu'ils soient gustatifs (de Araujo *et al*, 2003; Small *et al*, 2003), olfactifs (Anderson *et al*, 2003), auditifs (Blood *et al*, 1999), tactiles (Francis *et al*, 1999; Rolls *et al*, 2003) ou visuels (Aharon *et al*, 2001; O'Doherty *et al*, 2001a). Plusieurs études d'IRMf ont permis de confirmer que cette activité ne reflète pas seulement le codage des propriétés sensorielles de ces stimuli, mais bien leur valeur hédonique, en rapportant une corrélation entre l'activité du COF et les évaluations subjectives recueillies auprès des participants pour des récompenses de natures diverses (Blood *et al*, 2001; Grabenhorst *et al*, 2007; McClure *et al*,

2004b; O'Doherty *et al*, 2003; Plassmann *et al*, 2008; Rolls *et al*, 2003). Ce type de corrélation a également été rapporté dans le cas de gains monétaires croissants, bien que dans des régions correspondant plutôt au CPF ventral médian (Knutson *et al*, 2003; Smith *et al*, 2010; Weber *et al*, 2009). La raison de cette ségrégation anatomique apparente n'est pas encore élucidée (Haber *et al*, 2010; Porcelli and Delgado, 2009). Des études menées sur la satiété ont fourni un deuxième argument, en montrant que la dévalorisation de nourriture ou d'odeurs appétitives produit une diminution concomitante de l'activité du COF (Kringelbach *et al*, 2003; O'Doherty *et al*, 2000). Ces résultats démontrent que le COF n'est pas spécifiquement impliqué dans le codage des propriétés intrinsèques des récompenses et que son activité dépend du contexte dans lequel est délivrée la récompense. Par ailleurs, une modulation de l'activité du COF médian par les préférences sexuelles des individus, lors de l'observation des visages attractifs a été rapportée, montrant ainsi que cette région est également sensible aux composantes motivationnelles (Kranz and Ishai, 2006). En résumé, il apparaît qu'une région médiane, localisée entre le COF médian et le CPF ventral médian, serait impliquée dans la représentation de la valeur ressentie des récompenses, quelle que soit leur nature. Cela a été confirmé par une récente méta-analyse, montrant également une colocalisation de la représentation de la valeur attendue et de la valeur ressentie des récompenses (Peters and Buchel, 2010). Ce double rôle rappelle celui du striatum ventral mentionné plus haut, et l'hypothèse de supports anatomiques probables pour le codage d'erreur de prédiction.

Plusieurs études d'IRMf s'intéressant spécifiquement au mécanisme d'erreur de prédiction ont confirmé les résultats d'électrophysiologie obtenus chez le singe (Schultz, 2010). Ces études ont mis en évidence une activité spécifique aux erreurs de prédiction temporelles (Berns *et al*, 2001; McClure *et al*, 2003; Pagnoni *et al*, 2002) ou probabilistes (Valentin and O'Doherty, 2009) au niveau du mésencéphale, du striatum ventral et du COF. Une étude réalisée en IRMf haute résolution a même rapporté des signaux d'erreurs de prédiction de la récompense dans une zone

du mésencéphale cohérente avec la localisation des neurones dopaminergiques étudiés chez le singe (D'Ardenne *et al*, 2008). Cependant, il est important de souligner que le striatum ventral est de loin la structure cérébrale la plus souvent rapportée dans les études d'IRMf sur l'erreur de prédiction de récompenses (Glascher *et al*, 2010; Kim *et al*, 2006; Seymour *et al*, 2007).

Bien que l'IRMf constitue un outil précieux et indispensable à la description d'un circuit de la récompense chez l'Homme, elle ne permet pas, en elle-même, de confirmer le rôle de la dopamine dans le fonctionnement de ces réseaux fonctionnels de neurones. Des études combinant IRMf et manipulations pharmacologiques ont donc rapidement fait leur apparition, définissant ainsi une nouvelle méthodologie pour l'étude du système de récompense, l'IRM pharmacologique. La première étude ayant allié l'utilisation de l'IRMf et de produits pharmacologiques stimulant la libération de dopamine chez l'Homme a été menée chez des sujets dépendants à la cocaïne. Dans cette étude, Breiter et ses collègues rapportent que l'injection de cocaïne, bloquant la recapture de dopamine via les transporteurs présynaptiques, augmente le signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependant signal) dans plusieurs régions méso-limbiques, dont l'ATV, le NAcc et le CPF médian (Breiter *et al*, 1997). Quelques années plus tard, une seconde équipe observe un pattern d'activation méso-limbique similaire suite à l'injection d'amphétamines chez des sujets sains, incluant le NAcc et le CPF médian (Vollm *et al*, 2004).

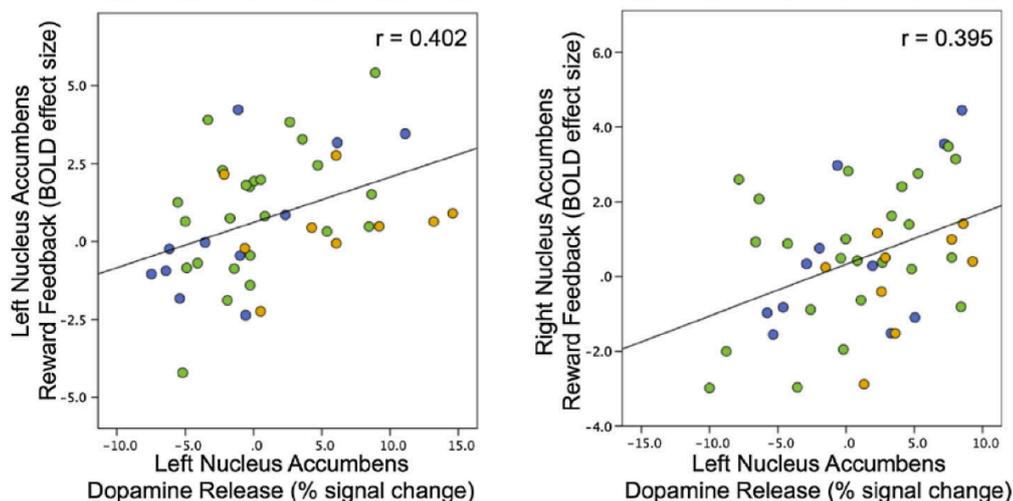
D'importantes études menées en IRM pharmacologique chez le rat ont pu démontrer que l'augmentation du signal BOLD dans le NAcc peut être attribuée à l'activation des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (pour revue (Knutson and Gibbs, 2007)), validant ainsi l'hypothèse d'une conservation du fonctionnement du circuit de la récompense décrit initialement chez l'animal. De même, plusieurs travaux menés chez l'Homme ont confirmé que les activations du NAcc liées à la récompense et observées en IRMf peuvent être modulées par des agents dopaminergiques stimulant ou inhibant la fonction dopaminergique (Abler *et al*, 2007; Frank *et al*, 2016; Funayama *et al*, 2014; McCabe *et al*, 2011; Oei *et al*, 2012).

Par ailleurs, la génétique a été associée à l'IRMf pour l'étude du circuit de la récompense et de l'implication de la dopamine dans ce système. En effet, la considération des polymorphismes génétiques de marqueurs de la fonction dopaminergique apporte un nouveau faisceau de preuves, certes plus indirectes, montrant l'influence majeure de la dopamine sur le fonctionnement du circuit de la récompense chez l'Homme. Ainsi, certaines études ont révélé que l'allèle A1 du gène codant pour les récepteurs D2, qui est lié à une densité plus faible de récepteurs, est également associé à une plus grande sensibilité à la récompense, attestée par des activations plus importantes du circuit de la récompense (Cohen *et al*, 2007; Kirsch *et al*, 2006). D'autres se sont intéressés au gène de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), dont la fonction est de dégrader la dopamine dans la synapse (Annexe 1 : Le système dopaminergique). Jean-Claude Dreher et ses collègues ont montré que l'allèle met/met du gène codant pour la COMT, lié à une diminution de l'activité enzymatique, était associé à des activations plus importantes du striatum ventral, du CPF et du COF lors de l'anticipation et la réception d'une récompense (Dreher *et al*, 2009). Cette étude rapporte également un effet du polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la dopamine (DAT1), dont l'allèle à 9 répétitions (9R) est associé à une expression plus élevée de la protéine du DAT (Faraone *et al*, 2014). Les porteurs de l'allèle 9R présentent une plus grande activité BOLD dans le noyau caudé et le striatum ventral lors de l'anticipation d'une récompense, et dans le CPF et le mésencéphale au moment de la réception de la récompense (Dreher *et al*, 2009). Dans un contexte de privation de sommeil, les porteurs de l'allèle 9R du gène DAT1 présentent une réactivité striatale à la récompense accrue par rapport aux porteurs homozygotes de l'allèle 10R (Greer *et al*, 2016).

- TEP & IRMf : premières études

Pour l'étude du circuit de la récompense, la complémentarité de l'imagerie moléculaire et de l'imagerie fonctionnelle s'est finalement illustrée par l'utilisation conjointe de la TEP et de l'IRMf, permettant d'évaluer directement l'activité cérébrale et la fonction dopaminergique. La

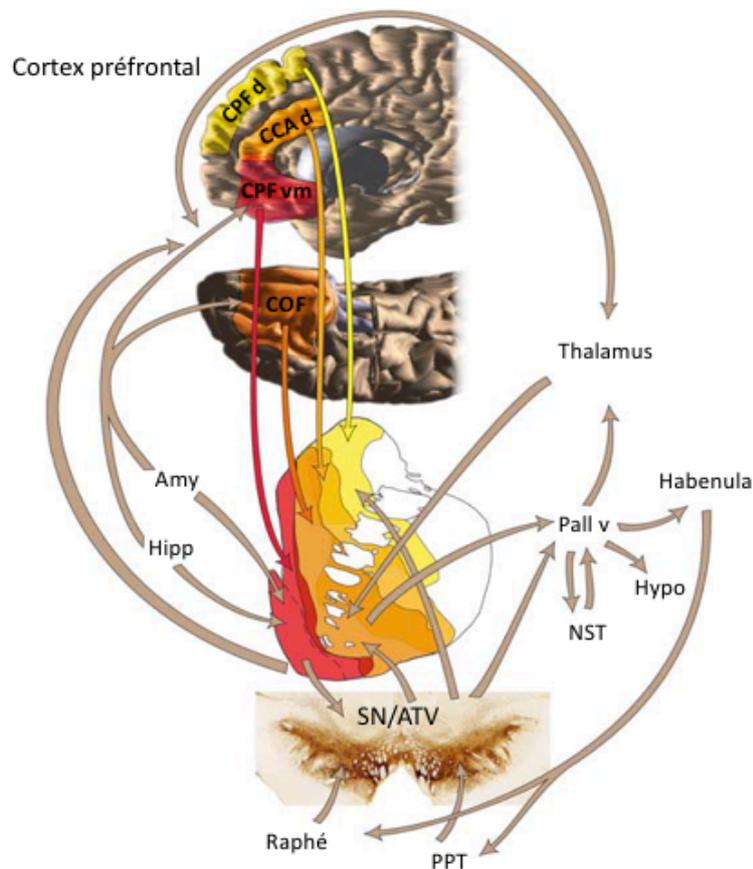
première étude à avoir allié imagerie TEP et IRMf dans ce contexte est celle de Björn Schott, qui a consisté en deux examens d'imagerie distincts, tous deux accompagnés d'une tâche de récompense. Cette étude rapporte une corrélation positive entre le déplacement du [<sup>11</sup>C]raclopride mesuré en condition de récompense au sein du NAcc, et l'activité du mésencéphale et du NAcc lors de l'anticipation d'une récompense (Schott *et al*, 2008). Ces résultats sont les premiers, chez l'Homme, à rapporter une relation directe entre l'activité cérébrale et la transmission dopaminergique dans un contexte de récompense. Une deuxième étude confirme ces observations, montrant une corrélation similaire entre le signal BOLD mesuré dans le NAcc durant l'anticipation d'une récompense, et la libération de dopamine au sein de cette même région, induite par injection d'amphétamine et mesurée par le déplacement du [<sup>11</sup>C]raclopride (Buckholtz *et al*, 2010a). Plus récemment, Barbara Weiland et ses collègues ont publié deux études montrant à nouveau des corrélations entre la libération de dopamine mesurée en TEP avec le [<sup>11</sup>C]raclopride, et les activations cérébrales de régions du circuit de la récompense (Figure 8).



**Figure 8 : Graphique de dispersion des réponses du NAcc à la récompense, mesurées en TEP et en IRMf.** Corrélations entre le signal BOLD enregistré pendant la réception d'une récompense au sein des NAcc gauche et droit et la libération de dopamine du NAcc gauche. Les couleurs de points désignent les sous-groupes de sujets sains étudiés : bleu, personnes sans antécédent familial d'alcoolisme ; vert, personnes avec antécédent familial d'alcoolisme mais présentant un faible risque d'addiction ; jaune, personnes avec antécédent familial d'alcoolisme étant à risque d'addiction. D'après Weiland *et al*, *Addiction Biology* 22(2):502-512 (2017).

Ils rapportent des relations entre la libération de dopamine liée à la récompense dans le NAcc et la réponse BOLD de régions corticales pendant l'anticipation d'une récompense, dont le CPF médian et le cortex frontal supérieur (Weiland *et al*, 2014), et la réponse BOLD du NAcc lors de la réception de la récompense (Weiland *et al*, 2017).

Ensemble, les études menées chez l'animal et chez l'Homme depuis plus d'un demi-siècle ont permis de définir un ensemble de régions cérébrales partageant de nombreuses connexions entre elles et ayant pour particularité d'être impliquées dans le système de récompense. Bien que l'organisation de ces connexions apparaît encore complexe et n'est pas encore entièrement élucidée, des modèles représentant le fonctionnement du circuit de la récompense ont été élaborés à partir des données recueillies chez l'animal et chez l'Homme (Haber *et al*, 2010). Ainsi, le cortex cingulaire antérieur, le CPF orbital, le striatum ventral, le pallidum ventral et les neurones dopaminergiques du mésencéphale constituent les structures clés de ce réseau. De plus, d'autres structures, telles que le CPF dorsal, l'amygdale, l'hippocampe et le thalamus représentent des éléments importants de la régulation du circuit de la récompense. La complexité de ce circuit illustre bien l'importance de la récompense dans l'élaboration de comportements adaptés à l'environnement et la survie des individus, les voies constituant ce circuit étant à l'interface avec des réseaux cognitifs et moteurs (Figure 9).



**Figure 9 : Illustration schématique des structures et des voies du circuit de la récompense.**

Flèche rouge, entrées du CPFvm; Flèche orange foncé, entrées du COF; Flèche orange clair, entrées du CCA d; Flèche jaune, entrées du CPFd; Autres flèches marrons, autres connexions importantes du circuit de la récompense. Au centre est représenté le striatum, avec les noyaux caudé et putamen et le noyau Accumbens (striatum ventral) délimité en pointillés. Les couleurs du striatum correspondent aux connexions avec le cortex frontal. Amy, amygdale; CCA d, Cortex Cingulaire Antérieur dorsal ; CPFd, Cortex Préfrontal dorsal; Hipp, hippocampe; hypo, hypothalamus; COF, Cortex Orbitofrontal; PPT, noyau pPedunculoPonTine; SN, Substance Noire; NST, Noyau Sous-Thalamique; Thal, thalamus; Pall v, pallidum ventral; ATV, Aire Tegmentale Ventrale; CPFvm, Cortex Préfrontal ventral médian. Modifié à partir de Haber et Knutson, *The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging*. *Neuropsychopharmacology REVIEWS* 35, 4–26 (2010).

## **2. Imagerie de la dopamine et du circuit de la récompense en psychiatrie**

Des études menées chez l'animal puis chez l'Homme ont démontré l'implication du système dopaminergique dans le circuit de la récompense, et des dysfonctions de ces deux systèmes dans plusieurs pathologies psychiatriques majeures, dont la schizophrénie, les dépendances aux drogues, et les troubles de l'humeur (Chau *et al*, 2004). Devant cette abondante littérature, nous avons choisi de nous intéresser ici à la mise en évidence d'anomalies du système dopaminergique et du circuit de la récompense dans ces pathologies psychiatriques, avec un intérêt particulier pour les études de neuro-imagerie. Par leur complémentarité, les méthodes d'imagerie permettent de visualiser la structure du cerveau et son fonctionnement, ainsi que les substrats neurochimiques associés. Ainsi, les techniques d'imagerie cérébrale ont l'avantage de permettre l'étude des liens entre les pathologies et leurs substrats neuro-anatomiques de manière non invasive, et pourraient devenir des outils importants pour le traitement des maladies psychiatriques, en prédisant les réponses des patients à tel ou tel médicament.

### **2.1. Schizophrénie**

#### **2.1.1. Hypothèses dopaminergiques de la schizophrénie**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la schizophrénie se caractérise par des distorsions de la pensée, des perceptions, des émotions, du langage, du sentiment de soi et du comportement. La schizophrénie se caractérise ainsi par une symptomatologie hétérogène, que l'on regroupe en deux principaux types de symptômes : les symptômes négatifs et les symptômes positifs (van Os and Kapur, 2009). Les symptômes positifs (ou excédentaires) sont ceux qui s'ajoutent à l'expérience de la réalité et aux comportements habituels, tels que les hallucinations et les délires. Les symptômes négatifs (ou déficitaires) reflètent le déclin des fonctions cognitives

normales et se traduisent par une altération des fonctions cognitives complexes comme la mémoire, l'attention et le langage, mais aussi du fonctionnement social ou émotionnel avec une altération des affects et de la motivation ou encore une absence de plaisir (anhédonie).

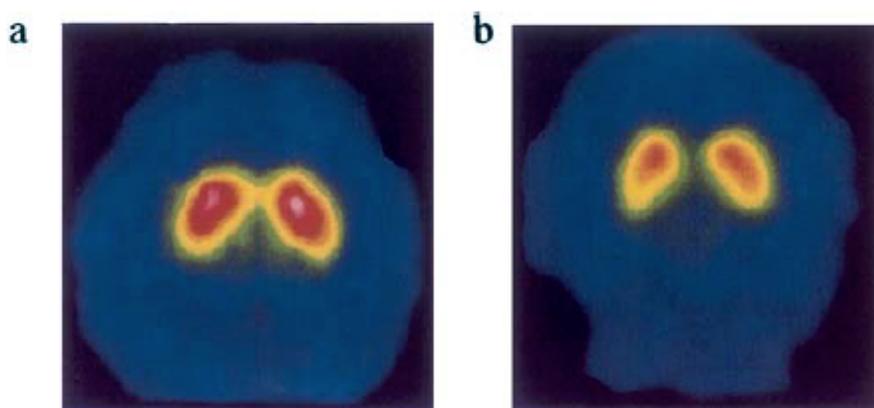
Suite à la découverte des neuroleptiques et les travaux d'Arvid Carlsson sur la dopamine, la théorie dopaminergique de la schizophrénie a été formulée en 1966 par Jacques van Rossum, qui propose que les délires et les hallucinations schizophréniques sont la traduction d'une hyperactivité du système dopaminergique (van Rossum, 1966). Dans les années 1970s, cette hypothèse est soutenue par les travaux de Philip Seeman menés sur le striatum de rat, confirmant que les récepteurs cérébraux de la dopamine sont bien la cible des neuroleptiques et que l'effet de ces derniers est proportionnel à leur fixation au niveau des récepteurs dopaminergiques (Seeman *et al*, 1975). Dans les années 1990s, les théories dopaminergiques se complexifient pour voir émerger l'hypothèse selon laquelle il pourrait exister à la fois une hyperactivité dopaminergique méso-limbique sous-corticale responsable des signes positifs de la maladie (délire, hallucinations), et un déficit de transmission dopaminergique au niveau de la voie méso-corticale, en lien avec les symptômes négatifs de la maladie (Davis *et al*, 1991). Il apparaît alors que l'implication de la dopamine dans la schizophrénie est complexe, puisque certaines zones semblent présenter un état hyper-dopaminergique, au contraire d'autres zones, caractérisées par une hypo-fonction dopaminergique. Certains auteurs ont alors proposé que l'hyper-dopaminergie sous-corticale résulte d'une diminution de l'activité dopaminergique inhibitrice du CPF (Davis *et al*, 1991). Rétrospectivement, cette théorie a été nommée « l'hypothèse dopaminergique révisée ». Enfin, une troisième version de cette hypothèse, formulée par Oliver Howes et Shitij Kapur, intègre l'influence de multiples facteurs de risque environnementaux et génétiques à la physiopathologie de la schizophrénie et propose que ceux-ci interagissent pour aboutir à l'hyper-dopaminergie présynaptique striatale, et ainsi, aux symptômes psychotiques comme les hallucinations et les délires (Howes and Kapur, 2009).

### 2.1.2. Apport de l'imagerie moléculaire du système dopaminergique

Un grand nombre d'études de neuro-imagerie moléculaire menées chez des patients schizophrènes vont dans le sens des travaux d'Arvid Carlsson et Philip Seeman (Brunelin *et al*, 2013). En effet, l'hyperactivité dopaminergique présynaptique au niveau du striatum est parmi les résultats les plus répandus des études d'imagerie TEP de la schizophrénie. Cette constatation est basée sur la mise en évidence répétée d'une augmentation de la capacité de synthèse de dopamine dans le striatum, confirmée par deux méta-analyses regroupant des études utilisant la L-DOPA radiomarquée (Fusar-Poli and Meyer-Lindenberg, 2013b; Howes *et al*, 2012). Ces résultats sont cohérents avec les hypothèses dopaminergiques de la schizophrénie, qui postulent que l'hyperactivité dopaminergique sous-corticale peut expliquer les symptômes positifs de la maladie (Davis *et al*, 1991). Des augmentations de la concentration synaptique et de la libération de dopamine ont également été rapportées en utilisant l'imagerie des récepteurs D2 (Lyon *et al*, 2011), offrant ainsi d'autres preuves d'une hyperactivité dopaminergique du striatum dans la schizophrénie. Ce type d'anomalies a également été observé en SPECT chez des patients présentant un premier épisode psychotique et étant vierges de tout traitement antipsychotique, permettant ainsi d'exclure l'implication des traitements dans ces résultats (Schmitt *et al*, 2008).

En revanche, les études portant sur le DAT, une composante présynaptique essentielle de la fonction dopaminergique, apparaissent moins cohérentes. En effet, certains travaux sont en faveur d'une augmentation de la disponibilité du DAT chez les patients schizophrènes, alors que d'autres montrent au contraire une diminution ou aucune altération du transporteur. En accord avec l'hypothèse d'une hyper-dopaminergie sous corticale, une étude menée en TEP avec le [<sup>11</sup>C]PE2I révèle une augmentation de la disponibilité du DAT au sein du thalamus chez les patients schizophrènes chroniques et non-chroniques, qui s'avère être corrélée à la sévérité des symptômes de la maladie évaluée par la Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (Arakawa *et al*, 2009). De même, il a été observé en SPECT qu'en comparaison avec les témoins, la disponibilité

du DAT dans le striatum est considérablement plus élevée chez les patients schizophrènes chroniques (Sjoholm *et al*, 2004) (Figure 10), et dans un sous-groupe de patients présentant des symptômes positifs prédominants (Schmitt *et al*, 2008).



**Figure 10 : Images de SPECT montrant la liaison du 123I-β-CIT dans le striatum de patients schizophrènes (a) et des sujets contrôles (b).** Ces images illustrent une augmentation de la disponibilité du DAT chez les patients schizophrènes. D'après Sjoholm *et al*. *123I-b-CIT SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. Psychopharmacology (2004) 173:27–31*

Au contraire, une étude en TEP a montré une diminution significative de la disponibilité du DAT striatal chez des patients chroniques sous traitement (Laakso *et al*, 2001), en accord avec les observations faites en post-mortem au niveau du striatum chez des patients traités (Dean and Hussain, 2001) et au niveau de l'amygdale chez des patients schizophrènes non traités (Markota *et al*, 2014). Par ailleurs, deux études menées en SPECT n'ont détecté aucune différence entre les mesures des témoins et des patients schizophrènes (Schmitt *et al*, 2006; Yang *et al*, 2004). Malgré l'absence de différence entre les mesures du DAT des patients et des témoins dans cette dernière étude, une corrélation négative entre la disponibilité du DAT dans le striatum et l'intensité des symptômes négatifs des patients a été mise en évidence (Schmitt *et al*, 2006). Enfin, une méta-analyse regroupant treize études de TEP et de SPECT conclut à une absence d'anomalie du DAT chez les patients schizophrènes chroniques ou ayant un premier épisode psychotique (Fusar-Poli

and Meyer-Lindenberg, 2013a). Dans l'ensemble, ces résultats montrent ainsi de nombreuses incohérences, qui peuvent être expliquées par l'hétérogénéité des patients en âge ou dans la durée de la maladie, la différence de traitements et leur durée, le type de radiotracteur utilisé ([<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1, [<sup>18</sup>F]CFT, [<sup>123</sup>I] FP-CIT ou [<sup>11</sup>C]PE2I) et les différentes méthodes de quantification appliquées. En résumé, le DAT semble participer à la physiopathologie de la schizophrénie, des associations entre sa disponibilité et la sévérité des symptômes ayant été mises en évidence. Cependant, on ignore si l'altération du DAT peut constituer une perturbation initiale du système dopaminergique induisant, via son rôle de régulateur de la transmission dopaminergique, les perturbations de la fonction dopaminergique observées chez les patients. L'altération du DAT pourrait également résulter de mécanismes d'adaptation fonctionnelle faisant suite à une dysfonction du système dopaminergique initiale. Ainsi, les mécanismes de dérégulation du système dopaminergique pouvant expliquer l'implication du DAT dans la schizophrénie restent à définir.

### 2.1.3. Dysfonction du circuit de la récompense

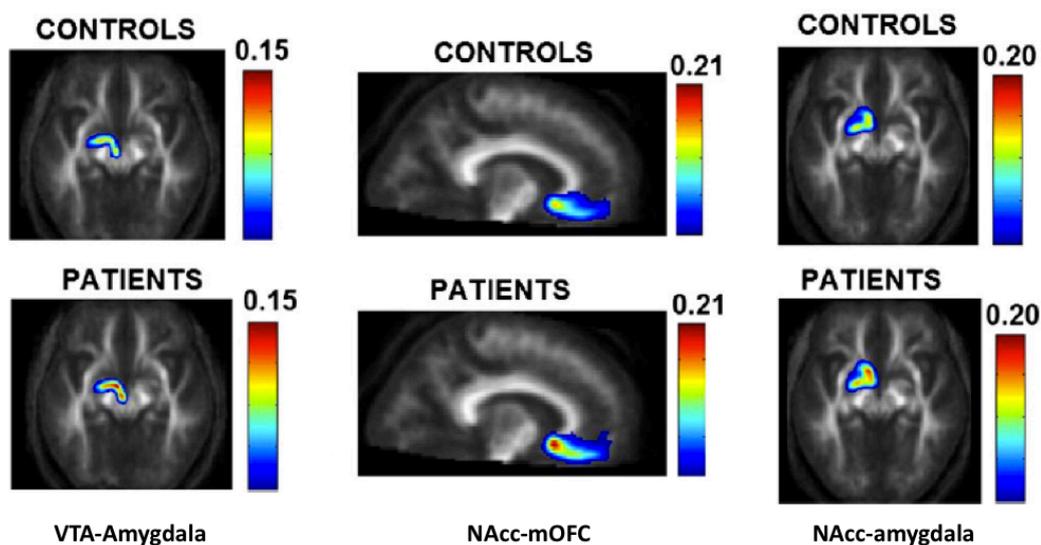
Alan Green et ses collaborateurs ont proposé, sur la base d'études menées chez l'animal, que les patients atteints de schizophrénie présentent des réponses anormales aux récompenses, médiées par la dopamine (Green *et al*, 1999). Une transmission altérée des voies dopaminergiques méso-cortico-limbiques devrait en effet avoir un rôle dans la dysfonction du circuit de récompense. De plus, il existe une forte comorbidité entre la schizophrénie et la consommation chronique de drogues (Batel, 2000) qui pourraient améliorer de façon transitoire le dysfonctionnement du circuit de récompense et augmenter ainsi brièvement la capacité des patients à ressentir des sensations normales de plaisir et de satisfaction (Green *et al*, 1999). En effet, il a été observé que des patients schizophrènes n'étant pas sous traitement antipsychotique évaluent une odeur agréable comme beaucoup moins agréable que les sujets témoins, alors qu'aucune différence n'est observée dans l'évaluation d'une odeur désagréable. Chez les patients, les mesures du débit sanguin cérébral en

TEP à l'eau marquée ont révélé que les évaluations subjectives des stimuli olfactifs étaient associées à une moindre capacité d'activations des régions limbiques et para-limbiques (dont l'insula, le NAcc, le gyrus para-hippocampique) et à des activations excessives des régions préfrontales en comparaison avec les sujets témoins (Crespo-Facorro *et al*, 2001).

La troisième version de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie proposée par Oliver Howes et Shitij Kapur (Howes *et al*, 2009) suggère que les symptômes résultent d'une libération irrégulière de dopamine (augmentée ou réduite) pouvant aboutir à une « attribution aberrante de la saillance » à des stimuli non pertinents (c'est à dire l'attribution anormale des ressources attentionnelles vers un stimulus), entraînant des symptômes positifs. En d'autres termes, il s'agirait d'une augmentation de la probabilité qu'un stimulus non pertinent soit remarqué par le patient et d'une diminution des capacités attentionnelles dirigées vers les stimuli pertinents. Dans cette idée, un manque de réponse adaptée face à des indices de récompense pertinents pourrait entraîner des symptômes négatifs tels que la perte de motivation et l'anhédonie. Plusieurs études menées en IRMf suggèrent en effet que les mécanismes d'attribution de la saillance utilisés pour optimiser l'allocation des ressources attentionnelles sont perturbés dans la schizophrénie et que ces déficits sont partiellement médiés par l'altération de la fonction dopaminergique du striatum (Whitton *et al*, 2015). Des altérations des réponses du striatum et du cortex cingulaire antérieur (CCA) liées à la récompense chez les patients schizophrènes ont également été montrées, ainsi qu'une corrélation entre l'activité du CCA et les scores d'anhédonie sociale et d'amotivation (Park *et al*, 2015). Une autre étude a démontré que le traitement antipsychotique rétablit la réponse du striatum ventral (comprenant le NAcc) en IRMf durant l'anticipation d'une récompense chez les patients schizophrènes, montrant ainsi un lien indirect entre fonction dopaminergique et altération du fonctionnement du circuit de la récompense (Nielsen *et al*, 2012). Une étude d'IRM pharmacologique confirme d'autre part l'implication de la neurotransmission dopaminergique

dans l'attribution de la saillance pour les stimuli prédictifs d'une récompense, qui est altérée dans la schizophrénie (da Silva Alves *et al*, 2013).

Par ailleurs, des études de neuro-imagerie structurale ont montré que les patients atteints de schizophrénie présentent des volumes anormaux du cortex frontal orbitaire et médian, du gyrus cingulaire antérieur, du NAcc, du noyau caudé et de l'amygdale, des régions importantes du circuit de la récompense (Lauer *et al*, 2001; Shenton *et al*, 2001). En imagerie de diffusion (DTI), il a été montré que les patients atteints de schizophrénie présentent des altérations de la connectivité structurale au sein du système de la récompense (Figure 11), associant l'ATV, l'amygdale, le NAcc, le COF médian et le CPF dorso-latéral, qui sont corrélées aux symptômes positifs et négatifs de la maladie (Bracht *et al*, 2014).



**Figure 11 : Altérations de l'intégrité de la matière blanche au sein du système de récompense chez des patients schizophrènes.** Ces cartes montrent les valeurs d'indices de probabilité d'appartenance à un faisceau d'intérêt, pour trois faisceaux du circuit de la récompense. L'augmentation des valeurs chez les patients suggère une réduction du volume de ces faisceaux de matière blanche dans la schizophrénie. VTA, Aire Tegmentale Ventrale ; NAcc, noyau accumbens ; mOFC, cortex orbitofrontal médian. *Modifié à partir de Bracht et al., White matter pathway organization of the reward system is related to positive and negative symptoms in schizophrenia, Schizophrenia Research, 153 136–142 (2014).*

Une deuxième étude a rapporté une diminution de l'intégrité microstructurale du faisceau de matière blanche associant le NAcc et le CPF dorso-latéral chez les patients schizophrènes et leurs proches non atteints, en comparaison aux sujets sains (de Leeuw *et al*, 2015).

## 2.2. Addictions

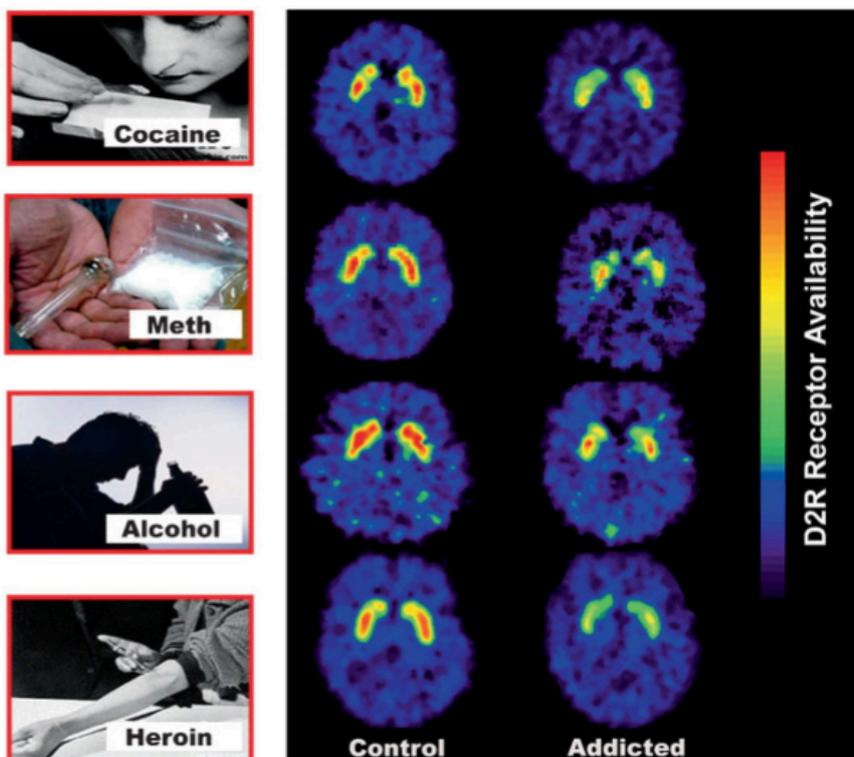
### 2.2.1. Système dopaminergique et addiction

Comme nous l'avons vu précédemment (section I.2.b), des expériences menées chez l'animal ont permis de montrer une activation du système dopaminergique en réponse à des récompenses comme la nourriture, le sexe, et les drogues (Berridge *et al*, 1998; Schultz, 2007). Ce mode d'action serait relativement identique pour tous les types de récompenses, à la différence près que cette libération serait plus massive et efficace dans le cas des drogues en raison de leur action directe au niveau cérébral (Goodman, 2008). Ces recherches ont clairement placé la dopamine comme le neurotransmetteur central dans l'addiction aux stimulants (Wise and Bozarth, 1987) et ont suggéré qu'elle avait des rôles dans la récompense, la motivation et le comportement incitatif (Robinson and Berridge, 1993). Une avancée conceptuelle majeure dans la théorie dopaminergique de l'addiction est venue des travaux de Gaetano Di Chiara, qui a fait l'observation chez le rat d'une libération massive de dopamine dans le NAcc suite à l'administration de plusieurs drogues addictives, stimulantes et non stimulantes (opiacés, éthanol, nicotine, amphétamine, et cocaïne), qui n'était pas observée en réponse à l'administration de composés non addictifs, comme l'imipramine (antidépresseur) ou l'atropine, ou de produits aversifs (Di Chiara and Imperato, 1988). De ces résultats va émerger une théorie générale de l'addiction, qui propose que les substances addictives produisent une libération de dopamine dans le NAcc, alors que les drogues psychoactives non addictives ne le font pas.

## 2.2.2. Apport de l'imagerie moléculaire du système dopaminergique

Une des premières observations importantes des études d'imagerie SPECT et TEP menées chez l'Homme vient des travaux montrant que la libération de dopamine suite à l'administration d'amphétamines ou de méthylphénidate est liée à a sensation d'euphorie qu'elle provoque (Drevets *et al*, 2001; Laruelle *et al*, 1995; Volkow *et al*, 1999b).

Une succession d'autres études de TEP a suivi, montrant que l'alcool (Boileau *et al*, 2003; Urban *et al*, 2010), le tabac (Barrett *et al*, 2004; Brody *et al*, 2004) et le cannabis (Bossong *et al*, 2015) augmentent la libération de dopamine dans le striatum chez des volontaires sains et des consommateurs de drogues non addicts, soutenant ainsi la théorie dopaminergique de l'addiction (Nutt *et al*, 2015). Par ailleurs, l'imagerie TEP des récepteurs D2 a également permis de mettre en évidence une diminution de la disponibilité de ces récepteurs chez les sujets dépendants aux drogues, dont la cocaïne, l'alcool, l'héroïne et les méthamphétamines (Figure 12), qui serait représentative des mécanismes de neuro-adaptation répondant à l'exposition répétée aux drogues (Volkow *et al*, 2010).



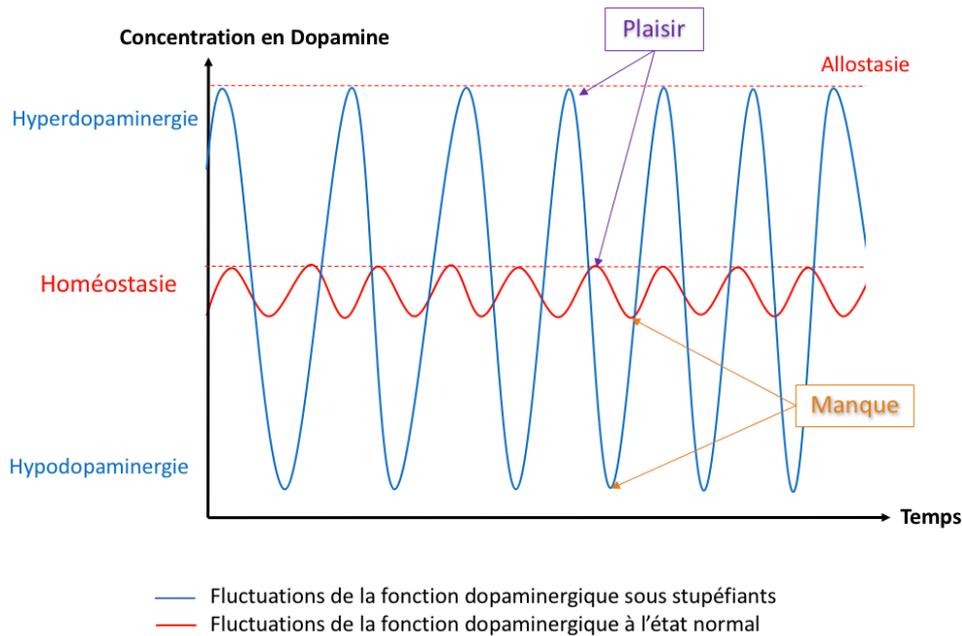
**Figure 12: Disponibilité des récepteurs D2 du striatum évaluée en TEP chez des sujets sains et des sujets dépendants.**

Images acquises en TEP avec le [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride, un radiomarqueur des récepteurs dopaminergiques D2, au niveau du striatum chez des sujets sains et chez des sujets dépendants à différentes drogues.

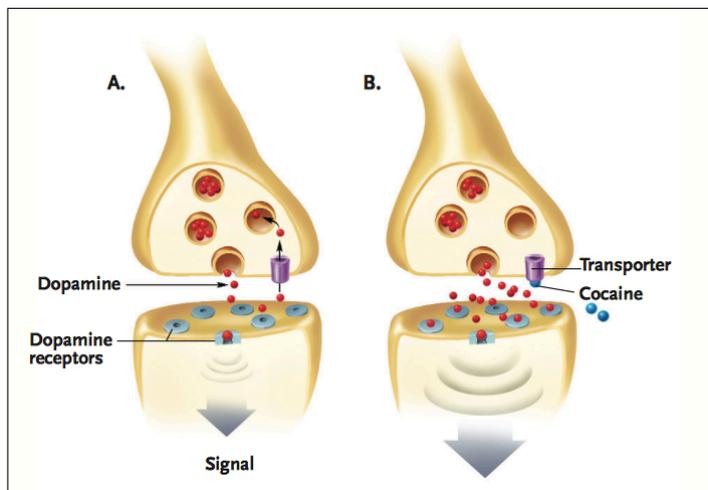
*D'après Volkow et al, Addiction: Decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. Bioessays; 32(9): 748–755 (2010).*

De même, les personnes dépendantes aux drogues montrent une diminution de la libération de dopamine striatale induite par la drogue elle-même ou un stimulant. La première étude à avoir rapporté ce phénomène concerne des personnes dépendantes à la cocaïne, ayant reçu une dose de méthylphénidate ou d'amphétamine (Martinez *et al*, 2007; Volkow *et al*, 1997b). Une diminution de la libération de dopamine a aussi été démontrée dans l'addiction aux opiacés grâce à l'imagerie TEP au [<sup>11</sup>C]raclopride après injection de méthylphénidate (Martinez *et al*, 2012) et dans l'addiction à l'alcool après injection d'amphétamine (Martinez *et al*, 2005; Volkow *et al*, 2007). Cet état hypo-dopaminergique pourrait expliquer la diminution de la sensibilité à la récompense des individus dépendants aux drogues, et la consommation répétée des substances dans le but de compenser temporairement ce déficit. Ainsi, les personnes dépendantes ne se placeraient plus dans un état d'homéostasie dopaminergique, correspondant aux fluctuations normales de la fonction dopaminergique, mais présenteraient des variations anormales des niveaux de dopamine, caractérisées par des états de manque ou d'euphorie (Figure 13). Cela dit, aucun émoussement de la libération de dopamine liée à l'injection d'amphétamine n'a été trouvé dans l'addiction au cannabis (Abi-Dargham, 2004; Ghazzaoui and Abi-Dargham, 2014; Urban *et al*, 2012), qui semble impliquer un mécanisme différent.

Concernant l'imagerie du DAT, elle a d'abord permis de visualiser l'occupation du DAT par la cocaïne marquée ([<sup>11</sup>C]Cocaïne), et de montrer une association entre le pourcentage d'occupation du DAT et la sensation d'euphorie produite par l'administration de la drogue (Fowler *et al*, 2001; Volkow *et al*, 1997a), confirmant ainsi le mode d'action pharmacologique de la cocaïne dans le cerveau (Figure 14).



**Figure 13 : Schéma représentant l'état homéostatique et allostatique de la fonction dopaminergique en condition normale et pathologique.** Les fluctuations dopaminergiques correspondant à un état d'équilibre homéostatique sont représentées en rouge. Les variations anormales liées à la consommation de drogues sont représentées en bleu.



**Figure 14 : Mode d'action de la cocaïne.** Cette illustration, basée sur des études de TEP, montre le blocage du transporteur de la dopamine par la cocaïne, empêchant la recapture de la dopamine synaptique. Ainsi, la dopamine s'accumule dans l'espace synaptique, stimulant les récepteurs post-synaptiques et provoquant une réponse intense du neurone post-synaptique. *D'après Fowler et al, Imaging the addicted human brain. Science & Practice Perspective, 3(2):4-16 (2007).*

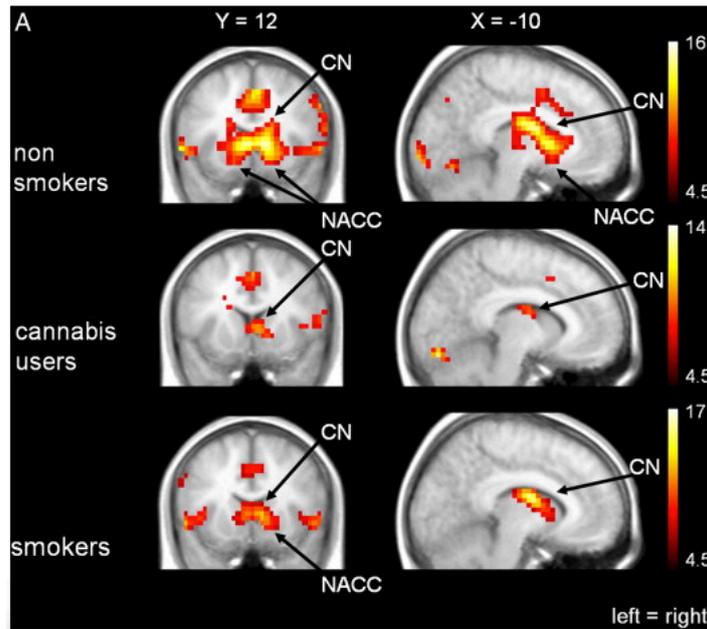
Deux études de SPECT ont ensuite montré une élévation du niveau de DAT disponible au niveau du striatum chez des sujets dépendants à la cocaïne, en comparaison à un groupe de sujets sains (Crits-Christoph *et al*, 2008; Malison *et al*, 1998). Une de ces études montre par ailleurs que la disponibilité du DAT était corrélée négativement au délai entre l'examen d'imagerie et la dernière

consommation de cocaïne des sujets, montrant ainsi une tendance à la normalisation des niveaux de DAT avec le temps (Crits-Christoph *et al*, 2008). D'autres études suggèrent que le DAT est également touché par plusieurs autres dépendances. Toujours évaluée en SPECT, la disponibilité du DAT dans le striatum de patients dépendants à l'alcool apparaît significativement plus faible que celle des sujets témoins, et est associée à la durée de la dépendance (Yen *et al*, 2015). Une diminution de la disponibilité du DAT a également été rapportée chez les consommateurs chroniques de méthamphétamine au niveau du COF et du CPF. Cette diminution apparaît, ici encore, être corrélée à la durée de consommation de la drogue (Sekine *et al*, 2003). Chez des sujets consommateurs chroniques de tabac et de cannabis, Claire Leroy montre également une diminution de la disponibilité du DAT, évaluée en PET à l'aide du [<sup>11</sup>C]PE2I, au sein de plusieurs régions limbiques, en comparaison à des sujets contrôles (Leroy *et al*, 2012). Par ailleurs, il a été montré chez l'animal que les drogues ciblant spécifiquement le DAT, comme la cocaïne, la méthamphétamine et l'amphétamine, agissent sur sa régulation. Ainsi, en tant que substrats du DAT, la méthamphétamine et l'amphétamine réduisent son expression membranaire, alors qu'un inhibiteur du DAT comme la cocaïne augmente son expression (Schmitt and Reith, 2010). Ainsi, il apparaît que l'imagerie du DAT a permis de mettre en évidence des dérégulations du système dopaminergiques dans plusieurs types d'addiction, résultant d'une action pharmacologique directe des drogues ou d'un mécanisme secondaire de neuro-adaptation.

### 2.2.3. Dysfonction du circuit de la récompense

Plusieurs auteurs ont proposé que les dysfonctions du circuit de la récompense est au centre de la physiopathologie des troubles addictifs (Blum *et al*, 2017; Green *et al*, 1999; Volkow *et al*, 2003). Par exemple, Nora Volkow et ses collaborateurs proposent que la valeur attribuée à la récompense liée aux substances addictives et leurs indices associés est augmentée alors que celle donnée aux autres récompenses est diminuée chez les patients souffrant de toxicomanie (Volkow *et al*, 2003). Cela s'expliquerait par l'apprentissage conditionné et l'élévation des seuils de récompense induits

par le niveau important de stimulation du circuit de la récompense induit par ces substances. Ainsi, de nombreuses études d'imagerie ont évalué l'effet des drogues addictives sur le circuit de la récompense. Nous avons vu précédemment que des études de TEP et de SPECT ont démontré que les drogues produisent toutes une libération de dopamine dans le striatum, une région centrale du circuit de la récompense. En imagerie fonctionnelle, des études ont montré une activation spécifique du circuit de la récompense en réponse à l'administration de méthamphétamine ou d'alcool chez des sujets sains (Ingvar *et al*, 1998; Vollm *et al*, 2004). Par ailleurs, l'exposition à des indices associés à l'alcool ou à l'administration d'alcool provoque, chez des personnes alcoolo-dépendantes ou des personnes à très haut risque d'addiction à l'alcool, une plus forte activation du système de récompense, en comparaison avec les sujets contrôles (Breiter *et al*, 1997; Kareken *et al*, 2004; Tapert *et al*, 2003). Ainsi, une activité anormale du système de récompense semble constituer un facteur de risque pour le développement d'une dépendance, et pas seulement une conséquence de la consommation de substances addictives. Une autre étude, menée TEP à l'eau marquée, montre que des sujets souffrant d'addiction aux opioïdes présentent des activations accrues du système de la récompense en réponse à des stimuli particulièrement saillants tels que des gains monétaires, qui ne sont pas observées en réponse à des stimuli « moins récompensant » (Martin-Soelch *et al*, 2001), soutenant ainsi l'hypothèse de Nora Volkow mentionnée plus haut. En accord avec cette hypothèse, la majorité des études menées en IRMf avec une tâche de récompense rapportent une diminution de la réponse du NAcc chez les personnes dépendantes, par rapport aux volontaires sains (Balodis and Potenza, 2015) (Figure 15).



**Figure 15 : Cartes d'activations liées à la récompense chez des sujets sains et des sujets dépendants.** Activations enregistrées en IRMf pendant la tâche MID, chez des sujets contrôles « non smokers », des sujets consommateurs de cannabis « cannabis users » et des sujets fumeurs « smokers ». CN, noyau caudé ; NACC, noyau accumbens. Ces images montrent la diminution de l'activité du système de récompense chez les sujets consommateurs de drogues, par rapport aux sujets contrôles. *D'après van Hell et al, Chronic effects of cannabis use on the human reward system: An fMRI study European Neuropsychopharmacology 20, 153–163 (2010).*

Toujours au sein du système de récompense, une modification de l'activité de régions frontales et de l'insula chez les personnes dépendantes aux drogues a été rapportée dans la littérature. Par exemple, des réductions persistantes de l'activité métabolique du CPF, du COF et du CCA ont été observées chez des patients cocaïnomanes en rémission (Volkow and Fowler, 2000).

Depuis, plusieurs revues ont confirmé les relations entre les fonctions de ces régions frontales et les comportements de recherche de la récompense, ainsi que le lien entre leur dysfonction et l'addiction (Goldstein and Volkow, 2011; Kalivas, 2008; Moorman and Aston-Jones, 2014; Peters *et al*, 2013). L'insula présente également un intérêt particulier dans l'étude des addictions, compte tenu de son rôle probable dans l'envie consciente de prendre des drogues. En effet, de nombreuses études d'imagerie fonctionnelle ont révélé une activation de l'insula associée à l'envie de consommer de la drogue, bien qu'aucune de ces études ne se soit concentrée spécifiquement sur

l'insula. De plus, beaucoup de ces études ont montré que l'activité au sein de l'insula est corrélée avec les évaluations subjectives de l'envie de consommer (Naqvi and Bechara, 2009). L'idée selon laquelle le dysfonctionnement de l'insula sous-tendrait la dépendance aux drogues est également soutenue par une étude montrant que les consommateurs chroniques de cocaïne ont un rapport gris/blanc réduit dans l'insula (Franklin *et al*, 2002), et par une étude montrant une interruption de l'addiction à la nicotine chez des personnes ayant une lésion de l'insula (Naqvi *et al*, 2007).

Chez des sujets fumeurs, une association entre l'activité de l'insula durant le visionnage de stimuli liés au tabac et le score de dépendance aux cigarettes (échelle de Fagerstrom) a été signalée (Artiges *et al*, 2009). Par ailleurs, une altération de la connectivité fonctionnelle entre l'insula et les réseaux préfrontaux a été rapportée chez des consommateurs chroniques de cocaïne, suggérant ainsi que dans le processus de dépendance, le cortex insulaire, par l'intégration d'informations intéroceptives, influence le contrôle cognitif et la prise de décision médiés par les réseaux préfrontaux. Une revue reprenant un bon nombre d'études d'imagerie fonctionnelle menées chez des sujets addicts propose que l'altération de l'activité préfrontale et l'hyper-activation des structures limbiques seraient responsables des comportements inadaptés (impulsifs et compulsifs) et des sensations de manque conduisant à une consommation persistante de drogues et à la rechute (Crunelle *et al*, 2012). Cependant, cette littérature apparaît en réalité complexe, certaines études montrant une diminution de l'activité du circuit de la récompense chez les sujets dépendants, alors que d'autres rapportent une réactivité accrue de ce système (Homer *et al*, 2011). De cette variabilité de résultats émerge tout de même une robuste localisation des différences de groupes au sein du circuit de la récompense, au niveau du striatum ventral et du CPF médian. Ces données mettent clairement en évidence l'existence d'une dysfonction du circuit de la récompense dans l'addiction, dont le mécanisme reste encore à préciser (Limbrick-Oldfield *et al*, 2013).

## 2.3. Dépression

### 2.3.1. Dopamine et dépression

Dans les années 1960s, les expérimentations menées avec les antidépresseurs donnent naissance à l'hypothèse selon laquelle la dépression serait sous-tendue par une déficience en monoamines cérébrales, comme la sérotonine ou la noradrénaline. Les deux classes d'antidépresseurs contribuaient à prolonger l'effet des neurotransmetteurs monoaminergiques par des mécanismes différents : inhibition de la destruction du neurotransmetteur par la monoamine-oxydase pour les IMAO ou inhibition de la recapture du neurotransmetteur par le neurone présynaptique pour les tricycliques. La dopamine ne se trouvait donc pas au cœur des premières hypothèses neurobiologiques de la dépression. Cependant, compte tenu des décennies de recherche en neurosciences ayant montré que la dopamine joue un rôle essentiel dans l'apprentissage par renforcement et la motivation (Berridge, 2007; Schultz, 1998), et de l'existence de symptômes liés à ces processus dans la dépression (anhédonie, amotivation), l'intérêt pour le rôle de la dopamine dans la pathophysiologie de la dépression a refait surface (Dunlop and Nemeroff, 2007). Un des premiers indices en faveur d'une transmission dopaminergique éteinte dans la dépression provient des rapports selon lesquels les sujets atteints de trouble dépressif majeur (MDD, major depressive disorder) affichent des niveaux réduits d'acide homovanillique, l'un des principaux métabolites de la dopamine, dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (Mitani *et al*, 2006). Ce résultat a par ailleurs été confirmé par une mesure plus directe des niveaux d'acide homovanillique, via des cathéters placés dans la veine jugulaire interne (Lambert *et al*, 2000). De plus, des expériences de déplétion en dopamine par la  $\alpha$ -méthylparatyrosine (un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase), menées chez des patients en rémission ou ayant eu un épisode dépressif majeur dans le passé, montrent que la diminution du niveau de dopamine provoque la réapparition des symptômes de la dépression (Berman *et al*, 1999; Bremner *et al*, 2003; Hasler *et al*, 2009;

Miller *et al*, 1996). Ainsi, les résultats issus des études évaluant les métabolites de la dopamine et des expériences de déplétion en dopamine suggèrent une réduction de la transmission dopaminergique dans la dépression (Pizzagalli, 2014).

Par ailleurs, il apparaît qu'une sous-catégorie de patients déprimés, ne répondant pas aux traitements classiques utilisés en clinique, répond à l'administration d'agonistes dopaminergiques, efficaces pour améliorer leurs symptômes (Hori and Kunugi, 2013).

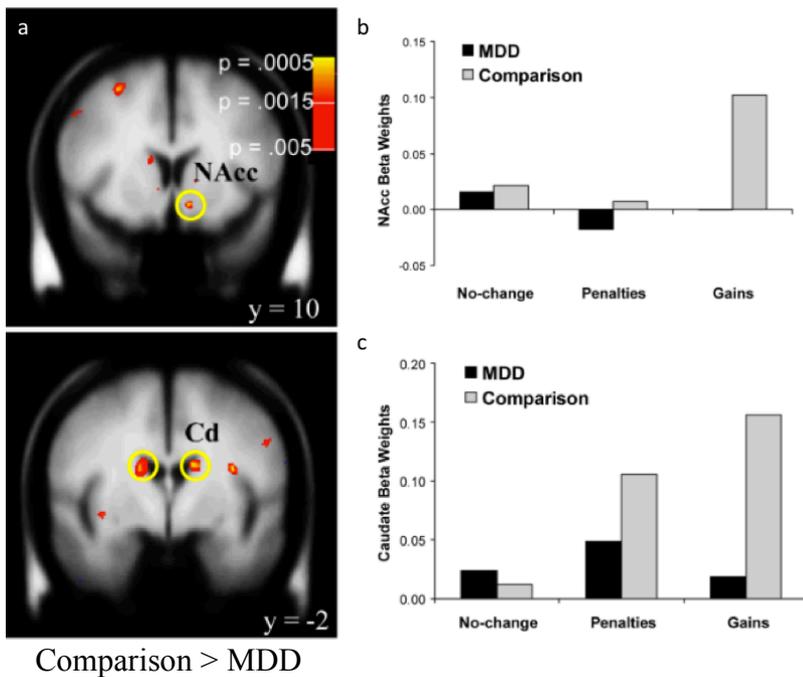
### 2.3.2. Apport de l'imagerie moléculaire du système dopaminergique

Les études d'imagerie du système dopaminergique menées dans le contexte de la dépression n'ont pas abouti à un ensemble cohérent de résultats. Cependant, une bonne partie de ces études pointent vers une diminution de l'activité dopaminergique chez ces patients (Pizzagalli, 2014). En effet, les premières études menées en SPECT ont décrit une augmentation de la disponibilité des récepteurs D2 du striatum dans la dépression (par exemple (Shah *et al*, 1997)), suggérant une régulation compensatoire possible des récepteurs D2 due à une transmission dopaminergique faible. Cependant, une étude révèle que l'augmentation de la liaison aux récepteurs D2 est limitée aux patients présentant un retard psychomoteur, alors que l'up-régulation des récepteurs D2 est moindre chez les patients qui répondaient au traitement (Ebert *et al*, 1996). De même, une réduction de la liaison aux récepteurs D2 du striatum a été observée chez les sujets déprimés en rémission et traités avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, suggérant ainsi un lien entre rémission et augmentation de la libération de dopamine et/ou diminution de l'expression du récepteur D2 (Montgomery *et al*, 2007). Une étude menée en TEP avec le [<sup>18</sup>F]DOPA a également montré une diminution de l'activité dopaminergique chez des patients déprimés présentant un émoussement affectif ou un retard psychomoteur, en comparaison à des sujets sains (Bragulat *et al*, 2007). Concernant les études d'imagerie TEP et SPECT ayant évalué le DAT, une méta-analyse récente, regroupant 209 patients atteints de dépression et 314 contrôles sains, conclut à une absence d'anomalie du DAT dans la dépression (Li *et al*, 2015). Cette

conclusion est cependant en opposition avec les observations post-mortem ayant montré une diminution des niveaux de DAT du striatum (caudé, putamen et NAcc) chez les sujets déprimés, en comparaison avec des sujets contrôles (Bowden *et al*, 1997; Klimek *et al*, 2002). L'implication du DAT dans la physiopathologie de la dépression est ainsi encore débattue.

### 2.3.3. Dysfonction du circuit de la récompense

Plusieurs auteurs ont proposé que l'altération du circuit de la récompense est impliquée dans la dépression (Naranjo *et al*, 2001), avec une diminution de la motivation à chercher des récompenses (Layne, 1980) ou une capacité réduite à ressentir le plaisir lié à la récompense (Lewinsohn and Amenson, 1978). Une première étude de TEP a montré que les patients en dépression montrent une hypoactivité du noyau caudé et du COF ventral médian à la récompense (ou à un retour négatif) lors d'une tâche cognitive, par rapport aux sujets contrôle (Elliott *et al*, 1998). Ces résultats ont été interprétés comme suggérant que les patients atteints de dépression présentent une attente réduite face à la récompense et une capacité réduite à créer des associations stimulus-récompense. Il est intéressant de noter la similarité entre ces observations et celles faites chez les patients dépendants, d'autant plus qu'il existe une comorbidité importante entre dépression et troubles addictifs (Cottencin, 2009; Davis *et al*, 2008). Depuis, de nombreuses études ont rapporté une activité réduite du striatum ventral face à la récompense dans la dépression (Figure 16), reflétant une perte de fonction du circuit de la récompense qui entraînerait des symptômes tels que l'anhédonie (Pizzagalli *et al*, 2009; Russo *et al*, 2013).



**Figure 16 : Différence d'activations liées à la récompense entre des sujets sains et des patients déprimés.**

a) Coupes coronales montrant la comparaison des activations enregistrées en IRMf pendant la tâche MID des sujets sains et des patients déprimés. Ces images montrent la diminution de l'activité du système de récompense chez les patients déprimés, par rapport aux contrôles. Cd, noyau caudé ; NAcc, noyau accumbens. b) Signal extrait du Noyau Accumbens dans les trois conditions de la tâche. c) Signal extrait du noyau Caudé dans les trois conditions de la tâche. *D'après Pizzagalli et al, Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Subjects with Major Depressive Disorder. Am J Psychiatry 166(6): 153–163 (2009).*

Comparison > MDD

Il a été montré que la gravité de l'anhédonie, mais pas la gravité de la dépression en soi, est corrélée négativement avec l'activité du striatum ventral en réponse à des stimuli agréables, des récompenses monétaires et des mots positifs (Der-Avakian and Markou, 2012). Par ailleurs, des études de TEP montrent également une diminution du métabolisme dans la région subgénuaire du cortex cingulaire (Drevets *et al*, 2001), une zone fortement associée au striatum ventral et impliquée dans la motivation et l'affect. Dans l'ensemble, les études fonctionnelles montrent que l'altération du traitement de la saillance liée à la récompense, de la motivation et de l'apprentissage par renforcement (et l'hypo-activation associée du NAcc et du CCA) pourrait être un mécanisme précurseur de la dépression (Whitton *et al*, 2015). De plus, des altérations de la microstructure de la matière blanche au sein du circuit de la récompense ont été rapportées chez ces patients (Bracht *et al*, 2015).

## 3. Discussion du contexte scientifique

### 3.1. Résumé des connaissances

Nous avons vu que l'étude du système dopaminergique a fourni, depuis plus d'un demi-siècle, une littérature importante ayant mené à la découverte des médicaments psychotropes, la définition du rôle de la dopamine dans les fonctions cérébrales liées à la récompense, et la description du système dopaminergique et du circuit de la récompense en neuro-imagerie chez l'Homme en condition normale et pathologique. De ces études, il apparaît que plusieurs troubles psychiatriques présentent des dysfonctions du système dopaminergique, pouvant résulter d'une homéostasie dopaminergique perturbée chez les patients, s'exprimant par des niveaux de fonction dopaminergique anormalement élevés ou faibles. De plus, certains aspects de la physiopathologie de ces troubles semblent impliquer le DAT, un élément crucial de la régulation dopaminergique. Une altération du traitement de la récompense semble également impliquée dans un certain nombre de maladies mentales, comme la schizophrénie, l'addiction et les troubles de l'humeur. Cependant, si l'existence d'une relation directe entre la dopamine et le circuit de la récompense n'est plus à démontrer, la preuve et le sens de leurs dysfonctions dans les pathologies psychiatriques restent à définir, compte tenu de la multitude d'études ayant rapporté des résultats parfois discordants et ne permettant pas d'établir de consensus. Ces contradictions peuvent être la conséquence de la diversité des techniques et des paradigmes utilisés pour explorer la fonction dopaminergique et le circuit de la récompense chez l'Homme, ou bien l'inhomogénéité des groupes de patients évalués, ne permettant pas une comparaison solide des études entre elles. Par ailleurs, nous ignorons si le système dopaminergique et le système de récompense restent étroitement associés chez les patients pour lesquels des dysfonctions dopaminergiques et des altérations du circuit de la récompense ont été observées.

