

Université de Montréal

**Caractérisation neurochimique de la dyskinésie tardive
dans un modèle primate non humain**

par Catherine Lévesque

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de MSc
en sciences pharmaceutiques,
option pharmacologie

décembre 2016

© Catherine Lévesque, 2016

Résumé

La Dyskinésie Tardive (TD) est un effet indésirable potentiellement irréversible pouvant résulter de traitements ciblant les voies dopaminergiques (DA), telle que la médication antipsychotique (AP) utilisée dans le traitement de la schizophrénie. Environ 20 % des patients de moins de 40 ans traités aux AP développeront une TD, et cette prévalence peut atteindre 70 % chez les patients de plus de 65 ans. La TD peut se caractériser, sans s'y limiter, par des mouvements involontaires de la langue, du visage, du tronc et des membres supérieurs. Même si ce trouble neuromoteur n'est pas mortel, il peut s'avérer handicapant, surtout chez une clientèle déjà vulnérable. De plus, les mécanismes de physiopathologie à l'origine de cette complication ne sont toujours pas connus. En théorie, des variations dans les niveaux et l'activité d'éléments neurochimiques, situés principalement dans les ganglions de la base (BG), devraient être observées en lien avec les traitements chroniques aux AP et l'apparition de la TD. À cet égard, plusieurs éléments neurochimiques ont été identifiés à l'aide de la littérature pour leur possible implication dans les TD. Nous avons donc utilisé un modèle primate non humain (*Cebus apella*) traité chroniquement à l'halopéridol (HAL) ou à la clozapine (CLZ), puis réalisé une série d'expériences afin de caractériser ces cibles. Ainsi, une hybridation *in situ*, un essai de liaison du [³⁵S]GTPγS aux protéines G des récepteurs DAergiques stimulés par la DA, ainsi que des autoradiographies de transporteurs, des récepteurs à la sérotonine (5-HT), à l'adénosine et au glutamate, ont été effectués dans notre modèle. Des immunobuvardages de marqueurs structuraux présynaptiques ainsi qu'une analyse des quantités résiduelles d'AP dans des tissus cérébraux de singes ont également été effectués en complément de ces expériences. Un essai préclinique d'un antagoniste D₃ dans le traitement de mouvements masticatoires d'allure dyskinétique, appelés *vacuous chewing movements* (VCM) en anglais, a également été effectué chez la souris. Ces expériences ont eu pour principal but de caractériser les changements neurochimiques pouvant être associés à la TD chez le primate, puis de les comparer avec les modèles de rongeurs et les données cliniques chez l'humain. En conclusion, les récepteurs D₂ et D₃, les récepteurs 5-HT_{2A}, les récepteurs au glutamate NMDA (NR1/NR2B), ainsi que le transporteur de la DA (DAT) et le transporteur vésiculaire des monoamines 2 (VMAT2) seraient associés à la TD, et ce, via une altération de leur activité ou de leur densité au niveau du putamen

caudal. L'implication des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2C}, ainsi que des récepteurs A_{2A} et NMDA (NR1/NR2A) serait moins évidente. L'ensemble des données obtenues à partir de notre modèle de primate non humain traité chroniquement aux AP apporte donc un appui supplémentaire à la théorie DAergique et celle de la plasticité maladaptative de la TD. De plus, l'essai préclinique d'un antagoniste D₃ chez des souris présentant des *VCM* induits par un traitement chronique aux AP suggère que les modèles rongeurs de la TD sont inadéquats pour l'étude de ce type de dyskinésies et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, alors que le modèle primate serait une alternative plus fiable. Enfin, ces données fournissent des informations essentielles à la compréhension des mécanismes impliqués dans l'induction des TD par les AP, et pourront servir à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement de cet effet secondaire moteur incapacitant.

Mots-clés : Dyskinésie tardive, antipsychotiques, primate non humain, ganglions de la base, dopamine, sérotonine, glutamate, adénosine, plasticité maladaptative.

Abstract

Tardive dyskinesia (TD) is a debilitating and potentially irreversible motor complication arising in patients chronically exposed to antipsychotic (AP) drugs, used predominantly in the treatment of schizophrenia. Close to 20% of patients under 40 years old treated with AP will develop TD, and this prevalence can rise up to 70% in patients aged 65+ years old. TD is characterised by involuntary movements of the tongue, face, trunk and upper limbs. Even though this neuro-motor side effect is not fatal, it can be disabling, especially in an already vulnerable clientele. Furthermore, the mechanisms of pathophysiology of TD are not fully understood yet. In theory variations in the levels and the activity of neurochemicals elements, principally distributed in the basal ganglia (BG), should be observed in link with AP treatments and the genesis of TD. Therein, various neurochemicals elements have been linked to TD using evidence found in literature. We then used a non-human primate model (*Cebus apella*) chronically treated with haloperidol (HAL) or clozapine (CLZ) to characterise these potential targets. Thus, an *in situ* hybridisation, a [³⁵S]GTPγS binding assay to the G proteins of dopamine (DA) receptors stimulated by DA, and bindings assays to transporters, but also serotonin, adenosine and glutamate receptors were performed with this model. Western blots of presynaptic markers and an analysis of residual AP levels in brain tissues of our monkeys have also been accomplished in complement to these assays. A preclinical assay of a D₃ antagonist has also been performed on mice, in the treatment of involuntary jaw movements induced by a chronic treatment with HAL, called vacuous chewing movements (*VCM*). The main purpose of these experiments was to characterize the neurochemical changes that may be associated with TD in primates and then compare them with rodent models and clinical data in humans. In conclusion, the DA transporter (DAT), the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2), the D₂, D₃, 5-HT_{2A} and the NMDA (NR1/NR2B) receptors were associated with TD in our non-human primate model, at the level of the caudal putamen, either by an alteration of their density or their activity. The 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A}, A_{2A} and NMDA (NR1/NR2A) receptor density were not clearly associated with TD. Collectively, these data support the TD theory of DAergic hypersensitivity and maladaptative plasticity. Furthermore, the preclinical assay of a D₃ antagonist in the treatment of HAL induced *VCM*, suggests that rodent models of TD are inadequate in TD studies and the identification of new treatment targets. It also suggest that

primate models would be a more reliable option for these purpose. Finally, these data provide essential information for understanding the mechanisms involved in TD induced by AP medication, and may serve to identify potential new therapeutic targets in the treatment of this incapacitating motor side effect.

Keywords: Tardive dyskinesia, antipsychotics, non-human primate, basal ganglia, dopamine, serotonin, glutamate, adenosine, maladaptative plasticity.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures	xii
Liste des sigles et des abréviations	xiv
Remerciements	xviii
Chapitre I : Introduction générale.....	20
1.1 Anatomie et organisation fonctionnelle des ganglions de la base	20
1.1.1 Anatomie, principaux circuits et rôles des ganglions de la base.....	20
1.1.2 Structures innervant les ganglions de la base	23
1.1.3 Sortie des ganglions de la base : voie directe et indirecte.....	24
1.2 Éléments neurochimiques des ganglions de la base	26
1.2.1 La dopamine.....	27
1.2.2 L'adénosine.....	29
1.2.3 La sérotonine.....	30
1.2.4 Le glutamate.....	32
1.3 La schizophrénie	33
1.3.1 Généralités	33
1.3.2 Étiologie de la schizophrénie : Hypothèses	35
1.3.3 Modèles animaux de la schizophrénie	37
1.4 Les antipsychotiques.....	39
1.4.1 Historique.....	39
1.4.2 Profil pharmacologique des antipsychotiques typiques.....	41
1.4.3 Profil pharmacologique des antipsychotiques atypiques.....	43
1.4.4 Mécanismes d'action des antipsychotiques	45
1.5 La dyskinésie tardive	48

1.5.1 Description.....	48
1.5.2 Étiologie de la dyskinésie tardive	50
1.5.3 Traitements actuels et émergents de la dyskinésie tardive	51
1.5.4 Les modèles animaux de la dyskinésie tardive	53
1.6 Compléments d'information.....	58
1.6.1 Quantités résiduelles d'antipsychotiques.....	58
1.6.2 La synaptophysine et la tyrosine hydroxylase	58
1.6.3 Activité des récepteurs de type D ₂	59
1.6.4 Antagonisme du récepteur D ₃	59
1.7 Hypothèses et objectifs généraux.....	60
1.7.1 Hypothèses.....	60
1.7.2 Objectifs généraux	61
Chapitre II : Matériels et méthodes.....	62
2.1 Animaux, traitements et préparation des tissus.....	62
2.2 Autoradiographies (<i>Binding</i>)	64
2.2.1 Transporteurs de la dopamine.....	64
2.2.2 Transporteurs vésiculaires des monoamines 2.....	64
2.2.3 Récepteurs à la sérotonine 5-HT _{2A}	65
2.2.4 Récepteurs à la sérotonine 5-HT _{2C}	65
2.2.5 Récepteurs à la sérotonine 5-HT _{1A}	66
2.2.6 Récepteurs à l'adénosine A _{2A}	66
2.2.7 Récepteurs au glutamate NMDA, composés des sous-unités NR1/NR2A.....	67
2.2.8 Récepteurs au glutamate NMDA, composés des sous-unités NR1/NR2B	67
2.3 Hybridation <i>in situ</i>	68
2.3.1 ARNm des récepteurs à la sérotonine 5-HT _{2A}	68
2.4 Analyse par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse....	68
2.4.1 Mesure des quantités résiduelles de clozapine et d'halopéridol dans le striatum de singé	68
2.5 Immunobuvardage (<i>Western Blot</i>).....	69
2.5.1 Synaptophysine	69

2.5.2 Tyrosine Hydroxylase	70
2.6 Essai de liaison du [³⁵ S]GTPγS, stimulé par un agoniste	70
2.6.1 Activation des récepteurs de type D ₂ /D ₃	70
2.7 Essai préclinique d'un antagoniste D ₃	71
2.7.1 Essai préclinique d'un antagoniste D ₃ dans un modèle rongeur de la dyskinésie tardive	71
2.8 Analyses statistiques	72
Chapitre III : Résultats	74
3.1 Composantes dopaminergiques	74
3.1.1 Autoradiographie du transporteur de la dopamine.....	74
3.1.2 Autoradiographie du transporteur vésiculaire des monoamines 2	77
3.1.3 Immunobuvardage de la synaptophysine et de la tyrosine hydroxylase	79
3.1.4 Mesure du couplage des récepteurs à la dopamine aux protéines G.....	82
3.2 Composantes sérotoninergiques.....	85
3.2.1 Autoradiographie du récepteur 5-HT _{2A}	85
3.2.2 Hybridation <i>in situ</i> de l'ARNm codant pour le récepteur 5-HT _{2A}	88
3.2.3 Quantités résiduelles d'antipsychotiques dans les tissus cérébraux de singes.....	90
3.2.4 Autoradiographie du récepteur 5-HT _{2C}	91
3.2.5 Autoradiographie du récepteur 5-HT _{1A}	94
3.3 Composantes adénosinergiques	97
3.3.1 Autoradiographie du récepteur A _{2A}	97
3.4 Composantes glutamatergiques	100
3.4.1 Autoradiographie des récepteurs NMDA (NR1/NR2A).....	100
3.4.2 Autoradiographie des récepteurs NMDA (NR1/NR2B).....	103
3.5 Essai préclinique d'un antagoniste D ₃	107
Chapitre IV : Discussion.....	110
4.1 Identification d'éléments associés à la dyskinésie tardive.....	110
4.1.1 L'altération d'éléments neurochimiques en association avec la dyskinésie tardive a surtout lieu au niveau du putamen caudal.....	111

4.1.2 Le DAT et le VMAT2 seraient associés à la dyskinésie tardive.	112
4.1.3 L'altération de la densité du DAT et du VMAT2 ne serait pas liée à une perte de terminaisons dopaminergiques.....	114
4.1.4 Évidences de sensibilisation et de désensibilisation fonctionnelle des récepteurs à la dopamine de type D ₂ au niveau du putamen caudal.	115
4.1.5 Les récepteurs 5-HT _{2A} seraient associés à la dyskinésie tardive, mais aussi à l'activité antipsychotique « atypique » de la clozapine.	116
4.1.6 Les récepteurs NMDA (NR1/NR2B) seraient associés à la dyskinésie tardive, mais aussi à l'effet « atypique » de la clozapine.	118
4.2 Éléments non associés à la dyskinésie tardive.....	120
4.2.1 Les récepteurs 5-HT _{1A} et 5-HT _{2C} ne seraient pas associés de façon évidente à la dyskinésie tardive.....	121
4.2.2 Les récepteurs A _{2A} seraient associés à l'activité antipsychotique de la clozapine.	121
4.2.3 Les récepteurs NMDA (NR1/NR2A) seraient associés à l'activité antipsychotique de l'halopéridol et de la clozapine.	122
4.3 Essai préclinique d'un antagoniste D ₃ dans le traitement de la dyskinésie tardive non concluant.....	123
4.4 Intégration de nos résultats à la problématique initiale	124
4.4.1 Support pour deux théories de la dyskinésie tardive	124
4.4.2 Mécanismes possiblement impliqués dans le débalancement des éléments neurochimiques associés à la dyskinésie tardive.	125
4.5 Nouvelles pistes et futures applications.....	126
4.6 Limitations	128
4.7 Conclusion	129

Bibliographie i

Annexe 1 i

Autoradiogrammes non présentés.....	i
Étiologie de la dyskinésie tardive : Tableau synthèse	vi

Schémat des principales observations associées à la dyskinésie tardive chez les singes traités chroniquement à l'halopéridol viii

Liste des tableaux

Tableau I.	Structure polycyclique complexe de certains médicaments antipsychotiques typiques, selon leur classe chimique respective.....	42
Tableau II.	Profil de liaison <i>in vitro</i> de certains antipsychotiques typiques à des récepteurs membranaires.	42
Tableau III.	Structure polycyclique complexe de certains médicaments antipsychotiques typiques, selon leur classe chimique respective.....	44
Tableau IV.	Profil de liaison <i>in vitro</i> de certains antipsychotiques atypiques à des récepteurs membranaires.	45
Tableau V.	Analyse des quantités résiduelles d'antipsychotiques dans les tissus de singe par chromatographie en phase liquide combinée à la spectrométrie de masse.....	90
Tableau VI.	Analyse statistique des autoradiogrammes au [³ H]mesulergine des récepteurs 5-HT _{2C} , chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.	92
Tableau VII.	Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l'halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³ H]mesulergine des récepteurs 5-HT _{2C}	93
Tableau VIII.	Analyse statistique des autoradiogrammes au [³ H]8-OH-DPAT des récepteurs 5-HT _{1A} , chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.	95
Tableau IX.	Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l'halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³ H]8-OH-DPAT des récepteurs 5-HT _{1A}	96
Tableau X.	Analyse statistique des autoradiogrammes au [³ H]CGS-21680 des récepteurs A _{2A} , chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.....	98
Tableau XI.	Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l'halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³ H]CGS-21680 des récepteurs A _{2A}	99
Tableau XII.	Analyse statistique des autoradiogrammes au [³ H]CGP39653 des récepteurs NMDA (NR1/NR2A), chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.	

Tableau XIII. Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l’halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³ H]CGP39653 des récepteurs NMDA (NR1/NR2A)	102
Tableau XIV. Analyse statistique des autoradiogrammes au [³ H]Ro25-6981 des récepteurs NMDA (NR1/NR2B), chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques. 105	
Tableau XV. Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l’halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³ H]Ro25-6981 des récepteurs NMDA (NR1/NR2B).....	106
Tableau XVI. Synthèse des principales observations associées à la dyskinésie tardive chez les singes traités chroniquement à l’halopéridol.....	111
Tableau XVII. Mécanismes proposés de l'induction de la dyskinésie tardive par les antipsychotiques classiques.	vi

Liste des figures

Figure 1.	Principaux circuits des ganglions de la base.....	21
Figure 2.	Circuit moteur et son organisation somatotopique..	22
Figure 3.	Ganglions de la base chez deux primates et un représentant non primate....	23
Figure 4.	Représentation schématique de la voie directe et indirecte des ganglions de la base.	26
Figure 5.	Graphique en forêt de l'efficacité thérapeutique d'antipsychotiques comparée à un placebo.	47
Figure 6.	Exemple de dyskinésie tardive classique chez l'humain.	49
Figure 7.	Exemples de singes capucins présentant des symptômes de dyskinésie tardive.	62
Figure 8.	Représentation schématique et spatiale des ganglions de la base dans un cerveau de singe.	63
Figure 9.	Liaison du [¹²⁵ I]RTI-121 au transporteur de la dopamine.	76
Figure 10.	Liaison du [³ H]-(+) α -DHTB au transporteur vésiculaire des monoamines 2...	78
Figure 11.	Exemple d'immunobuvardage réalisé avec l'anticorps anti-synaptophysine dans des tissus de singe.	80
Figure 12.	Exemple d'immunobuvardage réalisé avec l'anticorps anti-tyrosine hydroxylase dans des tissus de singe.	80
Figure 13.	Immunobuvardage de marqueurs présynaptiques chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.	81
Figure 14.	Essai de liaison du [³⁵ S]GTP γ S stimulé par la dopamine, chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.	84
Figure 15.	Liaison de la [³ H]kétansérine aux récepteurs 5-HT _{2A} .	87
Figure 16.	Hybridation <i>in situ</i> de l'ARNm des récepteurs [³⁵ S]5-HT _{2A} .	89
Figure 17.	Effets d'un antagoniste D ₃ sur les <i>Vacuous Chewing Movements (VCM)</i> chez la souris.	108

Figure 18.	Effets dose-dépendants d'un antagoniste D ₃ sur les <i>Vacuous Chewing Movements</i> (VCM) induits à l'halopéridol, au jour 7 du traitement.	109
Figure 19.	Liaison de la [³ H]mesulergine au récepteur 5-HT _{2C}	i
Figure 20.	Liaison du [³ H]8-OH-DPAT au récepteur 5-HT _{1A}	ii
Figure 21.	Liaison du [³ H]CGS21680 au récepteur A _{2A}	iii
Figure 22.	Liaison du [³ H]CGP-39653 au récepteur NMDA (NR1/NR2A).	iv
Figure 23.	Liaison du [³ H]Ro25-6981 au récepteur NMDA (NR1/NR2B).	v
Figure 24	Synthèse schématique des principales observations associées à la dyskinésie tardive chez les singes traités chroniquement à l'halopéridol.	viii

Liste des sigles et des abréviations

5-HT : Sérotonine

Acb : Noyau *accubens*

Ach : Acétylcholine

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate

AMPC : adénosine monophosphate cyclique

ANOVA : Analyse de variance à un facteur, ou *analysis of variance (ANOVA)* en anglais

AP : Antipsychotique

APA : Antipsychotique atypique

APT : Antipsychotique typique

ATP : Adénosine triphosphate

BCA : Méthode *BiCinchonimic acid Assay*

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau, ou *brain derived neurotrophic factor (BDNF)* en anglais

BG : Ganglions de la base

Ca²⁺ : Ion calcium

Cd : Noyau caudé

CDEA : Comité de déontologie de l'expérimentation sur les animaux

ChAT : Choline acétyltransférase

CLZ : Clozapine

COMT : Cathécol-méthyl-transférase

CPM : Coups par minute

CTL : Contrôle

DA : Dopamine

DAT : Transporteur de la dopamine

DISC1 : Protéine « perturbée dans la schizophrénie », ou *disrupted in schizophrenia (DISC1)* en anglais

DSM-V : *Diagnostic & statistical manuel of mental disorders, 5th edition*

DYN+ : Dynorphine

Dysk : Dyskinétique

EAAT1-2 : Transporteur du glutamate 1 et 2, ou *excitatory amino acid transporter* (EAAT1-2) en anglais

ECL : Chimiluminescence

ENK+ : Enképhaline

EPS : Symptômes extrapyramidaux ou *extrapyramidal symptoms (EPS)* en anglais

GABA : Acide *gamma*-aminobutyrique

GAD : Glutamate décarboxylase, ou *glutamic acid decarboxylase* (GAD) en anglais

GP : *Globus pallidus* ou *pallidum*

GPe : *Globus pallidus* externe

GPi : *Globus pallidus* interne

GTP : Guanosine triphosphate

HAL : Halopéridol

HRP : *Horseradish* peroxydase

KA : Kaïnate

L-DOPA : L-dihydroxyphénylalanine

LC-MS/MS : Chromatographie en phase liquide combinée à la spectrométrie de masse

LID : Dyskinésies induites à la levodopa

LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique

MAM : Méthyl-azoxy-méthanol

Mg²⁺ : Ion magnésium

mGluR : Récepteur métabotrope du glutamate

MOPS : Tampon *3-(N-morpholino)propanesulfonic acid*

MSN : Neurones épineux moyens ou *medium spiny neurons (MSN)* en anglais

Na⁺ : Ion sodium

N-Dysk : Non dyskinétique

NMDA : N-méthyl-D-aspartique ou *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) en anglais

NOS : Synthase de l'oxyde nitrique, ou nitric oxide synthase (NOS), en anglais

NRG : Neuréguline

PBS : Tampon phosphate salin

PCP : Phéncyclidine

PET scan : Tomoscintigraphie par émission de positons

PFC : Cortex préfrontal

PKC : Protéine kinase C

PPI : Test d'inhibition du réflexe acoustique par pré pulsé, ou *prepulse inhibition (PPI)* en anglais

PPN : Noyau pédonculopontin

PrG : Gyrus précentral

ROS : Radicaux libres de l'oxygène, ou *reactive oxygen species (ROS)* en anglais

SERT : Transporteur de la sérotonine

SN : Substance noire

SNC : Substance noire compacte

SNPs : Polymorphisme nucléotidique, ou *single-nucleotide polymorphism (SNPs)* en anglais

SNr : Substance noire réticulée

SP+ : Substance P

STG : Gyrus temporal supérieur

STN : Noyau sous thalamique

TBST : Tampon *Tris-buffered saline plus Tween20*

TBZ : Tétrabénazine

TD : Dyskinésie tardive

TH : Tyrosine Hydroxylase

VGLUT : Transporteurs vésiculaires du glutamate

VMAT2 : Transporteur vésiculaire des monoamines 2

VTA : Aire tegmentaire ventrale

« Il importe, je pense, de garder l'esprit ouvert. Il vaut mieux accepter que des questions restent sans réponses plutôt que d'adopter des solutions insatisfaisantes. »

- *Hubert Reeves*

Remerciements

J'aimerais premièrement remercier mes parents. Vous saviez, dès mon plus jeune âge, que je ne serais pas comme les autres jeunes filles. Au grand malheur de maman, j'avais une curiosité infinie pour la biologie. Tout particulièrement, les insectes, les petits reptiles et les amphibiens... Vous m'avez toujours donné les outils afin que je poursuive mes ambitions, malgré nos champs d'intérêt différents. Je serai toujours reconnaissante envers vous et je suis fière d'être la première de notre famille à vous présenter un diplôme post secondaire. Merci.

À mes directeurs de recherche, le Dr Daniel Lévesque et le Dr Pierre J. Blanchet. Merci de m'avoir offert la chance d'étudier dans un domaine aussi fascinant que les neurosciences et la pharmacie. Vous êtes des mines d'informations et mes sources d'inspiration. Vous m'avez permis de travailler avec une liberté et une confiance absolue. Malgré toute cette autonomie, vous étiez toujours disponibles pour répondre à mes questions les plus naïves. J'ai aussi pu apprendre de mes erreurs sans jamais me sentir dévalorisée. Je vous remercie d'avoir investi du temps pour me permettre de devenir une scientifique plus expérimentée. J'espère un jour pouvoir atteindre une fraction de votre prestance.

À mes collègues (Xavier, David, Lamia et Giovanni), stagiaires (Noémie, Christine, Simon et Yacine) et collaborateurs (3^{ème} étage du département de pharmacie, labo de la Dre Samaha et labo du Dr Trudeau). Merci pour ces nombreux échanges et vos challenges. Vous m'avez poussée à approfondir mes réflexions et à aborder mes problèmes sous d'autres angles. Merci tout particulièrement à Giovanni de m'avoir autant aidé avec mes expériences. Sans toi, je n'aurais jamais pu réaliser tout ça.

À mes collègues du « GUDA » (Marco, Rox, Baba, et Alex). Nous avons réalisé un projet fantastique ensemble. J'espère que notre travail inspirera les futures générations d'étudiants au BSc en Biologie en APP de l'UQAM à s'impliquer davantage socialement et à améliorer leur programme, comme nous l'avons fait.

À mes amis (Jo, Seb, Emy, Raph, Xav, Caro, Duf, Maryse et tous mes autres amis de Baie-Comeau). Merci de m'entourer et de remplir mon quotidien d'aussi belles aventures. Vous êtes mes frères et sœurs d'une autre mère. Enfin, une pensée toute spéciale pour toi, Érika. Tu étais ma plus vieille amie et celle avec qui je pouvais tout partager. Ma vie ne sera plus jamais la même sans toi. Merci pour ton amitié et ces moments passés ensemble.

Finalement, à Jodi, mon conjoint et l'homme de ma vie. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée. Merci pour ta compagnie, tes conseils et ta patience. Je n'ai aucun doute que notre enfant sera entre de bonnes mains. J'espère que nous aurons une longue vie ensemble, tout aussi gratifiante et excitante qu'en ce moment. Je t'aime.



Bienvenue à notre fils, Leonardo (03-2017)

Chapitre I : Introduction générale

1.1 Anatomie et organisation fonctionnelle des ganglions de la base

1.1.1 Anatomie, principaux circuits et rôles des ganglions de la base

Les noyaux gris centraux, aussi appelés ganglions de la base (BG), sont des structures sous-corticales très anciennes retrouvées au milieu du télencéphale de tous les vertébrés. En effet, des structures analogues à celles retrouvées chez les mammifères ont été décrites chez les soi-disant « vertébrés inférieurs », tels que les poissons et les amphibiens. Les BG sont un ensemble de noyaux qui forment des circuits parallèles et complémentaires, qui auraient pour rôle de raffiner, de synchroniser et d'intégrer des informations motrices, limbiques, sensorielles et associatives. Chez les mammifères, le circuit moteur serait composé du noyau caudé (Cd) et du putamen (aussi appelé striatum dorsal), du *globus pallidus* externe (GPe) et interne (GPi) dorsaux, de la substance noire réticulée (SNr) et compacte (SNc), ainsi que du noyau sous-thalamique (STN). Le circuit limbique, impliqué dans le traitement des informations émotionnelles et motivationnelles, serait composé du noyau *accumbens* (Acb) (aussi appelé striatum ventral), du GPe et du GPi ventraux, du STN ventral, ainsi que de l'aire tegmentaire ventrale (VTA). Les circuits sensoriels et associatifs utiliseraient aussi ces ensembles de noyaux (fig. 1) (1, 2). Grâce aux études d'électrophysiologie, de traçage et de caractérisation neurochimique, l'organisation somato-topique du cortex et des BG a aussi pu être déterminée (fig. 2). Toutefois, cette cartographie ne sert qu'à titre indicatif, puisque les projections innervant les BG ont tendance à être distribuées en plaques irrégulières. De plus, la limite entre ces zones demeure hautement variable d'un individu à l'autre (3, 4). Enfin, ce mémoire insistera surtout sur la physiologie normale des BG responsables du contrôle moteur des mammifères, ainsi que sur certaines pathologies qui peuvent y être associées, telles que les dyskinésies.

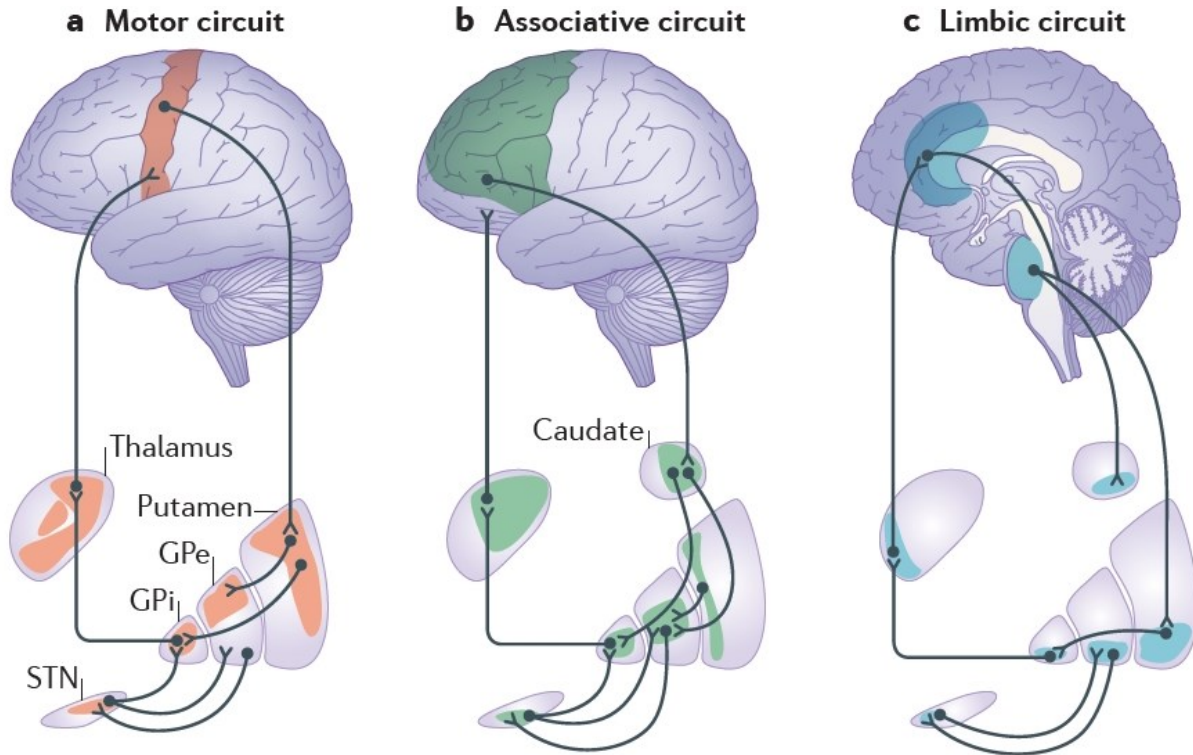


Figure 1. Principaux circuits des ganglions de la base. Les ganglions de la base (BG) sont divisés en (A) Circuit moteur, (B) Circuit associatif et (C) Circuit limbique. Ces circuits sont topographiquement séparés, comme démontré par le code de couleur : Rouge, cortex moteur; Vert, cortex préfrontal; bleu, cortex cingulaire antérieur. Abréviations : GPe, *globus pallidus* externe; GPi, *globus pallidus* interne; STN, noyau sous-thalamique. Image tirée de Jahanshahi et associés (5), réimprimée d'Obeso et associés (3).

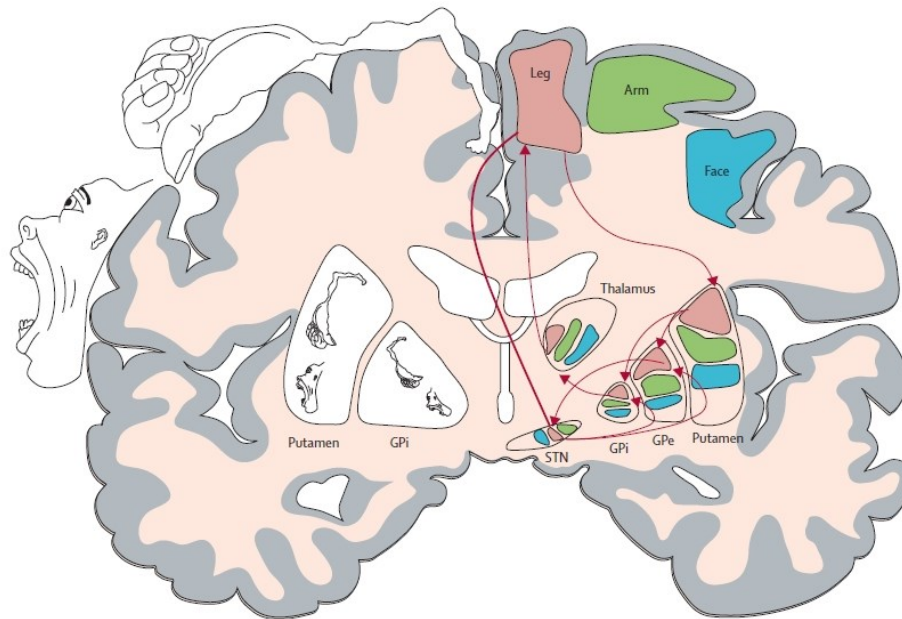


Figure 2. Circuit moteur et son organisation somatotopique. Le circuit moteur (indiqué par les flèches rouges connectant les régions modulant les mouvements des jambes) est organisé somatotopiquement à travers le circuit, avec des régions représentant les mouvements des jambes (au niveau dorso-médial), les mouvements du visage (au niveau ventro-latéral) et les mouvements des bras (entre les deux). L'arrangement somatotopique du cortex moteur primaire est généralement maintenu à travers les noyaux striato-pallidaux et sous-thalamiques. Abréviations : GPe, *globus pallidus* externe; GPi, *globus pallidus* interne; STN, noyau sous-thalamique. Code de couleur : Rosé, jambe; Vert, bras; bleu, visage. Image tirée de Rodriguez-Oroz et associés (6), réimprimée d'Obeso et associés (3).

Bien que les structures mentionnées au paragraphe précédent se retrouvent chez l'ensemble des mammifères, quelques différences subsistent entre les primates et les non primates. Entre autres, les primates auraient un *pallidum* (GP) continu, distinguable en GPe et GPi grâce à leur profil d'expression neurochimique respectif. Le GPe recevrait des projections de la voie indirecte exprimant de l'enképhaline (ENK+), et le GPi recevrait des projections de la voie directe exprimant de la substance P (SP+) et de la dynorphine (DYN+). Le GPe et le GPi des autres mammifères, dont les rongeurs, sont physiquement séparés. Ces structures sont parfois si éloignées l'une de l'autre (comme chez les rongeurs, par exemple) qu'elles peuvent avoir des fonctions différentes, et sont ainsi renommées GP et noyau entopédonculaire, respectivement. Une autre différence se fait aussi remarquer entre les primates et les autres mammifères. En général, les primates possèdent un striatum subdivisé en Cd et en putamen, alors qu'il n'y a pas de division facilement distinguable chez les non primates (fig. 3) (1, 7).

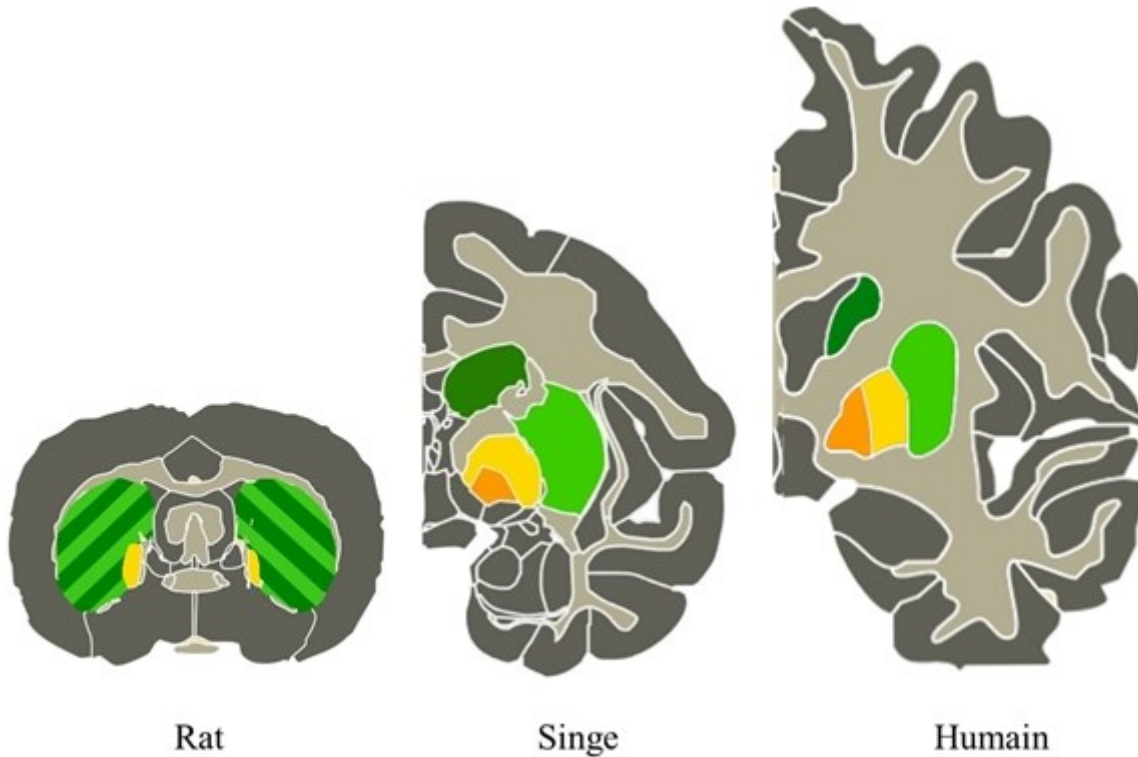


Figure 3. Ganglions de la base chez deux primates et un représentant non primate.
 Coupes coronales d'un cerveau de rat (non primate), ainsi que d'un hémicerveau de singe et d'humain (primates). Ces coupes sont des représentations visuelles des ganglions de la base (BG) retrouvés au niveau postérieur des sections de tissus utilisées dans cette étude (voir fig. 8, section 2.1). Code de couleur : Vert foncé, noyau caudé; Vert pâle, putamen; Jaune, *pallidum* externe; Orange, *pallidum* interne. Images modifiées, tirées de Bakker et associés (8).

1.1.2 Structures innervant les ganglions de la base

Chez tous les mammifères, le striatum est en quelque sorte la porte d'entrée des BG. Parmi les noyaux des BG, cette structure est celle qui reçoit le plus d'afférences excitatrices glutamatergiques provenant du cortex et du thalamus, ainsi que des afférences modulatrices dopaminergiques (DA) de la SNc et sérotoninergiques (5-HT) du raphé. Tout d'abord, presque toutes les régions corticales projettent vers les BG. Ces projections proviennent des neurones pyramidaux de la couche V et parfois de la couche III (1). En règle générale, le cortex préfrontal projette vers les striatum rostral, incluant le striatum médio-ventral, dont fait partie l'Acb. Ces régions corticales sont impliquées dans le contrôle des émotions, la récompense, les comportements liés à la motivation, ainsi que la mémoire de travail (9). Le cortex prémoteur et

le cortex moteur projettent plus au niveau du striatum caudal. Ces régions corticales sont impliquées dans la planification, le contrôle et l'exécution des mouvements (9). Le gyrus frontal supérieur (SFG) et le gyrus pré-central (PrG), deux sous-régions du cortex moteur, sont particulièrement intéressantes dans cette étude. En effet, elles sont respectivement impliquées dans les mouvements des membres inférieurs, ainsi que des membres supérieurs et du visage (10-13). Comme le cortex, le raphé innerve un peu tout le striatum. Toutefois, ses projections 5-HTergiques sont plus concentrées au niveau rostral des BG, où se trouve l'Acb, une structure du circuit limbique. Le raphé envoie aussi des projections denses vers la SNc et la VTA (14). La SNc, elle, projette des faisceaux DAergiques denses vers le striatum dorso-latéral, au niveau caudal. Cette structure est impliquée dans le contrôle des mouvements. Elle est entre autres célèbre pour son implication dans l'apparition des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (9). Quant au thalamus, ses projections semblent innerver les mêmes zones desservies par les aires sensori-motrices du cortex, c'est-à-dire, au niveau plus caudal du striatum. Les projections du thalamus proviennent du noyau intra-laminaire et para-fasciculaire. Toutefois, son rôle dans le circuit moteur des BG est encore débattu (15, 16).

1.1.3 Sortie des ganglions de la base : voie directe et indirecte

Tel que vu à la section précédente, les BG reçoivent des afférences de nombreuses structures, dont une grande partie provient du cortex et du thalamus (section 1.1.2). Ces afférences excitatrices activent deux catégories de neurones dans les BG, soit les interneurons et les neurones de projection. La première catégorie est composée d'interneurones cholinergiques (Ach) de grande taille et d'interneurones libérant de l'acide *gamma*-aminobutyrique (GABA) de taille moyenne, tous deux dépourvus d'épines. Ces neurones composent respectivement ~1 % et ~4 % des cellules nerveuses du striatum. Les interneurons GABAergiques se subdivisent en trois catégories selon les marqueurs qu'ils expriment, soit la parvalbumine (neurones de type *fast-spiking*), la calrétinine ou simultanément la somatostatine, le neuropeptide Y et la synthase de l'oxyde nitrique, appelée *nitric oxide synthase* (NOS) en anglais. Les interneurons ne projettent qu'à l'intérieur des noyaux des BG. Cette caractéristique leur permet de moduler finement les neurones de projection, la porte de sortie des BG. La

seconde catégorie, soit les neurones de projection, est composée exclusivement de neurones épineux moyens GABAergiques, aussi appelés *medium spiny neurons (MSN)* en anglais. Ces derniers composent près de 95 % des neurones du striatum. Les *MSN* sont divisés en deux sous-types donnant naissance aux deux circuits de sortie des BG : La voie directe, riche en récepteurs DAergiques de type D₁ et exprimant de la SP+ ainsi que de la DYN+, et la voie indirecte, riche en récepteurs à DA de type D₂, exprimant de l'ENK+. Au final, ces deux voies ont une action opposée sur le thalamus via le GPi et la SNr, les structures leur servant de porte de sortie. La voie directe se nomme ainsi puisque les *MSN* du striatum projettent directement vers les neurones GABAergiques du GPi. Au final, l'activation de cette voie mène à une désinhibition des neurones glutamatergiques du thalamus, qui projettent à leur tour vers le cortex et le striatum. Les *MSN* de la voie indirecte projettent plutôt vers le segment externe du GPe. Lorsque cette voie est activée, les *MSN* inhibent les neurones GABAergiques du GPe projetant vers les neurones glutamatergiques du STN. Le STN ainsi désinhibé libère alors davantage de glutamate vers le GPi, augmentant ainsi l'inhibition du thalamus. Le thalamus libère ultimement moins de glutamate vers le cortex et le striatum (fig. 4) (1, 17, 18).

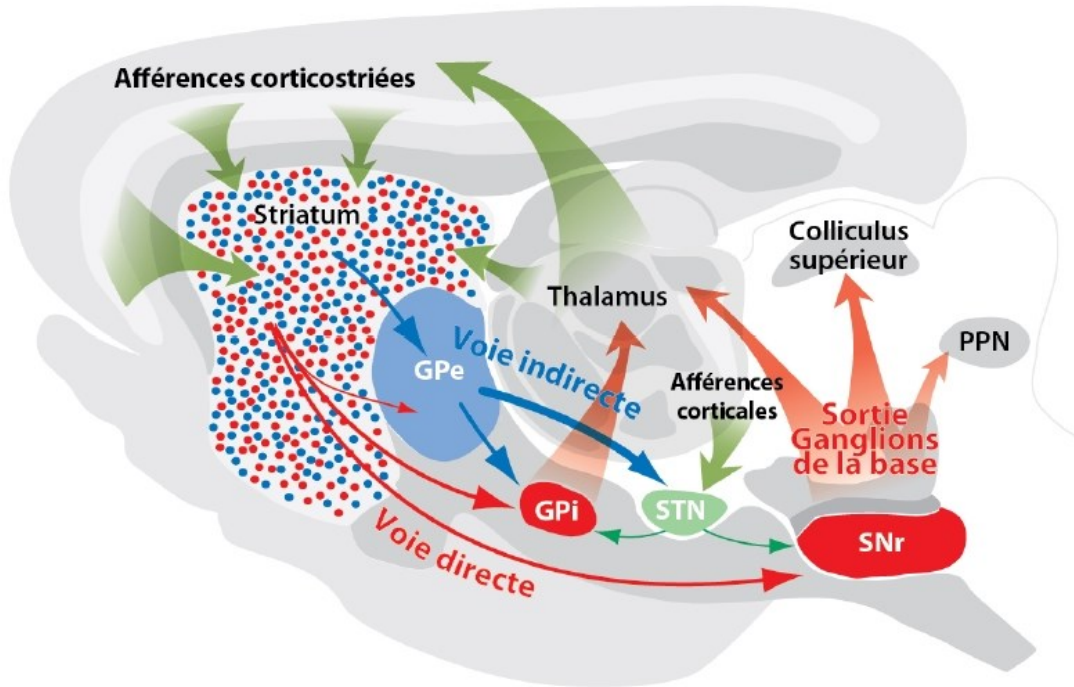


Figure 4. Représentation schématique de la voie directe et indirecte des ganglions de la base. Le striatum reçoit les afférences glutamatergiques du cortex et du thalamus (en vert). Les portes de sortie des ganglions de la base (BG) proviennent du segment interne du *globus pallidus* (GPI) et de la substance noire réticulée (SNr) et projettent vers le thalamus, le colliculus supérieur et le noyau pédonculo-pontin (PPN). La voie directe commence avec les neurones épineux moyens du striatum (en rouge) et innerve les noyaux qui forment les voies de sortie. La voie indirecte est initiée par les neurones épineux moyens du striatum (en bleu) et innerve le GPe. Cette structure projette subséquentement au noyau sous-thalamique (STN) qui termine le circuit en se connectant sur les portes de sortie des BG. Image tirée de Maheux (19), réimprimée de Gerfen & Surmeier (20).

1.2 Éléments neurochimiques des ganglions de la base

Les BG reçoivent une multitude d'afférences de structures cérébrales composées de populations neuronales variée. De plus, les noyaux des BG sont eux-mêmes composés de différents sous-types de neurones. Il n'est donc pas étonnant d'y retrouver de nombreuses cibles neurochimiques appartenant à des classes de messagers chimiques diversifiées. Dans le cadre de cette étude, plusieurs cibles potentiellement impliquées dans la genèse de la dyskinésie tardive (TD) ont été identifiées à partir d'évidences retrouvées dans la littérature. Les sections suivantes détailleront donc la physiologie des cibles, ainsi que le raisonnement expliquant pourquoi elles ont été investiguées dans nos expériences, tel que présenté aux chapitres suivants.

1.2.1 La dopamine

Les BG reçoivent des afférences DAergiques provenant de la VTA via la SNc. Le striatum, la porte d'entrée des BG, est même la structure ayant les plus hauts niveaux de ce neurotransmetteur de tout le corps. La DA est une catécholamine appartenant aux monoamines. Elle est synthétisée à partir de la tyrosine, à l'aide de la tyrosine hydroxylase (TH), et est stockée à l'intérieur de vésicules synaptiques jusqu'à son exocytose lors d'un potentiel d'action. Lorsque libérée dans la fente synaptique, la DA se lie à ses récepteurs métabotropes de type D₁ et D₂. Une fois la transmission synaptique terminée, la DA est dégradée ou re-capturée par des transporteurs afin d'être recyclée (1, 17). Les paragraphes suivants traiteront des récepteurs à DA ainsi que de ses transporteurs.

Les récepteurs de type D₁ (D₁ et D₅) sont des récepteurs métabotropes liés à une protéine G_s. Ils sont principalement distribués au niveau de la voie directe du striatum sur les neurones co-exprimant la DYN⁺ et la SP⁺. Lorsqu'ils sont stimulés par la DA, leur protéine G active l'adénylate cyclase, augmentant ainsi les niveaux intracellulaires d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). La cascade de signalisation intracellulaire qui s'en suit favorise une dépolarisation des neurones sur lesquels se trouvent les récepteurs (21, 22).

Les récepteurs de type D₂ (D₂, D₃ et D₄) sont des récepteurs métabotropes couplés à une protéine G_i. Ils sont principalement distribués au niveau de la voie indirecte du striatum sur les neurones co-exprimant l'ENK⁺. Lorsque les récepteurs de type D₂ sont stimulés par la DA, leur protéine G trimérique se lie à la guanosine triphosphate (GTP), activant ainsi la dissociation de ses sous-unités. L'une de ses sous-unités (G_iα) inhibe alors l'adénylate cyclase, diminuant les niveaux intracellulaires d'AMPC. La cascade de signalisation intracellulaire qui s'en suit favorise alors une hyperpolarisation des neurones sur lesquels se trouvent les récepteurs (21, 22). Tel que détaillé dans la section 1.5.4, un polymorphisme du récepteur D₃ serait associé à la TD (23, 24) et l'expression de ce gène serait altérée chez les patients plus âgés (25). Il a été suggéré que des polymorphismes du récepteur D₂ et une augmentation de leur densité chez les rongeurs seraient aussi associés à la TD (24, 26). Toutefois, notre laboratoire a récemment

démontré qu'une augmentation des niveaux de récepteurs D₃ corrélait avec la TD dans un modèle primate, alors que la densité des récepteurs D₂ demeurerait inchangée (27) (voir section 1.5.4). Outre la densité des récepteurs D₂, leur hypersensibilisation pourrait aussi être associée à la TD, tel que mentionné à la section 1.5.2. De plus, ce phénomène pourrait être exacerbé chez les patients souffrant de schizophrénie, puisqu'une sensibilisation des récepteurs D₂ serait associée à la maladie (28-30).

Le DAT se situe principalement sur les terminaisons des neurones DA et la glie entourant ses connexions synaptiques. Il a pour rôle de recapturer la DA à l'intérieur des cellules à la fin de la transmission synaptique (21, 22, 31). Un polymorphisme du DAT aurait été associé à un plus grand risque de développer des symptômes extrapyramidaux, appelés *extrapyramidal side effects (EPS)* en anglais. Toutefois, la majorité des études par génotypage ne sont pas parvenues à établir un lien évident entre ce polymorphisme et la TD (24, 32). Des rapports de cas auraient aussi associé une augmentation de la liaison de traceurs radioactifs lors d'un *DAT scan* avec une amélioration des symptômes de TD suite à un changement de prescription pour un antipsychotique atypique (APA). Un *DAT scan* est une méthode couramment utilisée pour mesurer l'extension de la dénervation de la SNc, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Toutefois, les études effectuées avec cette même méthode n'ont pas révélé de baisse significative de la densité du récepteur en lien avec la prise d'antipsychotiques (AP) et la TD (33, 34).

Le transporteur vésiculaire des monoamines 2 (VMAT2) a pour fonction de transporter les monoamines du cytoplasme vers des vésicules synaptiques. On le retrouve donc au niveau présynaptique, sur des neurones libérant des monoamines telles que la DA ou la 5-HT (21, 22, 31). Une variation du gène codant pour le VMAT2, le *SLC18A2*, serait associée avec l'occurrence de la TD et sa sévérité (35, 36). Une autre étude aurait aussi remarqué une augmentation des niveaux de VMAT2 chez le rat, suite à un traitement chronique à la clozapine (CLZ), mais pas avec l'halopéridol (HAL) (37). De plus, les niveaux du transporteur seraient aussi influencés par les hormones sexuelles stéroïdiennes (38). Considérant que la prévalence

du trouble est plus élevée chez les personnes âgées et chez les femmes ménopausées, ce dernier élément supporterait l'implication de VMAT2 dans la genèse de la TD (39). Enfin, la tétrabénazine (TBZ), un inhibiteur sélectif réversible du VMAT2, est utilisée depuis quelques années aux États-Unis et au Canada afin d'atténuer les symptômes de la TD (40, 41).

1.2.2 L'adénosine

L'adénosine est un nucléoside appartenant aux purines. Elle est synthétisée à partir d'adénosine triphosphate (ATP), et cette dernière peut être libérée par des neurones de plusieurs types et même des cellules non neuronales, comme les cellules gliales. Les récepteurs à adénosine de type A_1 se retrouvent partout dans le cerveau, contrairement aux récepteurs à adénosine de type A_2 , qui sont exprimés davantage sur les neurones GABAergiques co-exprimant les récepteurs à DA D_2 et l'ENK+, dans la voie indirecte des BG. Lorsque libérée dans la fente synaptique, l'ATP peut être transformée en adénosine où elle se liera à ses récepteurs métabotropes (42-44). Le paragraphe suivant traitera des récepteurs à adénosine A_{2A} .

Les récepteurs A_{2A} s'opposeraient à l'effet des récepteurs D_2 , en exerçant un effet excitateur sur les neurones striato-pallidiaux. En effet, les récepteurs A_{2A} seraient couplés positivement à une protéine G_s , contrairement aux récepteurs D_2 qui sont couplés à une protéine G_i (43). Ils interagiraient aussi avec les récepteurs D_2 en formant un hétéromère, réduisant ainsi son affinité pour la protéine G_i (45). Comme les antipsychotiques typiques (APT) sont essentiellement des inhibiteurs des récepteurs de type D_2 et que les récepteurs A_{2A} y sont étroitement associés, ces derniers ont naturellement été désignés comme cible potentielle pour l'étude des TD. Ainsi, une étude de l'impact des neuroleptiques sur la densité des récepteurs D_2 et des récepteurs A_{2A} a observé une augmentation du marquage de ces deux récepteurs chez le rat, suite à un traitement avec de l'HAL. De plus, il y est suggéré que les récepteurs A_{2A} seraient impliqués dans la genèse des TD (46). Enfin, malgré ces variations de la densité du récepteur A_{2A} chez les rongeurs, aucun de ses polymorphismes n'aurait encore été associé aux risques de développer des TD chez l'humain (47).

1.2.3 La sérotonine

La VTA et le noyau Acb des BG reçoivent des afférences 5-HTergiques provenant du raphé. La 5-HT appartient à la classe des monoamines et est synthétisée à partir du tryptophane. Lorsque libérée dans la fente synaptique, la 5-HT se lie à l'une de ses sept famille de récepteurs, dont la majorité est métabotrope. Une fois la transmission synaptique terminée, la 5-HT est dégradée ou recapturée par des transporteurs de la 5-HT (SERT) afin d'être recyclée (14). Les paragraphes suivants traiteront des récepteurs de la famille 5-HT₂ et 5-HT₁, et plus précisément des sous-types 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT_{1A}, qui ont été associés de près ou de loin à la TD.

Les récepteurs 5-HT_{2A} sont des récepteurs métabotropes liés à une protéine G_q. Lorsqu'ils sont stimulés par la 5-HT, leur protéine G active la voie des protéines kinases C (PKC). La cascade de signalisation intracellulaire qui suit favorise une dépolarisation des neurones sur lesquels se trouvent les récepteurs. Les récepteurs 5-HT_{2A} sont exprimés partout à travers le système nerveux central, dans les régions dites limbiques. Ils se retrouvent donc en grande quantité dans la couche V du cortex et au niveau rostral des BG, dans le striatum ventral. On le retrouve aussi en plus faible densité dans le striatum dorsal, au niveau plus caudal des BG (14). Les niveaux du récepteur 5-HT_{2A} dans le cortex auraient tendance à diminuer avec l'âge, un des facteurs de risque de la TD, supportant ainsi sa possible implication dans la genèse de ce trouble (48-50). Les polymorphismes T102C et His452Tyr du gène de ce récepteur auraient été associés à un plus grand risque de développer la TD (24, 51, 52), et l'expression de ces gènes serait altérée chez les patients plus âgés (25, 53). De plus, l'antagonisme du récepteur 5-HT_{2A} par les APA a longtemps été considérée comme la clef dans la réduction de l'incidence des TD (54, 55).

Les récepteurs 5-HT_{2C} sont aussi des récepteurs métabotropes liés à une protéine G_q. Ils favorisent donc la dépolarisation des neurones sur lesquels ils se trouvent. Les récepteurs 5-HT_{2c} sont exprimés au niveau somato-dendritique de la couche V de la majorité des régions corticales, dont le cortex frontal, mais aussi dans le système limbique et les BG (14, 56, 57). Les récepteurs 5-HT_{2C} influenceraient la transmission DAergique et 5-HTergique des BG. Ils

seraient impliqués dans le contrôle moteur exercé par les BG au niveau des circuits sensori-moteurs et associatifs, et à ce titre, auraient possiblement un rôle à jouer dans les dyskinésies oro-faciales (58, 59). Une variété d'agents bloqueurs des récepteurs 5-HT_{2C} seraient aussi en mesure de réduire les mouvements masticatoires d'allure dyskinétique induits par des AP, appelés *vacuous chewing movements (VCM)* en anglais, dans des modèles de rongeurs (59-62). En concordance avec ces données, le polymorphisme Cys23Ser du récepteur 5-HT_{2C} aurait été associé aux dyskinésies oro-faciales dans des cohortes européennes (35, 52, 53), et l'expression de ces gènes serait altérée chez les patients plus âgés, un des facteurs de risque de développer la TD (25, 53).

Les récepteurs 5-HT_{1A} sont des récepteurs métabotropes couplés à une protéine G_i. Lorsqu'ils sont stimulés par la 5-HT, leur protéine G inhibe l'adénylate cyclase, diminuant les niveaux intracellulaires d'AMPC. La cascade de signalisation intracellulaire qui suit favorise alors une hyperpolarisation des neurones sur lesquels se trouvent les récepteurs. Les récepteurs 5-HT_{1A} sont principalement distribués dans les structures limbiques et dans toutes les régions corticales. Les couches II, III supérieure et VI sont particulièrement riches en récepteurs 5-HT_{1A}. Il est intéressant de noter que leur expression est presque parfaitement complémentaire à celle des récepteurs 5-HT_{2A}, qui se retrouvent principalement dans la couche V. Les récepteurs 5-HT_{1A} se retrouvent aussi dans les BG, mais en très faible quantité (14, 63-65). Il a été rapporté que l'administration d'agonistes du récepteur 5-HT_{1A} chez le rat permettrait de renverser *VCM* induits par un traitement chronique à l'HAL, suggérant une possible altération du tonus 5-HTergique par cet APT dans la genèse des TD (58, 61). Dans les dyskinésies induites à la levodopa (LID), un précurseur de la dopamine utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson, il a été suggéré qu'une altération des récepteurs 5-HT_{1A} pourrait contribuer à l'apparition de ces mouvements anormaux (66, 67). De plus, plusieurs APA ont également une composante agoniste partielle sur ce sous-type de récepteurs à la 5-HT, un mécanisme soupçonné d'être à l'origine de l'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie et de la plus faible incidence des TD associée avec ces médicaments (54, 68-71).

1.2.4 Le glutamate

Les BG sont très fortement innervés par les neurones pyramidaux du cortex libérant du glutamate, un puissant neurotransmetteur excitateur. Ces afférences proviennent de pratiquement toutes les régions corticales, dont le cortex frontal contenant des aires motrices, associatives et limbiques, impliquées dans les mouvements des membres supérieurs et du visage. Le glutamate est un acide aminé servant d'unité de base des protéines. Il est donc ubiquiste dans toutes les cellules du corps, mais a un rôle supplémentaire en tant que neurotransmetteur dans le système nerveux central (1). Le glutamate est synthétisé à partir de la glutamine et est stocké à l'intérieur de vésicules synaptiques à l'aide des transporteurs vésiculaires du glutamate (VGLUT) jusqu'à son exocytose lors d'un potentiel d'action. Lorsque libéré dans la fente synaptique, le glutamate se lie à ses récepteurs ionotropes ou métabotropes. Il existe trois types de récepteurs ionotropes, nommés selon leur affinité pour des ligands synthétiques. Ce sont les récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA), de l' α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate (AMPA) et le récepteur kaïnate (KA). Il existe aussi 8 sous-types de récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR), mais seulement les isoformes 1, 2, 4 ou 5 sont exprimées dans les BG. Une fois la transmission synaptique terminée, le glutamate est dégradé directement dans la fente ou re-capturé par les transporteurs du glutamate 1 et 2, appelé *excitatory amino acid transporter* (EAAT1-2) en anglais, afin d'être transformé en glutamine. Enfin, le glutamate et ses récepteurs ont un important rôle à jouer dans l'apprentissage et la mémoire (72). Le paragraphe suivant traitera seulement des récepteurs NMDA, puisque l'autre récepteur d'intérêt dans l'étude des TD, le récepteur mGluR5, a déjà été investigué dans notre modèle primate traité chroniquement aux AP (73).

Le récepteur NMDA est un récepteur ionotrope hétéro-tétramère, composé de deux sous-unités NR1 essentiels, et de deux sous-unités NR2 (NR2A, NR2B, NR2C ou NR2D) variables. Ce récepteur est ligand et voltage dépendant. Autrement dit, pour être activé, il nécessite la co-liaison de la glycine sur ses sous-unités NR1 et du glutamate sur ses sous-unités NR2. Le récepteur NMDA est aussi contrôlé par les niveaux intracellulaires de Mg^{2+} . Lorsqu'une dépolarisation locale (suite à l'ouverture des récepteurs de type AMPA) de la membrane fait expulser le Mg^{2+} et que ses deux ligands sont liés à leurs sous-unités respectives, son canal

devient alors perméable au Ca^{2+} et au Na^+ (72, 74). La composition des sous-unités des récepteurs NMDA est donc importante dans notre contexte, puisqu'une modification de celle-ci peut altérer sa physiologie, mais aussi sa réponse aux ligands pharmacologiques. Entre autres, les récepteurs composés des sous-unités NR1/NR2A sont désactivés plus rapidement que les récepteurs composés des sous-unités NR1/NR2B [70]. Tel que discuté à la section 1.3.2, les récepteurs NMDA seraient associés à la schizophrénie et la progression de ses symptômes. Or, il a été proposé que l'augmentation de la densité et de la sensibilité de ses récepteurs après la prise d'AP de façon chronique serait à l'origine de l'amélioration des symptômes de la maladie, en clinique et dans les modèles animaux (75-79). Certains auteurs suggèrent que cette augmentation pourrait aussi avoir un lien avec l'apparition des TD (75, 76, 80), tel que stipulé à la section 1.5.2 dans la théorie de la plasticité maladaptative de la TD. Parallèlement, des études récentes au sujet des LID auraient observé que des changements dans la densité et la composition des sous-unités du récepteur NMDA seraient associés à ces dyskinésies (81, 82). Des essais avec des composés antagonistes des récepteurs NMDA montrent une certaine efficacité contre les LID dans des modèles de la maladie de Parkinson chez les rongeurs et le singe, et aussi en clinique avec l'utilisation de l'amantadine, un inhibiteur des récepteurs NMDA (81-85). Enfin, des polymorphismes des récepteurs NMDA auraient aussi été associés à la TD. Les variantes des gènes GRIN2B et GRIN2A, au niveau des polymorphismes nucléotidiques (SNPs) rs2192970 et rs1345423 seraient plus particulièrement impliquées (86).

1.3 La schizophrénie

1.3.1 Généralités

La schizophrénie est un trouble d'ordre psychiatrique grave et extrêmement incapacitant. Elle peut affecter la pensée, les émotions et les perceptions sensorielles. Les symptômes de la maladie sont variés, hétérogènes entre les patients et ne sont pas uniques à la schizophrénie, compliquant ainsi l'établissement d'un diagnostic officiel pour les patients. Le seul symptôme commun entre tous les patients souffrant de schizophrénie est la présence de psychoses. Puisqu'il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques à la maladie, le diagnostic de la

schizophrénie est déterminé à l'aide d'outils cliniques comme le manuel diagnostique et statistique des maladies mentales, aussi appelé *diagnostic & statistical manual of mental disorders (DSM-V)* en anglais. En bref, les patients doivent être perturbés depuis au moins 6 mois et expérimenter un ensemble de symptômes sur une période successive d'un mois (ou plus). Ils doivent ainsi présenter au moins deux symptômes positifs ou plus, ainsi qu'au moins un symptôme négatif, cognitif ou affectif, parmi ceux-ci (87-89) :

- **Symptômes positifs** : Délusions, idées délirantes (impression de persécution), hallucinations (surtout auditives), langage désorganisé (incohérence), mouvements stéréotypés et/ou troubles de la pensée (comportements grossiers, inappropriés et désorganisés).
- **Symptômes négatifs** : affect plat et anhédonie, pauvreté du langage, apathie (manque d'énergie, d'intérêt ou d'initiative), isolement social ou repli sur soi-même.
- **Symptômes cognitifs et affectifs** : trouble de l'attention, trouble de la mémoire (mémoire de travail) ou dépression pouvant mener au suicide.

Près de 1 % de la population mondiale souffrirait de schizophrénie. L'incidence serait la même entre les genres, mais la maladie apparaîtrait plus tôt chez les hommes (15-25 ans) que les femmes (25-30 ans) et leur pronostic serait plus sévère. Il est exceptionnel que la maladie apparaisse après 50 ans et avant 12 ans (88, 89)]. La schizophrénie serait aussi associée à une génétique complexe. Suite à des études par séquençage, plusieurs polymorphismes y auraient été associés. Entre autres, les gènes de la neuréguline (NRG1), de l'enzyme cathécol-méthyltransférase (COMT), de la protéine perturbée dans la schizophrénie, aussi appelée *disrupted in schizophrenia (DISC1)* en anglais, et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau, aussi appelé *brain derived neurotrophic factor (BDNF)* en anglais, ont été identifiés. Or, les polymorphismes de ces gènes ne causent pas, ou que très rarement, de symptômes psychotiques s'ils sont exprimés seuls. Ces données suggèrent que l'apparition de la maladie nécessiterait l'expression de plusieurs polymorphismes simultanément et expliquerait en partie l'hétérogénéité des symptômes dans la population (88, 90). L'environnement pourrait aussi avoir un impact sur les

risques de développer la schizophrénie, suggérant une possible implication de l'épigénétique. En effet, un environnement négatif (violence, traumatismes, abus de drogues, échecs subjectifs ou milieu défavorisé matériellement et socialement), des complications à la naissance et l'exposition à des pathogènes ou des toxines ont été identifiés comme facteurs favorisant l'apparition de la maladie (89).

Aucune différence anatomique évidente n'a été associée à la schizophrénie, sauf une augmentation du volume des ventricules. Une diminution de l'épaisseur corticale au niveau du cortex préfrontal (PFC) et du volume du thalamus au niveau médio-dorsal aurait aussi été associée à la maladie (88, 90). Cette diminution du volume ne semble pas être provoquée par une perte de neurones, mais plutôt à des changements au niveau ultra-structural. Les neurones du PFC des patients souffrant de schizophrénie migreraient de façon désorganisée et auraient tendance à être plus petits dans la couche III du cortex (88, 90, 91). Ils feraient aussi le même nombre de synapses, mais auraient des épines dendritiques moins denses et plus petites (88, 92, 93). Au niveau physiologique, le PFC serait moins activé lors de l'exécution de tâches motrices simples, tel que démontré par une tomographie par émission de positrons (*PET scan*). Ce dernier élément serait associé aux symptômes négatifs de la maladie (89, 90). Notons que le PFC est une zone hautement associative, et qu'une perturbation de ses fonctions ou la présence d'anomalies ultra-structurales à ce niveau pourraient expliquer les symptômes de dissociation d'avec la réalité retrouvés dans la maladie de la schizophrénie (88-90).

1.3.2 Étiologie de la schizophrénie : Hypothèses

L'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie aurait été proposée suite à l'observation que certains antagonistes du récepteur NMDA, tels que la phéncyclidine (PCP) et kétamine, pouvaient produire des symptômes psychotiques semblables à la schizophrénie. En effet, ces drogues sont en mesure de produire des symptômes positifs (délires, comportements grossiers et hallucinations) et négatifs (apathie et isolement social), mais aussi des symptômes cognitifs (déficit attentionnel et déficit de la mémoire du travail) semblables à la maladie, chez des sujets sains. Ces drogues aggravent aussi les symptômes des patients souffrant déjà de

schizophrénie (74, 88). En accord avec cette théorie, une diminution de la densité des récepteurs NMDA serait aussi associée à la maladie (section 1.2.4). Or, cette théorie n'explique pas pourquoi les AP ont tous une affinité pour les récepteurs à DA, menant ainsi à la seconde hypothèse (74, 88).

Les symptômes positifs de la schizophrénie pourraient être causés par une libération excessive de DA dans la voie méso-limbique reliant la VTA à l'Acb. Les symptômes négatifs et cognitifs pourraient, quant à eux, être causés par une diminution de la neurotransmission DAergique de la voie méso-corticale. Cette théorie est basée sur le fait que les drogues augmentant les niveaux extracellulaires de DA, tels que la L-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA), la cocaïne ou les amphétamines, peuvent provoquer des symptômes psychotiques. Ces évidences sont soutenues par la découverte du mécanisme d'action des AP, qui doivent bloquer environ 60-80 % des récepteurs de la DA D₂ de la voie méso-limbique afin de diminuer les symptômes positifs de la maladie. Or, ce même mécanisme est soupçonné d'aggraver certains symptômes négatifs de la maladie, au niveau de la voie méso-corticale (74, 88, 89). Enfin, bien que la théorie DAergique de la schizophrénie explique en partie le mécanisme d'action des AP, elle n'indique pas quelle pourrait être la cause de cette hyper-activation de la voie mésolimbique. Une autre hypothèse a alors été proposée pour répondre à cette question.

L'hypothèse neuro-développementale stipule que plusieurs éléments observés tardivement dans la progression de la schizophrénie pourraient prendre origine lors de la grossesse et du développement de l'enfant, aux moments où il y a une grande prolifération neuronale. Cette théorie est basée sur le fait que la maladie apparaît au moment où il y a un grand raffinement synaptique (élimination de synapses excédentaires) dans le développement normal des humains (fin de l'adolescence et début de l'âge adulte). Le cerveau des schizophrènes pourrait alors ne plus être en mesure de compenser pour les problèmes de circuits aberrants, tel qu'observé dans le PFC des patients malades. Ces éléments pourraient entraîner une sous-activation de la voie méso-corticale et de sa boucle rétroactive, désinhibant ainsi la voie mésolimbique. Cette théorie intègre ainsi, l'hyperactivité DAergique de la voie

mésolimbique, ainsi que les changements ultra-structuraux et physiologiques observés avec la maladie (88, 89, 94).

1.3.3 Modèles animaux de la schizophrénie

Comme détaillé précédemment (section 1.3.1 et section 1.3.2), la schizophrénie est une maladie très complexe et hétérogène. Considérant que son diagnostic est basé en partie sur des symptômes subjectifs et que ces symptômes sont difficilement mesurables chez l'animal, il est présentement impossible de réaliser un modèle recréant tous les aspects de la maladie. Les modèles présentés tentent donc de reproduire certains traits de la maladie au niveau comportemental, neuro-structural et neurochimique, via des approches pharmacologiques, chirurgicales ou encore génétiques (89).

Tous les modèles animaux de la schizophrénie sont généralement validés à l'aide du test d'inhibition du réflexe acoustique par pré pulsé, aussi appelé *prepulse inhibition (PPI)* en anglais. Ce test consiste à exposer l'animal à un signal lumineux ou sonore de faible intensité, avant de le soumettre à un stimulus auditif de forte intensité. Ce signal d'avertissement devrait en théorie réduire la réaction de sursaut. Or, les patients schizophrènes et les modèles animaux de la maladie ont un déficit dans le filtrage des informations. Ils ont donc tendance à avoir une réaction exagérée au stimulus sonore, malgré l'avertissement (89, 95, 96).

Les modèles animaux pharmacologiques de la schizophrénie consistent à leur administrer une drogue pouvant causer des manifestations comportementales de type psychotique. Certaines drogues, comme des agonistes DAergiques (ex : apomorphine), des agonistes 5-HTergiques (ex : LSD) ou des antagonistes non compétitifs du récepteur NMDA (ex : PCP et kétamine) sont les plus couramment utilisées. Les manifestations comportementales obtenues sont semblables à plusieurs symptômes positifs et négatifs retrouvés chez les patients schizophrènes. Une activation locomotrice, des hochements de tête, de l'ataxie et des comportements stéréotypés peuvent être observés. Ces drogues peuvent même porter l'individu

à s'isoler socialement ou à poursuivre visuellement un objet imaginaire. Bien entendu, ces modèles animaux présentent tous un déficit au test *PPI* et les symptômes sont, dans la majorité des cas, renversables avec l'administration d'un APT ou d'un APA (89, 97, 98).