## 3.2. Enjeux pour la recherche

### 3.2.1. Approches catégorielle et dimensionnelle en psychiatrie

Avec l'émergence de la psychiatrie biologique, mettre en évidence des marqueurs cérébraux des différentes pathologies psychiatriques est devenu un des objectifs principaux des laboratoires de recherche travaillant sur ces troubles. Afin de remplir cet objectif, il a été nécessaire de définir de façon objective les différentes catégories cliniques permettant, en théorie, d'étudier des populations homogènes et cohérentes de patients. Ainsi, les systèmes d'évaluation de diagnostics doivent permettre, si on les suit à la lettre en examinant le patient, d'aboutir à un diagnostic et un seul. Le problème étant que la psychiatrie est basée sur l'évaluation de signes cliniques subjectifs, d'où une multiplicité des systèmes diagnostiques et une difficulté pour les psychiatres de s'entendre, d'un pays à l'autre, ou d'une école à une autre. Un des systèmes diagnostiques les plus couramment utilisés dans le monde vient de l'Association Américaine de Psychiatrie (American Psychiatric Association ou APA). La première version du D.S.M., Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux est publiée en 1952. En raison du poids de la recherche nord-américaine, le DSM va ensuite devenir l'ouvrage de référence pour la classification des troubles mentaux, particulièrement dans le domaine de la recherche. Sa première utilité est de permettre aux praticiens et aux chercheurs de parler dans les mêmes termes des mêmes maladies, grâce à un certain nombre de critères diagnostiques stricts. La classification des maladies mentales proposées par le DSM-III a marqué une rupture avec les précédentes classifications, car elle se voulait a-théorique, afin d'améliorer la fiabilité et la validité des diagnostics. Il s'agissait aussi de faciliter les recherches biologiques et cliniques en définissant des groupes de patients homogènes. Par ailleurs, la Classification Internationale des Maladies, développée par l'Organisation Mondiale de la Santé depuis 1948, propose également une description des troubles mentaux, qui ne se recoupe pas systématiquement avec celle du DSM (Tomkiewicz, 2004). Parmi les problèmes majeurs

soulevés par l'approche catégorielle, Steeve Demazeux souligne l'existence d'une comorbidité excessive des troubles psychiatriques diagnostiqués, celle de troubles « non spécifiques » pour les patients ne remplissant pas tous les critères des catégories clairement définies, et le phénomène transnosographique, mis en évidence par les résultats de la neurobiologie, la génétique ou la pharmacologie (Demazeux, 2007). Même si des avancées notables ont été réalisées dans l'explication du mode d'action neurochimique des psychotropes, la physiopathologie des maladies mentales reste aujourd'hui non élucidée. De plus, les liens entre les anomalies des neurotransmetteurs et les divers symptômes mentaux sont loin d'être clarifiés. Aujourd'hui, après plus d'un demi-siècle de recherches, les étiologies des maladies mentales demeurent inconnues et il n'existe pas de biomarqueurs établis des pathologies psychiatriques définies selon les catégories du DSM. Les responsables de l'APA reconnaissent par ailleurs qu'aucun indicateur biologique n'est suffisamment fiable pour mériter de figurer dans la dernière version du DSM (DSM-V) (Miller and Holden, 2010).

Plus récemment, l'institut national américain de la santé mentale, le NIMH (National Institute of Mental Health), a lancé le projet RDoC (Research Domain Criteria), encourageant l'utilisation d'approches dimensionnelles pour l'étude des maladies mentales. Selon Thomas Insel, l'actuel directeur du NIMH, cette nouvelle approche doit permettre d'identifier, au-delà des catégories diagnostiques définies par le passé, les signatures biologiques des dysfonctions sous-tendant les troubles psychiatriques (Hagele *et al*, 2015; Insel *et al*, 2010). L'origine de cette initiative vient du constat que les catégories diagnostiques basées sur le consensus clinique ne s'alignent pas sur les résultats issus des neurosciences cliniques et de la génétique. Par ailleurs, ces classifications cliniques ne prédisent pas la réponse aux traitements. En effet, les dernières données provenant des études de génétique, de neuro-imagerie, et des études d'observations longitudinales suggèrent que les catégories diagnostiques actuelles sont hétérogènes, présentant des sous-groupes de malades qui peuvent répondre différemment aux traitements disponibles. Enfin, ces catégories

basées sur la présentation des signes cliniques et des symptômes pourraient ne pas tenir compte des mécanismes biologiques sous-jacents (Insel *et al*, 2010). Le NIMH a donc initié le “RDoC project” en 2009, afin de développer un nouveau système de classification des troubles mentaux, basés sur les dimensions de la neurobiologie et du comportement. Parmi les avantages de l’approche dimensionnelle, se trouve la facilité d’exploration des différences entre les individus, chaque personne étant représentée par un profil de variations quantitatives et de graduations distinctes de l’état normal à pathologique. En revanche, un des désavantages majeurs de l’approche dimensionnelle reste la pluralité des dimensions et leur imprécision, sans qu’il existe d’accord sur le nombre et le type de dimensions qui puissent représenter les phénomènes psychopathologiques (Widakowich, 2013). Les objectifs à long terme de ce changement de stratégie sont d’identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le développement de nouveaux traitements, de définir des sous-groupes pour la sélection des traitements, et d’obtenir une meilleure correspondance entre les données issues de la recherche et la prise en charge clinique, grâce à l’inclusion de la physiopathologie dans la classification clinique des troubles psychiatriques. En effet, le système des RDoC donne une grande importance à l’approche dimensionnelle, avec une vision particulière des symptômes, faisant partie d’une gamme complète de variations, d’un comportement ou d’une mesure biologique, allant de conditions normales à pathologiques. Ainsi, au contraire de la méthodologie classiquement adoptée dans les études cliniques comparant un groupe pathologique à un groupe contrôle, les RDoC impliquent la mise en place de procédures différentes. Il apparaît nécessaire d’envisager la définition d’une population d’étude basée sur d’autres critères que les catégories diagnostiques du DSM ou de la Classification Internationale des Maladies. Dans certains cas, il s’agirait simplement de réunir tous les patients présentant un certain type de symptômes (Cuthbert and Insel, 2013). Cette approche semble particulièrement adaptée à l’étude des liens entre fonction dopaminergique et circuit de la récompense en psychiatrie. En effet, comme nous l’avons vu précédemment, les deux

systèmes apparaissent étroitement liés chez l'animal et chez l'Homme en condition non pathologique. De plus, des anomalies dopaminergiques et des anomalies fonctionnelles du système de récompense ont été observées dans plusieurs maladies mentales.

Ainsi, les symptômes associés à l'altération du système de la récompense partagent des substrats similaires à travers différents troubles psychiatriques, soutenant une approche transdiagnostique (Whitton *et al*, 2015). Au sein du même domaine RDoC nommé « Positive Valence Systems », on retrouve la dopamine en tant que neurotransmetteur d'intérêt, et les processus de motivation et de récompense au sein des fonctions cérébrales d'intérêt. De façon similaire, des auteurs soutiennent aussi l'approche dimensionnelle pour l'étude de l'impulsivité dans les troubles psychiatriques (Robbins *et al*, 2012).

### 3.2.2. Apport de l'imagerie multimodale

Beaucoup plus récente que l'électrophysiologie, l'imagerie cérébrale a l'immense avantage d'être non invasive – ou peu invasive dans le cas de la TEP, et a ainsi encouragé l'exploration du cerveau humain. Elle offre également la possibilité d'enregistrer l'activité neurale ou le devenir d'une molécule dans l'ensemble du cerveau, et pas seulement au niveau d'un nombre limité d'électrodes, permettant une approche en termes de réseaux. L'IRMf offre des résolutions spatiale et temporelle particulièrement intéressantes, bien qu'elle ne délivre pas d'information sur le substrat neurochimique impliqué, comme la TEP. En règle générale, ces modalités de neuro-imagerie sont mises en œuvre indépendamment, malgré la capacité des données intégrées à offrir un aperçu unique des mécanismes moléculaires associés aux fonctions cérébrales. Ainsi, la combinaison de la TEP et de l'IRMf apparaît prometteuse, et pourrait être associée à la génétique et la pharmacologie, afin d'accéder à une vision encore plus intégrée du fonctionnement cérébral (Fisher and Hariri, 2012). Les résultats de Joshua Buckholz et de ses collègues fournissent des preuves convaincantes de l'utilité d'un paradigme alliant manipulation pharmacologique pour évaluer la libération de dopamine, mesures multimodales de la fonction cérébrale en TEP et IRMf,

et évaluation de l'impulsivité dans un contexte de récompense (Buckholtz *et al*, 2010a; Buckholtz *et al*, 2010b). Dans ce même contexte, une étude indique une probable corrélation entre la transmission dopaminergique et le signal BOLD enregistré chez l'Homme sain lors d'une tâche de récompense, dans certaines régions comme le striatum ventral (Schott *et al*, 2008). Les travaux de Barbara Weiland, plus récents, confirment ces premières observations et rapportent des corrélations entre les mesures de libération de dopamine en TEP et les mesures de l'activité du système de récompense en IRMf (Weiland *et al*, 2014; Weiland *et al*, 2017). En résumé, l'application récente d'une stratégie de neuro-imagerie multimodale intégrant ces deux modalités souligne la capacité d'étendre nos connaissances au-delà des études qui mettent en œuvre seulement l'une ou l'autre de ces techniques (Fisher *et al*, 2012). D'autres auteurs vont plus loin, en soulignant l'intérêt de l'intégration de modalités d'imagerie supplémentaires, comme l'IRM structurelle et l'IRM de diffusion, à l'étude de la physiopathologie des troubles psychotiques (Schultz *et al*, 2012).

## **4. Problématique, hypothèses et objectifs de la thèse**

### **4.1. Problématique**

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la connaissance des liens entre dysfonctions dopaminergiques et dysfonctions du circuit de la récompense dans les pathologies psychiatriques reste limitée. En effet, ces anomalies n'ont pas pu être associées aux diagnostics définis par l'approche catégorielle de la psychiatrie. Ainsi, ce lien hypothétique entre une homéostasie dopaminergique perturbée et les altérations du système de récompense existe-t-il au travers des différentes catégories diagnostiques dans lesquelles des dysfonctions des deux systèmes ont été rapportées ? De même, face à l'absence de biomarqueur biologique « consensus » de ces troubles, il apparaît justifié de se demander si une mesure de la fonction dopaminergique, et plus

particulièrement de sa capacité de régulation, peut-être liée à un comportement ou un symptôme, relatif au système de récompense.

## 4.2. Hypothèses

Nous faisons ici l'hypothèse qu'il existe une modulation de l'activité cérébrale du système de récompense par le système dopaminergique chez l'Homme sain et les patients psychiatriques, qui peut être mise en évidence par la mesure de la disponibilité du DAT (marqueur de la fonction dopaminergique) en TEP et de l'activité cérébrale associée à une tâche de récompense en IRMf. Nous supposons que ces systèmes restent fortement associés chez l'Homme sain et les patients souffrant de troubles psychiatriques chez qui des dysfonctionnements des deux systèmes ont été rapportés (Chau *et al*, 2004; Davis *et al*, 1991; Fusar-Poli *et al*, 2013b; Hommer *et al*, 2011), de sorte qu'une fonction dopaminergique perturbée devrait être associée à une perturbation du processus de récompense. Nous étudions également l'hypothèse selon laquelle il existerait une relation entre un marqueur de la régulation dopaminergique, le DAT, et les caractéristiques structurelles du système de récompense, mises en évidence par l'IRM anatomique et l'IRM de diffusion. Ainsi, nous recherchons des relations entre la disponibilité du DAT évaluée en TEP, et des mesures fonctionnelles et structurelles du système de récompense, évaluées en IRM.

## 4.3. Objectifs

Les objectifs de cette thèse sont d'améliorer les connaissances sur la physiopathologie de plusieurs troubles mentaux comme la schizophrénie, l'addiction et la dépression, et de démontrer l'intérêt d'une approche dimensionnelle et de l'utilisation de l'imagerie multimodale dans la recherche en psychiatrie. Plus précisément, nous souhaitons mettre en évidence l'existence d'un lien entre fonction dopaminergique et système de récompense traversant les catégories psychiatriques. Enfin, il s'agit également de confirmer le rôle crucial du DAT en tant que marqueur de la fonction dopaminergique, et de démontrer son implication dans la physiopathologie des troubles mentaux.

## **Partie 2 : Méthodologie**

# 1. Description de la base de données

Ce travail de thèse repose sur l'exploitation d'une base de données d'imagerie TEP et IRM, acquise depuis plusieurs années au sein de l'unité INSERM U1000 au Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay, dans le cadre de deux protocoles de recherche en psychiatrie : « PSYDAT » et « CAIMAN ». Les études basées sur ces protocoles ont porté sur l'imagerie du transporteur de la dopamine (DAT) avec le [<sup>11</sup>C]PE2I, acquise sur une caméra TEP haute résolution. Avant le début de la thèse, cette base de données a permis la publication de deux articles, l'un concernant l'apport d'une nouvelle méthodologie en TEP (Leroy *et al*, 2007) et l'autre concernant la disponibilité du DAT dans l'addiction au cannabis et au tabac (Leroy *et al*, 2012). Deux études basées sur les images TEP acquises dans le cadre de ces deux protocoles, ont été initiées en amont de la thèse et finalisées puis publiées durant la thèse.

## 1.1. Protocoles PSYDAT & CAIMAN : Design des études

### 1.1.1. PSYDAT

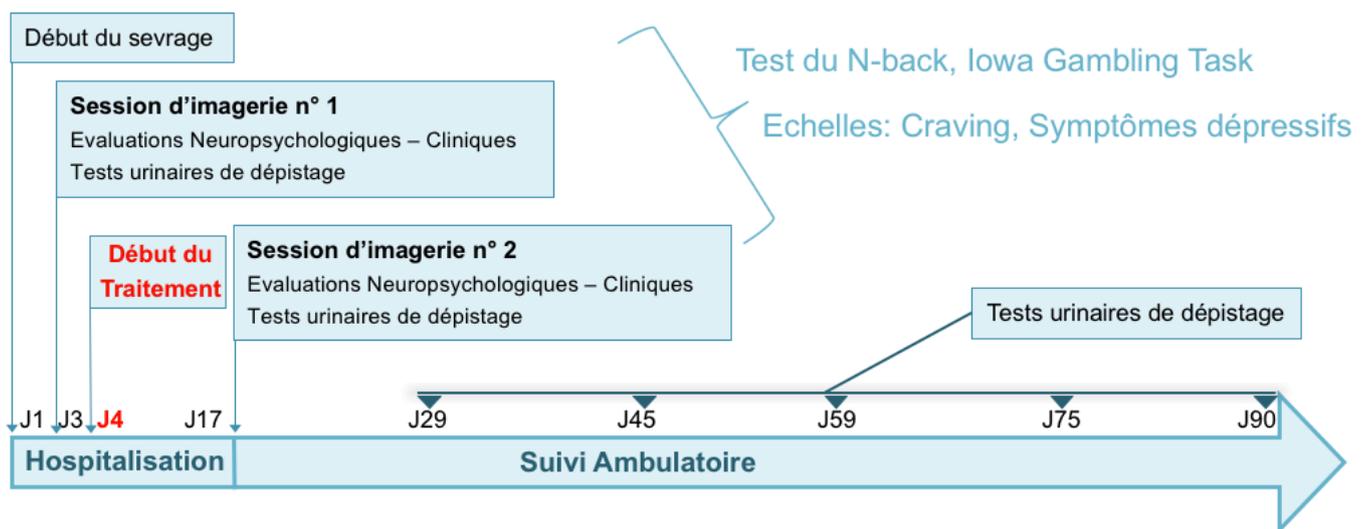
Le protocole PSYDAT avait à l'origine été conçu pour l'étude du DAT dans la schizophrénie, puis s'est étendu par la suite à l'étude de plusieurs pathologies psychiatriques comme la dépression et l'addiction au cannabis ou au tabac. Ce protocole inclut, en plus de l'imagerie TEP du DAT à l'aide du [<sup>11</sup>C]PE2I, des examens d'imagerie IRM anatomique (IRMa), fonctionnelle (IRMf) et de diffusion (DTI) et des tests d'évaluations cliniques. Les évaluations cliniques incluent les échelles de dépendance au tabac avec le FTND (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence)(Fagerstrom *et al*, 1990), de dépression avec la MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)(Montgomery and Asberg, 1979) et la BDI (Beck Depression Inventory)(Beck *et al*, 1961), et de symptomatologie de la schizophrénie avec la PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale)(Kay *et al*, 1987). Les objectifs du protocole PSYDAT étaient

d'explorer la relation entre des changements de densité du DAT et des changements dans la fonction ou la structure/la densité de régions sous-corticales riches en dopamine, et de déterminer des liens entre ces mesures d'imagerie et la symptomatologie de plusieurs troubles psychiatriques.

### 1.1.2. CAIMAN

L'étude CAIMAN (Cocaine Addiction Imaging Medication And Neurotransmitters) initiée en 2009 par le Dr Laurent Karila dans le service d'addictologie de l'hôpital Paul Brousse et l'unité INSERM U1000 « Neuro-imagerie et Psychiatrie », concerne l'étude de l'effet du modafinil (un psychostimulant utilisé dans le traitement de troubles du sommeil tels que la narcolepsie) sur le DAT, évalué en TEP chez des patients dépendants à la cocaïne pendant leur sevrage thérapeutique en cocaïne. Il s'agit d'une étude mono-centrique randomisée en double aveugle contre placebo d'une durée totale de 36 mois (Figure 17). L'étude comprend au total vingt-sept sujets diagnostiqués dépendants à la cocaïne selon les critères du DSM-IV-TR, en demande de traitement pour sevrage. Au cours de cette étude, les patients ont été hospitalisés pendant dix-sept jours, et ont été testés à deux reprises en imagerie et en clinique, à J3 et J17 après le début du sevrage thérapeutique. Après randomisation à J0, les patients ont été répartis en deux groupes de quinze. Chaque groupe a reçu, en aveugle, soit le modafinil soit le placebo de J4 à J17. Tous les patients ont reçu les mêmes unités de traitement délivrées par les soignants du service d'addictologie pendant leur hospitalisation. Chaque session d'imagerie comportait un examen d'IRM anatomique pondérée en T1, un examen d'IRMf, un examen d'IRM de diffusion, et un examen de TEP réalisé avec le [<sup>11</sup>C]PE2I. Les évaluations cliniques et neuropsychologiques comportaient l'échelle de dépression BDI, l'échelle de « craving » en cocaïne CCQ (Cocaine Craving Questionnaire)(Karila *et al*, 2011b), et les tests du N-back (Carlson *et al*, 1998) et de l'Iowa Gambling Task (Bechara *et al*, 1994). Le craving, de l'anglais signifiant « désir ardent, appétit insatiable », désigne le désir compulsif de consommer de nouveau la substance après une période d'abstinence. L'aveugle concernant les traitements médicamenteux a été levé à la sortie d'hospitalisation (J17). A l'issue

de cette première phase, les patients initialement sous modafinil, ont continué à recevoir, en ouvert, du modafinil jusqu'à J90. Les patients initialement sous placebo ont été également suivis pendant cette période. L'objectif de ce protocole était de rechercher, grâce à la TEP et au [<sup>11</sup>C]PE2I, les modifications de la densité du DAT dans les régions striatales et extrastriatales chez des sujets dépendants à la cocaïne, hospitalisés pour sevrage thérapeutique (entre J3 et J21) et d'évaluer l'impact du modafinil, qui constitue une approche thérapeutique prometteuse (Anderson *et al*, 2009; Dackis *et al*, 2005; Dackis *et al*, 2012; Hart *et al*, 2008), sur le système dopaminergique et sur l'évolution clinique des patients.



**Figure 17 : Déroulement de l'étude CAIMAN.** L'étude se divise en deux phases. La phase d'hospitalisation s'étend du jour 1 au jour 17 et comprend deux sessions d'évaluations, au jour 3 et au jour 17. Ces deux sessions comportaient des examens IRM et TEP, des tests neuropsychologiques évaluant la mémoire de travail (N-back task) et la prise de décision (Iowa Gambling task), des évaluations cliniques des symptômes dépressifs et du craving (envie de consommer), ainsi que des tests urinaires de dépistage de la cocaïne. A partir du jour 4, les patients ont reçu un traitement quotidien, placebo ou modafinil (400mg/jour). La phase ambulatoire s'étend du jour 17 au jour 90 et comporte des tests urinaires de dépistage de la cocaïne, effectués toutes les deux semaines. Durant ce suivi ambulatoire, les patients ont continué de prendre leur traitement, placebo ou modafinil.

## 1.2. Participants

Pour le protocole PSYDAT, des sujets sains (n=26) n'ayant aucun antécédent de maladies neurologiques ou psychiatriques ont été recrutés dans la population générale par voie d'affichage. Des hommes fumeurs de tabac (n=20) et/ou de cannabis (n=17) ont été recrutés au sein du service d'addictologie de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif et remplissaient les critères diagnostiques pour la dépendance à la nicotine ou au cannabis selon le DSM-IV. Des hommes âgés de 22 à 56 ans (n=27) remplissant les critères diagnostiques de la schizophrénie selon DSM-IV-TR ont également été inclus. Ils ont été recrutés par des psychiatres expérimentés des services psychiatriques de plusieurs hôpitaux du sud de la région parisienne. Les patients schizophrènes, à l'exception d'un participant, suivaient un traitement antipsychotique en monothérapie. Aucune association avec d'autres traitements comme les antidépresseurs ou les régulateurs d'humeur n'a été autorisée, à l'exception d'un faible dosage de benzodiazépines. Des sujets déprimés (n=8), remplissant les critères du trouble dépressif majeur selon le DSM IV-TR, ont également été inclus par des psychiatres des services psychiatriques de la région parisienne. Ces patients étaient sous inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en monothérapie (à l'exclusion de la sertraline).

Les critères d'exclusion étaient les suivants: être âgé de moins de 18 ans ou de plus de 60 ans, tout abus ou dépendance à l'alcool ou à une autre substance (à l'exception du tabac pour les sujets fumeurs et du cannabis pour les sujets dépendants au cannabis) au cours des 6 derniers mois, tout traitement incluant une molécule susceptible d'interférer directement avec le DAT, tout traitement électro-convulsif au cours des six derniers mois, toute condition médicale actuelle, des antécédents de crises épileptiques, des antécédents d'autres troubles psychiatriques, neurologiques ou de lésions cérébrales importantes, et toute contre-indication aux champs magnétiques (objets métalliques, claustrophobies) selon les critères de sécurité établis. Tous les volontaires ont donné

leur consentement éclairé par écrit après avoir reçu une explication détaillée de la procédure et vérification des critères d'inclusions par des psychiatres expérimentés.

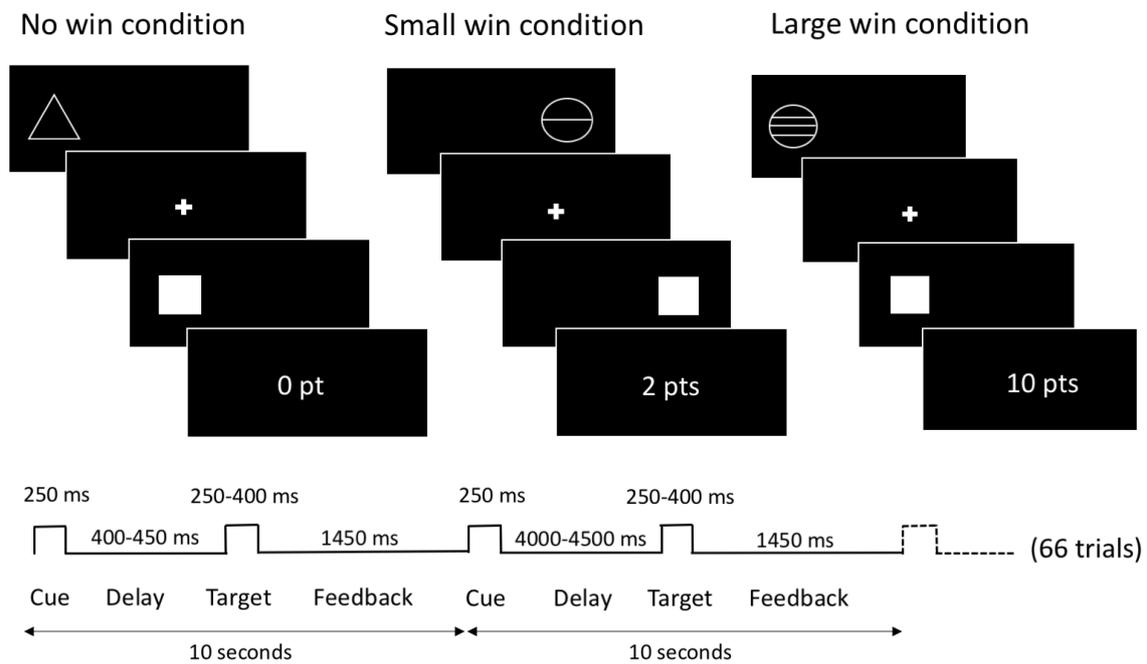
Pour l'étude CAIMAN, vingt-neuf hommes âgés de 26 à 52 ans ont été inclus dans le protocole au sein du service d'addictologie de Paul Brousse, à Villejuif. Ils étaient tous fumeurs de tabac, remplissaient les critères diagnostiques de la dépendance à la cocaïne selon le DSM-IV-TR, présentaient un test de dépistage urinaire positif pour la cocaïne lors de l'inclusion, et étaient à la recherche d'un traitement. Les sujets dépendants à la cocaïne étaient consommateurs depuis  $12,8 \pm 6,2$  ans en moyenne. Le consentement oral et écrit des participants a été obtenu après une description complète de l'étude. Les participants ont été randomisés par l'unité de recherche clinique de l'Université Paris Sud.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : être âgé de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans, être une femme, présenter une hypersensibilité ou des contre-indications au modafinil, tout trouble de l'Axe I lié à la substance (à l'exception de la dépendance au tabac), tout traitement interférant directement avec le DAT ou le modafinil, des antécédents d'autres troubles psychiatriques, neurologiques ou de lésions cérébrales importantes et toute contre-indication à l'IRM.

Avant chaque examen d'imagerie, tous les participants de PSYDAT et CAIMAN ont subi un dépistage urinaire semi-quantitatif à la recherche de dix substances psychoactives dont la cocaïne, l'amphétamine, la méthamphétamine, le cannabis, la méthadone, les opiacés, l'ecstasy, les barbituriques, les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques (Biomedical Diagnostics®, Marne-la-vallée, France) afin d'exclure des sujets qui n'auraient pas spontanément signalé une consommation de drogues ou une prise de médicaments pouvant interférer avec les données d'imagerie.

### 1.3. Tâche fonctionnelle

Les participants ayant passé l'examen d'IRM fonctionnelle ont complété une version modifiée de la tâche de récompense « MID-task » (Modified Incentive Delay task) (Figure 18), dans laquelle la principale différence avec la version originale est l'omission des essais avec perte de points (Knutson *et al*, 2000; Nees *et al*, 2012).



**Figure 18 : La version modifiée de la Monetary Incentive Delay (MID) task.** La tâche consiste en 66 essais répétés, débutant par l'apparition d'un indice indiquant quel type de récompense est attendu selon l'essai (0, 2 ou 10 points). Après un délai (période d'anticipation), la cible apparaît et le sujet doit appuyer le plus rapidement possible sur le bouton réponse gauche ou droit, selon le côté de l'écran où apparaît la cible. Le score est ensuite affiché et l'essai suivant peut commencer. La durée totale de la tâche est de 11 minutes.

Durant cette tâche, les participants doivent répondre le plus rapidement possible avec l'index gauche ou droit pour atteindre une cible (carré blanc) qui apparaît pendant une courte période soit sur la gauche soit sur la droite de l'écran. Lorsque les sujets atteignent la cible dans le temps approprié et du bon côté, ils marquent des points. Un indice précédent l'apparition de la cible fournit des informations sur les points à gagner. Un triangle indique qu'aucun point n'est à gagner,

un cercle barré d'une ligne indique deux points à gagner et un cercle barré de trois lignes indique que dix points sont à gagner. Pour chaque condition (pas de gain, petit gain et grand gain), vingt-deux essais ont été présentés en proportion égale pour chaque côté, aboutissant à une durée totale de onze minutes. Une courte période d'entraînement à l'extérieur du scanner a été effectuée avant l'examen pour assurer une compréhension complète de la tâche.

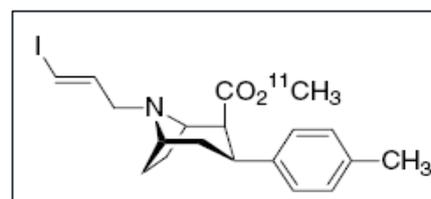
## 1.4. Méthodes d'imagerie

### 1.4.1. Imagerie TEP

Ce travail de thèse repose en grande partie sur la méthode de Tomographie par Emission de Positons (TEP), une technique d'imagerie moléculaire permettant de suivre dans l'organisme le devenir d'une molécule marquée par un isotope radioactif (Annexe 2 : Principe de la TEP).

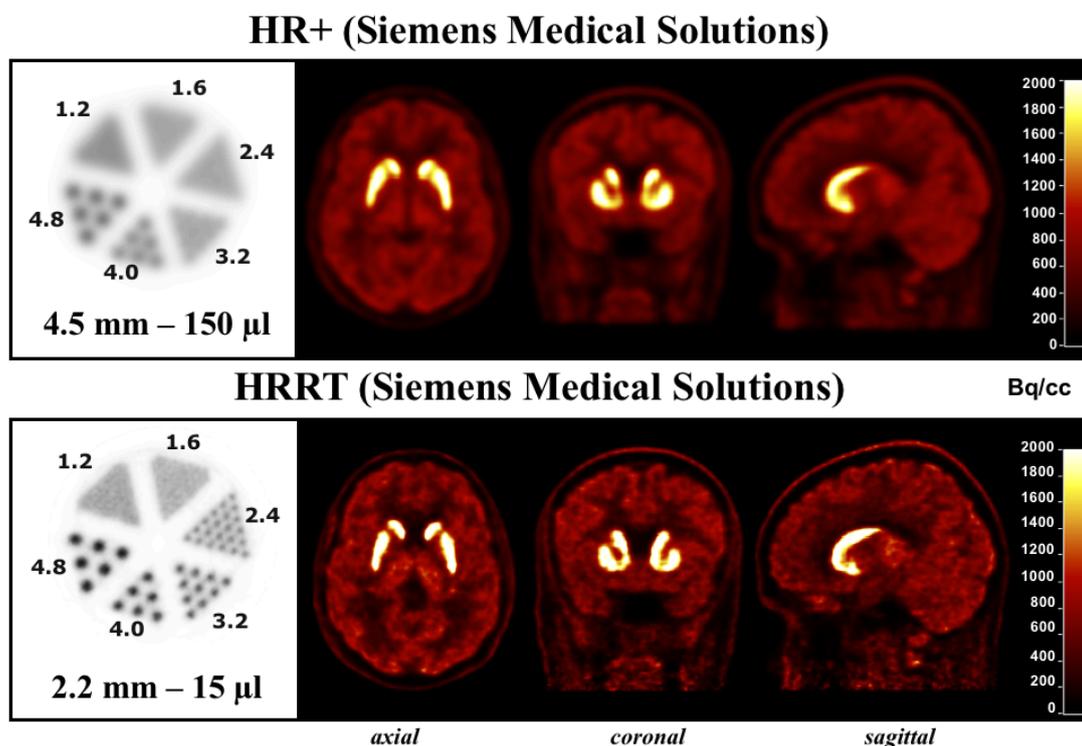
- Matériel

Le N-(3-iodoprop-2E-enyl)-2-carbomethoxy-3-(4-methylphenyl)nortropane (PE2I) marqué au carbone 11 ( $^{11}\text{C}$ ), un radiotracer de haute affinité pour le DAT (Halldin *et al*, 2003), préparé à l'aide d'un synthétiseur TRACERlab FX-C Pro25 et du cyclotron IBA Cyclone 18/9 ST au SHFJ (Orsay), a été utilisé lors des examens de TEP (Figure 19).



**Figure 19 : Formule du [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I**

Les images ont été acquises au sein du Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA, sur un tomographe Siemens ECAT HRRT (High Resolution Research Tomograph) 3D (CPS innovations Services, Knoxville, TN, USA), présentant une très haute résolution spatiale ( $2.5\text{mm}^3$ ). Le HRRT est le seul scanner cérébral humain commercialisé avec une résolution spatiale isotrope inférieure à 3 mm dans les 3 directions pour un champ de vision central de 20 cm de diamètre (Sossi, 2005)(Figure 20).



**Figure 20 : Comparaison de la résolution du scanner HRRT et du scanner HR+**  
 Les images TEP du transporteur de la dopamine marqué par le [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I, acquises sur le scanner HR+ et sur le scanner HRRT sont présentées selon trois coupes : axiale, coronale et sagittale. D'après Claire Leroy, Maria-João Santiago Ribeiro et Claude Comtat, *Validation of a High Spatial Resolution PET camera for the brain imaging of the Neuronal Dopamine Transporter*, présenté au 53rd Society of Nuclear Medicine (SNM) annual meeting à San Diego, Juin 2006.

- Acquisition

Un scan de transmission cérébrale de 6 minutes a été effectué en utilisant une source ponctuelle de  $^{137}\text{Cs}$  pour corriger le scan d'émission de l'atténuation des tissus. Le scan d'émission a commencé avec l'injection intraveineuse d'un bolus d'environ 300 MBq de [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I et a duré 60 minutes. Vingt images séquentielles de 1 à 5 min ont été acquises en « list mode » (Format d'enregistrement chronologique des données).

Les images ont été reconstruites par l'algorithme statistique OP-OSEM (Ordinary Poisson-Ordered Subset Expectation Maximization, 10 itérations en utilisant 16 sous-ensembles) incluant la modélisation de la fonction de propagation de point (PSF) de sorte qu'aucune autre correction ultérieure n'était nécessaire pour corriger l'effet de volume partiel.

- Pré-traitements

Des corrections des mouvements de la tête ont été effectuées post-reconstruction, par un co-recalage « coupe par coupe » des images TEP dynamiques sur une coupe de référence présentant une absorption élevée de [<sup>11</sup>C]PE2I, avec une méthode d'information mutuelle à l'aide du logiciel BrainVISA/Anatomist (<http://brainvisa.info>).

Les images TEP dynamiques ont été recalées sur les images anatomiques obtenues en IRM, de façon à obtenir pour chaque sujet la cinétique et la distribution du [<sup>11</sup>C]PE2I dans le tissu cérébral. Le taux de fixation spécifique du [<sup>11</sup>C]PE2I sur le DAT, appelé potentiel de liaison non déplaçable (non displaceable Binding Potential ou BP<sub>ND</sub>), permettant d'obtenir une mesure semi-quantitative de la disponibilité du DAT, a pu être calculé à l'aide du logiciel PMOD (PMOD Technologies Ltd, Zurich, Suisse). Les BP<sub>ND</sub> des régions cérébrales d'intérêts préalablement segmentées sur l'IRM anatomique de chaque sujet ont été déterminés selon le modèle Simplifié avec Tissu de Référence (SRTM) de Lammertsma et Hume (Lammertsma and Hume, 1996) en utilisant la région de matière grise cérébelleuse crus1 comme région de référence. Cette méthode de calcul utilise l'activité radioactive mesurée au cours du temps dans la région de référence pour estimer la fraction libre et non spécifique du radioligand, selon la formule suivante :

$$C_{Model}(t) = R_1 C_T'(t) + [k_2 - R_1 k_2 / (1 + BP_{ND})] C_T'(t) \otimes e^{-k_2 t / (1 + BP_{ND})}$$

*Avec : C<sub>Model</sub>(t): TAC (Time-Activity Curve) de la région d'intérêt*

*C<sub>T</sub>'(t): TAC du tissu de référence*

*k<sub>2</sub>: Constante de flux de sortie du tissu (vers le compartiment plasmatique)*

*R<sub>1</sub>: Rapport entre l'entrée du traceur dans la région d'intérêt et dans la région de référence*

*BP<sub>ND</sub>: potentiel de liaison non déplaçable (non displaceable Binding Potential) du traceur*

Le modèle SRTM repose sur les hypothèses suivantes : (1) le volume de distribution est le même pour le tissu d'intérêt et le tissu de référence ; (2) la cinétique dans le tissu riche en récepteurs

d'intérêt est telle qu'il est difficile de distinguer entre le compartiment spécifique et le compartiment non déplaçable. Son utilisation pour la quantification du [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I a été validée par plusieurs études (Hirvonen *et al*, 2008; Leroy *et al*, 2007; Leroy *et al*, 2012; Sasaki *et al*, 2012). Par la suite, les cartes paramétriques de  $\text{BP}_{\text{ND}}$  du [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I, sur lesquelles à chaque voxel correspond une valeur de  $\text{BP}_{\text{ND}}$ , ont été générées dans PMOD à l'aide de la méthode de fonction de base de Gunn (Gunn *et al*, 1997), qui est étroitement liée au modèle SRTM de Lammertsma et Hume (Lammertsma *et al*, 1996). Les courbes de radioactivité au cours du temps (Time-Activity Curves) obtenues au niveau du striatum (moyenne des noyaux caudé et putamen, en tant que région à liaison spécifique élevée) et de la sous-région cérébelleuse crus1 (en tant que tissu de référence) ont été utilisées pour le calcul du modèle permettant de générer les images paramétriques. Ces cartes paramétriques de  $\text{BP}_{\text{ND}}$  permettent de mener des analyses « voxel à voxel ».

- Traitements d'images

Le logiciel SPM8 a été utilisé pour le traitement d'image et l'analyse statistique des images TEP. Les cartes de  $\text{BP}_{\text{ND}}$  ont été normalisées spatialement à l'aide d'un modèle (template) ligand-spécifique « fait maison » pour le [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I et généré selon une procédure assistée par IRM, comme décrit par d'autres auteurs (Meyer *et al*, 1999). Les cartes de  $\text{BP}_{\text{ND}}$  normalisées ont ensuite été lissées à l'aide d'un filtre Gaussien FWHM (full width at half maximum), de 10 mm. Après traitement, la taille des voxels est de 2x2x2 mm. Un masque d'analyse a été défini pour l'analyse statistique de l'imagerie TEP afin d'inclure uniquement les principales régions dopaminergiques. Le masque d'analyse [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I a été défini comme tous les voxels présentant une valeur de signal TEP au moins 50% supérieure à la valeur maximale de la région de référence dans le cervelet (CRUS1) étant quasiment dépourvue de DAT. Ainsi, il comprend les régions cérébrales qui présentent une liaison spécifique non négligeable du [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I au DAT, telles que les ganglions de la base, l'insula, l'amygdale, le thalamus, le mésencéphale, et des parties du gyrus cingulaire

antérieur, du CPF inférieur et du cortex temporal (hippocampe, gyrus para-hippocampique, gyrus temporal supérieur).

#### 1.4.2. Imagerie IRM

La seconde partie de ce travail de thèse repose sur l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), une technique d'imagerie non invasive basée sur le phénomène physique de résonance magnétique nucléaire (Annexe 3 : Principe de l'IRM). En modifiant les paramètres d'acquisition de l'IRM, on peut modifier la pondération de l'image et obtenir des informations de différente nature sur la structure et la fonction du cerveau (Annexe 3). Ainsi, l'IRM anatomique (pondérée en T1) permet d'étudier les volumes de matière blanche et de matière grise, rendant compte de l'intégrité de la macrostructure cérébrale. L'IRM fonctionnelle (pondérée en T2\*) permet de mesurer le signal dépendant du niveau d'oxygénation cérébrale « BOLD » (Blood Oxygen Level Dependant signal), représentatif de l'activité cérébrale. Enfin, l'IRM de diffusion consiste à mesurer le mouvement de diffusion des molécules d'eau au sein des tissus et permet ainsi d'étudier l'intégrité de la microstructure cérébrale, notamment de la substance blanche.

- Matériel

Les images d'IRM ont été acquises au sein du SHFJ à Orsay sur le système Signa 1,5 Tesla corps entier de GE (General Electric, Milwaukee, Wisconsin), puis sur le système Intera Achieva 1,5 Tesla Nova Dual (Philips, the Netherlands) à partir du mois d'octobre 2011.

- Acquisition

La séquence d'IRM structurale pondérée en T1 a été réalisée avec les paramètres suivants : acquisition 3D Fourier-transform Spoiled-Gradient-Recalled (SPGR) avec TR = 12,5 ms, TE = 2,2 ms, 124 tranches contiguës, matrice 256 x 256, taille des voxels = 0,9375 x 0,9375 x 1,3 mm.

Pour l'IRM fonctionnelle, soixante-six essais randomisés de la MID-task ont été présentés et 290 volumes ont été acquis pour une durée totale de 11 minutes. Les stimulations ont été présentées par un système de miroir et un vidéoprojecteur. 36 tranches en ordre croissant ont été acquises en utilisant une séquence pondérée en gradient-echo T2\* avec les paramètres suivants : TR = 2400 ms, TE = 30 ms et une matrice de 64x64 pixels. La taille des voxels était de 3,75x3,75x3 mm.

Les images de diffusion ont été acquises en utilisant une séquence de type echoplanar imaging (EPI), avec les paramètres suivants : TR = 8800 ms, TE = 70 ms, 60 tranches axiales, mode d'acquisition entrelacé, épaisseur de tranche de 2 mm, et une matrice de 128 x 128. Pour chaque tranche, cinq images sans pondération de diffusion ( $b = 0$ ) et 41 images avec gradients de diffusion ( $b = 700 \text{ s} / \text{mm}^2$ ) appliqués selon 41 directions non colinéaires ont été acquises.

- Traitements

Le traitement des images d'IRM anatomique a été effectué sur SPM12, par la méthode de voxel-based morphometry (VBM) permettant de comparer voxel à voxel l'anatomie cérébrale. Les images pondérées T1 ont été traitées par la boîte à outils « cat12 » implémentée sur SPM12, qui présente une meilleure segmentation des noyaux gris centraux. La procédure consiste en la combinaison des opérations de normalisation spatiale, de segmentation tissulaire et de correction des inhomogénéités de champ. Les images ont été segmentées et normalisées en utilisant des cartes de probabilité tissulaires de matière grise (MG), matière blanche (MB), et liquide céphalo-rachidien (LCR) fournies par défaut dans SPM12. Après la normalisation, les images de MG et de MB segmentées ont été modulées afin de préserver le volume des structures cérébrales après normalisation spatiale, puis ont été lissées en utilisant un filtre gaussien FWHM de 10 mm. Les volumes globaux de MG, de MB et de LCR ont été calculés pour chaque participant. Le volume total intracrânien (TIV) est calculé en fin de traitement.

Les données d'IRMf ont été traitées sur SPM12. L'ordre des coupes a été corrigé, les images ont été réalignées dans l'espace, placées sur l'espace MNI (Montréal Neurological Institute) et lissées à l'aide d'un filtre Gaussien FWHM de 10 mm. L'une des particularités de l'IRMf est l'utilisation d'analyses par « contrastes », dont la plus simple est la soustraction cognitive. Afin de localiser l'activité cérébrale liée à un processus cognitif d'intérêt, cette procédure consiste à former la différence d'activité entre une condition « test » impliquant entre autres ce processus d'intérêt, et une condition « contrôle » impliquant les mêmes processus que la condition « test », à l'exception du processus d'intérêt. Cette approche a été largement privilégiée aux débuts de l'IRMf pour identifier les régions cérébrales sensibles aux récompenses. L'analyse de premier niveau des variations du signal dépendant du niveau d'oxygène du sang (BOLD) a ainsi été effectuée en modélisant l'anticipation et la réponse à la récompense en tant que variables explicatives dans un modèle linéaire général pour chaque sujet. Nous avons défini les conditions de récompense (grand gain, petit gain et pas de gain) en tant que variables d'intérêt sujet-spécifiques et des régresseurs de mouvement ont été ajoutés à la matrice de dessin. Afin de nous concentrer sur la réponse neurale spécifique de l'anticipation de récompense, nous avons généré des cartes de contraste opposant les conditions « anticipation de grand gain » et « anticipation de petit gain ». Ainsi, toutes les activations cérébrales présentes dans les deux conditions sont soustraites et les cartes de contrastes résultantes ne reflètent alors que l'activation spécifique de l'anticipation d'une récompense importante.

Le prétraitement des données de diffusion a été effectué à l'aide du logiciel FSL (FMRIB Diffusion Toolbox (FDT) dans FMRIB Software Library (FSL, version 4.1 ; [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)). Les pré-traitements ont consisté en :

- une normalisation des images sur la première image  $b=0$  pour la correction des mouvements de la tête et des courants de Foucault par l'outil `eddy_correct` du logiciel FSL ;
- l'extraction du cerveau avec un outil spécifique du logiciel FSL (brain extraction tool, BET) ;

-la modélisation du tenseur de diffusion à l'échelle du voxel à l'aide de l'outil dtifit du logiciel FSL, pour la reconstruction des paramètres de diffusion permettant de générer les images d'anisotropie fractionnelle (FA), de diffusivité moyenne (MD), de diffusivité axiale (AD) et de diffusivité radiale (RD).

## 1.5. Evaluations cliniques et neuropsychologiques

Afin de rechercher des associations entre les mesures d'imagerie et le comportement ou la symptomatologie des participants constituant la base de données, plusieurs évaluations ont été utilisées. Les patients schizophrènes ont été évalués à l'aide de l'échelle de symptomatologie de la schizophrénie « Positive And Negative Syndrome Scale » (PANSS). Les patients déprimés ont été évalués par la « Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale » (MADRS). Les patients dépendants à la cocaïne ont rempli le « Cocaine Craving Questionnaire » (CCQ). Enfin, tous les participants ont rempli l'auto-questionnaire de dépression « Beck Depression Inventory » (BDI).

### 1.5.1. Evaluations cliniques

- Symptomatologie de la schizophrénie

-Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)

L'échelle d'évaluation des syndromes positifs et négatifs a été proposée par Kay, Fiszbein et Opleret en 1987 (Kay *et al*, 1987). Par construction, elle reprend l'idée d'une organisation positive/négative de la symptomatologie schizophrénique. Sa structure comprend les trois dimensions suivantes : appauvrissement psychomoteur, désorganisation, et distorsion de la réalité, en plus d'une dimension dépression et d'une dimension qui comprend des éléments d'agitation, d'excitation et d'agressivité (Annexe 4).

- Symptomatologie de la dépression

#### -Beck Depression Inventory (BDI)

L'auto-questionnaire d'évaluation de la dépression de Beck (Beck *et al*, 1961) mesure essentiellement le ressenti subjectif du patient sur son état, et indirectement la sévérité de la dépression clinique. La version abrégée du BDI est composée de 13 items à choix multiples portant par exemple sur le désespoir et l'irritabilité, la culpabilité et des symptômes physiques comme la fatigue et l'appétit (Annexe 5). De 0-4 : pas de dépression, 4-7 : dépression légère, 8-15 : dépression modérée, >16 : dépression sévère.

#### -Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

La MADRS est un questionnaire diagnostique à 10 items conçu en 1979 par Stuart Montgomery et Marie Åsberg (Montgomery *et al*, 1979), pour évaluer la sévérité de la dépression chez des patients souffrant de troubles de l'humeur (Annexe 6). Le score peut aller de 0 à 60. Les sous-groupes couramment utilisés sont : de 0 à 6 points : patient sain, de 7 à 19 points : dépression légère, de 20 à 34 points : dépression moyenne, au-delà de 34 points : dépression sévère.

- Symptomatologie de l'addiction à la cocaïne.

#### -Cocaine Craving Questionnaire (CCQ)

Le CCQ version courte de 10 items, validée en langue française par Laurent Karila (Karila *et al*, 2011b), a été utilisé pour évaluer le craving en cocaïne (le besoin compulsif de consommer) des patients dépendants en cours de sevrage (Annexe 7).

### 1.5.2. Tests neuropsychologiques

Les tests de prise de décision (Iowa Gambling Task) et de mémoire de travail (test du N-back), décrits plus bas, ont été menés chez les patients dépendants à la cocaïne dans le cadre du protocole CAIMAN.

- Iowa Gambling task

La prise de décision est un processus cognitif complexe visant à la sélection d'une action ou d'un comportement parmi différentes alternatives. Ce processus est particulièrement altéré chez les personnes souffrant de dépendances aux drogues. L'Iowa Gambling Task (Bechara *et al*, 1994) évalue la prise de décision et la sensibilité à la récompense (Annexe 8).

- Tâche de mémoire de travail : test du N-back

Le test du N-Back évalue les capacités de mémoire de travail. Il consiste à juger un stimulus comme identique ou différent d'un autre stimulus présenté une, deux ou trois images plus tôt, selon le niveau de difficulté. Ici, nous avons utilisé la tâche de N-back visuo-spatiale (Carlson *et al*, 1998) durant laquelle les sujets visualisent un carré de couleur (la cible) sur un écran et doivent mémoriser sa localisation (Annexe 8).

## 2. Analyses statistiques

À partir de cette base de données, plusieurs objectifs, centrés sur l'imagerie TEP du DAT, ont été définis : (1) établir une relation entre la disponibilité du DAT évaluée en TEP et l'activité du système de récompense évaluée en IRMf avec la MID task, chez les sujets sains et les patients psychiatriques ; (2) établir une relation entre la disponibilité du DAT et les mesures de l'intégrité structurelle du système de récompense évaluée en IRM anatomique et en IRM de diffusion, chez les sujets sains et les patients psychiatriques ; (3) explorer le lien entre la disponibilité du DAT et

la physiopathologie de l'addiction à la cocaïne ; (4) explorer le lien entre la disponibilité du DAT et la physiopathologie de la schizophrénie.

Pour chacune des études présentées dans cette thèse, des analyses statistiques ont été menées sur les images de TEP et d'IRM à l'aide du logiciel SPM. La recherche de corrélations entre l'imagerie et des variables cliniques ou comportementales s'est également effectuée sur SPM. En dehors des images, les analyses statistiques ont été menées sur le logiciel JMP (JMP, SAS Institute, Cary, NC, 1989-2007). Ces dernières concernent principalement la description des variables cliniques et neuropsychologiques des sujets. Enfin, pour les analyses multimodales, le logiciel FSL a également été utilisé.

## 2.1. Analyses multimodales

Afin de réaliser des analyses de corrélations entre les images TEP et les différentes modalités d'IRM, deux méthodes ont été utilisées.

La première méthode repose sur l'utilisation du logiciel SPM et de l'outil MarsBaR qui y est implémenté. Un t-test à un échantillon a été effectué en utilisant les images de TEP pour l'extraction des valeurs de potentiel de liaison non déplaçable ( $BP_{ND}$ ) du [ $^{11}C$ ]PE2I. Les valeurs moyennes de  $BP_{ND}$  ont été extraites à l'aide de la boîte à outils MarsBaR disponible sur SPM12, au sein de régions d'intérêt (ROI) spécifiques du système DA, et incluant le mésencéphale, les noyaux caudé et putamen, les NAcc, les hippocampes, et les insulas. Ces ROIs ont été définies anatomiquement grâce à la boîte à outils WFU PickAtlas (laboratoire ANSIR), à l'exception du mésencéphale, pour lequel nous avons construit manuellement une ROI à l'aide d'une image moyenne de TEP [ $^{11}C$ ]PE2I superposée à une IRM anatomique sur le logiciel Anatomist. Les valeurs moyennes de  $BP_{ND}$  extraites sont ensuite insérées dans un modèle statistique de régression multiple sur SPM12, en tant que covariable d'intérêt. Dans ce modèle, la variable principale est

l'imagerie IRM (IRMf, IRM T1 ou IRM de diffusion) et la covariable d'intérêt est la valeur moyenne de  $BP_{ND}$  extraite de l'image TEP.

La seconde méthode repose sur la modélisation statistique du logiciel FSL, basée sur le modèle linéaire généralisé (GLM) où la réponse Y à chaque voxel est modélisée comme une combinaison linéaire d'un ou plusieurs prédicteurs, stockés dans les colonnes d'une "design matrix" X. FSL permet la conception de modèles statistiques dans lesquels il est possible d'inclure une covariable de type « voxel-dépendante », c'est-à-dire des images. De plus, la covariable voxel-dépendante ne doit pas obligatoirement être issue de la même modalité d'imagerie que la variable principale. Ainsi, nous avons pu tester des corrélations entre deux types d'images différents, voxel à voxel, sur la totalité des images. Cependant, cette méthode ne permet pas de détecter des relations à distances, l'analyse se faisant uniquement sur les voxels des images superposées. Pour cette méthodologie, les images TEP ont été recalées sur les images IRM à l'aide du logiciel SPM12.

### 2.1.1. Etude TEP-IRMf

Vingt-sept sujets (six contrôles sains, six patients schizophrènes, cinq patients déprimés et dix patients dépendants à la cocaïne), dont les données TEP et IRMf étaient exploitables ont été inclus dans cette étude. Pour l'analyse de l'IRMf, les cartes de contraste « anticipation de grand gain versus anticipation de petit gain » de chaque sujet ont été incluses dans un modèle de t-test à un échantillon afin de visualiser les activations liées à l'anticipation de récompense. Pour cette analyse, l'âge et la consommation de tabac ont été ajoutés en tant que variables confondantes dans le modèle statistique, dû à leur potentiel effet sur les niveaux d'activations des sujets. De la même façon, un t-test à un échantillon a été effectué sur SPM en utilisant les images de TEP, pour la visualisation de la disponibilité du DAT au sein du masque d'analyse [ $^{11}C$ ]PE2I. L'échelle de dépression BDI étant disponible pour tous les participants de l'étude multimodale TEP-IRMf, nous avons recherché des corrélations entre le score de la BDI et les images de TEP ou d'IRMf parmi tous les sujets, par des modèles de régression multiple sur SPM12. Comme pour les autres

modèles statistiques, nous avons inclus les covariables de non-intérêt suivantes : l'âge, la consommation de tabac et le statut clinique.

Afin d'examiner les relations entre la disponibilité du DAT et la réponse neurale du système de récompense, nous avons effectué une analyse multimodale TEP-IRMf avec une approche dimensionnelle, regroupant vingt-sept participants cliniquement hétérogènes. Les valeurs moyennes de  $BP_{ND}$  extraites pour chaque ROI prédéfinie (voir ci-dessus) ont été incluses comme covariables d'intérêt dans les analyses de corrélation basées sur le voxel et menées sur les cartes de contraste d'IRMf « anticipation de grand gain versus anticipation de petit gain ». Pour chaque valeur moyenne de  $BP_{ND}$ , nous avons effectué une analyse de régression multiple sur SPM12. L'âge, le statut clinique et la consommation quotidienne de tabac ont été inclus comme covariables confondantes (de non-intérêt), en raison de leurs effets potentiels sur les niveaux de DAT et les activations fonctionnelles. Pour ces analyses de corrélation multimodale, le seuil de significativité au niveau du voxel (seuil de hauteur) et au niveau du cluster (seuil d'étendue) a été défini à  $p < 0,05$  Family Wise Error (FWE)-corrigé.

Les analyses de corrélation multimodale ont été menées dans le masque de l'analyse TEP, qui comprend les principales régions dopaminergiques. Ce masque a permis l'exclusion des activations du cortex pré-moteur, qui interviennent pendant les périodes d'anticipation de la cible précédant la réponse motrice de l'index droit ou gauche. En tant qu'analyse contrôle, nous avons testé la corrélation entre les activations du cortex pré-moteur et la disponibilité du DAT dans les différentes ROIs et aucune association n'a été observée.

Afin d'explorer davantage les résultats obtenus à partir de la corrélation TEP-IRMf, nous avons mis en place un modèle linéaire général pour une analyse post-hoc utilisant les  $BP_{ND}$  extraits dans les différentes ROIs présentées précédemment, et les données brutes des images d'IRMf présentant l'anticipation d'une récompense avec le logiciel d'analyse statistique JMP 12 (JMP, SAS Institute). Les valeurs d'activation fonctionnelle ont été extraites des régions présentes sur la

carte de contraste d'IRMf « anticipation de grand gain versus anticipation de petit gain » à l'aide de la boîte à outils MarsBaR dans SPM. Nous avons inclus ces valeurs d'activations en tant que variable exploratoire du modèle, et les valeurs régionales de  $BP_{ND}$ , l'âge, la consommation de tabac et les groupes cliniques comme variables explicatives du modèle. Nous avons testé les effets de chaque variable explicative sur les valeurs d'activations fonctionnelles liées à la récompense et l'interaction statistique : groupe\*disponibilité du DAT. De plus, nous avons évalué la corrélation TEP-IRMf au sein de chaque groupe clinique séparément, en utilisant un modèle statistique similaire.

Nous avons également recherché des corrélations entre la disponibilité du DAT et la réponse neurale du système de récompense par la méthode d'analyse de FSL. Comme pour le modèle statistique construit sur SPM, les images d'IRMf ont été incluses en tant que variable principale du modèle. Les images de TEP ont été ajoutées en tant que covariable voxel-dépendante, en plus des covariables de non-intérêt comme l'âge, la consommation de tabac, et le statut clinique des sujets. Des corrélations positives et négatives locales ont ainsi été recherchées entre les images d'IRMf et de TEP superposées.

Dans cette étude, les sous-groupes de participants étant trop petits pour mener des comparaisons robustes entre les différents groupes cliniques, les statistiques intergroupes ne sont pas présentées.

### 2.1.2. Etude TEP-IRMa

Cent un sujets (trente-et-un contrôles sains, vingt-et-un patients schizophrènes, huit patients déprimés, quatorze sujets dépendants au cannabis et vingt-sept patients dépendants à la cocaïne), dont les données TEP et IRMa étaient exploitables ont été inclus dans cette étude. La même méthodologie d'analyse multimodale a été appliquée pour la recherche de corrélation entre les images TEP et les images d'IRM anatomique. Ainsi, des corrélations entre les valeurs de  $BP_{ND}$  et les images segmentées de matière grise et de matière blanche ont été recherchées. Ces analyses

ont été menées à travers les différents groupes (dans une approche dimensionnelle) et au sein de chacun des groupes. Pour ces statistiques, le volume intracrânien total (Total Intracranial Volume, TIV) a systématiquement été inclus comme covariable confondante. Comme pour les autres modèles statistiques, nous avons inclus les covariables de non-intérêt suivantes : l'âge, la consommation de tabac et le statut clinique.

### 2.1.3. Etude TEP-DTI

La même méthodologie d'analyse multimodale a également été appliquée pour la recherche de corrélation entre les images TEP et les images d'IRM de diffusion. Dans cette étude, soixante-quinze sujets (trente et un sujets sains, dix-neuf patients schizophrènes, dix sujets dépendants au cannabis et quinze sujets dépendants à la cocaïne), dont les images de TEP et les images d'IRM de diffusion étaient disponibles, ont été inclus. Les cartes de diffusivité moyenne (MD) et d'anisotropie fractionnelle (FA) ont été utilisées pour la recherche de relations avec les données TEP. Ainsi, des corrélations entre les valeurs de  $BP_{ND}$  et les cartes de MD et de FA ont été recherchées. Comme pour les autres modèles statistiques, nous avons inclus les covariables de non-intérêt suivantes : l'âge, la consommation de tabac et le statut clinique.

## 2.2. Analyses intra-modalité

### 2.2.1. Etude CAIMAN

L'analyse des données de l'étude CAIMAN, qui a fait l'objet de mon stage de master 2, a été finalisée pendant la thèse et a abouti à la publication d'un article (Karila *et al*, 2016).

- Données cliniques

Vingt-sept patients ont été comparés sur leurs caractéristiques démographiques et cliniques en utilisant le test t de Student. Ces variables comprenaient l'âge, la consommation quotidienne de tabac, la consommation hebdomadaire d'alcool, et les caractéristiques propres à leur

consommation de cocaïne (âge de premier contact, âge de consommation régulière, quantité et coût hebdomadaire de la consommation, délai moyen de reconsommation).

Afin d'évaluer leur évolution pendant l'hospitalisation, nous avons effectué des analyses de variance (ANOVA) en mesures répétées sur les données cliniques et neuropsychologiques entre le jour 3 et le jour 17. Ces analyses comprenaient le temps (jour 3, jour 17) en tant que facteur intra-sujet, et le groupe (modafinil, placebo) en tant que facteur inter-sujet.

Au cours du suivi, les échantillons d'urine contenant de la benzoylecgonine (BE) à des concentrations supérieures à 300 ng/ml ont été considérés comme positifs pour la cocaïne. Ont été considérés comme échecs thérapeutiques les sorties d'étude et les sujets présentant au moins un échantillon d'urine positif à la cocaïne. L'abstinence a quant à elle été définie par les échantillons d'urine négatifs à la cocaïne. Un test de  $\chi^2$  (test Fisher's Exact) a été utilisé pour comparer les groupes en termes d'échec thérapeutique et d'abstinence tout au long de l'étude. Nous avons utilisé des tests t de Student en post-hoc sur les données cliniques du jour 3 pour nous assurer que les échecs thérapeutiques et les patients abstinents n'étaient pas cliniquement différents au début de l'étude. Le logiciel JMP 10 a été utilisé pour effectuer ces analyses.

- Données d'imagerie

Toutes les analyses d'imagerie TEP ont été effectuées au sein du masque d'analyse [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I. Nous avons comparé les cartes de  $\text{BP}_{\text{ND}}$  à l'aide d'une analyse de variance en mesures répétées sur SPM8, comprenant les variables « sujet » et « temps » en tant que facteurs intra-groupe et la variable « groupe » comme facteur inter-sujet. Cette analyse a été menée pour examiner l'effet de groupe global (modafinil *versus* placebo), l'effet temporel (J3 *versus* J17) et l'interaction groupe par temps dans le groupe de patients présents aux deux sessions d'imagerie (N = 22). Les tests t de Student à deux échantillons en post-hoc ont été utilisés pour spécifier les différences entre les groupes au jour 3 et au jour 17 séparément. De même, des tests t de Student à deux échantillons

ont été utilisés pour évaluer l'effet du temps entre le jour 3 et le jour 17 dans les deux groupes séparément. Pour ces analyses, l'âge a été ajouté en tant que covariable confondante.

Nous avons recherché des corrélations entre les images de BP<sub>ND</sub> et les variables cliniques ou neuropsychologiques (échelle de craving et de dépression, scores de mémoire de travail et de prise de décision, et niveau de BE urinaire) par des analyses de régression multiple, avec l'âge en covariable confondante. Les corrélations des données du jour 3 (avant traitement) ont été effectuées chez tous les patients (n=27) et celles du jour 17 dans chacun des deux groupes (n=9 et n=13 pour les groupes modafinil et placebo, respectivement).

Afin de comparer la liaison du radiotracer dans les deux groupes avant et après traitement, le signal TEP moyen des images acquises au jour 3 et au jour 17 a été extrait au sein du cluster significatif de l'analyse d'interaction, par l'intermédiaire de la boîte à outils MarsBaR sur SPM8. Nous ensuite avons calculé le pourcentage de différence de BP<sub>ND</sub> entre le jour 3 et le jour 17. Nous avons comparé les valeurs moyennes de BP<sub>ND</sub> entre les conditions de groupe et de temps en utilisant des tests t.

L'absence de différence des caractéristiques radiochimiques (dose injectée et radioactivité spécifique) entre les deux groupes de traitement a été vérifiée pour les examens du jour 3 et du jour 17, par des tests t à deux échantillons, sur le logiciel JMP 10.

### 2.2.2. Etude PSYDAT : SchizoDAT

L'étude SchizoDAT portant sur l'évaluation de la disponibilité du DAT dans la schizophrénie a également été initiée en amont de la thèse. La finalisation des résultats et la rédaction d'un article (Artiges *et al*, 2017b) ont fait partie du travail de thèse.

Vingt-et-un patients schizophrènes et trente sujets contrôle (fumeurs et non-fumeurs) ont été comparés du point de vue de leurs caractéristiques démographiques (âge, IMC) et radiochimiques (dose injectée, radioactivité spécifique) en utilisant le test t de Student sur le logiciel JMP12.

Afin de visualiser la localisation de la disponibilité du DAT dans le cerveau, un test t à un échantillon avec toutes les cartes de  $BP_{ND}$  a été effectué. Les cartes de  $BP_{ND}$  des patients schizophrènes et des sujets sains ont ensuite été comparées au sein du masque d'analyse [ $^{11}C$ ]PE2I en utilisant un modèle d'ANCOVA avec le groupe (schizophrènes et contrôles sains) en tant que facteur inter-sujet, et l'âge et le statut de consommation de tabac en tant que covariables confondantes. Afin de présenter la différence de liaison du radiotracer dans les deux groupes au sein du mésencéphale, la région qui contient les corps cellulaires des neurones dopaminergiques (Annexe 1), le signal TEP moyen de cette région a été extrait par l'intermédiaire de la boîte à outils MarsBaR. Nous avons examiné les corrélations entre les scores cliniques des éléments de la PANSS et les cartes de  $BP_{ND}$ . Pour chaque item clinique, nous avons effectué une analyse de régression multiple au sein du masque [ $^{11}C$ ]PE2I avec l'âge et le statut de consommation de tabac comme covariables confondantes. Pour les comparaisons de groupe, les seuils de hauteur et d'étendue ont été définis à  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples (Family Wise Error corrected, FWE-corrigé) afin de réduire les erreurs de type I introduites par le bruit potentiel. Pour les analyses de corrélation, le seuil de hauteur a été fixé à  $p < 0.001$  non corrigé, et le seuil d'étendue a été fixé à  $p < 0.05$  FWE-corrigé (140 voxels).

# **Partie 3 : Résultats des études**

# 1. Etude en imagerie multimodale TEP et IRM fonctionnelle.

L'étude TEP-IRMf portant sur le DAT et l'activité du circuit de la récompense chez des patients psychiatriques a constitué la majeure partie de mon travail de thèse et a fait l'objet d'un article en tant que premier auteur (Dubol *et al*, 2017), accepté pour publication dans le journal *Neuropsychopharmacology* en août 2017 (Annexe 9).

## 1.1. Résumé

La fonction dopaminergique et le processus de récompense sont étroitement liés et impliquent des structures cérébrales communes au sein de la voie méso-limbique. S'il a été observé que le système dopaminergique et le système de récompense sont perturbés dans la plupart des troubles psychiatriques, on ignore encore si des altérations dopaminergiques sous-tendent des variations de fonctionnement du système de récompense, et cela, à travers un continuum regroupant les personnes saines et les patients psychiatriques.