Les modèles neuro-développementaux de la schizophrénie utilisent, quant à eux, des approches génétiques et de lésions chirurgicales ou chimiques. Ces modèles doivent donc être réalisés très tôt dans la vie de l'animal, ou pendant la gestation. Chez le rat, une lésion excitotoxique bilatérale de l'hippocampe ventral, sept jours après la naissance de l'animal, produirait des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Ce modèle se manifesterait surtout par des déficits au niveau de la mémoire de travail et des comportements motivés du rat. Il a été proposé que cette lésion altérerait la salience de l'animal. Plus précisément, l'hippocampe aurait un rôle à jouer dans l'éveil de la salience, en comparant la nouvelle information perçue aux informations connues. Ce processus serait important à l'initiation des comportements motivés et l'organisation de la mémoire (99). Un modèle d'exposition de rates en fin de gestation au méthyl-azoxy-méthanol (MAM), un agent méthylant, a aussi été proposé. Il modifierait le raffinement des circuits neuronaux au niveau de l'épigénétique. Ce modèle simulerait l'effet des facteurs environnementaux qui semblent être associés à un plus grand risque de développer la schizophrénie chez l'humain. Les animaux de ce modèle présenteraient des difficultés d'adaptation aux changements, auraient des ventricules élargis et un volume du PFC réduit, tout comme observé chez les humains souffrant de schizophrénie (100). Enfin, des modèles génétiques ont récemment été proposés. Des knock-out de gènes associés à la schizophrénie chez l'humain (ex : *DISC1* et *NRG1*) ont été réalisés chez la souris. Des altérations semblables à celles observées dans la maladie ont été observées à plusieurs niveaux du cerveau de ces animaux. Entre autres, ces modèles auraient des ventricules élargis et les ultra-structures de l'hippocampe ainsi que de plusieurs régions corticales seraient altérées (100). Enfin, les symptômes de ces trois modèles neuro-développementaux auraient l'avantage d'apparaître vers la puberté de l'animal et d'être permanents, comme ce qui est observé en clinique chez l'humain. De plus, les animaux auraient tous une réponse altérée au test *PPI*, seraient sensibilisés aux effets locomoteurs des amphétamines et auraient des troubles de comportement social. Ces déficits seraient aussi diminués par l'administration d'APT et d'APA (100).

1.4 Les antipsychotiques

1.4.1 Historique

Les AP sont utilisés pour traiter un large spectre de troubles d'ordre psychologiques et psychiatriques. Bien que leur indication première soit le traitement des troubles psychotiques, ils sont aussi utilisés comme adjuvant dans le traitement des troubles de l'humeur, des troubles anxieux et des troubles de la personnalité. Ils sont aussi parfois utilisés dans d'autres contextes tels que les intoxications aux psychostimulants, la démence reliée à la maladie d'Alzheimer ou encore les nausées résultant d'un traitement chimiothérapeutique. Ils sont aujourd'hui considérés comme un incontournable dans le traitement de la maladie mentale, mais leur histoire révèle une apparition très récente (68).

Les AP ont été découverts par accident au début des années 1950. La chlorpromazine, une molécule initialement développée comme antihistaminique destiné aux cocktails préopératoires, s'est rapidement fait remarquer par Henri Laborit. Le chirurgien-neurobiologiste s'est aperçu que la molécule possédait des propriétés calmantes, même chez ses patients souffrant de troubles psychiatriques ou de stress post-traumatique. La chlorpromazine fut alors utilisée en clinique et popularisée par les psychiatres Jean Delay et Pierre Deniker. Ces derniers furent les premiers à utiliser l'expression neuroleptique pour décrire l'action de la molécule, un terme dérivé des radicaux grecs *neuro-* (neurone ou nerf) et *-lepsie-* (action de saisir, suspendre ou de calmer). Jusqu'à ce jour, aucune molécule n'était parvenue à traiter les troubles du spectre de la schizophrénie. La chlorpromazine contribua à mettre fin aux méthodes physiques brutales et conféra plus d'autonomie aux patients autrefois destinés à passer leur vie à l'asile. Autrement dit, elle révolutionna le domaine de la psychiatrie (101, 102).

Dès le début de son application clinique, deux observations accompagnèrent le traitement à la chlorpromazine. Premièrement, elle ne parvenait qu'à réduire les symptômes positifs de la schizophrénie, réduisait l'agitation et provoquait un état de désintéressement général. Deuxièmement, son utilisation était accompagnée d'effets secondaires moteurs. Ces

EPS comprenaient des manifestations de type parkinsoniennes et des dystonies (103). En 1956, un autre type d'*EPS* est décrit pour la première fois. Cette fois-ci, des manifestations oro-faciales apparaissant tardivement semblaient accompagner le traitement. Huit ans plus tard, Faurbye et associés utilisent le terme « dyskinésie tardive » pour décrire cet ensemble de mouvements involontaires (103, 104).

À ce moment, les *EPS* sont si présents et inévitables qu'ils sont incorporés aux lignes directrices guidant le développement de nouveaux neuroleptiques. Ces critères inspirèrent le développement du modèle de rongeur de la catalepsie. En bref, l'effet paralysant et sédatif induit chez le rongeur par une molécule en développement était un indicateur de son activité neuroleptique potentielle. À l'aide de ce modèle animal, plusieurs molécules ayant des propriétés semblables à la chlorpromazine ont été développées (105, 106). Entre autres, « l'halopéridol » fit son apparition en 1958 dans les laboratoires Janssen. À ce jour, elle est toujours considérée comme l'une des molécules les plus efficaces contre les symptômes positifs de la schizophrénie (107). La même année, « la clozapine » fut découverte dans un criblage de molécules tricycliques destinées à être utilisées comme agents antidépresseurs, par les laboratoires Wander. Contre toutes attentes, cette molécule possédait des propriétés neuroleptiques. Plus intéressant encore, elle n'induisait pas de catalepsie chez les rongeurs. Or, à cause de résultats contradictoires des premières études chez l'humain, de la découverte d'effets secondaires préoccupants et du scepticisme des psychiatres vis-à-vis une molécule qui ne produisait pas d'*EPS* chez les rongeurs, la CLZ fut écartée du milieu clinique jusqu'au milieu des années 1970. En 1985, une étude panaméricaine en double aveugle d'une durée de 6 mois, comparant la chlorpromazine et la CLZ, détermina que cette nouvelle molécule était non seulement efficace contre les symptômes positifs de la schizophrénie, mais aussi contre les symptômes négatifs. La CLZ est depuis utilisée pour traiter des cas de schizophrénie réfractaires aux autres traitements (105, 108).

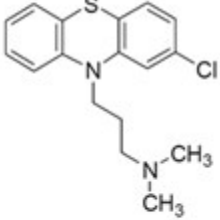
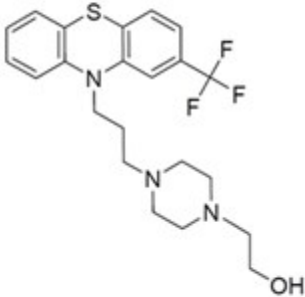
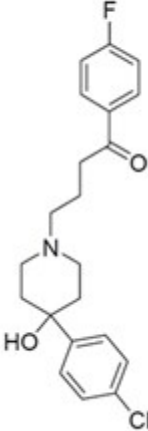
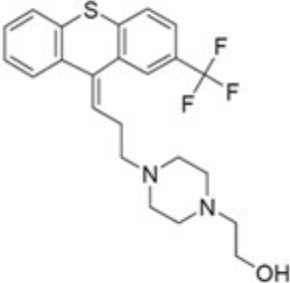
Enfin, les neuroleptiques furent renommés « antipsychotiques », un terme déjà populaire dans le milieu psychiatrique, afin de mieux représenter leur effet thérapeutique. En effet, le

terme neuroleptique fait plus référence aux effets calmants de ces médicaments qu'à la réduction des symptômes positifs de la schizophrénie. Les AP furent ultimement divisés en deux principales catégories : les AP typiques (APT) et atypiques (APA). Initialement, le terme atypique fut attribué aux AP provoquant peu d'*EPS* et ne provoquant pas d'effets secondaires endocriniens reliés à une hyperprolactinémie comparativement aux APT. Or, cette méthode de catégorisation créa beaucoup de confusion lorsque les mécanismes d'action des AP furent détaillés, puisque les effets thérapeutiques ne concordaient pas toujours avec l'effet pharmacologique des molécules. Plusieurs méthodes de classification ont alors été proposées, dont certaines basées sur le profil pharmacologique ainsi que les mécanismes cellulaires et moléculaires des AP. Aujourd'hui, il n'existe toujours pas de consensus sur la vraie définition du terme « atypique ». Plusieurs auteurs s'entendent pour dire que ce terme est un concept en constante évolution, plutôt qu'une catégorie délimitée par des critères précis (68, 101).

1.4.2 Profil pharmacologique des antipsychotiques typiques

Les APT, aussi appelés AP « conventionnels » ou encore AP de 1^{ère} génération, sont des molécules polycycliques complexes. Elles se divisent en trois principales classes selon leur structure chimique primaire : les phénothiazines, les thioxanthènes et les butyrophénones (tableau I). Leur structure leur confère généralement une forte affinité pour le récepteur D₂, mais aussi pour de nombreuses autres cibles (tableau II). Leur profil de liaison aux récepteurs membranaires leur attribuerait non seulement des propriétés AP, tel que discuté à la section 1.4.4, mais entraînerait aussi plusieurs réactions indésirables. Entre autres, la forte affinité de ces molécules pour le récepteur D₂ mènerait à un ensemble d'effets secondaires qui leur est caractéristique. Leur liaison au niveau de la voie nigro-striée entraînerait des *EPS*, au niveau de la voie mésolimbique, elle contribuerait à une aggravation des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie, puis au niveau de la voie tubéro-infundibulaire, elle augmenterait la prolactinémie. La sédation et l'hypotension orthostatique associée à la prise d'APT seraient, quant à eux, attribuables à la forte affinité de ces molécules pour les récepteurs adrénergiques α_1 (tableau II) (68, 70).

Tableau I. Structure polycyclique complexe de certains médicaments antipsychotiques typiques, selon leur classe chimique respective.

Phénothiazines		Butyrophénones	Thioxanthènes
Chlorpromazine	Fluphénazine	Halopéridol	Flupenthixol
			

Figures tirées de Bortolozzi et associés (68).

Tableau II. Profil de liaison *in vitro* de certains antipsychotiques typiques à des récepteurs membranaires.

Classe chimique et nom générique	Récepteurs membranaires*					
	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	α ₁	H ₁	M ₁
Phénothiazines						
Chlorpromazine	2,6	3115	12	0,3	0,18	67
Fluphénazine	0,8	-	19	9	20,8	2000
Butyrophénones						
Halopéridol	1,4	3081	25	19	727	4669
Thioxanthènes						
Flupenthixol	3,6	2823	4,3	6	130	2500

*Valeur de K_i, exprimée en nM. Données tirées de Kusumi et associés (109), Glaser et associés (110), et Kantrowitz (111).

1.4.3 Profil pharmacologique des antipsychotiques atypiques

Les APA, aussi appelés AP seconde ou de nouvelle génération, sont des molécules polycycliques complexes aux structures plus variées que les APT (Tableau III). Elles se divisent en quatre principales classes selon leur structure chimique primaire : les dérivés de l'indole, les diazépines, les benzamides et les autres. Ici, le reste des classes chimiques a été regroupé dans la catégorie « autre » pour des raisons pratiques. La structure chimique des APA leur confère une forte affinité surtout pour les récepteurs 5-HT₂ et D₂ (Tableau IV) (68). En général, les APA ont un plus grand ratio d'occupation de 5-HT₂ vs. D₂ *in vivo* que les APT. De plus, en terme de valeurs absolues, les atypiques auraient moins d'affinité pour le récepteur D₂ (68, 112). Les APA se lieraient aussi à de nombreux autres sites (Tableau IV). Leur profil de liaison aux récepteurs membranaires leur conférerait non seulement des propriétés AP, tel que discuté à la section 1.4.4, mais entraînerait aussi plusieurs réactions indésirables. Comme les APA se lient avec une moins bonne affinité aux récepteurs D₂ que les APT, ces traitements seraient associés à une plus faible incidence d'EPS, d'hyper-prolactinémie et ils seraient moins portés à aggraver les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Par contre, les traitements aux APA seraient associés à une plus grande incidence de prise de poids et de troubles métaboliques que les APT. Ceci serait entre autres provoqué par leur plus grande affinité pour le récepteur à l'histamine H₁ (68, 70). D'autre part, la CLZ peut également provoquer une agranulocytose possiblement mortelle, requérant un dosage progressif plus lent que les autres AP et une surveillance accrue des patients (69, 70, 113). En plus d'avoir une plus grande affinité pour les récepteurs H₁, certains APA auraient une meilleure affinité pour les récepteurs adrénergiques α_1 et Ach-ergiques muscarinique M₁ (Tableau IV). Des effets secondaires tels que la sédation, l'hypotension, de la tachycardie, la bouche et les yeux secs, ainsi que de la constipation sont aussi fréquemment rapportés avec la prise de ces médicaments (68, 70).

Tableau IV. Profil de liaison *in vitro* de certains antipsychotiques atypiques à des récepteurs membranaires.

Récepteurs membranaires*						
Classe chimique et nom générique	D₂	5-HT_{1A}	5-HT_{2A}	α₁	H₁	M₁
Dérivés de l'Indole						
Ziprasidone	9,7	12	0,31	12	5,3	>5000
Sertindole	0,45	2200	0,2	1,4	440	260
Diazépines						
Clozapine	150	180	3,3	23	2,1	34
Olanzapine	17	2720	1,9	60	26	170
Quétiapine	310	320	120	58	19	1020
Benzamides						
Amisulpride	3	>10 000	8304	>10 000	>10 000	>10 000
Autres						
Risperidone	3,3	250	0,16	2,3	2,6	>5000
Aripiprazole	0,74	5,6	8,7	26	25	6780

*Valeur de K_i, exprimée en nM. Données tirées de Kusumi et associés (109), et Arnt et associés (114).

1.4.4 Mécanismes d'action des antipsychotiques

Les APT et APA ont tous, dans une certaine mesure, une activité antagoniste au niveau des récepteurs à DA de type D₂ (tableau II). Pour être efficaces, les AP doivent occuper 65-80 % de ces récepteurs (69). Cette proportion chute à 50-60 % chez les sujets âgés (115). Il a été proposé que les AP parviennent à réduire les symptômes positifs de la schizophrénie en bloquant la transmission DAergique au niveau de la voie mésolimbique (68-70). Ce circuit serait suractivé dans les troubles psychotiques. Ces derniers éléments supportent donc la théorie DAergique de la schizophrénie, bien qu'ils ne parviennent pas à expliquer certaines particularités. En effet, malgré qu'il y ait une très forte corrélation entre l'affinité pour le récepteur D₂ et la concentration thérapeutique, cette théorie ne corrèle pas avec l'action clinique. Autrement dit, un AP nécessitant une plus forte dose thérapeutique peut avoir une meilleure efficacité clinique qu'un autre AP à plus faible dose. Même s'il y a un certain manque de consistance entre l'effet thérapeutique et l'affinité pour le récepteur D₂, cette théorie au sujet du mécanisme d'action des AP demeure la plus supportée (68, 69).

Le mécanisme d'action proposé des APA de 2^{ème} génération dans le traitement de la schizophrénie est légèrement différent des AP. Les APA posséderaient, en plus d'une action antagoniste au niveau du récepteur D₂, une activité agoniste partielle sur les récepteurs à 5-HT_{1A} et antagoniste sur les récepteurs 5-HT₂ (tableau IV). Le blocage des récepteurs 5-HT₂ réduirait la tonalité 5-HTergique au niveau des neurones pyramidaux du cortex préfrontal, qui serait excessive dans la schizophrénie. Il a aussi été proposé qu'une activation partielle des autorécepteurs inhibiteurs 5-HT_{1A} contribuerait à cet effet. L'action agoniste partielle des APA au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} parviendrait ainsi à rétablir une certaine balance physiologique entre les afférences excitatrices et inhibitrices au niveau du cortex préfrontal. Ces deux mécanismes sont soupçonnés d'être à l'origine de l'efficacité des APA contre les symptômes négatifs de la maladie (54, 68-71). Toutefois, malgré que certains antagonistes se liant sélectivement aux récepteurs 5-HT₂ parviennent à réduire les symptômes de la schizophrénie, leur efficacité demeure inférieure à l'HAL, un AP de 1^{ère} génération (68-70). Un minimum d'affinité pour les récepteurs D₂ semble donc nécessaire pour obtenir une efficacité optimale (69). Ce dernier élément a ainsi inspiré le développement des APA de 3^{ème} génération, qui ont des propriétés différentes des autres AP au niveau du récepteur D₂. En effet, au lieu de produire une action antagoniste sur ces récepteurs, ils auraient une action agoniste ou antagoniste partielle. Autrement dit, ils produiraient un blocage ou une activation partielle des récepteurs tout en permettant une certaine activité endogène de la DA. Ce mécanisme réduirait efficacement les symptômes positifs de la schizophrénie, de manière aussi efficace que les AP de 1^{ère} et de 2^{ème} générations, tel que démontré par l'aripiprazole, un AP de 3^{ème} génération utilisé depuis peu en clinique (fig. 5) (68, 70).

En termes d'efficacité subjective, aucun AP ne parvient à traiter effectivement les symptômes cognitifs et affectifs de la schizophrénie. De plus, tous les AP semblent traiter les autres symptômes de la schizophrénie avec le même rendement, à l'exception la CLZ. Cette dernière serait statistiquement plus performante que le reste des AP, toutes catégories confondues (116). Or, tel que mentionné précédemment (section 1.4.3), son utilisation clinique est limitée par des considérations pratiques ainsi que par une incidence élevée de troubles métaboliques associés à la prise du médicament (117). Comme les résultats de Leucht et associés

semblent le suggérer, il n'existerait donc pas d'AP dit « supérieur » aux autres (116). Autrement dit, le meilleur AP pour le patient demeurerait celui qui est le mieux toléré par ce dernier.

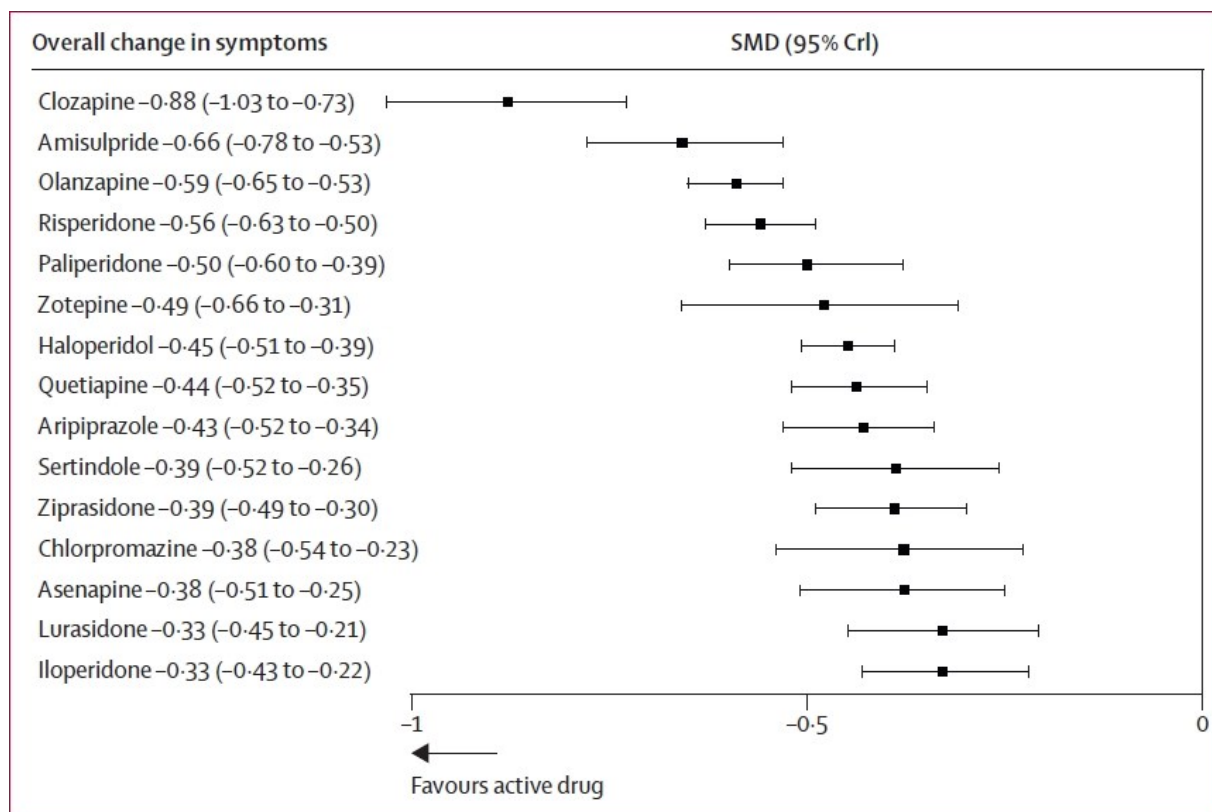


Figure 5. Graphique en forêt de l'efficacité thérapeutique d'antipsychotiques comparée à un placebo. Les traitements sont organisés selon la surface sous la valeur du rang cumulatif, ou *Surface Under Cumulative Ranking (SUCRA) value*, en anglais. Abréviations : SMD, différence moyenne standardisée ou *standardised mean difference*, en anglais; CrI, interval crédible ou *credible interval*, en anglais. Figure tirée de Leucht et associés (116).

Enfin, plusieurs théories ont été lancées pour identifier les mécanismes qui seraient à l'origine de la plus faible incidence d'EPS avec la prise d'APA. Encore une fois, le blocage des récepteurs 5-HT₂ serait impliqué, mais cette fois-ci, via d'autres circuits. Le blocage de ces récepteurs sur les neurones glutamatergiques au niveau de la voie cortico-striatale et sur les neurones GABAergiques de la voie striato-pallidale favoriserait le maintien d'un contrôle normal du thalamus sur la signalisation motrice. Par contre, certains APT possèdent aussi une forte affinité pour les récepteurs 5-HT₂ sans toutefois posséder un profil clinique dit atypique. En

étudiant les propriétés dynamiques des APA, un autre élément s'est fait remarquer. Il existe une forte corrélation entre l'affinité des AP pour les récepteurs D_2 et leur constante de dissociation. En général, les APT possèdent une forte affinité pour les récepteurs D_2 et s'en dissocient lentement, alors que les APA possèdent une plus faible affinité pour ces récepteurs et s'en dissocient rapidement. Une dissociation rapide ou une activité agoniste partielle permettrait donc une certaine activité DAergique endogène sur les récepteurs D_2 de la voie nigro-striée, soupçonnée d'être affectée par les AP dans l'apparition des *EPS* et plus précisément, de la TD (68).

1.5 La dyskinésie tardive

1.5.1 Description

La TD a été décrite pour la première fois dans les années 1950, peu de temps après le début de l'application clinique de la chlorpromazine comme traitement de la schizophrénie. Elle survient suite à un traitement prolongé avec des agents bloqueurs des récepteurs à DA D_2 , tels que les AP. La TD se traduit par un ensemble de mouvements involontaires, successifs et irréguliers, touchant principalement les parties supérieures du corps. Ses manifestations les plus communes sont des protrusions de la langue (grimaces), des mouvements de léchage et de rétraction des lèvres (fig. 6), des contractions du front parfois accompagnées de clignements excessifs des yeux, des troubles de la respiration allant jusqu'à des stéréotypies vocales (gémissements) et des mouvements de pianotage des doigts. Bien que non-mortelle, la TD peut s'avérer problématique chez une clientèle déjà vulnérable. Surtout considérant qu'elle est potentiellement irréversible même après l'arrêt du traitement. Lorsque non traitée, elle peut entraîner des complications et même mener à l'hospitalisation. Les manifestations motrices peuvent évoluer vers des troubles de l'élocution, des lésions de la gencive et une usure prématurée des dents. Les formes plus sévères peuvent provoquer l'apparition de torticolis ou de douleurs mandibulaires chroniques, augmenter les risques de chutes avec traumatisme et mener à une perte pondérale due à un apport alimentaire inadéquat. Les TD peuvent aussi pousser les patients à s'isoler davantage et mener à la dépression. Rappelons que la

schizophrénie est souvent accompagnée d'un problème de stigmatisation et d'isolement social (23). Par conséquent, les effets secondaires des AP, comme les TD, sont l'une des principales causes d'abandon du traitement et sont en partie responsables du phénomène de rechute des crises psychotiques (23, 116).



Figure 6. Exemple de dyskinésie tardive classique chez l'humain. Mouvements involontaires stéréotypés du faciès, de la bouche et de la langue. Images obtenues à partir d'un extrait vidéo de Waln et Jankovic (118).

Comme son nom l'indique, la TD apparaît plusieurs mois, voire années, après le début du traitement (~6 mois) (119). Les femmes, les fumeurs, les personnes âgées et les personnes souffrant de troubles psychiatriques concomitants à la schizophrénie sont plus à risque de développer ce trouble (23, 41, 120). Environ 20 % des patients de moins de 40 ans traités aux AP développeront une TD (23, 41), et cette prévalence peut atteindre 70 % chez les patients de plus de 65 ans (120). Contrairement à la croyance populaire, les AP de nouvelle génération peuvent quand même causer la TD. Même si ces derniers sont parvenus à réduire l'incidence du trouble de 5 % à 10 % (41, 120-123), l'apparition d'autres effets secondaires, d'ordre métabolique notamment, limite également leur utilisation clinique. De plus, la supériorité des AP dits atypiques est toujours débattue (41, 117, 123, 124).

La TD n'est pas le seul effet secondaire moteur pouvant survenir suite à l'initiation d'un traitement aux AP. Les premiers mois de la thérapie sont souvent accompagnés de pseudo-

parkinsonisme, un trouble caractérisé par une rigidité, une difficulté à initier des mouvements et des tremblements au repos. Cette condition s'estompe généralement après quelques mois. Il est aussi possible d'observer une dystonie (mauvais tonus musculaire) ou de l'akathisie. La TD se distingue donc des autres dyskinésies par son apparition tardive, son atteinte surtout située dans l'hémiface inférieure, ses mouvements stéréotypés et sa résistance au traitement avec des agents anti-cholinergiques (23, 125).

1.5.2 Étiologie de la dyskinésie tardive

À ce jour, les mécanismes pathophysiologiques impliqués dans la genèse de la TD n'ont pas encore été élucidés. Plusieurs hypothèses ont été élaborées à ce sujet, mais ici ne seront détaillées que celles ayant été le mieux documentées. Pour connaître les autres théories proposées, voir le tableau synthèse en annexe (tableau XVII, annexe).

Certaines écoles de pensées croient qu'un stress oxydatif pourrait être à l'origine des TD. Le blocage des récepteurs de type D₂ par les AP entraînerait une plus grande production de DA pour compenser une baisse de stimulation des autorécepteurs D₂, qui exercent un rétro-contrôle inhibiteur sur la synthèse de la libération de DA. Habituellement, la DA est recapturée dans les cellules présynaptiques à la fin du potentiel d'action, à l'aide du DAT, puis elle stockée dans des vésicules synaptiques à l'aide du VMAT2 pour être réutilisée. Une partie de la DA est aussi dégradée directement dans la fente synaptique et dans les cellules à l'aide des enzymes monoamine-oxydase (MAO) et COMT. Une plus grande production de DA pourrait saturer ces mécanismes de recyclage et de dégradation, entraînant ainsi une accumulation de métabolites toxiques, d'agrégats de protéines et de radicaux libres, aussi appelés *reactive oxygen species* (ROS) en anglais (126, 127). En support avec cette théorie, plusieurs auteurs rapportent une augmentation de la peroxydation des lipides dans le liquide cébrospinal des patients souffrants de TD (126).

Au niveau des neurones post-synaptiques, le blocage des récepteurs D₂ de façon chronique pourrait aussi entraîner leur hypersensibilisation. Ce phénomène pourrait se manifester par une augmentation de la densité des récepteurs et/ou un changement de leur conformation, les rendant ainsi plus sensibles à la DA (127). Comme ces récepteurs sont inhibiteurs au niveau de la voie striato-pallidale, cette condition mènerait à une inhibition excessive du GPi et du STN, résultant en l'apparition de mouvements involontaires. Plusieurs observations soutiennent cette hypothèse. Entre autres, la sévérité des TD diminue lorsque la dose d'AP est augmentée, alors qu'elle est exacerbée lorsque ces médicaments sont cessés brusquement. La densité de ce récepteur augmenterait aussi dans les modèles rongeurs et corrèlerait avec la sévérité des symptômes. Par contre, cette dernière observation n'a pas été soutenue par les études faites sur les tissus *post mortem* humains, où il n'y aurait pas de changements significatifs dans les niveaux du récepteur D₂ entre les sujets contrôles (CTL) et ceux traités chroniquement aux AP (125, 127, 128). Les données obtenues à partir de tissus de primate non humain concordent aussi avec les observations faites chez l'humain (27).

La dernière théorie proposée stipule que la TD apparaîtrait plutôt suite à une plasticité mal adaptative au niveau des neurones post-synaptiques. Cette théorie est un complément de la théorie de l'hypersensibilité DAergique. En bref, les récepteurs D₂ hypersensibilisés situés sur les neurones de projection GABAergiques affecteraient la plasticité des synapses glutamatergiques, via des mécanismes directs et indirects. Ces changements entraîneraient un déséquilibre entre les deux voies efférentes des BG, menant à un mauvais encodage des informations sensori-motrices vers le cortex, puis résultant en des mouvements anormaux (125, 127).

1.5.3 Traitements actuels et émergents de la dyskinésie tardive

Quelques stratégies ont été adoptées en clinique pour soulager la TD. La stratégie première consiste à cesser le traitement aux AP ou à réduire graduellement la dose si la condition du patient le permet. Dans le cas où il n'est pas possible de réduire la dose, il est recommandé

de substituer l'AP utilisé pour une autre classe, de seconde ou troisième génération (23, 41, 123, 127).

En cas de persistance des TD, certaines drogues se sont avérées avoir des effets bénéfiques. Par exemple, la tétrabénazine, un dépléteur de monoamines, est recommandée comme agent de première ligne. Par contre, ce médicament peut perturber le niveau de vigilance des patients, entraîner des symptômes parkinsoniens et aggraver la dépression. Il est donc à proscrire pour les individus ayant des troubles du sommeil, souffrant de dépression, de parkinsonisme, d'arythmie ou de trouble de l'onde QT (23, 41, 123, 127). Le clonazepam, un agoniste allostérique des récepteurs GABA de la classe des benzodiazépines, commence également à émerger comme possible traitement de la TD. Ce médicament, habituellement utilisé pour traiter les crises convulsives, les crises de panique ou l'akathisie, a un effet dépresseur sur le système nerveux central. Toutefois, encore peu d'études se sont attardées sur son indication pour diminuer les hyperkinésies (23, 41, 123, 127). Comme dernières drogues proposées, certains antioxydants (ex : extrait de feuilles de *Gingko biloba*, vitamine E et vitamine B6) auraient une efficacité modérée contre les TD. Leur utilisation est basée sur le fait qu'ils pourraient réduire les radicaux libres créés par un plus grand recyclage de DA, tel que proposé dans la théorie du stress oxydatif sur l'origine des TD (23, 41, 123, 127).

À part ces molécules, des injections de toxine botulique dans le muscle génioglosse, reliant la langue à la symphyse mentonnière et l'os hyoïde, a aussi montré des bénéfices pour contrôler les manifestations oro-faciales de la TD. Toutefois les injections peuvent entraîner des troubles de l'élocution et des difficultés à s'alimenter (23, 41, 123, 127, 129).

Lorsque les TD sont sévères et qu'il est impossible de les soulager par une approche pharmacologique, il est alors possible de recourir à des interventions chirurgicales. La stimulation électrique profonde du GP n'est utilisée qu'en dernier recours et est privilégiée à la pallidectomie, puisque cette dernière est irréversible. Bien qu'elle puisse apporter un certain soulagement des TD chez la majorité des patients traités, cette opération invasive peut entraîner

des complications. Elle peut contribuer à aggraver la schizophrénie et la dépression, les électrodes et les câbles peuvent être encombrants, sans oublier qu'il existe des risques d'hémorragie cérébrale et d'infection. Enfin, bien que plusieurs traitements aient été élaborés pour soulager les TD, les traitements ne s'avèrent efficaces que chez un nombre limité de patients. En plus d'avoir une efficacité mitigée, des complications liées à leur utilisation peuvent aussi annuler leurs effets bénéfiques (23, 41, 123, 127).

1.5.4 Les modèles animaux de la dyskinesie tardive

La majorité des données déjà existantes au sujet de la TD ont été obtenues à partir de modèles de rongeurs, de tissus humains *post mortem* ou d'imagerie médicale. Malgré que les tissus humains et l'imagerie demeurent des sources d'information les plus représentatives du trouble, plusieurs éléments limitent leur utilisation en recherche. En premier lieu, les études par imagerie ont une portée limitée. Pour des raisons éthiques, de faisabilité, de coûts et de sécurité, les traceurs utilisés n'existent qu'en quantité restreinte. En effet, les structures chimiques des drogues ne sont pas toutes adaptées au marquage radioactif, une étape requise pour réaliser un *PET* scan, une technique d'imagerie fonctionnelle permettant de détecter des variations dans l'activité ou la densité des cibles étudiées. Les drogues peuvent aussi être bloquées par la barrière hématoencéphalique et peuvent entraîner des inconforts aux participants, voir être toxiques, laissant parfois le domaine médical avec des radioligands moins spécifique et/ou sélectif pour leurs études (130-132). En second lieu, l'obtention de tissus humains est onéreuse et limitée en quantité. Avec sa collection de plus de 3000 spécimens, la banque de cerveaux Douglas Bell Canada peine à répondre à la demande (133). Comme les cerveaux ne peuvent pas servir pour les hétérogreffes, ils ne sont pas inclus dans la liste d'organes autorisés à être prélevés par la régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (134). D'autres institutions universitaires ou gouvernementales doivent alors obtenir un consentement supplémentaire auprès des patients et de leur famille, limitant ainsi le nombre de dons. De plus, considérant que la banque de cerveaux Douglas Bell Canada est l'une des seules banques en Amérique du Nord à prélever des cerveaux de personnes souffrant de désordres neurodégénératifs, cette situation crée une rareté du matériel disponible (133). Il devient alors ardu de trouver des tissus

correspondant à tous les critères d'une étude (ex : âge, genre, diagnostic de schizophrénie et de TD, méthode de conservation des tissus, etc). Un autre facteur pouvant contribuer aux grandes variabilités observées entre les études faites chez l'humain serait la comorbidité entre la schizophrénie et d'autres troubles psychiatriques. En effet, les patients souffrant de schizophrénie ont plus de chances de souffrir de dépression ou encore de problèmes de consommation de drogues (135, 136). Conséquemment, les changements observés à l'aide de ces tissus peuvent être attribuables à la prise concomitante d'autres drogues ou aux troubles psychiatriques eux-mêmes, sans avoir de lien évident avec la TD. Il est donc difficile d'interpréter les données et de créer un lien fiable de cause à effet avec la TD. Pour mieux comprendre le phénomène, des modèles de TD ont donc été réalisés chez des animaux.

Les premiers modèles de TD ont été réalisés chez les rongeurs au début des années 1970. Généralement, ces modèles consistent en un traitement initial aux AP d'un minimum de 3 semaines pour favoriser la stabilisation des symptômes. Lorsque les rongeurs sont exposés aux AP, ils développent des *VCM*. Les *VCM* consistent en une ouverture de la gueule sur le plan vertical sans but apparent, accompagné ou non de protrusions de la langue. Les *VCM* des rongeurs se divisent en deux paliers distincts. Les premiers *VCM* apparaissent dès les premiers jours de traitement aux AP et persistent jusqu'à environ 21 jours. Puisqu'ils sont atténués par l'administration d'anti-cholinergiques, il a été proposé que ces *VCM* précoces représentent mieux les symptômes parkinsoniens et la dystonie survenant au début du traitement chez l'humain. Le second palier débute après environ 12 semaines de traitement et les *VCM* peuvent persister plusieurs semaines suivant le sevrage. Comme les rongeurs sont insensibles aux anti-cholinergiques pendant le second palier, il a été proposé que ces *VCM* seraient plus représentatifs de la TD. De plus, les animaux exposés plus de 3 mois présenteraient un profil d'expression génétique différent des animaux exposés moins de 21 jours, supportant ainsi le modèle de rongeur exposé de façon chronique, soit plus de 12 semaines. Un modèle de rongeur âgé a aussi été expérimenté afin d'accélérer l'apparition des TD et de réduire les coûts reliés aux expérimentations, en concordance avec le principal facteur de risque de développer le trouble, soit l'âge avancé. Or, bien que les animaux démontrent des *VCM* stables ou exacerbés, il n'est pas évident si leur utilisation apporte des avantages aux protocoles (137). Enfin, même si les

rongeurs n'expriment pas nécessairement les variantes de gènes associées à la TD chez l'humain, certains éléments neurochimiques soupçonnés d'être impliqués dans leur genèse se comporteraient sensiblement de la même manière. Par exemple, les récepteurs à DA D₂ seraient sensibilisés dans ces deux modèles, malgré l'absence chez le rongeur du polymorphisme *TaqIA* associé à la TD chez l'humain (138, 139).

En dépit que les rongeurs soient présentement les modèles animaux les plus populaires dans l'étude des TD, il semble que plusieurs éléments remettent en doute leur validité. En effet, les rongeurs présentent plusieurs différences neuro-structurales, génétiques et symptomatologiques qui ne sont pas transposables à l'humain. L'élément le plus apparent est la différence entre les structures macroscopiques du cerveau. Le cortex et le diamètre des neurones des rongeurs sont plus petits que l'humain. Les composantes des BG sont aussi différentes. Entre autres, le striatum des rongeurs n'est pas divisé en caudé/putamen comme on le retrouve chez l'humain. De plus, le GPi est éloigné du GPe alors qu'ils sont juxtaposés chez l'humain (17, 140). Au niveau symptomatologique, tous les animaux des modèles de rongeurs développent le trouble alors que ce n'est pas le cas chez l'humain. Les mouvements observés sont aussi moins complexes, puisqu'ils ne se restreignent qu'au niveau du faciès. Pour ces raisons, même si les modèles de rongeur prennent peu de temps à réaliser, que ces animaux sont faciles à manipuler et qu'ils nécessitent peu d'entretien, il semble qu'ils soient insuffisants pour étudier exhaustivement les TD (137, 141). D'autres modèles sont alors nécessaires pour compléter les informations recueillies avec les rongeurs, tels que les modèles de primates non humains.

Des modèles de TD chez des primates non humains ont été développés au milieu des années 1970. Ces études ont démontré que ces animaux pouvaient reproduire fidèlement les manifestations motrices oro-buccales et extra-orales caractéristiques de la TD chez l'humain, facilitant ainsi la caractérisation et l'évaluation de la sévérité des TD. Toutefois, les protocoles peu raffinés de l'époque n'ont pas permis de propulser ces modèles à l'avant-plan. En effet, les doses utilisées étaient élevées et pouvaient induire d'autres réactions de type EPS, camouflant ainsi les TD. Les résultats obtenus étaient donc hétérogènes et peu encourageants (142-144).

Avec le raffinement des méthodes et l'avancement des connaissances au sujet des TD, il est maintenant possible de réaliser des modèles primates non humains minimisant l'inconfort des animaux et produisant des symptômes plus caractéristiques du trouble (137, 141).

Ces modèles consistent en une exposition chronique à des AP, sous forme de dépôt (i.m.) ou en doses orales quotidiennes administrées à l'aide d'un fruit. Les AP les plus dyskinogènes, tels que l'HAL ou la fluphénazine, sont généralement utilisés. Bien que controversé, la formulation du médicament semble avoir une influence sur la latence d'apparition des symptômes. En effet, une administration continue du médicament, tel que sous forme de dépôt ou par injection s.c. à l'aide d'une mini-pompe, semble favoriser une apparition plus hâtive des TD (137).

Pour modéliser la TD, plusieurs espèces de singes ont été évaluées. Puisque les babouins (*Papio sp.*) tolèrent mal les AP, que les macaques rhésus (*Macaca mulatta*) ainsi que les singes écrevilles (*Saimiri sciureus*) ne développent pas ou très peu de dyskinésies, ces animaux ne semblent pas être de bons candidats pour ce genre de modèle, quoiqu'ils puissent donner des indices sur les mécanismes de protection contre les TD. Deux singes du nouveau monde, quant à eux, semblent se démarquer des autres. Les singes marmouset (*Callithrix jacchus*) ont une incidence cumulative de TD de 71 % avec une latence d'apparition des symptômes de 18 ± 8.5 mois, alors que les singes capucins (*Cebus apella*) ont une incidence cumulative de 45 % et une latence de 33.4 ± 22.9 mois, ou de 17 mois dans notre cas ($n=7$; médiane= 10 mois; min= 3 mois; max 35 mois) (137, 145). Chez ces animaux, la latence d'apparition des symptômes est très variable et imprévisible tout comme chez l'humain, malgré que leur incidence annuelle de TD dépasse celle de 3 à 5 % retrouvée chez l'humain (137).

Outre la proximité symptomatologique, neuro-structurale et phylogénétique avec l'humain, les modèles de primates posséderaient plusieurs avantages face au modèle de rongeurs. Entre autres, le trouble apparaît tardivement et ce ne sont pas tous les animaux qui le développent (137, 141). De façon intéressante, les singes capucins possèdent le polymorphisme

-Gly9- du récepteur D₃ qui a été associé à la TD chez l'humain (137). Il a récemment été démontré que dans ce même modèle, les récepteurs D₃ seraient régulés à la hausse par l'administration chronique d'APT chez les animaux Dysk, alors que la densité des récepteurs D₂ ne varierait pas. Or, ce même traitement chez le rat produirait l'effet inverse. C'est-à-dire, une augmentation de la densité des récepteurs D₂, de ses transcrits d'ARNm et de son affinité pour certains ligands auraient été observés (27, 146), alors que la densité des récepteurs D₃ ne varierait pas dans le striatum (146).

Malgré tous ces avantages face aux modèles de rongeurs, plusieurs éléments freinent l'utilisation des primates non humains en recherche. Les modèles de primate nécessitent de plus longs délais d'exécution, sont plus difficiles d'accès et sont plus dispendieux à réaliser. Or certaines pistes ont été proposées pour accélérer l'apparition des symptômes et minimiser les coûts. Premièrement, les doses pourraient être administrées hebdomadairement sous forme de dépôt i.m. Les doses pourraient aussi être augmentées selon la tolérance des animaux, tout en prenant soin de minimiser l'inconfort et de ne pas provoquer d'autres réactions de type EPS non désirées. Les groupes d'animaux pourraient aussi être constitués de femelles ovariectomisées ou encore de vieux animaux, ces deux conditions étant les principaux facteurs de risques de développer des TD chez l'humain. Les singes marmouset ont aussi été proposés comme alternative, mais la très grande incidence de TD chez ces animaux remet leur validité en doute. Enfin, pour les raisons mentionnées ci-haut, le modèle primate non humain de TD réalisé chez les singes capucins semblent être le modèle optimal pour étudier les TD (137).

1.6 Compléments d'information

1.6.1 Quantités résiduelles d'antipsychotiques

Les essais autoradiographiques dressent un portrait global du comportement de certains éléments neurochimiques au niveau du système nerveux central, en condition normale et en réponse à différentes conditions expérimentales. Toutefois, les radioligands utilisés pour marquer ces cibles peuvent parfois entrer en interaction avec les drogues expérimentales utilisées pour traiter les animaux, si le délai entre la dernière dose administrée et le sacrifice n'est pas assez grand. En général, il faut environ sept demi-vies pour dégrader ~99 % d'une molécule. Dans cette étude, les animaux ont été sacrifiés environ 3 h après leur dernière dose (73). Or, chez l'humain, la demi-vie de la CLZ est d'environ 10 h (147, 148) et de 25 h pour l'HAL (149-151). Des quantités résiduelles de ces AP pourraient donc subsister dans les tissus cérébraux de singe et interagir avec nos marquages, malgré que ces animaux semblent avoir un métabolisme des AP plus élevé que l'humain (152). Une analyse par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) permettrait d'identifier et de quantifier précisément les AP dans les tissus cérébraux de nos animaux.

1.6.2 La synaptophysine et la tyrosine hydroxylase

Un traitement prolongé aux AP (surtout APT) pourrait entraîner une réduction du nombre de contact synaptiques au niveau du striatum chez le rongeur (117, 153, 154). Afin de vérifier l'intégrité des terminaisons axonales du système nerveux central, des immunobuvardages de la synaptophysine et de la TH sont des essais communément réalisés en milieu expérimental. La synaptophysine est une glycoprotéine se trouvant à la surface des vésicules synaptiques de toutes les cellules nerveuses. Malgré son omniprésence dans le système nerveux central, son rôle dans la transmission synaptique n'est pas encore connu. Dans le cadre de ce travail, elle a été utilisée comme marqueur présynaptique des populations neuronales innervant le putamen (155, 156). La TH est une enzyme nécessaire au processus de fabrication de la DA. Elle converti la tyrosine en DOPA, une étape cruciale précédant la formation de la DA (126). C'est un marqueur reconnu des neurones synthétisant les catécholamines (157). Ici,

la TH a été utilisée comme marqueur présynaptique des neurones DAergiques, la principale afférence monoaminergique innervant le putamen (17).

1.6.3 Activité des récepteurs de type D₂

Geurts et associés auraient observé une hausse de la densité des récepteurs D₂, ainsi qu'une hausse de leur activité au niveau du striatum, en lien avec les TD chez le rongeur (158). Précédemment, notre laboratoire a dévoilé que ce serait plutôt une hausse de la densité du récepteurs D₃ qui serait associée à la TD, suite à un traitement prolongé aux APT chez le primate (27). Malheureusement, les essais autoradiographiques réalisés dans cette dernière étude ne permettent pas de déterminer si l'activité des récepteurs de type D₂ a été altérée par les traitements avec des APT ou APA. Un essai de liaison de la [³⁵S]-Guanosine 5'-[γ-thio] triphosphate, aussi appelée [³⁵S]GTPγS, a donc été conduit pour mesurer l'intensité du couplage aux protéines G des récepteurs D₂ et D₃ provenant d'extrait de putamen de singe, lorsque stimulé par la DA (159). Ce type d'essai permet de déterminer si les récepteurs de type D₂ sont sensibilisés ou désensibilisés par les traitements expérimentaux.

1.6.4 Antagonisme du récepteur D₃

Suivant les résultats obtenus précédemment au laboratoire, montrant un rôle potentiel du récepteur à la DA D₃ dans l'apparition de la TD (27), une compagnie pharmaceutique ayant développé un antagoniste D₃ nous a contactés afin de mesurer l'impact de leur molécule sur les dyskinésies induites par l'HAL, dans un modèle de souris *VCM*. Rappelons qu'une hausse de la densité des récepteurs D₃ corrélait positivement avec la sévérité des symptômes de la TD chez des primates non humains traités chroniquement aux APT (27). En lien avec ces résultats, certains auteurs suggèrent que des antagonistes du récepteur D₃ pourraient posséder des propriétés AP « atypiques » ou encore antidyskinétiques (160, 161)

1.7 Hypothèses et objectifs généraux

1.7.1 Hypothèses

Plusieurs hypothèses ont été élaborées au sujet de l'origine des TD. Notre laboratoire s'intéresse surtout à l'hypothèse DAergique et celle de la plasticité mal adaptative. En bref, nous croyons que le blocage des récepteurs à DA D₂ par les AP entraînerait un déséquilibre dans plusieurs éléments neurochimiques du striatum, un peu à la manière d'une cascade de dominos (section 1.5.2). Des variations dans les niveaux et l'activité d'éléments neurochimiques situés principalement dans les BG devraient donc être observées. Des évidences dans la littérature suggèrent que des récepteurs à la DA, à la 5-HT, au glutamate et à l'adénosine, ainsi que des transporteurs de neurotransmetteurs pourraient participer à la genèse de la TD chez le rongeur. En ce sens, notre laboratoire a précédemment exploré l'implication des récepteurs à glutamate mGluR5 et à la DA D₁, D₂ et D₃, dans un modèle primate (27, 145). Plusieurs autres éléments neurochimiques ont ultérieurement été identifiés, selon les justifications mentionnées aux sections précédentes (sections 1.2 et 1.6), puis caractérisés principalement au niveau des BG dans les sections suivantes de ce mémoire. En théorie :

- La densité du DAT devrait augmenter chez les animaux non dyskinétiques (N-Dysk).
- La densité du VMAT2 devrait être plus élevée chez les animaux dyskinétiques (Dysk).
- Les récepteurs à la DA de type D₂ devraient être sensibilisés chez les animaux Dysk.
- La densité des récepteurs à l'adénosine A_{2A} devrait augmenter chez les animaux Dysk.
- La densité des récepteurs à la 5-HT 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} devrait augmenter chez les animaux Dysk, alors qu'elle devrait diminuer pour les récepteurs 5-HT_{1A} chez ces mêmes animaux.
- Une augmentation de la densité des récepteurs au glutamate NMDA composés des sous-unités NR1/NR2B devrait être observée chez les animaux Dysk, alors que les niveaux du récepteur NMDA composés des sous-unités NR1/NR2A ne devraient pas varier entre les groupes d'animaux Dysk et N-Dysk.

- Des molécules possédant une composante antagoniste des récepteurs D₃ devraient contribuer à réduire les *VCM* induites par un traitement chronique à l'HAL chez le rongeur.

La présente étude déterminera si les conclusions tirées à l'aide des modèles de rongeurs peuvent être transposées aux primates et extrapolées à l'humain. Une meilleure compréhension des mécanismes neurochimiques impliqués dans la genèse de la TD permettrait de développer des traitements mieux adaptés pour les patients souffrant de ce trouble.

1.7.2 Objectifs généraux

Les principaux objectifs de cette étude sont de 1) Caractériser les changements neurochimiques accompagnant un traitement chronique aux AP (HAL et CLZ) chez le singe, avec l'aide d'études autoradiographiques et d'hybridation *in situ*, et de les comparer à un groupe CTL; 2) Déterminer s'il y a une association entre ces changements observés à l'étape numéro un et la TD. En effet, dans le groupe de singe traité avec l'HAL (n=11), six individus ont développé de la TD alors que cinq n'en montraient pas. Nous sommes donc en mesure de comparer directement les changements neurochimiques qui sont associés avec la TD chez des animaux ayant tous reçu un traitement prolongé avec l'HAL; 3) Comparer les résultats obtenus chez le singe avec les modèles de rongeurs et les données cliniques chez l'humain.

Chapitre II : Matériels et méthodes

2.1 Animaux, traitements et préparation des tissus

Vingt-cinq singes capucins (*Cebus apella*) femelles ovariectomisées ont été utilisés pour représenter le statut endocrinien des femmes ménopausées, qui est le groupe le plus à risque de développer la TD. Les traitements, l'analyse des comportements, la mesure des scores dyskinétiques et la préparation des tissus ont été faits précédemment (fig. 7 et fig. 8) (27, 137, 162). En bref, les animaux ont été divisés en trois groupes expérimentaux : un groupe CTL n'ayant reçu aucun traitement (n=6) ainsi que deux groupes ayant été traités chroniquement avec soit de la CLZ (n=6) ou de l'HAL (n=11). Parmi le groupe traité à l'HAL, près de la moitié des animaux a développé des dyskinésies (n=6) alors que l'autre n'en a pas développé (n=5). Lors du sacrifice, les animaux ont été perfusés par voie intracardiaque avec 3 L de solution saline physiologique à 0,9 %. Les cerveaux ont ensuite été récupérés par décapitation, congelés rapidement dans l'isopentane et conservés à -80 °C. Les tissus congelés ont alors été coupés à une épaisseur de 12 µm à l'aide d'un cryostat, puis montés sur lame. Pendant la coupe, des échantillons de Cd et de putamen d'une épaisseur de 50 µm ont été aliquotés séparément dans des tubes eppendorf. Les tissus montés sur lame et les aliquots ont été conservés à -80 °C jusqu'à utilisation.

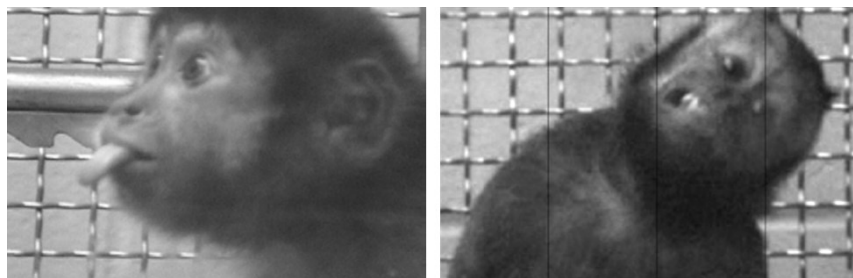


Figure 7. Exemples de singes capucins présentant des symptômes de dyskinésie tardive. Deux groupes de singes capucins ont été traités chroniquement avec soit de la clozapine ou de l'halopéridol (HAL), et un groupe n'ayant reçu aucun traitement a servi de contrôle. Certains animaux du groupe traité à l'HAL ont développé des dyskinésies tardives, tel que représenté par ces photos. Images tirées de Blanchet et associés (137).

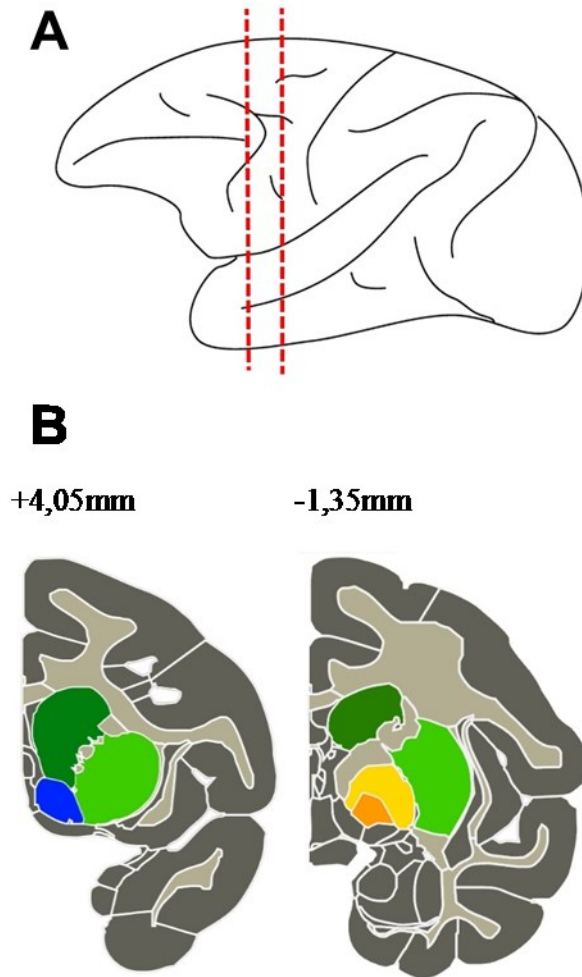


Figure 8. Représentation schématique et spatiale des ganglions de la base dans un cerveau de singe. (A) Schéma de l'hémisphère gauche d'un cerveau de macaque, vu de côté. Les lignes pointillées rouges représentent environ les niveaux où ont été prélevés les tissus de singe capucin. Les sections antérieures ont été prélevées entre 2,70 et 0,45 Bregma, alors que les sections postérieures ont été prélevées entre -6,30 et -8,10 Bregma. **(B)** Coupes coronales d'un hémisphère de macaque aux niveaux indiqués par les lignes pointillées rouges au panneau précédent. Ces coupes sont des représentations visuelles des structures retrouvées au niveau antérieur et postérieur de nos sections de tissus. Code de couleur : Vert foncé, noyau caudé; Vert pâle, putamen; Bleu, noyau *accumbens*; Jaune-Orange, *pallidum* externe et interne, respectivement. Images modifiées, tirées de (A) Petrides (163) et (B) Bakker et associés (8).

2.2 Autoradiographies (*Binding*)

2.2.1 Transporteurs de la dopamine

Les sections de tissus ont été pré-incubées 30 min à température pièce dans un tampon composé de Na₂HPO₄ 10,1 mM, de KH₂PO₄ 1,8 mM, de NaCl 137 mM et de KCl 2 mM, pH7,4. Les sections ont ensuite été incubées pendant 60 min à température pièce, dans le tampon phosphate contenant 40 pM [¹²⁵I]RTI-121 (2200Ci/mmol, 1,11 mCi/ml, PerkinElmer). Les liaisons non spécifiques ont été déterminées avec 100 nM de Mazindol. Les lames ont été rincées deux fois 20 min dans le tampon phosphate à 4 °C. Les sections ont été rincées une dernière fois pendant 5 sec dans de l'eau distillée glacée. Enfin, les lames ont été séchées et incubées contre un film sensible à la radioactivité (Kodak Biomax, USA) pendant 20 h pour les régions contenant du striatum. Le tout était accompagné d'un standard de carbone 14 [¹⁴C] (ART146A, 75 mm X 25mm, American Radiolabelled Chemicals) afin de transformer les valeurs de densité optique en µCi/g de tissu (164). La densité des transporteurs a été mesurée avec le logiciel ImageJ (NIH) et les valeurs non spécifiques ont été soustraites. Les données ont finalement été exprimées en pourcentage du CTL. Le Mazindol est un généreux don de la Dre Thérèse Di Paolo, Centre de recherche du CHUL, Unité de Neurosciences, Québec (Qc), Canada.

2.2.2 Transporteurs vésiculaires des monoamines 2

Les sections de tissus ont été pré-incubées 5 min à température pièce dans un tampon composé de HEPES 20 mM et de sucrose 300 mM, pH8. Les sections ont ensuite été incubées pendant 60 min à température pièce, dans le même buffer contenant 8 nM [³H]-(+)-α-dihydro-tétrabénazine, aussi appelé [³H]-(+)-α-DHTB (80 Ci/mmol, 1 mCi/ml, *American Radiolabelled Chemicals*). Les liaisons non spécifiques ont été déterminées avec 1 µM de tétrabénazine. Ensuite, les lames ont été rincées deux fois 1 min dans une solution de rinçage composée de 40 mM Tris-HCl, pH8, à 4 °C. Les sections ont été rincées deux autres fois pendant 10 sec dans de l'eau distillée glacée. Enfin, les lames ont été séchées et incubées pendant 4 semaines contre un film sensible à la radioactivité (Kodak Biomax, USA), avec un standard tritié [³H] monté sur lame (ART123A, 75 mm X 25mm, American Radiolabelled Chemicals) (39). La densité des

transporteurs a été mesurée et analysée de la même façon que précédemment. La tétrabénazine est un généreux don de la Dre Thérèse Di Paolo, Centre de recherche du CHUL, Unité de Neurosciences, Québec (Qc), Canada

2.2.3 Récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2A}

Les sections de tissus ont été pré-incubées 15 min à température pièce dans un tampon composé de Tris-HCl 170 mM, pH7,4. Les sections ont ensuite été incubées pendant 120 min à température pièce, dans le même buffer contenant 50 µM de prazosin (afin d'empêcher la liaison du radioligand aux adrénocéphes α1) et 2 nM [³H]kétansérine (40 Ci/mmol, 1 mCi/ml, PerkinElmer). Les liaisons non spécifiques ont été déterminées avec 1 µM de méthysergide (Tocris). Ensuite, les lames ont été rincées deux fois 10 min dans le tampon à 4 °C. Les sections ont été rincées une dernière fois pendant 10 sec dans de l'eau distillée glacée. Enfin, les lames ont été séchées et incubées comme précédemment, pendant 7 semaines, accompagnées d'un standard tritié [³H] (165). La densité des récepteurs a été mesurée et analysée de la même façon que précédemment.

2.2.4 Récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2C}

Les sections de tissus ont été pré-incubées pendant 30 min à température pièce dans un tampon composé de Tris-HCl 170 mM, pH7,5. Les sections ont ensuite été incubées pendant 120 min à température pièce, dans la même solution tampon contenant 100 nM de spiperone (afin d'empêcher la liaison du radioligand aux récepteurs 5-HT_{2A}) et 4 nM de [³H]mesulergine (80 Ci/mmol, 1 mCi/ml, *American Radiolabelled Chemicals*). Les liaisons non spécifiques ont été déterminées avec 10 µM de miansérine (Tocris). Ensuite, les lames ont été rincées deux fois 5 min dans la même solution tampon à 4 °C. Les sections ont été rincées une dernière fois pendant 10 sec dans de l'eau distillée glacée. Enfin, les lames ont été séchées et incubées comme précédemment, pendant 7 semaines, accompagnées d'un standard tritié [³H] (56, 166). La densité des récepteurs a été mesurée et analysée de la même façon que précédemment.

2.2.5 Récepteurs à la sérotonine 5-HT_{1A}

Les sections de tissus ont été pré-incubées pendant 30 min à température pièce dans un tampon composé de Tris-HCl 170 mM, de CaCl₂ 4 mM et d'acide ascorbique 0,01 %, pH7,7. Les sections ont ensuite été incubées pendant 60 min à température pièce, dans la même solution tampon contenant 1 µM de bromhydrate de citalopram (afin d'empêcher la liaison du radioligand au SERT) et 2 nM [³H]R(+)-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin, aussi appelé [³H]8-OH-DPAT (187 Ci/mmol, 1 mCi/ml, PerkinElmer). Les liaisons non spécifiques ont été déterminées par l'ajout de 10 µM de 5-HT (Tocris). Ensuite, les lames ont été rincées deux fois 5 min dans la même solution tampon sans acide ascorbique, à 4 °C. Les sections ont été rincées une dernière fois pendant 10 sec dans de l'eau distillée glacée. Enfin, les lames ont été séchées et incubées comme précédemment, pendant 7 semaines, accompagnées d'un standard tritié [³H] (67). La densité des récepteurs a été mesurée et analysée de la même façon que précédemment.

2.2.6 Récepteurs à l'adénosine A_{2A}

Les sections de tissus ont été pré-incubées 30 min à 37 °C dans un tampon composé de Tris-HCl 170 mM, d'EDTA 1 mM et d'adénosine désaminase 2 U/ml, pH7,4. Les sections ont ensuite été rincées deux fois 20 min à température pièce dans un tampon de rinçage composé de Tris-HCl 170 mM, pH7,4, puis incubées pendant 120 min à température pièce dans le tampon de pré-incubation contenant 2 nM de [³H]CGS-21680 (36,05 Ci/mmol, 1 mCi/ml, PerkinElmer). Les liaisons non spécifiques ont été déterminées avec 1 µM de SCH58261 (Abcam Biochemicals). Ensuite, les lames ont été rincées deux fois 5 min dans la solution de rinçage à 4 °C, et une fois 10 sec dans de l'eau distillée glacée. Enfin, les lames ont été séchées et incubées tel que précédemment, pendant 16 semaines, avec un standard tritié [³H]. Le protocole a été adapté de Svenningsson et associés (42). La densité des récepteurs a été mesurée et analysée de la même façon que précédemment.

2.2.7 Récepteurs au glutamate NMDA, composés des sous-unités NR1/NR2A

Les sections de tissus ont été pré-incubées trois fois 20 min à température pièce dans un tampon composé de Tris-HCl 50 mM, pH8. Les sections ont ensuite été incubées pendant 90 min à 4 °C, dans le même buffer contenant 30 U/ml de glutamate déshydrogenase (Sigma), 1,1 mM de β -nicotinamide-adénine dinucléotide (Sigma), de 0,03 % de solution d'hydrazine hydrate et de 20 nM [3 H]CGP39653 (41 Ci/mmol, 1 μ Ci/ μ L, PerkinElmer). Les liaisons non spécifiques ont été déterminées avec 500 μ M de NMDA (Sigma). Ensuite, les lames ont été rincées trois fois 20 sec dans le même tampon que précédemment, à 4 °C. Les sections ont été rincées une dernière fois pendant 5 sec dans de l'eau distillée glacée. Enfin, les lames ont été séchées et incubées comme précédemment, pendant 11 semaines, accompagnées d'un standard tritié [3 H] (84, 167). La densité des récepteurs a été mesurée et analysée de la même façon que précédemment.

2.2.8 Récepteurs au glutamate NMDA, composés des sous-unités NR1/NR2B

Les sections de tissus ont été pré-incubées deux fois 10 min à température pièce dans un tampon composé de Tris-HCl 50mM et d'EDTA 10mM, pH7,4. Les sections ont ensuite été incubées pendant 90 min à température pièce, dans le même buffer contenant 5 nM [3 H]Ro25-6981 (25,7Ci/mmol, 1,5 mCi/ml, gracieuseté de F.Hoffmann-La Roche). Les liaisons non spécifiques ont été déterminées avec 10 μ M de Ro04-5595 (gracieuseté de F.Hoffmann-La Roche). Ensuite, les lames ont été rincées deux fois 5 min et une fois 15 min dans le même tampon que précédemment, à 4 °C. Les sections ont été rincées une dernière fois pendant 10 sec dans de l'eau distillée glacée. Enfin, les lames ont été séchées et incubées comme précédemment, pendant 8 semaines, accompagnées d'un standard tritié [3 H] (84, 85). La densité des récepteurs a été mesurée et analysée de la même façon que précédemment. Les composés [3 H]Ro25-6981 et Ro04-5595 sont un généreux don du Dr Frédéric Calon, Centre de recherche du CHUL, Unité de Neurosciences, Québec (Qc), Canada.

2.3 Hybridation *in situ*

2.3.1 ARNm des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2A}

La synthèse de la sonde complémentaire et son marquage à l'UTP[³⁵S] a été effectuée tel que précédemment (162), à partir d'une sonde provenant de l'ARNm du récepteur 5-HT_{2A} de rat (*Rattus norvegicus*), introduit dans un vecteur pSP64, linéarisé avec EcoRI et synthétisé avec l'ARN polymérase SP6. Ce plasmide est un généreux don d'Élisabeth Traiffort, INSERM-U109, unité de neurobiologie et de pharmacologie, Paris. Une analyse d'alignement des nucléotides de la sonde, à l'aide de l'outil *Basic Local Alignment Search Tool* de la base de données *NCBI*, a permis de détecter une homologie de 87 % entre le rat (*Genbank accession no. NM_017254.1*) et l'humain (*Homo sapiens*), indiquant ainsi une forte compatibilité avec le singe (*Cebus apella*). L'hybridation *in situ* avec les sections de tissus a été effectuée pendant la nuit à 58 °C dans une solution d'hybridation standard contenant 50 % de formamide (162). Enfin, les lames ont été séchées et incubées 14 jours contre un film sensible à la radioactivité (Kodak Biomax, USA), accompagné d'un standard de carbone 14 [¹⁴C] (ART146A, 75 mm X 25mm, American Radiolabelled Chemicals). La densité des transcrits d'ARNm a été mesurée avec le logiciel ImageJ (NIH) puis les données ont été exprimées en pourcentage du CTL.

2.4 Analyse par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse

2.4.1 Mesure des quantités résiduelles de clozapine et d'halopéridol dans le striatum de singe

Les échantillons de Cd de 22 singes capucins ont été envoyés à la plateforme de biopharmacie (Faculté de pharmacie, Université de Montréal) afin de mesurer les quantités résiduelles de CLZ et d'HAL dans les tissus. En bref, les tissus ont été homogénéisés par sonication dans 160 µL de solution tampon phosphate salin (PBS) et 40 µL d'acétonitrile, puis précipités. Les échantillons ont ensuite été analysés par LC-MS/MS (Sciex Qtrap 4000), puis

comparés à des standards d'HAL et de CLZ. Les échantillons ont été normalisés à l'aide d'un standard de tissus cérébraux de rats CTL.

2.5 Immunobuvardage (*Western Blot*)

2.5.1 Synaptophysine

Le protocole a été adapté de Hernandez et associés (168). Les échantillons de putamen ont été homogénéisés à l'aide d'un pilon dans un tampon de lyse composé de 10 mM Tris-HCl, 2 % SDS et d'une tablette de cocktail inhibiteur de protéase (Roche), pH6,8. La concentration en protéine dans les homogénats a été mesurée à l'aide d'une trousse de dosage colorimétrique des protéines par la méthode *BiCinchonimic acid Assay* (BCA) (Pierce, USA). Pour chaque répliqua, 10 µg d'homogénat ont été dissous dans 25 µL de tampon de lyse contenant 4,5 µL de tampon de chargement 5X (*loading buffer*) et 0,5 µL de β-mercapto-éthanol. Les protéines ont ensuite été dénaturées pendant 5 min à 95 °C, puis migrées sur un gel préfabriqué Bis-Tris 10 % (Bio-Rad) dans un tampon 3-(*N-morpholino*)propanesulfonic acid (MOPS) pendant 75 min à 200 V. Les protéines ont été transférées sur des membranes en poly-vinylidène (PVDF) (Bio-Rad) pendant 2 h à 70 V, puis bloquées pendant 1 h dans un tampon *Tris-buffered saline plus Tween20* (TBST) avec 5 % de lait en poudre. Les membranes ont alors été incubées toute la nuit à 4 °C avec l'anticorps primaire de lapin anti-β-actine humaine à 1 : 20 000 (#4970S, cell signaling) et l'anti-synaptophysine humaine à 1 : 400 000 (#ab32127, abcam). Les membranes ont ensuite été rincées 4 fois 5 min dans du tampon TBST, puis incubées 1 h à température pièce avec l'anticorps secondaire de chèvre anti-lapin conjugué au *horseradish peroxidase* (HRP) (#7074S, cell signaling) à 1 : 20 000 et 1 : 200 000, pour détecter respectivement la β-actine et la synaptophysine. Les bandes ont été révélées avec une trousse de révélation de la HRP par chimiluminescence (ECL) pour immunobuvardage (Bio-Rad), puis dévoilées sur un film sensible aux rayons X (MidSci). La densité des bandes a été mesurée avec le logiciel ImageJ (NIH). Les densités relatives ont finalement été normalisées avec la β-actine.

2.5.2 Tyrosine Hydroxylase

Les échantillons de putamen ont été préparés et analysés de la même façon que l'immunobuvardage de la synaptophysine. Les membranes ont été incubées avec l'anticorps primaire de lapin anti- β -actine humaine à 1 : (#4970S, cell signaling) et l'anticorps primaire de souris anti-TH de rat à 1 : 2000 (#MAB318, millipore). Elles ont ensuite été incubées avec soit l'anticorps secondaire de chèvre anti-lapin conjugué au HRP (#7074S, cell signaling) à 1 : 20 000, ou l'anticorps secondaire de chèvre anti-souris conjugué au HRP (7076S, cell signaling) à 1 : 80 000, pour détecter respectivement la β -actine et la TH.