Nous avons étudié la relation entre la fonction dopaminergique et l'activité cérébrale correspondant à l'anticipation de la récompense en imagerie multimodale TEP et IRM fonctionnelle chez vingt-sept participants, parmi lesquels des volontaires sains et des patients psychiatriques atteints de schizophrénie, de dépression ou de dépendance à la cocaïne. La disponibilité du DAT a été évaluée en TEP à l'aide du [<sup>11</sup>C]PE2I, et la réponse neurale liée à la récompense a été évaluée en IRM fonctionnelle lors de la tâche MID « Modified Incentive Delay task » (MID task).

Chez tous les participants, la disponibilité du DAT dans le mésencéphale est corrélée positivement à la réponse neurale des noyaux accumbens (NAcc) mesurée durant l'anticipation de la récompense. De plus, cette relation semble être conservée au sein de chaque groupe clinique, en dépit de l'hétérogénéité des troubles examinés.

Pour la première fois, un lien direct entre la disponibilité du DAT et l'anticipation de la récompense a été détecté au sein de la voie méso-limbique chez des volontaires sains et des patients psychiatriques. Ces résultats suggèrent que les dysfonctions dopaminergiques constituent un mécanisme commun qui sous-tend les modifications du processus de récompense observées chez les patients au sein de différentes catégories de diagnostics. Ces résultats encouragent l'utilisation d'une approche dimensionnelle en psychiatrie, comme promue par le projet Research Domain Criteria (RDoC) pour identifier les signatures neurobiologiques des dysfonctionnements qui sont au cœur de la physiopathologie des maladies mentales.

## 1.2. Contexte de l'étude

Des anomalies de fonctionnement du système dopaminergique et du système de récompense ont été rapportées dans divers troubles psychiatriques (Chau *et al*, 2004; Davis *et al*, 1991; Fusar-Poli *et al*, 2013b; Hommer *et al*, 2011). Bien que les études menées chez l'animal aient établi l'existence d'une relation étroite entre ces systèmes par l'utilisation de paradigmes neurophysiologiques (Carelli and Wightman, 2004; Schultz, 1997), les preuves de leur association chez l'homme restent limitées. En particulier, on ignore si des modifications graduelles de l'activité du système dopaminergique sont à l'origine des variations de fonctionnement du système de récompense à travers un continuum regroupant la santé et la pathologie.

Chez les sujets sains, la TEP et l'IRMf ont été récemment associées pour explorer la relation entre la libération de dopamine et les activations fonctionnelles liées à la récompense. Barbara Weiland et ses collègues ont décrit des corrélations positives entre la libération de dopamine dans le NAcc, évaluée par le [<sup>11</sup>C]raclopride, et les activations liées à la récompense dans cette même région et dans le CPF (Weiland *et al*, 2014; Weiland *et al*, 2017). De la même façon, une autre équipe a observé des corrélations positives et significatives entre la libération de dopamine dans le NAcc et les activations du mésencéphale et du NAcc pendant l'anticipation de la récompense (Schott *et*

*al*, 2008). La corrélation locale entre la libération de dopamine et l'activité neurale mesurée pendant l'anticipation d'une récompense au sein du NAcc a également été observée en TEP avec le [<sup>18</sup>F]fallypride (Buckholtz *et al*, 2010a). Par ailleurs, l'utilisation du [<sup>18</sup>F]-FDOPA en TEP a permis de mettre en évidence des corrélations entre la capacité de synthèse de dopamine dans le mésencéphale et le traitement de la récompense (anticipation et réaction) dans le CPF (Dreher *et al*, 2008). Ainsi, l'utilisation de l'imagerie multimodale TEP-IRMf semble particulièrement appropriée pour l'évaluation de la relation entre le système dopaminergique et le système de récompense, aussi bien chez le volontaire sain que chez les patients présentant des troubles psychiatriques.

Des anomalies du système de récompense et du système dopaminergique méso-limbique ont été rapportées chez des patients atteints de troubles psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression et les addictions (Chau *et al*, 2004). L'hyper-dopaminergie présynaptique au niveau du striatum (Fusar-Poli *et al*, 2013b) est au cœur de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie (Davis *et al*, 1991; Kapur, 2003). Il a été proposé que l'hyperactivité dopaminergique chez les patients atteints de schizophrénie entraînerait une attribution aberrante de la saillance à des stimuli non pertinents (Kapur, 2003), contribuant ainsi à une association anormale entre un stimulus et une récompense. Dans le trouble dépressif majeur, la diminution de la réponse à la récompense dans le striatum (Whitton *et al*, 2015) serait liée à la perte de plaisir et de motivation observée chez ces patients (Naranjo *et al*, 2001). De plus, l'hypothèse du déficit en monoamine postule que les symptômes dépressifs proviennent de niveaux insuffisants de sérotonine, de norépinephrine, mais aussi de dopamine (Delgado, 2006). Chez les patients toxicomanes, l'ampleur de la libération de dopamine dans le striatum suite à la prise de drogue prédit les effets subjectifs de la substance (Malison *et al*, 1995; Volkow *et al*, 1997a). Nora Volkow et ses collègues ont également souligné l'implication de la dopamine striatale dans la sensation de manque chez les sujets dépendants de la cocaïne (Volkow *et al*, 2011). En outre, les consommateurs chroniques de drogues affichent

une réduction de la fonction du système dopaminergique et du système de récompense, attestée par une moindre disponibilité des récepteurs D2 et des activations liées à la récompense plus faibles (Hommer *et al*, 2011).

En tant que marqueur du système dopaminergique, le DAT occupe un rôle clé dans la régulation de la concentration de dopamine synaptique et reflète ainsi l'intégrité et la fonction des voies dopaminergiques (McHugh and Buckley, 2015). De plus, bien que controversées, des anomalies du DAT ont été rapportées dans certains troubles psychiatriques tels que les addictions (Hirth *et al*, 2016; Leroy *et al*, 2012; Narendran and Martinez, 2008; Volkow *et al*, 2004), les troubles de l'humeur (Pinsonneault *et al*, 2011) et la schizophrénie (Arakawa *et al*, 2009; Artiges *et al*, 2017b; Sjöholm *et al*, 2004). Ainsi, il apparaît particulièrement pertinent d'explorer la disponibilité du DAT dans les populations psychiatriques afin d'explorer la relation entre le système dopaminergique et le processus de récompense.

Pour l'évaluation du processus de récompense en IRMf, la « Monetary Incentive Delay task » (MID task) de Brian Knutson (Knutson *et al*, 2000) apparaît comme l'outil le plus fiable et le plus utilisé pour mesurer les activations liées à la récompense chez l'Homme. En effet, la MID task a révélé que l'anticipation de récompenses monétaires d'ampleur croissante est corrélée à l'activation du NAcc (Knutson *et al*, 2001), tandis que la réception de la récompense est associée à des activations du CPF ventral médian (Knutson *et al*, 2003). De plus, des anomalies de l'activité du système de récompense ont été signalées chez des patients atteints de dépendance, de schizophrénie et de dépression grâce à l'utilisation de la MID task en IRMf (Hagele *et al*, 2015).

Par l'intermédiaire du projet Research Domain Criteria (RDoC), l'institut national de la santé mentale aux Etats-Unis (National Institute of Mental Health, NIMH) promeut l'utilisation d'une approche dimensionnelle dans la recherche en psychiatrie, qui peut être appliquée au travers des catégories de diagnostic afin d'identifier les signatures neurobiologiques des dysfonctionnements sous-tendant les maladies mentales (Hagele *et al*, 2015; Insel *et al*, 2010). Ainsi, l'exploration du

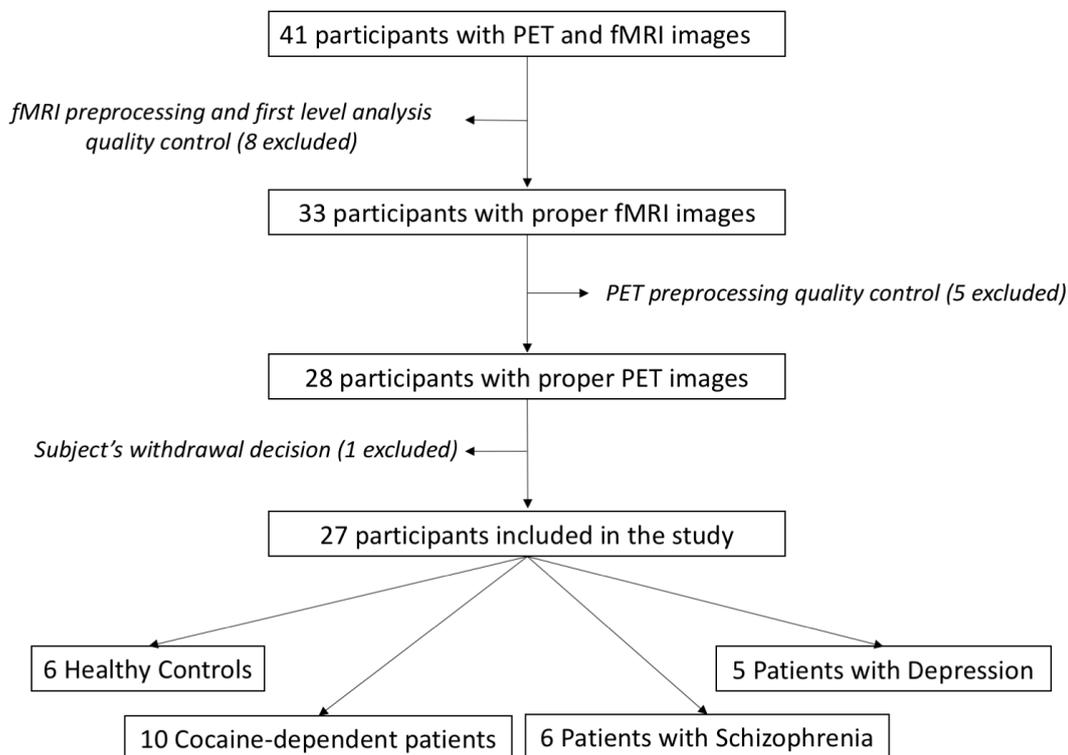
système dopaminergique et du système de récompense dans ce contexte pourrait clarifier les relations complexes liant les niveaux moléculaires et fonctionnels du système dopaminergique à travers les différentes conditions cliniques.

En accord avec cette approche dimensionnelle, nous avons étudié la relation entre la fonction dopaminergique présynaptique et les réponses neurales du circuit de la récompense dans un groupe de participants comprenant des volontaires sains et des patients atteints de schizophrénie, de dépression ou de dépendance à la cocaïne. Nous avons utilisé l'imagerie TEP avec le radioligand [<sup>11</sup>C]PE2I pour évaluer la disponibilité du DAT, et l'IRMf avec une version modifiée de la MID task, dans une analyse statistique d'imagerie multimodale basée sur voxel. Nous avons émis l'hypothèse que la disponibilité du DAT mesurée en TEP serait corrélée à la réponse neurale liée à la récompense mesurée en IRMf lors de la MID task, au sein d'un groupe composé de volontaires sains et de patients psychiatriques. Nous avons supposé que le système dopaminergique et le système de récompense restent fortement associés chez les patients psychiatriques, de sorte qu'une fonction dopaminergique anormale devrait être liée à une dysfonction du système de récompense. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons également examiné la relation entre le DAT et les activations liées à la récompense dans chaque groupe clinique dans une analyse exploratoire secondaire.

### 1.3. Résultats

#### 1.3.1. Caractéristiques des participants et résultats comportementaux

Les vingt-sept participants inclus dans l'étude (Figure 21) n'étaient pas statistiquement différents en âge (moyenne = 36,52 ± 8,00, Khi2 = 1,80, p = 0,61), en indice de masse corporelle (IMC) (moyenne = 25,86 ± 4,06, Khi2 = 4,67, p = 0,20) ou en consommation quotidienne de tabac (moyenne = 13,57 ± 11,12, Khi2 = 3,05, p = 0,38), comme l'ont révélé les tests de Kruskal-Wallis et de Wilcoxon effectués à travers les quatre sous-groupes.



**Figure 21 : Sélection des participants au sein de la base de données et critères d'exclusion de l'étude.** Le contrôle qualité des données était basé sur l'absence d'artefacts sur les images TEP et IRMf, et la présence d'activations motrices dans l'analyse de premier niveau de l'IRMf correspondant aux réponses motrices enregistrées pendant la tâche fonctionnelle. Après avoir passé les examens de TEP et d'IRMf, un participant a décidé de sortir de l'étude et a demandé que ses images ne soient pas exploitées.

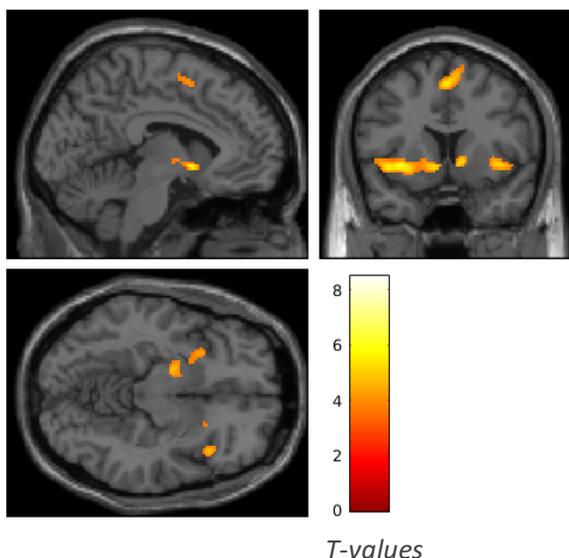
Au cours de la MID task, les participants ont affiché un taux élevé de réponses correctes, pour une moyenne de 86,50% de succès global (Tableau 1). L'ANOVA et les analyses post-hoc des taux de réussite dans les trois conditions (grand gain, petit gain et aucun gain) ont révélé un effet significatif de l'amplitude des gains sur le taux de réussite ( $F = 7,69$ ,  $p = 0,0009$ ), avec une performance inférieure dans les essais non récompensés par rapport aux essais récompensés (grand gain *versus* aucun gain :  $p = 0.0008$ , petit gain *versus* aucun gain :  $p = 0.015$ ).

MID-task item	Scores	
	Mean $\pm$ SD	% of
Total score <sup>1</sup>	228.37 $\pm$ 33.80	79.97
Total hit <sup>2</sup>	52.77 $\pm$ 8.80	86.50
Total missed <sup>2</sup>	13.22 $\pm$ 8.80	20.03
Total hit large win	19.07 $\pm$ 2.94	86.70
Total missed large win	2.93 $\pm$ 2.95	13.30
Total hit small win	18.81 $\pm$ 3.20	85.52
Total missed small win	3.18 $\pm$ 3.20	14.48
Total hit no win	14.88 $\pm$ 6.25	67.67
Total missed no win	7.11 $\pm$ 6.24	32.32

**Tableau 1 : Données comportementales de la MID task.** <sup>1</sup>Le score total correspond au nombre de points remportés pendant la tâche. <sup>2</sup>Total hits et Total missed correspondent aux nombres d'essais réussis ou loupés. Mean, moyenne ; SD, écart type.

### 1.3.2. Résultats d'imagerie

Les cartes de contraste « anticipation de grand gain *versus* anticipation de petit gain » des vingt-sept participants ont révélé des activations spécifiques dans les parties ventrales des noyaux caudé et putamen, de l'insula, du cortex cingulaire antérieur et moyen, du CPF inférieur, du cortex prémoteur et de l'aire motrice supplémentaire (Figure 22, Tableau 2), comme décrit initialement par Brian Knutson et ses collègues chez des sujets sains avec la MID task d'origine (Knutson *et al*, 2001; Knutson *et al*, 2000).

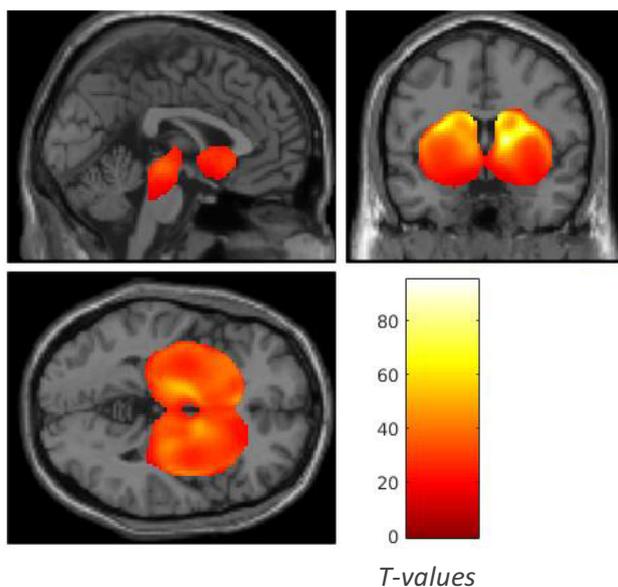


**Figure 22 : Activations cérébrales lors de l'anticipation de la récompense.** Vues de coupe (sagittale, coronale et axiale) de la carte moyenne du contraste d'activations d'IRMf « anticipation d'un grand gain *versus* anticipation d'un petit gain », obtenue par un test t à un échantillon conduit sur les images des vingt-sept participants.

Région	Hémisphère	Cluster (voxels)	Pics				
			t	p (non corrigé)	Coordonnées MNI		
					x	y	z
Aire Motrice Supplémentaire	Droit		8.49	1.56 E-8*	8	2	60
Cortex Frontal Supérieur	Droit	1049	8.14	3.09 E-8*	16	-6	60
Cortex Cingulaire moyen	Droit		4.86	4.20 E-5	2	30	36
Cortex Cingulaire antérieur	Droit		4.41	1.21 E-4	2	22	26
Insula	Droit		7.54	1.05 E-7*	44	16	-4
Cortex Orbito-Frontal inférieur	Droit	632	5.22	1.80 E-5	24	20	-18
Insula	Gauche		6.11	3.32 E-6	-40	8	-6
Tête du Caudé/NAcc	Gauche		6.06	2.56 E-6	-8	6	-4
Pallidum	Gauche	847	5.11	2.325 E-5	-16	-8	-6
Putamen (ventral)	Gauche		4.85	4.25 E-5	-28	0	-6

**Tableau 2 : Analyse de l'activité neurale lors de l'anticipation de la récompense.** Analyse « cerveau entier » du contraste d'activations IRMf « anticipation d'un grand gain versus anticipation d'un petit gain », des vingt-sept participants. Les localisations anatomiques ont été déterminées à partir des coordonnées des maxima locaux de chaque région au sein de chaque cluster, définies par l'Institut Neurologique de Montréal (Montreal Neurological Institute, MNI). Abréviations : NAcc, Noyaux Accumbens. Seuil statistique défini à  $p < 0.001$  non-corrigé en hauteur, et à  $p < 0.05$  FWE-corrigé en étendu (317 voxels). \*Significatif avec un seuil de  $p < 0.05$  FWE-corrigé en hauteur.

En ce qui concerne les paramètres d'acquisition TEP, la radioactivité injectée moyenne était de  $293,71 \pm 55,31$  MBq et la radioactivité spécifique moyenne de  $32,13 \pm 17,10$  GBq/ $\mu$ mol. Dans l'ensemble du groupe, la fixation spécifique du [ $^{11}$ C]PE2I au DAT a été détectée principalement dans le striatum (noyaux caudé et putamen), le pallidum, l'insula, le thalamus, l'hippocampe et le mésencéphale, tel que déterminé par les coordonnées de l'Institut neurologique de Montréal (MNI) (Figure 23, Tableau 3).



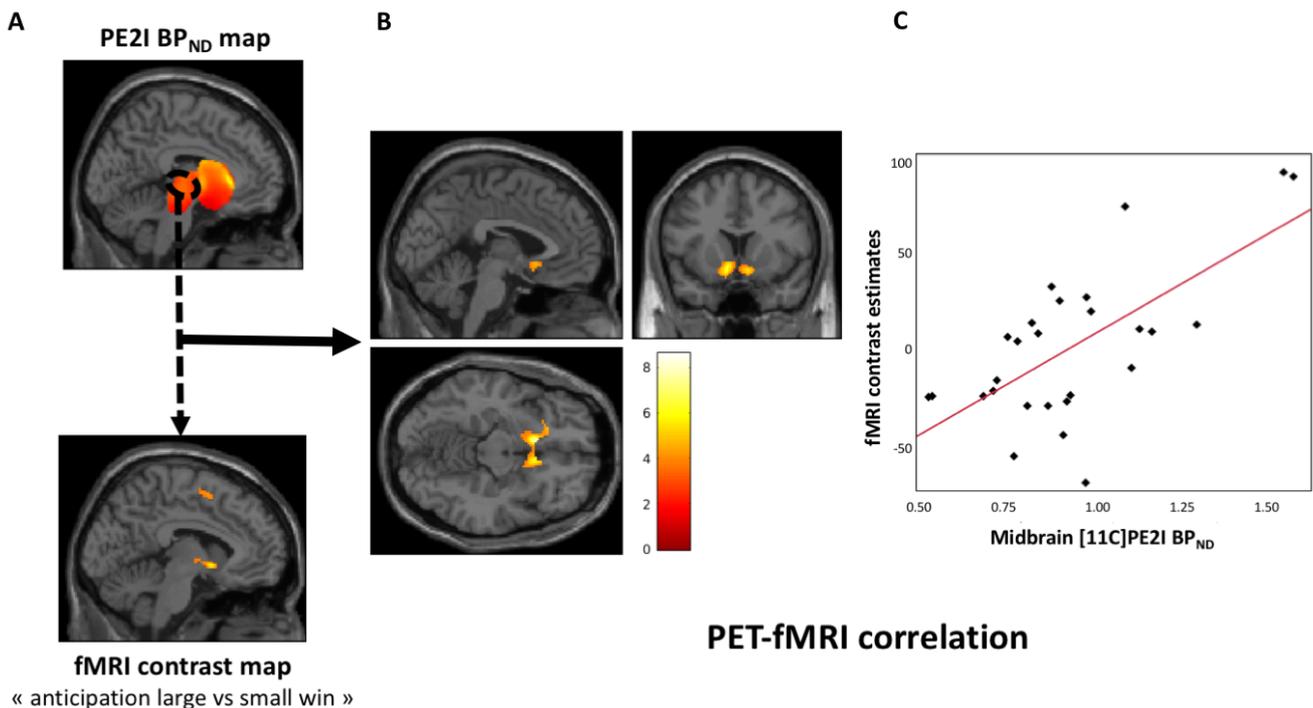
**Figure 23 : Disponibilité du DAT évaluée avec le [<sup>11</sup>C]PE2I.** Vues de coupe (sagittale, coronale et axiale) de la carte paramétrique moyenne du potentiel de liaison non déplaçable (non-displaceable Binding Potential, BP<sub>ND</sub>) obtenue par un test t à un échantillon conduit sur les images des vingt-sept participants.

Région	Hémisphère	Cluster (voxels)	Pics				
			t	P <sub>FWE corrected</sub>	Coordonnées MNI		
					x	y	z
Noyau Caudé	Droit		100.28	0	12	4	26
Putamen	Droit		98.44	0	16	-4	12
Insula	Droit		87.37	0	30	-10	16
Putamen	Gauche		87.34	0	-26	-2	22
Noyau Caudé	Gauche		80.59	0	-10	2	24
Thalamus	Gauche		75.29	0	-16	-18	12
Tête du Caudé	Gauche	21870	72.23	0	-6	24	6
Insula	Gauche		54.66	0	-42	-2	8
Pallidum	Droit		43.93	0	22	-4	4
Mésencéphale (ATV)	Gauche		40.53	0	-2	-26	-8
Thalamus	Droit		38.65	0	8	-20	2
Mésencéphale (ATV)	Droit		37.36	0	2	-26	-10
Pallidum	Gauche		37.32	0	-18	-4	4
Tête du Caudé	Droit		35.35	0	14	18	4

**Tableau 3 : Analyse de la disponibilité du DAT évaluée par le [<sup>11</sup>C]PE2I.** Analyse « cerveau entier » du potentiel de liaison du [<sup>11</sup>C]PE2I des vingt-sept participants. Les localisations anatomiques ont été déterminées à partir des coordonnées des the maxima locaux de chaque région au sein de chaque cluster, définies par l'Institut Neurologique de Montréal (MNI). Abréviation : ATV, Aire Tegmentale ventrale. Seuil statistique défini à p<0.05 FWE-corrige en hauteur et en étendu (317 voxels).

Chez tous les participants, la disponibilité du DAT dans le mésencéphale corrèle de façon positive avec la réponse neurale liée à l'anticipation de la récompense (Figure 24) au niveau de deux régions : le NAcc [coordonnées MNI  $x, y, z$ ]: [-8, 16, -10],  $t = 8,61$ ,  $p_{FWE} = 0,0002$  ; [8, 16, -12],  $t = 6,02$ ,  $p_{FWE} = 0,015$  ; et le cortex préfrontal inférieur /orbitaire gauche, [-24, 26, -8],  $t = 5,92$ ,  $p_{FWE} = 0,018$ .

Aucune corrélation significative entre les valeurs de  $BP_{ND}$  extrait des autres régions dopaminergiques et les activations liées à la récompense n'a été observée. Cependant, on observe au sein des noyaux accumbens [-8, 18, -10] une tendance de corrélation locale entre les  $BP_{ND}$  moyens et les activations fonctionnelles liées à la récompense, qui ne passe pas le seuil d'étendu imposé lors de l'analyse statistique ( $t=6.17$ ,  $p_{FWE} = 0,011$ ).

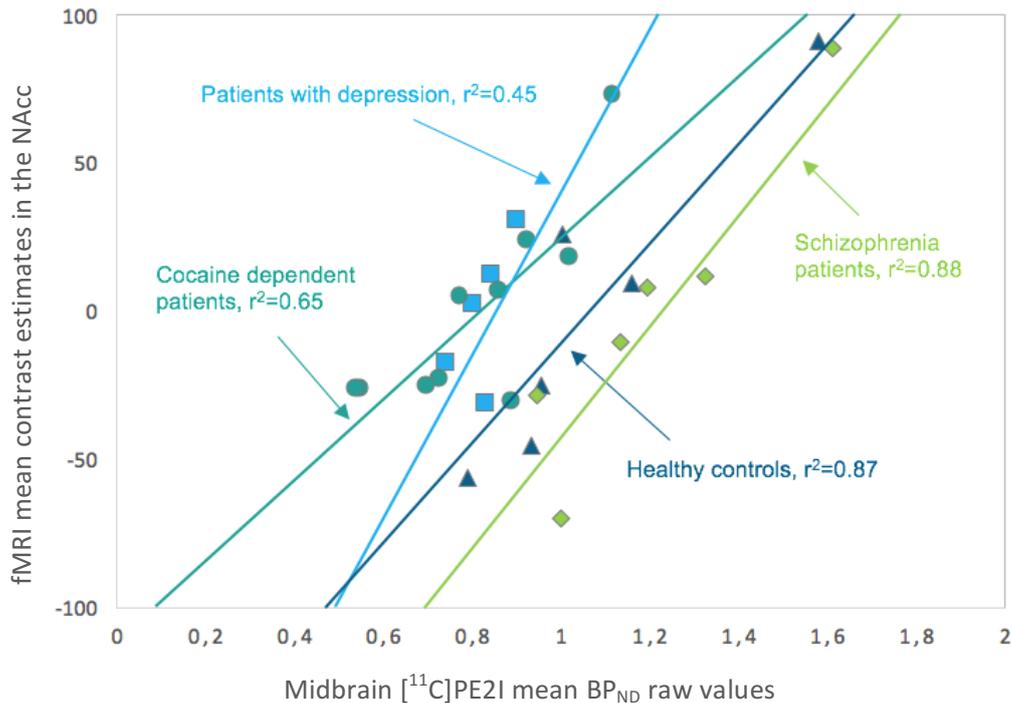


**Figure 24 : Corrélation entre la disponibilité du DAT dans le mésencéphale et les activations spécifiques de l'anticipation d'une récompense.** A) Vues de coupe sagittale des cartes de potentiel de liaison du  $[^{11}C]PE2I$ , montrant la région du mésencéphale dans laquelle les valeurs ont été extraites (partie haute), et des cartes de contraste d'IRMf « anticipation d'un grand gain versus anticipation d'un petit gain » (partie basse). B) Vues de coupe du cluster de corrélation (388 voxels comprenant principalement les Noyaux Accumbens) superposé sur une IRM anatomique de référence. Pour des raisons de présentation, nous avons utilisé un seuil statistique de  $p < 0,001$  non corrigé au niveau du voxel et un seuil d'étendu à  $p < 0,05$  FWE-corrige. C) Représentation graphique des valeurs issues des images TEP et des cartes de contraste d'IRMf au sein du voxel présentant la plus forte corrélation au sein du Noyau Accumbens [coordonnées MNI -8, 16, -10].

### 1.3.3. Analyses secondaires

Une analyse secondaire menée sur les valeurs extraites des cartes de contraste d'IRMf et des cartes de BP<sub>ND</sub> a confirmé que les valeurs de BP<sub>ND</sub> du mésencéphale exercent une influence significative sur la réponse neurale fonctionnelle liée à la récompense dans le NAcc (ratio de vraisemblance : 14,99,  $p < 0,0001$ ). De même, nous avons constaté des effets significatifs de l'âge (effet positif, ratio de vraisemblance : 25,79,  $p < 0,0001$ ), de la consommation quotidienne de tabac (effet négatif, ratio de vraisemblance : 9,98,  $p = 0,0016$ ) et des groupes cliniques (ratio de vraisemblance = 29,93,  $p < 0,0001$ ) sur les mesures fonctionnelles de l'IRMf, indiquant une influence significative de ces facteurs sur la réponse neurale du NAcc associée à la récompense. Par ailleurs, aucune interaction entre les facteurs "groupe" et "BP<sub>ND</sub> du mésencéphale" n'a pu être mise en évidence (ratio de vraisemblance = 5.51,  $p = 0.1379$ ), ce qui suggère que la corrélation entre la disponibilité du DAT dans le mésencéphale et la réponse neurale à l'anticipation de la récompense dans le NAcc ne diffère pas selon la condition clinique des participants.

En testant cette corrélation dans chaque groupe clinique séparément, nous avons répliqué notre résultat principal montrant l'influence des valeurs de BP<sub>ND</sub> du mésencéphale sur les activations liées à l'anticipation de la récompense dans le NAcc (Figure 25) chez les sujets sains (ratio de vraisemblance = 12,11,  $p = 0.0005$ ), les patients dépendants à la cocaïne (ratio de vraisemblance = 11,40,  $p = 0,0007$ ), les patients schizophrènes (ratio de vraisemblance = 23,23,  $p < 0,0001$ ) et les patients atteints de dépression (ratio de vraisemblance = 6,20,  $p = 0,0128$ ).



**Figure 25 : Corrélation TEP-IRMf dans chaque sous-groupe.** Représentation graphique des corrélations entre les valeurs des images TEP et des cartes de contraste d'IRMf, « anticipation d'un grand gain versus anticipation d'un petit gain » dérivée des analyses conduites au sein de chaque sous-groupe clinique. Ces modèles linéaires généralisés comprenaient les valeurs des contrastes d'IRMf extraites au sein des Noyaux Accumbens (NAcc) en tant que variable exploratoire et les valeurs de potentiel de liaison du [<sup>11</sup>C]PE2I extraites au sein du mésencéphale en tant que variable explicative.

## 2. Autres études multimodales

### 2.1. Etude multimodale TEP-IRMa

Dans le groupe des cent-un participants testés, aucune corrélation significative entre les valeurs de BP<sub>ND</sub> extraites des régions dopaminergiques et les images structurales de matière grise et de matière blanche n'a été observée, au seuil statistique  $p < 0.001$  non corrigé. De même, aucune corrélation n'a été observée entre les valeurs de BP<sub>ND</sub> extraites des régions dopaminergiques et les images d'IRM anatomique au sein de chaque groupe clinique. Ainsi, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association entre la disponibilité du DAT et l'intégrité structurale des régions cérébrales du circuit de la récompense dans notre population d'étude.

## 2.2. Etude multimodale TEP-DTI

Alors que nous avons fait l'hypothèse d'une association locale entre la disponibilité du DAT et la microstructure de régions dopaminergiques à travers plusieurs groupes cliniques, aucune corrélation significative entre les valeurs de  $BP_{ND}$  extraites des régions dopaminergiques et les images de diffusion n'a été observée au seuil statistique  $p < 0.001$  non corrigé dans le groupe des soixante-quinze participants regroupant sujets sains, patients schizophrènes et sujets dépendants au cannabis ou à la cocaïne. De même, aucune corrélation n'a été observée entre les valeurs de  $BP_{ND}$  extraites des régions dopaminergiques et les images de diffusion au sein de chaque groupe clinique. Par ailleurs, aucun résultat significatif n'a été observé avec la méthode de corrélation d'images multimodales par superposition de FSL.

## 3. Etude CAIMAN

Bien que l'étude CAIMAN (Cocaine Addiction Imaging Medications And Neurotransmitters) ait été initiée en amont de la thèse, j'ai grandement participé à l'analyse des données d'imagerie et des données cliniques, ainsi qu'à la rédaction de l'article publié dans le journal *Neuropsychopharmacology* en août 2016, sur lequel j'apparais en 3<sup>ème</sup> auteur (Karila *et al*, 2016) (Annexes 10).

### 3.1. Résumé

Le modafinil est un médicament candidat pour le traitement de la dépendance à la cocaïne, dont la cible moléculaire est le DAT. Ce mécanisme, analogue à celui de la cocaïne, pourrait médier un potentiel effet thérapeutique du modafinil dans la dépendance à la cocaïne, bien que la liaison du modafinil au DAT n'ait jamais été évaluée chez des patients dépendants à la cocaïne.

Nous avons cherché à quantifier la disponibilité du DAT lors d'un traitement au modafinil contrôlé chez des patients dépendants à la cocaïne en phase d'initiation de l'abstinence. Vingt-neuf

hommes dépendants à la cocaïne ont été inclus dans un essai thérapeutique de 3 mois pour atteindre l'abstinence à la cocaïne. Le modafinil a été utilisé dans un protocole randomisé en double aveugle contrôlé par un placebo, et a été administré comme suit : 400 mg / jour pendant 26 jours, puis 300 mg / jour pendant 30 jours et 200 mg / jour pendant 31 jours. Les participants ont été examinés deux fois pendant une hospitalisation de 17 jours afin d'évaluer la disponibilité du DAT en TEP avec le [<sup>11</sup>C]PE2I et d'évaluer leur besoin de consommer le produit (« craving »), leurs symptômes dépressifs, leur mémoire de travail et leur prise de décision. L'abstinence à la cocaïne a ensuite été évaluée au cours d'une période de suivi ambulatoire de 10 semaines.

Nous avons observé une corrélation entre le potentiel de liaison du [<sup>11</sup>C]PE2I dans les régions striatales et extrastriatales, et d'une part, l'indice de prise de risque et d'autre part, le craving en cocaïne. Une diminution de 65,6% du potentiel de liaison a été détectée chez les patients ayant reçu du modafinil pendant 2 semaines, alors que le placebo n'a induit aucun changement significatif. Au cours de l'hospitalisation, une amélioration des résultats cliniques a été observée de façon équivalente dans les deux groupes de traitement. Pendant le suivi ambulatoire, un plus grand nombre d'échecs thérapeutiques a été observé dans le groupe traité au modafinil. Par conséquent, cette étude ne soutient pas le potentiel thérapeutique du modafinil pour traiter la dépendance à la cocaïne.

### 3.2. Contexte de l'étude

La dépendance à la cocaïne est un problème de santé publique mondiale important impliquant des complications somatiques, psychiatriques, cognitives, socio-économiques et juridiques (Karila *et al*, 2011a). Comme presque toutes les substances psychoactives provoquant une dépendance chez l'Homme, la cocaïne active la voie dopaminergique méso-cortico-limbique (Feltenstein and See, 2008). La cocaïne agit comme un inhibiteur de la recapture des monoamines et son action particulière sur le DAT, qui régule la transmission dopaminergique, est habituellement considérée comme étant responsable de ses effets psychoactifs et de l'installation d'une dépendance (Volkow *et al*, 2006).

De plus, la consommation chronique de cocaïne est connue pour avoir un effet majeur sur la densité de DAT chez les patients dépendants. En effet, la majorité des études post-mortem et d'imagerie ont révélé une augmentation des niveaux de DAT chez les utilisateurs de cocaïne suggérant un changement adaptatif de la densité du DAT, bien que d'autres ont signalé des diminutions ou une absence de changements (Narendran *et al*, 2008). En l'absence de cocaïne, l'augmentation du DAT produirait une déficience relative de dopamine et contribuerait au comportement de recherche du produit et à la rechute (Volkow *et al*, 2004).

Actuellement, aucune pharmacothérapie n'a établi son efficacité dans le traitement de la dépendance à la cocaïne et le développement de nouveaux médicaments constitue encore une priorité de recherche. Parmi plusieurs approches pharmacologiques prometteuses, le modafinil apparaît comme un candidat raisonnable (Karila *et al*, 2011a). Le modafinil est un stimulant non amphétaminique, approuvé pour le traitement des troubles du sommeil tels que la narcolepsie. Au cours des dernières années, le modafinil a révélé son potentiel dans le traitement de la dépendance à la cocaïne à la fois au cours de paradigmes d'auto-administration en laboratoire et lors d'études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo (Dackis *et al*, 2005; Hart *et al*, 2008), bien que les résultats positifs soient limités à des sous-populations de patients (Anderson *et al*, 2009; Dackis *et al*, 2012). Le mécanisme neurobiologique du modafinil est complexe, car il produit des effets non négligeables sur les neurotransmetteurs noradrénergiques, GABAergiques et glutamatergiques (Ferraro *et al*, 1998; Madras *et al*, 2006; Volkow *et al*, 2009). Le modafinil a également une affinité micromolaire pour le DAT (Mereu *et al*, 2013), bien plus faible que l'affinité nanomolaire de la cocaïne pour le DAT. Récemment, les études menées en TEP avec le modafinil ont observé un blocage significatif du DAT et l'augmentation des niveaux de dopamine extracellulaires chez l'Homme et les primates non humains (Andersen *et al*, 2010; Kim, 2012; Madras *et al*, 2006; Volkow *et al*, 2009). À doses thérapeutiques dans la narcolepsie, le niveau de blocage du DAT chez l'Homme est d'environ 50% dans le striatum dorsal et légèrement moins dans le NAcc (Kim, 2012; Volkow *et al*, 2009). Ensemble, ces données suggèrent que le potentiel effet thérapeutique du modafinil dans la dépendance à la cocaïne pourrait être médié par son action

sur le DAT. Cependant, cela reste à déterminer chez les consommateurs de cocaïne, ainsi que le lien entre le blocage du DAT et les effets thérapeutiques du modafinil.

Les principaux objectifs de l'étude étaient d'abord d'évaluer le niveau d'occupation du DAT induit par un dosage thérapeutique de modafinil chez les consommateurs de cocaïne, et deuxièmement d'examiner si la disponibilité du DAT était corrélée aux évaluations cliniques des patients (craving, symptômes dépressifs ou fonctions cognitives). Un autre objectif de l'étude était de fournir de nouvelles données sur l'efficacité du modafinil dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

### 3.3. Résultats

#### 3.3.1. Résultats démographiques et cliniques

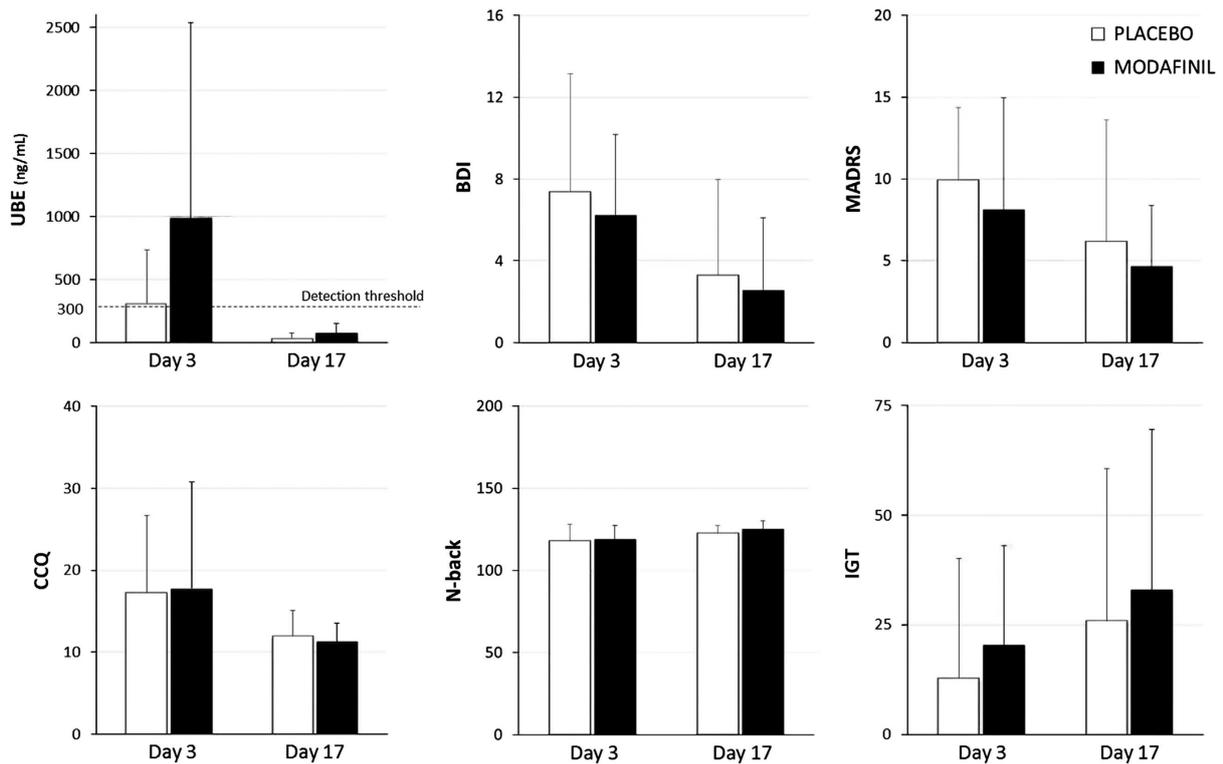
Concernant les caractéristiques cliniques et démographiques des deux groupes (modafinil *versus* placebo), aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'âge, de la consommation de tabac ou d'alcool, des caractéristiques de leur dépendance à la cocaïne (âge de début de consommation, quantité consommée...) ou de leur concentration urinaire en dérivé de cocaïne (benzoylecgonine, BE) (Tableau 4).

Caractéristiques	Placebo	Modafinil	t	p
Age (années)	37.8 (6.8)	37.5 (5.7)	0.11	0.91
Consommation d'alcool Use (g/semaine)	131.5 (124.5)	223.6 (226)	1.30	0.21
Consommation de tabac (cigarettes/jours)	17.2 (7.7)	14.5 (10.8)	0.74	0.46
Age du 1er contact avec la cocaïne (années)	25.1 (6.2)	24.5 (3.2)	0.34	0.73
Age de consommation régulière (années)	31.5 (8.2)	31.2 (5.5)	0.12	0.90
Quantité de cocaïne consommée (g/semaine)	12.9 (9.7)	8.0 (9.7)	1.40	0.17
Dépense hebdomadaire en cocaïne (€)	749.2 (608.8)	568.9 (638.3)	0.74	0.46
Délai entre les prises de cocaïne (jours)	3.2 (2.5)	2.5 (1.9)	0.83	0.41
Dernière consommation avant l'hospitalisation	5.5 (4.4)	2.2 (3.8)	2.07	0.05
Dosage urinaire de cocaïne au jour 0 (BE, ng/ml)*	4894.1	9073.1 (12167.2)	1.19	0.24

**Tableau 4 : Caractéristiques des participants de l'étude CAIMAN.** Moyenne (déviation standard). Des tests t à deux échantillons n'ont révélé aucune différence entre les groupes au jour 0 de l'étude. \* Les échantillons d'urine contenant des concentrations de benzoylecgonine (BE) supérieures à 300 ng/mL sont considérées positifs à la cocaïne.

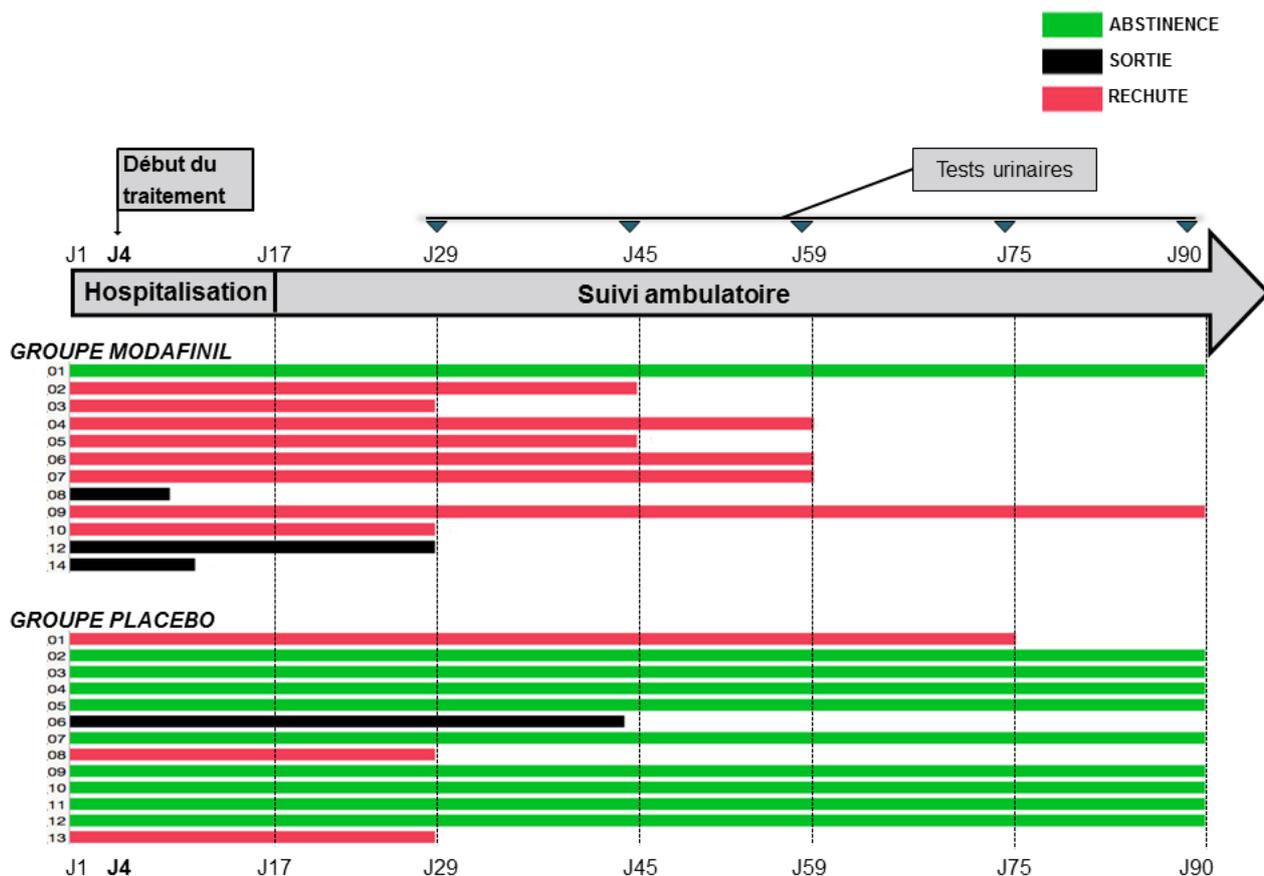
Durant l'hospitalisation, trois patients ont décidé de quitter l'étude avant la deuxième session d'imagerie au jour 17 et deux autres n'ont pas pu passer leur deuxième examen TEP dû à des problèmes techniques. Ces cinq patients appartenaient au groupe traité par le modafinil. Par conséquent, les analyses portant sur les évaluations au jour 17 incluent neuf patients dans le groupe modafinil et treize patients dans le groupe placebo.

Des ANOVAs en mesures répétées menées sur les données du jour 3 et du jour 17 ont révélé dans les deux groupes un effet significatif du temps (Figure 26), montrant une diminution des taux urinaires de BE ( $p=0,016$ ), des scores de craving ( $p=0,026$ ), des niveaux de dépression évalués par la MADRS et le BDI ( $p=0,0003$  et  $p=0,0001$  respectivement), ainsi qu'une amélioration des capacités mnésiques évaluées par le test du N-back ( $p=0,003$ ). L'analyse montre aussi une tendance pour l'amélioration des scores de l'IGT ( $p=0,049$ ) au cours de l'hospitalisation. Aucune différence n'a été observée entre l'évolution des patients sous modafinil et celle des patients sous placebo.



**Figure 26 : Variables cliniques et neuropsychologiques des patients pendant l'hospitalisation.** En noir sont représentées les valeurs moyennes du groupe placebo et en blanc celles du groupe modafinil. Abréviations : UBE, Urinary Benzoylcegonine (BE); BDI, Beck Depression Inventory; MADRS, Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; CCQ, Cocaine Craving Questionnaire; N-Back memory task score; ITG, Iowa Gambling Task score. Les valeurs moyennes + déviation standard sont représentées.

Après l'hospitalisation, le groupe traité au modafinil comprenait plus d'échecs thérapeutiques que le groupe ayant reçu du placebo, c'est-à-dire plus de sorties d'études et plus d'échantillons urinaires positifs à la cocaïne (76,4 % versus 23,5%), et moins de patients abstinents (10 % versus 90%) (test du  $\chi^2$ , Fisher Exact,  $P = 0,0013$ ). En effet, sur l'ensemble de la durée de l'étude, 13 échecs thérapeutiques sur 17 au total concernaient des patients traités au modafinil alors que 9 des 10 patients abstinents ont reçu un placebo (Figure 27).



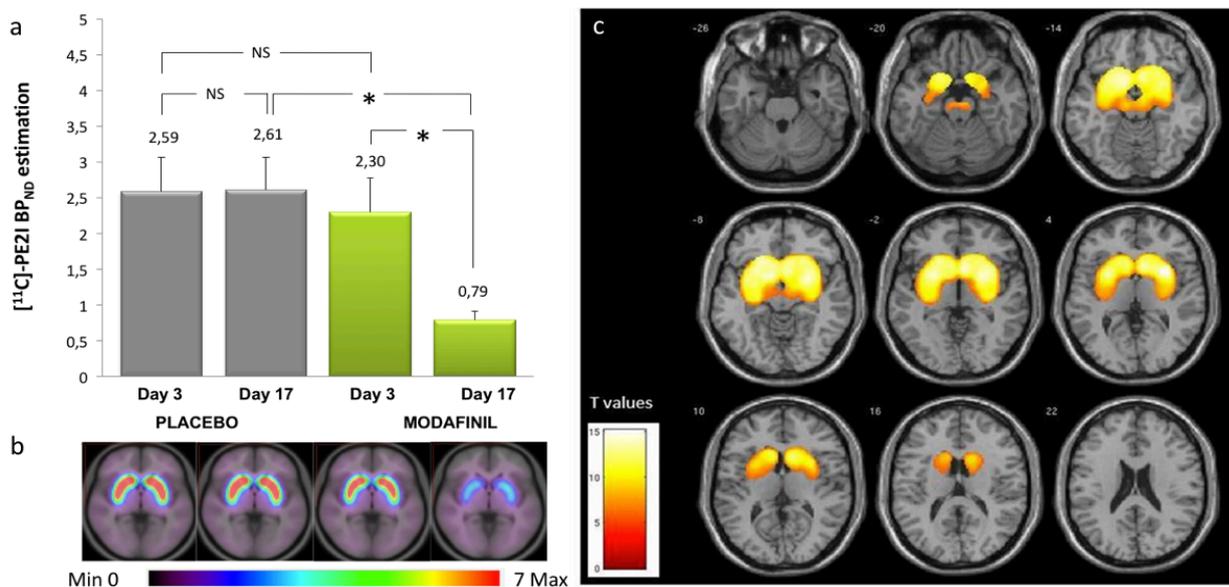
**Figure 31: Suivi de l'abstinence au cours de l'étude.** Schéma représentant l'évolution du statut des patients pendant l'étude. Les patients abstinent pendant la totalité de l'étude sont représentés par les barres vertes, les sorties d'étude par des barres noires et les rechutes par des barres rouges. Les barres représentent le parcours des patients pendant l'étude, elles s'arrêtent au moment de la sortie d'étude ou de la rechute. Après l'hospitalisation, l'abstinence a été évaluée par dosage urinaire toutes les deux semaines, à J29, J45, J59, J75 et J90.

Des analyses post-hoc de comparaison entre échecs thérapeutiques et abstinent ont révélé que leurs caractéristiques cliniques ne différaient pas en début d'étude. Parmi tous les participants, 8 étaient sous traitement antidépresseur ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine), et 22 ont pris des pilules d'hydroxyzine (Atarax®, anxiolytique) pendant l'étude. Ces traitements n'étaient pas liés aux échecs thérapeutiques ou à l'abstinence (test du  $\chi^2$ , Fisher Exact,  $p = 1$  et  $p=0.36$ , respectivement).

### 3.3.2. Résultats d'imagerie

L'analyse des BP<sub>ND</sub> a révélé une interaction significative entre les facteurs « temps » et « groupe », dans un schéma bilatéral et symétrique (Figure 28, Tableau 5). Les tests t à deux échantillons n'ont montré aucun effet du groupe sur les valeurs de BP<sub>ND</sub> à J3, mais une différence significative entre les groupes à J17, montrant une diminution des valeurs de BP<sub>ND</sub> dans le groupe « modafinil » en comparaison avec le groupe « placebo », après deux semaines de traitement. Ces différences étaient localisées de façon bilatérale au niveau du striatum (caudé et putamen), de l'insula, de l'hippocampe, de l'amygdale, du pallidum et du mésencéphale (SN et ATV). Les tests t pour échantillons appariés ont montré un effet significatif du temps dans le groupe modafinil, indiquant une diminution des valeurs de BP<sub>ND</sub> entre J3 et J17 dans l'amygdale, l'hippocampe, l'insula, le striatum et le mésencéphale. Dans le groupe placebo, aucune différence de disponibilité du DAT n'a été détectée entre J3 et J17. Dans le groupe modafinil, on observe une diminution de 65.6% des valeurs de BP<sub>ND</sub> entre J3 et J17.

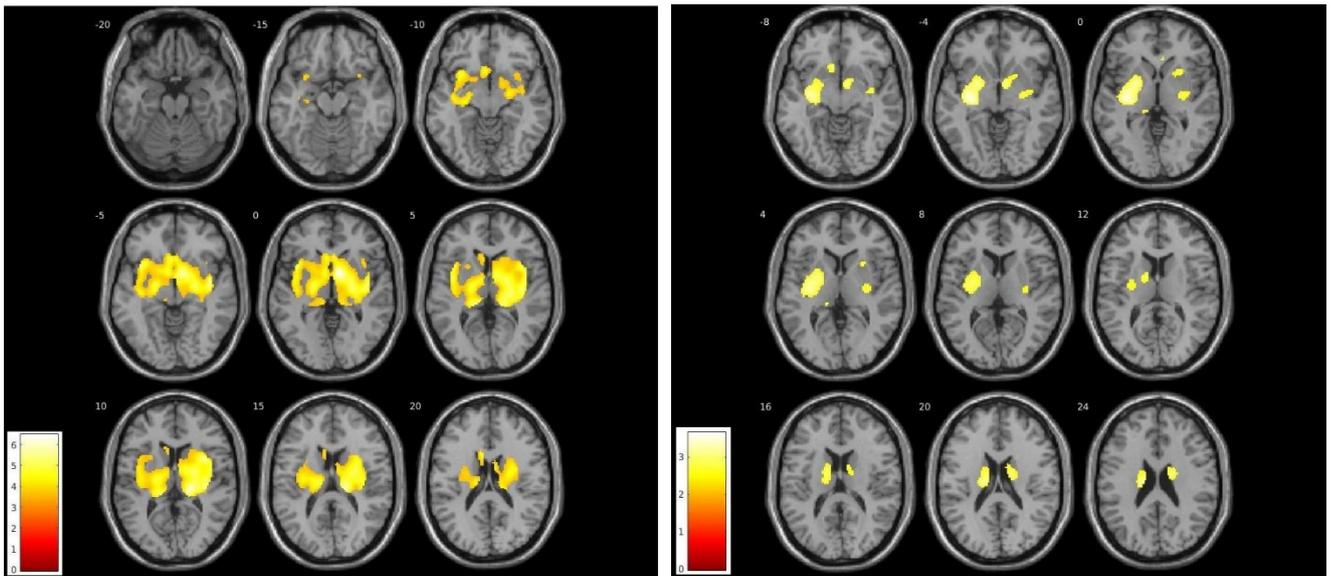
Des analyses de régressions multiples menées chez les 27 participants au jour 3 ont révélé des corrélations entre le BP<sub>ND</sub> et les données comportementales (Figure 29). Les scores d'IGT étaient corrélés négativement ( $p < 0.05_{\text{FWE-corrigé}}$ ) aux valeurs de BP<sub>ND</sub> du striatum, du thalamus, de l'insula et du pallidum. Les scores de craving étaient corrélés positivement ( $p < 0.005_{\text{non corrigé}}$ ) aux valeurs de BP<sub>ND</sub> du striatum, du gyrus rectus, du pallidum et de l'insula, exclusivement dans l'hémisphère gauche. Nous n'avons pas trouvé de corrélations entre le BP<sub>ND</sub> et les évaluations de dépression, les scores de la tâche mnésique ou les niveaux urinaires de BE à J3, ni aucune corrélation entre les valeurs de BP<sub>ND</sub> et les variables cliniques à J17 (que ce soit dans le groupe placebo ou le groupe modafinil).



**Figure 28: Disponibilité du DAT dans les deux groupes thérapeutiques avant et après traitement.** (a) Le graphique représente le signal TEP moyen extrait du résultat de l'analyse d'interaction groupe\*temps. Les barres d'erreur indiquent  $\pm 1$  déviation standard. \* Différence significative. NS: non significatif. (b) Cartes de BP<sub>ND</sub> moyennes du [<sup>11</sup>C]-PE2I des groupes placebo et modafinil au jour 3 et au jour 17, superposées à un modèle IRM standard. (c) Cartes paramétriques de BP<sub>ND</sub> obtenues à partir du contraste Modafinil < placebo au jour 17.

Région	Hémisphère	Cluster (voxels)	Pics				
			t	p <sub>FWE-corrigé</sub>	Coordonnées MNI		
					x	y	z
Putamen/Gyrus olfactif	Left		12.1	7.2E-7	-20	8	-14
Putamen/Gyrus olfactif	Right		12.0	7.9E-7	24	8	-14
Insula	Right		11.8	1.0E-6	30	18	-8
Caudé	Right		11.2	2.0E-6	10	14	-10
Caudé	Left	10805	10.4	6.3E-6	-10	20	-4
Insula	Left		9.7	1.7E-5	-34	8	-2
Hippocampe	Left		9.4	2.7E-5	-32	-18	-12
Mésencéphale (SN/ATV)	Right		7.2	7.5E-4	10	-16	-14
Hippocampe	Right		6.9	1.4E-4	32	-18	-8
Mésencéphale (SN/ATV)	Left		6.5	2.6E-4	-10	-22	-12

**Tableau 5 : Résultats de l'analyse de l'interaction temps par groupe.** Le tableau décrit les résultats du contraste d'interaction temps (jour 3, jour 17) par groupe (Modafinil, Placebo). Les régions anatomiques ont été déterminées à partir des coordonnées de l'Institut Neurologique de Montréal (MNI). Abréviations : SN, substance noire; ATV, aire tegmentale ventrale.



**Figure 29: Corrélations de la disponibilité du DAT avec le comportement et la clinique.** Vue axiale des cartes paramétriques de BP<sub>ND</sub> obtenues à partir de l'analyse de corrélation entre les images de BP<sub>ND</sub> et les scores de l'Iowa Gambling Task au jour 3 (à gauche), et les scores du Cocaine Craving Questionnaire (CCQ) au jour 3 (à droite), menée chez tous les patients. Dans un souci de présentation, les résultats sont présentés à un seuil statistique de  $p < 0.0001$  non corrigé.

## 4. Etude SchizoDAT : Exploration du DAT dans la schizophrénie

L'étude « schizoDAT » a également été initiée en amont de la thèse, ce qui a permis ma contribution à la finalisation des résultats et à l'écriture de l'article publié dans le journal *Schizophrenia Bulletin* en septembre 2017, sur lequel j'apparais en 3<sup>ème</sup> auteur (Artiges *et al*, 2017b) (Annexe 11).

### 4.1. Résumé

Les études de neuro-imagerie ayant évalué la fonction dopaminergique soutiennent largement l'hypothèse d'une hyper-dopaminergie présynaptique dans la schizophrénie. Cependant, les données publiées sur le transporteur de la dopamine (DAT) dans le striatum semblent moins cohérentes avec cette hypothèse, probablement du fait de limites méthodologiques. De plus, le DAT a été très peu étudié dans les régions extrastriales dans le contexte de la schizophrénie.

Afin d'aborder ces problèmes, nous avons utilisé l'imagerie TEP haute résolution et le radioligand sélectif du DAT, le [<sup>11</sup>C]PE2I, couplé à une méthode d'analyse basée sur le voxel pour étudier la disponibilité du DAT dans les régions striatales et extrastriatales chez 21 hommes atteints de schizophrénie chronique comparés à 30 contrôles sains appariés en âge. Nous avons constaté une plus grande disponibilité du DAT chez les patients schizophrènes dans le mésencéphale et les régions striatales et limbiques. De plus, la disponibilité du DAT dans l'amygdale/l'hippocampe et le putamen/pallidum est corrélée positivement avec l'activité hallucinatoire et la méfiance/persécution, respectivement. Ces résultats sont cohérents avec une augmentation de la fonction dopaminergique présynaptique chez les patients schizophrènes et soutiennent l'implication d'un dysfonctionnement dopaminergique striatal et extrastriatal dans les symptômes positifs psychotiques. L'étude met également en évidence l'intérêt de la méthode d'analyse « cerveau entier » basée sur le voxel pour l'exploration des dysfonctionnements dopaminergiques dans la schizophrénie.

## 4.2. Contexte de l'étude

L'hyper-dopaminergie présynaptique au sein du striatum fait partie des résultats les plus répliqués des études d'imagerie moléculaire de la schizophrénie. Cette constatation est basée sur l'observation répétée d'une augmentation de la capacité de synthèse de dopamine dans le striatum, par l'utilisation de la L-DOPA radiomarquée, le précurseur de dopamine (Fusar-Poli *et al*, 2013b; Howes *et al*, 2012). Des augmentations de la concentration synaptique et de la libération de dopamine ont également été rapportées grâce à l'imagerie des récepteurs D2 (Lyon *et al*, 2011), constituant ainsi d'autres preuves d'une hyperactivité dopaminergique au sein du striatum dans la schizophrénie.

Ces résultats sont cohérents avec les hypothèses dopaminergiques de la schizophrénie, qui postulent que l'hyperactivité dopaminergique au sein des régions cérébrales sous-corticales sous-tend les symptômes positifs de la maladie (Davis *et al*, 1991; Kapur, 2003). Cependant, les études d'imagerie du DAT, apparaissent moins cohérentes. Étant donné que le DAT est exprimé

exclusivement à la surface des neurones qui synthétisent la dopamine, il est également considéré comme un marqueur de la densité de neurones dopaminergiques. Un certain nombre d'études de neuro-imagerie ont donc exploré la disponibilité du DAT chez les patients atteints de schizophrénie, en tant que bio marqueur putatif du dysfonctionnement dopaminergique associé à la maladie. Dans l'ensemble, les résultats de ces études apparaissent contradictoires, les récentes méta-analyses conduisant ainsi à la conclusion d'une absence d'anomalie du DAT dans la schizophrénie (Fusar-Poli *et al*, 2013a; Howes *et al*, 2012).

Certains problèmes méthodologiques pourraient avoir entravé la reproductibilité des résultats des études d'imagerie du DAT. Tout d'abord, toutes ces études ont utilisé des régions d'intérêt (ROI) prédéfinies pour l'analyse des données d'imagerie, le plus souvent dessinées directement sur les noyaux caudé et putamen ou sur tout le striatum. Cette méthode, principalement basée sur des subdivisions anatomiques, semble être relativement grossière compte tenu de la complexité des projections dopaminergiques, en particulier dans les zones sous-corticales. De plus, elle ne permet pas d'observer des anomalies qui impliqueraient seulement des parties des noyaux caudé et putamen, ou d'examiner des zones présentant des densités de DAT à la fois normales et anormales. Deuxièmement, presque toutes les études ont évalué le DAT exclusivement dans le striatum puisque la faible densité de DAT dans les structures extrastriatales empêche sa détection par les scanners TEP et SPECT classiques. La seule étude de TEP ayant exploré des régions extrastriatales telles que le thalamus et la substance noire a révélé une augmentation de la disponibilité du DAT dans le thalamus, qui est positivement corrélée aux symptômes des patients (Arakawa *et al*, 2009), démontrant ainsi l'intérêt d'une exploration plus large des régions dopaminergiques. Enfin, des données récentes suggèrent que le tabagisme, un facteur qui n'a pas été pris en compte dans la plupart des études précédentes, pourrait diminuer la disponibilité du DAT (Leroy *et al*, 2012; Newberg *et al*, 2007; Yang *et al*, 2008). Par conséquent, la prévalence relative plus importante de fumeurs chez les patients par rapport à la population générale (de Leon and Diaz, 2005) pourrait avoir masqué un effet lié à la schizophrénie.

Afin de répondre à ces problématiques, nous avons étudié la disponibilité du DAT dans les régions striatales et extrastriatales sans hypothèses anatomiques a priori, dans un groupe d'hommes schizophrènes chroniques et un groupe de volontaires sains appariés en âge. Le statut de consommation de tabac (fumeur/non-fumeur) et l'âge ont été utilisés comme variables confondantes dans toutes les analyses statistiques. Nous avons cherché à identifier des anomalies de la disponibilité du DAT compatibles avec l'hyperactivité dopaminergique rapportée dans la schizophrénie. Nous avons également émis l'hypothèse que ces anomalies du DAT pourraient être liées aux symptômes de la maladie, en accord avec les hypothèses dopaminergiques de la schizophrénie.

### 4.3. Résultats

#### 4.3.1. Participants et caractéristiques cliniques

Vingt et un hommes schizophrènes droitiers et trente sujets sains appariés en âge ont participé à l'étude. Parmi les patients, vingt étaient sous traitement antipsychotique et un n'était pas traité (Tableau 6). Dix-sept étaient fumeurs de tabac ( $21,94 \pm 8,23$  cigarettes/jour depuis  $17,00 \pm 9,62$  ans, score de Fagerstrom:  $6,29 \pm 2,44$ ) et 4 n'étaient pas fumeurs. Le groupe témoin était composé de 15 fumeurs ( $17,80 \pm 5,19$  cigarettes/jour depuis  $12,33 \pm 7,87$  ans, score de Fagerstrom:  $4,53 \pm 2,61$ ) et 15 non-fumeurs. Parmi les fumeurs, les patients schizophrènes et les sujets sains n'étaient pas statistiquement différents en ce qui concerne le score de Fagerstrom, la fréquence et la durée de la consommation de tabac.

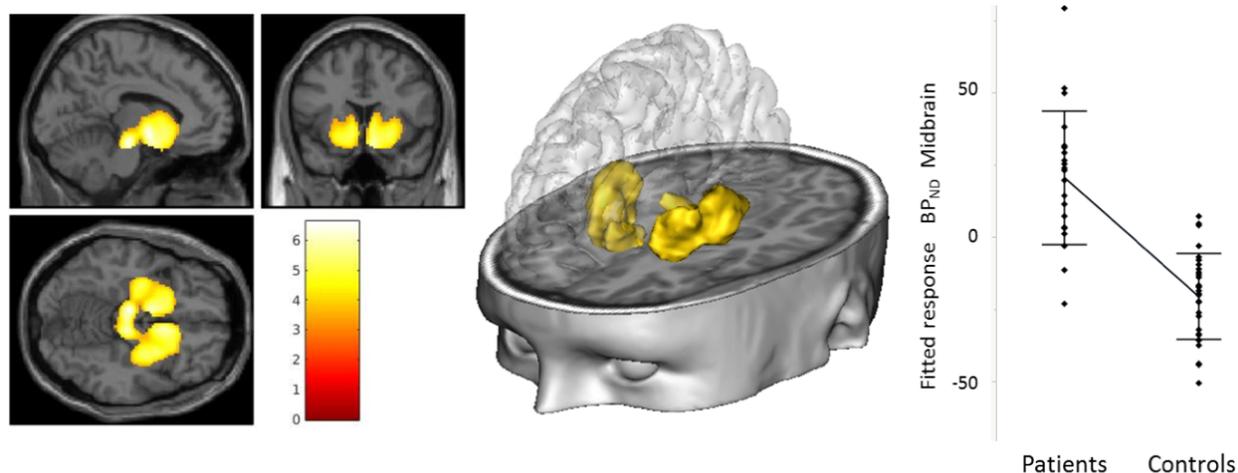
Les variables démographiques et radiochimiques, ainsi que les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le tableau 6. Aucune différence significative n'a été détectée entre les patients schizophrènes et les sujets sains au niveau de l'âge, de l'IMC et des paramètres de radioactivité.

Caractéristiques	Patients schizophrènes (N=21)		Contrôles sains (N=30)		Tests t		
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	t value	DL	p
Age	34.19	10.23	30.17	9.65	1.43	49	0.16
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25.80	4.67	23.86	4.48	1.49	49	0.14
Dose injectée (MBq)	296.37	69.19	296.00	40.33	0.05	47	0.95
Radioactivité (GBq/μmole)	23.50	13.75	25.66	12.64	0.77	47	0.44
<b>Données cliniques des patients</b>							
Age au début de la maladie	20.51	4.65					
Durée de la maladie (Années)	13.57	9.25					
Dosage d'antipsychotiques	310.95	197.54					
PANSS positive	18.85	5.43					
PANSS négative	20.33	7.96					
PANSS psychopathologie	40.23	10.90					
PANSS totale	79.42	20.42					

**Tableau 6 : Caractéristiques des participants de l'étude schizoDAT.** Le dosage d'antipsychotiques est exprimé en équivalent chlorpromazine (8 patients étaient traités à la risperidone, 6 à l'aripiprazole, 2 à l'olanzapine, 2 à l'haloperidol, 1 à la clozapine, 1 au clopentixol, et 1 n'était pas sous traitement). Abréviations : ET, Ecart Type ; DL, degrés de liberté ; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

#### 4.3.2. Résultats d'imagerie

Les comparaisons de groupes (figure 30, tableau 7) ont révélé une élévation des valeurs de BP<sub>ND</sub> (désignant une plus grande disponibilité de DAT) chez les patients schizophrènes en comparaison avec les sujets sains. Ces différences s'étendent dans le thalamus gauche, et bilatéralement dans le putamen, le noyau accumbens, la tête du caudé, l'amygdale, l'hippocampe, la zone du mésencéphale comprenant la substance noire et l'aire tegmentale ventrale, et des parties du gyrus sous-calleux et du gyrus orbitofrontal. Aucune région ne présentait une disponibilité du DAT plus faible chez les patients par rapport aux sujets sains.

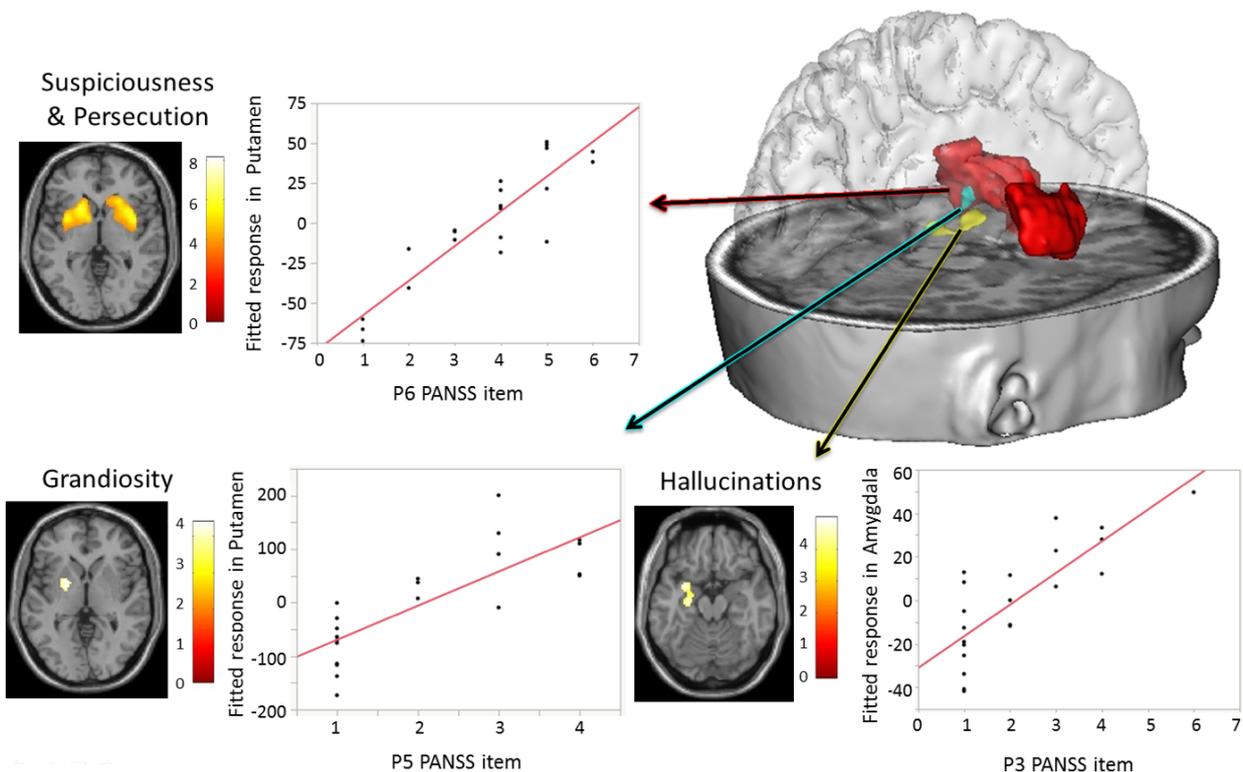


**Figure 30: Comparaison intergroupe des images montrant une disponibilité du DAT plus élevée chez les patients schizophrènes comparés aux sujets contrôles.** Le seuil statistique a été défini à  $p < 0.05$  Family Wise Error (FWE) corrigé en hauteur et en étendu. A gauche et au centre : Vue de coupe et représentation en 3 dimensions du résultat de la comparaison patients > contrôles. A droite : Graphique des valeurs de BP<sub>ND</sub> du voxel correspondant au pic maximal du résultat [-8, -20, -16] dans le mésencéphale.

Région	Clusters				Pics		
	Cluster (voxels)	pFWE-corrigé	t	pFWE-corrigé	Coordonnées MNI x	y	z
Substance Noire / ATV			6.59	0.00007	-8	-20	-16
Limnique ventral*			6.46	0.0001	-8	-2	-6
Putamen (ventral) / Hippocampe			6.15	0.0002	-30	-6	-8
Substance Noire / ATV	2887	<0.0001	6.03	0.0004	8	-22	-16
Putamen (dorsal)			5.70	0.001	-28	-16	4
Thalamus			5.45	0.002	-20	-16	-2
Tête du Caudé/ NAcc			5.34	0.003	-8	10	-4
Hippocampe			4.94	0.010	-30	-26	-6
Putamen (Dorsal)			6.22	0.0002	30	-14	4
Cortex Olfactif/ NAcc	2566	<0.0001	6.09	0.0003	8	12	-16
Putamen			5.99	0.0005	32	2	-2
Hippocampe			5.32	0.003	26	-6	-20

**Tableau 7 : Comparaison intergroupe montrant les régions où la disponibilité du DAT est plus élevée chez les patients schizophrènes que chez les sujets contrôles.** Les seuils de significativité ont été définis à  $p < 0.05$  family wise error (FWE) corrigé. MNI, Montreal Neurological Institute; ATV, aire tegmentale ventrale ; NAcc, noyau accumbens. \*Région regroupant l'amygdale et le gyrus orbitofrontal.

Chez les patients, la disponibilité du DAT est fortement corrélée aux hallucinations, aux idées de grandeur et la méfiance/persécution (figure 31, tableau 8), ainsi qu'au contenu inhabituel de la pensée, tel qu'évalué par la PANSS. Nous n'avons trouvé aucune corrélation(s) significative(s) avec les symptômes négatifs, le dosage des traitements antipsychotiques (en équivalents de chlorpromazine), la durée de la maladie ou l'âge de l'apparition de la maladie.



**Figure 31: Corrélations entre la disponibilité du DAT et les scores de la PANSS positive chez les patients schizophrènes.** Seuil de significativité défini à  $p < 0.001$  non corrigé au niveau du voxel et à  $p < 0.05$  Family Wise Error (FWE) corrigé au niveau du cluster. Représentation 3D des régions corrélées aux items de la PANSS. Pour chaque corrélation, une vue de coupe des clusters superposée à une IRM standard est présentée, avec un graphique de corrélation du voxel maximal. Pour P6 dans le putamen,  $[-24, -4, 18]$ ,  $R^2=0.81$ ; pour P5 dans le putamen,  $[-20, 0, 0]$ ,  $R^2=0.63$ ; pour P3 dans l'amygdala,  $[-30, 2, -16]$ ,  $R^2=0.65$ . P3: Hallucinations; P5: Idées de Grandeur; P6: Méfiance/Persecution.

Item	Région	Clusters		Pics				
		Cluster (Voxels)	p FWE corrected	t	p non corrigé	Coordonnées MNI x y z		
P3	Amygdale	187	0.028	4.96	6.0 e-5	-30	2	-16
	Hippocampe			4.86	7.3 e-5	-26	-14	-16
P5	Pallidum/ Putamen	148	0.046	4.38	2.0 e-4	-20	0	0
	Putamen (Dorsal)	2297	<0.0001	8.07	1.6 e-7 *	-24	-4	18
	Putamen			6.49	2.8 e-6 *	-20	12	4
	Sous Callosal			5.67	1.4 e-5*	-10	20	-12
Pallidum	5.31			2.9 e-5	-12	4	2	
P6	Putamen (Dorsal)	2273	<0.0001	6.99	1.1 e-6*	24	-6	14
	Putamen			6.02	6.9 e-6*	32	14	-4
	Sous Callosal			5.89	2.5 e-5	14	22	-12
	Amygdale			4.90	6.7 e-5	22	-2	-14
G9	Hippocampe	471	0.001	4.72	9.9 e-5	26	-16	-14
	Cortex olfactif /CCA			4.29	2.5 e-4	4	8	-12

**Tableau 8: Corrélations positives entre la disponibilité du DAT et les scores de la PANSS.** Seuil de significativité défini à  $p < 0.001$  en hauteur et  $p < 0.05$  Family Wise Error (FWE) corrigé en étendu. \* Significatif à  $p < 0.05$  FWE-corrigé en hauteur. Abréviations : MNI, Montreal Neurological Institute ; CCA, Cortex Cingulaire Antérieur. Items de la PANSS : P3, Hallucinations ; P5, Idées de grandeur ; P6, Suspicion/Persecution ; G9, contenu inhabituel de la pensée.

# **Partie 4 : Discussion intégrée des résultats**

# 1. Rappel des hypothèses et des résultats

Les résultats de l'étude du système dopaminergique et du système de récompense en imagerie multimodale TEP-IRMf apportent la première preuve directe d'une relation entre la disponibilité du DAT dans le mésencéphale et l'activité BOLD dans le NAcc et le CPF inférieur/orbitaire lors de l'anticipation de la récompense, dans un échantillon de patients psychiatriques et des volontaires sains. De plus, nous n'avons trouvé aucun effet d'interaction entre les groupes cliniques et la disponibilité du DAT dans le mésencéphale sur les activations du NAcc liées à la récompense, ce qui suggère que la relation entre la fonction dopaminergique et l'anticipation de la récompense ne diffère pas selon les groupes cliniques. Ainsi, nous avons pu reproduire notre résultat principal chez les sujets sains et dans chaque groupe de patients séparément. Ces résultats permettent d'apporter une première réponse à notre objectif principal, qui était de déterminer si une mesure de la fonction dopaminergique, et plus particulièrement de sa capacité de régulation, pouvait être liée à la fonction du système de récompense, elle-même pouvant être associée à un comportement ou un symptôme. En outre, cette étude a également permis de répondre à un second objectif qui était de déterminer si le lien entre la fonction dopaminergique et le système de récompense était maintenu au travers des différentes catégories diagnostiques dans lesquelles des dysfonctions des deux systèmes ont été rapportées.

Nous avons également pu mettre en évidence dans nos études des relations entre la disponibilité du DAT et certains symptômes ou comportements observés chez les patients. Ainsi, dans l'étude « schizoDAT », qui rapporte une augmentation de la disponibilité du DAT chez les patients schizophrènes chroniques dans le striatum, le mésencéphale, le thalamus et des régions limbiques et temporales, des corrélations entre cette disponibilité et l'intensité de symptômes positifs de la schizophrénie ont été observées dans un certain nombre de régions au sein de la voie dopaminergique méso- limbique. Nous avons également pu explorer la disponibilité du DAT chez des patients dépendants à la cocaïne avec l'étude « CAIMAN ». Ce travail a mis en évidence le blocage important du DAT par le modafinil chez des patients dépendants à la cocaïne inscrits dans

un essai thérapeutique contrôlé en double aveugle. Avant traitement, nous avons détecté des corrélations entre la disponibilité du DAT et le craving en cocaïne, ainsi que la performance à une tâche de prise de risque. Malgré son effet sur le DAT, aucun bénéfice clinique du modafinil n'a été observé durant l'hospitalisation. En fait, le modafinil était associé à un plus grand nombre d'échecs thérapeutiques au cours du suivi ambulatoire.

Par ailleurs, alors que nous avons fait l'hypothèse d'une association locale entre la disponibilité du DAT et la microstructure de régions dopaminergiques à travers plusieurs groupes cliniques, aucune corrélation significative entre les valeurs de  $BP_{ND}$  extraites des régions dopaminergiques et les images de diffusion n'a été observée dans le groupe des soixante-quinze participants regroupant sujets sains, patients schizophrènes et sujets dépendants au cannabis ou à la cocaïne. De même, aucune corrélation significative entre la disponibilité du DAT et les images macrostructurales de matière grise et de matière blanche n'a été observée dans le groupe des cent-un participants testés, ni au sein de chaque groupe clinique pris séparément. Ainsi, nous n'avons pas pu vérifier l'hypothèse de l'existence d'une association entre la disponibilité du DAT en tant que marqueur du réseau dopaminergique et les caractéristiques structurelles des régions cérébrales du circuit de la récompense mises en évidence par l'IRM anatomique et l'IRM de diffusion, dans la population étudiée.

## **2. Apport des études multimodales TEP-IRM**

### **2.1. Système dopaminergique et activité du circuit de la récompense**

L'étude multimodale TEP-IRMf rapporte l'existence d'une relation entre la disponibilité du DAT dans le mésencéphale et l'activité neurale du NAcc et du CPF inférieur/orbitaire lors de l'anticipation de la récompense, dans un échantillon de patients psychiatriques et des volontaires sains. Cette observation est en accord avec les précédentes études multimodales TEP-IRMf ayant établi un lien entre le système de récompense et les récepteurs dopaminergiques ou la capacité de synthèse de dopamine chez des volontaires sains. En utilisant conjointement l'imagerie TEP avec

le [<sup>11</sup>C]raclopride ou le [<sup>18</sup>F]fallypride et l'IRMf dans un contexte d'anticipation de la récompense, des corrélations entre la libération de dopamine dans le NAcc et l'activité du mésencéphale et du NAcc ont été décrites (Buckholtz *et al*, 2010a; Schott *et al*, 2008; Weiland *et al*, 2017). En accord avec les résultats de Björn Schott et de ses collègues présentant une relation entre la liaison aux récepteurs dopaminergiques D2 dans le NAcc et les activations fonctionnelles du mésencéphale (Schott *et al*, 2008), nous rapportons une corrélation entre la disponibilité du DAT dans le mésencéphale et la réponse neurale du NAcc, associant les deux régions les plus interconnectées du système méso-limbique. De plus, la corrélation entre la disponibilité du DAT du mésencéphale et la réponse neurale à l'anticipation de la récompense incluait également le cortex CPF inférieur/orbitaire, qui reçoit une quantité importante de projections dopaminergiques du mésencéphale au sein de la voie méso-cortico-limbique, tout comme le NAcc et le cortex cingulaire antérieur (Haber and Behrens, 2014). Ces interconnexions liant le CPF inférieur/orbitaire, le NAcc et le mésencéphale sont essentielles au fonctionnement du circuit de la récompense, ce qui souligne ainsi la pertinence de nos résultats.

Étonnamment, les corrélations locales entre dopamine et activations liées à la récompense dans le NAcc rapportées dans ces études n'ont pas été répliquées dans notre échantillon. Cependant, en définissant un seuil statistique moins sévère, nous observons une corrélation positive locale entre la disponibilité du DAT et la réponse à l'anticipation de la récompense au sein du NAcc, ce qui suggère que notre méthode est moins sensible. Cette différence de sensibilité peut s'expliquer par le choix des radiomarqueurs dopaminergiques de chaque étude, puisque nous avons étudié la disponibilité du DAT alors que les études précédentes ont évalué la disponibilité des récepteurs dopaminergiques ou la libération de dopamine.

Sachant que le DAT représente un marqueur de l'intégrité anatomique et fonctionnelle du système dopaminergique (McHugh *et al*, 2015) et que le NAcc constitue l'une des cibles principales des neurones dopaminergiques situés dans le mésencéphale, les corrélations que nous observons entre la disponibilité du DAT dans le mésencéphale (et dans le NAcc) et l'activité fonctionnelle du

NAcc corrobore l'hypothèse du rôle modulateur de la dopamine dans l'anticipation de la récompense (Ikemoto, 2007).

En outre, il existe également des preuves indirectes d'une relation entre le DAT et le système de récompense qui ont émergé d'études explorant les liens entre les polymorphismes des gènes dopaminergiques et la réactivité du NAcc à la récompense chez des volontaires sains (Camara *et al*, 2010; Dreher *et al*, 2009; Greer *et al*, 2016), soulignant ainsi la pertinence d'évaluer le DAT dans un contexte de récompense.

Puisque la relation entre la dopamine et la récompense est bien établie chez l'animal (Carelli *et al*, 2004; Schultz, 1997), nous avons émis l'hypothèse que ces systèmes restent fortement associés chez l'Homme sain et des patients souffrant de troubles psychiatriques chez qui des dysfonctionnements des deux systèmes ont été rapportés (Chau *et al*, 2004; Davis *et al*, 1991; Fusar-Poli *et al*, 2013b; Hommer *et al*, 2011), de sorte qu'une fonction dopaminergique anormale devrait être associée à un processus de récompense anormal. En accord avec cette hypothèse, nous rapportons une relation transdiagnostique entre la disponibilité du DAT et la réponse neurale du circuit de la récompense, à travers les différents groupes cliniques de participants. De plus, nous n'avons trouvé aucun effet d'interaction entre les groupes cliniques et la disponibilité du DAT dans le mésencéphale sur les activations du NAcc liées à la récompense, ce qui suggère que la relation entre la fonction dopaminergique et l'anticipation de la récompense ne diffère pas selon les groupes cliniques. Ainsi, il apparaît qu'il n'existe pas de découplage entre le système dopaminergique et le système de récompense chez les patients psychiatriques. Il est intéressant de noter que les mesures d'anticipation et de disponibilité du DAT varient de manière similaire à travers l'ensemble des participants, de sorte que les groupes cliniques présentant les niveaux de DAT les plus bas affichent les activations fonctionnelles les plus faibles. Bien qu'observé dans de petits échantillons de participants regroupant différentes conditions cliniques, ce résultat original souligne l'intérêt d'une approche dimensionnelle dans l'étude de la dopamine comme modulateur du système de récompense.

En étudiant ensemble des patients psychiatriques et des volontaires sains, nous avons obtenu une grande variabilité dans les mesures de TEP et d'IRMf qui peuvent être décrites comme un continuum à travers les groupes cliniques. Dans le cadre du projet Research Domain Criteria (RDoC), il a été proposé qu'une approche dimensionnelle devrait être utilisée au-delà des catégories cliniques pour identifier la physiopathologie des principaux dysfonctionnements observés dans les troubles psychiatriques (Insel *et al*, 2010). Dans cette étude, malgré l'hétérogénéité des maladies mentales examinées, la relation entre le système dopaminergique et la récompense est conservée indépendamment de la condition des participants. Ainsi, nous avons reproduit notre résultat principal aussi bien chez les sujets sains que dans chaque groupe de patients séparément. Ces résultats suggèrent fortement que les dysfonctions dopaminergiques constituent un mécanisme commun sous-tendant les modifications du processus de récompense observées chez les patients touchés par la schizophrénie, la dépression ou l'addiction.

## 2.2. Le DAT, un marqueur fonctionnel du système dopaminergique

Il est désormais admis que le DAT représente un marqueur de l'intégrité anatomique et fonctionnelle du système dopaminergique (McHugh *et al*, 2015).

En effet, le DAT est une protéine membranaire exprimée exclusivement par les neurones synthétisant la dopamine et apparaît ainsi comme un marqueur spécifique des neurones dopaminergiques (Ciliax *et al*, 1995; Freed *et al*, 1995). De plus, son action d'élimination de la dopamine synaptique par recapture au sein du neurone présynaptique lui confère un rôle important dans la régulation de l'amplitude et de la durée du signal dopaminergique (pour revues, voir (Bannon *et al*, 2001; Mortensen and Amara, 2003)). Au sein des neurones dopaminergiques, la protéine du DAT est fortement exprimée dans les dendrites et le soma, ainsi qu'à la membrane plasmique pérисynaptique (Hersch *et al*, 1997; Nirenberg *et al*, 1997; Nirenberg *et al*, 1996). Les taux d'ARNm et de protéines du DAT sont fortement dépendants des conditions physiologiques et pharmacologiques de l'environnement des neurones (pour revue, voir (Kahlig and Galli, 2003)). La régulation de l'expression membranaire du DAT est un mécanisme que les

cellules peuvent utiliser pour modifier la capacité de transport vers leur environnement en constante évolution. L'exposition aiguë aux substrats du DAT (comme les amphétamines) réduit son expression membranaire, tandis qu'un bref traitement avec un antagoniste du transporteur (tel que la cocaïne) augmente son expression à la surface de la cellule. De plus, la régulation du transport du DAT s'est révélée étroitement corrélée à la régulation fonctionnelle de la capacité de transport de la dopamine (Gordon *et al.*, 1996). Par conséquent, la régulation de l'expression du DAT semble représenter un mécanisme essentiel par lequel les cellules contrôlent le niveau de dopamine extracellulaire. L'association que nous avons mise en évidence entre la disponibilité du DAT dans le mésencéphale et l'activité du NAcc pendant l'anticipation de la récompense confirme le rôle du DAT en tant que marqueur fonctionnel du système dopaminergique. Sachant que le NAcc constitue l'une des cibles principales des neurones dopaminergiques situés dans le mésencéphale, les corrélations que nous observons entre la disponibilité du DAT dans le mésencéphale et l'activité fonctionnelle du NAcc corroborent l'hypothèse du rôle modulateur de la dopamine dans le processus de récompense (Ikemoto, 2007).

Le DAT étant exclusivement exprimé à la surface de tous les neurones qui synthétisent de la dopamine, la mesure de sa disponibilité à la membrane cellulaire devrait rendre compte de l'intégrité structurale des neurones au sein du mésencéphale et des principales cibles des neurones dopaminergiques. Cependant, malgré son rôle de marqueur anatomique du système dopaminergique, nous n'avons pu observer aucune corrélation entre la disponibilité du DAT et des mesures de la macrostructure (volume et densité de matière) et/ou de la microstructure (mobilité de l'eau et anisotropie) des régions dopaminergiques, que ce soit chez les sujets sains ou les patients. Alors que nous avons démontré un lien entre le DAT et la fonction de la région clé du circuit de la récompense, les mesures anatomiques de ce système ne semblent pas être associées à la disponibilité du DAT.

Ainsi, nous pouvons proposer deux interprétations différentes de ces résultats. La première serait que les variations du DAT observées dans les populations étudiées constituent plus un marqueur fonctionnel qu'un marqueur structurel du système dopaminergique. En effet, la capacité du DAT

à réguler la fonction dopaminergique et à être régulé en fonction du niveau de l'activité dopaminergique lui confère un rôle indéniable de marqueur fonctionnel du système dopaminergique. Comme nous l'avons vu, le résultat de notre étude multimodale TEP-IRMf renforce cette hypothèse, en montrant le lien entre le DAT et la fonction de la voie méso-limbique. Cependant, il a été démontré que la modification de l'expression du DAT peut être révélatrice de processus neurodégénératifs. En effet, des études menées en post-mortem ou en neuro-imagerie ont rapporté une diminution du DAT liée à l'âge au sein du striatum, caractéristique de la neurodégénérescence des cellules dopaminergiques (De Keyser *et al*, 1990; van Dyck *et al*, 2002), et les mêmes observations ont été faites dans la maladie de Parkinson où la mesure de la densité du DAT est utilisée comme un indicateur de l'évolution du processus physiopathologique de la maladie, c'est-à-dire une dégénérescence des neurones de la substance noire (Asenbaum *et al*, 1997; Miller *et al*, 1999). De plus, une étude utilisant une séquence d'IRM sensible à la neuro-mélanine et l'imagerie SPECT du DAT rapporte une association entre la diminution du volume de la substance noire mesurée chez les patients et leur densité de DAT dans le striatum (Isaias *et al*, 2016). Notons que la composante fonctionnelle du DAT ne peut être distinguée de sa composante structurelle dans ces études, puisqu'une dégénérescence des neurones dopaminergiques implique inévitablement une diminution in fine de leur fonction, et que les altérations structurelles observées doivent surpasser les capacités d'adaptation fonctionnelle des neurones. Enfin, il est important de prendre en considération les anomalies structurelles et fonctionnelles qui peuvent être observées chez les patients. En effet, des altérations structurelles opposées aux anomalies de fonctionnement du système dopaminergique pourraient expliquer en partie l'absence de relation entre la disponibilité du DAT et les mesures structurelles au travers des catégories diagnostiques. Cependant, cette idée n'explique pas l'absence de corrélation dans le groupe des sujets sains testé séparément.

Ainsi, une seconde interprétation consiste à considérer que les méthodes d'imagerie structurelles utilisées dans cette thèse, c'est à dire l'IRM anatomique pondérée en T1 et l'IRM de diffusion, ne permettent pas d'accéder aux propriétés de marqueur structurel du DAT, dans des conditions non-

dégénératives pour lesquelles les variations de niveaux de DAT liées à l'intégrité structurale des régions dopaminergiques ne sont pas assez importantes pour être associées statistiquement aux mesures d'imagerie anatomiques. En reprenant le contexte de la maladie de Parkinson, une étude alliant IRM pondérée en T1 et imagerie SPECT du DAT montre qu'il n'existe pas de corrélation entre les mesures structurales de la substance noire et les niveaux de DAT chez les sujets sains et chez les patients parkinsoniens, soutenant ainsi cette seconde interprétation de nos résultats (Makinen *et al*, 2016). Ainsi, l'absence de confirmation du rôle de marqueur structurel du DAT chez les sujets sains et de potentiels résultats montrant des associations entre des anomalies structurales et moléculaires chez les patients psychiatriques pourrait s'expliquer par des limitations méthodologiques.

### **3. Implication du DAT dans la physiopathologie des troubles psychiatriques**

#### **3.1. Relations avec la physiopathologie de la schizophrénie**

L'étude « schizoDAT » rapporte une augmentation de la disponibilité du DAT chez des patients schizophrènes chroniques en comparaison à des sujets sains, au niveau du striatum, du mésencéphale, du thalamus et de plusieurs régions limbiques et temporales. Ce résultat, en accord avec l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, est semblable à ceux de deux études antérieures ayant révélé une plus grande disponibilité du DAT dans le striatum (Sjoholm *et al*, 2004) ou le thalamus (Arakawa *et al*, 2009; Sjoholm *et al*, 2004) des patients schizophrènes en comparaison aux contrôles sains. Cependant, ce résultat contredit clairement la plupart des études publiées précédemment qui ne trouvaient aucune différence significative de la disponibilité du DAT entre les patients et sujets sains (Fusar-Poli *et al*, 2013a; Howes *et al*, 2012). L'utilisation d'un tomographe de recherche haute résolution avec un radioligand hautement sélectif et une approche basée sur le voxel qui ne nécessite pas de ROIs définies a priori pourraient expliquer la

sensibilité de notre méthode aux anomalies régionales du DAT. En effet, nos résultats ne concernent pas le striatum dans son ensemble, mais seulement certaines parties de celui-ci avec une localisation prédominante dans le putamen et le striatum ventral. À l'aide de cette méthode, nous avons également exploré la disponibilité du DAT au sein de régions extrastriatales qui n'ont jamais été évaluées auparavant. En effet, nous avons détecté une plus grande disponibilité du DAT dans le mésencéphale (ATV et SN), et dans les zones hippocampiques et para-hippocampiques chez les patients schizophrènes. Des études post-mortem et d'imagerie ont reporté précédemment que l'hippocampe présente une faible densité ou même une absence de protéines du DAT chez les contrôles sains (Hall *et al*, 1999; Ito *et al*, 2008; Retailleau and Boraud, 2014; Scatton *et al*, 1980; Verney *et al*, 1985). Cependant, l'hippocampe reçoit des projections dopaminergiques du mésencéphale et est ainsi riche en récepteurs dopaminergiques (Hall *et al*, 1999; Ito *et al*, 2008). Des niveaux mesurables de sites de liaison du DAT ont par ailleurs pu être observés en post-mortem dans cette région (Little *et al*, 1995). Alors que la densité de la protéine du DAT dans l'hippocampe semble difficile à détecter chez les volontaires sains, la haute résolution et la sensibilité du HRRT pourraient nous avoir permis de révéler une augmentation significative de la disponibilité du DAT chez les patients atteints de schizophrénie.

Nos résultats doivent être interprétés à la lumière des précédentes évaluations de la fonction dopaminergique présynaptique menées dans un contexte de schizophrénie. Tout d'abord, l'élévation de la fonction dopaminergique présynaptique reportée dans la schizophrénie (Fusar-Poli *et al*, 2013b; Howes *et al*, 2012) prédominerait dans le putamen (Howes *et al*, 2012), ce qui correspond à nos observations. Deuxièmement, la disponibilité du DAT est également significativement plus élevée chez nos patients dans le mésencéphale où se trouve la plupart des neurones dopaminergiques. Cette observation est en accord avec les preuves récentes d'une augmentation de la capacité de synthèse de dopamine de la substance noire dans la schizophrénie (Howes *et al*, 2013).

L'augmentation de la disponibilité du DAT peut soit refléter une anomalie initiale de la densité du DAT, soit une modification fonctionnelle adaptative liée au dysfonctionnement du système

dopaminergique. Une augmentation de la densité des neurones dopaminergiques semble peu probable puisque les données post-mortem décrivent une diminution de la densité de neurones dopaminergiques dans le mésencéphale des patients schizophrènes (Bogerts *et al*, 1983). Le chevauchement important entre les régions cérébrales où nous avons trouvé des augmentations de la disponibilité du DAT et celles où une augmentation de la capacité de synthèse ou de la libération de dopamine a été décrite précédemment soutient plutôt l'hypothèse d'un changement fonctionnel adaptatif. Ainsi, nous proposons que l'augmentation de la disponibilité du DAT pourrait constituer un marqueur d'une activité dopaminergique présynaptique excessive chez les patients schizophrènes.

La disponibilité du DAT était également corrélée positivement avec différents symptômes positifs dans plusieurs régions striatales et extrastriatales. Chez les patients schizophrènes non traités, des études antérieures ont révélé des relations similaires entre le DAT et la sévérité des symptômes positifs (Arakawa *et al*, 2009; Schmitt *et al*, 2008). Arakawa et collaborateurs ont trouvé des corrélations positives entre la densité du DAT et les scores de la PANSS totale, la PANSS négative et la PANSS positive dans le thalamus de patients schizophrènes non traités (Arakawa *et al*, 2009), alors que l'équipe de Schmitt a mis en évidence des corrélations positives entre les niveaux de DAT striatal et les symptômes caractéristiques d'un syndrome psychotique aigu chez des patients non traités ayant un premier épisode schizophrénique (Schmitt *et al*, 2008). L'utilisation de différentes ROIs et de scores composites de symptômes positifs chez les patients non traités pourrait expliquer les différences de corrélation entre les études. Il est intéressant de noter que dans notre étude les régions corrélées diffèrent selon les symptômes, ce qui suggère l'implication de différentes structures neuronales du système dopaminergique dans les différents symptômes positifs de la schizophrénie. En effet, la méfiance/persécution (item P6) et les idées de grandeur (item P5) semblent principalement liées à la disponibilité du DAT dans le putamen et le pallidum, tandis que le comportement hallucinatoire (item P3) et le contenu inhabituel de la pensée (item G9) semblent être associés à l'amygdale et l'hippocampe. Bien que la fonction dopaminergique ait été peu évaluée dans l'amygdale et l'hippocampe, un certain nombre d'études d'IRM

fonctionnelle et d'IRM anatomique soutiennent l'implication de ces régions dans les symptômes positifs de la schizophrénie (Anticevic *et al*, 2014; Bogerts *et al*, 1993; Duan *et al*, 2015; Ford *et al*, 2015; Goghari *et al*, 2010; Kuhn *et al*, 2012; Pinkham *et al*, 2015; Vai *et al*, 2015; Zierhut *et al*, 2013). Il est également intéressant de noter que nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les symptômes négatifs et la disponibilité du DAT dans les régions striatales ou extrastriatales. Il a été proposé que les symptômes négatifs sont liés à l'hypoactivité dopaminergique du CPF (Abi-Dargham, 2004; Davis *et al*, 1991). Cependant, la faible densité de DAT dans le cortex frontal ne permet pas d'explorer cette région en imagerie TEP.

Dans l'ensemble, si on considère l'augmentation de la disponibilité du DAT comme le marqueur d'une activité dopaminergique présynaptique excessive, nos résultats sont cohérents avec l'hypothèse « classique » d'une relation entre les symptômes positifs et l'hyperactivité dopaminergique dans la schizophrénie (Davis *et al*, 1991). De plus, la plupart des régions où nous avons trouvé l'élévation de la disponibilité du DAT et les corrélations avec les symptômes appartiennent au striatum ventral et au système limbique, soutenant ainsi l'hypothèse d'une implication de la voie dopaminergique méso-limbique dans la dimension positive de la schizophrénie.

### 3.2. Relations avec la physiopathologie de l'addiction à la cocaïne

Dans le cadre de l'étude « CAIMAN », des relations entre la disponibilité du DAT et les indices de craving ou la tendance à prendre des risques ont été observées pour la première fois chez des patients dépendants à la cocaïne, en accord avec l'hypothèse d'un lien entre la disponibilité du DAT et les symptômes ou le comportement des patients dépendants. En effet, avant le début du traitement, nous avons détecté des corrélations liant la disponibilité du DAT au score de craving en cocaïne évalué par le CCQ, et à la performance à une tâche de prise de risque, l'Iowa Gambling Task (IGT). Des déficits du processus de prise de décision ont été mis en évidence par le passé chez des consommateurs de drogues, par l'intermédiaire de paradigmes neuropsychologiques comme l'IGT (Grant *et al*, 2000). Dans notre groupe de patients dépendants à la cocaïne, nous

avons observé une corrélation négative entre les scores à l'IGT et la disponibilité du DAT à J3, dans des régions du système de récompense telles que le striatum, le thalamus et l'insula. Ainsi, plus la disponibilité du DAT était importante dans ces régions, plus les scores à l'IGT étaient faibles. En considérant que de faibles scores à cette tâche reflètent des stratégies orientées vers la récompense immédiate et des choix risqués, cette corrélation soutient l'hypothèse d'un lien entre dysfonction de la prise de décision et activité dopaminergique chez les patients dépendants à la cocaïne (Balconi *et al*, 2014; Bechara *et al*, 2002). Ces données sont également en accord avec une étude récente montrant que la prise de décision avec prise de risques peut être modulée par des agents dopaminergiques chez le sujet sain (Norbury *et al*, 2013).

Cette relation a également été rapportée au niveau de l'insula, une région impliquée dans la prise de décision et le contrôle cognitif chez les patients dépendants à la cocaïne (Cisler *et al*, 2013; Naqvi *et al*, 2009). Comme l'insula est en grande partie connue pour intégrer les informations intéroceptives vers des sensations conscientes et des processus de prise de décision, il a été proposé que les effets intéroceptifs des drogues influencent le système de récompense à travers des processus impliquant la dopamine au sein de l'insula (Ernst and Paulus, 2005; Naqvi *et al*, 2009). En lien avec cette hypothèse, nos résultats sont en faveur de l'existence d'une relation entre dopamine, insula et prise de décision chez les patients dépendants à la cocaïne.

Par ailleurs, les scores de craving étaient corrélés positivement au BP<sub>ND</sub> du [<sup>11</sup>C]PE2I à J3 au niveau du striatum, le CPF ventral médian et de l'insula, au sein de l'hémisphère gauche uniquement. De façon intéressante, bien que ces statistiques ne soient pas corrigées, cette latéralité dominante à gauche est cohérente avec des études ayant montré une implication de la dopamine du striatum dorsal gauche dans le craving en cocaïne (Volkow *et al*, 2006; Wong *et al*, 2006). Une relation entre l'activité neurale au sein de l'insula et le craving a également été rapportée (Koob and Le Moal, 2001; Li *et al*, 2010). Enfin, une des fonctions connues des régions ventral médianes du CPF est de représenter la valeur subjective d'une récompense et d'être en charge des comportements dirigés vers un but (O'Doherty, 2011). Ainsi, notre observation chez des patients

dépendants à la cocaïne et abstinents depuis 3 jours appuie un peu plus le rôle du DAT au sein de ces régions dans l'addiction.

### 3.3. Action pharmacologique du modafinil sur le DAT et abstinence à la cocaïne

L'étude « CAIMAN » a également mis en évidence le blocage important du DAT par le modafinil chez des patients dépendants à la cocaïne inscrit dans un essai contrôlé en double aveugle. La distribution de la liaison du radiotraceur dans cette étude était cohérente avec la localisation du DAT décrite par plusieurs études menées chez l'Homme en autoradiographie et en TEP avec le [<sup>11</sup>C]PE2I et la [<sup>11</sup>C]Cocaïne (Marcusson *et al*, 1988; Sekine *et al*, 2003; Taber *et al*, 2012; Tupala *et al*, 2006). Dans cette étude, le dosage quotidien de 400 mg de modafinil a inhibé la liaison du [<sup>11</sup>C]PE2I sur le DAT à hauteur de 65% chez des patients dépendants à la cocaïne. Ce résultat est en accord avec les études conduites chez le sujet sain ayant observé entre 51 et 57% d'occupation du DAT striatal par une dose unique de modafinil allant de 200 à 400 mg (Kim *et al*, 2014; Volkow *et al*, 2009). Des différences de protocoles, comme la prise unique ou l'administration répétée du modafinil, ou le dosage de 200-400mg, pourraient expliquer le pourcentage de blocage du DAT légèrement plus élevé dans cette étude. Dans le groupe placebo, le fait qu'aucune différence significative concernant la disponibilité du DAT n'a été détectée entre J3 et J17 indique que la période d'abstinence entre les deux examens TEP était trop courte pour observer un effet de régulation du DAT. Cela confirme également que la diminution de la liaison du [<sup>11</sup>C]PE2I dans le groupe modafinil reflète l'occupation du DAT.

À la fin de l'hospitalisation, les groupes modafinil et placebo affichaient une amélioration équivalente des résultats cliniques et neuropsychologiques. Contrairement à ce qui était attendu, aucun avantage thérapeutique du modafinil 400mg n'a été mis en évidence pendant l'hospitalisation en termes de craving, de symptômes dépressifs induits par le syndrome de manque, et de performances cognitives. La période de suivi suggère même un effet délétère du

modafinil sur l'abstinence à la cocaïne. En effet, le traitement au modafinil était associé à de plus nombreux échantillons urinaires positifs pour la cocaïne et plus de sorties d'études, en comparaison avec le placebo. De plus, les trois patients ayant volontairement quitté l'étude durant l'hospitalisation appartenaient également au groupe modafinil. Il est intéressant de noter que les caractéristiques cliniques des échecs thérapeutiques et des patients étant restés abstinents ne différaient en aucun point au début de l'étude, ce qui suggère l'implication du modafinil dans ces résultats.

Ce résultat est assez surprenant, compte tenu des résultats encourageants ayant montré que le modafinil favorisait l'abstinence à la cocaïne (Dackis *et al*, 2005; Kampman *et al*, 2015) et réduisait le craving en cocaïne et le syndrome de manque (Karila *et al*, 2011a). Néanmoins, d'autres études ont rapporté des résultats plus contrastés, qui suggèrent que les effets bénéfiques du modafinil sur l'abstinence pourraient être limités à des sous-populations de patients (Anderson *et al*, 2009; Dackis *et al*, 2012). A notre connaissance, notre étude est la première à suggérer un effet délétère du modafinil chez les patients dépendants à la cocaïne. Bien que les raisons de cette observation restent floues, plusieurs caractéristiques de l'étude pourraient être impliquées dans ce résultat. Premièrement, cette étude a été conçue pour l'imagerie TEP. Par conséquent, elle comporte un petit nombre de patients, ce qui limite la puissance statistique de nos résultats cliniques. Deuxièmement, les études contrôlées qui ont été publiées précédemment concernaient uniquement des patients suivis en ambulatoire, alors que notre étude comportait une période d'hospitalisation de dix-sept jours. Ainsi, comme nos patients ont accepté à la fois les contraintes de l'hospitalisation et de l'imagerie, il est probable qu'ils étaient particulièrement motivés à parvenir à l'abstinence, en comparaison avec d'autres études. Cela a certainement eu un effet conséquent sur le taux élevé d'abstinence dans le groupe placebo. Enfin, la possibilité que le dosage de 400mg de modafinil ne soit pas optimal pour initier l'abstinence chez certains patients ne peut être exclue (Anderson *et al*, 2009).

## 4. Considérations méthodologiques et conceptuelles

### 4.1. L'approche dimensionnelle pour la recherche en psychiatrie

Le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (D.S.M.) reste aujourd'hui l'ouvrage de référence pour la classification des troubles mentaux, particulièrement dans le domaine de la recherche. Son utilité première est encore de permettre aux praticiens et aux chercheurs d'étudier les mêmes maladies, grâce à un ensemble de critères diagnostiques stricts. Cependant, plusieurs problèmes majeurs ont été soulevés par cette approche catégorielle de la recherche en psychiatrie, tels que la comorbidité excessive des troubles psychiatriques diagnostiqués, l'existence de troubles « non spécifiques » pour les patients ne remplissant pas tous les critères des catégories définies, et le phénomène transnosographique, mis en évidence par la neurobiologie, la génétique et la pharmacologie (Demazeux, 2007). Même si des avancées notables ont été réalisées, la physiopathologie et les étiologies des maladies mentales restent aujourd'hui non élucidées.

Nous avons vu que le projet des RDoC propose une approche dimensionnelle dépassant les catégories cliniques habituelles pour déterminer la physiopathologie des principaux dysfonctionnements observés dans les troubles psychiatriques (Insel *et al*, 2010). En effet, le système des RDoC donne une grande importance à l'approche dimensionnelle, avec une vision particulière des symptômes, considérés comme faisant partie d'une gamme complète de variations, d'un comportement ou d'une mesure biologique, allant de conditions normales à pathologiques.

Le résultat principal de l'étude multimodale TEP-IRMf rapporte une association entre un marqueur moléculaire du système dopaminergique et les activations cérébrales spécifiques de l'anticipation d'une récompense, à travers les différentes conditions cliniques des participants. En effet, malgré l'hétérogénéité des participants en termes de santé mentale, la relation entre le système dopaminergique et la récompense est conservée indépendamment de la condition des

participants. En étudiant ensemble différents types de patients psychiatriques et des volontaires sains, nous avons obtenu une grande variabilité dans les mesures de TEP et d'IRMf qui peuvent être décrites comme un continuum à travers les groupes cliniques. Ces observations suggèrent que les dysfonctions dopaminergiques constituent un mécanisme commun sous-tendant les modifications du processus de récompense. Dans l'idée d'une approche dimensionnelle, nos résultats démontrent qu'à travers différentes catégories diagnostiques il est possible d'établir une relation associant une molécule à une fonction physiologique au sein d'un circuit neuronal.

De récentes études publiées cette année ont également utilisé l'approche dimensionnelle à travers les catégories de diagnostic pour l'étude en neuro-imagerie de la physiopathologie des troubles mentaux. Dans le contexte de la récompense, une équipe de l'Université de Pennsylvanie a utilisé l'IRMf de repos pour étudier la connectivité fonctionnelle cérébrale et la sensibilité à la récompense à travers cinq groupes cliniques regroupant des sujets sains, des sujets à risque de psychose, et des patients déprimés, bipolaires ou schizophrènes (Sharma *et al*, 2017). Cette étude met l'accent sur le rôle central du NAcc dans la physiopathologie des déficits du système de récompense et suggère que les modifications des schémas de connectivité fonctionnelle sous-tendent les dysfonctionnements du circuit de la récompense à travers les catégories cliniques (Sharma *et al*, 2017). Des travaux portant sur différentes dimensions des pathologies psychiatriques telles que l'anxiété, les psychoses, l'agoraphobie, les troubles du spectre autistique, le trouble de déficit de l'attention ou la cognition, ont utilisé l'approche transdiagnostique appliquée à la génétique (Deckert *et al*, 2017) et à différentes modalités d'imagerie dont l'IRM de diffusion (Aoki *et al*, 2017), l'IRMf de repos (Sheffield *et al*, 2017) et l'IRM ASL (arterial spin labelling, qui quantifie le débit sanguin cérébral) (Kaczurkin *et al*, 2017). Ainsi, l'étude TEP-IRMf constituant l'étude principale de cette thèse, s'inscrit dans une nouvelle vague d'études publiées dans l'année et qui démontrent l'intérêt et la pertinence d'étudier les troubles psychiatriques dans une approche dimensionnelle transdiagnostique, selon la stratégie proposée par les RDoC.

## 4.2. L'imagerie multimodale

L'imagerie cérébrale a démontré son intérêt dans l'exploration des pathologies psychiatriques, en offrant la possibilité d'observer aussi bien la structure de la matière grise et de la matière blanche (en IRM anatomique ou de diffusion), l'activité neurale (en IRMf) ou le devenir d'une molécule (en TEP) dans l'ensemble du cerveau, permettant ainsi une approche en termes de réseaux. Cependant, le recours à une seule modalité d'imagerie ne fournit pas toujours assez d'informations cliniques ou scientifiques pertinentes. En règle générale, l'IRM et la TEP sont ainsi mises en œuvre indépendamment, malgré le potentiel évident que présenteraient des données intégrées pour offrir un aperçu unique des mécanismes moléculaires associés aux fonctions cérébrales. L'application récente d'une stratégie de neuro-imagerie multimodale intégrant la TEP et l'IRM fournit la possibilité d'étendre nos connaissances au-delà des études mettant en œuvre seulement l'une ou l'autre de ces techniques. Ainsi, l'association que nous avons rapportée entre la mesure de la disponibilité du DAT en TEP et la mesure de l'activité cérébrale du circuit de la récompense en IRMf confirme le potentiel de la combinaison de différentes modalités d'imagerie cérébrale pour l'exploration des mécanismes physiopathologiques des troubles psychiatriques. Nos travaux viennent compléter les premiers résultats d'imagerie multimodale TEP-IRMf obtenus chez les sujets sains dans un contexte de récompense avec d'autres marqueurs du système dopaminergique, spécifiques des récepteurs D2 et D3 (Buckholtz *et al*, 2010a; Buckholtz *et al*, 2010b; Schott *et al*, 2008; Weiland *et al*, 2014; Weiland *et al*, 2017).

Alors que les études d'imagerie multimodale TEP-IRM publiées précédemment ont toutes utilisé des images acquises séparément, une nouvelle génération d'appareils intégrant un tomographe par émission de positons dans un imageur par résonance magnétique devrait permettre, par exemple, de corrélérer des activations régionales mesurées en IRM fonctionnelle avec des variations biochimiques simultanées de la neurotransmission mises en évidence par la TEP. Dans le cadre de la mesure de la libération de neurotransmetteurs endogènes, l'imagerie multimodale simultanée TEP-IRM offre ainsi l'opportunité de mesurer les changements simultanés dans la liaison des

récepteurs et l'activité neuronale, qui permettrait des associations directes entre les changements de la neurochimie et la fonction cérébrale (Fisher *et al*, 2012). Ces systèmes hybrides TEP-IRM offriront vraisemblablement des opportunités nouvelles pour le diagnostic et pour la recherche biomédicale, en particulier dans la compréhension des processus physiopathologiques et dans l'évaluation des mécanismes thérapeutiques. L'imagerie multimodale pourrait également fournir des indices cérébraux concernant la réponse ou la résistance aux traitements existants ou à de nouveaux composés. En effet, une des principales difficultés de la prise en charge des patients résulte de l'hétérogénéité des profils de réponse aux différents traitements actuellement disponibles. Les nouvelles techniques d'imagerie pourraient ainsi aider le praticien dans le choix de directions thérapeutiques. Par ailleurs, cette nouvelle méthodologie (imagerie multimodale) pourra être associée à la génétique et la pharmacologie, afin d'accéder à une vision encore plus intégrée du fonctionnement du cerveau en condition normale ou pathologique.

## **5. Limitations**

### **5.1. Difficultés rencontrées pendant la thèse**

Le projet initial de thèse comprenait le démarrage d'un nouveau protocole d'imagerie TEP-IRM simultanée, reposant sur l'installation d'un nouveau scanner (SIGNA™ PET/MR 3T GE Healthcare) au sein du Service Hospitalier Frédéric Joliot à Orsay fin 2015. Ce projet devait permettre de valider la méthode et les résultats de l'analyse multimodale menée sur les images TEP et IRMf acquises séparément, qui font l'objet de l'étude TEP-IRMf présentée dans ce manuscrit. Cependant, ce projet n'a pas pu être initié pendant la période de thèse, du fait de difficultés techniques, financières et administratives. Ainsi, le projet initial de thèse n'a pas pu être mené à bien, menant par conséquent à un élargissement du sujet de thèse, qui inclut maintenant quatre modalités d'imagerie au lieu de deux : la TEP, l'IRMf, l'IRM anatomique et l'IRM de diffusion.

Une autre difficulté a résidé dans le caractère hétérogène de la base de données sur laquelle j'ai travaillé. En effet, pour mener les analyses d'imagerie multimodale par l'approche dimensionnelle, j'ai utilisé des données issues de plusieurs projets, regroupant plusieurs études avec différentes évaluations. Si les séquences d'imagerie étaient homogènes à travers les études, les évaluations cliniques et comportementales ne l'étaient pas, ce qui n'a pas permis de rechercher des liens entre ces dimensions et les modalités d'imagerie à travers les catégories diagnostiques, et a limité le nombre de participants inclus dans chaque analyse. De plus, le groupe de patients déprimés ne comptait que huit participants, ce qui nous a empêchés de mener des analyses statistiques robustes comparant ces patients aux sujets témoins, ou de rechercher des relations entre l'imagerie et les variables cliniques de ces patients.

## 5.2. Limitations méthodologiques des études

### 5.2.1. Imagerie TEP

Plusieurs considérations méthodologiques concernant l'imagerie TEP doivent être mentionnées. Tout d'abord, nous avons utilisé une durée d'acquisition de 60 minutes après l'injection du [<sup>11</sup>C]PE2I, tel qu'établi dans le protocole PSYDAT initié en 2005. En effet, à cette période, il était courant d'utiliser une durée d'acquisition de 60 minutes pour l'imagerie du [<sup>11</sup>C]PE2I. De plus, il était difficile d'envisager d'augmenter le temps d'acquisition de l'imagerie TEP sachant que les examens comprenaient également une heure d'acquisition IRM, rendant ainsi la session d'imagerie peu commode pour des patients schizophrènes ou des patients dépendants en sevrage. Alors que 60 minutes d'acquisition avec le PE2I permettent une imagerie du DAT en extrastriatal, une durée supérieure à 70 minutes, voire 90 minutes, peut être nécessaire pour atteindre l'équilibre dans les régions à haute densité de DAT telles que le striatum (Hirvonen *et al*, 2008; Seki *et al*, 2010). Étant donné que le HRRT fournit des conditions optimales pour l'exploration de petites régions avec une haute sensibilité, une bonne résolution spatiale (environ 2,5 mm<sup>3</sup>) et des effets de volume partiel réduits (de Jong *et al*, 2007; Leroy *et al*, 2007), notre méthode semble bien

adaptée à l'étude des zones extrastriales chez les patients. Cependant, il ne faut pas exclure que la durée d'examen utilisée ici augmente la variabilité et par conséquent, affecte la fiabilité des mesures de  $BP_{ND}$  dans le striatum. Cependant, notre procédure d'analyse d'images a bénéficié d'améliorations méthodologiques : nous avons utilisé la sous-région « crus 1 » du cervelet plutôt que la matière grise cérébelleuse totale en tant que région de référence, car elle affiche la plus faible absorption de [ $^{11}C$ ]PE2I, et nous avons amélioré le rapport signal/bruit en utilisant des corrections de mouvements et la modélisation PSF. En effet, l'effet de volume partiel a été corrigé en incorporant directement la modélisation PSF à l'intérieur de l'algorithme itératif (Sureau *et al*, 2008). Dans l'ensemble, cela pourrait expliquer en partie pourquoi les valeurs de  $BP_{ND}$  dans les régions extrastriales telles que le thalamus sont plus élevées dans notre échantillon que dans une étude antérieure utilisant le même scanner avec le [ $^{11}C$ ]PE2I (Hirvonen *et al*, 2008).

Dans le cadre de l'étude schizoDAT, la variabilité des mesures de  $BP_{ND}$  du striatum, induite par la durée d'acquisition, ne peut pas expliquer la différence détectée entre les noyaux putamen et caudé. De plus, cette étude a été conçue selon un modèle cas-témoins et il est peu probable que ce biais méthodologique diffère grandement entre les témoins et les patients atteints de schizophrénie. De même, en raison du protocole longitudinal de l'étude CAIMAN, ce biais ne devrait pas avoir significativement modifié le sens de nos résultats.

L'association que nous avons observée dans l'étude multimodale TEP-IRMf entre les valeurs de  $BP_{ND}$  mesurées dans le mésencéphale et le NAcc, et les capacités d'activations du NAcc dans un contexte de récompense montre que ce biais méthodologique n'a pas altéré significativement les valeurs des images de TEP. En effet, la relation entre les mesures de  $BP_{ND}$  et les mesures de l'activité neurale atteste de la cohérence des valeurs de disponibilité du DAT et de leur signification biologique. De plus, l'effet délétère de l'âge sur les valeurs de  $BP_{ND}$  du striatum chez les sujets sains est également cohérent et constitue un deuxième élément en faveur de l'intégrité de nos mesures.

### 5.2.2. Etude TEP IRMf

L'étude d'imagerie multimodale TEP-IRMf présente certaines limitations. Premièrement, bien que la taille de notre échantillon soit semblable aux études antérieures qui ont combiné l'imagerie TEP et IRMf (Schott *et al*, 2008; Weiland *et al*, 2014; Weiland *et al*, 2017), le petit nombre de participants dans chaque sous-groupe ne permet pas de comparaisons intergroupes robustes et implique que les résultats relatifs aux sous-groupes devraient être considérés avec prudence. Deuxièmement, comme l'effet des traitements et des groupes ne sont pas distinguables dans les analyses statistiques, leurs impacts putatifs devront être étudiés lors de futures recherches. Les patients schizophrènes étaient traités aux antipsychotiques atypiques, dont aucun effet sur le DAT (Artiges *et al*, 2017b) ou sur les activations liées à la récompense dans le striatum ventral (Juckel *et al*, 2006; Nielsen *et al*, 2012; Walter *et al*, 2009) n'a été démontré. Les patients déprimés étaient quant à eux traités aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), sertraline exclue. Bien que les ISRS ne se lient pas étroitement au DAT (Zhou *et al*, 2009), il a été mis en évidence qu'ils induisent une légère augmentation de l'expression du DAT (Chen and Lawrence, 2003; Kugaya *et al*, 2003; Rominger *et al*, 2015). Ainsi, on ne peut pas exclure que le traitement par ISRS ait légèrement influencé la quantification du DAT chez les patients déprimés. En ce qui concerne le processus de récompense, la potentielle influence du traitement par ISRS sur l'activité fonctionnelle mesurée pendant les tâches de récompense reste incertaine. Chez les volontaires sains, il a été montré que le traitement aux ISRS réduisait la réactivité à la récompense en IRMf (Graf *et al*, 2016; Macoveanu *et al*, 2014). Cependant, Meline Stoy et ses collègues ont mis en évidence une hypo-réactivité à la récompense chez les patients déprimés non médicamenteux, qui revient à la normale après un traitement aux ISRS (Stoy *et al*, 2012).

### 5.2.3. Etude TEP & IRM structurelles

Comme nous l'avons vu plus haut, malgré les propriétés du DAT en tant que marqueur anatomique des neurones dopaminergiques, l'absence d'association entre la disponibilité du DAT et les mesures de l'intégrité structurale du système dopaminergique semble indiquer une limitation

méthodologique à l'utilisation des techniques d'IRM anatomique. En effet, alors que le signal enregistré durant les examens d'IRM fonctionnelle semble être associé à des mesures biologiques (Knutson *et al*, 2007), il se pourrait que le signal mesuré en IRM anatomique ne permette pas de mettre en évidence des liens entre la structure cérébrale et les mesures moléculaires de réseaux neuronaux. Daniel Weinberger et Eugenia Radulescu rappellent que les signaux en IRM sont basés sur des paramètres sensibles à de nombreux phénomènes physico-chimiques qui ne sont pas nécessairement liés au nombre ou à l'architecture des cellules du tissu (Weinberger and Radulescu, 2016). En effet, les auteurs soulignent que les signaux IRM et les mesures anatomiques varient selon une vaste gamme de facteurs non structurels, tels que la prise de médicaments psychotropes, les changements de poids, les taux sanguins de lipides et la consommation d'alcool, de nicotine ou de cannabis (liste non exhaustive). De plus, la dimension moyenne du voxel des images d'IRM structurale chez l'Homme est supérieure à  $1 \text{ mm}^3$ , ce qui peut correspondre au niveau microscopique à un échantillon de tissu hétérogène comprenant des neurones, des cellules gliales, des micro-vaisseaux et des espaces extracellulaires. L'IRM de diffusion (diffusion tensor imaging, DTI) constitue une mesure de la structure cérébrale encore plus indirecte que la morphométrie IRM, et est par ailleurs soumise aux mêmes facteurs de confusion (Weinberger *et al*, 2016). L'IRM de diffusion est ainsi influencée par de nombreux facteurs non anatomiques et implique par ailleurs un traitement et une analyse complexes des images (Jones *et al*, 2013). Ainsi, la résolution de l'IRM, ainsi que de nombreux facteurs non anatomiques influençant le signal de l'IRM pondérée en T1 et de l'IRM de diffusion ne permettraient pas de rendre compte des propriétés biologiques des tissus cérébraux, ce qui pourrait expliquer nos résultats négatifs concernant l'analyse multimodale TEP & IRM structurale.

#### 5.2.4. Etude SchizoDAT

Comme tous les patients (sauf un) recevaient un traitement antipsychotique, les corrélations entre le DAT et les symptômes devraient être examinées avec prudence. Cependant, il est peu probable que les traitements aient influencé l'évaluation de la disponibilité du DAT. En effet, nous n'avons

trouvé aucune corrélation entre la disponibilité du DAT et le dosage de traitement antipsychotique exprimé en équivalent de doses de chlorpromazine. La plupart des antipsychotiques sont communément connus pour avoir une affinité négligeable pour le DAT (Tatsumi *et al*, 1999) et des études menées chez les rongeurs n'ont révélé aucun changement de la densité du DAT dans le striatum après un traitement aigu ou chronique aux antipsychotiques (Lavalaye *et al*, 2000b; Tarazi *et al*, 2000). Chez l'Homme, deux études longitudinales ont échoué à trouver des changements significatifs dans la disponibilité du DAT après un traitement par l'olanzapine (Kim, 2004) ou la risperidone (Mateos *et al*, 2007), et les études et méta-analyses comparant les patients traités et non traités ont souvent échoué à montrer une différence significative entre ces deux groupes (Fusar-Poli *et al*, 2013a; Laruelle *et al*, 2000; Lavalaye *et al*, 2001). Par ailleurs, des données récentes suggèrent que le tabagisme pourrait diminuer la disponibilité du DAT (Leroy *et al*, 2012; Newberg *et al*, 2007; Yang *et al*, 2008). Étant donné que les deux groupes n'étaient pas parfaitement appariés en termes de consommation de tabac, cela aurait pu confondre les effets liés à la schizophrénie. Ainsi, le statut de tabagisme (fumeur ou non-fumeur) a été utilisé comme covariable confondante dans nos analyses statistiques. En outre, la prévalence plus élevée de fumeurs dans le groupe de patients ne peut pas expliquer l'augmentation de la disponibilité du DAT, car le tabagisme et la schizophrénie semblent avoir des effets opposés sur le DAT. Enfin, seuls des hommes ont été inclus dans l'étude. Compte tenu des différences d'expression du DAT en fonction du genre chez les sujets sains (Laakso *et al*, 2002; Lavalaye *et al*, 2000a; Mozley *et al*, 2001) et les différences d'expression clinique de la schizophrénie entre les sexes (Abel *et al*, 2010), cette sélection n'a pas permis d'étudier un possible effet du genre.