2.6 Essai de liaison du [³⁵S]GTP γ S, stimulé par un agoniste

2.6.1 Activation des récepteurs de type D₂/D₃

Les échantillons de putamen ont été homogénéisés mécaniquement dans un volume 1 : 100 (poids humide/volume, ww/v) de solution tampon A glacée, composée de 50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂ et 100 mM NaCl, pH7,4. Les homogénats ont été centrifugés à 15 000g pendant 15 min à 4 °C. Les culots ont été resuspendus dans 100 volumes (ww/v) de tampon frais. L'essai a été réalisé dans un volume final de 200 μ L contenant 50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 100 μ M EDTA, 200 μ M EGTA, 200 μ M DDT, 20 μ M GDP et 200 pM [³⁵S]GTP γ S (1250 Ci/mmol, 12,5 mCi/ml, PerkinElmer), pH7,4. Les valeurs non spécifiques ont été obtenues par l'ajout de 10 μ M de GTP γ S non marqué. Les tubes visant à étudier l'activation des récepteurs D₂/ D₃ contenaient 30 μ M de DA avec soit du L-741,626 (Tocris), un antagoniste préférentiel pour le récepteur D₂, ou du SB-277011-A (Tocris), un antagoniste préférentiel pour le récepteur D₃, à des concentrations de 10 nM, 100 nM et 500 nM. L'essai a débuté par l'ajout de 20 μ L de membranes dans le mélange réactionnel. Les échantillons ont été incubés pendant 1 h à 30 °C. La réaction s'est terminée par filtration rapide sur des filtres en fibre de verre (GF/B, Whatman Int. Ltd.), à l'aide de trois rinçages de solution tampon A glacée sur un récolteur à cellule Brandel. Les filtres ont été comptés le lendemain dans 10 ml de liquide à scintillation Ultima Gold (PerkinElmer) dans un lecteur de scintillation liquide Tri-Carb 2100TR (PerkinElmer). Les valeurs de coups par minute (CPM) obtenues ont été normalisées par

conversion en pourcentage de l'activité basale. L'essai a été adapté de Minogianis et associés (159).

2.7 Essai préclinique d'un antagoniste D₃

2.7.1 Essai préclinique d'un antagoniste D₃ dans un modèle rongeur de la dyskinésie tardive

Toutes les procédures, incluant les moyens pour réduire l'inconfort des animaux, ont été revues et approuvées par le comité de déontologie de l'expérimentation sur les animaux de l'Université de Montréal (CDEA : Protocole #14-147). Les souris sauvages mâles (22 souris C57BL6), pesant 23-25 g, proviennent de Charles River, Canada. Ils ont été maintenus dans un environnement contrôlé avec un cycle d'éclairage et de noirceur de 12 h. Les animaux avaient accès à de la nourriture à volonté.

Le traitement à l'HAL longue action (HAL-LA) a débuté après une semaine d'adaptation des animaux. Le décanoate d'HAL (100 mg/ml dans de l'huile de sésame, Sandoz) a été dilué dans de l'huile de sésame extra-vierge. Des injections intramusculaires de 25 mg/kg, préparés dans un volume final de 30 µL, ont été administrées à 22 souris toutes les trois semaines, pour un total de 18 semaines. Afin de réduire l'inconfort des animaux, l'AP a été injecté dans le muscle gastrocnémien des souris en alternant de patte entre chaque injection. Cette dose d'HAL-LA est équivalente à une dose quotidienne de 1,25 mg/kg. Après la stabilisation des *VCM* à la 11e semaine, les animaux ont été divisés en deux groupes ayant des moyennes de score équivalentes. Le premier groupe de 12 souris a reçu un traitement additionnel avec un antagoniste D₃ (nom et provenance non divulgués, données confidentielles). Des doses de 1,78 mg, 3,4 mg et 10 mg, ont été administrées une fois par jour pendant 7 jours, par voie sous-cutanée (SC), aux semaines 11, 14 et 17, respectivement (voir fig. 17). Le second groupe de 10 souris a reçu une injection SC de véhicule composé de cyclodextrine à 10 % dans un volume final de 0,3 ml, à la même fréquence que les souris ayant reçu l'antagoniste D₃. Une période de sevrage d'une durée de deux semaines a été ajoutée entre chaque dose d'antagoniste et de

véhicule. Les *VCM* ont été comptés directement sur place. Les animaux ont été placés dans une cage en plexiglas munie d'un miroir à l'arrière. Après une période d'habituation de 3 min, deux évaluateurs ont mesuré à l'aveugle le score de dyskinésie de chaque animal pendant 3 sessions de 3 min, séparées par un intervalle de 3 min. Au total, chaque animal était observé pendant 9 min. Les scores de *VCM* ont été obtenus en faisant la moyenne des 3 sessions. Enfin, les scores ont été mesurés une fois par semaine dès la 4^e semaine de traitement à l'HAL-LA, et deux fois par semaine, aux jours quatre et sept, pendant les traitements avec l'antagoniste D₃ et le véhicule. Les analyses comportementales ont toutes été faites entre 9h00 AM et 12h30 AM. Les injections de l'antagoniste D₃ et du véhicule étaient faites 1 h avant les sessions, soit à 8h00.

2.8 Analyses statistiques

Les analyses statistiques des autoradiographies, de l'hybridation *in situ*, des immunobuvardages et de l'essai [³⁵S]GTPγS ont été faites à l'aide du logiciel Prism version 5 (GraphPad Software Inc. San Diego, CA, USA). Les données ont été exprimées en moyenne de groupe ± SEM. Une comparaison entre les groupes d'animaux CTL et ceux traités à l'HAL ou à la CLZ a été faite à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (*ANOVA*). Une comparaison multiple de *Tukey* a été utilisée comme test post hoc lorsque l'*ANOVA* révélait une différence significative. Un test de Bartlett a aussi été effectué pour évaluer l'homogénéité de la variance des données. Lorsque le test a révélé des variances inégales, les données ont été transformées en logarithme afin de réduire la variance, puis les tests d'*ANOVA* et de *Tukey* ont été refaits sur les données transformées. Les animaux Dysk et N-Dysk du groupe traité à l'HAL ont été comparé à l'aide d'un test de *Student's T* avec une hypothèse bidirectionnelle. Lorsque possible, une analyse de corrélation a été faite entre les valeurs de densité obtenues dans les essais d'autoradiographie et le score de dyskinésie des animaux. Enfin, la signification statistique a été établie à $p < 0.05$.

Les analyses statistiques de l'essai préclinique d'un antagoniste D₃ ont aussi été faites à l'aide du logiciel Prism version 5 (GraphPad Software Inc. San Diego, CA, USA). L'effet de

chaque dose d'antagoniste D₃ a été comparé aux animaux traités avec le véhicule en utilisant un test non paramétrique avec une hypothèse bidirectionnelle de Mann Whitney.

Chapitre III : Résultats

Ce chapitre porte sur les résultats obtenus des différentes expériences détaillées dans le chapitre « matériel et méthodes » de ce mémoire (Chapitre II). Ici sont présentés les résultats de plusieurs essais de liaison à des récepteurs et des transporteurs, d'une analyse des quantités résiduelles d'AP dans des tissus cérébraux, d'immunobuvardages de marqueurs structuraux présynaptiques ainsi que d'un essai de liaison aux protéines G des récepteurs DAergiques avec l'aide de la liaison du [³⁵S]GTPγS stimulé par la DA. Tous ces essais ont été réalisés avec des tissus cérébraux de singes provenant des trois groupes expérimentaux mentionnés à la section « matériels et méthodes ». Les détails au sujet des traitements, de l'analyse des comportements, de la mesure des scores dyskinétiques et de la préparation des tissus peuvent être retrouvés dans Mahmoudi et associés (145). Un essai préclinique d'un antagoniste D₃ sur les mouvements anormaux oro-faciaux induits par l'HAL dans un modèle rongeur est également présenté dans cette section. Ces expériences ont eu pour but de caractériser les changements neurochimiques pouvant être associés à la TD chez le primate, puis de les comparer avec les modèles de rongeurs et les données cliniques chez l'humain.

3.1 Composantes dopaminergiques

3.1.1 Autoradiographie du transporteur de la dopamine

La densité du DAT a été mesurée avec l'aide du radioligand [¹²⁵I]RTI-121, selon la méthode décrite par Callier et associés (164). La révélation des autoradiogrammes montre une distribution presque exclusive du DAT au niveau du Cd, du putamen de même qu'au niveau de l'Acb (fig. 9, panneau B). Dans la fig. 9, panneau C, une diminution de la liaison du [¹²⁵I]RTI-121 est observée dans le groupe d'animaux traités à l'HAL, au niveau du putamen latéral (PL) et médial (PM) postérieurs (respectivement, **P ≤ 0,01 vs. CTL, et *P ≤ 0,05 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). Aucune différence significative n'est observable entre les trois groupes comparés, au niveau antérieur pour toutes les régions mesurées.

Lorsque le groupe traité à l'HAL, dans les régions du striatum postérieur, est subdivisé en animaux Dysk et N-Dysk, cette baisse n'est observable que chez les animaux Dysk dans les structures du Cd (** $P \leq 0,01$ entre le groupe Dysk et CTL, selon un test *Student's T*), du putamen latéral (* $P \leq 0,05$ entre le groupe Dysk et N-Dysk, et *** $P \leq 0,001$ entre le groupe Dysk et CTL, selon un test *Student's T*) et du putamen médial (* $P \leq 0,05$ entre le groupe Dysk et N-Dysk, et ** $P \leq 0,01$ entre le groupe Dysk et CTL, selon un test *Student's T*.) En fait, le groupe N-Dysk conserve des niveaux de DAT semblables à ceux du groupe CTL. De plus, aucune différence significative entre les animaux Dysk et N-Dysk n'est observable au niveau antérieur pour toutes les régions mesurées (fig. 9, panneau D). Ces résultats suggèrent qu'une réduction de l'expression du DAT est associée à l'apparition de la TD dans notre modèle de primate non humain exposé de façon prolongée à l'HAL. Cependant, cette réduction des niveaux de DAT pourrait également résulter d'une perte de terminaisons présynaptiques consécutive à une exposition prolongée à un antagoniste de type D₂ (117, 153). Afin de poursuivre notre investigation de la composante présynaptique DAergique, la densité de la liaison au VMAT2 a été mesurée.

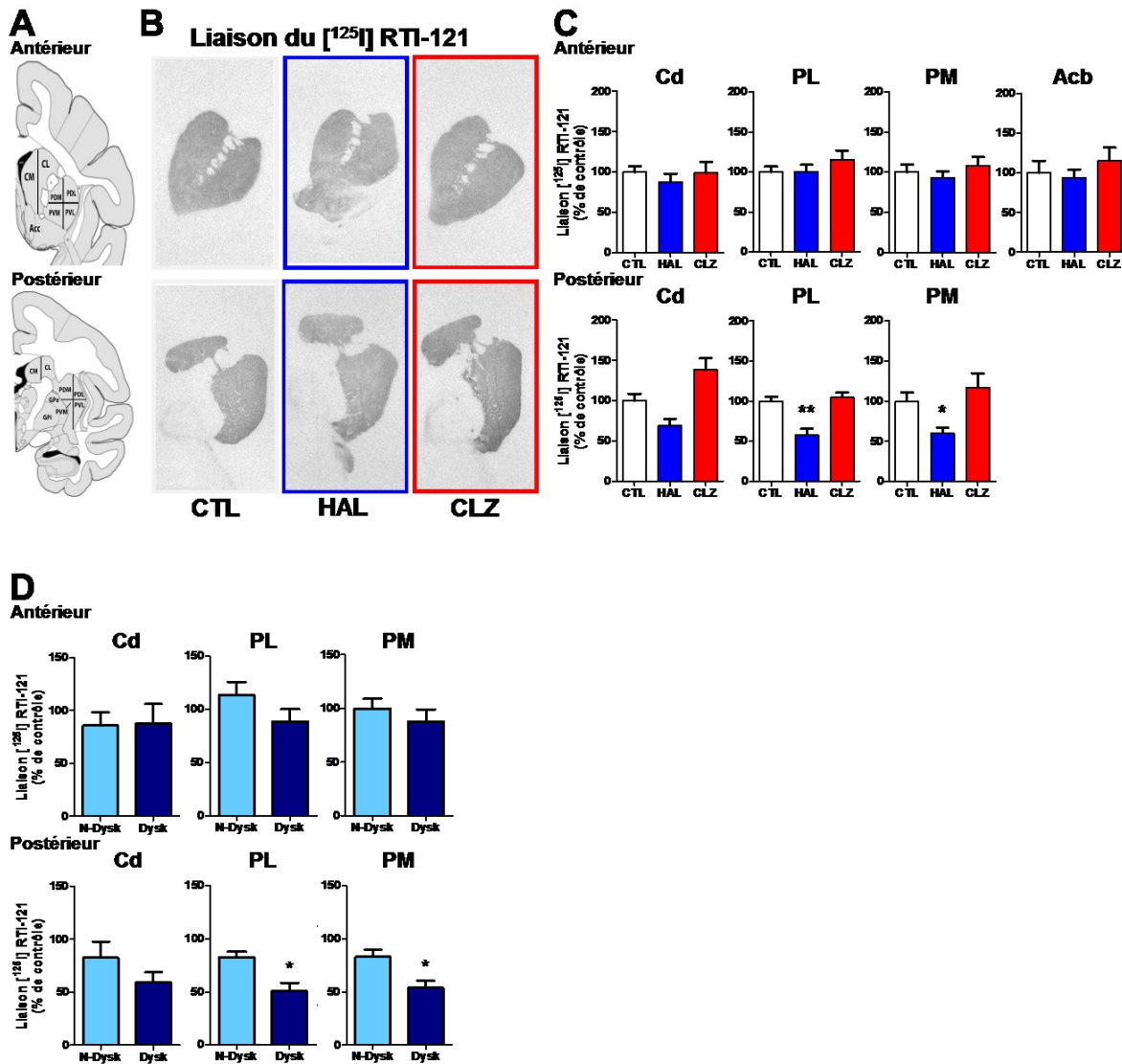


Figure 9. Liaison du $[^{125}\text{I}]\text{RTI-121}$ au transporteur de la dopamine. (A) Le panneau de gauche est une représentation schématique d'un cerveau de singe coupé en sections coronales. Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises au niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), à la hauteur des ganglions de la base (BG). Les sections antérieures ont été prélevées de 2,70 à 0,45 Bregma, alors que les sections postérieures ont été prélevées de -6,30 à -8,10 Bregma. (B) Autoradiogrammes au $[^{125}\text{I}]\text{RTI-121}$ représentatifs du niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), chez les animaux contrôles (CTL), traités à la clozapine (CLZ) ou à l'halopéridol (HAL). (C) Histogrammes comparant les trois groupes d'animaux (* $P \leq 0,05$ vs. CTL; ** $P \leq 0,01$ vs. CTL, selon une ANOVA suivi d'un test post-hoc de Tukey) (D) Histogrammes comparant les animaux dyskinétiques (Dysk) et non dyskinétiques (N-Dysk) provenant du groupe HAL (* $P \leq 0,05$, selon un test *Student's T*). Toutes les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe CTL \pm SEM. Abréviations : Cd, noyau caudé; PL, putamen latéral; PM, putamen médial; Acb, noyau *accumbens*.

3.1.2 Autoradiographie du transporteur vésiculaire des monoamines 2

La densité du VMAT2 a été mesurée avec l'aide du radioligand [^3H](+) α -DHTB selon la méthode décrite par Rehavi et associés (39). La révélation des autoradiogrammes montre une distribution presque exclusive du VMAT2 au niveau du Cd, du putamen de même qu'au niveau du noyau Acb (fig. 10, panneau B). Dans la fig. 10, panneau C, aucune différence significative de la liaison du [^3H](+) α -DHTB n'est observable au niveau antérieur et postérieur du putamen, pour toutes les régions mesurées.

Toutefois, lorsque le groupe traité à l'HAL est subdivisé en animaux Dysk et en animaux N-Dysk, il est possible d'observer une baisse semblable à celle observée dans les autoradiogrammes du DAT, au niveau postérieur du striatum. Cette baisse n'est observable que chez les animaux Dysk dans les régions du putamen latéral (** $P \leq 0,01$ entre le groupe Dysk et N-Dysk, et * $P \leq 0,05$ entre le groupe Dysk et CTL, selon un test *Student's T*) et du putamen médial (* $P \leq 0,05$ entre le groupe Dysk et N-Dysk, et NS $P = 0,054$ entre le groupe Dysk et CTL, selon un test *Student's T*.) Aucune différence significative entre les animaux Dysk et N-Dysk n'est observable au niveau antérieur du putamen pour toutes les régions mesurées (fig. 10, panneau D). Ces résultats suggèrent qu'une réduction de l'expression du VMAT2 est également associée à l'apparition de la TD dans notre modèle de primate non humain exposé de façon prolongée à l'HAL. Pour identifier la contribution d'une potentielle perte des terminaisons présynaptiques à ces réductions de transporteurs DAergiques (117, 153), les niveaux des protéines présynaptiques synaptophysine et TH ont été mesurés dans le putamen de nos animaux.

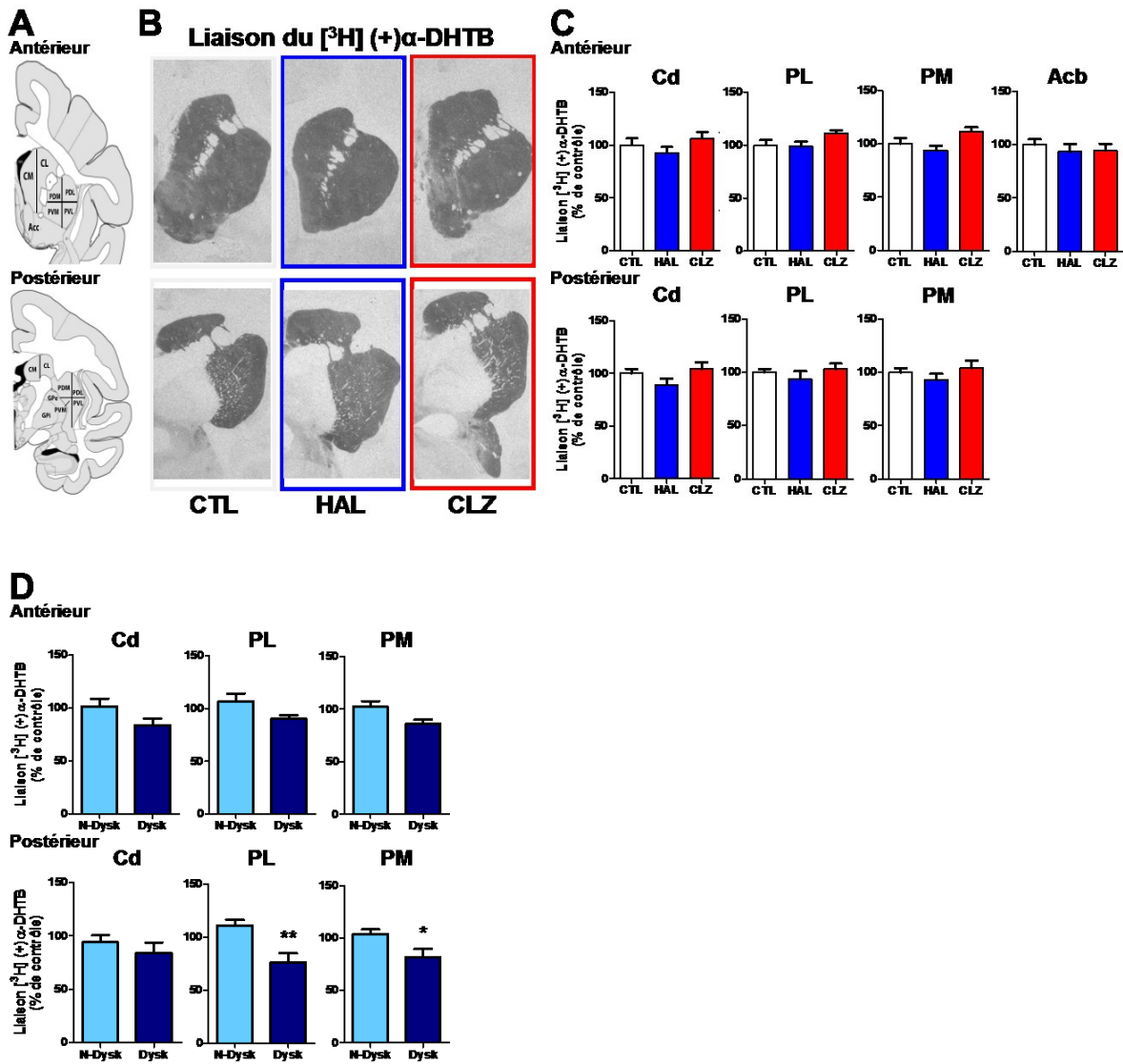


Figure 10. Liaison du $[^3\text{H}] (+)\alpha\text{-DHTB}$ au transporteur vésiculaire des monoamines 2.

(A) Le panneau de gauche est une représentation schématique d'un cerveau de singe coupé en sections coronales, comme la fig. 9. (B) Autoradiogrammes au $[^3\text{H}] (+)\alpha\text{-DHTB}$ représentatifs du niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), chez les animaux contrôles (CTL), traités à la clozapine (CLZ) ou à l'halopéridol (HAL). (C) Histogrammes comparant les trois groupes d'animaux ($*P \leq 0,05$ vs. CTL; $**P \leq 0,01$ vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). (D) Histogrammes comparant les animaux dyskinétiques (Dysk) et non dyskinétiques (N-Dysk) provenant du groupe HAL ($*P \leq 0,05$, selon un test Student's T). Toutes les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe CTL \pm SEM. Abréviations : Cd, noyau caudé; PL, putamen latéral; PM, putamen médial; Acb, noyau accumbens.

3.1.3 Immunobuvardage de la synaptophysine et de la tyrosine hydroxylase

Le protocole a été adapté de Hernandez et associés (168). Des immunobuvardages de la synaptophysine et de la TH ont été effectués afin de vérifier l'intégrité des terminaisons axonales du striatum (fig. 11 et fig. 12). Dans la fig. 13, panneau A, les niveaux de synaptophysine (densités relatives) provenant de putamen de nos trois groupes expérimentaux ont été normalisés avec l'aide de l'immunobuvardage simultané de la β -actine, puis comparés entre eux. Aucune différence significative n'est observable entre les trois groupes d'animaux. Il en va de même lorsque les animaux Dysk et N-Dysk du groupe traité à l'HAL sont comparés (fig. 13, panneau B).

Dans la fig. 13, panneau C, une augmentation de la densité relative de la TH est observable dans les groupes d'animaux traités à l'HAL (** $P \leq 0,01$ vs. CTL, selon une *ANOVA* suivie d'un test post-hoc de *Tukey*) et à la CLZ (** $P \leq 0,01$ vs. CTL, selon une *ANOVA* suivie d'un test post-hoc de *Tukey*) par rapport au groupe CTL. Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre les animaux Dysk et N-Dysk du groupe traité à l'HAL (fig. 13, panneau D). Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas de perte des terminaisons présynaptiques dans nos animaux traités à l'HAL. Ainsi, les diminutions des densités du DAT et du VMAT2 observées chez nos animaux Dysk seraient plutôt associées à une régulation neuro-adaptative de leur expression.

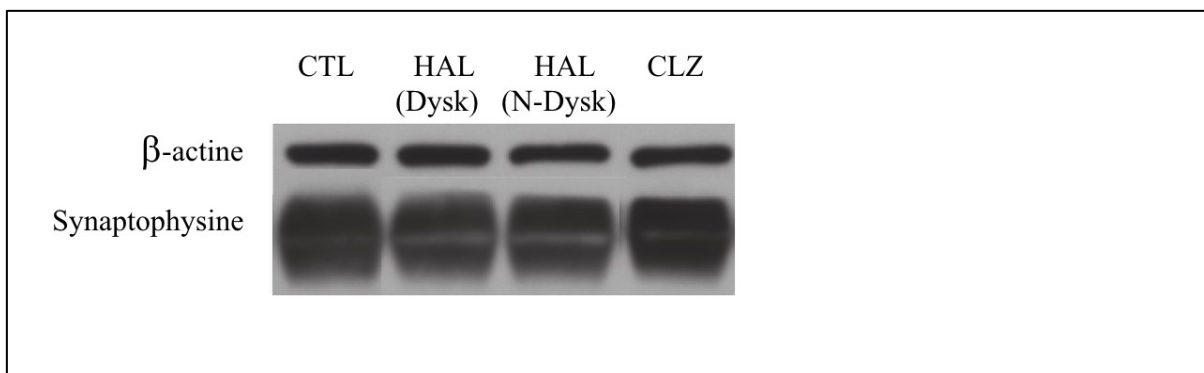


Figure 11. Exemple d'immunobuvardage réalisé avec l'anticorps anti-synaptophysine dans des tissus de singe. Les résultats ont été obtenus à l'aide de 10 µg d'homogénats de putamen de singe, provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ). Le groupe traité à l'HAL a été subdivisé en animaux présentant des dyskinesies (Dysk) et en animaux non dyskinétiques (N-Dysk). Les données ont été normalisées avec la β -actine.

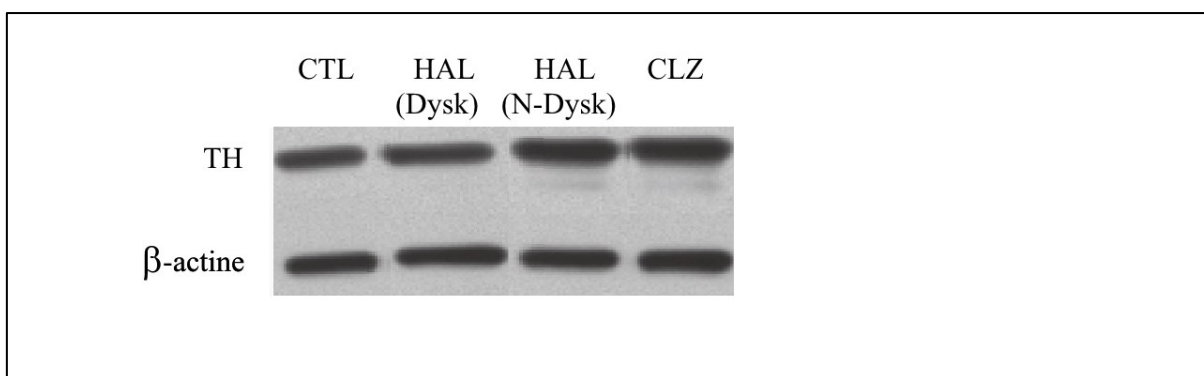


Figure 12. Exemple d'immunobuvardage réalisé avec l'anticorps anti-tyrosine hydroxylase dans des tissus de singe. Les résultats ont été obtenus à l'aide de 10 µg d'homogénats de putamen de singe, provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ). Le groupe traité à l'HAL a été subdivisé en animaux présentant des dyskinesies (Dysk) et en animaux non dyskinétiques (N-Dysk). Les données ont été normalisées avec la β -actine. Abréviations : TH, tyrosine hydroxylase.

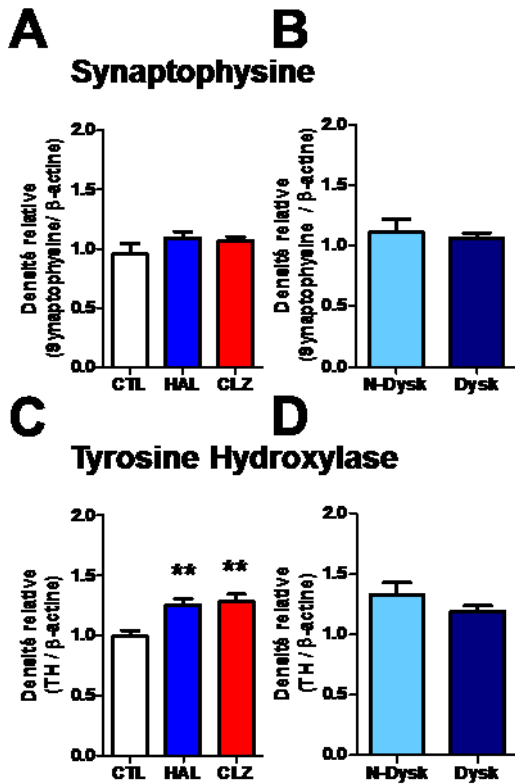


Figure 13. Immunobuvardage de marqueurs présynaptiques chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques. Les résultats ont été obtenus à l'aide de 10 μ g d'homogénats de putamen de singe, provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ). Les données sont exprimées en moyenne de densité relative au groupe CTL \pm SEM et ont été normalisées avec la β -actine. **(A-B)** Histogrammes montrant les résultats des immunobuvardages avec l'anticorps anti-synaptophysine. L'histogramme à gauche compare les trois groupes mentionnés ci-haut ($*P \leq 0,05$ vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test *post-hoc* de Tukey), alors que l'histogramme de droite compare les animaux non dyskinétiques (N-Dysk) et dyskinétiques (Dysk) du groupe HAL ($*P \leq 0,05$, selon un test *Student's T*). **(C-D)** Histogrammes montrant les résultats des immunobuvardages avec l'anticorps anti-tyrosine hydroxylase (TH). L'histogramme à gauche compare les trois groupes mentionnés ci-haut ($**P \leq 0,01$ vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test *post-hoc* de Tukey), alors que l'histogramme de droite compare les animaux N-Dysk et Dysk du groupe HAL ($*P \leq 0,05$, selon un test *Student's T*).

3.1.4 Mesure du couplage des récepteurs à la dopamine aux protéines G

L'essai a été adapté de Minogianis et associés (159). Dans la fig. 14, panneau A, les tissus du groupe de singes traité à la CLZ lient davantage le [³⁵S]GTPγS que le groupe CTL, et ce, de façon significative (**P ≤ 0,001 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). La liaison du radioligand semble aussi augmenter dans le groupe HAL, mais elle n'est pas significative.

Toutefois, lorsque le groupe HAL est divisé en animaux Dysk et N-Dysk, les tissus provenant d'animaux N-Dysk lient significativement plus le [³⁵S]GTPγS que le groupe CTL (**P ≤ 0,01 entre le groupe N-Dysk et CTL, selon un test *Student's T*), alors que les animaux Dysk conservent des valeurs semblables au groupe CTL (### P ≥ 0,5 entre le groupe Dysk et CTL, selon un test *Student's T*) (fig. 14, panneau B). La DA, à la concentration utilisée ici (30 μM), se lie à tous les sous-types de cette famille de récepteur. Les panneaux A et B de la fig. 14 sont donc le reflet d'une activation (augmentation du couplage avec les protéines G) de l'ensemble de ces récepteurs DAergiques dans le putamen. Un essai de compétition de la DA avec des inhibiteurs sélectifs des récepteurs à DA D₂ (L-741,626) ou D₃ (SB277,011-A) a alors été élaboré afin de déterminer la dose inhibant 50 % de leur activité respective (IC₅₀). Dans cette étude, l'ajout de l'un ou l'autre de ces antagonistes au mélange réactionnel permet d'isoler les composantes D₂ et D₃. La valeur obtenue, comparée au groupe CTL, sert donc d'indice de sensibilisation ou de désensibilisation de ces deux types de récepteurs. Dans la fig. 14, panneau C, les IC₅₀ du groupe HAL et du groupe CLZ, pour l'antagoniste D₂ (L-741,626), ont tendance à être plus élevés que le groupe CTL, mais de façon non significative. Cependant, une augmentation significative de l'IC₅₀ (diminution de l'affinité) est obtenue par rapport au groupe CTL chez les animaux Dysk du groupe HAL (*P ≤ 0,05 entre le groupe Dysk et CTL, selon un test *Student's T*), alors qu'il n'y a pas d'augmentation de l'IC₅₀ chez les animaux N-Dysk (fig. 14, panneau D). Enfin, dans la fig. 14, panneau E, l'IC₅₀ du groupe CLZ, pour l'antagoniste D₃ (SB277,011), est significativement plus basse (augmentation de l'affinité) que le groupe CTL (*P ≤ 0,05 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). Le groupe HAL conserve des valeurs semblables au groupe CTL, et ce, même en divisant le groupe en animaux Dysk et N-Dysk (fig. 14, panneau F). Ces résultats suggèrent qu'une modulation du couplage

des récepteurs DAergiques aux protéines G (hypo-sensibilisation pour le D₂ et hypersensibilisation pour le D₃) serait associée à l'activité des deux AP utilisés dans le traitement de nos groupes expérimentaux. Enfin suite aux résultats obtenus au sujet des composantes DAergiques, les composantes 5-HTergiques ont été ciblées dans cette caractérisation neurochimique de la TD, pour leur possible implication dans l'activité anti-psychotique et anti-dyskinétique des AP de seconde génération (68-70).

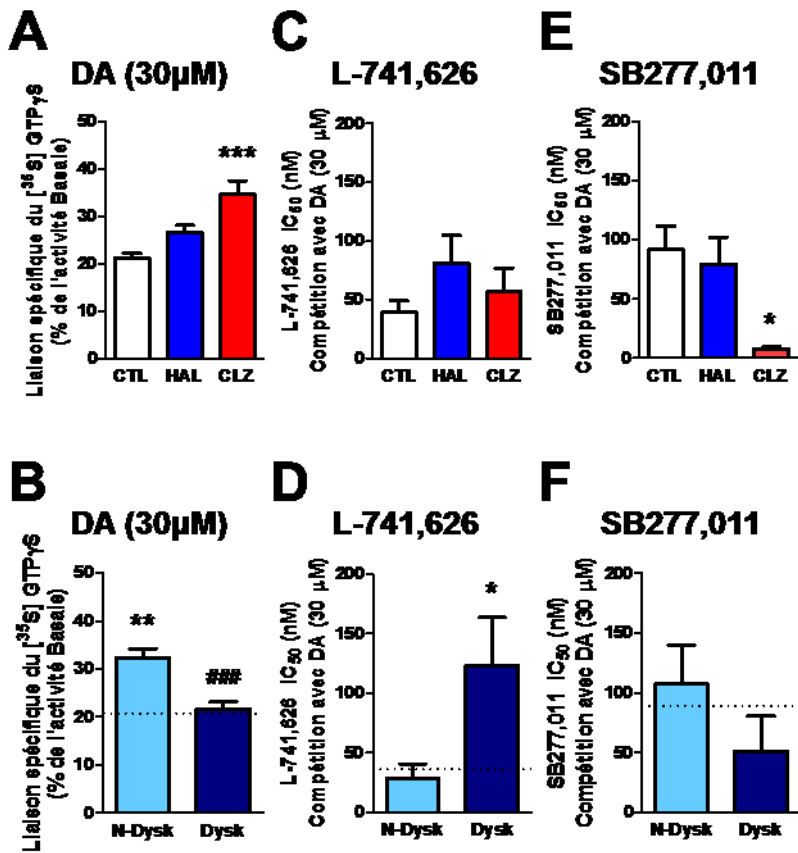


Figure 14. Essai de liaison du [³⁵S]GTP γ S stimulé par la dopamine, chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques. Les résultats ont été obtenus à l'aide d'homogénats de putamen de singe (n=4-6 par groupe; tissu= 11±4 mg), provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ). Les récepteurs D₂/D₃ ont été activés à l'aide de 30 μM de DA, puis mis en compétition avec soit l'antagoniste D₂ (L-741,626 : 10 à 500 nM) ou l'antagoniste D₃ (SB277,011 : 10 à 500 nM). **(A)** Comparaison du groupe CTL, HAL et CLZ. Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité basale ± SEM (**P≤ 0,001 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test *post-hoc* de Tukey). **(B)** Subdivision du groupe HAL, présenté au panneau A, en animaux non dyskinétiques (N-Dysk) et dyskinétiques (Dysk) (**P≤ 0,01 vs. CTL et ### P≥0,5 vs. CTL, selon un test *Student's T*). **(C-E)** IC₅₀ des antagonistes L-741,626 et SB277,011, pour les groupes CTL, HAL et CLZ. Les données sont exprimées en concentration molaire ± SEM (*P≤ 0,05 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test *post-hoc* de Tukey). **(D-F)** Subdivision du groupe HAL, présenté respectivement aux panneaux C-E, en animaux N-Dysk et Dysk (*P≤ 0,05 vs. CTL, selon un test *Student's T*). Abréviations : DA, dopamine.