#### 5.2.5. Etude CAIMAN

La principale limitation de l'étude CAIMAN est le nombre de patients inclus. Bien que notre échantillon soit comparable à celui des autres études d'imagerie cérébrale, il est insuffisant pour interpréter finement les résultats cliniques. Cela nous a également empêchés de tester différents dosages de modafinil, au sein de plusieurs groupes de patients. De plus, en nous basant sur

plusieurs études (Anderson *et al*, 2009; Dackis *et al*, 2012), nous n'avons inclus que des hommes sans comorbidité de dépendance à l'alcool dans cette étude. Par conséquent nos résultats ne peuvent être élargis à tous les consommateurs de cocaïne.

# **Conclusion et perspectives**

Les résultats obtenus lors de la thèse démontrent pour la première fois que la disponibilité du DAT dans le mésencéphale, structure contenant les corps cellulaires des neurones dopaminergiques, est corrélée à l'activité cérébrale mesurée lors de l'anticipation d'une récompense dans le NAcc, la principale cible de la voie dopaminergique méso-limbique. Cette relation entre dopamine et système de récompense transcende les catégories diagnostiques chez les patients psychiatriques, ce qui souligne l'intérêt d'étudier de tels systèmes chez les patients par une approche dimensionnelle. Ainsi, ce travail de thèse s'inscrit dans une nouvelle vague d'études montrant l'intérêt et la pertinence d'étudier les troubles psychiatriques dans une approche dimensionnelle, selon la stratégie proposée par les RDoC. Enfin, cette étude démontre qu'il est possible d'évaluer la neurotransmission dopaminergique et l'activité de réseaux neuronaux liés à la récompense, du niveau moléculaire au niveau fonctionnel par l'utilisation conjointe de la TEP et de l'IRMf. Cette même approche pourrait être étendue à l'étude d'autres systèmes de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, le glutamate ou le GABA, ainsi qu'à d'autres aspects du comportement ou de la symptomatologie des troubles mentaux.

L'étude de TEP menée chez les patients schizophrènes montre une augmentation de la disponibilité du DAT dans le mésencéphale et dans la plupart des aires de projection dopaminergiques sous-corticales et limbiques chez les patients en comparaison avec les sujets témoins. L'augmentation de la disponibilité du DAT dans certaines de ces régions, en particulier les zones limbiques, était corrélée positivement avec l'intensité des symptômes positifs, soulignant l'implication de la dopamine au sein de ces structures dans la schizophrénie. En supposant que la disponibilité accrue du DAT chez les patients reflète un état hyperdopaminergique présynaptique, nos résultats apportent également de solides et nouvelles preuves d'imagerie en faveur de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie qui postule que l'hyperactivité de la fonction dopaminergique méso-limbique sous-tend les symptômes positifs psychotiques.

Chez les patients dépendants à la cocaïne, nous avons confirmé le niveau important de blocage du DAT induit par une dose quotidienne de 400mg de modafinil, démontrant ainsi l'intérêt de l'imagerie dans la description du mode d'action des traitements pharmacologiques chez les patients. Cependant, le potentiel thérapeutique du modafinil n'a pas pu être confirmé lors de cette étude. Chez ces patients nous avons également mis en évidence l'implication de la fonction dopaminergique dans la physiopathologie de l'addiction, par l'intermédiaire d'associations entre la mesure de la disponibilité du DAT et à la fois un symptôme (le craving), et une mesure comportementale (la prise de risque).

Ensemble, les résultats de ces études mettent en valeur l'intérêt du DAT en tant que marqueur fonctionnel du système dopaminergique dans la physiopathologie de l'addiction, la schizophrénie et la dépression.

En perspective, l'utilisation d'évaluations multimodales et multi-échelles dans une approche dimensionnelle pourrait permettre d'obtenir une vue d'ensemble des altérations moléculaires, structurelles et fonctionnelles qui sous-tendent la physiopathologie des troubles psychiatriques. À long terme, ce changement de stratégie devrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le développement de nouveaux traitements, de définir des sous-groupes pour la sélection des traitements, et d'obtenir une meilleure correspondance entre les données issues de la recherche et la prise en charge clinique, grâce à l'inclusion de la physiopathologie dans la classification clinique des troubles psychiatriques. Pour aller plus loin, des mesures de l'activité neurale ou moléculaire du système de récompense ou d'autres réseaux neuronaux fonctionnels impliqués dans les pathologies psychiatriques, associés par exemple aux troubles émotionnels et anxieux, ou aux troubles cognitifs, pourraient intervenir dans le diagnostic, l'évaluation de l'effet des traitements et le suivi des patients.

## Références

- Abel KM, Drake R, Goldstein JM (2010). Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* **22**(5): 417-428.
- Abi-Dargham A (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* **7 Suppl 1**: S1-5.
- Abler B, Erk S, Walter H (2007). Human reward system activation is modulated by a single dose of olanzapine in healthy subjects in an event-related, double-blind, placebo-controlled fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* **191**(3): 823-833.
- Abler B, Walter H, Erk S (2005). Neural correlates of frustration. *Neuroreport* **16**(7): 669-672.
- Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC (2001). Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron* **32**(3): 537-551.
- Andersen ML, Kessler E, Murnane KS, McClung JC, Tufik S, Howell LL (2010). Dopamine transporter-related effects of modafinil in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* **210**(3): 439-448.
- Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, *et al* (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* **6**(2): 196-202.
- Anderson AL, Reid MS, Li SH, Holmes T, Shemanski L, Slee A, *et al* (2009). Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug and alcohol dependence* **104**(1-2): 133-139.
- Anticevic A, Tang Y, Cho YT, Repovs G, Cole MW, Savic A, *et al* (2014). Amygdala connectivity differs among chronic, early course, and individuals at risk for developing schizophrenia. *Schizophr Bull* **40**(5): 1105-1116.
- Aoki Y, Yoncheva YN, Chen B, Nath T, Sharp D, Lazar M, *et al* (2017). Association of White Matter Structure With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA psychiatry*.
- Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, *et al* (2009). Increase in thalamic binding of [(11)C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. *J Psychiatr Res* **43**(15): 1219-1223.
- Artiges E, Leroy C, Dubol M, Prat M, Pepin A, Mabondo A, *et al* (2017a). Striatal and Extrastriatal Dopamine Transporter Availability in Schizophrenia and Its Clinical Correlates: A Voxel-Based and High-Resolution PET Study. *Schizophr Bull*.
- Artiges E, Leroy C, Dubol M, Prat M, Pepin A, Mabondo A, *et al* (2017b). Striatal and Extrastriatal Dopamine Transporter Availability in Schizophrenia and Its Clinical Correlates: A Voxel-Based and High-Resolution PET Study. *Schizophr Bull* **43**(5): 1134-1142.
- Artiges E, Ricalens E, Berthoz S, Krebs MO, Penttila J, Trichard C, *et al* (2009). Exposure to smoking cues during an emotion recognition task can modulate limbic fMRI activation in cigarette smokers. *Addict Biol* **14**(4): 469-477.
- Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, *et al* (1997). Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* **38**(1): 1-6.
- Azim E, Mobbs D, Jo B, Menon V, Reiss AL (2005). Sex differences in brain activation elicited by humor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(45): 16496-16501.
- Balconi M, Finocchiaro R, Canavesio Y (2014). Reward-system effect (BAS rating), left hemispheric "unbalance" (alpha band oscillations) and decisional impairments in drug addiction. *Addict Behav* **39**(6): 1026-1032.
- Balodis IM, Potenza MN (2015). Anticipatory reward processing in addicted populations: a focus on the monetary incentive delay task. *Biol Psychiatry* **77**(5): 434-444.
- Bandettini PA, Ungerleider LG (2001). From neuron to BOLD: new connections. *Nat Neurosci* **4**(9): 864-866.

- Bannon MJ, Michelhaugh SK, Wang J, Sacchetti P (2001). The human dopamine transporter gene: gene organization, transcriptional regulation, and potential involvement in neuropsychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* **11**(6): 449-455.
- Barrett SP, Boileau I, Okker J, Pihl RO, Dagher A (2004). The hedonic response to cigarette smoking is proportional to dopamine release in the human striatum as measured by positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]raclopride. *Synapse* **54**(2): 65-71.
- Batel P (2000). Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* **15**(2): 115-122.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* **50**(1-3): 7-15.
- Bechara A, Dolan S, Hindes A (2002). Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* **40**(10): 1690-1705.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* **4**: 561-571.
- Berman RM, Anand A, Cappiello A, Miller HL, Hu XS, Oren DA, *et al* (1999). The use of pindolol with fluoxetine in the treatment of major depression: final results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* **45**(9): 1170-1177.
- Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci* **21**(8): 2793-2798.
- Berridge KC (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* **191**(3): 391-431.
- Berridge KC, Robinson TE (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* **28**(3): 309-369.
- Berridge KC, Robinson TE (2003). Parsing reward. *Trends Neurosci* **26**(9): 507-513.
- Biegon A, Dillon K, Volkow ND, Hitzemann RJ, Fowler JS, Wolf AP (1992). Quantitative autoradiography of cocaine binding sites in human brain postmortem. *Synapse* **10**(2): 126-130.
- Blood AJ, Zatorre RJ (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(20): 11818-11823.
- Blood AJ, Zatorre RJ, Bermudez P, Evans AC (1999). Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nat Neurosci* **2**(4): 382-387.
- Blum K, Gold M, Demetrovics Z, Archer T, Thanos PK, Baron D, *et al* (2017). Substance use disorder a bio-directional subset of reward deficiency syndrome. *Front Biosci (Landmark Ed)* **22**: 1534-1548.
- Bogerts B, Hantsch J, Herzer M (1983). A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biol Psychiatry* **18**(9): 951-969.
- Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, *et al* (1993). Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* **33**(4): 236-246.
- Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, *et al* (2003). Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* **49**(4): 226-231.
- Bolan EA, Kivell B, Jaligam V, Oz M, Jayanthi LD, Han Y, *et al* (2007). D2 receptors regulate dopamine transporter function via an extracellular signal-regulated kinases 1 and 2-dependent and phosphoinositide 3 kinase-independent mechanism. *Mol Pharmacol* **71**(5): 1222-1232.
- Bossong MG, Mehta MA, van Berckel BN, Howes OD, Kahn RS, Stokes PR (2015). Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of 9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology (Berl)* **232**(15): 2723-2729.

- Bouthenet ML, Souil E, Martres MP, Sokoloff P, Giros B, Schwartz JC (1991). Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Res* **564**(2): 203-219.
- Bowden C, Cheetham SC, Lowther S, Katona CL, Crompton MR, Horton RW (1997). Dopamine uptake sites, labelled with [3H]GBR12935, in brain samples from depressed suicides and controls. *Eur Neuropsychopharmacol* **7**(4): 247-252.
- Bracht T, Horn H, Strik W, Federspiel A, Razavi N, Stegmayer K, *et al* (2014). White matter pathway organization of the reward system is related to positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* **153**(1-3): 136-142.
- Bracht T, Linden D, Keedwell P (2015). A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression. *J Affect Disord* **187**: 45-53.
- Bragulat V, Paillere-Martinot ML, Artiges E, Frouin V, Poline JB, Martinot JL (2007). Dopaminergic function in depressed patients with affective flattening or with impulsivity: [18F]fluoro-L-dopa positron emission tomography study with voxel-based analysis. *Psychiatry Res* **154**(2): 115-124.
- Bray S, O'Doherty J (2007). Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. *J Neurophysiol* **97**(4): 3036-3045.
- Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* **30**(2): 619-639.
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, *et al* (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* **19**(3): 591-611.
- Bremner JD, Vythilingam M, Ng CK, Vermetten E, Nazeer A, Oren DA, *et al* (2003). Regional brain metabolic correlates of alpha-methylparatyrosine-induced depressive symptoms: implications for the neural circuitry of depression. *JAMA* **289**(23): 3125-3134.
- Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, *et al* (2004). Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* **161**(7): 1211-1218.
- Brunelin J, Fecteau S, Suaud-Chagny MF (2013). Abnormal striatal dopamine transmission in schizophrenia. *Curr Med Chem* **20**(3): 397-404.
- Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, Woodward ND, Benning SD, Li R, *et al* (2010a). Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits. *Nat Neurosci* **13**(4): 419-421.
- Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, Woodward ND, Li R, Ansari MS, *et al* (2010b). Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science* **329**(5991): 532.
- Caggiula AR, Hoebel BG (1966). "Copulation-reward site" in the posterior hypothalamus. *Science* **153**(3741): 1284-1285.
- Callier S, Snappyan M, Le Crom S, Prou D, Vincent JD, Vernier P (2003). Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. *Biol Cell* **95**(7): 489-502.
- Camara E, Kramer UM, Cunillera T, Marco-Pallares J, Cucurell D, Nager W, *et al* (2010). The effects of COMT (Val108/158Met) and DRD4 (SNP -521) dopamine genotypes on brain activations related to valence and magnitude of rewards. *Cereb Cortex* **20**(8): 1985-1996.
- Carelli RM, Wightman RM (2004). Functional microcircuitry in the accumbens underlying drug addiction: insights from real-time signaling during behavior. *Curr Opin Neurobiol* **14**(6): 763-768.
- Carlson S, Martinkauppi S, Rama P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* **8**(8): 743-752.
- Carlsson A (1987). Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Annual Review of Neuroscience* **10**: 19-40.

- Carlsson A (1998). The history of neuroscience. *Autobiography*. New York : Academic Press. Vol 2, pp 30-66.
- Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML (2000). Network interactions in schizophrenia - therapeutic implications. *Brain Res Brain Res Rev* **31**(2-3): 342-349.
- Caron MG, Beaulieu M, Raymond V, Gagne B, Drouin J, Lefkowitz RJ, *et al* (1978). Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland. Correlation of [3H]dihydroergocryptine binding with the dopaminergic control of prolactin release. *J Biol Chem* **253**(7): 2244-2253.
- Chau DT, Roth RM, Green AI (2004). The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep* **6**(5): 391-399.
- Chen F, Lawrence AJ (2003). The effects of antidepressant treatment on serotonergic and dopaminergic systems in Fawn-Hooded rats: a quantitative autoradiography study. *Brain Res* **976**(1): 22-29.
- Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK, Haber S, Mobley CJ, Miller GW, *et al* (1999). Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol* **409**(1): 38-56.
- Ciliax BJ, Heilman C, Demchyshyn LL, Pristupa ZB, Ince E, Hersch SM, *et al* (1995). The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. *J Neurosci* **15**(3 Pt 1): 1714-1723.
- Cisler JM, Elton A, Kennedy AP, Young J, Smitherman S, Andrew James G, *et al* (2013). Altered functional connectivity of the insular cortex across prefrontal networks in cocaine addiction. *Psychiatry Res* **213**(1): 39-46.
- Cohen MX, Krohn-Grimberghe A, Elger CE, Weber B (2007). Dopamine gene predicts the brain's response to dopaminergic drug. *Eur J Neurosci* **26**(12): 3652-3660.
- Cools R, Frank MJ, Gibbs SE, Miyakawa A, Jagust W, D'Esposito M (2009). Striatal dopamine predicts outcome-specific reversal learning and its sensitivity to dopaminergic drug administration. *J Neurosci* **29**(5): 1538-1543.
- Cottencin O (2009). [Severe depression and addictions]. *Encephale* **35 Suppl 7**: S264-268.
- Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LL, *et al* (2001). Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA* **286**(4): 427-435.
- Crits-Christoph P, Newberg A, Wintering N, Ploessl K, Gibbons MB, Ring-Kurtz S, *et al* (2008). Dopamine transporter levels in cocaine dependent subjects. *Drug and alcohol dependence* **98**(1-2): 70-76.
- Crunelle CL, Veltman DJ, Booij J, Emmerik-van Oortmerssen K, van den Brink W (2012). Substrates of neuropsychological functioning in stimulant dependence: a review of functional neuroimaging research. *Brain Behav* **2**(4): 499-523.
- Cuthbert BN, Insel TR (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* **11**: 126.
- D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, Cohen JD (2008). BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* **319**(5867): 1264-1267.
- da Silva Alves F, Bakker G, Schmitz N, Abeling N, Hasler G, van der Meer J, *et al* (2013). Dopaminergic modulation of the reward system in schizophrenia: a placebo-controlled dopamine depletion fMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol* **23**(11): 1577-1586.
- Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP (2005). A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* **30**(1): 205-211.
- Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Plebani JG, Pettinati HM, Sparkman T, *et al* (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Journal of substance abuse treatment* **43**(3): 303-312.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* **148**(11): 1474-1486.
- Davis L, Uezato A, Newell JM, Frazier E (2008). Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry* **21**(1): 14-18.

- de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F, Phillips N (2003). Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci* **18**(7): 2059-2068.
- de Jong HW, van Velden FH, Kloet RW, Buijs FL, Boellaard R, Lammertsma AA (2007). Performance evaluation of the ECAT HRRT: an LSO-LYSO double layer high resolution, high sensitivity scanner. *Phys Med Biol* **52**(5): 1505-1526.
- De Keyser J, Ebinger G, Vauquelin G (1990). Age-related changes in the human nigrostriatal dopaminergic system. *Ann Neurol* **27**(2): 157-161.
- de Leeuw M, Bohlken MM, Mandl RC, Kahn RS, Vink M (2015). Reduced fronto-striatal white matter integrity in schizophrenia patients and unaffected siblings: a DTI study. *NPJ Schizophr* **1**: 15001.
- de Leon J, Diaz FJ (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* **76**(2-3): 135-157.
- Dean B, Hussain T (2001). Studies on dopaminergic and GABAergic markers in striatum reveals a decrease in the dopamine transporter in schizophrenia. *Schizophr Res* **52**(1-2): 107-114.
- Deckert J, Weber H, Villmann C, Lonsdorf TB, Richter J, Andreatta M, *et al* (2017). GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder. *Molecular psychiatry* **22**(10): 1431-1439.
- Delgado PL (2006). Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: New hope for the treatment of chronic pain. *Int J Psychiatry Clin Pract* **10 Suppl 2**: 16-21.
- Demazeux S (2007). « Les catégories psychiatriques sont-elles dépassées ? ». *Philonsorbonne*. Vol 2 pp 67-88.
- Der-Avakian A, Markou A (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci* **35**(1): 68-77.
- Di Chiara G (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* **137**(1-2): 75-114.
- Di Chiara G, Imperato A (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**(14): 5274-5278.
- Diaz J, Levesque D, Lammers CH, Griffon N, Martres MP, Schwartz JC, *et al* (1995). Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D3 receptor in the rat brain. *Neuroscience* **65**(3): 731-745.
- Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF (2009). Variation in dopamine genes influences responsiveness of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(2): 617-622.
- Dreher JC, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF (2008). Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**(39): 15106-15111.
- Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, *et al* (2001). Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry* **49**(2): 81-96.
- Duan HF, Gan JL, Yang JM, Cheng ZX, Gao CY, Shi ZJ, *et al* (2015). A longitudinal study on intrinsic connectivity of hippocampus associated with positive symptom in first-episode schizophrenia. *Behav Brain Res* **283**: 78-86.
- Dubol M, Trichard C, Leroy C, Sandu AL, Rahim M, Granger B, *et al* (2017). Dopamine Transporter and Reward Anticipation in a Dimensional Perspective: A Multimodal Brain Imaging Study. *Neuropsychopharmacology*.
- Dunlop BW, Nemeroff CB (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* **64**(3): 327-337.
- Ebert D, Feistel H, Loew T, Pirner A (1996). Dopamine and depression--striatal dopamine D2 receptor SPECT before and after antidepressant therapy. *Psychopharmacology (Berl)* **126**(1): 91-94.

- Elliott R, Agnew Z, Deakin JF (2008). Medial orbitofrontal cortex codes relative rather than absolute value of financial rewards in humans. *Eur J Neurosci* **27**(9): 2213-2218.
- Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ (2000). Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci* **20**(16): 6159-6165.
- Elliott R, Sahakian BJ, Michael A, Paykel ES, Dolan RJ (1998). Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med* **28**(3): 559-571.
- Ernst M, Paulus MP (2005). Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry* **58**(8): 597-604.
- Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT (1990). Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J* **69**(11): 763-765.
- Faraone SV, Spencer TJ, Madras BK, Zhang-James Y, Biederman J (2014). Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Molecular psychiatry* **19**(8): 880-889.
- Feltenstein MW, See RE (2008). The neurocircuitry of addiction: an overview. *British journal of pharmacology* **154**(2): 261-274.
- Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K (1998). The effects of modafinil on striatal, pallidal and nigral GABA and glutamate release in the conscious rat: evidence for a preferential inhibition of striato-pallidal GABA transmission. *Neurosci Lett* **253**(2): 135-138.
- Fiorino DF, Coury A, Phillips AG (1997). Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coolidge effect in male rats. *J Neurosci* **17**(12): 4849-4855.
- Fisher PM, Hariri AR (2012). Linking variability in brain chemistry and circuit function through multimodal human neuroimaging. *Genes Brain Behav* **11**(6): 633-642.
- Fontelle VS, S. (2011). Les corrélats cérébraux du désir sexuel : approche en neuro-imagerie fonctionnelle. *Sexologies* **20**(3): 171-177.
- Ford JM, Palzes VA, Roach BJ, Potkin SG, van Erp TG, Turner JA, *et al* (2015). Visual hallucinations are associated with hyperconnectivity between the amygdala and visual cortex in people with a diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull* **41**(1): 223-232.
- Foster JD, Vaughan RA (2017). Phosphorylation mechanisms in dopamine transporter regulation. *J Chem Neuroanat* **83-84**: 10-18.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Gatley SJ, Logan J (2001). [(11)C]Cocaine: PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nucl Med Biol* **28**(5): 561-572.
- Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, *et al* (1999). The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport* **10**(3): 453-459.
- Frank S, Veit R, Sauer H, Enck P, Friederich HC, Unholzer T, *et al* (2016). Dopamine Depletion Reduces Food-Related Reward Activity Independent of BMI. *Neuropsychopharmacology* **41**(6): 1551-1559.
- Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, *et al* (2002). Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* **51**(2): 134-142.
- Freed C, Revay R, Vaughan RA, Kriek E, Grant S, Uhl GR, *et al* (1995). Dopamine transporter immunoreactivity in rat brain. *J Comp Neurol* **359**(2): 340-349.
- Funayama T, Ikeda Y, Tateno A, Takahashi H, Okubo Y, Fukayama H, *et al* (2014). Modafinil augments brain activation associated with reward anticipation in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* **231**(16): 3217-3228.

- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A (2013a). Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. *Schizophr Bull* **39**(1): 22-32.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A (2013b). Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F/(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull* **39**(1): 33-42.
- German CL, Baladi MG, McFadden LM, Hanson GR, Fleckenstein AE (2015). Regulation of the Dopamine and Vesicular Monoamine Transporters: Pharmacological Targets and Implications for Disease. *Pharmacol Rev* **67**(4): 1005-1024.
- Ghazzaoui R, Abi-Dargham A (2014). Imaging dopamine transmission parameters in cannabis dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **52**: 28-32.
- Giros B (1996). Le transporteur neuronal de la dopamine : de la protéine à la fonction. *Med Sci (Paris)* **Vol. 12**(N° 10): 1125-1130.
- Glascher J, Daw N, Dayan P, O'Doherty JP (2010). States versus rewards: dissociable neural prediction error signals underlying model-based and model-free reinforcement learning. *Neuron* **66**(4): 585-595.
- Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW, 3rd (2010). The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev* **34**(3): 468-486.
- Goldstein RZ, Volkow ND (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* **12**(11): 652-669.
- Goodman A (2008). Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol* **75**(1): 266-322.
- Gordon I, Weizman R, Rehavi M (1996). Modulatory effect of agents active in the presynaptic dopaminergic system on the striatal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol* **298**(1): 27-30.
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2002). Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* **22**(24): 10829-10837.
- Grabenhorst F, Rolls ET, Margot C, da Silva MA, Velazco MI (2007). How pleasant and unpleasant stimuli combine in different brain regions: odor mixtures. *J Neurosci* **27**(49): 13532-13540.
- Graf H, Metzger CD, Walter M, Abler B (2016). Serotonergic antidepressants decrease hedonic signals but leave learning signals in the nucleus accumbens unaffected. *Neuroreport* **27**(1): 18-22.
- Grant S, Contoreggi C, London ED (2000). Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia* **38**(8): 1180-1187.
- Green AI, Zimmet SV, Strous RD, Schildkraut JJ (1999). Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harvard review of psychiatry* **6**(6): 287-296.
- Greer SM, Goldstein AN, Knutson B, Walker MP (2016). A Genetic Polymorphism of the Human Dopamine Transporter Determines the Impact of Sleep Deprivation on Brain Responses to Rewards and Punishments. *J Cogn Neurosci* **28**(6): 803-810.
- Gulley JM, Doolen S, Zahniser NR (2002). Brief, repeated exposure to substrates down-regulates dopamine transporter function in *Xenopus* oocytes in vitro and rat dorsal striatum in vivo. *J Neurochem* **83**(2): 400-411.
- Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ (1997). Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* **6**(4): 279-287.
- Haber SN, Behrens TE (2014). The neural network underlying incentive-based learning: implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders. *Neuron* **83**(5): 1019-1039.
- Haber SN, Knutson B (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* **35**(1): 4-26.

- Hagele C, Schlagenhauf F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, Bermpohl F, *et al* (2015). Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* **232**(2): 331-341.
- Hall H, Halldin C, Guilloteau D, Chalon S, Emond P, Besnard J, *et al* (1999). Visualization of the dopamine transporter in the human brain postmortem with the new selective ligand [125I]PE2I. *Neuroimage* **9**(1): 108-116.
- Halldin C, Erixon-Lindroth N, Pauli S, Chou YH, Okubo Y, Karlsson P, *et al* (2003). [(11)C]PE2I: a highly selective radioligand for PET examination of the dopamine transporter in monkey and human brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**(9): 1220-1230.
- Hart CL, Haney M, Vosburg SK, Rubin E, Foltin RW (2008). Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *Neuropsychopharmacology* **33**(4): 761-768.
- Hasler G, Luckenbaugh DA, Snow J, Meyers N, Waldeck T, Geraci M, *et al* (2009). Reward processing after catecholamine depletion in unmedicated, remitted subjects with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* **66**(3): 201-205.
- Heeger DJ, Ress D (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* **3**(2): 142-151.
- Hersch SM, Yi H, Heilman CJ, Edwards RH, Levey AI (1997). Subcellular localization and molecular topology of the dopamine transporter in the striatum and substantia nigra. *J Comp Neurol* **388**(2): 211-227.
- Hirth N, Meinhardt MW, Noori HR, Salgado H, Torres-Ramirez O, Uhrig S, *et al* (2016). Convergent evidence from alcohol-dependent humans and rats for a hyperdopaminergic state in protracted abstinence. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**(11): 3024-3029.
- Hirvonen J, Johansson J, Teras M, Oikonen V, Lumme V, Virsu P, *et al* (2008). Measurement of striatal and extrastriatal dopamine transporter binding with high-resolution PET and [11C]PE2I: quantitative modeling and test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab* **28**(5): 1059-1069.
- Hoffman BJ, Palkovits M, Pacak K, Hansson SR, Mezey E (1998). Regulation of dopamine transporter mRNA levels in the central nervous system. *Adv Pharmacol* **42**: 202-206.
- Hommer DW, Bjork JM, Gilman JM (2011). Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Ann N Y Acad Sci* **1216**: 50-61.
- Hori H, Kunugi H (2013). Dopamine agonist-responsive depression. *Psychogeriatrics* **13**(3): 189-195.
- Howes OD, Kambitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, *et al* (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* **69**(8): 776-786.
- Howes OD, Kapur S (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* **35**(3): 549-562.
- Howes OD, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire PK, *et al* (2013). Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain* **136**(Pt 11): 3242-3251.
- Ikemoto S (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* **56**(1): 27-78.
- Ingvar M, Ghatan PH, Wirsén-Meurling A, Risberg J, Von Heijne G, Stone-Elander S, *et al* (1998). Alcohol activates the cerebral reward system in man. *J Stud Alcohol* **59**(3): 258-269.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, *et al* (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* **167**(7): 748-751.
- Isaias IU, Trujillo P, Summers P, Marotta G, Mainardi L, Pezzoli G, *et al* (2016). Neuromelanin Imaging and Dopaminergic Loss in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* **8**: 196.
- Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Takano H, Suhara T (2008). Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human brain measured by positron emission tomography. *Neuroimage* **39**(2): 555-565.

- Izuma K, Saito DN, Sadato N (2008). Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* **58**(2): 284-294.
- Jonasson LS, Axelsson J, Riklund K, Braver TS, Ogren M, Backman L, *et al* (2014). Dopamine release in nucleus accumbens during rewarded task switching measured by [(1)(1)C]raclopride. *Neuroimage* **99**: 357-364.
- Jones DK, Knosche TR, Turner R (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage* **73**: 239-254.
- Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Filonov D, Wustenberg T, Villringer A, *et al* (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* **187**(2): 222-228.
- Kaczurkin AN, Moore TM, Calkins ME, Ciric R, Detre JA, Elliott MA, *et al* (2017). Common and dissociable regional cerebral blood flow differences associate with dimensions of psychopathology across categorical diagnoses. *Molecular psychiatry*.
- Kahlig KM, Galli A (2003). Regulation of dopamine transporter function and plasma membrane expression by dopamine, amphetamine, and cocaine. *Eur J Pharmacol* **479**(1-3): 153-158.
- Kalivas PW (2008). Addiction as a pathology in prefrontal cortical regulation of corticostriatal habit circuitry. *Neurotox Res* **14**(2-3): 185-189.
- Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, Spratt K, Wierzbicki MR, Dackis C, *et al* (2015). A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence* **155**: 105-110.
- Kapur S (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **160**(1): 13-23.
- Karama S, Lecours AR, Leroux JM, Bourgouin P, Beaudoin G, Joubert S, *et al* (2002). Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp* **16**(1): 1-13.
- Kareken DA, Claus ED, Sabri M, Dzemidzic M, Kosobud AE, Radnovich AJ, *et al* (2004). Alcohol-related olfactory cues activate the nucleus accumbens and ventral tegmental area in high-risk drinkers: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* **28**(4): 550-557.
- Karila L, Leroy C, Dubol M, Trichard C, Mabondo A, Marill C, *et al* (2016). Dopamine Transporter Correlates and Occupancy by Modafinil in Cocaine-Dependent Patients: A Controlled Study With High-Resolution PET and [(11)C]-PE2I. *Neuropsychopharmacology* **41**(9): 2294-2302.
- Karila L, Reynaud M, Aubin HJ, Rolland B, Guardia D, Cottencin O, *et al* (2011a). Pharmacological treatments for cocaine dependence: is there something new? *Curr Pharm Des* **17**(14): 1359-1368.
- Karila L, Seringe E, Benyamina A, Reynaud M (2011b). The reliability and validity of the French version of the Cocaine Craving Questionnaire-Brief. *Curr Pharm Des* **17**(14): 1369-1375.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* **13**(2): 261-276.
- Kim C-EL, M-H.; Lee, P-G.; Choe, W-S.; Pyo, S-J. (2004). Correlation between Psychopathology and Dopamine Transporter Density in Striatum before and after Taking Olanzapine Assessed with IPT-SPECT in First Episode Schizophrenia. *Korean Journal of Psychopharmacology* **15**(1): 8.
- Kim D (2012). Practical use and risk of modafinil, a novel waking drug. *Environmental health and toxicology* **27**: e2012007.
- Kim SW, Sohn DW, Cho YH, Yang WS, Lee KU, Juh R, *et al* (2006). Brain activation by visual erotic stimuli in healthy middle aged males. *Int J Impot Res* **18**(5): 452-457.
- Kim W, Tateno A, Arakawa R, Sakayori T, Ikeda Y, Suzuki H, *et al* (2014). In vivo activity of modafinil on dopamine transporter measured with positron emission tomography and [(1)(8)F]FE-PE2I. *Int J Neuropsychopharmacol* **17**(5): 697-703.

- Kirsch P, Reuter M, Mier D, Lonsdorf T, Stark R, Gallhofer B, *et al* (2006). Imaging gene-substance interactions: the effect of the DRD2 TaqIA polymorphism and the dopamine agonist bromocriptine on the brain activation during the anticipation of reward. *Neurosci Lett* **405**(3): 196-201.
- Kiyatkin EA, Gratton A (1994). Electrochemical monitoring of extracellular dopamine in nucleus accumbens of rats lever-pressing for food. *Brain Res* **652**(2): 225-234.
- Kiyatkin EA, Wise RA, Gratton A (1993). Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous heroin self-administration in rats. *Synapse* **14**(1): 60-72.
- Klimek V, Schenck JE, Han H, Stockmeier CA, Ordway GA (2002). Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nuclei in major depression: a postmortem study. *Biol Psychiatry* **52**(7): 740-748.
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* **12**(17): 3683-3687.
- Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* **18**(2): 263-272.
- Knutson B, Gibbs SE (2007). Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)* **191**(3): 813-822.
- Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D (2000). FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage* **12**(1): 20-27.
- Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, *et al* (1998). Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* **393**(6682): 266-268.
- Koob GF, Le Moal M (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* **24**(2): 97-129.
- Kranz F, Ishai A (2006). Face perception is modulated by sexual preference. *Curr Biol* **16**(1): 63-68.
- Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* **13**(10): 1064-1071.
- Kugaya A, Seneca NM, Snyder PJ, Williams SA, Malison RT, Baldwin RM, *et al* (2003). Changes in human in vivo serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology* **28**(2): 413-420.
- Kuhn S, Musso F, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G, Gallinat J (2012). Hippocampal subfields predict positive symptoms in schizophrenia: first evidence from brain morphometry. *Transl Psychiatry* **2**: e127.
- Laakso A, Bergman J, Haaparanta M, Vilkmann H, Solin O, Syvalahti E, *et al* (2001). Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* **52**(1-2): 115-120.
- Laakso A, Vilkmann H, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Syvalahti E, *et al* (2002). Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Biol Psychiatry* **52**(7): 759-763.
- Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P (2000). Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* **57**(8): 787-793.
- Lammertsma AA, Hume SP (1996). Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* **4**(3 Pt 1): 153-158.
- Landry Y (2009). *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique* Paris, Dunod, 531pp.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza DC, Krystal J, *et al* (2000). Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: an imaging study with [(123)I]beta-CIT. *Biol Psychiatry* **47**(5): 371-379.

- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Rosenblatt W, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, *et al* (1995). SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *J Nucl Med* **36**(7): 1182-1190.
- Lauer M, Senitz D, Beckmann H (2001). Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)* **108**(6): 645-660.
- Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JB, van Royen EA (2000a). Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* **27**(7): 867-869.
- Lavalaye J, Knol RJ, de Bruin K, Reneman L, Janssen AG, Booij J (2000b). [<sup>123</sup>I]FP-CIT binding in rat brain after acute and sub-chronic administration of dopaminergic medication. *Eur J Nucl Med* **27**(3): 346-349.
- Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken JB, *et al* (2001). Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT. *Schizophr Res* **47**(1): 59-67.
- Layne C (1980). Motivational deficit in depression: people's expectations x outcomes' impacts. *J Clin Psychol* **36**(3): 647-652.
- Le Moal M, Simon H (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* **71**(1): 155-234.
- Leroy C, Comtat C, Trebossen R, Syrota A, Martinot JL, Ribeiro MJ (2007). Assessment of 11C-PE2I binding to the neuronal dopamine transporter in humans with the high-spatial-resolution PET scanner HRRT. *J Nucl Med* **48**(4): 538-546.
- Leroy C, Karila L, Martinot JL, Lukasiewicz M, Duchesnay E, Comtat C, *et al* (2012). Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: a high-resolution PET study. *Addict Biol* **17**(6): 981-990.
- Lewinsohn PM, Amenson CS (1978). Some relations between pleasant and unpleasant mood-related events and depression. *J Abnorm Psychol* **87**(6): 644-654.
- Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, Diksic M, Baker G, Dagher A (2002). Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[<sup>11</sup>C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* **27**(6): 1027-1035.
- Li CS, Luo X, Sinha R, Rounsaville BJ, Carroll KM, Malison RT, *et al* (2010). Increased error-related thalamic activity during early compared to late cocaine abstinence. *Drug and alcohol dependence* **109**(1-3): 181-189.
- Li Z, He Y, Tang J, Zong X, Hu M, Chen X (2015). Molecular imaging of striatal dopamine transporters in major depression--a meta-analysis. *J Affect Disord* **174**: 137-143.
- Limbrick-Oldfield EH, van Holst RJ, Clark L (2013). Fronto-striatal dysregulation in drug addiction and pathological gambling: Consistent inconsistencies? *NeuroImage Clinical* **2**: 385-393.
- Little KY, Carroll FI, Cassin BJ (1995). Characterization and localization of [<sup>125</sup>I]RTI-121 binding sites in human striatum and medial temporal lobe. *J Pharmacol Exp Ther* **274**(3): 1473-1483.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* **412**(6843): 150-157.
- Lorang D, Amara SG, Simerly RB (1994). Cell-type-specific expression of catecholamine transporters in the rat brain. *J Neurosci* **14**(8): 4903-4914.
- Lyon GJ, Abi-Dargham A, Moore H, Lieberman JA, Javitch JA, Sulzer D (2011). Presynaptic regulation of dopamine transmission in schizophrenia. *Schizophr Bull* **37**(1): 108-117.
- Macoveanu J, Fisher PM, Haahr ME, Frokjaer VG, Knudsen GM, Siebner HR (2014). Effects of selective serotonin reuptake inhibition on neural activity related to risky decisions and monetary rewards in healthy males. *Neuroimage* **99**: 434-442.
- Madras BK, Xie Z, Lin Z, Jassen A, Panas H, Lynch L, *et al* (2006). Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* **319**(2): 561-569.

- Makinen E, Joutsa J, Isotalo J, Kaasinen V (2016). No relevant midbrain atrophy in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica* **134**(5): 378-381.
- Malison RT, Best SE, van Dyck CH, McCance EF, Wallace EA, Laruelle M, *et al* (1998). Elevated striatal dopamine transporters during acute cocaine abstinence as measured by [123I] beta-CIT SPECT. *Am J Psychiatry* **155**(6): 832-834.
- Malison RT, Best SE, Wallace EA, McCance E, Laruelle M, Zoghbi SS, *et al* (1995). Euphorogenic doses of cocaine reduce [123I]beta-CIT SPECT measures of dopamine transporter availability in human cocaine addicts. *Psychopharmacology (Berl)* **122**(4): 358-362.
- Marcusson J, Eriksson K (1988). [3H]GBR-12935 binding to dopamine uptake sites in the human brain. *Brain Res* **457**(1): 122-129.
- Markota M, Sin J, Pantazopoulos H, Jonilionis R, Berretta S (2014). Reduced dopamine transporter expression in the amygdala of subjects diagnosed with schizophrenia. *Schizophr Bull* **40**(5): 984-991.
- Martin-Solch C, Magyar S, Kunig G, Missimer J, Schultz W, Leenders KL (2001). Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Exp Brain Res* **139**(3): 278-286.
- Martinez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, *et al* (2005). Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* **58**(10): 779-786.
- Martinez D, Narendran R, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Broft A, *et al* (2007). Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry* **164**(4): 622-629.
- Martinez D, Saccone PA, Liu F, Slifstein M, Orlowska D, Grasseti A, *et al* (2012). Deficits in dopamine D(2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction. *Biol Psychiatry* **71**(3): 192-198.
- Mateos JJ, Lomena F, Parellada E, Mireia F, Fernandez-Egea E, Pavia J, *et al* (2007). Lower striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naïve schizophrenic patients is not related to antipsychotic treatment but it suggests an illness trait. *Psychopharmacology (Berl)* **191**(3): 805-811.
- McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S (1999). Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behav Brain Res* **101**(2): 129-152.
- McCabe C, Huber A, Harmer CJ, Cowen PJ (2011). The D2 antagonist sulpiride modulates the neural processing of both rewarding and aversive stimuli in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* **217**(2): 271-278.
- McClure SM, Berns GS, Montague PR (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* **38**(2): 339-346.
- McClure SM, Li J, Tomlin D, Cypert KS, Montague LM, Montague PR (2004a). Neural correlates of behavioral preference for culturally familiar drinks. *Neuron* **44**(2): 379-387.
- McClure SM, York MK, Montague PR (2004b). The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist* **10**(3): 260-268.
- McHugh PC, Buckley DA (2015). The structure and function of the dopamine transporter and its role in CNS diseases. *Vitam Horm* **98**: 339-369.
- Meador-Woodruff JH, Mansour A, Grandy DK, Damask SP, Civelli O, Watson SJ, Jr. (1992). Distribution of D5 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Neurosci Lett* **145**(2): 209-212.
- Menon V, Levitin DJ (2005). The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage* **28**(1): 175-184.
- Mereu M, Bonci A, Newman AH, Tanda G (2013). The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. *Psychopharmacology (Berl)* **229**(3): 415-434.

- Meyer JH, Gunn RN, Myers R, Grasby PM (1999). Assessment of spatial normalization of PET ligand images using ligand-specific templates. *Neuroimage* **9**(5): 545-553.
- Miller G, Holden C (2010). Psychiatry. Proposed revisions to psychiatry's canon unveiled. *Science* **327**(5967): 770-771.
- Miller GW, Gainetdinov RR, Levey AI, Caron MG (1999). Dopamine transporters and neuronal injury. *Trends Pharmacol Sci* **20**(10): 424-429.
- Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Berman R, Krystal JH, Heninger GR, *et al* (1996). Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry* **53**(2): 117-128.
- Milner PM (1991). Brain-stimulation reward: a review. *Can J Psychol* **45**(1): 1-36.
- Missa J-N (2008). La psychopharmacologie et la naissance de la psychiatrie biologique. *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem*. Vol /1(N° 2), pp 131-145.
- Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Kawahara R (2006). Plasma levels of homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol, and serotonin turnover in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **30**(3): 531-534.
- Mobbs D, Greicius MD, Abdel-Azim E, Menon V, Reiss AL (2003). Humor modulates the mesolimbic reward centers. *Neuron* **40**(5): 1041-1048.
- Montgomery AJ, Asselin MC, Farde L, Grasby PM (2007). Measurement of methylphenidate-induced change in extrastriatal dopamine concentration using [<sup>11</sup>C]FLB 457 PET. *J Cereb Blood Flow Metab* **27**(2): 369-377.
- Montgomery SA, Asberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* **134**: 382-389.
- Moorman DE, Aston-Jones G (2014). Orbitofrontal cortical neurons encode expectation-driven initiation of reward-seeking. *J Neurosci* **34**(31): 10234-10246.
- Moron JA, Zakharova I, Ferrer JV, Merrill GA, Hope B, Lafer EM, *et al* (2003). Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity. *J Neurosci* **23**(24): 8480-8488.
- Mortensen OV, Amara SG (2003). Dynamic regulation of the dopamine transporter. *Eur J Pharmacol* **479**(1-3): 159-170.
- Mozley LH, Gur RC, Mozley PD, Gur RE (2001). Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *Am J Psychiatry* **158**(9): 1492-1499.
- Naqvi NH, Bechara A (2009). The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci* **32**(1): 56-67.
- Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* **315**(5811): 531-534.
- Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE (2001). The role of the brain reward system in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **25**(4): 781-823.
- Narendran R, Martinez D (2008). Cocaine abuse and sensitization of striatal dopamine transmission: a critical review of the preclinical and clinical imaging literature. *Synapse* **62**(11): 851-869.
- Nees F, Vollstadt-Klein S, Fauth-Buhler M, Steiner S, Mann K, Poustka L, *et al* (2012). A target sample of adolescents and reward processing: same neural and behavioral correlates engaged in common paradigms? *Exp Brain Res* **223**(3): 429-439.
- Nesse RM, Berridge KC (1997). Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* **278**(5335): 63-66.
- Newberg A, Lerman C, Wintering N, Ploessl K, Mozley PD (2007). Dopamine transporter binding in smokers and nonsmokers. *Clin Nucl Med* **32**(6): 452-455.

- Nielsen MO, Rostrup E, Wulff S, Bak N, Broberg BV, Lublin H, *et al* (2012). Improvement of brain reward abnormalities by antipsychotic monotherapy in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **69**(12): 1195-1204.
- Nirenberg MJ, Chan J, Vaughan RA, Uhl GR, Kuhar MJ, Pickel VM (1997). Immunogold localization of the dopamine transporter: an ultrastructural study of the rat ventral tegmental area. *J Neurosci* **17**(14): 5255-5262.
- Nirenberg MJ, Vaughan RA, Uhl GR, Kuhar MJ, Pickel VM (1996). The dopamine transporter is localized to dendritic and axonal plasma membranes of nigrostriatal dopaminergic neurons. *J Neurosci* **16**(2): 436-447.
- Norbury A, Manohar S, Rogers RD, Husain M (2013). Dopamine modulates risk-taking as a function of baseline sensation-seeking trait. *J Neurosci* **33**(32): 12982-12986.
- Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PR (2015). The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci* **16**(5): 305-312.
- O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C (2001a). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* **4**(1): 95-102.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2001b). Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* **85**(3): 1315-1321.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, *et al* (2000). Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* **11**(2): 399-403.
- O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ (2003). Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia* **41**(2): 147-155.
- O'Doherty JP (2004). Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* **14**(6): 769-776.
- O'Doherty JP (2011). Contributions of the ventromedial prefrontal cortex to goal-directed action selection. *Ann N Y Acad Sci* **1239**: 118-129.
- O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* **33**(5): 815-826.
- Oei NY, Rombouts SA, Soeter RP, van Gerven JM, Both S (2012). Dopamine modulates reward system activity during subconscious processing of sexual stimuli. *Neuropsychopharmacology* **37**(7): 1729-1737.
- Olds J (1956). A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain. *J Comp Physiol Psychol* **49**(3): 281-285.
- Olds J, Milner P (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* **47**(6): 419-427.
- Olds ME, Fobes JL (1981). The central basis of motivation: intracranial self-stimulation studies. *Annu Rev Psychol* **32**: 523-574.
- Ouchi Y, Yoshikawa E, Okada H, Futatsubashi M, Sekine Y, Iyo M, *et al* (1999). Alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for beta-CFT binding with positron emission tomography. *Ann Neurol* **45**(5): 601-610.
- Pagnoni G, Zink CF, Montague PR, Berns GS (2002). Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat Neurosci* **5**(2): 97-98.
- Park IH, Chun JW, Park HJ, Koo MS, Park S, Kim SH, *et al* (2015). Altered cingulo-striatal function underlies reward drive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* **161**(2-3): 229-236.
- Pavlov PI (2010). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of neurosciences* **17**(3): 136-141.
- Peters J, Buchel C (2010). Neural representations of subjective reward value. *Behav Brain Res* **213**(2): 135-141.

- Peters J, Pattij T, De Vries TJ (2013). Targeting cocaine versus heroin memories: divergent roles within ventromedial prefrontal cortex. *Trends Pharmacol Sci* **34**(12): 689-695.
- Pfaus JG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC (1995). Sexual activity increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of female rats. *Brain Res* **693**(1-2): 21-30.
- Phillips AG, Atkinson LJ, Blackburn JR, Blaha CD (1993). Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat elicited by a conditional stimulus for food: an electrochemical study. *Can J Physiol Pharmacol* **71**(5-6): 387-393.
- Phillips AG, Blaha CD, Fibiger HC (1989). Neurochemical correlates of brain-stimulation reward measured by ex vivo and in vivo analyses. *Neurosci Biobehav Rev* **13**(2-3): 99-104.
- Pinkham AE, Liu P, Lu H, Kriegsman M, Simpson C, Tamminga C (2015). Amygdala Hyperactivity at Rest in Paranoid Individuals With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* **172**(8): 784-792.
- Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, Kataki M, Bertolino A, Malhotra AK, *et al* (2011). Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* **36**(8): 1644-1655.
- Pizzagalli DA (2014). Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu Rev Clin Psychol* **10**: 393-423.
- Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, Goetz EL, Birk JL, Bogdan R, *et al* (2009). Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* **166**(6): 702-710.
- Plassmann H, O'Doherty J, Shiv B, Rangel A (2008). Marketing actions can modulate neural representations of experienced pleasantness. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**(3): 1050-1054.
- Porcelli AJ, Delgado MR (2009). Acute stress modulates risk taking in financial decision making. *Psychol Sci* **20**(3): 278-283.
- Redoute J, Stoleru S, Gregoire MC, Costes N, Cinotti L, Lavenne F, *et al* (2000). Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Hum Brain Mapp* **11**(3): 162-177.
- Retailleau A, Boraud T (2014). The Michelin red guide of the brain: role of dopamine in goal-oriented navigation. *Front Syst Neurosci* **8**: 32.
- Rilling J, Gutman D, Zeh T, Pagnoni G, Berns G, Kilts C (2002). A neural basis for social cooperation. *Neuron* **35**(2): 395-405.
- Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci* **16**(1): 81-91.
- Robinson TE, Berridge KC (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* **18**(3): 247-291.
- Rolls ET (2000). Precis of The brain and emotion. *Behav Brain Sci* **23**(2): 177-191; discussion 192-233.
- Rolls ET, O'Doherty J, Kringelbach ML, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2003). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex* **13**(3): 308-317.
- Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S (1989). Hunger Modulates the Responses to Gustatory Stimuli of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex of the Macaque Monkey. *Eur J Neurosci* **1**(1): 53-60.
- Rominger A, Cumming P, Brendel M, Xiong G, Zach C, Karch S, *et al* (2015). Altered serotonin and dopamine transporter availabilities in brain of depressed patients upon treatment with escitalopram: A [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT study. *Eur Neuropsychopharmacol* **25**(6): 873-881.

- Russo E, Citraro R, Davoli A, Gallelli L, Di Paola ED, De Sarro G (2013). Ameliorating effects of aripiprazole on cognitive functions and depressive-like behavior in a genetic rat model of absence epilepsy and mild-depression comorbidity. *Neuropharmacology* **64**: 371-379.
- Sano I, Gamo T, Kakimoto Y, Taniguchi K, Takesada M, Nishinuma K (1959). Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim Biophys Acta* **32**: 586-587.
- Sasaki T, Ito H, Kimura Y, Arakawa R, Takano H, Seki C, *et al* (2012). Quantification of dopamine transporter in human brain using PET with 18F-FE-PE2I. *J Nucl Med* **53**(7): 1065-1073.
- Saunders C, Ferrer JV, Shi L, Chen J, Merrill G, Lamb ME, *et al* (2000). Amphetamine-induced loss of human dopamine transporter activity: an internalization-dependent and cocaine-sensitive mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(12): 6850-6855.
- Scatton B, Simon H, Le Moal M, Bischoff S (1980). Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *Neurosci Lett* **18**(2): 125-131.
- Schmitt GJ, Frodl T, Dresel S, la Fougere C, Bottlender R, Koutsouleris N, *et al* (2006). Striatal dopamine transporter availability is associated with the productive psychotic state in first episode, drug-naïve schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **256**(2): 115-121.
- Schmitt GJ, la Fougere C, Dresel S, Frodl T, Hahn K, Moller HJ, *et al* (2008). Dual-isotope SPECT imaging of striatal dopamine: first episode, drug naive schizophrenic patients. *Schizophr Res* **101**(1-3): 133-141.
- Schmitt KC, Reith ME (2010). Regulation of the dopamine transporter: aspects relevant to psychostimulant drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci* **1187**: 316-340.
- Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, Elmenhorst D, Lang M, Winz OH, *et al* (2008). Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci* **28**(52): 14311-14319.
- Schultz CC, Fusar-Poli P, Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Gruber O, *et al* (2012). Multimodal functional and structural imaging investigations in psychosis research. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **262 Suppl 2**: S97-106.
- Schultz W (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* **7**(2): 191-197.
- Schultz W (1998). The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Adv Pharmacol* **42**: 686-690.
- Schultz W (1999). The Reward Signal of Midbrain Dopamine Neurons. *News Physiol Sci* **14**: 249-255.
- Schultz W (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* **57**: 87-115.
- Schultz W (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* **30**(5): 203-210.
- Schultz W (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav Brain Funct* **6**: 24.
- Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K (1975). Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci U S A* **72**(11): 4376-4380.
- Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, *et al* (2010). Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using [11C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models. *Annals of nuclear medicine* **24**(4): 249-260.
- Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, Takei N, Iyo M, Nakamura K, *et al* (2003). Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiatry* **160**(9): 1699-1701.
- Seymour B, Daw N, Dayan P, Singer T, Dolan R (2007). Differential encoding of losses and gains in the human striatum. *J Neurosci* **27**(18): 4826-4831.
- Shah PJ, Ogilvie AD, Goodwin GM, Ebmeier KP (1997). Clinical and psychometric correlates of dopamine D2 binding in depression. *Psychol Med* **27**(6): 1247-1256.

- Sharma A, Wolf DH, Ciric R, Kable JW, Moore TM, Vandekar SN, *et al* (2017). Common Dimensional Reward Deficits Across Mood and Psychotic Disorders: A Connectome-Wide Association Study. *Am J Psychiatry* **174**(7): 657-666.
- Sheffield JM, Kandala S, Tamminga CA, Pearlson GD, Keshavan MS, Sweeney JA, *et al* (2017). Transdiagnostic Associations Between Functional Brain Network Integrity and Cognition. *JAMA psychiatry* **74**(6): 605-613.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* **49**(1-2): 1-52.
- Shizgal P (1997). Neural basis of utility estimation. *Curr Opin Neurobiol* **7**(2): 198-208.
- Sjoholm H, Bratlid T, Sundsfjord J (2004). 123I-beta-CIT SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **173**(1-2): 27-31.
- Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T (2003). Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron* **39**(4): 701-711.
- Smith DV, Hayden BY, Truong TK, Song AW, Platt ML, Huettel SA (2010). Distinct value signals in anterior and posterior ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* **30**(7): 2490-2495.
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990). Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* **347**(6289): 146-151.
- Sossi VdJ, H.W.A.M.; Barker, W.C. *et al.* (2005). The second generation HRRT: a multi-centre scanner performance investigation. *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2005 IEEE.* : pp 2195–2199.
- Spreckelmeyer KN, Krach S, Kohls G, Rademacher L, Irmak A, Konrad K, *et al* (2009). Anticipation of monetary and social reward differently activates mesolimbic brain structures in men and women. *Soc Cogn Affect Neurosci* **4**(2): 158-165.
- Stoy M, Schlagenhaut F, Sterzer P, Bermpohl F, Hagele C, Suchotzki K, *et al* (2012). Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J Psychopharmacol* **26**(5): 677-688.
- Sureau FC, Reader AJ, Comtat C, Leroy C, Ribeiro MJ, Buvat I, *et al* (2008). Impact of image-space resolution modeling for studies with the high-resolution research tomograph. *J Nucl Med* **49**(6): 1000-1008.
- Taber KH, Black DN, Porrino LJ, Hurley RA (2012). Neuroanatomy of dopamine: reward and addiction. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* **24**(1): 1-4.
- Tapert SF, Cheung EH, Brown GG, Frank LR, Paulus MP, Schweinsburg AD, *et al* (2003). Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Arch Gen Psychiatry* **60**(7): 727-735.
- Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ (2000). Olanzapine, quetiapine, and risperidone: long-term effects on monoamine transporters in rat forebrain. *Neurosci Lett* **287**(2): 81-84.
- Tatsumi M, Jansen K, Blakely RD, Richelson E (1999). Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* **368**(2-3): 277-283.
- Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C, Falardeau P, Gingrich JA, Godinot N, *et al* (1991). Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **88**(17): 7491-7495.
- Tomkiewicz S (2004). « Taxinomie et classification : avantages et dangers à l'ère de la mondialisation et du dsm iv ». *Sud/Nord*. Vol 19, pp 47-73.
- Tremblay L, Schultz W (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* **398**(6729): 704-708.
- Tupala E, Halonen P, Tiihonen J (2006). Visualization of the cortical dopamine transporter in type 1 and 2 alcoholics with human whole hemisphere autoradiography. *Eur Neuropsychopharmacol* **16**(8): 552-560.

- Urban NB, Kegeles LS, Slifstein M, Xu X, Martinez D, Sakr E, *et al* (2010). Sex differences in striatal dopamine release in young adults after oral alcohol challenge: a positron emission tomography imaging study with [(1)(1)C]raclopride. *Biol Psychiatry* **68**(8): 689-696.
- Urban NB, Slifstein M, Thompson JL, Xu X, Girgis RR, Raheja S, *et al* (2012). Dopamine release in chronic cannabis users: a [11c]raclopride positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* **71**(8): 677-683.
- Vai B, Sferrazza Papa G, Poletti S, Radaelli D, Donnici E, Bollettini I, *et al* (2015). Abnormal cortico-limbic connectivity during emotional processing correlates with symptom severity in schizophrenia. *Eur Psychiatry* **30**(5): 590-597.
- Valenstein ES, Cox VC (1970). Influence of hunger, thirst, and previous experience in the test chamber on stimulus-bound eating and drinking. *J Comp Physiol Psychol* **70**(2): 189-199.
- Valentin VV, O'Doherty JP (2009). Overlapping prediction errors in dorsal striatum during instrumental learning with juice and money reward in the human brain. *J Neurophysiol* **102**(6): 3384-3391.
- van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Zoghbi SS, Baldwin RM, *et al* (2002). Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *Am J Geriatr Psychiatry* **10**(1): 36-43.
- van Os J, Kapur S (2009). Schizophrenia. *Lancet (London, England)* **374**(9690): 635-645.
- van Rossum JM (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* **160**(2): 492-494.
- Vaughan RA, Foster JD (2013). Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. *Trends Pharmacol Sci* **34**(9): 489-496.
- Verney C, Baulac M, Berger B, Alvarez C, Vigny A, Helle KB (1985). Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience* **14**(4): 1039-1052.
- Volkow ND, Fowler JS (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* **10**(3): 318-325.
- Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, *et al* (2009). Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* **301**(11): 1148-1154.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest* **111**(10): 1444-1451.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* **47 Suppl 1**: 3-13.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F (2007). Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol* **64**(11): 1575-1579.
- Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, *et al* (1997a). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* **386**(6627): 827-830.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, *et al* (1999a). Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* **156**(9): 1440-1443.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, *et al* (1997b). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* **386**(6627): 830-833.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Wong C, *et al* (1999b). Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* **291**(1): 409-415.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F (2011). Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**(37): 15037-15042.

- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F, Baler R (2010). Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays* **32**(9): 748-755.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, *et al* (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci* **26**(24): 6583-6588.
- Vollm BA, de Araujo IE, Cowen PJ, Rolls ET, Kringelbach ML, Smith KA, *et al* (2004). Methamphetamine activates reward circuitry in drug naive human subjects. *Neuropsychopharmacology* **29**(9): 1715-1722.
- Walter H, Kammerer H, Frasch K, Spitzer M, Abler B (2009). Altered reward functions in patients on atypical antipsychotic medication in line with the revised dopamine hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **206**(1): 121-132.
- Warnking J, Dojat M, Guerin-Dugue A, Delon-Martin C, Olympieff S, Richard N, *et al* (2002). fMRI retinotopic mapping--step by step. *Neuroimage* **17**(4): 1665-1683.
- Weber B, Rangel A, Wibral M, Falk A (2009). The medial prefrontal cortex exhibits money illusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(13): 5025-5028.
- Weiland BJ, Heitzeg MM, Zald D, Cummiford C, Love T, Zucker RA, *et al* (2014). Relationship between impulsivity, prefrontal anticipatory activation, and striatal dopamine release during rewarded task performance. *Psychiatry Res* **223**(3): 244-252.
- Weiland BJ, Zucker RA, Zubieta JK, Heitzeg MM (2017). Striatal dopaminergic reward response relates to age of first drunkenness and feedback response in at-risk youth. *Addict Biol* **22**(2): 502-512.
- Weinberger DR, Radulescu E (2016). Finding the Elusive Psychiatric "Lesion" With 21st-Century Neuroanatomy: A Note of Caution. *Am J Psychiatry* **173**(1): 27-33.
- Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA (2015). Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* **28**(1): 7-12.
- Widakowich CVW, L.; Jurysta, F.; Linkowski, P.; Hubain, P. (2013). L'approche dimensionnelle versus l'approche catégorielle dans le diagnostic psychiatrique : aspects historiques et épistémologiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* **171**(5): 300-305.
- Wise RA (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu Rev Neurosci* **19**: 319-340.
- Wise RA (2002). Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* **36**(2): 229-240.
- Wise RA, Bozarth MA (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* **94**(4): 469-492.
- Wong DF, Kuwabara H, Schretlen DJ, Bonson KR, Zhou Y, Nandi A, *et al* (2006). Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuropsychopharmacology* **31**(12): 2716-2727.
- Yacubian J, Glascher J, Schroeder K, Sommer T, Braus DF, Buchel C (2006). Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci* **26**(37): 9530-9537.
- Yang YK, Yao WJ, Yeh TL, Lee IH, Chen PS, Lu RB, *et al* (2008). Decreased dopamine transporter availability in male smokers -- a dual isotope SPECT study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **32**(1): 274-279.
- Yang YK, Yu L, Yeh TL, Chiu NT, Chen PS, Lee IH, *et al* (2004). Associated alterations of striatal dopamine D2/D3 receptor and transporter binding in drug-naïve patients with schizophrenia: a dual-isotope SPECT study. *Am J Psychiatry* **161**(8): 1496-1498.
- Yen CH, Yeh YW, Liang CS, Ho PS, Kuo SC, Huang CC, *et al* (2015). Reduced Dopamine Transporter Availability and Neurocognitive Deficits in Male Patients with Alcohol Dependence. *PLoS one* **10**(6): e0131017.
- Zald DH, Boileau I, El-Dearedy W, Gunn R, McGlone F, Dichter GS, *et al* (2004). Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci* **24**(17): 4105-4112.

Zhou Z, Zhen J, Karpowich NK, Law CJ, Reith ME, Wang DN (2009). Antidepressant specificity of serotonin transporter suggested by three LeuT-SSRI structures. *Nat Struct Mol Biol* **16**(6): 652-657.

Zierhut KC, Grassmann R, Kaufmann J, Steiner J, Bogerts B, Schiltz K (2013). Hippocampal CA1 deformity is related to symptom severity and antipsychotic dosage in schizophrenia. *Brain* **136**(Pt 3): 804-814.

# Annexes

## Annexe 1 : Le système dopaminergique

La dopamine (DA) représente la catécholamine prédominante dans le cerveau des mammifères. Ce neurotransmetteur joue un rôle de modulateur de l'activité neuronale de diverses structures cérébrales, ce qui lui confère une grande importance physiologique. Elle joue un rôle majeur dans les sensations de plaisir, la motivation ou l'aversion, et exerce également une action modulatrice sur les perceptions sensorielles, la coordination des mouvements, les émotions, l'apprentissage et la mémoire, la régulation de la sécrétion de prolactine par l'hypophyse, le contrôle de la température corporelle, ou encore la prise de nourriture et le comportement sexuel.

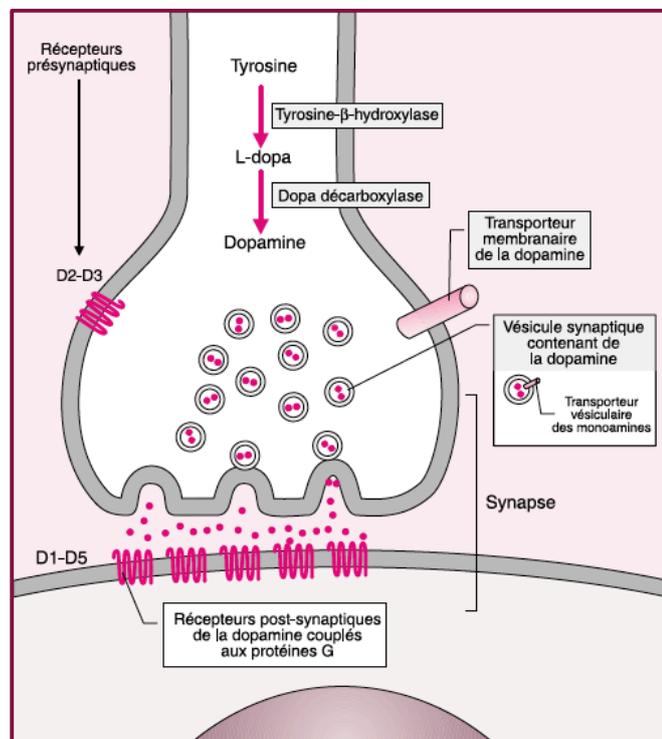
### Métabolisme de la dopamine

#### Synthèse

La DA est un neurotransmetteur issu de la voie de biosynthèse des catécholamines (Figure A1a), ayant pour précurseur l'acide aminé tyrosine. Elle tient son nom de son précurseur direct, la 3,4-dihydroxyphénylalanine (Dopa). La DA est le premier neurotransmetteur synthétisé au sein de la chaîne de biosynthèse des catécholamines, c'est à dire qu'elle constitue le précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline. La DA est produite par les neurones de la substance noire (SN) et de l'aire tegmentale ventrale (ATV), situées dans le mésencéphale. La synthèse neuronale de dopamine se déroule dans le cytoplasme, essentiellement au niveau des terminaisons axonales, mais aussi au niveau des corps cellulaires et des dendrites.

#### Stockage

Une fois synthétisée, la DA est concentrée au sein de vésicules localisées au niveau des terminaisons synaptiques, par un système de transport actif utilisant le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT). Ce stockage protège la dopamine de la dégradation enzymatique intracellulaire réalisée par la monoamine oxydase (MAO) mitochondriale, de l'oxydation et de la génération de radicaux libres, toxiques pour la cellule.



**Figure A1a : Représentation schématique du fonctionnement de la synapse dopaminergique.**

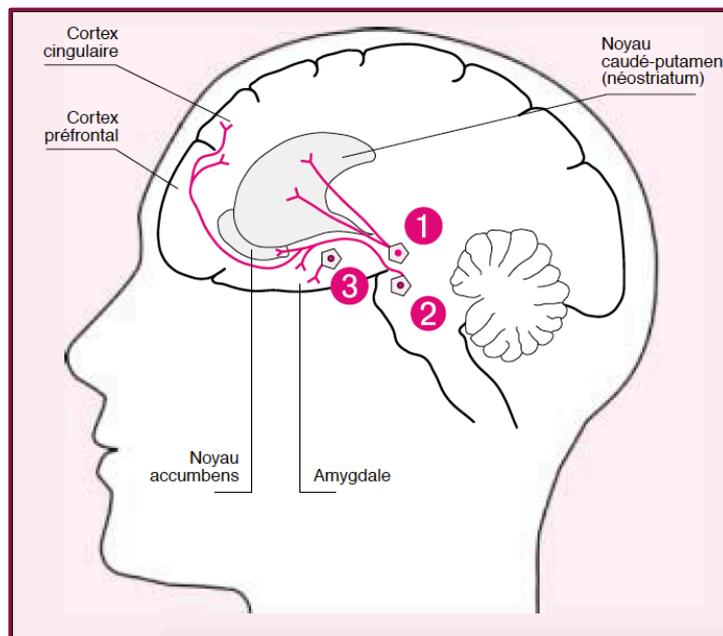
Source : Bloch, B, *Le Prix Nobel pour Arvid Carlsson ou la dopamine dans tous ses états*, Med Sci (Paris), 2000, Vol. 16, N° 11; p.1285-8

## Libération et dégradation

Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action à la terminaison axonale, la DA est libérée dans l'espace synaptique par exocytose. Une partie de la dopamine libérée dans l'espace synaptique est alors catabolisée par une enzyme gliale, la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et par la MAO, aboutissant aux métabolites : acide 3,4-dihydrophénylacétique (DOPAC), 3-méthoxytyramine (3-MT) et acide homovanillique (HVA).

## Distribution cérébrale de la dopamine

Les neurones dopaminergiques projettent de façon massive vers trois régions cérébrales principales : le striatum, le cortex frontal et les aires limbiques, définissant ainsi trois voies centrales (Figure A1b).



**Figure A1b : Représentation des voies dopaminergiques chez l'Homme.**

(1) Voie nigrostriée, (2) Voie méso-cortico-limbique, (3) Voie hypothalamo-hypophysaire.  
*Figure issue de Bloch, B, Le Prix Nobel pour Arvid Carlsson ou la dopamine dans tous ses états, Med Sci (Paris), 2000, Vol. 16, N° 11; p.1285-8*

**La voie nigrostriée**, est assurée par les neurones dont les corps cellulaires se situent au niveau de la substance noire et projettent vers le striatum. Ils sont impliqués principalement dans l'initiation des mouvements volontaires. Cette voie représente environ 80% du système dopaminergique cérébral et constitue ainsi la plus massive des voies dopaminergiques (Landry, 2009).

**La voie méso-cortico-limbique**, est formée par les neurones situés au niveau de l'aire tegmentale ventrale, se projetant vers le cortex préfrontal et le système limbique. La partie méso-corticale, impliquant le cortex frontal, est excitatrice et participe aux fonctions cognitives de haut niveau telles la mémoire à court terme, la planification, la capacité à établir des stratégies, à résoudre les problèmes, ainsi que l'apprentissage et la régulation du comportement. La partie méso-limbique implique quant à elle les aires du système limbique, qui comprend par exemple le noyau accumbens (NAcc), l'amygdale et l'hippocampe. Cette voie joue un rôle important dans le système de récompense et le processus de motivation, la régulation des émotions et la consolidation de la mémoire.

**La voie tubero-infundibulaire**, au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, prend son origine dans l'hypothalamus et projette sur l'éminence médiane où la dopamine est relâchée dans le système circulatoire par l'intermédiaire de la veine porte antéhypophysaire. Dans ce rôle de neuro-hormone, la dopamine inhibe la libération de prolactine par l'adénohypophyse.

*Nota bene* : Parmi toutes les régions appartenant au système dopaminergique, le striatum est la structure cérébrale qui reçoit la plus grande quantité de dopamine (Sano *et al*, 1959) et qui concentre ainsi la plus grande densité de récepteurs et transporteurs de la dopamine.

## Les récepteurs dopaminergiques

### Définition

Les différents effets physiologiques de la dopamine sont dus à son action sur plusieurs types de récepteurs, appartenant à la classe des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés à des protéines G (Figure A1a). Sept récepteurs dopaminergiques ont été isolés chez les Vertébrés, dont cinq sont exprimés chez l'Homme (Callier *et al*, 2003). Ils sont classés en deux familles suivant la nature de la protéine G à laquelle ils sont couplés :

- la famille des récepteurs de type D1, comprenant les sous-types D1 et D5, couplés à la protéine Gs qui stimule l'adénylate cyclase et induisent ainsi la production d'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique). La cascade de réactions qui s'en suit aboutit à une dépolarisation et donc à une augmentation de la fréquence d'émission des potentiels d'action.
- la famille des récepteurs de type D2, comprenant les sous-types D2, D3, D4, couplés à la protéine Gi qui inhibe l'adénylate cyclase. Cette voie de signalisation aboutit à une hyperpolarisation post-synaptique et à une diminution de la libération de neurotransmetteur par inhibition de l'exocytose. Les récepteurs D2 et D3 sont également présents au niveau présynaptique en tant qu'auto-récepteurs où ils exercent un rétro-contrôle négatif sur la libération finale de dopamine.

### Distribution

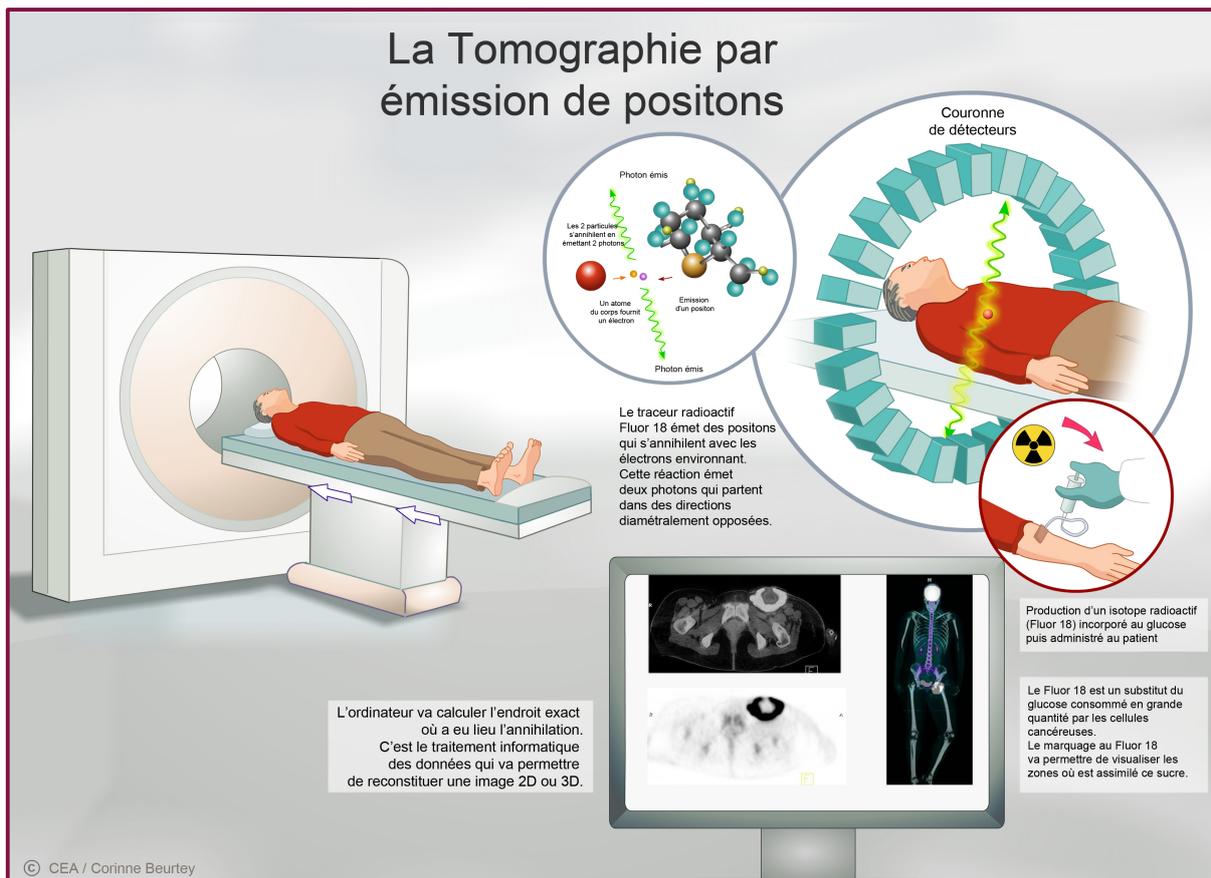
Globalement, les récepteurs de type D1 et D2 sont présents dans toutes les aires cérébrales recevant des afférences dopaminergiques. Cependant, ils ne sont pas distribués de manière homogène au sein de ces régions. La majeure partie des récepteurs D2 est située dans le striatum, le NAcc et les tubercules olfactifs. On les retrouve également dans la SN et l'ATV, où ils agissent en tant qu'auto-récepteurs présynaptiques, et dans l'hypophyse où ils régulent la production et sécrétion de prolactine et de l'hormone de croissance (Caron *et al*, 1978). Les récepteurs D1 sont aussi majoritairement présents dans le striatum, le NAcc et les tubercules olfactifs, mais on les retrouve au niveau limbique, thalamique et hypothalamique. Dans le cortex, les récepteurs D1, D4 et D5 sont les plus abondants, bien que les autres sous-types de récepteurs y soient également exprimés, à de plus faibles niveaux. Dans le striatum, seuls les récepteurs D1, D2 et D3 sont exprimés. Les récepteurs D1 et D2 sont distribués de manière homogène à travers le noyau caudé, le putamen et le NAcc alors que les

récepteurs D3 sont particulièrement concentrés dans le NAcc. Le récepteur D3 est plus faiblement exprimé que les récepteurs D1 et D2, et se trouve restreint au niveau du NAcc, des tubercules olfactifs, de la SN et de l'ATV (en tant qu'auto-récepteur), et du cervelet (Bouthenet *et al*, 1991; Diaz *et al*, 1995; Sokoloff *et al*, 1990). Le récepteur D4 est principalement exprimé au sein du cortex frontal, de l'amygdale, de l'hippocampe, de l'hypothalamus, et du mésencéphale.

Enfin, l'expression du récepteur D5 est principalement réduite à l'hippocampe et deux noyaux thalamiques, le noyau mamillaire latéral et le noyau para fasciculaire (Meador-Woodruff *et al*, 1992; Tiberi *et al*, 1991).

## Annexe 2 : Principe de la TEP

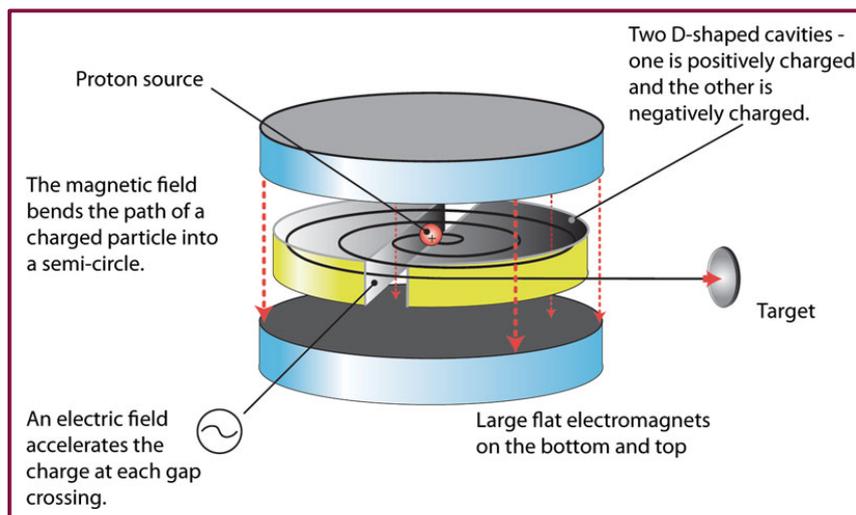
Le principe de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) repose fondamentalement sur l'émission de positons, provenant de la désintégration d'un radiotracer faiblement radioactif injecté au préalable par voie intraveineuse (Figure A2a).



**Figure A2a : Principe général de la Tomographie par Emission de Positons (TEP)**  
Schéma représentant un examen de TEP avec le radiotracer [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodésoxyglucose

La réaction d'annihilation d'un positon avec un électron naturellement présent dans le tissu provoque l'émission de deux photons  $\gamma$  de 511 keV, alors détectés par la caméra TEP. A l'issue de la désintégration, le positon parcourt une distance de 1 à 3 mm avant de perdre son énergie cinétique et d'interagir avec un électron. En réalité, c'est l'incidence des deux photons  $\gamma$  émis à  $180^\circ$  l'un de l'autre sur les capteurs de la caméra, qui permet d'obtenir une mesure en trois dimensions de la localisation du radiotracer et donc de la concentration du radiotracer en chaque point de l'organe étudié. Les deux rayons  $\gamma$  atteignent chacun un détecteur du dispositif, placés sur des anneaux concentriques entourant le sujet. Ces détecteurs sont composés de cristaux scintillateurs couplés à des photomultiplicateurs qui émettent un signal électrique à chaque détection. Cette information quantitative est ensuite représentée sous forme d'image 3D à l'aide d'un algorithme de reconstruction, permettant d'étudier la distribution et la quantité de molécules marquées dans l'organisme.

Comme tout radiotracer, le [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I résulte d'un couplage chimique entre un vecteur moléculaire ciblant le phénomène physiologique d'intérêt (ici le PE2I, ciblant le DAT) et d'un isotope radioactif émetteur de positons, permettant de localiser la distribution de la molécule au sein de l'organisme (ici le Carbone 11). Pour un isotope de courte durée comme le  $^{11}\text{C}$ , dont la demi-vie est de 20 minutes, sa production nécessite l'utilisation d'un cyclotron (accélérateur de particules circulaire) à proximité du lieu d'examen. Le cyclotron permet la synthèse d'isotopes radioactifs via l'irradiation d'une cible par des protons accélérés (Figure A2b).



**Figure A2b : Principe de fonctionnement du cyclotron.** L'accélérateur circulaire de particules (cyclotron) est constitué d'un aimant circulaire (ici en bleu) entre les pôles duquel sont placées deux électrodes (ici en jaune) portées à haute tension alternative. Lorsqu'un ion positif (proton) est émis par la source, il est accéléré en direction d'une des électrodes. Il effectue ensuite un demi-tour et est de nouveau accéléré, cette fois en direction de la seconde électrode, grâce à la différence de potentiel entre les deux électrodes. Au fur et à mesure que l'énergie (la vitesse) des ions augmente, ils décrivent des demi-cercles de plus en plus grands.

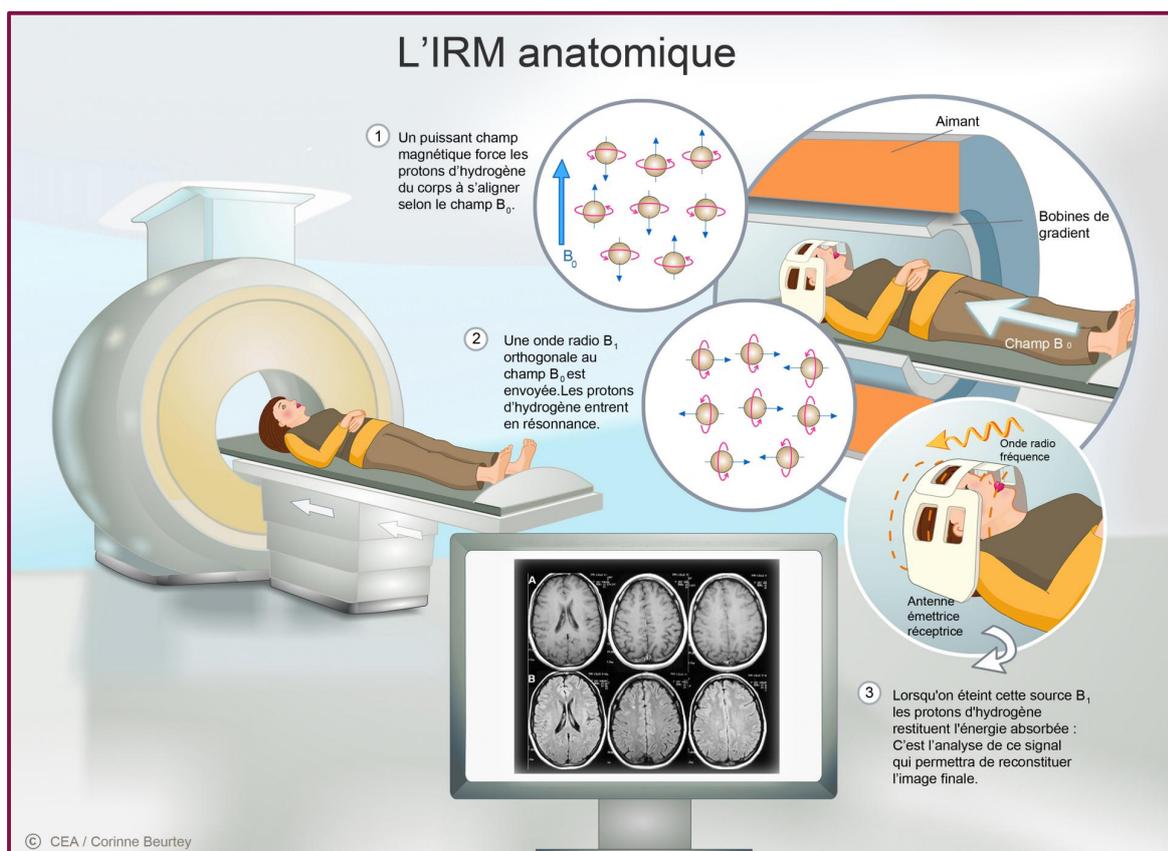
## Annexe 3 : Principe de l'IRM

### Principe général

Le phénomène de résonance magnétique nucléaire repose sur les propriétés magnétiques des noyaux des atomes. Classiquement, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ne s'intéresse essentiellement qu'au proton  $^1\text{H}$  présents dans les molécules d'eau, car il est très abondant dans le corps humain. Du fait de la rotation d'une charge autour de son axe, tout noyau ayant un nombre impair de protons possède un moment magnétique, appelé spin nucléaire. En l'absence de champ magnétique extérieur, ces spins sont orientés de façon aléatoire dans l'espace. Lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique constant et non négligeable  $B_0$ , les spins s'alignent suivant  $B_0$  et se mettent dans un état d'équilibre énergétique. L'application d'un champ magnétique radiofréquence  $B_1$  perpendiculaire à  $B_0$  perturbe les spins et leur apporte de l'énergie : c'est le phénomène de résonance.  $B_1$  est un champ magnétique d'intensité beaucoup plus faible que  $B_0$  (de l'ordre de  $10^6$ ) caractérisé par des impulsions très brèves. L'onde radiofréquence provoque ainsi une bascule de l'aimantation globale des noyaux, qui modifie momentanément leur orientation.

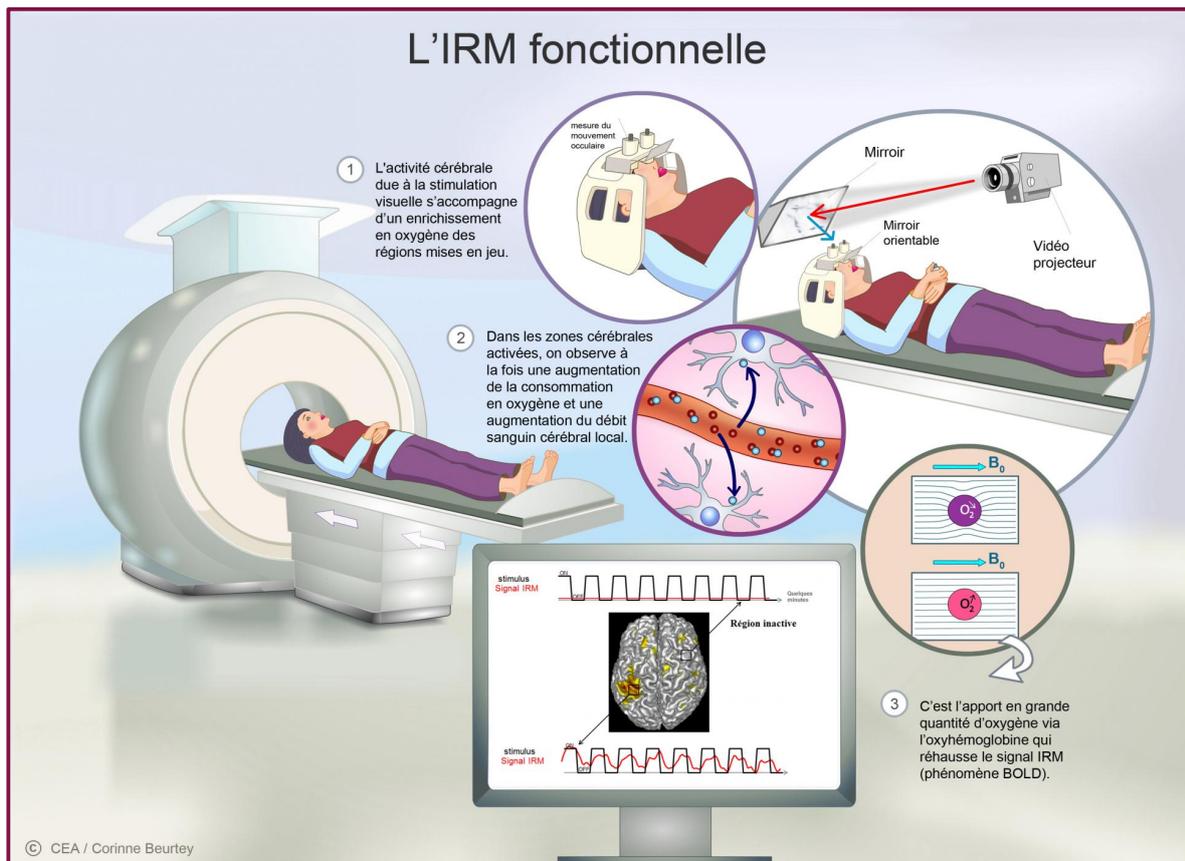
Pendant la phase de relaxation, l'émission radiofréquence est interrompue et les protons restituent alors l'énergie absorbée pour retourner à leur état de départ. L'aimantation globale s'aligne donc à nouveau dans la direction du champ  $B_0$ . La relaxation longitudinale, correspondant à un transfert d'énergie d'un spin vers son environnement, augmente exponentiellement selon une constante de relaxation  $T_1$ . La relaxation transversale, correspondant à des interactions entre spins, diminue exponentiellement selon une constante de relaxation  $T_2$ . La restitution d'énergie lors de la phase de relaxation s'accompagne d'une émission d'ondes radiofréquence. Ce signal, collecté par une antenne réceptrice au sein du scanner, constitue le signal IRM. Après transformation de Fourier, l'analyse du signal fait apparaître 3 paramètres fondamentaux : la fréquence, l'amplitude, et la durée, caractéristiques de l'évolution de l'aimantation globale des noyaux. La morphologie du signal émis par les protons dépend essentiellement du temps que ceux-ci mettent à revenir dans l'axe de l'aimant et du temps qu'ils mettent à se déphaser à nouveau. Afin d'obtenir une localisation spatiale du signal, un gradient directionnel de champ magnétique est ajouté grâce à des bobines de gradient.

En modifiant les paramètres d'acquisition, on peut modifier la pondération de l'image. En effet, les tissus ont des temps de relaxation longitudinale ( $T_1$ ) et transversale ( $T_2$ ) caractéristiques, du fait de leur composition biochimique (Warnking *et al*, 2002). Chaque séquence est alors une combinaison d'ondes radiofréquence et d'impulsions de gradients et définit une modalité d'IRM. Avec un temps de répétition (TR) court entre deux stimulations par radiofréquence, on obtient un contraste d'image pondérée en  $T_1$ , pondération dite « anatomique » (Figure A3a). Lorsque l'on mesure l'état d'énergie des atomes des différents tissus, on note des écarts d'état entre les atomes. Ainsi, il est alors possible de reconstruire une image 3D de la nature des tissus biologiques.



**Figure A3a : Principe général de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) anatomique**  
Schéma représentant le principe d'un examen d'IRM anatomique cérébral.

L'IRM fonctionnelle (IRMf) consiste à mesurer les variations hémodynamiques locales entraînées par l'activité cérébrale survenant lors d'une tâche stimulant des aires cérébrales spécifiques ou pendant le repos. Dans les zones cérébrales activées, on observe à la fois une augmentation de la consommation en oxygène et une augmentation du débit sanguin cérébral local. Mais l'augmentation du débit sanguin cérébral est proportionnellement plus importante que la consommation d'oxygène. Les séquences IRM echo-planar T2\* permettent de mettre en évidence le signal dépendant du niveau d'oxygénation cérébrale « BOLD » (Blood Oxygen Level Dependant signal), lié à l'aimantation de l'hémoglobine (Figure A3b). En effet, seule la forme non liée au dioxygène de l'hémoglobine (désoxy-hémoglobine) est paramagnétique, c'est-à-dire qu'elle va acquérir une aimantation dirigée dans le sens du champ magnétique auquel elle est soumise, qui est détectable par l'IRM. L'activité cérébrale entraîne une diminution relative de la désoxy-hémoglobine, qui peut être enregistrée par l'IRM et correspond à l'augmentation du paramètre T2\*.



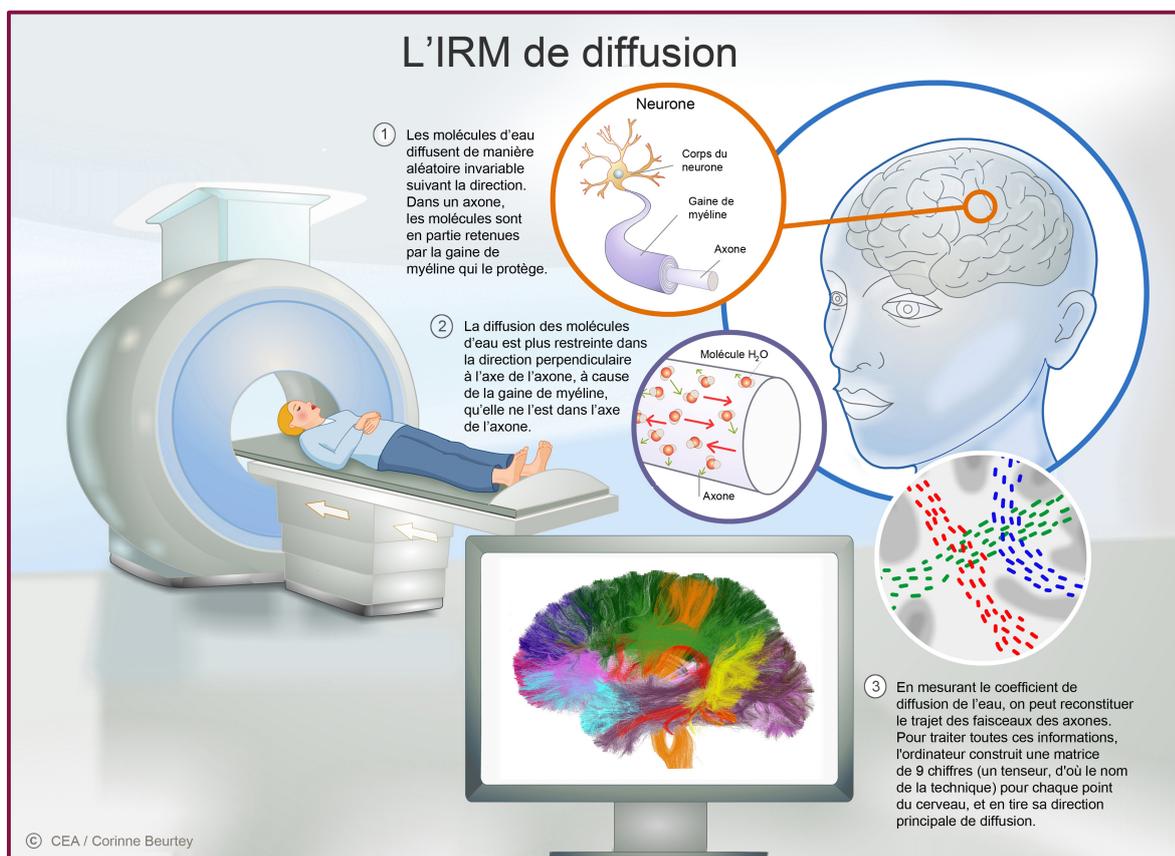
**Figure A3b : Principe général de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) fonctionnelle.** Schéma représentant le principe d'un examen d'IRM fonctionnelle lors d'une tâche visuelle.

On observe que l'augmentation du signal BOLD est retardée en moyenne de 5 secondes par rapport au pic d'activité neuronale. Le signal BOLD est essentiellement corrélé au champ local de potentiel d'une région cérébrale, suggérant que la réponse hémodynamique mesurée par l'IRMf résulte plutôt des activités synaptiques d'une population de neurones que de l'activité électrique (potentiels d'action) produite par les neurones (Bandettini and Ungerleider, 2001; Heeger and Ress, 2002; Logothetis *et al*, 2001).

L'IRM de diffusion consiste à mesurer le mouvement de diffusion des molécules d'eau au sein des tissus (Figure A3c). Elle est basée sur la perte de signal engendrée par le déplacement des molécules d'eau. Cette diffusion étant contrainte par les membranes cellulaires des tissus environnants, l'IRM de diffusion permet d'étudier l'intégrité de la microstructure cérébrale et notamment de la substance blanche du tissu nerveux. L'IRM de diffusion permet ainsi d'obtenir d'explorer l'architecture tissulaire du système nerveux central au niveau microstructural, en apportant des informations sur l'orientation et l'intégrité des fibres nerveuses. La séquence d'IRM de diffusion repose sur la mesure de la différence de temps de relaxation T2 associée au déplacement des protons des molécules d'eau après l'application d'un gradient de champs magnétiques.

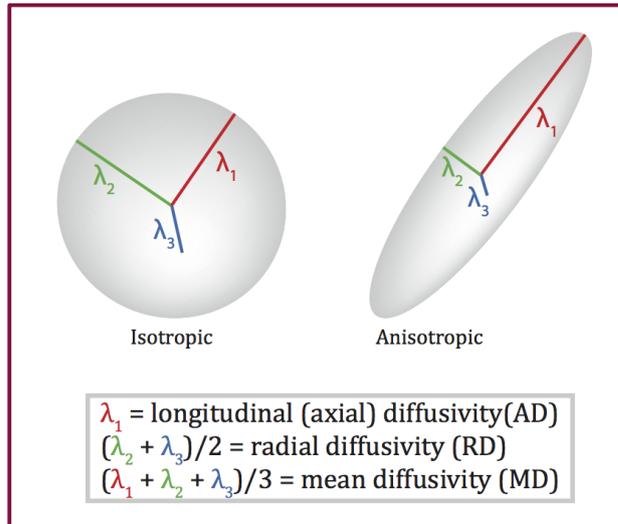
Les gradients de diffusion sont appliqués de façon séquentielle dans différentes directions afin de rendre compte efficacement de l'espace. Dans chaque direction, deux gradients courts et de fortes intensités sont appliqués. Le premier gradient induit un déphasage du mouvement de précession des protons (rotation autour de l'axe du noyau). Le second gradient induit, à l'inverse, un rephasage de même angle. Ainsi, les protons des molécules d'eau immobiles entre l'application des deux gradients sont déphasés puis rephasés, alors que ceux des molécules d'eau qui se sont déplacées ne seront pas rephasés par le deuxième gradient.

La diffusion est ainsi mesurée par l'intermédiaire de l'atténuation du signal, qui est d'autant plus grande que la diffusion des molécules d'eau a été importante. L'acquisition d'IRM de diffusion est composée d'une image sans gradient de diffusion ( $b=0$ ), et des images pondérées en diffusion dans chacune des directions d'acquisition, comportant des zones d'atténuation du signal qui correspondent au déplacement des protons dans chaque direction.



**Figure A3c : Principe général de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) de diffusion.** Schéma représentant le principe d'un examen d'IRM de diffusion, ou « Imagerie par Tenseur de Diffusion »

Pour rendre compte de la diffusion de l'eau dans chaque voxel, on peut utiliser le tenseur de diffusion, alors reconstruit en chaque point à partir de six images pondérées en diffusion, la direction des gradients de diffusion étant différente dans toutes ces images. En effet, le tenseur étant symétrique, six coefficients suffisent à le représenter. On obtient ainsi des images du tenseur de diffusion (DTI, diffusion tensor imaging). Ce tenseur est constitué de trois vecteurs pouvant être représentés sous forme d'ellipsoïde (Figure A3d).



**Figure A3d : Représentation schématique du tenseur de diffusion.**

La longueur de ces trois vecteurs permet de calculer les propriétés du tenseur de diffusion comme la fraction d'anisotropie (FA), la diffusivité moyenne (ou Mean Diffusivity, MD), la diffusivité radiale (ou Radial Diffusivity, RD) et la diffusivité axiale (ou Axial Diffusivity, AD). La FA indique si la diffusion se fait dans une direction préférentielle (FA proche de 1) ou bien de façon isotropique (FA proche de 0). Cet indice est influencé par la myélinisation des axones, la densité de fibres, l'intégrité membranaire et le nombre d'axones (Jones *et al*, 2013). La MD indique globalement si la diffusion est élevée ou restreinte par les tissus. La RD et l'AD représentent la diffusion perpendiculaire et la diffusion dans l'axe de la direction principale, respectivement.

## Annexe 4 : Positive And Negative Syndrome Scale

### POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE PANSS

KAY S.R., OPLER L.A. et FISZBEIN A.

Traduction française : J.P. Lépine

#### CONSIGNES

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation

		Absence	Minime	Légère	Moyenne	Mod. Sévère	Sévère	Extrême
<hr/>								
<b>Echelle positive</b>								
P 1	Idées délirantes.	1	2	3	4	5	6	7
P 2	Désorganisation conceptuelle.	1	2	3	4	5	6	7
P 3	Activité hallucinatoire.	1	2	3	4	5	6	7
P 4	Excitation.	1	2	3	4	5	6	7
P 5	Idées de grandeur.	1	2	3	4	5	6	7
P 6	Méfiance/Persécution.	1	2	3	4	5	6	7
P 7	Hostilité.	1	2	3	4	5	6	7
<hr/>								
<b>Echelle négative</b>								
N 1	Emoussement de l'expression des émotions	1	2	3	4	5	6	7
N 2	Retrait affectif.	1	2	3	4	5	6	7
N 3	Mauvais contact.	1	2	3	4	5	6	7
N 4	Repli social passif/apathique.	1	2	3	4	5	6	7
N 5	Difficultés d'abstraction.	1	2	3	4	5	6	7
N 6	Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation.	1	2	3	4	5	6	7
N 7	Pensée stéréotypée.	1	2	3	4	5	6	7

## **Echelle psychopathologique générale**

<b>G 1</b>	Préoccupations somatiques.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 2</b>	Anxiété	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 3</b>	Sentiments de culpabilité.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 4</b>	Tension	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 5</b>	Maniérisme et troubles de la posture.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 6</b>	Dépression.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 7</b>	Ralentissement psychomoteur.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 8</b>	Manque de coopération.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 9</b>	Contenu inhabituel de la pensée.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 10</b>	Désorientation.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 11</b>	Manque d'attention.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 12</b>	Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 13</b>	Trouble de la volition.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 14</b>	Mauvais contrôle pulsionnel.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 15</b>	Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 16</b>	Evitement social actif.	1 2 3 4 5 6 7

## Annexe 5 : Beck Depression inventory

### QUESTIONNAIRE ABRÉGÉ DE BECK

#### (Beck Depression Inventory- BDI 13)

Traduction française : professeur Pierre Pichot

**Consignes :** Ce questionnaire comporte 13 séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel de ces deux dernières semaines. Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie.

#### **A**

- 0 Je ne me sens pas triste
- 1 Je me sens cafardeux ou triste
- 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
- 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

#### **B**

- 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
- 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
- 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
- 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

#### **C**

- 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
- 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
- 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
- 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

#### **D**

- 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
- 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
- 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
- 3 Je suis mécontent de tout

#### **E**

- 0 Je ne me sens pas coupable
- 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
- 2 Je me sens coupable
- 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

#### **F**

- 0 Je ne suis pas déçu par moi-même
- 1 Je suis déçu par moi-même
- 2 Je me dégoûte moi-même
- 3 Je me hais

#### **G**

- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
- 1 Je pense que la mort me libérerait
- 2 J'ai des plans précis pour me suicider
- 3 Si je le pouvais, je me tuerais

## **H**

- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

## **I**

- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
- 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
- 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

## **J**

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
- 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
- 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

## **K**

- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
- 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

## **L**

- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
- 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

## **M**

- 0 Mon appétit est toujours aussi bon
- 1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
- 2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
- 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

### Résultats:

Le score varie de 0 à 39.

- 0 à 3 : pas de dépression
- 4 à 7 : dépression légère
- 8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée
- 16 et plus : dépression sévère

## Annexe 6 : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

### MADRS – Echelle de dépression

Traduction française : T. LEMPERIERE

#### 1. Tristesse apparente

*Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.*

- 0 Pas de tristesse
- 1
- 2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté
- 3
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps
- 5
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé

#### 2. Tristesse exprimée

*Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.*

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation

#### 3. Tension intérieure

*Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.*

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini
- 3
- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante

#### 4. Réduction du sommeil

*Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.*

- 0 Dort comme d'habitude
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures
- 5
- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil

## 5. Réduction de l'appétit

*Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.*

- 0 Appétit normal ou augmenté
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit
- 3
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade

## 6. Difficultés de concentration

*Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.*

- 0 Pas de difficulté de concentration
- 1
- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées
- 3
- 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide

## 7. Lassitude

*Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.*

- 0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités
- 3
- 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide

## 8. Incapacité à ressentir

*Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.*

- 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances
- 5
- 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

## 9. Pensées pessimistes

*Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.*

- 0 Pas de pensées pessimistes
- 1
- 2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation
- 3
- 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur
- 5
- 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables

## 10. Idées de suicide

*Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.*

- 0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient
- 1
- 2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères
- 3
- 4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis
- 5
- 6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide

## Résultats

**De 0 à 14 points** : le seuil de dépression n'est pas atteint

**15 points et plus** : le seuil de dépression est atteint et le score maximal est de 60 points

## Annexe 7 : Cocaine Craving Questionnaire (brief)

### CCQ brief – 10 items

Traduction française : Docteur Laurent Karila

**Consigne :** Indiquez si vous êtes d'accord ou non avec chacune des propositions suivantes en plaçant une croix (X) sur chaque ligne entre « pas du tout d'accord et entièrement d'accord ». Nous nous intéressons à ce que vous ressentez ou pensez en ce moment au fur et à mesure que vous remplissez ce questionnaire.

1. J'ai tellement envie de cocaïne que je peux presque en sentir le goût  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord
2. J'ai une forte envie de cocaïne  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord
3. Je vais prendre de la cocaïne dès que je peux  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord
4. Je pense que, maintenant, je pourrais résister à prendre de la « coke »  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord
5. J'ai une envie irrésistible de « coke » tout de suite  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord
6. La seule chose que je veux prendre maintenant, c'est de la cocaïne  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord
7. Je n'ai aucun désir de consommer de la cocaïne tout de suite  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord
8. Tout serait parfait si je consommais de la cocaïne maintenant  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord
9. Je consommerai de la cocaïne dès que j'en aurai l'occasion  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord
10. Rien ne serait mieux que de prendre de la « coke » tout de suite  
Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : Entièrement d'accord

#### Cotation de l'échelle Cocaine Craving Questionnaire :

8 items positifs (1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10)

**Pas du tout d'accord** 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 : **entièrement d'accord**

2 items négatifs (4, 7)

**Pas du tout d'accord** 7 : 6 : 5 : 4 : 3 : 2 : 1 : **entièrement d'accord**

## Annexe 8 : Tests neuropsychologiques

L'**Iowa Gambling Task** consiste un jeu de cartes composé de 4 paquets A, B, C et D (Figure A8a). Les sujets piochent au total 100 cartes, dans l'un ou l'autre des paquets. Chaque carte est associée à un gain ou une perte d'argent fictif. Les paquets A et B correspondent à des gains et des pertes plus élevés et sont donc désavantageux à long terme. Les paquets C et D sont, au contraire, associés à des gains et des pertes moins importantes. La tâche se divise en 5 blocs durant lesquels les sujets piochent 20 cartes. La différence de choix des paquets AB et CD au fil des blocs est mesurée (différence CD-AB). Un score négatif (inférieur à 0) indique une préférence pour les paquets plus risqués et une stratégie orientée vers les récompenses immédiates.

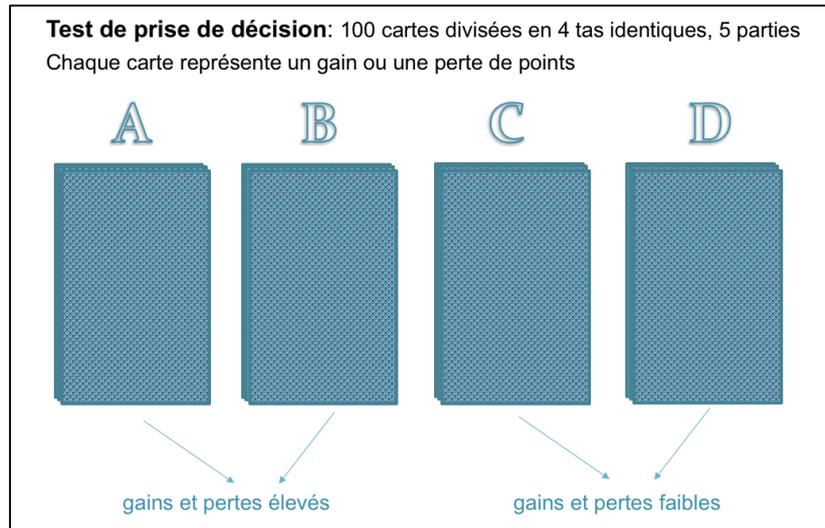


Figure A8a : Représentation schématique de l'Iowa Gambling Task

Le test du « **N-back visuo-spatial** » (Carlson et al, 1998) évalue les capacités de mémoire de travail. Durant la tâche, les sujets visualisent un carré de couleur (la cible) sur un écran et doivent mémoriser sa localisation (Figure A8b). Dans la condition la plus facile (1-back), le sujet doit comparer la localisation de la cible à celle de la précédente et choisir de répondre « identique » ou « différent ». Dans les conditions de difficulté supérieures (2-back et 3-back), les sujets doivent juger la localisation de la cible comme identique ou différente de celle apparue 2 ou 3 images plus tôt. Chaque niveau de difficulté comporte 3 blocs composés de 15 essais. Le score du test est déterminé par le nombre de réponses correctes des 3 blocs pour chaque niveau de difficulté, 1-back, 2-back et 3-back.

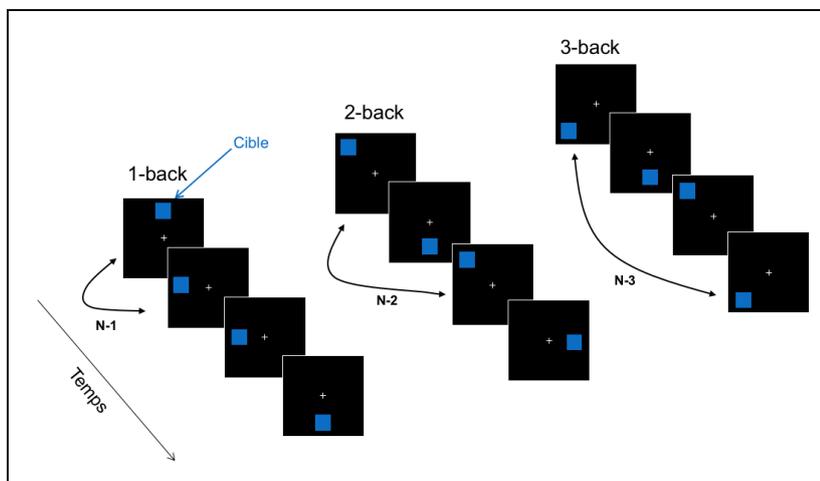


Figure A8b : Représentation schématique du test du N-back visuo-spatial

## Annexe 9 : Article TEP-IRMf

# Dopamine transporter and reward anticipation in a dimensional perspective: A multimodal brain imaging study

Manon Dubol<sup>1</sup> MSc, Christian Trichard<sup>1,2</sup> MD; Claire Leroy<sup>1,3</sup> PhD; Anca-Larisa Sandu<sup>1,4</sup> PhD; Mehdi Rahim<sup>5</sup> PhD; Bernard Granger<sup>1,6</sup> MD; Eleni T Tzavara<sup>1,6,7</sup> MD; Laurent Karila<sup>1,8</sup> MD; Jean-Luc Martinot<sup>1</sup> MD; Eric Artiges<sup>1,9</sup> MD

1 INSERM, Research Unit 1000 “Neuroimaging and Psychiatry”, Paris Sud University – Paris Saclay University, Paris Descartes University; Maison de Solenn, Paris; Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay; France

2 EPS Barthelemy Durand, Etampes, France

3 Laboratoire Imagerie Moléculaire In Vivo (IMIV), CEA, INSERM, CNRS, Paris Sud University - Paris Saclay University, CEA-SHFJ, Orsay, France

4 Aberdeen Biomedical Imaging Centre, Lilian Sutton Building, University of Aberdeen, Foresterhill, AB25 2ZD Aberdeen, Scotland

5 Parietal project team - INRIA, Saclay, France; CEA, DSV, I2BM, Neurospin, Gif-Sur-Yvette, France

6 AP-HP, Cochin Hospital, Tarnier Psychiatry Department, Paris, France

7 INSERM U1130 Research Unit, CNRS UMR 8246, UPMC UM CR18, Paris, France.

8 AP-HP, Addiction Research and Treatment Center, Paul Brousse Hospital, Villejuif, France

9 Groupe Hospitalier Nord Essonne, Psychiatry Department 91G16, Orsay, France

### Corresponding author:

Eric Artiges, INSERM U1000

Service Hospitalier Frédéric Joliot, 4 place Général Leclerc, 91401 Orsay cedex, France.

Tel: (33) 1 69 86 78 23

Fax: (33) 1 69 86 78 10

E-mail: eric.artiges@inserm.fr

## Abstract

Dopamine function and reward processing are highly interrelated and involve common brain regions afferent to the Nucleus Accumbens, within the mesolimbic pathway. While dopamine function and reward system neural activity are impaired in most psychiatric disorders, it is unknown if alterations in the dopamine system underlie variations in reward processing across a continuum encompassing health and these disorders. We explored the relationship between dopamine function and neural activity during reward anticipation in twenty-seven participants including healthy volunteers and psychiatric patients with schizophrenia, depression or cocaine addiction, using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) and Positron Emission Tomography (PET) multimodal imaging with a voxel-based statistical approach. Dopamine transporter (DAT) availability was assessed with PET and [<sup>11</sup>C]PE2I as a marker of presynaptic dopamine function, and reward-related neural response was assessed using fMRI with a modified Monetary Incentive Delay task. Across all the participants, DAT availability in the midbrain correlated positively with the neural response to anticipation of reward in the Nucleus Accumbens. Moreover, this relationship was conserved in each clinical subgroup, despite the heterogeneity of mental illnesses examined. For the first time, a direct link between DAT availability and reward anticipation was detected within the mesolimbic pathway in healthy and psychiatric participants, and suggests that dopaminergic dysfunction is a common mechanism underlying the alterations of reward processing observed in patients across diagnostic categories. The findings support the use of a dimensional approach in psychiatry, as promoted by the Research Domain Criteria (RDoC) project to identify neurobiological signatures of core dysfunctions underling mental illnesses.

## Introduction

Regional dysfunctions of the dopamine (DA) system and reward-related neural activity have both been reported in various psychiatric disorders (Chau *et al*, 2004; Davis *et al*, 1991; Fusar-Poli and Meyer-Lindenberg, 2013; Hommer *et al*, 2011). Although animal studies have established a close relationship between DA and reward using neurophysiological paradigms (Carelli and Wightman, 2004; Schultz, 1997), direct evidence for their covariation in humans remains limited. Particularly, it is unknown if gradual alterations in the DA system underlie variations in reward processing across a continuum encompassing health and psychiatric disorders.

In healthy subjects, Positron Emission Tomography (PET) and functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) have been recently used to explore the relationship between DA release and reward-related functional activity. Weiland and colleagues described positive correlations between DA release within the nucleus accumbens (NAcc), assessed with [<sup>11</sup>C]raclopride, and reward-related activations in the prefrontal cortex and NAcc (Weiland *et al*, 2014; Weiland *et al*, 2016). Similarly, another team showed significant positive correlations between DA release in the NAcc and both midbrain and NAcc activations during reward anticipation (Schott *et al*, 2008). The local correlation between DA release and neural activity during anticipation of reward in the NAcc has also been observed using PET and [<sup>18</sup>F]fallypride (Buckholtz *et al*, 2010a). Otherwise, using PET and [<sup>18</sup>F]-FDOPA, correlations between dopamine synthesis capacity within the midbrain and reward anticipation and feedback in the prefrontal cortex were also reported (Dreher *et al*, 2008). Thus, PET-fMRI multimodal imaging seems appropriate to assess the relationship between the DA system and the reward system from healthy to pathological conditions.

Abnormalities of the reward system and the mesolimbic DA system have been reported separately in patients with psychiatric disorders, including schizophrenia, depression and addictions (Chau *et al*, 2004). Striatal presynaptic DA hyperactivity (Fusar-Poli *et al*, 2013) is central to the DA hypotheses of schizophrenia (Davis *et al*, 1991; Kapur, 2003). It has been proposed that DA hyperactivity in schizophrenia patients would result in an aberrant attribution of salience to irrelevant stimuli (Kapur, 2003), then contributing to abnormal association with reward. In major depressive disorder, a reduced striatal response to rewards (Whitton *et al*, 2015) has been hypothesized to relate to the loss of pleasure and motivation found in these patients (Naranjo *et al*, 2001). Moreover, the monoamine deficiency hypothesis posits that depressive symptoms arise from insufficient levels of serotonin, norepinephrine, but also DA (Delgado, 2006). In addicted patients, the magnitude of striatal DA release following drug intake is predictive of the subjective effects of the drug (Malison *et al*, 1995; Volkow *et al*, 1997). Volkow and colleagues also highlighted the involvement of striatal DA in drug craving in cocaine-dependent subjects (Volkow *et al*, 2011). Further, chronic drug users display a down-regulation of DA and reward systems, attested by lower D2 availability and reward-related activations (Hommer *et al*, 2011).

Among markers of the DA system, the dopamine transporter (DAT), which plays a key role in synaptic DA regulation, has been proposed to reflect DA system integrity and function (McHugh and Buckley, 2015). Moreover, though controversial, DAT modifications have been reported in addictions (Hirth *et al*, 2016; Leroy *et al*, 2012; Narendran and Martinez, 2008; Volkow *et al*, 2004), mood disorders (Pinsonneault *et al*, 2011) and schizophrenia (Arakawa *et al*, 2009; Artiges

*et al*, 2017; Sjöholm *et al*, 2004). Thus, assessing DAT availability to explore the relationship between DA and reward processing in psychiatric populations appears particularly relevant.

In regard to the assessment of the reward system, the Monetary Incentive Delay (MID) task (Knutson *et al*, 2000) has emerged as the most reliable and the most widely used tool to measure activations related to reward anticipation and feedback in fMRI. Indeed, the MID task revealed that anticipation of increasing amounts of monetary reward is related to NAcc activation (Knutson *et al*, 2001a) while reward feedback is associated with activations within the ventromedial frontal cortex (Knutson *et al*, 2001b). Furthermore, abnormalities of the reward system activity have been reported in patients with addiction, schizophrenia and major depression using the MID task (Hagele *et al*, 2015).

With the establishment of the Research Domain Criteria project (RDoC), the National Institute of Mental Health (NIMH) promotes the use of a dimensional approach that can be applied across diagnostic boundaries to identify neurobiological signatures of core dysfunctions underlying mental illnesses (Hagele *et al*, 2015; Insel *et al*, 2010). Thus, measuring DA and reward systems in this context might clarify the complex relationships between DA at the molecular scale and DA related functional responses across clinical conditions.

In line with this dimensional approach, we hypothesized that DAT availability would correlate with reward anticipation-related neural response in a group of participants including healthy controls and patients with schizophrenia, depression, or cocaine-dependence. We assumed that DA and reward systems remain strongly associated in psychiatric patients so that abnormal DA function should be related to abnormal reward processing. To this end, we used [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I PET that assesses DAT availability, and fMRI with a modified version of the MID task that assesses reward processing, in voxel-based correlational analyses. In addition to the dimensional approach, we examined the relationship between DAT and reward-related fMRI activations within each clinical subgroup, in a secondary exploratory analysis.

## **Patients and Methods**

PET and fMRI investigations were approved by the regional biomedical research ethics committee (CPP Ile de France 7), and each participant gave written informed consent after receiving full information on the procedures.

## ***Participants***

In this study, we used PET images acquired with [<sup>11</sup>C]PE2I in healthy and psychiatric samples, on which previous PET studies investigating DAT were based (Artiges *et al*, 2017; Karila *et al*, 2016; Leroy *et al*, 2012). From this database, twenty-seven participants were selected based on the combined presence of PET images and fMRI data acquired with the MID task, that passed quality control (Figure S1). Our sample included six healthy controls (HC); ten cocaine-dependent patients that were abstinent for at least three days (COC); six patients with schizophrenia (SCZ) and five depressive patients (DEP). SCZ and DEP met criteria for a diagnosis of schizophrenia or major depressive disorder according to the DSM-IV-TR and were recruited by senior psychiatrists from psychiatric departments of Central and South Paris area. COC met DSM-IV criteria for cocaine dependence and were recruited in the Cocaine Reference Center within Paul Brousse University Hospital, Villejuif (France). In this sample, SCZ were administered atypical antipsychotics in monotherapy, DEP were treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) monotherapy (sertraline excluded), and COC were untreated. Urinary toxicology screening tests were carried out using benzoylecgonine (BE) dosage to ensure cocaine abstinence in COC patients. HC were recruited from the community through billboards in Paris area.

Exclusion criteria were: age over 60, any substance related Axis I disorder in the past six months (except tobacco dependence for all participants and cocaine dependence for COC subgroup), treatment susceptible to interfere directly with DAT, electroconvulsive therapy treatment in the past six months, history of epileptic seizures, other psychiatric and/or neurological disorders or substantial brain damage, and contraindication to magnetic fields according to established safety criteria. Given the known action of psychoactive drugs on the DA system, semi-quantitative urinary multi-screens for the detection of cocaine, amphetamine, methamphetamine, cannabis, methadone, opiates, ecstasy, barbiturates, benzodiazepines, and tricyclic antidepressants (BMD: Biomedical Diagnostics®) were performed prior to each imaging session in order to rule out multiple drug users.

## ***Task description***

During fMRI scanning, all participants completed the modified Monetary Incentive Delay task (MID-task) reward paradigm (Figure 1), in which the main difference to the original version is the omission of loss trials (Knutson *et al*, 2000; Nees *et al*, 2012).

### ***MRI acquisition***

Structural and functional MRI were acquired using a 1.5 Tesla whole-body system (Signa, General Electric, Milwaukee, Wisconsin). T1-weighted structural MRI scan was carried out with the following parameters: 3D Fourier-transform spoiled-gradient-recalled acquisition with TR=12.5 ms, TE=2.2 ms, 124 contiguous slices, 256x256 view matrix, voxel size=0.9375x0.9375x1.3 mm.

For functional MRI, sixty-six randomized trials were presented and 290 volumes were acquired for a total duration of 11 minutes (Figure 1). Stimuli were presented through mirror glasses and an active matrix video projector. We acquired 36 slices in ascending order using a gradient-echo T2\*-weighted sequence and the following image parameters: TR=2,400 ms, TE=30 ms and an inplane matrix size of 64x64 pixels. Voxels size was 3.75x3.75x3 mm.

### ***fMRI processing***

The fMRI data were processed using Statistical Parametric Mapping (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, London, UK). Images were corrected for slice timing, spatially realigned, warped onto the MNI space and smoothed using a 10 mm FWHM Gaussian filter. First-level analysis of blood oxygen level-dependent (BOLD) signal change was performed by modeling anticipation and feedback as explanatory variables within a general linear model for each subject. We defined reward magnitudes of large, small and no win as subject-specific variables of interest, and movement regressors were added to the design matrix. In order to focus on neural response during reward anticipation, we used the “anticipation of large win versus small win” contrast in second-level analyses.

### ***PET acquisition and processing***

PET imaging was performed on a Siemens ECAT HRRT 3D-PET scanner (CPS innovations Services, Knoxville, TN, USA) using [<sup>11</sup>C]PE2I tracer, a potent DAT radioligand that binds with high affinity (K<sub>i</sub>: 17 nM in vitro), specificity and selectivity to central DAT (Halldin *et al*, 2003). The radiotracer was prepared using a TRACERlab FX-C Pro synthesizer (Gems, Velisy, France). The PET acquisition started with the bolus injection of 300 MBq of [<sup>11</sup>C]PE2I and lasted 60 min (acquisition of 20 sequential frames from 1 to 5 min). Images were reconstructed using the ordinary Poisson-ordered subset expectation maximization (OP-OSEM) algorithm with Point Spread Function (PSF) modeling. The voxel size was 1.2×1.2×1.2 mm. The injected radioactivity was 293.71±55.31 MBq and the specific radioactivity was 32.13±17.10 GBq/μmol.

Head motion corrections were carried out post-reconstruction using frame by frame co-registration of the PET dynamic series with a reference frame presenting a high [<sup>11</sup>C]PE2I uptake and a mutual information method within the BrainVISA/ Anatomist software (<http://brainvisa.info>). Thereafter, brain regions were determined by T1-MRI automatic parcellation and applied on dynamic co-registered PET images using the PNEURO tool of PMOD imaging software (Version 3.4, PMOD Technologies Ltd, Zürich, Switzerland), in order to process parametric binding potential images. Time–activity curves obtained from bilateral dorsal caudate and putamen nuclei as high specific binding and crus1 sub-region of the cerebellum as a reference tissue that display non-specific binding were exported to PMOD’s pixel-wise tool. Parametric maps of the regional [<sup>11</sup>C]PE2I non-displaceable binding potential (BP<sub>ND</sub>) were generated using Gunn’s basis function method (Gunn *et al*, 1997), which is closely related to the simplified reference tissue model (SRTM) (Lammertsma and Hume, 1996). The suitability of specific [<sup>11</sup>C]PE2I binding quantification using a compartmental approach and the cerebellum as reference region has been confirmed by previous works (Seki *et al*, 2010). Spatial normalization was applied on the BP<sub>ND</sub> maps using SPM8 with a ligand-specific [<sup>11</sup>C]PE2I template generated according to an MRI-aided procedure. The normalized BP<sub>ND</sub> maps were smoothed using a 10-mm FWHM Gaussian filter. The voxel size was 2×2×2 mm.

### ***PET statistical analysis***

As previously described (Artiges *et al*, 2017; Karila *et al*, 2016), we used a mask for the PET statistical analysis, in order to include only main DA regions. It included basal ganglia, insula, amygdala, thalamus, midbrain, anterior cingulate gyrus, inferior frontal cortex and temporal cortex (hippocampus, parahippocampal gyrus, superior temporal gyrus).

To enable PET-fMRI correlations, we performed BP<sub>ND</sub> values extraction from a one-sample t-test of PET images, using the MarsBaR toolbox implemented in SPM. Thus, individual averaged raw BP<sub>ND</sub> values were extracted within specific anatomical regions of interest (ROIs) of the DA system. The ROIs included midbrain (substantia nigra (SN) and ventral tegmental area (VTA)), NAcc and dorsal striatum (dorsal caudate and dorsal putamen nuclei). As the spatial resolution of PET images does not allow the distinction between SN and VTA, we used one midbrain ROI encompassing the two structures.

### ***PET-fMRI correlation***

In order to examine the relationships between DAT availability and the reward system neural response, we performed a PET-fMRI multimodal analysis. Mean BP<sub>ND</sub> values extracted from each previously defined ROI were included as covariate of interest in voxel-based correlation analyses

over the fMRI contrast maps of reward anticipation “large win versus small win”. For each regional mean  $BP_{ND}$ , we performed a multiple regression analysis in SPM12. Age, clinical status and tobacco use were included as confounding covariates, due to their potential effects on both DAT levels and functional activations. For these multimodal correlation analyses, height threshold was set at  $p < 0.05$  Family Wise Error (FWE) corrected and cluster significance (extent threshold) was set at 10 voxels.

Multimodal correlation statistics were conducted within the mask of PET analysis, which includes mainly dopaminergic brain regions (Karila *et al*, 2016). This mask allowed the exclusion of premotor cortex activations occurring during reward anticipation periods preceding the motor response. As a control, we have tested the correlation between premotor cortex activations and DAT availability in the defined ROIs and no association was found (data not shown).

### ***Secondary exploratory analyses***

In order to further explore the results obtained from the PET-fMRI correlation, we ran a general linear model in a post-hoc analysis using extracted  $BP_{ND}$  and activations raw data with JMP12 software (JMP, SAS Institute). Functional activation values were extracted from significant activated clusters of the fMRI contrast map “anticipation of large win versus small win” using the MarsBaR toolbox in SPM. We included reward anticipation activations as independent variable and regional  $BP_{ND}$  values, age, tobacco use and clinical subgroups as dependent variables of the model. We tested for the main effects of each dependent variable and for the subgroup\* $BP_{ND}$  interaction. Thereafter, we assessed the PET-fMRI correlation within each clinical subgroup separately in exploratory analyses, using a similar statistical model.

## **Results**

### ***Participants’ characteristics***

Subgroups of participants did not differ by age (Mean=36.52 8.00,  $Khi^2=1.80$ ,  $p=0.61$ ), Body Mass Index (BMI) (Mean=25.86 4.06,  $Khi^2=4.67$ ,  $p=0.20$ ) and daily tobacco consumption (Mean=13.57 11.12,  $Khi^2=3.05$ ,  $p=0.38$ ), as revealed by Kruskal-Wallis rank tests performed across the four clinical categories.

### ***Behavioral results***

During the MID task, the participants displayed high rates of correct responses, on an average of 86.50% mean success. ANOVA and post-hoc analyses of hit and miss rates under the three

conditions (large, small and no win) revealed a significant effect of incentive conditions ( $F=7.69$ ,  $p=0.0009$ ), with lower performance in unrewarded trials compared to rewarded trials (large win versus no win:  $p=0.0008$ , small win versus no win:  $p=0.015$ ).

### ***fMRI results***

The reward anticipation contrast map “large win *versus* small win” revealed specific activations in ventral parts of caudate and putamen nuclei, insula, anterior and mid cingulate cortices, inferior frontal cortex, premotor cortex and supplementary motor area (Table S1), as initially described by Knutson and colleagues with the original MID task in healthy subjects (Knutson *et al*, 2001a; Knutson *et al*, 2001b; Knutson *et al*, 2000).

### ***PET results***

In the whole group, significant binding of [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I was detected within the striatum (caudate and putamen), pallidum, insula, thalamus, hippocampus and midbrain, as determined with the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates, from the local maxima of each region of the cluster (Figure S2, Table S2).

### ***PET-fMRI correlation***

Across all participants, DAT availability in the midbrain correlated positively with anticipatory reward neural response in bilateral NAcc ([MNI coordinates  $x,y,z$ ] : [-8, 16, -10],  $t=8.61$ ,  $p_{\text{FWE}}=0.0002$ ; [8,16,-12],  $t=6.02$ ,  $p_{\text{FWE}}=0.015$ ) and in the left inferior/orbital prefrontal cortex ([-24, 26, -8],  $t=5.92$ ,  $p_{\text{FWE}}=0.018$ ); figure 2. There was no significant correlation between  $\text{BP}_{\text{ND}}$  values in the dorsal striatum and reward-related activations.