3.2 Composantes sérotoninergiques

3.2.1 Autoradiographie du récepteur 5-HT_{2A}

La densité du récepteur 5-HT_{2A} a été mesurée avec l'aide du radioligand [³H]kétansérine selon la méthode décrite par Riahi et associés (165). La révélation des autoradiogrammes montre une distribution du récepteur 5-HT_{2A} répandue dans les structures corticales et sous-corticales, telles que le striatum et le noyau Acb (fig. 15, panneau B). Chez les animaux traités à l'HAL, il semble y avoir une légère augmentation non significative de la liaison de la [³H]kétansérine par rapport au groupe CTL, dans le Cd, le putamen latéral et le putamen médial des niveaux antérieur et postérieur. Une baisse significative de la liaison du radioligand peut aussi être observée au niveau du Cd, du noyau Acb, du PrG et du STG (entre **P≤0,01 vs. CTL et ***P≤0,001 vs. CTL, selon la structure et le niveau, une ANOVA suivi d'un test post-hoc de Tukey) (fig. 15, panneau C).

Or, lorsque le groupe HAL est divisé en animaux Dysk et N-Dysk, une différence entre les groupes se révèle, mais seulement au niveau du putamen postérieur. De façon intéressante, les niveaux du récepteur 5-HT_{2A} sont semblables entre les animaux Dysk et CTL, alors que les animaux N-Dysk ont des valeurs plus élevées, frôlant près de 200 % les valeurs CTL (fig. 15). Ainsi, la liaison de la [³H]kétansérine augmente significativement dans le putamen latéral (**P≤0,01 entre le groupe Dysk et N-Dysk, et ***P≤0,001 entre le groupe N-Dysk et CTL, selon un test *Student's T*) et dans le putamen médial (*P≤0,05 entre le groupe Dysk et N-Dysk, et **P≤0,01 entre le groupe N-Dysk et CTL, selon un test *Student's T*) (fig. 15, panneau D). Ces résultats suggèrent qu'un manque d'adaptation des niveaux du récepteur 5-HT_{2A} à la hauteur du putamen postérieur serait associé à l'apparition de la TD dans notre modèle de primate non humain exposé de façon prolongée à l'HAL.

Concernant la baisse des niveaux de 5-HT_{2A} chez le groupe traité à la CLZ dans les différentes structures corticales et sous-corticales, elle pourrait être le résultat d'une régulation à la baisse des récepteurs ou d'une compétition des sites de liaison du radioligand avec la CLZ

elle-même. En effet, la CLZ a une très forte affinité pour le 5-HT_{2A} (109) et les animaux ont été sacrifiés 3 heures après avoir reçu leur dernière dose d'AP. Des traces de la molécule pourraient donc persister dans les tissus, diminuant ainsi la liaison du radioligand sur sa cible (147). Pour vérifier cette possibilité, les niveaux d'ARNm codant pour le 5-HT_{2A} ont d'abord été investigués, suivi d'une analyse des quantités résiduelles d'AP dans des sections de tissus de nos trois groupes expérimentaux.

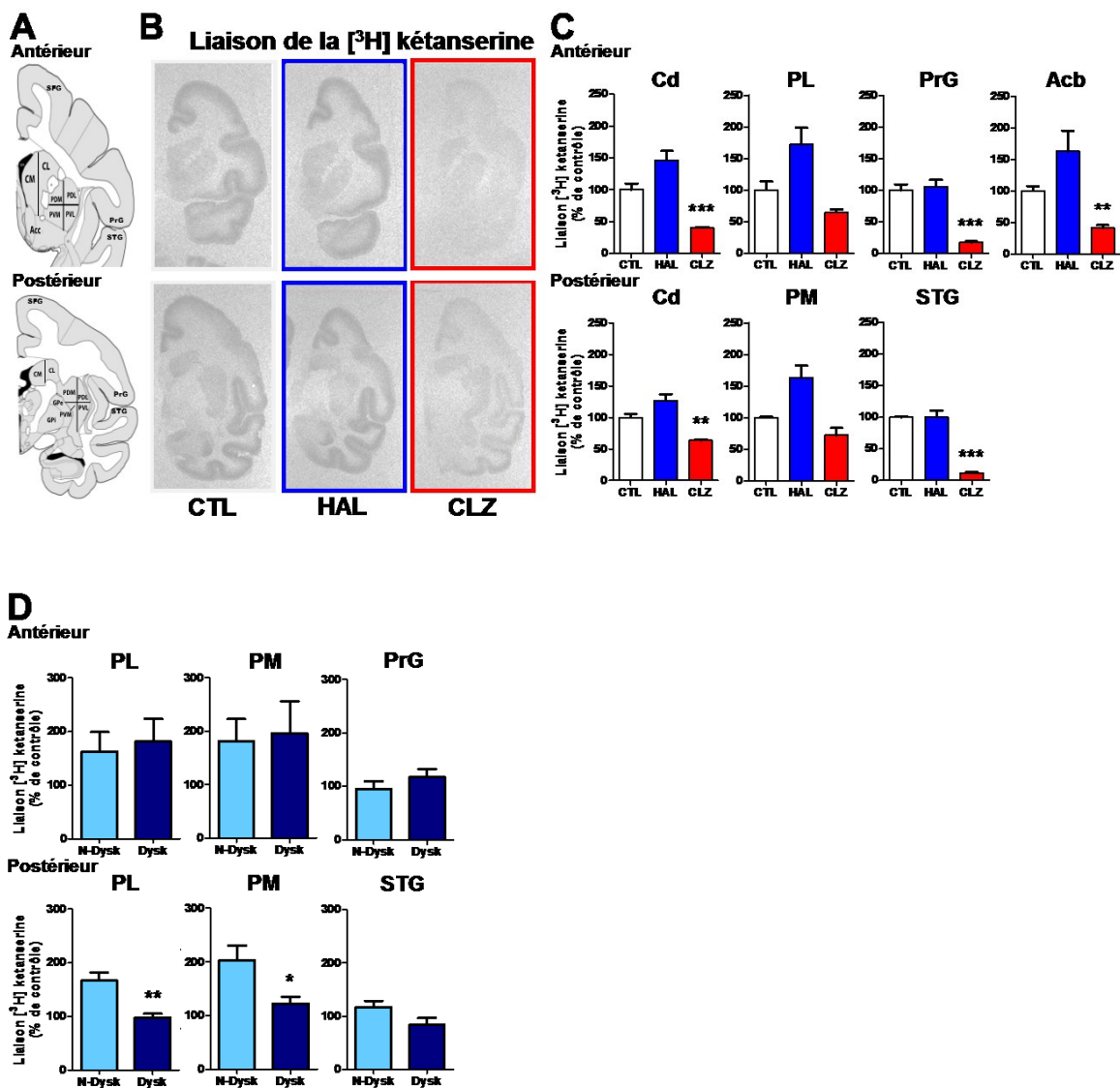


Figure 15. Liaison de la $[^3\text{H}]$ kétansérine aux récepteurs $5\text{-HT}_{2\text{A}}$. (A) Le panneau de gauche est une représentation schématique d'un cerveau de singe coupé en sections coronales, comme la fig. 9. (B) Autoradiogrammes à la $[^3\text{H}]$ kétansérine représentatifs du niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), chez les animaux contrôles (CTL), traités à la clozapine (CLZ) ou à l'halopéridol (HAL). (C) Histogrammes comparant les trois groupes d'animaux (** $P \leq 0,01$ vs. CTL; *** $P \leq 0,001$ vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). (D) Histogrammes comparant les animaux dyskinétiques (Dysk) et non dyskinétiques (N-Dysk) provenant du groupe HAL (* $P \leq 0,05$ et ** $P \leq 0,01$, selon un test Student's *T*). Toutes les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe CTL \pm SEM. Abréviations : Cd, noyau caudé; PL, putamen latéral; PM, putamen médial; PrG, gyrus précentral; STG, gyrus temporal supérieur; Acb, noyau *accumbens*.

3.2.2 Hybridation *in situ* de l'ARNm codant pour le récepteur 5-HT_{2A}

Le protocole a été effectué tel que précédemment dans Mahmoudi et associés (162), à l'aide d'une sonde complémentaire de l'ARNm codant pour le 5-HT_{2A}, marquée à l'UTP [³⁵S]. La révélation des autoradiogrammes montre que l'expression de l'ARNm du récepteur 5-HT_{2A} se fait essentiellement aux niveaux du cortex et du noyau Acb (fig. 16, panneau B). Aucune différence significative n'a été décelée entre les groupes traités à la CLZ et à l'HAL par rapport au CTL, lors de l'hybridation *in situ* de l'ARNm codant pour le récepteur 5-HT_{2A}, dans toutes les structures mesurées au niveau antérieur et postérieur (fig. 16, panneau C). De plus, aucune différence ne s'est dégagée du groupe HAL lorsque celui-ci a été subdivisé en animaux Dysk et N-Dysk (fig. 16, panneau D). Bien qu'il soit possible que la modulation des niveaux de l'ARNm ne suive pas nécessairement la modulation du site de liaison du récepteur 5-HT_{2A} (cinétiques des ARNm et de la protéine ne sont pas toujours parallèles) (169), ces résultats indiquent qu'on ne peut pas exclure la possibilité que de la CLZ résiduelle puisse altérer le binding de la [³H]kétansérine. Pour en avoir le cœur net, les niveaux d'HAL et de CLZ ont été mesurés dans le striatum de nos animaux.

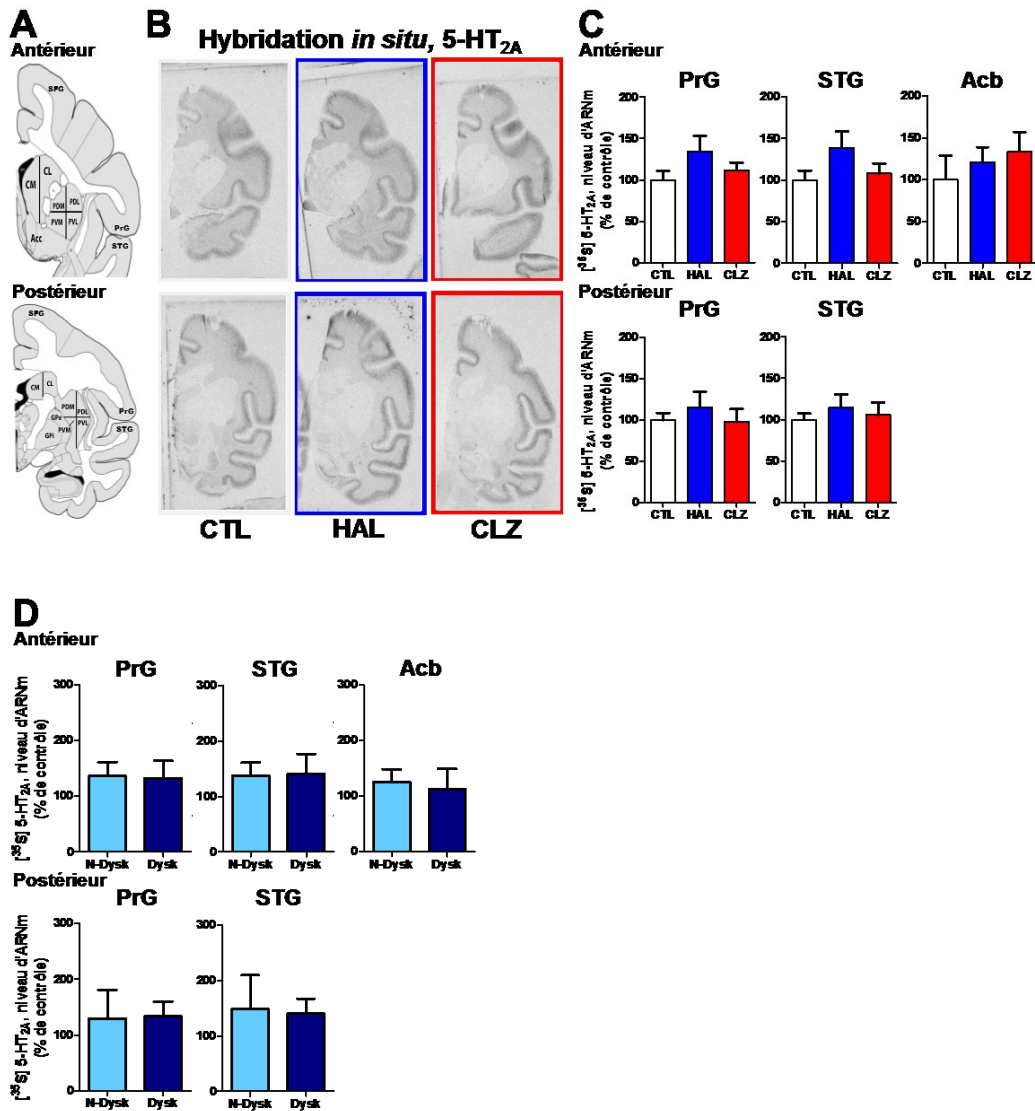


Figure 16. Hybridation *in situ* de l'ARNm des récepteurs [³⁵S]5-HT_{2A}. (A) Le panneau de gauche est une représentation schématique d'un cerveau de singe coupé en sections coronales, comme la fig. 9. (B) Autoradiogrammes de l'ARNm des récepteurs à 5-HT [³⁵S]5-HT_{2A} représentatifs du niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), chez les animaux contrôles (CTL), traités à la clozapine (CLZ) ou à l'halopéridol (HAL). (C) Histogrammes comparant les trois groupes d'animaux (*P ≤ 0,05 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). (D) Histogrammes comparant les animaux dyskinétiques (Dysk) et non dyskinétiques (N-Dysk) provenant du groupe HAL (*P ≤ 0,05, selon un test Student's T). Toutes les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe CTL ± SEM. Abréviations : PrG, gyrus précentral; STG, gyrus temporal supérieur; Acb, noyau *accumbens*.

3.2.3 Quantités résiduelles d'antipsychotiques dans les tissus cérébraux de singes

De façon évidente, les niveaux d'AP étaient sous le seuil de détection de l'appareil dans les tissus CTL. Les singes du groupe HAL avaient en moyenne 24 ± 4 fmole d'HAL par mg de tissu provenant du Cd. Quant à eux, les singes du groupe CLZ avaient en moyenne 334 ± 39 fmole de CLZ par mg de tissus. Rappelons que les animaux ont été sacrifiés environ 3 h après avoir reçu leur dernière dose d'AP (tableau V). Ces résultats démontrent qu'une faible quantité d'AP a persisté dans les tissus des animaux au moment de leur sacrifice. Enfin, suite à l'investigation faite au sujet des récepteurs 5-HT_{2A}, d'autres récepteurs 5-HTergiques pouvant être impliqués dans la genèse des dyskinésies ont été investigués, en débutant par le récepteur 5-HT_{2C}.

Tableau V. Analyse des quantités résiduelles d'antipsychotiques dans les tissus de singe par chromatographie en phase liquide combinée à la spectrométrie de masse.

Animaux	Moyenne Clozapine (fmole/mg de tissu)	Moyenne Halopéridol (fmole/mg de tissu)
CTL (n=5)	<LOQ	<LOQ
HAL (n=10)	<LOQ	24 ± 4
CLZ (n=6)	334 ± 39	<LOQ

Les échantillons de noyau caudé (Cd) utilisés pour faire les quantifications ont été pris au niveau antérieur (2,70 à 0,45 Bregma) et postérieur (-6,30 à -8,10 Bregma), à la hauteur des ganglions de la base (BG). Des animaux provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ) ont été utilisés pour l'analyse. Le sacrifice des animaux a eu lieu environ 3 h après la dernière dose. Les données sont exprimées en fmole de CLZ ou d'HAL par poids de striatum \pm SEM. Abréviations : <LOQ, sous le seuil de détection de l'appareil.

3.2.4 Autoradiographie du récepteur 5-HT_{2C}

Cet essai a été réalisé afin de déterminer si la variation aperçue à l'intérieur des groupes, lors de l'autoradiographie du récepteur 5-HT_{2A}, était due à une composante 5-HT_{2C} cachée. En effet, la kétansérine se lie aussi au récepteur 5-HT_{2C} avec une forte affinité (165). Or, aucun ligand liant préférentiellement le 5-HT_{2C} n'avait été ajouté à notre solution d'incubation afin de limiter la liaison de la [³H]kétansérine à ce récepteur. De plus, ce récepteur a peu été étudié dans le contexte des TD. Alors, la densité du 5-HT_{2C} a été mesurée avec l'aide du radioligand [³H]mesulergine selon une méthode adaptée de Lopez-Giménez et associés (56), et Syvalhti et associés (166). La révélation des autoradiogrammes montre une distribution presque exclusive du 5-HT_{2C} au niveau du Cd, du putamen de même qu'au niveau de l'Acb. De très faibles niveaux se trouvent dans les régions corticales (Fig. 19, panneau B, Annexe 1). Aucune différence significative n'a été décelée entre les groupes traités à la CLZ et à l'HAL par rapport au CTL, pour la liaison de la [³H]mesulergine, dans toutes les structures mesurées du niveau antérieur et postérieur (Tableau VI). De plus, aucune différence ne s'est dégagée du groupe HAL lorsque celui-ci a été subdivisé en animaux Dysk et N-Dysk (Tableau VII). Ces résultats suggèrent que les récepteurs 5-HT_{2C} ne seraient pas associés à l'apparition de la TD dans notre modèle de primate non humain exposé de façon prolongée à l'HAL. Afin de boucler l'investigation des composantes 5-HTergiques, les récepteurs 5-HT_{1A} ont finalement été étudiés.

Tableau VI. Analyse statistique des autoradiogrammes au [³H]mesulergine des récepteurs 5-HT_{2C}, chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.

Structures	Traitements		
	CTL (n=5)	HAL (n=9)	CLZ (n=5)
Niveau antérieur	CTL (n=5)	HAL (n=9)	CLZ (n=5)
Noy. caudé	100±15	88±17	78±17
Putamen			
PL	100±27	100±13	102±25
PM	100±17	92±13	94±17
<i>Accumbens</i>	100±20	114±29	76±14
Niveau postérieur	CTL (n=6)	HAL (n=11)	CLZ (n=5)
Noy. caudé	100±16	120±7	97±20
Putamen			
PL	100±14	139±21	114±21
PM	100±17	118±9	114±22

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises au niveau antérieur (2,70 à 0,45 Bregma) et postérieur (-6,30 à -8,10 Bregma), à la hauteur des ganglions de la base (BG). Des animaux provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe CTL ± SEM (*P ≤ 0,05 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). Abréviations : PL, putamen latéral; PM, putamen médial.

Tableau VII. Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l'halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³H]mesulergine des récepteurs 5-HT_{2C}.

Structures	Animaux	
	Non-dyskinétiques (n=5)	Dyskinétiques (n=5-6)
Niveau antérieur		
Noy. caudé	76±17	79±30
Putamen		
PL	100±31	104±40
PM	130±35	101±29
<i>Accumbens</i>	72±10	80±25
Niveau postérieur		
Noy. caudé	103±25	93±33
Putamen		
PL	125±34	104±28
PM	130±35	101±29

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises aux mêmes niveaux que le tableau VI. Des animaux dyskinétiques et non dyskinétiques provenant du groupe traité à l'halopéridol (HAL) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe contrôle (CTL) ± SEM (*P≤ 0,05, selon un test *Student's T*). Abréviations : PL, putamen latéral; PM, putamen médial.

3.2.5 Autoradiographie du récepteur 5-HT_{1A}

La densité du 5-HT_{1A} a été mesurée avec l'aide du radioligand [³H]8-OH-DPAT selon la méthode décrite par Riahi et associés (67). La révélation des autoradiogrammes montre une distribution du 5-HT_{1A} répandue surtout dans les structures corticales, mais on le retrouve aussi une très faible densité au niveau du striatum, du noyau Acb et du *claustrum* (fig. 20, panneau B, Annexe 1). Dans le tableau VIII, aucune différence n'est apparente entre les groupes traités à l'HAL et à la CLZ par rapport au CTL, pour la liaison du [³H]8-OH-DPAT, dans toutes les structures mesurées du niveau antérieur et postérieur. Seuls les niveaux de 5-HT_{1A} du gyrus précentral médial (PrGM) antérieur et du gyrus temporal supérieur médial (STGM) postérieur essuient une légère baisse (respectivement, *P ≤ 0,05 vs. CTL et *P ≤ 0,05 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). Aucune différence ne s'est dégagée du groupe HAL lorsque celui-ci a été subdivisé en animaux Dysk et N-Dysk (Tableau IX). Ces résultats suggèrent que les récepteurs 5-HT_{1A} ne seraient pas associés à l'apparition de la TD dans notre modèle de primate non humain exposé de façon prolongée à l'HAL. Enfin, suite aux résultats obtenus au sujet des composantes 5-HTergiques, les composantes adénosinergiques ont été ciblées dans cette caractérisation neurochimique de la TD, pour leur activité antagonisant celle des récepteurs DAergiques au niveau des BG (43).

Tableau VIII. Analyse statistique des autoradiogrammes au [³H]8-OH-DPAT des récepteurs 5-HT_{1A}, chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.

Structures	Traitements		
	CTL (n=6)	HAL (n=10)	CLZ (n=6)
Niveau antérieur			
Noy. caudé	100±11	125±11	89±8
Putamen			
PL	100±15	104±14	116±10
PM	100±18	103±17	109±13
<i>Accumbens</i>	100±23	111±19	114±13
Cortex			
SFGM	100±4	101±7	78±8
PrGM	100±14	82±4	61±6*
STGM	100±21	96±8	82±8
Niveau postérieur	CTL (n=6)	HAL (n=10)	CLZ (n=6)
Noy. caudé	100±9	124±11	116±19
Putamen			
PL	100±16	130±10	122±18
PM	100±21	123±14	107±22
<i>Clastrum</i>	100±7	100±12	90±18
Cortex			
SFGM	100±10	109±6	78±4
PrGM	100±6	105±8	74±5
STGM	100±9	89±7	67±4*

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises aux mêmes niveaux que le tableau VI. Des animaux provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe CTL ± SEM (*P ≤ 0,05 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). Abréviations : PL, putamen latéral; PM, putamen médial; SFGM, gyrus frontal supérieur médial; PrGM, gyrus précentral médial; STGM, gyrus temporal supérieur médial.

Tableau IX. Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l'halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³H]8-OH-DPAT des récepteurs 5-HT_{1A}.

Structures	Animaux	
	Non-dyskinétiques (n=5)	Dyskinétiques (n=5-6)
Niveau antérieur		
Noy. caudé	135±21	114±9
Putamen		
PL	114±5	95±29
PM	111±15	94±31
<i>Accumbens</i>	112±9	110±39
Cortex		
SFGM	108±12	93±8
PrGM	88±5	76±4
STGM	104±15	88±6
Niveau postérieur		
Noy. caudé	136±12	113±17
Putamen		
PL	148±14	111±10
PM	145±20	101±16
<i>Clastrum</i>	117±22	83±9
Cortex		
SFGM	115±12	103±4
PrGM	106±8	104±14
STGM	88±9	90±13

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises aux mêmes niveaux que le tableau VI. Des animaux dyskinétiques et non dyskinétiques provenant du groupe traité à l'halopéridol (HAL) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe contrôle (CTL) ± SEM (*P ≤ 0,05, selon un test *Student's T*). Abréviations : PL, putamen latéral; PM, putamen médial; SFGM, gyrus frontal supérieur médial; PrGM, gyrus précentral médial; STGM, gyrus temporal supérieur médial.

3.3 Composantes adénoenergiques

3.3.1 Autoradiographie du récepteur A_{2A}

La densité du A_{2A} a été mesurée avec l'aide du radioligand [³H]CGS-21680, selon une méthode adaptée de Svenningsson et associés (42). La révélation des autoradiogrammes montre une distribution presque exclusive du A_{2A} au niveau du Cd, du putamen, du noyau Acb de même qu'au niveau du GPe (fig. 21, panneau B, Annexe1). Le tableau X montre qu'aucune différence significative n'est apparente entre les groupes CTL, HAL et CLZ dans toutes les structures mesurées du niveau antérieur, pour la liaison du [³H]CGS-21680. Au niveau postérieur, une augmentation des niveaux du récepteur A_{2A} est visible dans le Cd, le putamen latéral et le putamen médial des animaux traités à la CLZ (respectivement, **P≤ 0,01 vs. CTL, ***P≤ 0,001 vs. CTL et ***P≤0,001 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). Les niveaux de A_{2A} pour les animaux traités à l'HAL ont aussi tendance à augmenter par rapport au groupe CTL, mais de façon non significative (Tableau X). En divisant les animaux Dysk et N-Dysk du groupe traité à l'HAL, aucune différence ne s'est dégagée d'entre ces groupes (Tableau XI). Ces résultats suggèrent qu'une modulation des récepteurs A_{2A} ne serait pas associée à l'apparition de la TD dans notre modèle de primate non humain exposé de façon prolongée à l'HAL. L'augmentation de la liaison du [³H]CGS-21680 dans les structures mesurées au niveau postérieur chez le groupe CLZ et HAL, suggère quant à elle que le A_{2A} pourrait être impliqué dans l'activité AP de ces médicaments. Enfin, suite aux résultats obtenus au sujet des composantes adénoenergiques, les composantes glutamatergiques ont été ciblées dans cette caractérisation neurochimique de la TD, pour leur implication dans la plasticité synaptique. Rappelons qu'une des théories populaires sur l'origine des TD concernerait une plasticité mal adaptative au niveau des BG (125, 127).

Tableau X. Analyse statistique des autoradiogrammes au [³H]CGS-21680 des récepteurs A_{2A}, chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.

Structures		Traitements		
Niveau antérieur		CTL (n=6)	HAL (n=10)	CLZ (n=4)
Noy. caudé		100±7	129±21	144±32
Putamen				
	PL	100±14	132±21	166±28
	PM	100±12	127±20	158±29
<i>Accumbens</i>		100±15	144±22	160±40
Niveau postérieur		CTL (n=6)	HAL (n=9)	CLZ (n=5)
Noy. caudé		100±10	138±17	192±18**
Putamen				
	PL	100±7	142±17	205±13***
	PM	100±7	133±15	203±17***
<i>Pallidum</i> externe		100±11	123±26	135±13

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises aux mêmes niveaux que le tableau VI. Des animaux provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe CTL ± SEM (*P≤0,05 vs. CTL; **P≤0,01 vs. CTL et ***P≤0,001 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). Abréviations : PL, putamen latéral; PM, putamen médial

Tableau XI. Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l'halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³H]CGS-21680 des récepteurs A_{2A}

Structures	Animaux	
	Non-dyskinétiques (n=5)	Dyskinétiques (n=5-6)
Niveau antérieur		
Noy. caudé	146±35	112±23
Putamen		
PL	144±39	120±21
PM	141±37	113±17
<i>Accumbens</i>	168±41	120±11
Niveau postérieur		
Noy. caudé	166±20	103±20
Putamen		
PL	165±12	111±29
PM	158±13	102±21
<i>Pallidum</i> externe	108±5	138±53

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises aux mêmes niveaux que le tableau VI. Des animaux dyskinétiques et non dyskinétiques provenant du groupe traité à l'halopéridol (HAL) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe contrôle (CTL) ± SEM (*P≤ 0,05, selon un test *Student's T*). Abréviations : PL, putamen latéral; PM, putamen médial.

3.4 Composantes glutamatergiques

3.4.1 Autoradiographie des récepteurs NMDA (NR1/NR2A)

L'autoradiographie du [³H]CGP39653 permet de mesurer sélectivement les récepteurs NMDA composés des sous-unités NR1/NR2A, tel que détaillé dans Calon et associés (84), et Jaarsma et associés (167). La révélation des autoradiogrammes montre une distribution du NMDA (NR1/NR2A) dans les structures corticales et sous-corticales, tels que le striatum, l'Acb et le *claustrum* (fig. 22, panneau B, Annexe 1). Dans le tableau XII, détaillant les résultats de la liaison du [³H]CGP39653, aucune différence significative n'est apparente entre les groupes CTL, HAL et CLZ dans toutes les structures mesurées du niveau antérieur. Au niveau postérieur, une augmentation des niveaux du récepteur NMDA (NR1/NR2A), est visible dans presque toutes les structures des animaux traités à l'HAL et la CLZ par rapport au groupe CTL (*P ≤ 0,05 vs. CTL, **P ≤ 0,01 vs. CTL ou ***P ≤ 0,001 vs. CTL, dépendamment de la structure, selon une ANOVA suivi d'un test post-hoc de *Tukey*). Toutefois, il n'y a pas de différence entre les singes Dysk et N-Dysk du groupe HAL (Tableau XIII), et ce, pour toutes les structures mesurées dans les niveaux antérieurs et postérieurs. Ces résultats suggèrent que les récepteurs NMDA (NR1/NR2A) ne seraient pas associés à l'apparition de la TD dans notre modèle de primate non humain exposé de façon prolongée à l'HAL. L'augmentation de la liaison du [³H]CGP39653 dans les structures mesurées au niveau postérieur chez le groupe CLZ et HAL, suggère quant à elle que le NMDA (NR1/NR2A) pourrait être impliqué dans l'activité AP de ces médicaments (75-79).

Tableau XII. Analyse statistique des autoradiogrammes au [³H]CGP39653 des récepteurs NMDA (NR1/NR2A), chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.

Structures	Traitements		
	CTL (n=6)	HAL (n=9)	CLZ (n=5)
Niveau antérieur	CTL (n=6)	HAL (n=9)	CLZ (n=5)
Noy. caudé	100±16	153±29	145±14
Putamen			
PL	100±14	163±31	145±14
PM	100±16	145±21	140±11
<i>Accumbens</i>	100±13	99±12	102±7
Niveau postérieur	CTL (n=6)	HAL (n=8)	CLZ (n=6)
Noy. caudé	100±17	123±14	160±15*
Putamen			
PL	100±12	159±8*	189±23**
PM	100±6	159±10**	203±24***
<i>Clastrum</i>	100±16	135±8	185±34*

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises aux mêmes niveaux que le tableau VI. Des animaux provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe CTL ± SEM (*P≤0,05 vs. CTL; **P≤0,01 vs. CTL et ***P≤0,001 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). Abréviations : PL, putamen latéral; PM.

Tableau XIII. Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l'halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³H]CGP39653 des récepteurs NMDA (NR1/NR2A)

Structures	Animaux	
	Non-dyskinétiques	Dyskinétiques
Niveau antérieur		
Niveau antérieur		
Noy. caudé	98±11	101±25
Putamen		
PL	138±30	115±15
PM	165±29	119±30
<i>Accumbens</i>	98±11	101±25
Niveau postérieur		
Noy. caudé	138±30	115±15
Putamen		
PL	160±12	158±12
PM	174±15	150±13
<i>Claustrum</i>	124±8	141±11

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises aux mêmes niveaux que le tableau VI. Des animaux dyskinétiques et non dyskinétiques provenant du groupe traité à l'halopéridol (HAL) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe contrôle (CTL) ± SEM (*P≤ 0,05, selon un test *Student's T*). Abréviations : PL, putamen latéral; PM, putamen médial.

3.4.2 Autoradiographie des récepteurs NMDA (NR1/NR2B)

L'autoradiographie du [³H]Ro25-6981 permet de mesurer sélectivement les récepteurs NMDA composés des sous-unités NR1/NR2B, tel que détaillé dans Jourdain et associés (85), et Calon et associés (84). La révélation des autoradiogrammes montre une distribution du NMDA (NR1/NR2B) dans les structures corticales et sous-corticales, tels que le striatum, l'Acb et le GPe (fig. 23, panneau B, Annexe1). Une augmentation de la liaison du [³H]Ro25-6981 est visible dans presque toutes les structures mesurées du groupe CLZ par rapport au CTL, au niveau antérieur et postérieur (*P≤ 0,05 vs. CTL, **P≤ 0,01 vs. CTL ou ***P≤0,001 vs. CTL, dépendamment de la structure et du niveau, selon une *ANOVA* suivie d'un test post-hoc de *Tukey*). Les niveaux du récepteur NMDA (NR1/NR2B) du groupe HAL sont semblables au groupe CTL, autant au niveau antérieur et postérieur, à l'exception du gyrus frontal supérieur médial (SFGM) postérieur, où l'on peut observer une légère hausse de la liaison (*P≤ 0,05 vs. CTL, selon une *ANOVA* suivie d'un test post-hoc de *Tukey*) (Tableau XIV).

Par contre, lorsque le groupe traité à l'HAL est subdivisé en animaux ayant développé des dyskinésies et en animaux N-Dysk, une hausse de la liaison du radioligand se révèle chez les animaux Dysk dans les structures du Cd postérieur (*P≤ 0,05 entre le groupe Dysk et N-Dysk, selon un test *Student's T*), du putamen latéral postérieur (***P≤ 0,001 entre le groupe Dysk et N-Dysk, et *P≤ 0,05 entre le groupe Dysk et CTL, selon un test *Student's T*) et du putamen médial postérieur (*P≤ 0,05 entre le groupe Dysk et N-Dysk, et *P≤ 0,05 entre le groupe Dysk et CTL, selon un test *Student's T*.) En fait, le groupe N-Dysk conserve des niveaux de NMDA (NR1/NR2B) semblables à ceux du groupe CTL. De plus, aucune différence significative entre les animaux Dysk et N-Dysk n'est observable au niveau antérieur pour toutes les régions mesurées (tableau XV). Ces résultats suggèrent qu'une augmentation de la densité des récepteurs NMDA composés des sous-unités NR1/NR2B est associée à l'apparition de la TD dans notre modèle de primate non humain exposé de façon prolongée à l'HAL. L'augmentation de la liaison du [³H]Ro25-6981 dans presque toutes les structures mesurées du groupe CLZ, aux niveaux antérieur et postérieur, suggère quant à elle que le NMDA (NR1/NR2B) pourrait être impliqué dans l'activité AP de ce médicament (75-79). Ils pourraient

aussi être impliqués dans l'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie, qui est associée avec la prise d'AP de seconde génération (68-70).

Tableau XIV. Analyse statistique des autoradiogrammes au [³H]Ro25-6981 des récepteurs NMDA (NR1/NR2B), chez les singes ayant été traités chroniquement aux antipsychotiques.

Structures	Traitements		
	CTL (n=6)	HAL (n=10)	CLZ (n=6)
Niveau antérieur			
Noy. caudé	100±4	100±5	122±4*
Putamen			
PL	100±3	112±5	130±3**
PM	100±4	107±5	126±2**
<i>Accumbens</i>	100±5	95±8	114±2
Cortex			
SFGM	100±7	107±4	121±8
PrGM	100±4	112±7	135±7**
STGM	100±2	112±7	126±4*
Niveau postérieur	CTL (n=6)	HAL (n=10)	CLZ (n=6)
Noy. caudé	100±4	101±3	113±3
Putamen			
PL	100±6	111±4	122±5*
PM	100±7	113±4	131±5**
<i>Pallidum</i>	100±15	116±11	145±14
externe			
Cortex			
SFGM	100±6	150±12*	162±11**
PrGM	100±4	111±5	139±5***
STGM	100±3	106±6	128±4**

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises aux mêmes niveaux que le tableau VI. Des animaux provenant du groupe contrôle (CTL), du groupe traité à l'halopéridol (HAL) et du groupe traité à la clozapine (CLZ) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe CTL ± SEM (*P ≤ 0,05 vs. CTL; **P ≤ 0,01 vs. CTL et ***P ≤ 0,001 vs. CTL, selon une ANOVA suivie d'un test post-hoc de Tukey). Abréviations : PL, putamen latéral; PM, putamen médial; SFGM, gyrus frontal supérieur médial; PrGM, gyrus précentral médial; STGM, gyrus temporal supérieur médial.

Tableau XV. Comparaison statistique des singes non dyskinétiques vs dyskinétiques, du groupe ayant été traité à l'halopéridol, pour les autoradiogrammes au [³H]Ro25-6981 des récepteurs NMDA (NR1/NR2B)

Structures	Animaux	
	Non-dyskinétiques	Dyskinétiques
Niveau antérieur		
Noy. caudé	101±8	99±7
Putamen		
PL	111±9	114±6
PM	106±9	107±5
<i>Accumbens</i>	90±15	100±5
Cortex		
SFGM	105±8	109±3
PrGM	105±11	117±9
STGM	110±12	113±9
Niveau postérieur		
Noy. caudé	95±3	107±3*
Putamen		
PL	99±3	123±3***
PM	104±5	122±3*
<i>Pallidum</i> externe	98±14	134±14
Cortex		
SFGM	138±15	163±19
PrGM	102±3	120±8
STGM	104±4	109±11

Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises aux mêmes niveaux que le tableau VI. Des animaux dyskinétiques et non dyskinétiques provenant du groupe traité à l'halopéridol (HAL) ont été utilisés pour l'analyse. Les données sont exprimées en pourcentages relatifs au groupe contrôle (CTL) ± SEM (*P≤ 0,05 et ***P≤ 0,001 selon un test *Student's T*). Abréviations : PL, putamen latéral; PM, putamen médial; SFGM, gyus frontal supérieur médial; PrGM, gyus précentral médial; STGM, gyus temporal supérieur médial.

3.5 Essai préclinique d'un antagoniste D₃

Après 11 semaines de traitement au décanoate d'HAL longue action en injection intramusculaire (toutes les 3 semaines), les *VCM* des souris se sont stabilisées autour de 10-12 *VCM*/3 min. Les souris ont alors été séparées en deux groupes, et l'administration de l'antagoniste ou de son véhicule a débuté. Trois doses progressives de 1,78 mg/kg, 3,2 mg/kg et 10 mg/kg du composé D₃ ont été testées, en laissant deux semaines de sevrage entre les doses (fig. 17). Au 4^e et 7^e jour de chaque traitement avec l'antagoniste D₃ (ou de son véhicule), les scores de *VCM* ont été mesurés (fig. 18, intérieur des boîtes). L'analyse statistique des données indique des scores de *VCM* plus élevés dans le groupe traité avec l'antagoniste par rapport au groupe véhicule, et ce, pour les doses de 3,2 mg/kg et 10 mg/kg de l'antagoniste D₃ (*P ≤ 0.05 vs groupe véhicule respectif, selon un test de Mann-Whitney). La dose de 1.78 mg/kg semble aussi augmenter le score de *VCM* dans le groupe traité avec l'antagoniste par rapport au groupe véhicule, mais de façon non significative (fig. 17 et fig. 18). Ces données suggèrent que l'augmentation du score de *VCM* pourrait être la conséquence de plusieurs éléments. Premièrement, l'antagoniste D₃, aux doses utilisées, pourrait aussi avoir une affinité pour les récepteurs D₂, exacerbant ainsi les dyskinésies. Il est aussi possible que les modèles rongeurs ne soient pas bien adaptés à l'étude des TD, comme les résultats obtenus par (27) semblent le suggérer.

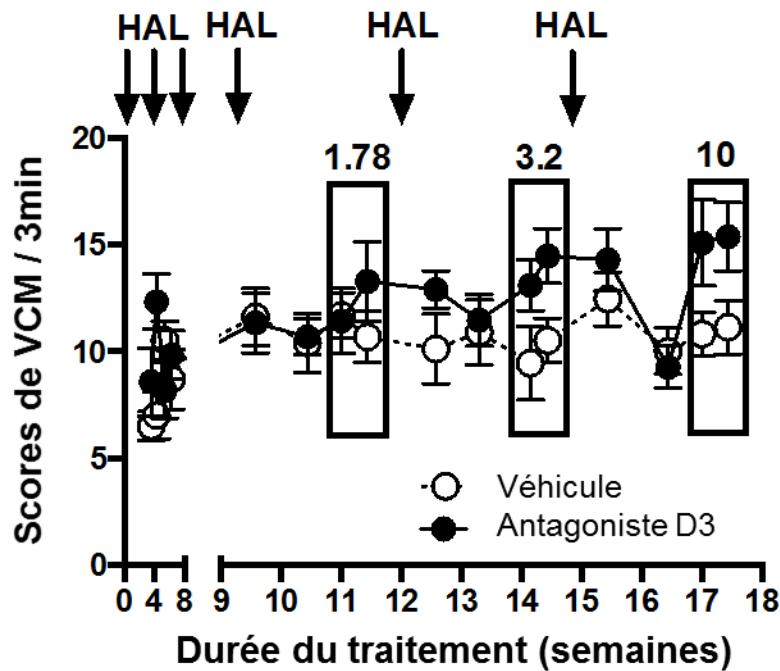


Figure 17. Effets d'un antagoniste D₃ sur les *Vacuous Chewing Movements* (VCM) chez la souris. Chaque point représente la moyenne de score de VCM ± SEM (n= 10-12 souris par groupe). Les VCM ont été générés par l'administration intermittente de décanoate d'halopéridol (HAL, 25 mg/kg i.m. toutes les 3 sem, équivalent à 1,25 mg/kg/jour), tel qu'indiqué par les flèches dans le graphique. Les VCM ont été mesurés 1X/sem, à l'exception des semaines où l'antagoniste D₃ était administré. À ce moment, les VCM étaient mesurés 2X/sem aux jours 4 et 7 du traitement, tel qu'indiqué par les boîtes dans le graphique. L'antagoniste D₃ (1,78, 3,2 ou 10 mg/kg s.c.) ou le véhicule (cyclodextrine 10 %) ont été administrés pendant 7 jours consécutifs pendant les semaines 11, 14 et 17 du traitement à l'HAL, respectivement. Des périodes de lavage d'une durée de 2 sem ont été laissées entre les traitements avec l'antagoniste D₃ ou son véhicule.

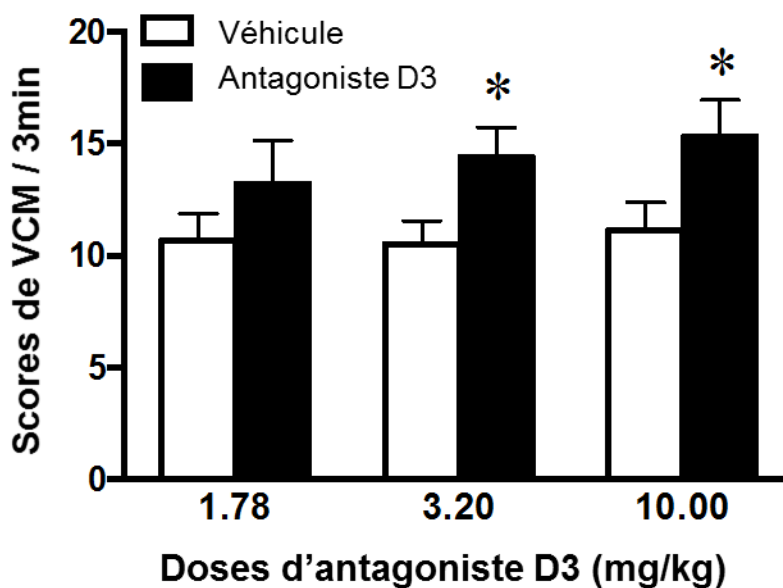


Figure 18. Effets dose-dépendants d'un antagoniste D₃ sur les *Vacuous Chewing Movements (VCM)* induits à l'halopéridol, au jour 7 du traitement. Les histogrammes représentent la moyenne des scores de *VCM* ± SEM (n= 10-12 souris par groupe) après 7 jours de traitement avec un antagoniste D₃ ou son véhicule. Les données correspondent au second point des boîtes présentées sur la fig. 17, des doses administrées aux semaines 11, 14 et 17, respectivement. Les *VCM* ont été générés par l'administration intermittente de décanoate d'halopéridol (HAL, 25 mg/kg i.m. toutes les 3 sem, équivalent à 1,25 mg/kg/jour). L'antagoniste D₃ (1,78, 3,2 ou 10 mg/kg s.c.) ou le véhicule (cyclodextrine 10 %) ont été administrés pendant 7 jours consécutifs pendant les semaines 11, 14 et 17 du traitement à l'HAL, respectivement (*P≤ 0,05 vs groupe véhicule respectif, selon un test de Mann-Whitney).

Chapitre IV : Discussion

Ce dernier chapitre déterminera si les hypothèses initialement proposées sont toujours applicables à notre problématique. En théorie, des variations dans les niveaux et l'activité d'éléments neurochimiques, situés principalement dans les BG, devraient être observées en lien avec les traitements chroniques aux AP et l'apparition de la TD. À cet égard, plusieurs éléments neurochimiques ont été identifiés à l'aide de la littérature pour leur possible implication dans les TD. Ainsi, une hybridation *in situ*, un essai de liaison du [³⁵S]GTPγS aux protéines G des récepteurs DAergiques stimulé par la DA, ainsi que des autoradiographies du DAT, des récepteurs à la 5-HT, à l'adénosine et au glutamate, ont été effectués dans notre modèle de primate non humain traité chroniquement avec de l'HAL ou de la CLZ. Un essai préclinique d'un antagoniste D₃ sur les *VCM* induits par l'HAL dans un modèle rongeur a également été effectué. Enfin, des immunobuvardages de marqueurs structuraux présynaptiques ainsi qu'une analyse des quantités résiduelles d'AP dans des tissus cérébraux de singes ont également été effectués en complément de nos expériences. Ces expériences ont eu pour principal but de caractériser les changements neurochimiques pouvant être associés à la TD chez le primate, puis de les comparer avec les modèles de rongeurs et les données cliniques chez l'humain.

4.1 Identification d'éléments associés à la dyskinésie tardive

Nos résultats indiquent que plusieurs éléments neurochimiques parmi ceux que nous avons identifiés ont été altérés dans notre modèle de primate non humain traité chroniquement aux AP, et plusieurs d'entre eux seraient associés à la TD. Des baisses de la densité du DAT (~50 %) (fig. 9) et du VMAT2 (~25 %) (fig. 10), ainsi qu'une hausse des récepteurs au glutamate NMDA composés des sous-unités NR1/NR2B (~25 %) (tableau VII), ont été observées dans le putamen latéral au niveau caudal des BG des animaux Dysk. Une hausse du récepteur à la 5-HT 5-HT_{2A} de près de 100 % (fig. 15) a aussi été observée dans ces mêmes structures et au même niveau, chez les animaux N-Dysk. Généralement, le putamen médial présentait aussi ces mêmes tendances de façon significative pour tous les éléments

neurochimiques mentionnés ci-haut. Enfin, l'activité des récepteurs à DA D₂ et D₃ serait aussi affectée dans le putamen de notre modèle primate (Tableau XVI et fig. 24, annexe).

Tableau XVI. Synthèse des principales observations associées à la dyskinésie tardive chez les singes traités chroniquement à l'halopéridol.

Animaux		
	Non-dyskinétiques	Dyskinétiques
Principales observations (Niveau postérieur des BG)	<ul style="list-style-type: none"> • ≠ DAT, VMAT2, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, A_{2A}, NMDA (NR1/NR2A) et NMDA (NR1/NR2B) • ↑ [³⁵S]GTPγS activé par DA (~10%) • ↑ 5-HT_{2A} PL et PM (~100 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≠ 5-HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT_{1A}, A_{2A}, NMDA (NR1/NR2A) et [³⁵S]GTPγS activé par DA • ↓ DAT PL et PM (~50 %) • ↓ VMAT2 PL et PM (~25 %) • ↑ NMDA (NR1/NR2B) PL et PM (~25 %)

Abréviations : ↑, hausse; ↓, baisse; ≠, pas de changements; GTP, guanosine triphosphate; BG, ganglions de la base; DAT, transporteur de la dopamine; VMAT2, transporteur vésiculaire des monoamines 2; PL, putamen latéral; PM, putamen médial.

4.1.1 L'altération d'éléments neurochimiques en association avec la dyskinésie tardive a surtout lieu au niveau du putamen caudal.

Premièrement, les variations de la densité des différents éléments neurochimiques mentionnés ci-haut ont surtout été observées au niveau du putamen caudal. Ces variations étaient aussi plus prononcées dans le putamen latéral par rapport au putamen médial (fig. 9, fig. 10, fig. 15, tableau VII). Or, cette région correspond au circuit moteur des BG (3, 4). En effet, le striatum latéral situé au niveau caudal reçoit des projections denses de la SNc et des afférences excitatrices du cortex moteur et prémoteur impliquées dans le contrôle des membres supérieurs et du visage, tels que le STG et le PrG (1, 9, 10). De plus, même si cette innervation

motrice est prédominante du côté latéral du striatum, il n'est pas étonnant de retrouver les mêmes tendances au niveau médial. Tel que mentionné précédemment, la délimitation entre les différents circuits des BG n'est pas précise et demeure hautement variable d'un individu à l'autre, autant chez le primate (3, 4, 10-13, 163) que chez les rongeurs (3, 4). En effet, les circuits moteurs, associatifs et limbiques sont distribués en plaques irrégulières et interagissent ensemble (3, 4). Enfin, les données obtenues à l'aide de notre modèle ne restreignent pas la TD à ces zones du striatum, puisque des altérations au niveau rostral de cette structure ont aussi été observées chez le primate (27, 73, 145). De façon semblable, les rongeurs présentent aussi des altérations au niveau du striatum rostral et caudal (170-174).

4.1.2 Le DAT et le VMAT2 seraient associés à la dyskinésie tardive.

La baisse de la densité du DAT ($[^{125}\text{I}]\text{RTI-121}$) dans le putamen latéral et médial au niveau caudal, chez les animaux Dysk du groupe traité à l'HAL (fig. 9), est un élément n'ayant pas encore été observé chez l'humain et le rat. En effet, aucune différence n'aurait été observée dans la densité du DAT entre les individus présentant des dyskinésies et ceux N-Dysk (118, 175-178). Toutefois, cette différence inter-espèces pourrait être due aux méthodes de détection utilisées. Plus précisément, les données chez l'humain ont été obtenues à l'aide de *PET scan* et de *SPECT scan*, comparativement à un essai autoradiographique pour notre modèle. Il est généralement plus difficile de contrôler le nombre de variables dans les méthodes *in vivo* que les méthodes *in vitro*. De plus, les radioligands utilisés avec ces méthodes d'imagerie médicale étaient moins sélectifs pour le DAT que celui utilisé dans cet essai (179, 180). Ces méthodes pourraient ainsi ne pas être suffisamment sensibles pour détecter les variations modestes de la densité de ce transporteur. Malgré que l'étude de Yoder et associés n'ait pas détecté de variations dans la densité du DAT, ils auraient quand même observé une baisse du potentiel de liaison, aussi appelé *binding potential* (*Bmax*) en anglais, en association avec la TD et l'âge avancé des patients (175). D'autres études réalisées chez le rat (177) et l'humain (38) auraient aussi déterminé que les niveaux de DAT seraient influencés par les niveaux d'hormones sexuelles. Plus précisément, le maintien d'un équilibre entre les niveaux d'œstrogènes et de progestérone serait un facteur protecteur des niveaux du transporteur (38). Or, ces derniers éléments

supportent une possible implication de ces transporteurs dans l'étiologie des TD, considérant que l'âge et le sexe féminin sont les principaux facteurs de risques de développer le trouble moteur. Enfin, en lien avec nos résultats, des études de cas chez l'humain ont observé qu'une amélioration des symptômes de TD corrélait avec l'augmentation de la densité du DAT, suite à un changement de classe d'AP (33, 34). Rappelons que les niveaux de DAT affectent directement les quantités de DA contenues dans les cellules pré-synaptiques et dans la fente synaptique (section 1.2.1). On doit donc s'attendre à ce qu'une baisse de ce transporteur entraîne un déséquilibre de la neurotransmission DAergique, tant au niveau pré- que post-synaptique, altérant ainsi les tâches d'origine motrice, associative et/ou limbique (126, 181). En accord avec ces données, une baisse de DAT est associée à l'apparition d'effets moteurs indésirables de type parkinsonniens et au développement de troubles de la mémoire (181). La baisse du DAT mesurée chez les animaux Dysk de notre modèle de TD pourrait donc contribuer phénotype moteur observé.

La baisse de la densité du VMAT2 ($[^3\text{H}]\text{-}(+)\text{-}\alpha\text{-DHTB}$) dans le putamen latéral et médial au niveau caudal des animaux Dysk du groupe traité à l'HAL (fig. 10) est aussi un élément présent dans notre modèle de primate qui ne semble pas avoir été rapporté chez l'humain. Chez le rat, il n'y aurait pas non plus de variation dans la densité du transporteur en lien avec le traitement à l'HAL ou la TD (37). Or, nos résultats semblent aller à l'encontre du principal mécanisme d'action de la TBZ dans le traitement des TD. En effet, il a été proposé que l'inhibition réversible de VMAT2 par la TBZ serait à l'origine de l'amélioration des symptômes, en déplaçant les stocks de DA des neurones (40, 118, 182). En suivant cette logique, une hausse du VMAT2 devrait être associée aux animaux Dysk, alors que ce n'est pas le cas dans notre modèle. Puisqu'une baisse de densité de VMAT2 est ici associée aux animaux Dysk, d'autres mécanismes pourraient être à l'origine de l'effet antidyskinétique de la TBZ. Premièrement, la TBZ est un dépléteur de toutes les monoamines. Par conséquent, elle affecte aussi les stocks de 5-HT et de noradrénaline. En accord avec ces éléments, une diminution de la densité des récepteurs 5-HT₂ et des récepteurs β -adrénergiques a été observée chez des rats traités avec ce médicament (183). Malheureusement, notre technique d'autoradiographie ne permet pas de déterminer dans quel sous-type de neurone la baisse de VMAT2 associée à la TD a eu lieu.

L'action anti-dyskinétique de la TBZ et la diminution du VMAT2 associée à la TD pourraient ainsi affecter d'autres populations mono-aminergiques (section 4.5). Deuxièmement, l'effet antidyskinétique de la TBZ pourrait aussi être provoqué par son activité antagoniste au niveau du récepteur D₂ (184). Tel que mentionné précédemment, la sévérité des TD est réduite lorsque les doses d'AP sont augmentées (section 1.5.2 et tableau XVII, annexe). En occupant les récepteurs D₂, la TBZ pourrait contribuer à « mimer » le mécanisme d'action des AP, et ainsi réduire les symptômes de la TD. Enfin, tout comme le DAT, le VMAT2 serait aussi affecté par l'âge (185, 186) et les niveaux d'hormones sexuelles (38, 39), deux facteurs de risque de développer la TD, supportant ainsi une possible implication du VMAT2 dans la genèse du trouble.

4.1.3 L'altération de la densité du DAT et du VMAT2 ne serait pas liée à une perte de terminaisons dopaminergiques.

La réduction de la densité de DAT et VMAT2 observée pourrait suggérer une perte de terminaisons striatales. Bien que la littérature soit controversée à ce sujet, il a été rapporté qu'une exposition prolongée aux AP (surtout APT) pourrait être associée à une réduction du nombre de contacts synaptiques dans le striatum (117, 153, 154). Cependant, les mesures de marqueurs présynaptiques réalisées ici (synaptophysine et TH) ne supportent pas cette possibilité, puisqu'une baisse de leur densité relative n'a pas été observée (fig. 11, fig. 12 et fig. 13). Il n'y aurait donc pas de perte de terminaisons présynaptiques consécutive à une exposition prolongée à un antagoniste de type D₂ dans notre modèle primate. Il est important de préciser que la plupart des données supportant une perte de terminaisons striatales ont été obtenues dans des modèles de rongeurs (117, 153, 154). D'autre part, cette hypothèse est difficile à confirmer chez le modèle primate. En effet, les traitements réalisés dans notre étude chez le singe n'étaient peut-être pas suffisamment prolongés pour mimer les effets observés chez les patients traités pendant des dizaines d'années. En fait, l'immunobuvardage de la TH a plutôt révélé une hausse des protéines suite à un traitement chronique à l'HAL et la CLZ (fig. 12 et fig. 13). Ces données concordent avec une étude récente utilisant une cohorte de patients schizophrènes sous traitement avec des AP (187). Ces résultats semblent donc refléter une activité compensatoire

suite au blocage prolongé de la neurotransmission DAergique. Ces résultats suggèrent aussi que les variations de la densité du DAT et de VMAT2 ne seraient pas provoquées par une perte de terminaisons DAergiques du striatum.

4.1.4 Évidences de sensibilisation et de désensibilisation fonctionnelle des récepteurs à la dopamine de type D₂ au niveau du putamen caudal.

Contrairement à l'hypothèse classique associée à la genèse des TD, l'activité des récepteurs D₂ ne semble pas être augmentée dans le putamen des singes Dysk du groupe traité à l'HAL. Même que nos résultats suggèrent plutôt le contraire. Du moins, tel qu'indiqué par la diminution de l'affinité du récepteur D₂ pour un antagoniste sélectif (L-741,626), tel que démontré par une hausse de son IC₅₀, et l'absence d'augmentation de la liaison du [³⁵S]GTPγS stimulée par la DA de ce groupe par rapport au CTL (fig. 14, panneau D et panneau A, respectivement). Évidemment, ces résultats ne concordent pas avec les données obtenues chez le rat. Geurts et associés auraient observé une hausse de la densité des récepteurs D₂, ainsi qu'une hausse de leur activité au niveau du striatum, en lien avec les TD (158). Or, tel que mentionné précédemment, ces différences entre les données pourraient être dues aux différences génétiques, neurochimiques et neuro-structurales entre les modèles (3). Entre autre, la densité des récepteurs D₂ ne varierait pas dans cette structure chez les singes traités chroniquement à l'HAL alors qu'elle augmenterait chez le rat. De plus, ce serait plutôt une hausse de la densité des récepteurs D₃ qui corrélait avec la sévérité des dyskinésies chez le singe, alors qu'aucune différence n'aurait été observée chez le rat pour ce récepteur (27, 146). Il est possible que la hausse de la densité des récepteurs D₃ observée chez les animaux Dysk de notre modèle soit un mécanisme mis en place pour compenser la perte d'affinité du récepteur D₂ ou une diminution de son activité fonctionnelle. Cette adaptation viserait à rétablir une certaine neurotransmission DAergique. Or, ce phénomène compensatoire pourrait être le produit d'une mauvaise neuro-adaptation menant à un déséquilibre entre la voie directe et indirecte du striatum, entraînant ultimement l'apparition de dyskinésies (section 1.5.2 et tableau XVII, annexe). Concernant les mécanismes pouvant altérer l'activité des récepteurs D₂ et son affinité pour ses ligands, sans nécessairement modifier leur densité, plusieurs pistes sont possibles. Entre autres, plusieurs

auteurs ont rapporté des interactions entre les récepteurs D₂ et des récepteurs adénoenergiques, 5-HTergiques et glutamatergiques, et ce, à plusieurs niveaux (45, 188, 189) (section 4.4.2).

De façon intéressante, la liaison du [³⁵S]GTPγS stimulée par la DA dans le putamen des animaux N-Dysk du groupe traité à l'HAL et des animaux du groupe traité à la CLZ est augmentée par rapport au CTL (fig. 14, panneau B et panneau A, respectivement). Ces résultats suggèrent qu'il y aurait une augmentation de l'activité des récepteurs DAergiques de type D₂ dans ces groupes, marquée par une potentialisation de leurs protéines G à lier le [³⁵S]GTPγS. En effet, ce ligand se lierait préférentiellement aux récepteurs de type D₂ chez le rat, en condition normale (190). De plus, cette augmentation de leur activité pourrait être induite par une hausse de la densité des récepteurs D₃ au niveau du striatum caudal chez les animaux N-Dysk du groupe traité à l'HAL, tel que précédemment décrit (27). Alors que dans le groupe traité à la CLZ, cette augmentation de l'activité pourrait être le résultat non pas d'une hausse de la densité des récepteurs D₃ (27), mais plutôt d'une augmentation de leur sensibilisation, tel qu'indiqué par une hausse de son affinité pour un antagoniste sélectif (SB277011-A), démontré par une diminution de son IC₅₀ (fig. 14, panneau E). Enfin, ces résultats demeurent difficiles à interpréter. Nous proposons que ces mécanismes puissent être impliqués dans l'activité AP de la CLZ et de l'HAL, et qu'ils puissent aussi être associés à une plus faible incidence des TD. Malheureusement, le manque d'agonistes spécifiques pour le récepteur D₃ et le peu d'études disponibles sur ce sujet limite notre interprétation. De plus, puisque l'essai a été réalisé dans des homogénats de putamen, il n'est pas possible de déterminer si ces variations peuvent être associées plus spécifiquement à une région motrice, limbique ou associative du putamen. D'autres expériences devront être réalisées pour confirmer cette hypothèse.

4.1.5 Les récepteurs 5-HT_{2A} seraient associés à la dyskinésie tardive, mais aussi à l'activité antipsychotique « atypique » de la clozapine.

Deux éléments se démarquent de l'autoradiographie du récepteur 5-HT_{2A} ([³H]kétansérine). En premier lieu, la baisse de la densité de ce récepteur 5-HT_{2A} dans le Cd et

le cortex des animaux du groupe CLZ (fig. 15) serait probablement due à l'activité AP de la molécule et pourrait aussi contribuer à son activité « atypique ». Nos résultats suggèrent que cette baisse serait attribuable à un contrôle post-traductionnel des récepteurs, tels qu'une augmentation de leur internalisation et/ou de leur dégradation (191, 192). En effet, les niveaux de transcrits d'ARNm du récepteur 5-HT_{2A} sont comparables au groupe CTL pour toutes les régions mesurées (fig. 16), et les quantités résiduelles de l'AP dans les tissus cérébraux de singe ne semblent pas suffisantes pour expliquer une baisse aussi prononcée (tableau V). Malgré que les singes semblent avoir un métabolisme des AP plus élevé que l'humain (152), des quantités résiduelles de CLZ, théoriquement suffisamment élevées pour occuper les récepteurs 5-HT_{2A} (193, 194), ont persisté dans les tissus (tableau V). Puisque les animaux ont été sacrifiés environ 3 h après la dernière dose de CLZ et que sa demi-vie chez l'humain est d'environ 10 h (147, 148), il n'est pas étonnant que des traces de la molécule aient été détectées dans nos tissus. Toutefois, les étapes de lavage de nos tissus avant l'essai de liaison devraient en théorie éliminer une grande partie des ligands endogènes et des AP pouvant occuper les récepteurs 5-HT_{2A}. De plus, la baisse observée au niveau du Cd et du cortex de nos animaux n'est pas significative dans d'autres régions riches en récepteurs 5-HT_{2A}, tel que le putamen (fig. 15). Ces derniers éléments suggèrent que la CLZ (et possiblement ses métabolites) auraient un impact négligeable sur nos résultats. En accord avec nos données, un résumé de congrès de Lidow et associés aurait observé une baisse de la liaison de la [³H]kétansérine suite à un traitement chronique à la CLZ dans le cortex frontal de singe, 5 jours après le sacrifice des animaux, soit environ 12 fois la demi-vie de la molécule (195). Cette baisse aurait aussi été observée suite à un traitement chronique à la CLZ dans des tissus *post mortem* humains et de rats, au niveau du cortex frontal (192, 196, 197).

En second lieu, une hausse de la densité du récepteur 5-HT_{2A} dans le putamen latéral et médial, au niveau caudal des animaux N-Dysk, du groupe traité à l'HAL (fig. 15) a été observée. De façon intéressante, les animaux Dysk conserveraient des niveaux semblables au groupe CTL. Ces résultats suggèrent qu'une mauvaise adaptation 5-HTergique serait associée à la genèse des TD chez les singes traités de façon chronique avec l'HAL, un APT. Plus précisément, les niveaux du récepteur 5-HT_{2A} ne parviendraient pas à s'adapter à la hausse au niveau du putamen chez les animaux Dysk. De plus, ces variations ne seraient pas causées par des modifications du

niveau des transcrits d'ARNm ou une composante 5-HT_{2C} cachée, puisqu'il n'y a pas de différence entre les trois traitements, ni entre les animaux Dysk et N-Dysk dans notre étude de liaison pour ce sous-type de récepteur 5-HT (fig. 16, tableau VI et tableau VII). Chez des patients souffrant de schizophrénie, des études par imagerie médicale n'ont pas observé de changement dans les niveaux du récepteur (196). Les résultats d'autoradiographies et d'hybridation *in situ* des transcrits d'ARNm du récepteur 5-HT_{2A}, effectués à l'aide de tissus *post mortem*, sont quant à eux inconsistants. Certains auteurs ont observé une baisse de la densité du récepteur 5-HT_{2A} et de leurs transcrits d'ARNm dans des régions du cortex frontal chez les schizophrènes, alors que d'autres n'ont pas observé de différence. Or, ces inconsistances peuvent être expliquées par le fait qu'une partie de ces études ne distingueraient pas les sujets traités avec des APT et des APA. De plus, elles ne font pas la distinction entre les patients souffrant de TD et les patients sans dyskinésies (196, 198). Dans le modèle de *VCM* induits chez des rats traités chroniquement à l'HAL, il n'y aurait pas non plus de variation de la densité du récepteur 5-HT_{2A} ou de son ARNm aux niveaux du cortex et du striatum (60, 61, 192, 196, 199, 200). Ce dernier élément semble supporter nos résultats, puisque tout comme observé chez nos animaux Dysk, les rongeurs présentant des *VCM* auraient des niveaux du récepteur 5-HT_{2A}, ainsi que de son ARNm, semblables au groupe CTL. Comme mentionné précédemment, la TD semble être associée à un défaut d'adaptation. Les animaux qui présentent une modulation des systèmes 5-HTergiques n'ont pas développé de dyskinésies.

4.1.6 Les récepteurs NMDA (NR1/NR2B) seraient associés à la dyskinésie tardive, mais aussi à l'effet « atypique » de la clozapine.

Une autre observation associée de façon évidente à la TD, dans notre modèle de primate traité chroniquement aux AP, touche les récepteurs NMDA composés des sous-unités NR1/NR2B (³H]Ro25-6981). Une augmentation de la densité de ces récepteurs a été observée dans presque toutes les structures mesurées, au niveau rostral et caudal, des animaux traités à la CLZ. Même si aucune différence n'a été observée dans le groupe traité à l'HAL (incluant les animaux Dysk et N-Dysk) par rapport au CTL, (tableau XIV), une augmentation de la densité du récepteur NMDA (NR1/NR2B) a été observée au niveau du striatum caudal des animaux

Dysk par rapport au groupe CTL et au groupe N-Dysk (tableau XV). Ces résultats suggèrent deux choses :

Premièrement, une augmentation de la densité des récepteurs NMDA (NR1/NR2B) serait impliquée dans l'activité AP atypique de la CLZ. En accord avec ces résultats, plusieurs auteurs ont observé une facilitation de la transmission glutamatergique au niveau du cortex chez les rongeurs traités chroniquement avec des APA (74, 201), et d'autres auraient associé cette facilitation à l'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie, parfois observée avec ces médicaments (76, 172, 202-204). Toutefois, les données obtenues d'essais autoradiographiques chez le rongeur et l'humain semblent indiquer qu'il n'y aurait pas d'augmentation de la densité des récepteurs NMDA associée à un traitement chronique avec des AP au niveau du putamen (77, 172, 195, 205-208). Cependant, cette différence entre nos résultats pourrait découler de plusieurs éléments. Premièrement, les études faites à l'aide de tissus humains *post mortem* sont constituées d'un faible nombre de participants, ne mentionnent pas avec quel type d'AP les patients ont été traités (APT ou APA) ou si ces derniers présentaient des dyskinésies (205, 206, 209). Les radioligands utilisés chez le rongeur et l'humain ne permettent pas non plus de distinguer précisément les sous-unités composant le récepteur NMDA. En effet, le radioligand le plus couramment utilisé dans ces études, le [³H]MK-801, se lie à toutes les sous-unités du récepteur NMDA. Les limitations mentionnées ci-haut pourraient ainsi cacher des changements significatifs de la densité des sous-unités de ce récepteur au glutamate, avec l'un ou l'autre des traitements AP (210). Notre autoradiographie, réalisée avec l'aide du ligand [³H]Ro-256981, semble donc fournir les données les plus spécifiques à ce jour, au sujet de la composition des sous-unités des récepteurs NMDA, dans un modèle de TD.

Deuxièmement, la hausse de la densité du récepteur NMDA (NR1/NR2B) observée dans le striatum caudal des animaux Dysk pourrait avoir un rôle à jouer dans l'apparition des effets secondaires moteurs chez les animaux traités à l'HAL. En ce sens, plusieurs auteurs auraient associé une possible implication des récepteurs NMDA dans l'apparition d'effets secondaires moteurs, suite à la prise d'APT de façon chronique. Entre autres, une facilitation de la

transmission glutamatergique serait associée avec la prise d'APT. Or, cette facilitation serait surtout présente au niveau du striatum pour cette classe d'AP, contrairement aux APA, qui affecterait essentiellement le cortex (76, 201, 202, 204). D'autres auteurs suggèrent que les AP pourraient altérer la composition des sous-unités du récepteur NMDA, et que ce mécanisme pourrait être impliqué dans des troubles affectant les BG (79, 172), même que les régions exprimant davantage la sous-unité NR2B pourraient être affectées différemment par l'HAL (172). En accord avec ces données, plusieurs auteurs ont observé que des antagonistes non compétitifs du récepteur NMDA, tels que l'amantadine, parvenaient à réduire les dyskinésies induites aux APT dans des modèles rongeurs et chez l'humain (41, 211-213). Toutefois, des antagonistes du NMDA, tels que la PCP et la kétamine, sont aussi reconnus pour entraîner des symptômes psychomimétiques lorsqu'administrés de façon systémique (205). Des précisions doivent donc être apportées pour déterminer quelles structures cérébrales seraient impliquées dans les effets bénéfiques des antagonistes NMDA contre la TD.

4.2 Éléments non associés à la dyskinésie tardive

Les résultats de nos études autoradiographiques faites dans notre modèle primate traité chroniquement aux AP démontrent que la densité de certains éléments neurochimiques identifiés dans nos hypothèses, tels que les récepteurs à la 5-HT 5-HT_{1A} et 5-HT_{2C}, n'a pas été altérée avec le traitement à la CLZ et à l'HAL, et qu'il n'y avait pas de différence entre les animaux Dysk et N-Dysk du groupe traité à l'HAL (tableau VI, tableau VII, tableau VIII et tableau IX). Lorsque des différences ont été observées entre l'un ou l'autre des traitements, comme dans les autoradiographies des récepteurs A_{2A} (tableau X) et NMDA composés des sous-unités NR1/NR2A (tableau XII), il n'y avait pas non plus d'association avec les TD (tableau XI et tableau XIII, respectivement).

4.2.1 Les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2C} ne seraient pas associés de façon évidente à la dyskinésie tardive.

Aucune différence n'a été observée dans la densité des récepteurs à la 5-HT 5-HT_{1A} ([³H]8-OH-DPAT) et 5-HT_{2C} ([³H]mesulergine), entre les trois traitements ou entre les animaux Dysk et N-Dysk (tableau VI, tableau VII, tableau VIII et tableau IX). Ces résultats concordent avec les données retrouvées dans la littérature, puisqu'aucune différence de densité n'aurait été observée suite à un traitement chronique à la CLZ ou à l'HAL chez le rat pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2C} (192, 199), ou le singe pour le récepteur 5-HT_{1A} (195). Toutefois, il ne nous est pas possible d'exclure avec certitude leur possible implication dans la genèse des TD. En effet, notre étude ne permet pas de déterminer si l'activité de ces récepteurs a été altérée par l'un ou l'autre des traitements. Donc, même si aucune différence n'a été observée dans la densité de ces récepteurs, leur activité pourrait avoir été altérée (section 4.4.2). D'ailleurs, plusieurs auteurs suggèrent que le récepteur 5-HT_{2C} serait hyper-sensibilisé dans la pathophysiologie de la TD, via des modifications post-transcriptionnelles de son ARNm et/ou des modifications post-traductionnelles du récepteur (14, 54, 58, 59, 61, 62, 117, 214, 215).