### ***Secondary exploratory analyses***

A secondary analysis conducted on extracted fMRI contrast estimates confirmed that  $\text{BP}_{\text{ND}}$  values in the midbrain exert a significant influence on reward-related functional neural response in the ventral striatum cluster (likelihood ratio=14.99,  $p<0.0001$ ). Similarly, we found significant effects of age (positive effect, likelihood ratio=25.79,  $p<0.0001$ ), daily tobacco consumption (negative effect, likelihood ratio=9.98,  $p=0.0016$ ) and subgroups (likelihood ratio=29.93,  $p<0.0001$ ) on fMRI contrast estimates, indicating a significant influence of these factors on NAcc reward-related neural response. Otherwise, there was no interaction between “subgroup” and “midbrain  $\text{BP}_{\text{ND}}$ ” factors (likelihood ratio=5.51,  $p=0.1379$ ), suggesting that the correlation between midbrain  $\text{BP}_{\text{ND}}$  values and the neural response to reward anticipation in the NAcc did not differ according to the clinical condition of the participants. When testing this correlation within each subgroup

separately for exploratory analyses, we replicated our main result showing the influence of  $BP_{ND}$  values on fMRI contrast estimates (Figure 3) in HC (likelihood ratio=12.11,  $p=0.0005$ ), COC (likelihood ratio=11.40,  $p=0.0007$ ), SCZ (likelihood ratio=23.23,  $p<0.0001$ ) and DEP (likelihood ratio=6.20,  $p=0.0128$ ), despite the small sample sizes.

## Discussion

This is the first direct evidence of a relationship between DAT availability in the midbrain and BOLD activity within the NAcc and the left inferior/orbital prefrontal cortex during reward anticipation in healthy controls and psychiatric patients.

This finding is in line with previous multimodal PET-fMRI studies that established a link between reward function and DA release in healthy humans. Using PET with [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride or [ $^{18}\text{F}$ ]fallypride, and fMRI of reward anticipation, correlations between DA release in the NAcc and both midbrain and NAcc activations have been described (Buckholtz *et al*, 2010; Schott *et al*, 2008; Weiland *et al*, 2016). Consistently with Schott and colleagues' report of a relationship between DA binding on D2 receptors in the NAcc and functional activations in the midbrain (Schott *et al*, 2008), we report a correlation linking the DAT in the midbrain to the NAcc neural response, which associates the two main anatomically interconnected regions of the mesolimbic system. Moreover, the correlation between DAT availability in the midbrain and anticipatory reward response also included the left inferior/orbital prefrontal cortex that receives *a large amount* of midbrain DA outputs from the mesocorticolimbic pathway, together with the NAcc and the anterior cingulate cortex (Haber and Behrens, 2014). In the other way, this region provides a large part of the cortical afferent projection to the NAcc (Haber and Behrens, 2014). These interconnections between the inferior/orbital prefrontal cortex, the NAcc and the midbrain are essential to the function of the reward system and underlie the consistency of our results. Surprisingly, the local correlation between DA and reward-related activations within the NAcc reported in the previous studies was not replicated in our sample. This could be explained by the difference between the DA markers used, since our study explored DAT availability and previous works assessed DA receptors availability or DA release. However, when taking a more lenient extent threshold, we found a local positive correlation between DAT availability and anticipatory reward response within the left NAcc,  $([-8, 18, -10], t=6.17, p_{FWE}=0.011)$ . As the DAT represents a useful marker of the DA system integrity and function (McHugh *et al*, 2015), and the NAcc is one of the main targets of DA neurons located in the midbrain, the correlations we found between

DAT availability in the midbrain or in the NAcc and functional activity within the NAcc adds evidence for a modulatory role of DA in reward anticipation (Ikemoto, 2007).

Additionally, there is also indirect evidence of a relationship between DAT and reward processing, which emerged from studies that explored the links between dopaminergic gene variants and NAcc reward responsivity in healthy volunteers (Camara *et al*, 2010; Dreher *et al*, 2009; Greer *et al*, 2016), supporting the relevance of assessing DAT in a context of reward processing.

Since the relationship between DA and reward is well established in animals (Carelli *et al*, 2004; Schultz, 1997), we hypothesized that the DA function and the reward system neural activity remain strongly associated in humans with psychiatric disorders where dysfunctions of both systems were reported (Chau *et al*, 2004; Davis *et al*, 1991; Fusar-Poli *et al*, 2013; Hommer *et al*, 2011), so that abnormal DA function should be associated to abnormal reward processing. Consistently with this hypothesis, we found no interaction between clinical subgroup and midbrain BP<sub>ND</sub> on NAcc reward-related activations, suggesting that the relationship between DA function and reward anticipation does not differ according to the clinical subgroups. Remarkably, the DAT availability and reward anticipation measures vary similarly across the participants, so that the clinical subgroups with the lowest DAT levels display the lowest functional activations. Although observed in small samples of participants with various conditions, this original finding further supports the interest of a dimensional approach of the DA regulation as a modulator of the reward system. In addition,

By merging different psychiatric patients and healthy controls, we obtained a large variability in PET and fMRI measures that can be described as a continuum through the clinical subgroups. In the context of the RDoC project, it has been proposed that a dimensional approach can be used across clinical categories to identify the pathophysiology of core dysfunctions found in mental illnesses (Insel *et al*, 2010). In the present study, despite the heterogeneity of psychiatric disorders examined, the relationship between DA and reward is conserved regardless of the condition of the participants. Besides, we replicated our main result in healthy controls and each patient subgroup separately. Although the interpretation of this exploratory analysis is limited by the number of participants in each subgroup, the results suggest that dopaminergic dysfunction is a common mechanism underlying the alterations of reward processing observed in patients with schizophrenia, depression or addiction. Most importantly, these data demonstrate the relevance of studying the physiopathology of psychiatric disorders in a dimensional perspective.

Some limitations should be highlighted. First, although the cohort size is in line with previous studies that combined PET and fMRI imaging (Schott *et al*, 2008; Weiland *et al*, 2014; Weiland *et al*, 2016), the small subgroup sizes do not enable robust intergroup comparisons and imply that subgroup results should be considered with caution. Second, as the effects of medication and groups cannot be disentangled in the statistical analyses, their putative impact need to be addressed in future studies. SCZ were treated with atypical antipsychotics that were shown to have no effect on the DAT (Artiges *et al*, 2017a; Kim, 2004; Lavalaye *et al*, 2000b) or on activation patterns to monetary reward in ventral striatum (Juckel *et al*, 2006; Nielsen *et al*, 2012; Walter *et al*, 2009). DEP were treated with SSRI. Although SSRIs do not bind tightly to DAT (Zhou *et al*, 2009), they were shown to induce an up-regulation of the DAT protein (Chen and Lawrence, 2003; Kugaya *et al*, 2003; Rominger *et al*, 2015). Thus, it cannot be excluded that SSRI treatment may have slightly influenced DAT quantification in depressed patients. Regarding reward processing, whether SSRI treatment influences functional activity during reward tasks in patients with depression remains unclear. In healthy controls, SSRI treatment was shown to reduce the responsiveness to reward in fMRI (Graf *et al*, 2016; Macoveanu *et al*, 2014). However, Stoy and colleagues evidenced a hyporeactivity to reward in unmedicated depressed patients, which is normalized after successful SSRI treatment (Stoy *et al*, 2012). Another limitation arises from the differences between the behavioral and clinical features assessed in the studies that form our database, thus precluding dimensional correlations between imaging data and psycho-behavioral measures.

The combined use of PET and fMRI allows the assessment of DA and reward neural networks from molecular to functional levels. The present results demonstrate for the first time that DAT availability in the midbrain, which contains the cell bodies of dopaminergic neurons, correlates with BOLD activity during reward anticipation in the NAcc, the main DA target within the mesolimbic pathway. This relationship between DA and reward systems transcends diagnostic categories in psychiatric patients, which highlights the interest of studying such systems in patients with a dimensional approach. The use of multimodal and multiscale assessments in a dimensional perspective could give an overall view of molecular, structural and functional alterations that underlie the pathophysiology of psychiatric disorders in future research and could lead to the development of new treatment strategies thereafter.

## **Funding and disclosure**

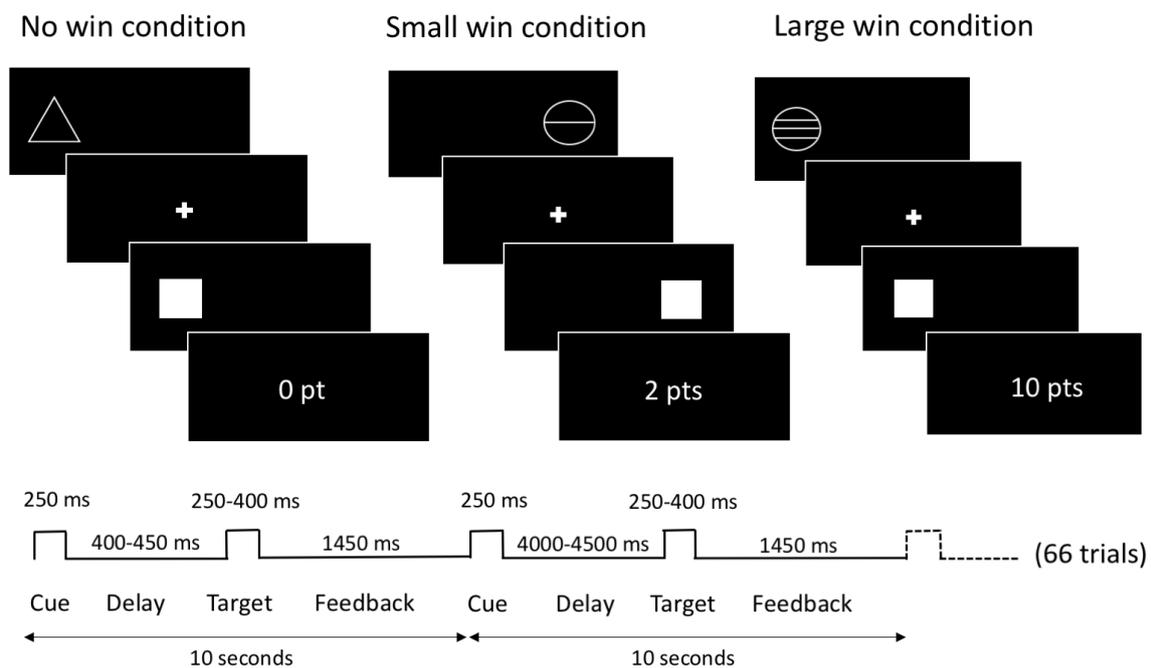
Imaging acquisitions and support to ALS, MP, AP, AM were funded by grants from the National Agency for Research (ANR) (APV05143LSA); the National Institute of Health and Medical Research (INSERM); the Interministerial Mission in the Fight Against Drugs and Drug Addiction

(MILDT, Grant No. AO2004-37); the French Ministry of Health (PHRC 2007) and from MILDECA-INCa-INSERM (2006). MD is supported by the «Investissement d’Avenir» program of the French Ministry of Education and Research, through the Lidex-PIM project funded by the IDEX Paris-Saclay. ETT was supported by a join INSERM-APHP grant.

The authors declare no conflict of interest.

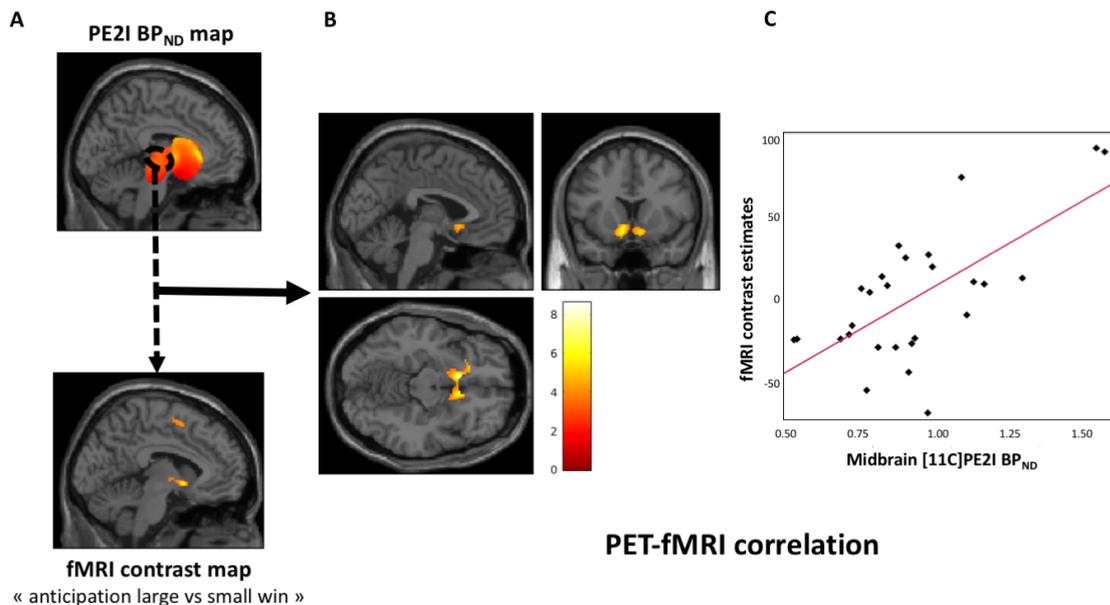
## Acknowledgements

The authors thank Christine Baron, Vincent Brulon, Stéphane LeHelleix, Stéphane Demphel, Claude Comtat, Frédéric Dollé, Philippe Gervais and Renaud Maroy from the Service Hospitalier Frédéric Joliot for their efficient technical support and <sup>11</sup>C radioligand preparation. They thank Marie Prat, Audrey Pepin and Audrey Mabondo for their help in PET processing and, Pr. Maria-Joao Santiago-Ribeiro and Dr. Renaud de Beaurepaire, for their involvement in the recruitment of participants.



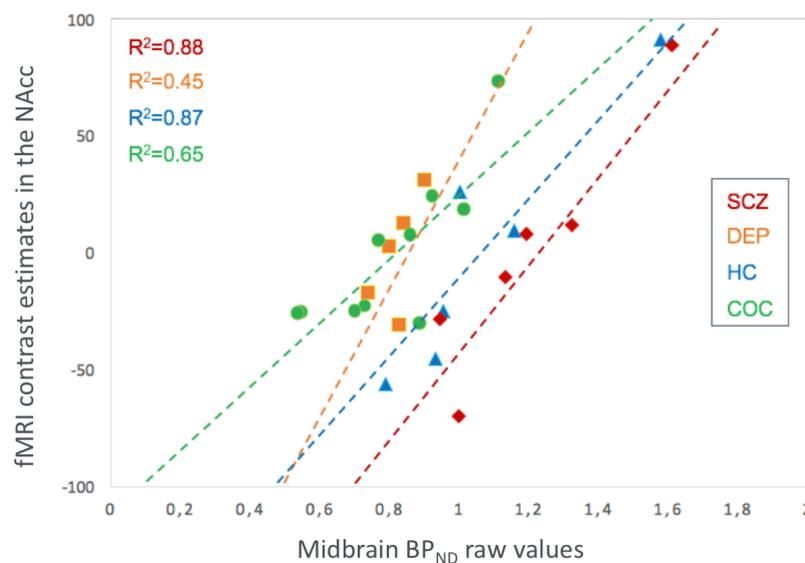
**Figure 1: modified Monetary Incentive Delay task**

Participants have to respond as quickly as possible with left or right index finger to hit a target (white square) that appears for a short time on the left or right side of the screen. When subjects hit the target in time on the appropriate side, they score points. A preceding clue provides information on the points to be won. A triangle indicates no points, a circle with one line, two points and a circle with three lines, ten points. For each condition (no win, small win and big win), 22 trials were presented in equal proportion for each target side. A short training period outside the scanner was carried out to ensure a full understanding of the task.



**Figure 2: Correlation between midbrain DAT availability and anticipatory reward activations**

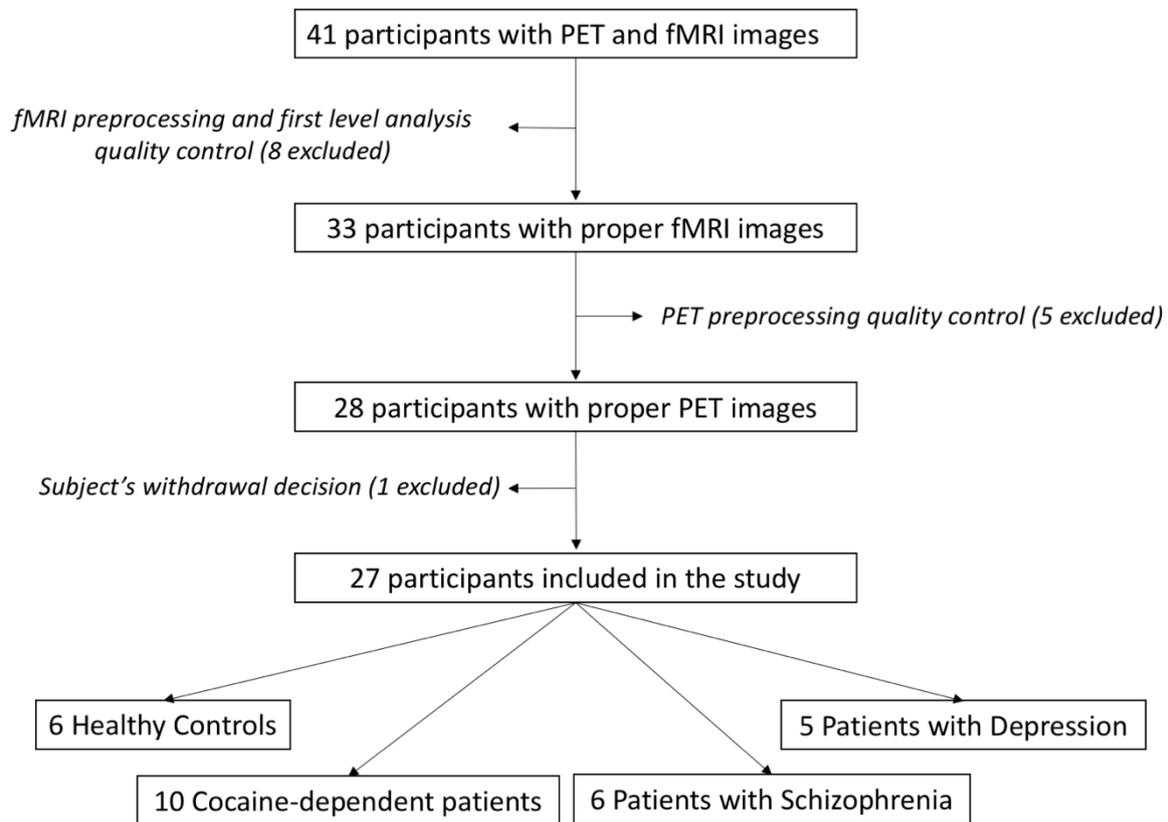
A) Slice views of [<sup>11</sup>C]PE2I non-displaceable binding potential (BP<sub>ND</sub>) maps with delineated midbrain region of interest where BP<sub>ND</sub> values were extracted (upper), and fMRI contrast map of reward anticipation “large win versus small win” (lower). B) Slice view of the correlated cluster (388 voxels mainly including Nucleus Accumbens) overlaid onto a MRI template. For presentation purpose, we used a significance threshold set at 0.001 uncorrected for voxel level and an extent threshold set at 0.05 Family Wise Error (FWE) corrected for multiple comparisons. C) Plot of Bivariate Fit in the Nucleus Accumbens peak voxel [MNI coordinates -8, 16, -10],  $p_{FWE}=0.0002$ .



**Figure 3: PET-fMRI correlation within each subgroup**

Correlation graph derived from general linear model analyses conducted within each subgroup and including functional MRI contrast “anticipation of large win versus small win” estimates in the Nucleus Accumbens as exploratory variable and midbrain [<sup>11</sup>C]PE2I non-displaceable binding potential (BP<sub>ND</sub>) as explanatory variable.

## Supplementary Material



**Figure S1. Participants' selection from the database and exclusion criteria.**

Quality control was based on the absence of artefacts on fMRI and PET images, and the presence of motor activations matching with motor responses in fMRI first level analysis. After completion of fMRI and PET sessions, one participant has requested that his imaging data not be used.

MID-task item	Scores	
	Mean $\pm$ SD	% of maximum
Total score <sup>1</sup>	228.37 $\pm$ 33.80	79.97
Total hit <sup>2</sup>	52.77 $\pm$ 8.80	86.50
Total missed <sup>2</sup>	13.22 $\pm$ 8.80	20.03
Total hit large win	19.07 $\pm$ 2.94	86.70
Total missed large win	2.93 $\pm$ 2.95	13.30
Total hit small win	18.81 $\pm$ 3.20	85.52
Total missed small win	3.18 $\pm$ 3.20	14.48
Total hit no win	14.88 $\pm$ 6.25	67.67
Total missed no win	7.11 $\pm$ 6.24	32.32

**Table S1: MID task behavioral data**

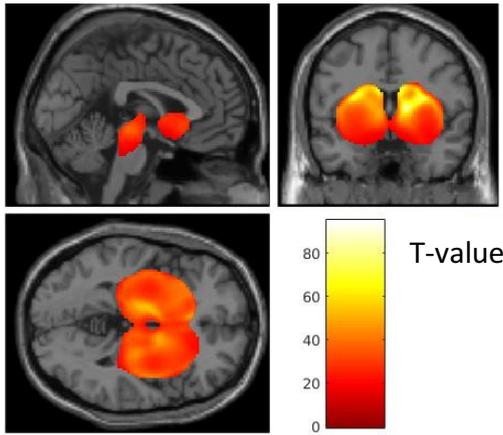
<sup>1</sup>Total score refers to the average number of points won during the task.

<sup>2</sup>Total hits and missed refer to the number of trials in each condition.

**Table S2: Whole brain analysis of neural activity during reward anticipation**

Region	Hemisphere	Cluster Size (voxels)	Peaks				
			t-value	<u>P<sub>uncorrected</sub></u>	MNI Coordinates		
					x	y	z
Supplementary Motor Area	Right		8.49	1.56 E-8*	8	2	60
Frontal Superior Cortex	Right	1049	8.14	3.09 E-8*	16	-6	60
<u>MidCingulum</u>	Right		4.86	4.20 E-5	2	30	36
Anterior Cingulum	Right		4.41	1.21 E-4	2	22	26
Insula	Right		7.54	1.05 E-7*	44	16	-4
Frontal Inferior/Orbital Cortex	Right	632	5.22	1.80 E-5	24	20	-18
Insula	Left		6.11	3.32 E-6	-40	8	-6
Caudate Head/NAcc	Left		6.06	2.56 E-6	-8	6	-4
Pallidum	Left	847	5.11	2.325 E-5	-16	-8	-6
Putamen (ventral)	Left		4.85	4.25 E-5	-28	0	-6

Whole brain analysis of “Large win versus small win” reward anticipation. Anatomical regions were determined from the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates, from the local maxima of each region of each cluster. Abbreviations: NAcc, Nucleus Accumbens. Height threshold set at  $p < 0.001$  uncorrected and extent threshold set at  $p < 0.05$  family wise-error (FWE) corrected (317 voxels). \*Height threshold  $p < 0.05$  FWE-corrected.



**Figure S2 DAT availability**

Statistical parametric map of  $BP_{ND}$  obtained from the one-sample  $t$  test including all participants ( $n=27$ ).

**Table S3: Whole brain analysis of [<sup>11</sup>C]PE2I non-displaceable Binding Potential ( $BP_{ND}$ )**

Region	Hemisphere	Cluster Size (voxels)	Peaks				
			t-value	$P_{FWE}$ corrected	MNI Coordinates		
					x	y	z
Caudate body	Right		100.28	0	12	4	26
Putamen	Right		98.44	0	16	-4	12
Insula	Right		87.37	0	30	-10	16
Putamen	Left		87.34	0	-26	-2	22
Caudate body	Left		80.59	0	-10	2	24
Thalamus	Left		75.29	0	-16	-18	12
Caudate Head	Left		72.23	0	-6	24	6
Insula	Left	21870	54.66	0	-42	-2	8
Pallidum	Right		43.93	0	22	-4	4
Midbrain (VTA)	Left		40.53	0	-2	-26	-8
Thalamus	Right		38.65	0	8	-20	2
Midbrain (VTA)	Right		37.36	0	2	-26	-10
Pallidum	Left		37.32	0	-18	-4	4
Caudate Head	Right		35.35	0	14	18	4

Anatomical regions were determined from the local maxima of each region. Redundant regional local maxima are not presented. Abbreviations: MNI, Montreal Neurological Institute; VTA, Ventral Tegmental Area. Height and extent thresholds set at  $p < 0.05$  family wise-error (FWE) corrected.

## References

- Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, *et al* (2009). Increase in thalamic binding of [(11)C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. *J Psychiatr Res* **43**(15): 1219-1223.
- Artiges E, Leroy C, Dubol M, Prat M, Pepin A, Mabondo A, *et al* (2017). Striatal and Extrastriatal Dopamine Transporter Availability in Schizophrenia and Its Clinical Correlates: A Voxel-Based and High-Resolution PET Study. *Schizophr Bull*.
- Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, Woodward ND, Benning SD, Li R, *et al* (2010). Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits. *Nat Neurosci* **13**(4): 419-421.
- Camara E, Kramer UM, Cunillera T, Marco-Pallares J, Cucurell D, Nager W, *et al* (2010). The effects of COMT (Val108/158Met) and DRD4 (SNP -521) dopamine genotypes on brain activations related to valence and magnitude of rewards. *Cereb Cortex* **20**(8): 1985-1996.
- Carelli RM, Wightman RM (2004). Functional microcircuitry in the accumbens underlying drug addiction: insights from real-time signaling during behavior. *Curr Opin Neurobiol* **14**(6): 763-768.
- Chau DT, Roth RM, Green AI (2004). The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep* **6**(5): 391-399.
- Chen F, Lawrence AJ (2003). The effects of antidepressant treatment on serotonergic and dopaminergic systems in Fawn-Hooded rats: a quantitative autoradiography study. *Brain Res* **976**(1): 22-29.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* **148**(11): 1474-1486.
- Delgado PL (2006). Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: New hope for the treatment of chronic pain. *Int J Psychiatry Clin Pract* **10 Suppl 2**: 16-21.
- Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF (2009). Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(2): 617-622.
- Dreher JC, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF (2008). Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**(39): 15106-15111.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A (2013). Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F]/[(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull* **39**(1): 33-42.
- Graf H, Metzger CD, Walter M, Abler B (2016). Serotonergic antidepressants decrease hedonic signals but leave learning signals in the nucleus accumbens unaffected. *Neuroreport* **27**(1): 18-22.
- Greer SM, Goldstein AN, Knutson B, Walker MP (2016). A Genetic Polymorphism of the Human Dopamine Transporter Determines the Impact of Sleep Deprivation on Brain Responses to Rewards and Punishments. *J Cogn Neurosci* **28**(6): 803-810.
- Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ (1997). Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* **6**(4): 279-287.
- Haber SN, Behrens TE (2014). The neural network underlying incentive-based learning: implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders. *Neuron* **83**(5): 1019-1039.
- Hagele C, Schlagenhauf F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, Bermpohl F, *et al* (2015). Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* **232**(2): 331-341.
- Halldin C, Erixon-Lindroth N, Pauli S, Chou YH, Okubo Y, Karlsson P, *et al* (2003). [(11)C]PE2I: a highly selective radioligand for PET examination of the dopamine transporter in monkey and human brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**(9): 1220-1230.

- Hirth N, Meinhardt MW, Noori HR, Salgado H, Torres-Ramirez O, Uhrig S, *et al* (2016). Convergent evidence from alcohol-dependent humans and rats for a hyperdopaminergic state in protracted abstinence. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**(11): 3024-3029.
- Hommer DW, Bjork JM, Gilman JM (2011). Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Ann N Y Acad Sci* **1216**: 50-61.
- Ikemoto S (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* **56**(1): 27-78.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinszen R, Pine DS, Quinn K, *et al* (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* **167**(7): 748-751.
- Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Filonov D, Wustenberg T, Villringer A, *et al* (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* **187**(2): 222-228.
- Kapur S (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **160**(1): 13-23.
- Karila L, Leroy C, Dubol M, Trichard C, Mabondo A, Marill C, *et al* (2016). Dopamine Transporter Correlates and Occupancy by Modafinil in Cocaine-Dependent Patients: A Controlled Study with High-Resolution PET and [C]-PE2I. *Neuropsychopharmacology*.
- Kim C-EL, M-H.; Lee, P-G.; Choe, W-S.; Pyo, S-J. (2004). Correlation between Psychopathology and Dopamine Transporter Density in Striatum before and after Taking Olanzapine Assessed with IPT-SPECT in First Episode Schizophrenia. *Korean Journal of Psychopharmacology* **15**(1): 8.
- Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001a). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* **21**(16): RC159.
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001b). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* **12**(17): 3683-3687.
- Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D (2000). FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage* **12**(1): 20-27.
- Kugaya A, Seneca NM, Snyder PJ, Williams SA, Malison RT, Baldwin RM, *et al* (2003). Changes in human in vivo serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology* **28**(2): 413-420.
- Lammertsma AA, Hume SP (1996). Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* **4**(3 Pt 1): 153-158.
- Lavalaye J, Knol RJ, de Bruin K, Reneman L, Janssen AG, Booij J (2000). [123I]FP-CIT binding in rat brain after acute and sub-chronic administration of dopaminergic medication. *Eur J Nucl Med* **27**(3): 346-349.
- Leroy C, Karila L, Martinot JL, Lukasiewicz M, Duchesnay E, Comtat C, *et al* (2012). Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: a high-resolution PET study. *Addict Biol* **17**(6): 981-990.
- Macoveanu J, Fisher PM, Haahr ME, Frokjaer VG, Knudsen GM, Siebner HR (2014). Effects of selective serotonin reuptake inhibition on neural activity related to risky decisions and monetary rewards in healthy males. *Neuroimage* **99**: 434-442.
- Malison RT, Best SE, Wallace EA, McCance E, Laruelle M, Zoghbi SS, *et al* (1995). Euphorogenic doses of cocaine reduce [123I]beta-CIT SPECT measures of dopamine transporter availability in human cocaine addicts. *Psychopharmacology (Berl)* **122**(4): 358-362.
- McHugh PC, Buckley DA (2015). The structure and function of the dopamine transporter and its role in CNS diseases. *Vitam Horm* **98**: 339-369.
- Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE (2001). The role of the brain reward system in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **25**(4): 781-823.

- Narendran R, Martinez D (2008). Cocaine abuse and sensitization of striatal dopamine transmission: a critical review of the preclinical and clinical imaging literature. *Synapse* **62**(11): 851-869.
- Nees F, Vollstadt-Klein S, Fauth-Buhler M, Steiner S, Mann K, Poustka L, *et al* (2012). A target sample of adolescents and reward processing: same neural and behavioral correlates engaged in common paradigms? *Exp Brain Res* **223**(3): 429-439.
- Nielsen MO, Rostrup E, Wulff S, Bak N, Broberg BV, Lublin H, *et al* (2012). Improvement of brain reward abnormalities by antipsychotic monotherapy in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **69**(12): 1195-1204.
- Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, Kataki M, Bertolino A, Malhotra AK, *et al* (2011). Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* **36**(8): 1644-1655.
- Rominger A, Cumming P, Brendel M, Xiong G, Zach C, Karch S, *et al* (2015). Altered serotonin and dopamine transporter availabilities in brain of depressed patients upon treatment with escitalopram: A [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT study. *Eur Neuropsychopharmacol* **25**(6): 873-881.
- Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, Elmenhorst D, Lang M, Winz OH, *et al* (2008). Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci* **28**(52): 14311-14319.
- Schultz W (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* **7**(2): 191-197.
- Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, *et al* (2010). Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using [<sup>11</sup>C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models. *Ann Nucl Med* **24**(4): 249-260.
- Sjoholm H, Bratlid T, Sundsfjord J (2004). 123I-beta-CIT SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **173**(1-2): 27-31.
- Stoy M, Schlagenhauf F, Sterzer P, Bermanpohl F, Hagele C, Suchotzki K, *et al* (2012). Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J Psychopharmacol* **26**(5): 677-688.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* **47 Suppl 1**: 3-13.
- Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, *et al* (1997). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* **386**(6627): 827-830.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F (2011). Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**(37): 15037-15042.
- Walter H, Kammerer H, Frasch K, Spitzer M, Abler B (2009). Altered reward functions in patients on atypical antipsychotic medication in line with the revised dopamine hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **206**(1): 121-132.
- Weiland BJ, Heitzeg MM, Zald D, Cummiford C, Love T, Zucker RA, *et al* (2014). Relationship between impulsivity, prefrontal anticipatory activation, and striatal dopamine release during rewarded task performance. *Psychiatry Res* **223**(3): 244-252.
- Weiland BJ, Zucker RA, Zubieta JK, Heitzeg MM (2016). Striatal dopaminergic reward response relates to age of first drunkenness and feedback response in at-risk youth. *Addict Biol*.
- Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA (2015). Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* **28**(1): 7-12.
- Zhou Z, Zhen J, Karpowich NK, Law CJ, Reith ME, Wang DN (2009). Antidepressant specificity of serotonin transporter suggested by three LeuT-SSRI structures. *Nat Struct Mol Biol* **16**(6): 652-657.

## Annexe 10 : Article CAIMAN

# Dopamine Transporter Correlates and Occupancy by Modafinil in Cocaine-Dependent Patients: A Controlled Study With High-Resolution PET and [11C]-PE2I

Laurent Karila<sup>1,2</sup>, Claire Leroy<sup>1,3,4</sup>, Manon Dubol<sup>1</sup>, Christian Trichard<sup>1,5</sup>, Audrey Mabondo<sup>1</sup>, Catherine Marill<sup>2</sup>, Albertine Dubois<sup>6</sup>, Nadège Bordas<sup>1</sup>, Jean-Luc Martinot<sup>1,\*</sup>, Michel Reynaud<sup>2,\*</sup> and Eric Artiges<sup>1,5,\*</sup>

<sup>1</sup>INSERM U.1000 Research Unit ‘Neuroimaging and Psychiatry’, Paris Sud University, Paris Descartes University, Paris, Orsay, France;

<sup>2</sup>AP-HP, Addiction Research and Treatment Center, Paul Brousse Hospital, Villejuif, France;

<sup>3</sup>CEA, DSV, I2BM, Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay, France; <sup>4</sup>Laboratoire Imagerie Moléculaire In Vivo (IMIV), CEA, Inserm, Paris Sud University, CNRS, Université Paris Saclay, CEA-SHFJ, Orsay, France;

<sup>5</sup>Psychiatry Department, Orsay Hospital, Orsay, France;

<sup>6</sup>Laboratoire Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie, UMR 8165 CNRS-Université Paris 7-Université Paris 11, Orsay, France.

\* These authors contributed equally to this work.

### Address for correspondence or reprint requests:

Laurent Karila, MD, PhD, Addiction Research and Treatment Centre, Paul Brousse Hospital, 12 avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, FRANCE.

E-mail : [laurent.karila@aphp.fr](mailto:laurent.karila@aphp.fr)

Tel : +33 1 45 59 65 13

## **Abstract**

Modafinil is a candidate compound for the treatment of cocaine addiction that binds to the dopamine transporter (DAT) in healthy humans, as observed by positron emission tomography (PET). This mechanism, analogous to that of cocaine, might mediate a putative therapeutic effect of modafinil on cocaine dependence, though the binding of modafinil to DAT has never been assessed in cocaine-dependent patients. We aimed at quantifying the DAT availability during a controlled treatment by modafinil, and its clinical and psychometric correlates in cocaine-dependent patients at the onset of abstinence initiation. Twenty-nine cocaine-dependent male patients were enrolled in a 3-month trial for cocaine abstinence. Modafinil was used in a randomized double-blind placebo-controlled design and depressive symptoms, working memory, and decision-making. Cocaine abstinence was further assessed during a 10-week outpatient follow-up period. Baseline [11C]-PE2I-binding potential covaried with risk taking and craving index in striatal and extrastriatal regions. A 65.6% decrease of binding potential was detected in patients receiving modafinil for 2 weeks, whereas placebo induced no significant change. During hospitalization, an equivalent improvement in clinical outcomes was observed in both treatment groups, and during the outpatient follow-up there were more therapeutic failures in the modafinil-treated group. Therefore, these results do not support the usefulness of modafinil to treat cocaine addiction.

## **Introduction**

Cocaine dependence is a significant worldwide public health issue with somatic, psychiatric, cognitive, socio-economic, and legal complications (Karila et al, 2011a). As almost all psychoactive drugs causing addiction in humans, cocaine activates the dopaminergic meso-cortico-limbic pathways (Feltenstein and See, 2008). Cocaine acts as a reuptake inhibitor for the monoamine neurotransmitters and its particular action on the dopamine transporter (DAT), known to regulate dopamine transmission, is usually considered as critical for its psychoactive effects and the establishment of an addiction (Volkow et al, 2006).

Furthermore, chronic use of cocaine is known to have a major effect on DAT density in dependent patients. Indeed, the majority of postmortem and imaging studies reported increases of DAT levels in cocaine users suggesting an adaptive change of DAT density, although some others reported decreases or no change (Narendran and Martinez, 2008). In the absence of

cocaine, DAT augmentation could produce a relative dopamine deficiency and contribute to cocaine-seeking behavior and relapse (Volkow et al, 2004).

Currently, no specific pharmacotherapy has established its efficacy in treating cocaine dependence and the development of new medications continues to be a research priority. Among several promising pharmacological approaches, modafinil emerges as a reasonable candidate (Karila et al, 2011a). Modafinil is a non-amphetamine stimulant, approved for the treatment of sleep disorders such as narcolepsy. In recent years, modafinil has shown potential in the treatment of cocaine dependence (Mariani and Levin, 2012) both in laboratory self-administration and double-blind, placebo-controlled clinical studies (Dackis et al, 2005; Hart et al, 2008), although positive results may be limited to sub-populations of cocaine-dependent patients (Anderson et al, 2009; Dackis et al, 2012). The neurobiological mechanism of modafinil is complex as it produces appreciable effects on noradrenergic, GABAergic, and glutamatergic neurotransmissions (Ferraro et al, 1998; Madras et al, 2006; Volkow et al, 2009). Modafinil has also a low micromolar affinity for the DAT (Mereu et al, 2013) as compared with the nanomolar affinity of cocaine. Recently, positron emission tomography (PET) studies with modafinil reported a significant DAT blockade and increased extracellular dopamine levels in humans and non-human primates (Madras et al, 2006; Volkow et al, 2009; Andersen et al, 2010; Kim, 2012). At effective doses in narcolepsy, the level of DAT blockade in humans is around 50% in the dorsal striatum and slightly less in the nucleus accumbens (Volkow et al, 2009; Kim, 2012). Taken together, these data suggest that the potential therapeutic effect of modafinil in cocaine dependence could be mediated by its action on the DAT. However, this remains to be determined in cocaine users, as well as the link between the DAT blockade and the therapeutic effects of modafinil.

In this study, we used high-resolution PET imaging and specific DAT radioligand, [<sup>11</sup>C]-N-(3-iodopro-2E-enyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4'-methylphenyl) nortropine ([<sup>11</sup>C]-PE2I), to investigate cerebral DAT availability in cocaine-dependent inpatients. Participants were examined twice, before and after 2 weeks of treatment, within the framework of a 3-month longitudinal randomized modafinil (400 mg/day) vs placebo-controlled study. The main aims of the study were, first, to evaluate the level of DAT occupancy induced by therapeutic dosage of modafinil in cocaine users, and second, to examine whether DAT availability was correlated with the clinical assessments of the patients (craving, depressive symptoms, or cognitive functions). Another aim of the study was to provide further data on modafinil efficacy in the treatment of cocaine dependence.

## **Materials and Methods**

### ***Study Design***

The present study is a 3-month randomized double-blind study using brain imaging and modafinil 400 mg/day vs placebo (Figure 1). Enrolled cocaine-dependent patients were hospitalized from day 0 to day 17. They were examined twice, before and after 2 weeks of treatment (on days 3 and 17). The participants went through magnetic resonance imaging (MRI)/PET imaging, neuropsychological tests, and clinical and biological assessments (craving and depression rating, blood tests, and urinary toxicology screening tests). From day 4 to day 90, modafinil 100 mg tablets or placebo tablets were orally administered in the morning as follows: four tablets for 26 days, then three tablets for 30 days, and finally two tablets for 31 days. A cocaine abstinence follow-up was carried out from day 17 to day 90 using urinary benzoylecgonine (BE) dosage. Urine samples were collected on days 29, 45, 59, 75, and 90 to assess abstinence after hospitalization. Thereafter the treatment was discontinued. Compliance with medication was measured by pill count using the treatment blisters. Each group was blind to modafinil or placebo until the end of the study. The study was registered as the Cocaine Addiction Imaging Medications and Neurotransmitters (CAIMAN) study, with ClinicalTrials.gov identifier NCT00701532.

### ***Participants***

The study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 7). Oral and written consent were obtained after complete description of the study. Participants were randomized by the Department of Clinical Research of Paris Sud University.

Twenty-nine cocaine-dependent male patients aged 26–52 years were recruited in the Cocaine Reference Center of Paul Brousse University Hospital, Villejuif (France) over a period of 2 months. All patients met DSM-IV criteria for cocaine dependence, had a positive urine toxicology screen for cocaine in the weeks prior to hospitalization, were seeking treatment, and were willing to give informed consent prior to participation. Exclusion criteria were: a known hypersensitivity to modafinil or modafinil contraindications, any substance-related Axis I disorder (except tobacco dependence), any treatment that interferes with the DAT or modafinil, and MRI contraindications.

### ***Clinical Assessments***

Depression was assessed using the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) and the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al, 1961). Craving was evaluated using a seven-point visual analog scale, the brief version of the Cocaine Craving Questionnaire (10-item CCQ brief) measuring the current craving (Karila et al, 2011b). Cognitive deficits were measured using two neuropsychological tests: Bechara’s Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al, 1994) assessing decision-making, and a visuospatial N-Back task assessing working memory (Carlson et al, 1998). These tests were carried out in session by a senior neuropsychologist.

### ***Pharmacological Treatments***

Modafinil (100 mg tablets) is chemically and pharmacologically distinct from other central nervous system stimulants and is approved for the treatment of sleep disorders. The pharmacokinetics of modafinil is linear, independent of the administered dose. Peak plasma concentrations are reached 2–3 h after its use. The elimination half-life of modafinil is 10–12 h. The pharmacodynamic activity does not seem to affect the autonomic nervous system and the cardiovascular system. The usual dosage for this treatment is 200–400 mg per day as a single dose in the morning. It has numerous side effects and some contraindications (FDA, 2007). The placebo tablets were identical to the modafinil ones. In case of withdrawal symptoms, hydroxyzine 25 mg were administered three times per day.

### ***Image Acquisition and Processing***

PET images were acquired on a Siemens ECAT HRRT 3D-PET scanner (CPS innovations Services, Knoxville, TN, USA). Previous studies using [<sup>11</sup>C]-PE2I and HRRT in healthy subjects reported good suitability and test/retest reproducibility, and better accuracy in quantifying DAT binding, as compared with conventional PET scanners (Hirvonen et al, 2008). [<sup>11</sup>C]-PE2I was prepared using a TRACERlab FX-C Pro synthesizer (Gems, Velisy, France). The acquisition started with the bolus injection of 300 MBq of [<sup>11</sup>C]-PE2I and lasted 60 min (20 sequential frames from 1 to 5 min were acquired). Images were reconstructed using the statistical algorithm ordinary Poisson-ordered subset expectation maximization. The voxel size was  $1.2 \times 1.2 \times 1.2 \text{ mm}^3$ . The injected radioactivity for [<sup>11</sup>C]-PE2I was  $306.3 \pm 56.0 \text{ MBq}$  in scan 1 (day 3) and  $319.46 \pm 38.35 \text{ MBq}$  in scan 2 (day 17). The specific radioactivity in the two scans was  $29.3 \pm 12.8$  and  $28.6 \pm 14.0 \text{ MBq}/\mu\text{mol}$ , respectively. There was no difference between the groups on days 3 and 17 in injected radioactivity ( $F(1,26) = 0.01$ ,  $P = 0.91$  and

F(1,21) = 1.33, P = 0.26, respectively) or in specific radioactivity (F(1,26) = 0.69, P = 0.41 and F(1,21) = 1.16, P = 0.29, respectively).

MRI was acquired on a 1.5-T Signa scanner (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA). A T1-weighted sequence was performed using the following MRI parameters: 3D Fourier-transform spoiled-gradient-recalled acquisition with TR = 12.5 ms, TE = 2.2 ms, 124 contiguous slices of 1.3 mm thickness, a field of view of 24 cm, and a 256 × 256 view matrix, with a voxel size of 0.9 × 0.9 × 1.3 mm<sup>3</sup>, 16 bits/pixel.

Motion corrections during PET acquisition were carried out using a home-made tool within the BrainVISA/ Anatomist software (<http://brainvisa.info>) consisting in frame by frame co-registration of the PET dynamic series using a mutual information method. Thereafter, in order to process parametric binding potential images, brain regions were determined by T1-MRI automatic parcellation and applied on dynamic co-registered PET images using the PMOD PNEURO tool, version 3.4 (PMOD, Zurich, Switzerland). Time–activity curves obtained from bilateral dorsal caudate and putamen nuclei as high specific binding and crus1 sub-region of the cerebellum as a reference tissue were exported to PMOD's pixel-wise tool. Parametric maps of the regional [<sup>11</sup>C]-PE2I non-displaceable binding potential (BP<sub>ND</sub>) were generated using Gunn's basis function method (Gunn et al, 1997), which is closely related to the simplified reference tissue model (Lammertsma and Hume, 1996). Previous studies have confirmed the suitability of specific [<sup>11</sup>C]-PE2I binding quantification using a compartmental approach with the cerebellum as reference region (Seki et al, 2010). Spatial normalization was applied on the BP<sub>ND</sub> maps using SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) with a ligand-specific [<sup>11</sup>C]-PE2I template generated according to an MRI-aided procedure (Meyer et al, 1999). The normalized BP<sub>ND</sub> maps were smoothed using a 10-mm FWHM Gaussian filter. The voxel size was 2 × 2 × 2 mm<sup>3</sup>.

### ***Statistical Analysis***

Among the 29 patients enrolled, two left the study on the first day of hospitalization and were excluded from the analysis. Twenty-seven patients were compared on enrolment on demographic and clinical characteristics using Student's t-test. In order to assess their course during hospitalization, we performed repeated-measures analyses of variance on clinical and neuropsychological data between day 3 and day 17. These analyses included time (day 3, day 17) as within-subject factor and group (modafinil, placebo) as between-subject factor.

During follow-up, samples containing BE at concentrations 300 ng/ml were considered positive for cocaine. Therapeutic failures were defined by dropouts or at least one cocaine-

positive urine sample, and abstinence was defined by negative urine samples. A chi-square test (Fisher's Exact test) was used to compare the treatment groups in terms of therapeutic failure and abstinence throughout the study for 27 participants. We used post-hoc t-tests on day 3 clinical data to ensure that the therapeutic failures and the abstinent patients were not clinically different at the beginning of the study. JMP 10 (JMP, SAS Institute, Cary, NC, 1989–2007) was used to perform these analyses.

PET images voxel-wise analyses were performed with SPM8. A one-sample t-test of  $BP_{ND}$  maps acquired on day 3 was performed to visualize the localization of DAT availability in the brain before treatment and was used to define a mask of analysis. Analyses were conducted within a brain mask defined as all voxels with a minimum value of PET signal, which was 50% superior to the maximum value of the crus1 area (cerebellar reference region). This mask included bilateral striatum, insula, pallidum, claustrum, amygdala, thalamus, midbrain, inferior frontal cortex (gyrus rectus, olfactory cortex and orbitofrontal cortex) and temporal cortex (hippocampus, parahippocampal gyrus).

We compared  $BP_{ND}$  maps using a repeated-measures analysis of variance (flexible factorial design in SPM8) with subjects and time as within-subject factors and group as between-subject factor. This analysis was conducted to examine the global group effect, the time effect and the group by time interaction for the patients who were present to the two imaging sessions ( $N = 22$ ). Post-hoc two-sample t-tests were used to specify the differences between treatment groups on day 3 and day 17 separately, with age as confounding covariate. Likewise, post-hoc paired t-tests were used to assess time effect between day 3 and day 17 within the two groups separately.

Correlation analyses were performed between  $BP_{ND}$  images and clinical or neuropsychological variables (craving and depression rates, working memory and decision-making scores, and urinary BE amounts) using multiple regression analyses, with age as confounding covariate. Analyses were conducted across all patients on day 3 ( $n = 27$ ) and the two groups on day 17 ( $n = 9$  and  $n = 13$  for the modafinil and placebo groups, respectively).

In order to compare the radiotracer binding in the treatment groups before and after treatment, averaged PET signal was extracted from the significant cluster of the interaction analysis using the MarsBaR toolbox implemented in SPM8 (Brett et al, 2002). We calculated the percentage of  $BP_{ND}$  difference ( $((BP_{ND(day3)} - BP_{ND(day17)})/BP_{ND(day3)}) \times 100$  between day 3 and day 17 using the averaged signals extracted by the MarsBaR toolbox. We compared the averaged  $BP_{ND}$  values between group and time conditions using t-tests.

## Results

### *Demographic and Clinical Results*

Table 1 summarizes demographic characteristics and clinical measures of the two groups on the day of enrolment (day 0). There were no significant differences for age, alcohol and tobacco use, cocaine addiction characteristics, or urinary BE amount between the treatment groups.

During hospitalization, three patients dropped out prior to the day-17 imaging session and two did not go through PET scan on day 17 owing to technical failure issues (dysfunctions in HRRT scanner and in [<sup>11</sup>C]-PE2I synthesis). These five patients were in the modafinil group. Therefore, the analyses on day 17 included 9 participants in the modafinil group and 13 participants in the placebo group.

Repeated-measures analyses of variance revealed a significant time effect in both groups, showing a decrease in urinary BE amount between day 3 and day 17 ( $P = 0.016$ ), craving scores ( $P = 0.026$ ), and depression rates (MADRS,  $P = 0.0003$  and BDI,  $P < 0.0001$ ) and an improvement of memory skills ( $P = 0.003$ ). The analysis also indicates a trend toward improved IGT scores ( $P = 0.049$ ) over the days of hospitalization (Figure 2, Supplementary Table S1). Regarding the patients' clinical course during hospitalization, no difference was found between the modafinil and the placebo groups.

After hospitalization, the modafinil group displayed more therapeutic failures than the placebo group, ie, more dropouts and cocaine-positive urine samples, (76.5%,  $n = 13$  vs 23.5%,  $n = 4$ ) and less abstinent patients (10%,  $n = 1$  vs 90%,  $n = 9$ ) ( $\chi^2$  Fisher's Exact test,  $df = 1$ ,  $P = 0.0013$ ). Indeed, over the 3-month period of the study, 13 of the 17 failures received modafinil while 9 of the 10 abstinent patients received placebo. The clinical course of each participant is described in Figure 1. The post-hoc comparison between therapeutic failures and abstinent patients revealed that their clinical data did not differ at the beginning of the study (data not shown).

Among all the participants, 8 were treated by serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors or selective serotonin reuptake inhibitors treatments, and 22 took hydroxyzine pills during the study. Hydroxyzine or antidepressant treatments were not related to therapeutic failure or abstinence (Fisher's Exact test,  $P = 1$  and  $P = 0.36$ , respectively).

### *Imaging Results*

Analysis of  $BP_{ND}$  revealed a significant interaction between time and group factors in a bilateral symmetric pattern (Table 2). The two-sample t-tests revealed no group effect on the  $BP_{ND}$  values on day 3 but a significant group effect on day 17, showing lower  $BP_{ND}$  values in

the modafinil group in comparison with the placebo group, after 2 weeks of treatment. These differences were located bilaterally in the striatum (caudate and putamen), insula, hippocampus, amygdala, globus pallidus, and midbrain (substantia nigra and ventral tegmental area) (Supplementary Table S2). The paired t-tests showed a significant time effect in the modafinil group, denoting a decrease of  $BP_{ND}$  values between day 3 and day 17 in amygdala, hippocampus, insula, striatum, and midbrain (Supplementary Table S3). There was no significant time effect in the placebo group.

The averaged PET signal quantification revealed a significant time effect for the modafinil-treated patients only (Figure 3). Indeed, the modafinil group showed a 65.6% mean decrease of  $BP_{ND}$  between day 3 and day 17. Detailed regional  $BP_{ND}$  values in the striatal and midbrain areas are shown in Supplementary Table S4.

A multiple regression analysis on the 27 patients on day 3 showed correlations between  $BP_{ND}$  and behavioral data.

IGT scores correlated negatively ( $P < 0.05$  FWE corrected) with  $BP_{ND}$  in the striatum, thalamus, insula, and globus pallidus (Supplementary Table S5). Craving scores correlated positively ( $P < 0.005$  uncorrected) with  $BP_{ND}$  in the striatum, gyrus rectus and olfactory cortex, globus pallidus, and insula, exclusively in the left hemisphere (Supplementary Table S6).

We did not find any correlation between  $BP_{ND}$  and depression rates, memory scores, or urinary BE amounts on day 3 nor any correlation between  $BP_{ND}$  and clinical data on day 17 (either for the placebo group or for the modafinil group).

## **Discussion**

The current investigation established the high level of DAT blockade induced by modafinil in cocaine-dependent patients enrolled in a double-blind controlled trial. Before treatment, we also detected correlations between DAT availability and both cocaine craving and performance to a risk-taking task. Despite its effect on the DAT, modafinil failed to show an actual advantage vs placebo during hospitalization. Furthermore, modafinil was associated with more therapeutic failures at follow-up.

### ***Neuroimaging and Correlates***

The regional distribution of the radiotracer binding was consistent with the localization of the DAT previously reported from human brain autoradiography and PET studies using [ $^{11}C$ ]-PE2I and [ $^{11}C$ ]-cocaine (Marcusson and Eriksson, 1988; Sekine et al, 2003; Tupala et al, 2006; Taber et al, 2012). Here the 400-mg daily dosage of modafinil inhibited the [ $^{11}C$ ]-PE2I radiotracer

binding on the DAT by about 65% in cocaine-dependent patients. This result is in line with studies in healthy subjects that reported 51–57% mean striatal DAT occupancy with 200–400 mg single doses of modafinil (Volkow et al, 2009; Kim et al, 2014). Differences in design, as the single or repeated administration or the 200–400 mg dosage of modafinil, might explain the slightly more elevated DAT blockade in the present study. In the placebo group, no significant difference of DAT availability was detected between day 3 and day 17, supporting that the abstinence period between the two PET scans was too short to observe any regulation of the DAT availability. This adds further evidence that the decreased [ $^{11}\text{C}$ ]-PE2I binding in the modafinil group basically reflects the DAT occupancy.

Decision-making impairments have been highlighted previously in drug abusers using neuropsychological tasks, such as the IGT (Grant et al, 2000). We detected a negative correlation between the IGT scores and the DAT availability on day 3 in regions of the reward system such as the striatum and the thalamus and in the insula. Hence, the higher the DAT availability in these regions, the lower the IGT score. Considering that IGT low scores reflect immediate reward-oriented strategies and risky choices, this adds to evidence of a relationship between decision-making dysfunction and dopamine activity in cocaine-dependent patients (Bechara and Damasio, 2002; Balconi et al, 2014). This is also in line with a recent study showing that risky decision-making can be modulated by dopaminergic drugs in healthy subjects (Norbury et al, 2013).

Such a relationship was also reported with the insula, a region involved in decision-making and cognitive control in cocaine-dependent patients (Naqvi and Bechara, 2009; Cisler et al, 2013). As the insula is mostly known to integrate interoceptive information into conscious feelings and decision-making processes, it has been hypothesized that interoceptive effects of drugs influence the reward system through processes involving dopamine within the insula (Ernst and Paulus, 2005; Naqvi and Bechara, 2009). Consistent with this hypothesis, our results support a relationship between dopamine, insula, and decision-making in cocaine-dependent patients.

Furthermore, the scores of craving correlated positively with [ $^{11}\text{C}$ ]-PE2I  $\text{BP}_{\text{ND}}$  on day 3 in the left striatum, ventromedial prefrontal cortex, and insula. Interestingly, although uncorrected this left prevailing laterality is consistent with previous studies showing an involvement of dopamine in cocaine craving, in the left dorsal striatum (Volkow et al, 2006; Wong et al, 2006). Neural activity within the insula has been shown to be related to craving (Koob and Le Moal, 2001; Li et al, 2010), and ventromedial parts of the prefrontal cortex are known to represent the subjective value of rewards and goals and drive goal-directed behavior (O'Doherty, 2011).

Thus our observations in cocaine-dependent patients abstinent for 3 days further highlight the role of the DAT in these regions in addiction.

### ***Clinical Outcomes***

At the end of hospitalization, the modafinil and placebo groups displayed an equivalent improvement of clinical and neuropsychological outcomes. No therapeutic advantage of modafinil 400 mg/day was detected during hospitalization on cocaine craving, withdrawal-induced depressive symptoms, and cognitive performances. The follow-up period even suggested a worsening effect of modafinil in achieving abstinence. Indeed, modafinil treatment was associated with more BE-positive urine samples and dropouts than the placebo. Additionally, the three patients who voluntarily dropped out during hospitalization (prior to day 17) all belonged to the modafinil group. Interestingly, clinical characteristics of the therapeutic failures and abstinent patients did not significantly differ in the beginning of the study (data not shown), further supporting the involvement of modafinil in this outcome.

This finding is quite surprising in the light of encouraging previous studies showing that modafinil promotes cocaine abstinence (Dackis et al, 2005; Kampman et al, 2015) and reduces cocaine craving and withdrawal (Karila et al, 2011a). Nevertheless, other studies have displayed more contrasting results, suggesting that beneficial effects of modafinil on cocaine abstinence could be limited to sub-populations of patients (Anderson et al, 2009; Dackis et al, 2012). To our knowledge, our study is the first to suggest a deleterious effect of modafinil in cocaine-dependent patients. The reasons of this observation are unclear. However, several characteristics of our study could be involved in this finding. First, the current study design was basically intended for PET imaging. Consequently, it enrolled a small sample, limiting the statistical power of our clinical results. Second, previously published controlled studies included only outpatients while in our study cocaine-dependent patients were hospitalized during the first 17 days. Thus it is likely that our patients were particularly motivated to achieve abstinence as they accepted both the imaging and hospitalization constraints. This certainly had a substantial effect on the high abstinence rate in the placebo group. Last, it cannot be excluded that the modafinil dosage of 400 mg/day we used was not optimal to achieve abstinence in some patients (Anderson et al, 2009).

### ***Limitations***

There are some limitations in this present work. First, although the small sample size was comparable to other brain imaging studies, clinical outcomes should be cautiously interpreted. It also precluded us from testing for different dosages of modafinil. Second, based on previous

studies, we decided to include only men without alcohol comorbidity (Anderson et al, 2009; Dackis et al, 2012). Thus, our results cannot be extended to all cocaine users. Third, there are some technical limitations regarding PET imaging. Although 60-min PET acquisition appears sufficient for extrastriatal DAT imaging, this short acquisition period might affect the quantification of DAT binding in high-density regions, such as the striatum (Hirvonen et al, 2008; Seki et al, 2010). However, owing to the longitudinal design of the study, this bias should not have significantly modified the direction of the findings. Moreover, we detected DAT availability in cortical–limbic regions such as hippocampus, insula, and orbital–frontal, where DAT protein was previously reported (Marcusson and Eriksson, 1988; Sekine et al, 2003; Tupala et al, 2006). As the fraction of specific binding in those regions (specific binding/total binding) is low (10–15%), small variations in non-specific binding may impact the BPND. Therefore, significant correlations with BPND values in corticolimbic areas should be considered with caution.

In conclusion, relationships between DAT availability and indices of craving or propensity to risk taking were detected for the first time in cocaine-dependent patients. We also confirm in these patients the high level of DAT occupancy induced by a daily dose of 400 mg/day of modafinil, similarly as previously reported in healthy subjects (Volkow et al, 2009; Kim et al, 2014). In our study, modafinil did not promote abstinence in cocaine addiction.

### **Funding and Disclosure**

The Cocaine Addiction Imaging Medications And Neuro-transmitters (CAIMAN) study was supported by grants from the French Ministry of Health (PHRC 2007) and from MILDECA—INCa—INSERM (2006). The authors declare no conflict of interest.

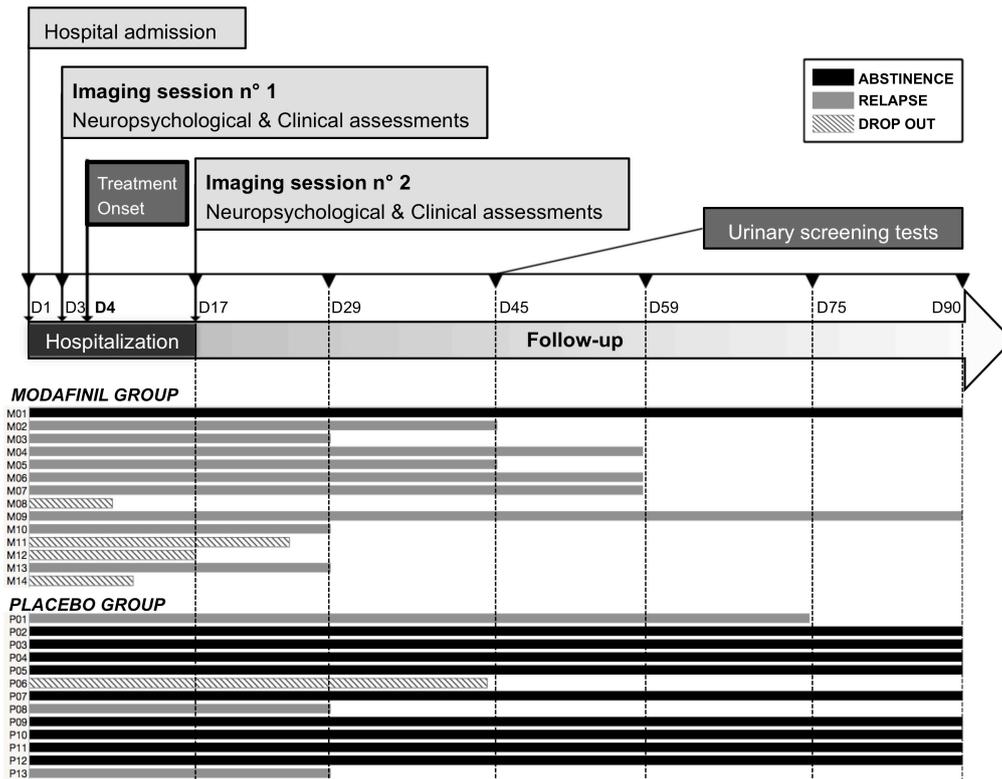
### **Acknowledgments**

The research was monitored by the Unité de Recherche Clinique des Hôpitaux Universitaires Paris Sud (Professor Laurent Becquemont). We thank Ms Christine Baron, Mr Claude Comtat, Mr Frédéric Dollé, Ms Rose-Marie Dubuis-son, Mr Philippe Gervais, and Mr Renaud Maroy from the Service Hospitalier Frédéric Joliot for their efficient technical support.

**Table 1** Participants' characteristics on day 0.

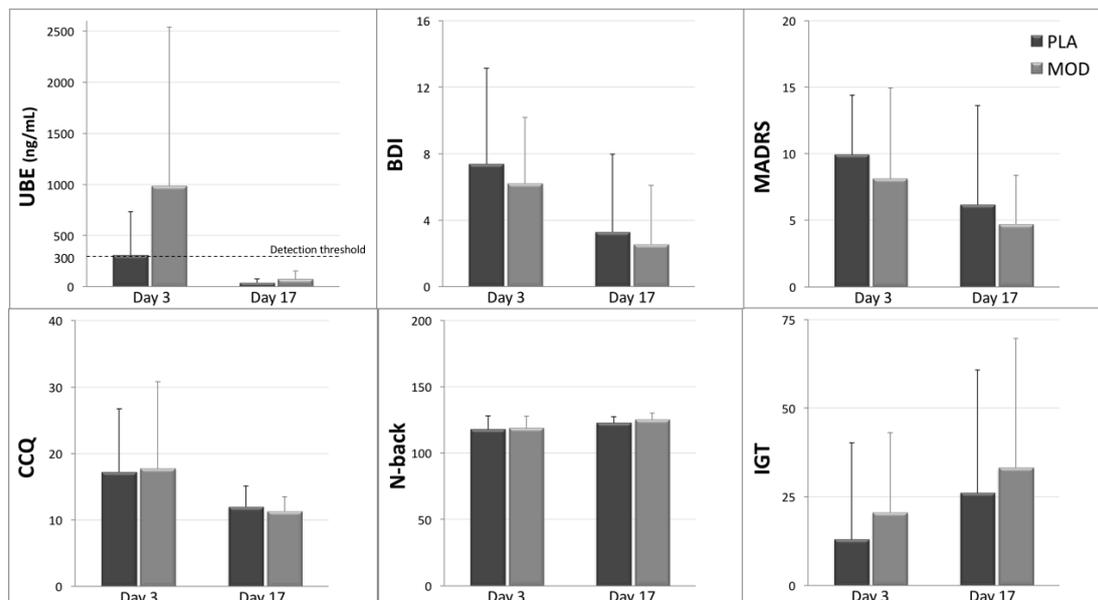
Characteristics	placebo (n=13)	modafinil (n=14)	t value	t-test (p-values)
Age (years)	37.8 (6.8)	37.5 (5.7)	0.11	0.91
Alcohol Use (g/week)	131.5 (124.5)	223.6 (226)	1.30	0.21
Tobacco Use (cigarettes/day)	17.2 (7.7)	14.5 (10.8)	0.74	0.46
Age at the 1 <sup>st</sup> contact with cocaine (years)	25.1 (6.2)	24.5 (3.2)	0.34	0.73
Age when cocaine use became regular (years)	31.5 (8.2)	31.2 (5.5)	0.12	0.90
Amount of cocaine use (g/week)	12.9 (9.7)	8.0 (9.7)	1.40	0.17
Weekly cocaine cost (€)	749.2 (608.8)	568.9 (638.3)	0.74	0.46
Days between consecutive cocaine uses	3.2 (2.5)	2.5 (1.9)	0.83	0.41
Last cocaine use before hospitalization (days)	5.5 (4.4)	2.2 (3.8)	2.07	0.05
Urinary cocaine amount on Day 0 (BE, ng/ml)*	4894.1 (3418.3)	9073.1 (12167.2)	1.19	0.24

Means (standard deviations). Two-sample t tests revealed no significant difference between the groups on day 0. \* Urine samples containing benzoylecgonine (BE) at concentrations >300 ng/mL are considered to be positive for cocaine.



**Figure 1:** Study design and patients' clinical course.

During hospitalization, neuroimaging session, neuropsychological tests (N-back; Iowa Gambling task), clinical assessments (craving and depression ratings) and urinary toxicology screening tests were performed twice. After hospitalization, patients came back every two weeks for medical consultation, and urine samples were collected to define abstinence or relapse. The decrease of modafinil dosage occurred on day 30 (400mg to 300mg) and day 60 (300mg to 200mg). The horizontal bars represent the clinical course of each participant throughout the study.



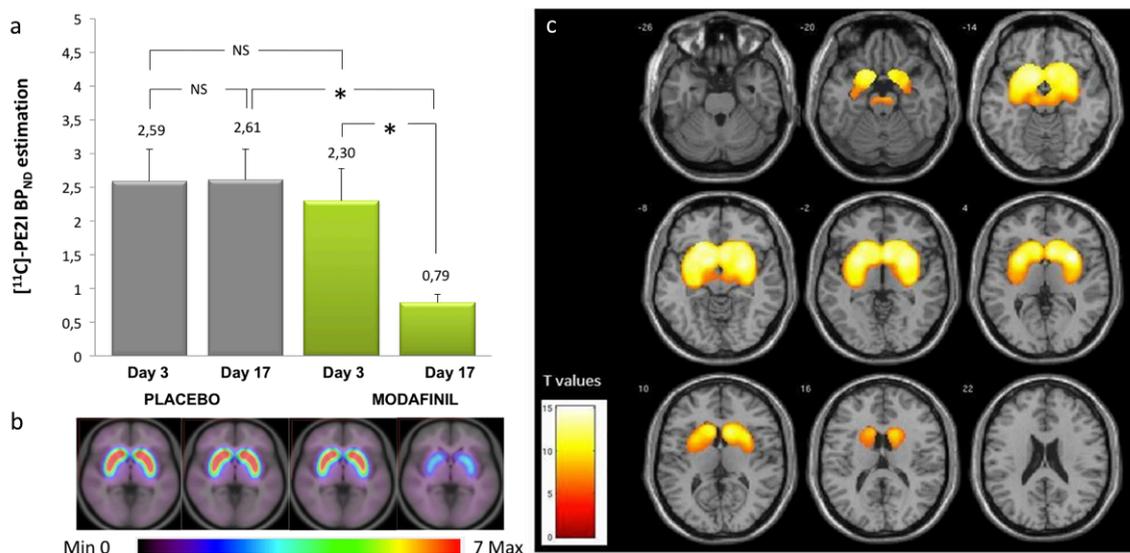
**Figure 2:** Clinical and Neuropsychological outcomes during hospitalization.

Repeated measures analyses showed only significant time effects. No significant time\*group interaction or group effect were found. Abbreviations: UBE, Urinary Benzoylcegonine (BE) dosage (Urine samples containing BE at concentrations >300 ng/mL are considered to be positive for cocaine); BDI, Beck Depression Inventory; MADRS, Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; CCQ, Cocaine Craving Questionnaire; N-Back memory task score; ITG, Iowa Gambling Task score. Data are reported as Means +SD.

**Table 2** Regional analysis of time (Day 3, Day 17) by group (Modafinil, Placebo) interaction using statistical parametric mapping (SPM 8).

Region	Hemisphere		Cluster Size (voxels)	Peaks				
				t-value	p <sub>FWE-corrected</sub>	MNI Coordinates		
						x	y	z
Putamen/Olfactory cortex	cortex	Left	12.1	7.2E-7	-20	8	-14	
Putamen/Olfactory cortex		Right	12.0	7.9E-7	24	8	-14	
Insula		Right	11.8	1.0E-6	30	18	-8	
Caudate		Right	11.2	2.0E-6	10	14	-10	
Caudate		Left	10805	10.4	6.3E-6	-10	20	-4
Insula		Left		9.7	1.7E-5	-34	8	-2
Hippocampus		Left		9.4	2.7E-5	-32	-18	-12
Midbrain (SN and VTA)		Right		7.2	7.5E-4	10	-16	-14
Hippocampus		Right		6.9	1.4E-4	32	-18	-8
Midbrain (SN and VTA)		Left		6.5	2.6E-4	-10	-22	-12

Anatomical regions were determined from the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates. Abbreviations: SN, substantia nigra; VTA, ventral tegmental area. Height and extent thresholds set at  $p < 0.05$  family wise-error (FWE) corrected.



**Figure 3: Imaging results**

(a). Graph represents the global averaged PET signal extracted from the significant cluster of the interaction analysis. Error bars indicate  $\pm$  standard deviation. \* Significant difference. NS: not significant. (b) Averaged [<sup>11</sup>C]-PE21 BP<sub>ND</sub> maps, overlaid onto a MRI Template, from placebo and modafinil groups on day 3 and day 17. (c) Statistical parametric map of BP<sub>ND</sub> obtained from the Modafinil < placebo contrast on day 17.

## Supplementary material

**Table S1** Participants' characteristics during hospitalization

Characteristics	placebo (n=13)		modafinil (n=9)		Time Effect		
	Day 3	Day 17	Day 3	Day 17	Exact F	DF	p-value
Urinary cocaine amount (BE, ng/ml)*	308.4 (424.2)	40.1 (36.5)	985.9 (1552.5)	75.6 (78.1)	6.98	20	0.016
CCQ	17.2 (9.5)	12 (3.1)	17.7 (13)	11.3 (2.18)	5.82	20	0.026
MADRS	9.9 (6.8)	6.2 (7.5)	8.1 (4.4)	4.6 (3.7)	18.9	20	0.0003
BDI	7.4 (5.8)	3.3 (4.7)	6.2 (3.9)	2.5 (3.4)	30.82	20	<0.0001
N-Back memory task	117.9 (10.1)	122.5 (4.9)	118.7 (887)	125.1 (5.1)	11.21	20	0.003
Iowa Gambling Task	2.6 (5.5)	5.2 (6.9)	4.2 (4.5)	6.1 (7)	4.38	20	0.049

Means (standard deviations). Repeated measures analyses showed significant time effects only. No significant time\*group interaction or group effect were found. The p-values correspond to F-tests comparing the participant's characteristics between day 3 and day 17 with a minimum corrected threshold of  $p < 0.05$ . Abbreviations: BE, benzoylecgonine ; CCQ, Cocaine Craving Questionnaire ; MADRS, Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; BDI, Beck Depression Inventory, DF, degrees of freedom. \* Urine samples containing BE at concentrations  $> 300$  ng/mL are considered to be positive for cocaine. None of the patients had cocaine-positive urine sample on day 17.

**Table S2** Voxel-based regional analysis comparing the placebo (n=13) and modafinil (n=9) groups on day 17

Region	Hemisphere	Cluster Size (voxels)	Peaks				
			t-value*	p <sub>FWE-corrected</sub>	MNI Coordinates		
					x	y	z
Putamen/Insula	Right		15.1	3.0E-8	32	10	4
External Globus Pallidus	Right		14.3	6.7E-8	24	2	-4
Caudate	Right		14.3	6.9E-8	8	14	0
Putamen/Insula	Left		14.3	7.0E-8	-26	8	2
Caudate	Left	14074	14.1	7.9E-8	-10	6	-10
Hippocampus/Amygdala	Left		13.2	2.1E-7	-26	12	-10
Internal Globus Pallidus	Left		11.5	1.5E-6	-26	-16	-6
Hippocampus	Right		11.5	1.5E-6	34	-18	-4
Midbrain (SN and VTA)	Right		9.6	1.7E-5	8	-14	16
Midbrain (SN and VTA)	Left		8.9	4.8E-5	-8	-18	-16

Anatomical regions determined from the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates, based on the local maxima within the cluster. Abbreviations: SN, substantia nigra; VTA, ventral tegmental area. \*Two-sample t-tests statistics; height and extent thresholds were set at  $p < 0.05$  family wise-error (FWE) corrected.

**Table S3** Voxel-based regional analysis of the difference in BP<sub>ND</sub> between day 3 and day 17 in the modafinil group (n=9)

Region	Hemisphere	Cluster Size (voxels)	Peaks				
			t-value*	p <sub>FWE-corrected</sub>	MNI Coordinates		
					x	y	z
Amygdala/Hippocampus	Right	6562	26.3	5.1E-5	26	-2	-20
Insula/Putamen/Caudate	Right		19.8	4.7E-4	28	16	-16
Amygdala/Hippocampus	Left	104	15.9	1.9E-3	-18	-4	-16
Midbrain (SN/ATV)	Right		13.4	4.5E-3	10	-22	-16

Anatomical regions determined from the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates, based on the local maxima within the cluster. Abbreviations: SN, substantia nigra; VTA, ventral tegmental area. \*Paired-t-tests statistics; height and extent thresholds were set at  $p < 0.05$  family wise-error (FWE) corrected.

**Table S4** Voxel-based analysis of the negative correlations between the IGT scores and [<sup>11</sup>C]-PE2I binding potential (BP<sub>ND</sub>) across all participants on day 3 (n=27)

Region	Hemisphere	Clusters Size (voxels)	Peaks				
			t-value	p <sub>FWE-corrected</sub>	MNI Coordinates		
					x	y	z
Caudate/Globus Pallidus	Right	1178	6.4	2.6E-3	10	4	0
Thalamus	Right		6.3	3.4E-3	18	-24	12
Insula	Right		5.7	9.7E-3	36	10	10
Thalamus	Left	39	5.3	2.0E-2	-14	-30	8
Insula	Left	28	5.1	2.7E-2	-36	14	-4
Globus Pallidus /Putamen	Left	67	5.1	2.8E-2	-18	-10	2

Anatomical regions determined from the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates, based on the local maxima within the cluster. Height and extent thresholds were set at  $p < 0.05$  family wise-error (FWE) corrected.

**Table S5** Voxel-based analysis of the positive correlations between craving scores and [<sup>11</sup>C]-PE2I binding potential (BP<sub>ND</sub>) across all participants (n=27) on day 3

Region	Hemisphere	Clusters Size (voxels)	Peaks				
			t-value	p <sub>uncorrected</sub>	MNI Coordinates		
					x	y	z
Gyrus rectus	Left	87	3.6	6.6E-4	-8	18	-14
Putamen/Insula	Left	795	3.5	1.0E-3	-32	-16	-2
Caudate	Left	114	3.2	2.0E-3	-14	-14	22

Anatomical regions determined from the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates, based on the local maxima within the cluster. Height threshold was set at  $p < 0.005$  and extent threshold at 50 voxels.

## References

- Andersen ML, Kessler E, Murnane KS, McClung JC, Tufik S, Howell LL (2010). Dopamine transporter-related effects of modafinil in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 210: 439–448.
- Anderson AL, Reid MS, Li SH, Holmes T, Shemanski L, Slee A et al (2009). Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 104(1-2): 133–139.
- Balconi M, Finocchiaro R, Canavesio Y (2014). Reward-system effect (BAS rating), left hemispheric "unbalance" (alpha band oscillations) and decisional impairments in drug addiction. *Addict Behav* 39: 1026–1032.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50(1-3): 7–15.
- Bechara A, Damasio H (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 40: 1675–1689.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561–571.
- Brett M, Anton J, Valabregue R, Poline J-B (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox. The 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain; Sendai, Japan. June 2–6, 2002.
- Carlson S, Martinkauppi S, Rama P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 8: 743–752.
- Cisler JM, Elton A, Kennedy AP, Young J, Smitherman S, Andrew James G et al (2013). Altered functional connectivity of the insular cortex across prefrontal networks in cocaine addiction. *Psychiatry Res* 213: 39–46.
- Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP (2005). A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 30: 205–211.
- Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Plebani JG, Pettinati HM, Sparkman T et al (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat* 43: 303–312.
- Ernst M, Paulus MP (2005). Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry* 58: 597–604.
- FDA (2007). Food and Drug Administration. Patient information leaflet for PROVIGIL® (modafinil) Tablet [C-IV].
- Feltenstein MW, See RE (2008). The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacology* 154: 261–274.
- Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K (1998). The effects of modafinil on striatal, pallidal and nigral GABA and glutamate release in the conscious rat: evidence for a preferential inhibition of striato-pallidal GABA trans-mission. *Neurosci Lett* 253: 135–138.
- Grant S, Contoreggi C, London ED (2000). Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia* 38: 1180–1187.
- Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ (1997). Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* 6: 279–287.
- Hart CL, Haney M, Vosburg SK, Rubin E, Foltin RW (2008). Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *Neuropsychopharmacology* 33: 761–768.
- Hirvonen J, Johansson J, Teras M, Oikonen V, Lumme V, Virsu P et al (2008). Measurement of striatal and extrastriatal dopamine transporter binding with high-resolution PET and [11C]PE2I: quantitative modeling and test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab* 28: 1059–1069.
- Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, Spratt K, Wierzbicki MR, Dackis C et al (2015). A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 155: 105–110.

- Karila L, Reynaud M, Aubin HJ, Rolland B, Guardia D, Cottencin O et al (2011a). Pharmacological treatments for cocaine dependence: is there something new? *Curr Pharm Des* 17: 1359–1368.
- Karila L, Seringe E, Benyamina A, Reynaud M (2011b). The reliability and validity of the French version of the Cocaine Craving Questionnaire-Brief. *Curr Pharm Des* 17: 1369–1375.
- Kim D (2012). Practical use and risk of modafinil, a novel waking drug. *Environ Health Toxicol* 27: e2012007.
- Kim W, Tateno A, Arakawa R, Sakayori T, Ikeda Y, Suzuki H et al (2014). In vivo activity of modafinil on dopamine transporter measured with positron emission tomography and [(1)(8)F]FE-PE2I. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 697–703.
- Koob GF, Le Moal M (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24: 97–129.
- Lammertsma AA, Hume SP (1996). Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 4(3 Pt 1): 153–158.
- Li CS, Luo X, Sinha R, Rounsaville BJ, Carroll KM, Malison RT et al (2010). Increased error-related thalamic activity during early compared to late cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend* 109(1-3): 181–189.
- Madras BK, Xie Z, Lin Z, Jassen A, Panas H, Lynch L et al (2006). Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 319: 561–569.
- Marcusson J, Eriksson K (1988). [3H]GBR-12935 binding to dopamine uptake sites in the human brain. *Brain Res* 457: 122–129.
- Mariani JJ, Levin FR (2012). Psychostimulant treatment of cocaine dependence. *Psychiatr Clin North Am* 35: 425–439.
- Mereu M, Bonci A, Newman AH, Tanda G (2013). The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. *Psychopharmacology* 229: 415–434.
- Meyer JH, Gunn RN, Myers R, Grasby PM (1999). Assessment of spatial normalization of PET ligand images using ligand-specific templates. *Neuroimage* 9: 545–553.
- Montgomery SA, Asberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382–389.
- Naqvi NH, Bechara A (2009). The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci* 32: 56–67.
- Narendran R, Martinez D (2008). Cocaine abuse and sensitization of striatal dopamine transmission: a critical review of the preclinical and clinical imaging literature. *Synapse* 62: 851–869.
- Norbury A, Manohar S, Rogers RD, Husain M (2013). Dopamine modulates risk-taking as a function of baseline sensation-seeking trait. *J Neurosci* 33: 12982–12986.
- O'Doherty JP (2011). Contributions of the ventromedial prefrontal cortex to goal-directed action selection. *Ann NY Acad Sci* 1239: 118–129.
- Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M et al (2010). Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using [11C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models. *Ann Nuclear Med* 24: 249–260.
- Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, Takei N, Iyo M, Nakamura K et al (2003). Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiatry* 160: 1699–1701.
- Taber KH, Black DN, Porrino LJ, Hurley RA (2012). Neuroanatomy of dopamine: reward and addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 24: 1–4.
- Tupala E, Halonen P, Tiihonen J (2006). Visualization of the cortical dopamine transporter in type 1 and 2 alcoholics with human whole hemisphere autoradiography. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: 552–560.

Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F et al (2009). Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* 301: 1148–1154.

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 47(Suppl 1): 3–13.

Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR et al (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci* 26: 6583–6588.

Wong DF, Kuwabara H, Schretlen DJ, Bonson KR, Zhou Y, Nandi A et al (2006). Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuro-psychopharmacology* 31: 2716–2727.

## Annexe 11 : Article SchizoDAT

# Striatal and Extrastriatal Dopamine Transporter Availability in Schizophrenia and Its Clinical Correlates: A Voxel-Based and High-Resolution PET Study

Eric Artiges<sup>1,2,\*</sup>, Claire Leroy<sup>1,3</sup>, Manon Dubol<sup>1</sup>, Marie Prat<sup>1</sup>, Audrey Pepin<sup>1</sup>, Audrey Mabondo<sup>1</sup>, Renaud de Beaurepaire<sup>4</sup>, Béatrice Beaufiles<sup>5</sup>, Jean-Pierre Korwin<sup>6</sup>, André Galinowski<sup>1</sup>, Marc-Antoine D'Albis<sup>7</sup>, Maria-João Santiago-Ribeiro<sup>8</sup>, Bernard Granger<sup>1,9</sup>, Eleni T. Tzavara<sup>1,9,10</sup>, Jean-Luc Martinot<sup>1,11</sup>, and Christian Trichard<sup>1,6,11</sup>

<sup>1</sup>INSERM, Research Unit 1000 “Neuroimaging and Psychiatry”, Paris Sud University-Paris Saclay University and Paris Descartes University, Orsay, France;

<sup>2</sup>GH Nord Essonne, Psychiatry Department 91G16, Orsay Hospital, Orsay, France;

<sup>3</sup>Laboratoire Imagerie Moléculaire In Vivo (IMIV), CEA, INSERM, CNRS, Paris Sud University-Paris Saclay University, CEA-SHFJ, Orsay, France;

<sup>4</sup>Psychiatry Department, Paul Guiraud Hospital, Villejuif, France;

<sup>5</sup>Psychiatry Department, AP-HP, Corentin Celton Hospital, Issy-les-Moulineaux, France;

<sup>6</sup>Psychiatry Department, Barthélémy Durand Hospital, Etampes, France;

<sup>7</sup>AP-HP, Hôpitaux H. Mondor, DHU PePsy, Pôle de Psychiatrie, Créteil, France;

<sup>8</sup>Nuclear Medicine Department, Bretonneau Hospital, CHRU Tours, France;

<sup>9</sup>APHP Tarnier Hospital, Psychiatry Department, Cochin Hospital, Paris, France;

<sup>10</sup>INSERM U1130 Research Unit, CNRS UMR 8246, UPMC UM CR18, Paris, France.

\*Authors contributed equally

### Address for correspondence or reprint requests:

Eric Artiges, MD, PhD

Service Hospitalier Frédéric Joliot, 4 place du Général Leclerc, 91401 Orsay cedex, France ;

Tel: (33)-1-69-86-78-23

Fax: (33)-1-69-86-78-10

E-mail: [eric.artiges@inserm.fr](mailto:eric.artiges@inserm.fr)

## **Abstract**

Neuroimaging studies investigating dopamine (DA) function widely support the hypothesis of presynaptic striatal DA hyperactivity in schizophrenia. However, published data on the striatal DA transporter (DAT) appear less consistent with this hypothesis, probably partly due to methodological limitations. Moreover, DAT in extrastriatal regions has been very poorly investigated in the context of schizophrenia. In order to address these issues, we used a high resolution positron emission tomograph and the selective DAT radioligand [<sup>11</sup>C]PE2I, coupled with a whole brain voxel-based analysis method to investigate DAT availability in striatal but also extrastriatal regions in 21 male chronic schizophrenia patients compared to 30 healthy male controls matched by age. We found higher DAT availability in schizophrenia patients in midbrain, striatal, and limbic regions. DAT availability in amygdala/hippocampus and putamen/pallidum was positively correlated with hallucinations and suspiciousness/persecution, respectively. These results are consistent with an increase of presynaptic DA function in patients with schizophrenia, and support the involvement of both striatal and extrastriatal DA dysfunction in positive psychotic symptoms. The study also highlights the whole brain voxel-based analysis method to explore DA dysfunction in schizophrenia.

## **Introduction**

Striatal presynaptic dopaminergic hyperactivity is among the most widely replicated results in neurochemical imaging studies of schizophrenia. This finding is based on the repeatedly demonstrated increase of striatal dopamine (DA) synthesis capacity<sup>1,2</sup> in studies using radiolabeled L-DOPA, the precursor of DA. Increases in baseline DA synaptic concentration and release have also been reported using D2 receptors imaging,<sup>3</sup> thus offering further evidence of a striatal DA hyperactivity in schizophrenia. These results are consistent with the DA hypotheses of schizophrenia, which postulate that DA hyperactivity in subcortical brain regions may account for the positive symptoms of the disease.<sup>4,5</sup> However, neuroimaging studies of the DA transporter (DAT), a critical presynaptic component of the DA function regulating synaptic DA concentration through high-affinity reuptake,<sup>6</sup> appear less consistent. Since DAT is expressed exclusively in neurons synthesizing DA, it is also considered to reflect the density of DA neurons. Therefore, a number of neuroimaging studies have explored the DAT availability in schizophrenia patients as a putative biomarker of DA dysfunction associated with the disease. Overall, the results of these studies appear disappointing and recent

meta-analyses lead to the conclusion of a lack of DAT abnormality in schizophrenia.<sup>2,7</sup> For instance, a meta-analysis including 13 single photon emission tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) studies revealed no evidence of an alteration of striatal DAT availability in schizophrenia patients, and no influence of antipsychotic treatment, duration of illness or severity of psychotic symptoms.<sup>7</sup>

Some methodological issues might have impaired the reproducibility of the DAT neuroimaging studies outcomes. First, all these studies used predefined regions of interest (ROIs) for imaging data analysis, most often large ROIs directly drawn on the caudate and putamen nuclei or on the whole striatum. This method, mainly based on anatomic subdivisions, appears to be relatively coarse considering the complexity of the DA projections, especially in subcortical areas. Furthermore, it does not allow the examination of abnormalities involving only parts of caudate or putamen, or areas with mixed normal and abnormal DAT densities. Second, almost all studies have evaluated the DAT exclusively in the striatum since the low DAT density in extrastriatal structures precludes its detection using conventional PET and SPECT scanners. The only PET study that explored some extrastriatal regions, namely thalamus and substantia nigra, found an augmentation of DAT availability in thalamus positively correlated with clinical symptoms,<sup>8</sup> highlighting the interest of wider brain regional investigations. Finally, recent data suggest that tobacco smoking, a factor that has not been considered in most previous studies, could decrease DAT availability.<sup>9–11</sup> Therefore, the relative higher prevalence of tobacco smokers in patients with respect to the general population<sup>12</sup> could have confounded a schizophrenia-related effect.

To address these issues, we investigated the DAT availability in striatal and extrastriatal regions without anatomical a priori hypotheses in a group of male chronic schizophrenia patients compared to a group of healthy male subjects matched by age. We used a high resolution research tomograph (HRRT, Siemens Medical Solutions) with [<sup>11</sup>C]PE2I, a potent and highly selective DAT radioligand,<sup>13</sup> and a whole brain voxel-based analysis (requiring no a priori defined ROIs). Previous studies using HRRT and [<sup>11</sup>C]PE2I in healthy controls reported good suitability and test/retest reproducibility, and better accuracy in quantifying DAT binding in the striatal and extrastriatal DA regions, as compared with conventional PET scans.<sup>14,15</sup> Smoking status and age were used as confounding variables in all statistical analyses. We sought to identify DAT availability abnormalities consistent with the DA hyperactivity reported in schizophrenia. We also hypothesized these DAT abnormalities in striatal or extrastriatal areas could be related to clinical symptoms of the illness consistently with the DA hypotheses of schizophrenia.

## **Methods**

### ***Participants***

The study was approved by the regional biomedical research ethics committee (CPP IDF04-38), and each subject gave written informed consent after receiving full information on the procedures, prior to the study. Insurance promotion and administrative conditions were established (N° DGS: 2004/0497; coordinator: J.L.M.).

Male healthy controls (HC) and male patients with schizophrenia (SCZ) who met criteria for a diagnosis of schizophrenia according to the DSM-IV-TR were included. SCZ were recruited by senior psychiatrists from psychiatric departments within the south Paris area.

The clinical assessment included the verification of the diagnosis by senior psychiatrists, review of hospital records, and an interview about personal psychiatric and medico-surgical antecedents, as well as former and current treatments. Antipsychotic medications were allowed in mono-therapy, since typical or atypical antipsychotic drugs are unlikely to interfere with DAT binding.<sup>16–21</sup> No association with other treatment like antidepressant or mood regulators was allowed, except low dosage of benzodiazepines. In order to further ensure the absence of interference with the brain imaging data, patients' treatment characteristics (compounds, doses) were recorded.

Exclusion criteria were: age over 60, alcohol or substance abuse or dependence (except tobacco) in the past 6 months, treatment with molecule susceptible to interfere directly with DAT, electroconvulsive therapy treatment in the past six months, any present medical condition, history of epileptic seizures, history of other psychiatric, neurological disorders or substantial brain damage, and contraindication to magnetic fields (metal objects, claustrophobia) according to established safety criteria.

Given the known action of psychoactive substances on the DA system, semi-quantitative urinary multi-screens for the detection of cocaine, amphetamine, methamphetamine, cannabis, methadone, opiates, ecstasy, barbiturates, benzodiazepines, and tricyclic antidepressants (BMD: Biomedical Diagnostics) were systematically performed prior to each PET scan to rule out multiple-drug users. In order to minimize differences in short-term nicotine effects on the DA system, all smoker participants were asked to smoke one of their own cigarettes just before imaging session.

### ***Clinical Assessments***

Clinical evaluations were performed on the day of the imaging session by senior psychiatrists (E.A., J.L.M., M.A.D.). Severity of clinical symptoms was assessed using the Positive and

Negative Syndrome Scale (PANSS).<sup>22</sup> Tobacco dependence was assessed by the Fagerström test of nicotine dependence (FTND).<sup>23</sup>

### ***Data Acquisition and Processing***

*PET Acquisition.* A second generation Siemens ECAT HRRT 3D -PET scanner was used to acquire PET images. The HRRT has a 31.2 cm transaxial and 25.5 cm axial field of view (207 slices of 1.2 mm thickness). Point source resolution varied across the field of view approximately from 2.3 to 3.2 mm (FWHM) in the transaxial direction and from 2.5 to 3.4 mm in the axial direction.<sup>24</sup> The subjects were positioned in the scanner using laser alignment. A thermoplastic head mask was molded to each subject's face to restrain head movements, and head position was checked every 10 min during acquisition. A 6-min brain transmission scan was performed using a <sup>137</sup>Cs point source to correct the emission scan for tissue attenuation. The emission scan started with the intravenous bolus injection of about 300 MBq of [<sup>11</sup>C]PE2I and lasted for 60 min. Injected radioactivity and specific radioactivity of SCZ and HC are shown in table 1. [<sup>11</sup>C]PE2I was prepared using a TRACERlab FX-C Pro synthesizer.<sup>25</sup> Twenty sequential frames ranging from 1 to 5 min in duration were acquired in list mode. Images were reconstructed with the statistical algorithm OP-OSEM (Ordinary Poisson-Ordered Subset Expectation Maximization, 10 iterations using 16 subsets) including Point Spread Function (PSF) modeling so that no further post-correction was needed for partial volume effect. The voxel size was  $1.2 \times 1.2 \times 1.2 \text{ mm}^3$ .

*MRI Acquisition.* Structural images were acquired using a 1.5 Tesla whole-body system (Signa, General Electric). T1-weighted structural MRI scan was carried out with the following specifications: 3D Fourier-transform spoiled-gradient-recalled acquisition with TR = 12.5 ms, TE = 2.2 ms, 124 contiguous slices,  $256 \times 256$  view matrix, voxel size =  $0.9375 \text{ mm} \times 0.9375 \text{ mm} \times 1.3 \text{ mm}$ , 16 bits/pixel.

*Data Analysis.* Motion corrections during PET acquisition were carried out using a home-made tool within the BrainVISA/Anatomist software (<http://brainvisa.info>) consisting in frame by frame co-registration of the PET dynamic series using a mutual information method. In order to process parametric binding potential images, brain regions were determined by T1-MRI automatic parcellation and applied on dynamic co-registered PET images using PMOD. Time- activity curves obtained from bilateral dorsal caudate and putamen nuclei as high specific binding and crus1 cerebellar sub-region as a reference tissue were exported to PMOD. Parametric maps of the regional [<sup>11</sup>C]PE2I nondisplaceable binding potential (BP<sub>ND</sub>) were

generated using Gunn's basis function method,<sup>26</sup> which is closely related to the Simplified Reference Tissue Model of Lammertsma and Hume.<sup>27</sup> Previous studies have validated the suitability of quantification of specific [<sup>11</sup>C] PE2I binding using a compartmental approach with the cerebellum as a reference region.<sup>14,15,28</sup>

Statistical Parametric Mapping software<sup>29</sup> (SPM8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and Matlab (Math Works) were used for image processing and statistical analysis. The BP<sub>ND</sub> maps were spatially normalized using a "homemade" ligand-specific [<sup>11</sup>C]PE2I template generated according to an MRI-aided procedure.<sup>30</sup> The normalized BP<sub>ND</sub> maps were smoothed using a 10 mm FWHM Gaussian filter. The voxel size was 2 × 2 × 2 mm<sup>3</sup>.

*Statistical Analysis.* A one-sample *t*-test of all BP<sub>ND</sub> maps was performed to visualize the localization of DAT availability in the brain and was used to define a mask of analysis. This mask has been defined as all voxels with a minimum value of PET signal that was 50% superior to the maximum value of the cerebellar reference region (CRUS1) and thus was considered to represent brain regions with non-negligible specific binding of [<sup>11</sup>C]PE2I to DAT. It included bilateral striatum (caudate and putamen), insula, pallidum, claustrum, amygdala, thalamus, midbrain (substantia nigra [SN] and ventral tegmental area [VTA]), parts of anterior cingulate gyrus, inferior frontal cortex (gyrus rectus, olfactory, and orbitofrontal cortex) and temporal cortex (hippocampus, parahippocampal gyrus, heschl gyrus, superior temporal gyrus).

BP<sub>ND</sub> maps were compared using an ANCOVA with groups (SCZ and HC) as between-subject factor and age and tobacco status as confounding covariates.

We examined correlations between the clinical scores of the PANSS items and BP<sub>ND</sub> maps. For each clinical item, we performed a multiple regression analysis with age and tobacco status as confounding covariates.

For group comparisons, height and extent thresholds were set at  $P < 0.05$  family wise error (FWE) corrected, in order to reduce type I errors introduced by potential noise. For correlation analyses, height threshold was set at  $P < 0.001$  uncorrected, and extent threshold was set at  $P < 0.05$  FWE-corrected (140 voxels).

## Results

### *Subjects and Clinical Characteristics*

Twenty-one right-handed male SCZ and 30 age-matched HC males took part in the study. Among patients, 20 were treated and 1 was untreated (table 1). Seventeen were tobacco smokers ( $21.94 \pm 8.23$  cig/day for  $17.00 \pm 9.62$  years, FTND score:  $6.29 \pm 2.44$ ) and 4 were nonsmokers. The control group was composed by 15 smokers ( $17.80 \pm 5.19$  cig/day for  $12.33 \pm 7.87$  years, FTND score:  $4.53 \pm 2.61$ ) and 15 nonsmokers. Among smokers, SCZ and HC were not statistically different for FTND score and tobacco use frequency and duration.

Demographic and radiochemical variables and patients' clinical characteristics are available in table 1. No significant difference was found between SCZ and HC for age, BMI and radioactivity parameters.

### *Imaging Results*

Between-groups comparisons (figure 1; table 2) revealed higher  $BP_{ND}$  levels (denoting higher DAT availability) in SCZ bilaterally in substantia nigra/ventral tegmental area, putamen, nucleus accumbens, caudate head, amygdala, parts of subcallosal and orbitofrontal gyrus, hippocampus, and in left thalamus. There was no region showing lower DAT availability in SCZ as compared with the HC.

In patients, the DAT availability correlated significantly with hallucinations, grandiosity, persecution (figure 2, table 3) and unusual thought content, as assessed by PANSS. We found no significant correlation(s) with negative symptoms, antipsychotic treatments (chlorpromazine equivalents), illness duration or age of illness onset.

## Discussion

The current study reports higher DAT availability in chronic male patients with schizophrenia as compared to healthy subjects, in striatum, midbrain, thalamus, and temporal limbic regions. Furthermore, DAT availability in a number of striatal and extrastriatal regions was positively correlated with positive symptoms of schizophrenia.

Our main finding is in line with 2 previous works that revealed higher DAT availability in striatum<sup>31</sup> or thalamus<sup>8,31</sup> of patients with schizophrenia compared to controls. However, it clearly contrasts with most of the previously published studies that found no significant difference of DAT availability.<sup>2,7</sup> The use of a high-resolution research tomograph with a highly selective DAT radioligand and a voxel-wise approach which does not use a priori defined ROIs could account for the sensitivity of the present method to regional anomalies.

The findings are not confined to the striatum as a whole, but delineate only parts of it with a predominant location in the putamen and the ventral striatum. Using this method, we also explored DAT availability in extrastriatal regions that have never been assessed before. Indeed, we detected higher DAT availability in the midbrain (ventral tegmental area and substantia nigra), and unexpectedly in the hippocampus and para-hippocampal areas in SCZ. The hippocampus has been previously reported to display low presence or even a lack of DAT protein in healthy controls in postmortem and imaging studies.<sup>32,33</sup> However, hippocampus is known to be rich in DA receptors and to receive DA projections from the midbrain<sup>32–36</sup> and measurable levels of DAT binding sites were observed postmortem in this region.<sup>37</sup> While DAT protein density in hippocampus appears difficult to be detected in healthy controls, the high resolution, and sensitivity of HRRT might enabled us to reveal a significant increase in DAT availability in patients with schizophrenia.

Our results must be considered in the light of previous presynaptic DA function assessments in schizophrenia patients. First, the elevation of presynaptic striatal DA function previously reported in schizophrenia<sup>1,2</sup> has been suggested to predominate in the putamen,<sup>2</sup> which is in line with the pattern of DAT availability we report here. Second, DAT availability was also significantly increased in our patients in the midbrain (including VTA and SN) where most DA neurons are located. This observation is in accordance with recent evidences of an increase of DA synthesis capacity in substantia nigra in schizophrenia.<sup>38</sup>

The increase in DAT availability may reflect either a primary DAT density abnormality or an adaptive functional change related to DA dysfunction. An increase in DA neuron density appears unlikely since postmortem data report decreases of midbrain DA neurons in schizophrenia patients.<sup>39</sup> The significant overlap between the brain areas where we found DAT availability augmentations and those where an increase of DA synthesis capacity or release has been previously described, rather supports the hypothesis of an adaptive functional change. Thus, we advance that higher DAT availability could be a marker of an excessive presynaptic DA activity in patients with schizophrenia.

DAT availability correlated positively with distinct positive symptoms in a number of striatal and extrastriatal regions (table 3; figure 2). In untreated schizophrenia patients, previous studies also reported positive relationships between DAT and positive symptoms severity.<sup>8,40</sup> Arakawa et al<sup>8</sup> found positive correlations between DAT density and total, negative and positive PANSS scores in thalamus of drug-free or naive patients with schizophrenia, whereas Schmitt et al<sup>40</sup> found a positive striatal DAT levels correlations with the core symptoms of the acute psychotic syndrome in naïve patients with first acute schizophrenic episode. The use of

different ROIs and composite scores of positive symptoms in drug-free patients could explain the differences of correlations among studies.

Interestingly, in our study correlated regions differ according to the symptoms, suggesting the involvement of different DA neuronal structures in different core positive symptoms of schizophrenia. Indeed, suspiciousness/persecution (P6) and grandiosity (P5) mainly correlated with DAT availability in the putamen and pallidum while hallucinatory behavior (P3) and unusual thought content (G9) related to amygdala and hippocampus. Although DA function has been scarcely assessed in the amygdala-hippocampus, a number of functional and anatomical MRI studies support the involvement of these regions in the positive symptoms of schizophrenia.<sup>41–49</sup>

It is also noteworthy that we did not find any correlation between negative symptoms and DAT availability in either striatal or extrastriatal regions. Negative symptoms have been suggested to be related to DA hypoactivity in the prefrontal cortex.<sup>4,50</sup> However, the low DAT density in the frontal cortex prevented us from exploring this region.

Overall, considering high DAT availability as a marker of an excessive presynaptic DA activity, our findings are consistent with the “classical” hypothesis of a relationship between positive symptoms and DA hyperactivity in schizophrenia.<sup>4</sup> Further, most of the regions where we found higher DAT availability and correlations with the symptoms belong to ventral striatum and the limbic system, thus supporting the hypothesis of an involvement of the DA mesolimbic pathway in the positive dimension of schizophrenia.

*There are some methodological considerations regarding PET imaging.*

First, we used a scanning time of 60 min after injection of [<sup>11</sup>C]PE2I, consistently with previous studies in other psychiatric samples.<sup>9,51</sup> While 60 min PET acquisition allows extrastriatal DAT imaging with PE2I, a scan duration >70 min may be required to reach equilibrium in high DAT density regions such as the striatum.<sup>14,52</sup> Since the HRRT provides optimal conditions for the examination of small regions with high sensitivity and spatial resolution (about 2.5 mm) and reduced partial volume effects,<sup>15,24</sup> our method appears well suited for the examination of extrastriatal areas in patients. However, it cannot be excluded that the scanning duration used here increased the variability and consequently affected the reliability of BP<sub>ND</sub> measures within the striatum. Yet this cannot account for the difference detected between putamen and caudate. Also, the present study has a case-control design and it is unlikely that this methodological bias differs between healthy controls and schizophrenia patients.

Second, we used crus 1 cerebellar subregion instead of the whole cerebellar grey matter as reference region, because it displays the lowest [11C]PE2I uptake (data not shown). We also improved signal to noise ratio using motion corrections and PSF modeling. Indeed, the partial volume effect was corrected by directly incorporating PSF modeling inside the iterative algorithm.<sup>53</sup> Overall, this could partly explain why  $BP_{ND}$  values in extrastriatal regions such as thalamus are higher in our sample than in a previous study using the same PET scanner with [11C]PE2I.<sup>14</sup>

Third, the SRTM method has been widely applied in PET studies assessing the dopamine system. Because it does not require arterial measures, it is convenient for clinical samples in psychiatric populations. Still, this method underestimates the  $BP_{ND}$  and the inter-individual variability in DAT density, as compared to methods based on arterial input function.<sup>14,52,54,55</sup> Consequently, the SRTM approach may have underestimated the group differences in the present study.

Fourth, [11C]PE2I produces radiometabolites that could pass the blood–brain barrier and possibly increase the nonspecific radioactivity throughout the brain, including the cerebellum.<sup>56</sup> Consequently, a possible radiometabolite contamination could have impaired DAT quantification using SRTM.<sup>28</sup> However, it seems unlikely that [11C]PE2I metabolism and clearance rates differ between patients and healthy controls in our study since we found no difference in crus1 cerebellar radioactivity when comparing SUVs between the 2 groups (data not shown).

#### *Other Factors Could Be Considered as Limitations.*

As all patients except one were receiving long-term antipsychotic treatment, the correlations between DAT and symptoms should be considered carefully. However, it is unlikely that treatments influenced the assessment of DAT availability. Indeed, we did not find any correlation between DAT availability and chlorpromazine equivalents. Most antipsychotics are commonly known to have negligible affinity for the DAT<sup>21</sup> and studies in rodents revealed no change in striatal DAT density after acute or chronic treatment with antipsychotics.<sup>18,20</sup> In humans, 2 longitudinal studies failed to find significant changes in DAT availability after subchronic treatment by olanzapine<sup>16</sup> or risperidone,<sup>19</sup> and studies and meta-analyses comparing treated and untreated patients repeatedly failed to show a significant difference between the 2 groups.<sup>7,17,57</sup>

Otherwise, recent data suggest that tobacco smoking could decrease DAT availability.<sup>9–11</sup> Since both groups were not fully matched regarding tobacco use, this could have confounded

schizophrenia-related effects. Thus, tobacco status (smokers or nonsmokers) was used as covariate in our statistical analyses. Furthermore, the higher prevalence of smokers in the patient group cannot explain the increase of DAT availability, since tobacco use and schizophrenia seem to have opposite effects on the DAT.

Last, only male subjects were included in the study. Considering gender differences in DAT expression in healthy individuals<sup>58–60</sup> and gender differences as a well-known broad-spectrum characteristic of schizophrenia<sup>61</sup> this selection precluded results regarding any possible gender effect.

In conclusion, this high-resolution PET study shows increased DAT availability in the midbrain and in most subcortical and limbic dopaminergic projection fields, in schizophrenia patients as compared to controls. Increased DAT in some of these regions, especially limbic areas such as amygdala, hippocampus, ventral striatum, and midbrain, was positively correlated with positive symptoms, underscoring their implication in schizophrenia. Assuming that increased DAT availability in patients reflects a presynaptic hyper-dopaminergic state, our findings also bring solid, novel, imaging evidence that support the DA hypothesis of schizophrenia and further postulate that hyperactivity of mesolimbic DA transmission underlies psychotic positive symptoms. Given the complexity of the DA system, this study also highlights the interest of using whole brain voxel-based analysis methods for exploring DA function in psychiatric diseases.

## **Funding**

This study was supported by grants (SCHIZODAT, APV05143LSA) from the National Agency for Research (ANR); the National Institute of Health and Medical Research (INSERM); the Interministerial Mission in the Fight Against Drugs and Drug Addiction (MILDT, Grant AO2004-37); a postdoctoral grant from the French Foundation for Medical Research (FRM) to CL, and a join INSERM-APHP grant to ETT.

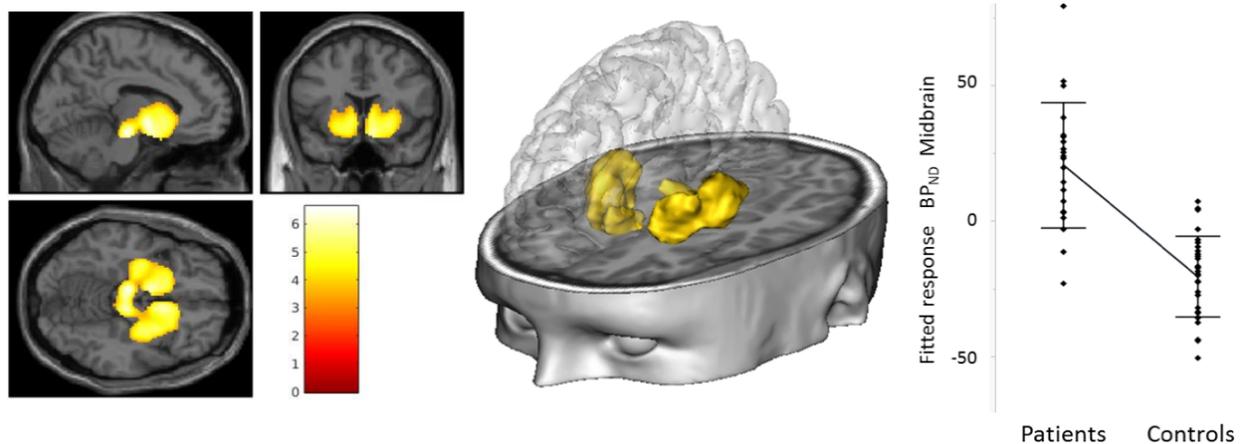
## **Acknowledgments**

The authors thank Ms Christine Baron, Mrs Claude Comtat, Vincent Brulon, Yoann Fontyn, Frédéric Dollé, Philippe Gervais, and Renaud Maroy from the Service Hospitalier Frédéric Joliot for their efficient technical support in <sup>11</sup>C radioligand preparation and PET image acquisition and processing. The authors thank Drs Martin Bouzel, Nicolas Gruel, Natalia Dos Santos Mascarenhas, and Annie Gauvain for their involvement in the recruitment of patients. The authors have declared that there are no conflicts of interest in relation to the subject of this study.

Characteristic	Schizophrenia patients (N=21)		Healthy controls (N=30)		T tests		
	Mean	sd	Mean	sd	t value	df	p
Age	34.19	10.23	30.17	9.65	1.43	49	0.16
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.80	4.67	23.86	4.48	1.49	49	0.14
Injected Dose (MBq)	296.37	69.19	296.00	40.33	0.05	47	0.95
Radioactivity (GBq/ $\mu$ mole)	23.50	13.75	25.66	12.64	0.77	47	0.44
<b>Patients clinical characteristics</b>							
Age at Onset (Years)	20.51	4.65					
Illness duration (Years)	13.57	9.25					
Antipsychotics dosage (mg/day) <sup>a</sup> (N=20)	310.95	197.54					
PANSS positive subscale	18.85	5.43					
PANSS negative subscale	20.33	7.96					
PANSS general psychopathology	40.23	10.90					
PANSS total	79.42	20.42					

**Table 1:** Subjects' characteristics.

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, SD: standard deviation, df: degrees of freedom, BMI: body mass index. <sup>a</sup> Expressed as chlorpromazine equivalents (8 patients were treated with risperidone, 6 with aripiprazole, 2 with olanzapine, 2 with haloperidol, 1 with clozapine, 1 with clopenthixol and 1 was untreated).



**Figure 1: Between-groups comparisons: higher DAT availability in patients with schizophrenia compared to healthy subjects.**

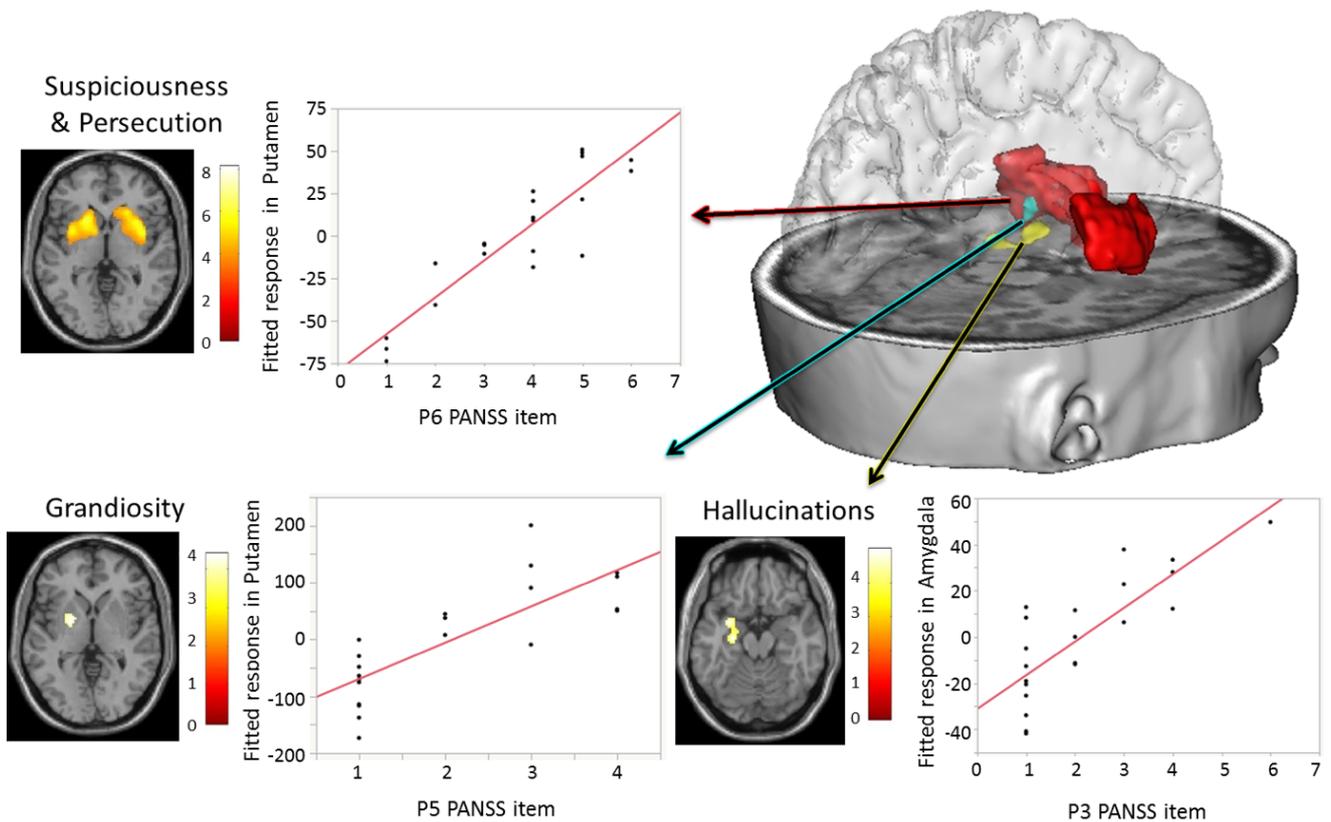
Height threshold and cluster significance (extent threshold) were set at  $p < 0.05$  Family Wise Error (FWE) corrected for multiple comparisons. Slice view, three-dimensional representation of the comparison patients>controls cluster(s) and plot at maximum peak voxel [-8, -20, -16] in the midbrain.

Region	Cluster Level		Peak Level					
	Cluster Size (Voxels)	p FWE Corrected	Peak Voxel	p FWE Corrected	MNI Coordinates			
			t Value		x	y	z	
L Substantia Nigra / VTA	2887	<0.0001	6.59	0.00007	-8	-20	-16	
L Ventral Limbic*			6.46		0.0001	-8	-2	-6
L Putamen (ventral) / Hippocampus			6.15		0.0002	-30	-6	-8
R Substantia Nigra / VTA			6.03		0.0004	8	-22	-16
L Putamen (dorsal)			5.70		0.001	-28	-16	4
L Thalamus			5.45		0.002	-20	-16	-2
L Caudate Head/ Nucleus Accumbens			5.34		0.003	-8	10	-4
L Hippocampus			4.94		0.010	-30	-26	-6
R Putamen (Dorsal)			2566		<0.0001	6.22	0.0002	30
R Olfactory cortex/ Nucleus Accumbens	6.09	0.0003		8		12		-16
R Putamen	5.99	0.0005		32		2		-2
R Hippocampus	5.32	0.003		26		-6		-20

**Table 2:** Between-groups comparison: regions where DAT availability is higher in schizophrenia patients as compared with healthy controls. Height and extent thresholds were set at  $p < 0.05$  Family Wise Error (FWE) corrected for multiple comparisons.

L: left; R: right; MNI = Montreal Neurological Institute; VTA: Ventral Tegmental Area

\*: Region including amygdala / subcallosal / orbitofrontal gyrus



**Figure 2: Correlations between DAT availability and PANSS scores in patients with schizophrenia**

Significance threshold set at 0.001 uncorrected for voxel level and extent threshold set at 0.05 FWE corrected for multiple comparisons. Three-dimensional representation of the PANSS items correlated regions. For each correlation, a slice view of the cluster(s), overlaid onto a MRI template is presented, with a plot of Bivariate Fit in the specific region peak voxel. For P6 in the putamen, [-24, -4, 18],  $R^2=0.81$  with  $p<0.0001$ ; for P5 in the putamen, [-20, 0, 0],  $R^2=0.63$  with  $p<0.0001$ ; for P3 in amygdala, [-30, 2, -16],  $R^2=0.65$  with  $p<0.0001$ .

PANSS Item	Region	Cluster Level		Peak Level						
		Cluster Size (Voxels)	p FWE Corrected	Peak Voxel t Value	p Uncorrected	MNI Coordinates x y z				
P3	L Amygdala	187	0.028	4.96	6.0 e-5	-30	2	-16		
	L Hippocampus			4.86	7.3 e-5	-26	-14	-16		
P5	L Pallidum/ Putamen	148	0.046	4.38	2.0 e-4	-20	0	0		
P6	L Putamen (Dorsal)	2297	<0.0001	8.07	1.6 e-7 *	-24	-4	18		
	L Putamen			6.49	2.8 e-6 *	-20	12	4		
	L Sub Callosal			5.67	1.4 e-5*	-10	20	-12		
	L Pallidum			5.31	2.9 e-5	-12	4	2		
	R Putamen (Dorsal)			6.99	1.1 e-6*	24	-6	14		
	R Putamen			2273	<0.0001	6.02	6.9 e-6*	32	14	-4
	R Sub Callosal			5.89	2.5 e-5	14	22	-12		
G9	R Amygdala	471	0.001	4.90	6.7 e-5	22	-2	-14		
	R Hippocampus			4.72	9.9 e-5	26	-16	-14		
	Olfactory cortex/Anterior cingulate			4.29	2.5 e-4	4	8	-12		

**Table 3:** Positive correlations between DAT availability in patients and PANSS scores. (Height threshold  $p < 0.001$  and extent threshold at  $p < 0.05$  FWE-corrected). \* Height threshold  $p < 0.05$  FWE corrected.

L: left; R: right; MNI = Montreal Neurological Institute; VTA: Ventral Tegmental Area  
P3: Hallucinations; P5: Grandiosity; P6: Suspiciousness/Persecution.

## References

1. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F/ (11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull.* 2013;39:33–42.
2. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, et al. The nature of dopa-mine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:776–786.
3. Lyon GJ, Abi-Dargham A, Moore H, Lieberman JA, Javitch JA, Sulzer D. Presynaptic regulation of dopamine trans-mis-sion in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37:108–117.
4. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schiz-ophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry.* 1991;148:1474–1486.
5. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a frame-work linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:13–23.
6. Bannon MJ. The dopamine transporter: role in neuro-toxicity and human disease. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;204:355–360.
7. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopa-mine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. *Schizophr Bull.* 2013;39:22–32.
8. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, et al. Increase in thalamic binding of [(11)C]PE2I in patients with schizophrenia: a posi-tron emission tomography study of dopamine transporter. *J Psychiatr Res.* 2009;43:1219–1223.
9. Leroy C, Karila L, Martinot JL, et al. Striatal and extrastri-atal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: a high-resolution PET study. *Addict Biol.* 2012;17:981–990.
10. Newberg A, Lerman C, Wintering N, Ploessl K, Mozley PD. Dopamine transporter binding in smokers and nonsmokers. *Clin Nucl Med.* 2007;32:452–455.
11. Yang YK, Yao WJ, Yeh TL, et al. Decreased dopamine transporter availability in male smokers—a dual isotope SPECT study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:274–279.
12. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide stud-ies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res.* 2005;76:135–157.
13. Halldin C, Erixon-Lindroth N, Pauli S, et al. [(11)C]PE2I: a highly selective radioligand for PET examination of the dopamine transporter in monkey and human brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1220–1230.
14. Hirvonen J, Johansson J, Teräs M, et al. Measurement of striatal and extrastriatal dopamine transporter binding with high-resolution PET and [11C]PE2I: quantitative modeling and test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28:1059–1069.
15. Leroy C, Comtat C, Trébossen R, Syrota A, Martinot JL, Ribeiro MJ. Assessment of 11C-PE2I binding to the neuronal dopamine transporter in humans with the high-spatial-reso-lution PET scanner HRRT. *J Nucl Med.* 2007;48:538–546.
16. Kim C-E, Lee M-H, Lee P-G, Choe W-S, Pyo S-J. Correlation between psychopathology and dopamine transporter den-sity in striatum before and after taking olanzapine assessed with IPT-SPECT in first episode schizophrenia. *Korean J Psychopharmacol.* 2004;15:8.
17. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, et al. Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: an imaging study with [(123)I]beta-CIT. *Biol Psychiatry.* 2000;47:371–379.
18. Lavalaye J, Knol RJ, de Bruin K, Reneman L, Janssen AG, Booij J. [123I]FP-CIT binding in rat brain after acute and sub-chronic administration of dopaminergic medication. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:346–349.
19. Mateos JJ, Lomeña F, Parellada E, et al. Lower striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive schizo-phrenic patients is not related to antipsychotic treatment but it suggests an illness trait. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191:805–811.
20. Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. Olanzapine, quetiapine, and risperidone: long-term effects on monoamine transport-ers in rat forebrain. *Neurosci Lett.* 2000;287:81–84.
21. Tatsumi M, Jansen K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of neuroleptics at human monoam-ine transporters. *Eur J Pharmacol.* 1999;368:277–283.

22. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261–276.
23. Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J.* 1990;69:763–765.
24. de Jong HW, van Velden FH, Kloet RW, Buijs FL, Boellaard R, Lammertsma AA. Performance evaluation of the ECAT HRRT: an LSO-LYSO double layer high resolution, high sensitivity scanner. *Phys Med Biol.* 2007;52:1505–1526.
25. Dolle FB, Demphel M, Emond S, et al. Highly efficient synthesis of [<sup>11</sup>C]PE2I, a selective radioligand for the quantification of the dopamine transporter using PET. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2000;43:7.
26. Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage.* 1997;6:279–287.
27. Lammertsma AA, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage.* 1996;4:153–158.
28. Jucaite A, Odano I, Olsson H, Pauli S, Halldin C, Farde L. Quantitative analyses of regional [<sup>11</sup>C]PE2I binding to the dopamine transporter in the human brain: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:657–668.
29. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapp.* 1995;2:189–210.
30. Meyer JH, Gunn RN, Myers R, Grasby PM. Assessment of spatial normalization of PET ligand images using ligand-specific templates. *Neuroimage.* 1999;9:545–553.
31. Sjöholm H, Bratlid T, Sundsfjord J. 123I-beta-CIT SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;173:27–31.
32. Hall H, Halldin C, Guilloteau D, et al. Visualization of the dopamine transporter in the human brain postmortem with the new selective ligand [<sup>125</sup>I]PE2I. *Neuroimage.* 1999;9:108–116.
33. Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Takano H, Suhara T. Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human brain measured by positron emission tomography. *Neuroimage.* 2008;39:555–565.
34. Retailleau A, Boraud T. The Michelin red guide of the brain: role of dopamine in goal-oriented navigation. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:32.
35. Scatton B, Simon H, Le Moal M, Bischoff S. Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *Neurosci Lett.* 1980;18:125–131.
36. Verney C, Baulac M, Berger B, Alvarez C, Vigny A, Helle KB. Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience.* 1985;14:1039–1052.
37. Little KY, Carroll FI, Cassin BJ. Characterization and localization of [<sup>125</sup>I]RTI-121 binding sites in human striatum and medial temporal lobe. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:1473–1483.
38. Howes OD, Williams M, Ibrahim K, et al. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain.* 2013;136:3242–3251.
39. Bogerts B, Häntsch J, Herzer M. A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biol Psychiatry.* 1983;18:951–969.
40. Schmitt GJ, la Fougère C, Dresel S, et al. Dual-isotope SPECT imaging of striatal dopamine: first episode, drug naïve schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2008;101:133–141.
41. Anticevic A, Tang Y, Cho YT, et al. Amygdala connectivity differs among chronic, early course, and individuals at risk for developing schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40:1105–1116.
42. Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, et al. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1993;33:236–246.
43. Duan HF, Gan JL, Yang JM, et al. A longitudinal study on intrinsic connectivity of hippocampus associated with positive symptom in first-episode schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2015;283:78–86.
44. Ford JM, Palzes VA, Roach BJ, et al.; Functional Imaging Biomedical Informatics Research Network. Visual hallucinations are associated with hyperconnectivity between the amygdala and visual cortex in people with a diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015;41:223–232.

45. Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW III. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34:468–486.
46. Kühn S, Musso F, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G, Gallinat J. Hippocampal subfields predict positive symptoms in schizophrenia: first evidence from brain morphometry. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e127
47. Pinkham AE, Liu P, Lu H, Kriegsman M, Simpson C, Tamminga C. Amygdala hyperactivity at rest in paranoid individuals with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2015;172:784–792.
48. Vai B, Sferrazza Papa G, Poletti S, et al. Abnormal cortico-limbic connectivity during emotional processing correlates with symptom severity in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2015;30:590–597.
49. Zierhut KC, Graßmann R, Kaufmann J, Steiner J, Bogerts B, Schiltz K. Hippocampal CA1 deformity is related to symptom severity and antipsychotic dosage in schizophrenia. *Brain.* 2013;136:804–814.
50. Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y, et al. Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodobenzamide. *Biol Psychiatry.* 2004;55:1001–1006.
51. Karila L, Leroy C, Dubol M, et al. Dopamine transporter correlates and occupancy by modafinil in cocaine-dependent patients: a controlled study with high-resolution PET and [C]-PE2I. *Neuropsychopharmacology.* 2016.
52. Seki C, Ito H, Ichimiya T, et al. Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using [11C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models. *Ann Nucl Med.* 2010;24:249–260.
53. Sureau FC, Reader AJ, Comtat C, et al. Impact of image-space resolution modeling for studies with the high-resolution research tomograph. *J Nucl Med.* 2008;49:1000–1008.
54. DeLorenzo C, Kumar JS, Zanderigo F, Mann JJ, Parsey RV. Modeling considerations for in vivo quantification of the dopamine transporter using [(11)C]PE2I and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:1332–1345.
55. Odano I, Varrone A, Savic I, et al. Quantitative PET analyses of regional [11C]PE2I binding to the dopamine transporter—application to juvenile myoclonic epilepsy. *Neuroimage.* 2012;59:3582–3593.
56. Shetty HU, Zoghbi SS, Liow JS, et al. Identification and regional distribution in rat brain of radiometabolites of the dopamine transporter PET radioligand [11C]PE2I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:667–678.
57. Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, et al. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [123I]FP-CIT SPECT. *Schizophr Res.* 2001;47:59–67.
58. Laakso A, Vilkmann H, Bergman J, et al. Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Biol Psychiatry.* 2002;52:759–763.
59. Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JB, van Royen EA. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:867–869.
60. Mozley LH, Gur RC, Mozley PD, Gur RE. Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1492–1499.
61. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:417–428.

**Titre :** Étude en imagerie multimodale du système dopaminergique et du système de récompense chez des patients psychiatriques.

**Mots clés :** Dopamine, Récompense, TEP, IRM, Psychiatrie

**Résumé :** Ce travail de thèse est consacré à l'étude en imagerie multimodale des bases neurobiologiques des pathologies psychiatriques, avec un intérêt particulier pour les voies dopaminergiques et le système de récompense. Son principal objectif est d'établir, par l'intermédiaire de la Tomographie à Emission de Positons (TEP) et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), un lien entre le système dopaminergique et le système de récompense d'un point de vue fonctionnel et structurel chez l'Homme, et en particulier chez des patients présentant des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, l'addiction à la cocaïne et la dépression. De nombreuses études ont démontré l'existence concomitante d'anomalies de la fonction dopaminergique et du système de récompense dans plusieurs troubles mentaux.

Cependant, la connaissance des liens entre dysfonctions dopaminergiques et dysfonctions du circuit de la récompense dans les pathologies psychiatriques reste limitée. L'objectif de cette thèse est ainsi d'améliorer les connaissances sur la physiopathologie de plusieurs troubles mentaux comme la schizophrénie, l'addiction et la dépression, et de démontrer l'intérêt d'une approche dimensionnelle et de l'utilisation de l'imagerie multimodale pour l'exploration du niveau moléculaire de réseaux neuronaux fonctionnels dans la recherche en psychiatrie. En perspective, ce travail de thèse soutient l'intérêt de l'imagerie en pratique psychiatrique, car elle pourrait par la suite permettre de préciser le diagnostic, prédire les réponses aux traitements ou étudier l'évolution de la maladie au cours du temps.

**Title :** Multimodal imaging study of the dopaminergic system and the reward system in psychiatric patients.

**Keywords :** Dopamine, Reward, PET, MRI, Psychiatry

**Abstract :** This work focuses on the study of the neurobiological bases of psychiatric disorders using multimodal imaging, with a particular interest in the dopaminergic pathways and the reward system. Its primary objective is to establish, through Positron Emission Tomography (PET) and Magnetic Resonance Imaging (MRI), a link between the dopaminergic system and the reward system from a functional and structural point of view in humans, and especially in patients with psychiatric disorders such as schizophrenia, cocaine addiction and depression. Numerous studies have demonstrated the concomitant existence of abnormalities affecting dopaminergic function and reward system in several mental disorders.

However, understanding of the linkages between dopaminergic dysfunction and dysfunction of the reward circuit in psychiatric disorders remains limited. The main aims of this thesis are to improve knowledge about the pathophysiology of several mental disorders such as schizophrenia, addiction and depression, and to demonstrate the interest of both a dimensional approach and the use of multimodal imaging in psychiatric research, to explore the molecular level of functional neural networks. In perspective, this thesis supports the interest of brain imaging in clinical practice, as it could later clarify the diagnosis, predict response to treatments or follow the course of the disease.