4.2.2 Les récepteurs A_{2A} seraient associés à l'activité antipsychotique de la clozapine.

Contrairement aux autoradiographies des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, une augmentation de la densité des récepteurs à adénosine A_{2A} a été observée dans le striatum au niveau caudal du groupe traité à la CLZ (tableau X). Cette tendance a aussi été observée dans le groupe traité à l'HAL pour ces mêmes régions, mais de façon non significative (tableau X). Toutefois, aucune différence n'a été mesurée entre les animaux Dysk et N-Dysk pour cet essai (tableau XI). Ces résultats suggèrent que les récepteurs A_{2A} seraient nécessaires à l'activité AP de la CLZ. En accord avec ces données, le blocage du récepteur A_{2A} par des antagonistes semble limiter l'activité AP de la CLZ (216). Par contre, les données obtenues à l'aide d'autoradiographies réalisées sur des tissus *post mortem* de rat et d'humain sont inconsistantes. En accord avec nos résultats, une augmentation du récepteur A_{2A} accompagnerait le traitement

aux AP chez les patients souffrant de schizophrénie. Toutefois, ces études ne discernent pas si cet effet est plus prononcé avec les APT ou les APA, ni s'il y a une association avec les TD (217, 218). Chez le rat, cette augmentation serait visible seulement dans le groupe traité à l'HAL, mais pas dans le groupe traité à la CLZ (46, 217). Cette particularité pourrait être due au modèle de rongeur lui-même. Les récepteurs A_{2A} sont fortement régulés par l'activité des circuits glutamatergiques et DAergiques (43, 216). Or, des différences inter-espèces ont été observées entre le rat et le singe au niveau des récepteurs à DA D_2 . Plus précisément, une augmentation de la densité des récepteurs D_2 serait associée à la TD chez le rat, alors que ce ne serait pas le cas chez le singe (27). Ces récepteurs pourraient ainsi interagir avec le récepteur A_{2A} (43, 45, 216) et causer ces différences entre les modèles (section 4.4.2).

4.2.3 Les récepteurs NMDA (NR1/NR2A) seraient associés à l'activité antipsychotique de l'halopéridol et de la clozapine.

Une augmentation de la densité des récepteurs au glutamate NMDA composés des sous-unités NR1/NR2A ($[^3H]$ CGP39653) a aussi été observée dans le striatum au niveau caudal des groupes traités à la CLZ et à l'HAL. Cette augmentation est aussi plus prononcée dans le putamen médial que latéral (tableau XII). Cependant, aucune différence n'a été mesurée entre les animaux Dysk et N-Dysk pour cet essai (tableau XIII). Ces résultats suggèrent que la variation dans les niveaux des récepteurs NMDA (NR1/NR2A) serait la conséquence d'un traitement aux AP, ou encore, qu'elle serait impliquée dans l'activité AP de la CLZ et de l'HAL. Cette dernière hypothèse concorde avec la théorie glutamatergique de la schizophrénie, qui stipule qu'une hypo-fonction du récepteur NMDA pourrait être à l'origine de plusieurs symptômes de la maladie. Une hausse de la densité des récepteurs ou une augmentation de leur activité par la prise d'AP pourrait donc contribuer à améliorer ces symptômes (76, 94, 205). En accord avec ces derniers éléments, l'augmentation du récepteur NMDA (NR1/NR2A) s'est avérée plus prononcée dans une région du striatum davantage impliquée dans le circuit associatif que moteur (3). De plus, cette région du striatum reçoit des afférences glutamatergiques du thalamus qui seraient impliquées dans la cognition, et son altération (à l'aide de lésion ou de blocage pharmacologique) n'affecterait pas le contrôle moteur chez le singe et le rat (15).

Rappelons qu'il a précédemment été mentionné qu'une augmentation de la densité du récepteur NMDA pourrait faciliter la transmission glutamatergique dans le striatum et contribuer à l'apparition des TD (76, 201, 202, 204). Or, il est possible que la composition des sous-unités et leur distribution inégale dans le striatum puissent entraîner des conséquences différentes. Ainsi, une augmentation de la densité des récepteurs NMDA composés des sous-unités NR1/NR2A au niveau du striatum médial (circuit associatif) pourrait être bénéfique dans le traitement de la schizophrénie, alors qu'une augmentation de la densité des récepteurs NMDA composés des sous-unités NR1/NR2B dans le striatum latéral (circuit moteur) pourrait mener à l'apparition d'effets secondaires moteurs. Toutefois, cette dernière hypothèse n'est basée que sur l'organisation somatotopique du circuit moteur et associatif des BG. Tel que mentionné précédemment (section 4.1.6), il n'existerait présentement pas de données au sujet de la densité des récepteurs NMDA (NR1/NR2B) en lien avec la TD chez les rongeurs et l'humain. Notre autoradiographie, réalisée avec l'aide du ligand [³H]Ro-256981, semble donc fournir les données les plus spécifiques à ce jour, au sujet de la composition des sous-unités des récepteurs NMDA en lien avec la TD. D'autres expériences devront donc être réalisées pour confirmer cette hypothèse.

4.3 Essai préclinique d'un antagoniste D₃ dans le traitement de la dyskinésie tardive non concluant

L'essai préclinique d'un antagoniste D₃ dans un modèle de souris *VCM* traitées chroniquement à l'HAL n'a pas donné les résultats escomptés. En effet, les *VCM* induits à l'HAL ont été exacerbés de façon dose dépendante par l'administration de l'antagoniste D₃ (fig. 17 et fig. 18), au lieu de réduire les *VCM* tel que suggéré par nos données récemment obtenues chez le modèle primate non humain. En bref, l'augmentation de la densité du récepteur D₃ observée au niveau des BG des animaux Dysk corrélait positivement avec les scores de mouvements anormaux. Un composé antagoniste des récepteurs D₃ devrait donc contribuer à réduire les dyskinésies (27). Or, les résultats de cet essai préclinique démontrent le contraire. Malgré ces résultats négatifs, les antagonistes D₃ ne sont pas exclus comme traitement potentiel des TD. En effet, deux faiblesses de notre protocole peuvent être à l'origine de ces résultats.

Premièrement, l'antagoniste D₃ étudié pourrait ne pas avoir une sélectivité suffisante pour le récepteur D₃ par rapport au récepteur D₂. En se liant à ce récepteur, il pourrait ainsi contribuer à exacerber les *VCM* induits par l'HAL. Rappelons que l'antagonisme des récepteurs D₂ exercée par les AP au niveau de la voie nigro-striée est soupçonné d'être le facteur déclencheur des TD (127). Deuxièmement, ces résultats suggèrent que les modèles de rongeurs pourraient être inadéquats au développement de traitements pharmacologiques contre la TD. Des réponses différentes vis-à-vis les molécules étudiées pourraient être causées par des différences génétiques, neurochimiques et neuro-structurales présentes entre les rongeurs et les primates non humains (1, 7, 146). Puisque les modèles primates sont plus représentatifs des phénomènes observés chez l'humain, ils semblent donc être les modèles idéaux dans l'étude et le développement de médicaments anti-dyskinétiques (137).

4.4 Intégration de nos résultats à la problématique initiale

4.4.1 Support pour deux théories de la dyskinésie tardive

Les résultats présentés aux sections 4.2 et 4.3 démontrent qu'une altération de composantes DAergiques, 5-HTergiques et glutamatergiques seraient associée aux TD dans notre modèle primate non humain. Ces éléments suggèrent que les animaux Dysk auraient un défaut de neuro-adaptation (plasticité) suite à un traitement prolongé avec l'HAL, un APT. Nos résultats apportent donc un appui supplémentaire à la théorie DAergique et à la théorie de la plasticité maladaptative de la TD, qui stipulent qu'un blocage chronique des récepteurs D₂ entraînerait un déséquilibre au niveau d'éléments neurochimiques des BG. Rappelons que ce déséquilibre conduirait à une réponse mal adaptée de la plasticité synaptique au niveau du striatum. Il y aurait alors un déséquilibre entre les voies directes et indirectes des BG, produisant ainsi un mauvais encodage des informations sensori-motrices (118, 125). Enfin, malgré que les données obtenues à l'aide de notre modèle ne fournissent des évidences que pour deux théories de la TD, elles n'excluent pas la possible implication d'autres éléments neurochimiques, tel qu'énoncé dans les théories de la signalisation neuro-adaptative déficiente ou de la dysfonction des neurones GABAergiques (125, 127, 128, 145).

4.4.2 Mécanismes possiblement impliqués dans le débalancement des éléments neurochimiques associés à la dyskinésie tardive.

Bien que la théorie de la plasticité mal adaptative permette de relier ensemble plusieurs observations faites en association avec les TD, elle n'explique pas comment l'altération de composantes DAergiques pourrait affecter les composantes 5-HTergiques et glutamtergiques. Or, plusieurs auteurs ont rapporté que les récepteurs D₂ pouvaient interagir avec d'autres types de récepteurs, et ce, à plusieurs niveaux (45, 188, 189). Ils pourraient former des hétéromères affectant possiblement l'accès à certains sites allostériques des récepteurs impliqués, et par conséquent, leur affinité pour certains ligands (45, 219). Par exemple, la formation d'hétéromères entre les récepteurs D₂ et les récepteurs A_{2A} ou 5-HT_{2A} pourraient altérer l'activité des deux récepteurs impliqués (45, 216, 219). Or, il a été démontré que ces récepteurs participent à la modulation de la libération de glutamate (43, 65, 216, 220, 221). L'activation de voies de signalisations intracellulaires des récepteurs de type D₂ pourrait aussi produire un *crosstalk* avec les voies de signalisation d'autres récepteurs. Entre autres, les voies de signalisation intracellulaires des récepteurs à DA pourraient rivaliser avec la signalisation intracellulaire provenant d'autres récepteurs couplés aux protéines G, en saturant certaines cibles communes ou en y produisant une action contraire (activation vs désactivation), ou encore en modifiant l'expression de certains gènes (216, 219, 220, 222). Par exemple, il a été démontré que les voies de signalisation du récepteur D₂ inhiberaient l'expression d'ARNm du récepteur 5-HT₂ dans le striatum de rat (60), et qu'elles pourraient altérer le niveau de phosphorylation d'autres récepteurs membranaires (216). Une altération à l'un ou l'autre des niveaux de ces mécanismes pourrait donc influencer directement la plasticité synaptique et l'équilibre des éléments neurochimiques associés à la TD dans notre étude.

Bien que notre modèle supporte principalement la théorie DAergique et celle de la plasticité mal adaptative de la TD, la présence d'un stress oxydatif pourrait aussi contribuer au débalancement d'éléments neurochimiques observé chez nos singes Dysk traités chroniquement à l'HAL. En effet, il a été démontré que les AP provoquent une augmentation de la production de DA, due à l'activation de mécanismes compensatoires, suite au blocage des autorécepteurs

D₂. Or, lorsque dégradée, la DA peut produire des métabolites toxiques, des agrégats de protéines et des ROS (223). Une plus grande production de DA, et par conséquent, de sa dégradation, pourrait saturer les mécanismes antioxydants et entraîner une neuro-inflammation, voire mener à une mort cellulaire (127, 223). Il a aussi été démontré que les AP provoquaient une augmentation de ROS en inhibant directement le complexe I de la chaîne de transport d'électron des mitochondries (41). En lien avec ces données, une baisse du DAT et de VMAT2 a été observée dans notre modèle primate (section 4.1.2). Or, une baisse de la densité de ces transporteurs pourrait augmenter l'exposition de la DA envers ses oxydases (MAO et COMT), soit en diminuant l'entreposage de ce neurotransmetteur à l'intérieur de vésicules synaptiques, soit en exposant le neurotransmetteur aux enzymes de son catabolisme en extra-synaptique. Cette baisse de densité du DAT et du VMAT2 combinée à une augmentation de la production de DA pourrait ainsi mener à une production de ROS excessive, donc augmenter le stress oxydatif (126). Enfin, même s'il n'y a pas de mort cellulaire associée à la TD chez l'humain et le singe, tel que discuté précédemment (section 4.1.3), un excès de ces composés pourrait altérer le bon fonctionnement de la cellule et contribuer à l'apparition des TD ou à en aggraver les symptômes.

4.5 Nouvelles pistes et futures applications

Nous sommes confiants que notre modèle primate non humain traité chroniquement aux AP a fourni, et continuera de fournir, des informations essentielles à la compréhension de l'étiologie TD. Nos données devraient ainsi combler en partie l'écart entre les données trouvées chez le rongeur et l'humain. Toutefois, les travaux présentés sont loin de représenter l'ensemble des phénomènes pouvant survenir en lien avec les TD. Certains éléments pourraient ainsi être approfondis.

Entre autres, les récepteurs du GABA, le neurotransmetteur inhibiteur principal des BG, n'ont pas été caractérisés. Or, les neurones de projection GABAergiques sont la principale population neuronale de ces structures (1). De plus, les récepteurs au glutamate mGluR3, AMPA

et kaïnate pourraient aussi être caractérisés afin de boucler l'investigation de la composante glutamatergique. Il serait intéressant de voir si leurs densités respectives sont affectées par les traitements aux AP et les TD.

Le VMAT2 pourrait aussi être caractérisé davantage. Tel que mentionné précédemment, ces transporteurs sont présents chez tous les neurones monoaminergiques. La baisse de leur densité observée au niveau du putamen caudal pourrait donc être associée à des terminaisons DAergiques, 5-HTergiques ou même adrénergiques. Un modèle de souris transgénique VMAT2^{SERT/CRE} (délétion sélective du VMAT2 dans les neurones exprimant le SERT) récemment développé (224) pourrait permettre de déterminer si l'absence de VMAT2 dans les neurones 5-HTergiques affecterait le développement des *VCM* induits par un traitement chronique à l'HAL. Une exacerbation des *VCM* chez ces animaux pourrait indiquer que la baisse du VMAT2 observée dans notre modèle, en association avec les TD, pourrait avoir lieu dans les neurones 5-HTergiques.

Afin d'éclaircir la possible implication du récepteur NMDA dans la genèse des TD, des études chez le rongeur et l'humain pourraient être réalisées. Entre autres, une autoradiographie des récepteurs NMDA composés des sous-unités NR1/NR2B pourrait être réalisée à l'aide du radioligand [³H]Ro-256981, dans des tissus de rongeurs et des tissus *post mortem* humains ayant été traités chroniquement aux AP. En effet, il n'existe présentement pas de données en lien avec la TD sur la densité de ce sous-type de récepteur chez le rongeur et l'humain, du moins, pas à notre connaissance. Des essais à l'aide d'agonistes et d'antagonistes spécifiques des récepteurs NMDA (NR1/NR2A) et NMDA (NR1/NR2B) pourraient aussi être effectués *in vivo* dans un modèle de rongeur *VCM* traité chroniquement avec un APT. Plus précisément, les drogues pourraient être administrées à l'aide de canules, directement au niveau du putamen latéral ou médial, afin de préciser l'implication de la distribution inégale de ces sous-types de récepteurs dans les TD (section 4.1.6 et 4.2.3). Ces données pharmacologiques permettraient de caractériser si une activation ou une inhibition spécifique de ces récepteurs à un niveau précis du striatum peut contribuer à exacerber ou diminuer les dyskinésies. En théorie, un blocage spécifique du

récepteur NMDA (NR1/NR2B) au niveau du putamen latéral (circuit moteur) devrait contribuer à diminuer les *VCM*. Ces expériences fourniraient davantage de données en lien avec l'hypothèse de la plasticité maladaptative de la TD.

Notre modèle primate pourrait aussi être utilisé pour des études pharmacologiques ou être davantage raffiné afin de mieux représenter la population atteinte de TD. Entre autres, notre modèle serait idéal au développement et l'étude de nouvelles molécules anti-dyskinétiques. De plus, la pharmacocinétique des APT (ex : HAL) et des APA (ex : CLZ) pourrait être détaillée dans ce modèle. Actuellement, presque aucune données ne sont disponibles sur le métabolisme des AP chez les primates non humains. Le modèle pourrait aussi être réalisé chez des vieux animaux, considérant qu'un âge avancé est l'un des principaux facteurs de risque de développer des TD chez l'humain.

Enfin, nos résultats soulignent l'intérêt de développer de meilleurs agonistes et antagonistes des récepteurs D₃, 5-HT_{2C} et NMDA (NR1/NR2B). Présentement, les ligands disponibles distinguent difficilement les récepteurs D₂ des récepteurs D₃, et les récepteurs 5-HT_{2A} des récepteurs 5-HT_{2C} (225), ainsi que les sous-types des unités NR2 des récepteurs NMDA. Le développement de molécules se liant spécifiquement et sélectivement à ces récepteurs permettraient de dresser un meilleur portrait du rôle qu'ils jouent en condition normale et pathologique. Certaines molécules pourraient même posséder des propriétés AP « atypiques » ou encore antidyskinétiques, tel que des antagonistes D₃ (160, 161) ou 5-HT_{2C} (59-62). Des antagonistes des récepteurs NMDA (NR1/NR2B) pourraient aussi contribuer à réduire les dyskinésies, tel que souligné précédemment (section 4.2.3).

4.6 Limitations

Les conclusions présentées dans ce mémoire ont été faites aux meilleures de nos connaissances. Néanmoins, certaines failles de notre étude limitent l'interprétation que nous pouvons faire de nos données. Premièrement, notre modèle animal ne modélise que les

symptômes de la TD. Chez l'humain, les patients présentant des TD souffrent généralement de schizophrénie. Or, la maladie elle-même est accompagnée d'un ensemble d'altérations au niveau du système nerveux central. Les résultats obtenus dans notre modèle pourraient donc ne pas être entièrement représentatifs du phénomène observé chez l'humain. Deuxièmement, nos groupes expérimentaux sont composés d'un petit nombre d'individus. Il y a donc plus de risque d'obtenir des erreurs de type II (faux négatifs). Enfin, nos essais autoradiographiques ne fournissent que de l'information au sujet de la densité des cibles étudiées. Ils ne permettent pas de déterminer sur quel type de cellules les cibles sont situées, dans quel compartiment de la cellule elles se retrouvent, ni si leur activité a été altérée en relation avec la prise d'AP ou les TD. Les résultats obtenus dans notre étude sont donc corrélatifs, et le lien causal reste à être démontré. L'administration d'ARN interférent dirigé contre une des cibles identifiées ici chez des animaux traités aux AP permettrait de démontrer le lien causal entre la cible étudiée et le développement de la TD.

4.7 Conclusion

En conclusion, les récepteurs D₂ et D₃, les récepteurs 5-HT_{2A}, les récepteurs au glutamate NMDA (NR1/NR2B), ainsi que le DAT et le VMAT2 seraient associés aux TD, et ce, via une altération de leur activité ou de leur densité au niveau du putamen caudal. L'implication des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2C}, ainsi que des récepteurs A_{2A} et NMDA (NR1/NR2A) serait moins évidente. L'ensemble des données obtenues à partir de notre modèle de primate non humain traité chroniquement aux AP apporte donc un appui supplémentaire à la théorie DAergique et celle de la plasticité maladaptative de la TD. De plus, l'essai préclinique d'un antagoniste D₃ chez des souris présentant des *VCM* induits par un traitement chronique aux AP suggère que les modèles rongeurs de la TD sont inadéquats pour l'étude de ce type de dyskinésies et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, alors que le modèle primate serait une alternative plus fiable. Enfin, ces données fournissent des informations essentielles à la compréhension des mécanismes impliqués dans l'induction des TD par les AP, et pourront servir à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement de cet effet secondaire moteur incapacitant.

Bibliographie

1. Gerfen CR, Bolam JP. The Neuroanatomical Organization of the Basal Ganglia. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*. 2010:1-26.
2. Reiner A. The Conservative Evolution of the Vertebrate Basal Ganglia. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*. 2010a:29-62.
3. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(Suppl 3):S548-S59.
4. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *The Lancet*. 2014;384(9942):523-31.
5. Jahanshahi M, Obeso I, Rothwell JC, Obeso JA. A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(12):719-32.
6. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8:1128-39.
7. Hardman CD, Henderson JM, Finkelstein DI, Horne MK, Paxinos G, Halliday GM. Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. *J Comp Neurol*. 2002;445(3):238-55.
8. Bakker R, Tiesinga P, Kötter R. The Scalable Brain Atlas: instant web-based access to public brain atlases and related content. *Neuroinformatics* <http://link.springer.com/content/pdf/101007/s12021-014-9258-x> (author copy: arXiv:13126310). 2015;13:353-66.
9. Haber SN. Integrative Networks Across Basal Ganglia Circuits. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*. 2010:409-27.
10. Riehle A, Wirtsohn S, Grun S, Brochier T. Mapping the spatio-temporal structure of motor cortical LFP and spiking activities during reach-to-grasp movements. *Front Neural Circuits*. 2013;7(48):1-15.
11. McFarland NR, Haber SN. Convergent Inputs from Thalamic Motor Nuclei and Frontal Cortical Areas to the Dorsal Striatum in the Primate. *The Journal of Neuroscience*. 2000;20(10):3798-813.

12. Kaneda K, Nambu A, Tokuno H, Takada M. Differential Processing Patterns of Motor Information Via Striatopallidal and Striatonigral Projections. *J Neurophysiology*. 2002;88:1420–32.
13. Takada M, Hoshi E, Saga Y, Inoue K-i, Miyachi S, Hatanaka N, et al. Chapter 5. Organization of Two Cortico–Basal Ganglia Loop Circuits That Arise from Distinct Sectors of the Monkey Dorsal Premotor Cortex. *Basal Ganglia - An Integrative View*. 2013.
14. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999;38:1083–152.
15. Smith Y, Galvan A, Ellender TJ, Doig N, Villalba RM, Huerta-Ocampo I, et al. The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front Syst Neurosci*. 2014;8(5):1-18.
16. François C, Percheron G, Parent A, Sadikot AF, Fenelon G, Yelnik J. Topography of the Projection From the Central Complex of the Thalamus to the Sensorimotor Striatal Territory in Monkeys. *The journal of comparative neurology*. 1991;305:17-34.
17. Oorschot DE. Cell types in the different nuclei of the basal ganglia. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*. 2010:63-74.
18. Surmeier DJ, Day M, Gertler T, Chan S, Shen W. D1 and D2 Dopamine Receptor Modulation of Glutamatergic Signaling in Striatal Medium Spiny Neurons. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*. 2010:113-32.
19. Maheux J. Mécanismes cellulaires de l'induction du facteur de transcription Nur77 après un traitement aux antipsychotiques (Thèse). Université de Montréal : Faculté des études supérieures et postdoctorales. 2012:1-192.
20. Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:441-66.
21. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):182-217.
22. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *The American Physiological Society*. 1998;78(1).
23. Blanchet PJ. La dyskinésie tardive : toujours d'actualité. *Le Médecin du Québec*. 2012;47(8):53-9.
24. Guzey C, Scordo MG, Spina E, Landsem VM, Spigset O. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):233-41.

25. Segman RH, Lerer B. Age and the relationship of dopamine D3, serotonin 2C and serotonin 2A receptor genes to abnormal involuntary movements in chronic schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2002;7:137-9.
26. Koning JP, Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh B, et al. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219(3):727-36.
27. Mahmoudi S, Levesque D, Blanchet PJ. Upregulation of dopamine D3, not D2, receptors correlates with tardive dyskinesia in a primate model. *Mov Disord*. 2014;29(9):1125-33.
28. Oda Y, Kanahara N, Iyo M. Alterations of Dopamine D2 Receptors and Related Receptor-Interacting Proteins in Schizophrenia: The Pivotal Position of Dopamine Supersensitivity Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2015;16:30144-63.
29. Seeman P, Weinshenker D, Quirion R, Srivastava LK, Bhardwaj SK, Grandy DK, et al. Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(9):3513-8.
30. Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H, Perreault M, McKnight GS, et al. Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*. 2006;60(4):319-46.
31. Sulzer D, Zhang H, Benoit-Marand M, Gonon F. Regulation of Extracellular Dopamine: Release and Reuptake. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*. 2010:297-319.
32. Segman RH, Goltser T, Heresco-Levy U, Finkel B, Shalem R, Schlafman M, et al. Association of dopaminergic and serotonergic genes with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Pharmacogenomics J*. 2003;3(5):277-83.
33. Rizos EN, Chatziioannou S, Siafakas N, Douzenis A, Katsantoni E, Mandrapilia A, et al. Increased striatal dopamine transporter levels, as indicated by a DAT scan, induced by ziprasidone in association to improvement of tardive dyskinesia: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(6):1135-6.
34. Rizos EN, Chatziioannou S, Douzenis A, Siafakas N, Katsantoni E, Nikolaidou P, et al. Signs of striatal dopamine transporter density increase in association with improvement of tardive dyskinesia in a patient with schizophrenia, as demonstrated by a DAT scan. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(2):132-6.
35. Chang FC, Fung VS. Clinical significance of pharmacogenomic studies in tardive dyskinesia associated with patients with psychiatric disorders. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014;7:317-28.

36. Zai CC, Tiwari AK, Mazzoco M, de Luca V, Muller DJ, Shaikh SA, et al. Association study of the vesicular monoamine transporter gene SLC18A2 with tardive dyskinesia. *J Psychiatr Res.* 2013;47(11):1760-5.
37. Rehavi M, Roz N, Weizman A. Chronic clozapine, but not haloperidol, treatment affects rat brain vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2). *European Neuropsychopharmacology.* 2002;12:261-8.
38. Al-Sweidi S, Morissette M, Bourque M, Di Paolo T. Estrogen receptors and gonadal steroids in vulnerability and protection of dopamine neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 2011;61(4):583-91.
39. Rehavi M, Goldin M, Roz N, Weizman A. Regulation of rat brain vesicular monoamine transporter by chronic treatment with ovarian hormones. *Molecular Brain Research.* 1998;57:31-7.
40. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, Swope DM. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther.* 2012;34(7):1487-504.
41. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics.* 2014;11(1):166-76.
42. Svenningsson P, Hall H, Sedvall G, Fredholm G. Distribution of Adenosine Receptors in the Postmortem Human Brain: An Extended Autoradiographic Study. *SYNAPSE.* 1997;27:14.
43. Morelli M, Simola N, Popoli P, Carta AR. Role of Adenosine in the Basal Ganglia. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function.* 2010:201-17.
44. Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *Journal of Neurochemistry.* 2001;79:463-84.
45. Fuxe K, Borroto-Escuela DO, Tarakanov AO, Romero-Fernandez W, Ferraro L, Tanganelli S, et al. Dopamine D2 heteroreceptor complexes and their receptor-receptor interactions in ventral striatum: novel targets for antipsychotic drugs. *Prog Brain Res.* 2014;211:113-39.
46. Parsons B, Togasaki DM, Kassir S, Przedborski S. Neuroleptics Up-Regulate Adenosine A2A Receptors in Rat Striatum : Implications for the Mechanism and the Treatment of Tardive Dyskinesia. *Journal of Neurochemistry.* 1995;65.
47. Ivanova SA, Al Hadithy AF, Brazovskaya N, Semke A, Wilffert B, Fedorenko O, et al. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Hum Psychopharmacol.* 2012b;27(3):334-7.

48. Rosier A, Dupont P, Peuskens J, Bormans G, Vandenberghe R, Maes M, et al. Visualisation of loss of 5-HT_{2A} receptors with age in healthy volunteers using [¹⁸F]altanserin and positron emission tomographic imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 1996;68:11-22.
49. Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, et al. Serotonin in Aging, Late-Life Depression and Alzheimer's Disease: The Emerging Role of Functional Imaging. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(6):407-30.
50. Mocci G, Jimenez-Sanchez L, Adell A, Cortes R, Artigas F. Expression of 5-HT_{2A} receptors in prefrontal cortex pyramidal neurons projecting to nucleus accumbens. Potential relevance for atypical antipsychotic action. *Neuropharmacology*. 2014;79:49-58.
51. Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Goltser T, Shalem R, Schlafman M, et al. Association between the serotonin 2A (5-HT_{2A}) receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2001;6:225-9.
52. Al-Janabi I, Arranz MJ, Blakemore AI, Saiz PA, Susce MT, Glaser PE, et al. Association study of serotonergic gene variants with antipsychotic-induced adverse reactions. *Psychiatr Genet*. 2009;19(6):305-11.
53. Lerer B, Segman RH, Tan EC, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(3):411-25.
54. Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(1):59-67.
55. McOmish CE, Lira A, Hanks JB, Gingrich JA. Clozapine-induced locomotor suppression is mediated by 5-HT_{2A} receptors in the forebrain. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(13):2747-55.
56. Lopez-Giménez JF, Mengod G, Palacios JM, Vilaro MT. Regional Distribution and Cellular Localization of 5-HT_{2c} Receptor mRNA in Monkey Brain: Comparison With [³H]Mesulergine Binding Sites and Choline Acetyltransferase mRNA. *Synapse*. 2001;42:12-26.
57. Marazziti D, Rossi A, Giannaccini G, Zavaglia KM, Dell'Osso L, Lucacchini A, et al. Distribution and characterization of [³H]mesulergine binding in human brain postmortem. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;10:21-6.
58. De Deurwaerdere P, Lagiere M, Bosc M, Navailles S. Multiple controls exerted by 5-HT_{2C} receptors upon basal ganglia function: from physiology to pathophysiology. *Exp Brain Res*. 2013;230(4):477-511.

59. Beyeler A, Kadiri N, Navailles S, Boujema MB, Gonon F, Moine CL, et al. Stimulation of serotonin_{2C} (5-HT_{2C}) receptors elicits abnormal oral movements by acting on pathways other than the sensorimotor one in the rat basal ganglia. *Neuroscience*. 2010;169(1):158-70.
60. Creed-Carson M, Orah A, Nobrega JN. Effects of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists on acute and chronic dyskinetic effects induced by haloperidol in rats. *Behav Brain Res*. 2011;219(2):273-9.
61. Lagièrre M, Navailles S, Bosc M, Guthrie M, De Deurwaerdère P. Serotonin-2C (5-HT_{2C}) Receptors and the Motor Control of Oral Activity. *Current Neuropharmacology*. 2013;11:160-70.
62. Kostrzewa RM, Huang N-Y, Kostrzewa JP, Nowak P, Brus R. Modeling Tardive Dyskinesia: Predictive 5-HT_{2C} Receptor Antagonist Treatment. *Neurotoxicity Research*. 2007;11(1):41-50.
63. de Almeida J, Mengod G. Serotonin 1A (5-HT_{1A}) receptors in human and monkey prefrontal cortex are mainly expressed in pyramidal neurons and in a GABAergic interneuron subpopulation: implications for schizophrenia and its treatment. *J Neurochem*. 2008;107(2):488-96.
64. Varnas K, Halldin C, Hall H. Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Hum Brain Mapp*. 2004;22(3):246-60.
65. Celada P, Puig MV, Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks. *Front Integr Neurosci*. 2013;7(25):1-20.
66. Huot P, Johnston TH, Visanji NP, Darr T, Pires D, Hazrati LN, et al. Increased levels of 5-HT_{1A} receptor binding in ventral visual pathways in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(6):735-42.
67. Riahi G, Morissette M, Levesque D, Rouillard C, Samadi P, Parent M, et al. Effect of chronic l-DOPA treatment on 5-HT_{1A} receptors in parkinsonian monkey brain. *Neurochem Int*. 2012;61(7):1160-71.
68. Bortolozzi A, Díaz-Mataix L, Artigas F. Schizophrenia and Other Psychoses: Pharmacotherapy of Schizophrenia. Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics. 2007:389-448.
69. Jafari S, Fernandez-Enright F, Huang XF. Structural contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *J Neurochem*. 2012;120(3):371-84.
70. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):79-104.

71. Meltzer HY. The Role of Serotonin in Antipsychotic Drug Action. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2S):106S-15S.
72. Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;100(4):656-64.
73. Mahmoudi S. Caractérisation pharmacologique et moléculaire des dyskinésies tardives chez un modèle de primate non humain (Thèse). Université de Montréal : Faculté des études supérieures et postdoctorales. 2013:1-290.
74. Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, Deutch AY, Duncan GE, Marx CE, et al. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. *Pharmacol Rev*. 2008;60(3):358-403.
75. Schmitt A, Zink M, Müller B, May B, Herb A, Jatzko A, et al. Effects of Long-Term Antipsychotic Treatment on NMDA Receptor Binding and Gene Expression of Subunits. *Neurochemical Research*. 2003;28(2):235-41.
76. Leveque J-C, Macías W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, et al. Intracellular Modulation of NMDA Receptor Function by Antipsychotic Drugs. *J Neurosci*. 2000;20(11):4011-20.
77. Ossowska K, Pietraszek M, Wardas J, Nowak G, Wolfarth S. Chronic haloperidol and clozapine administration increases the number of cortical NMDA receptors in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1999;359:280-7.
78. Wittmann M, Marino MJ, Henze DA, Seabrook GR, Conn PJ. Clozapine potentiation of N-methyl-D-aspartate receptor currents in the nucleus accumbens: role of NR2B and protein kinase A/Src kinases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(2):594-603.
79. Tachibana Y, Kita H, Chiken S, Takada M, Nambu A. Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. *Eur J Neurosci*. 2008;27(1):238-53.
80. Chase TN, Bibbiani F, Oh JD. Striatal Glutamatergic Mechanisms and Extrapyrmidal Movement Disorders. *Neurotoxicity Research*. 2003;5(1-2):139-46.
81. Mellone M, Stanic J, Hernandez LF, Iglesias E, Zianni E, Longhi A, et al. NMDA receptor GluN2A/GluN2B subunit ratio as synaptic trait of levodopa-induced dyskinesias: from experimental models to patients. *Front Cell Neurosci*. 2015;9(245):1-11.
82. Calon F, Rajput AH, Hornykiewicz O, Bédard PJ, Di Paolo T. Levodopa-induced motor complications are associated with alterations of glutamate receptors in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 2003;14:404-16.
83. Morissette M, Dridi M, Calon F, Hadj Tahar A, Meltzer LT, Bedard PJ, et al. Prevention of levodopa-induced dyskinesias by a selective NR1A/2B N-methyl-D-aspartate receptor

antagonist in parkinsonian monkeys: implication of preproenkephalin. *Mov Disord.* 2006b;21(1):9-17.

84. Calon F, Morissette M, Ghribi O, Goulet M, Grondin R, Blanchet PJ, et al. Alteration of glutamate receptors in the striatum of dyskinetic 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys following dopamine agonist treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2002;26:127-38.
85. Jourdain VA, Morin N, Gregoire L, Morissette M, Di Paolo T. Changes in glutamate receptors in dyskinetic parkinsonian monkeys after unilateral subthalamotomy. *J Neurosurg.* 2015:1-11.
86. Ivanova SA, Loonen AJ, Pechlivanoglou P, Freidin MB, Al Hadithy AF, Rudikov EV, et al. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Transl Psychiatry.* 2012a;2:1-4.
87. association Ap. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V)*, 5th edition American Psychiatric Publishing. 2013.
88. Artigas F. Schizophrenia and Other Psychoses: Current Status and Challenges in Schizophrenia Research. *Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics.* 2007:299-334.
89. Ros S, Arranz FJ. Schizophrenia and Other Psychoses: Schizophrenia: A Clinical Review. *Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics.* 2007:335-88.
90. Siever LJ, Davis KL. *The Pathophysiology of Schizophrenia Disorders: Perspectives From the Spectrum.* American Journal of Psychiatry. 2004;161:398-413.
91. Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL, Byne W, Buitron C, Perl DP, et al. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 2003;53(12):1075-85.
92. Kung L, Conley R, Chute DJ, Smialek J, Roberts RC. Synaptic Changes in the Striatum of Schizophrenic Cases: A Controlled Postmortem Ultrastructural Study. *Synapse.* 1998;28:125-39.
93. Kelley JJ, Gao XM, Tamminga CA, Roberts RC. The Effect of Chronic Haloperidol Treatment on Dendritic Spines in the Rat Striatum. *Experimental Neurology.* 1997;146:471-8.
94. Snyder MA, Gao WJ. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Front Cell Neurosci.* 2013;7(31):1-12.
95. Braff DL, Geyer MA, Light GA, Sprock J, Perry W, Cadenhead KS, et al. Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophrenia research.* 2001;49:171-8.

96. Swerdlow NR, Weber M, Qu Y, Light GA, Braff DL. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;199(3):331-88.
97. Marona-Lewicka D, Nichols CD, Nichols DE. An animal model of schizophrenia based on chronic LSD administration: old idea, new results. *Neuropharmacology*. 2011;61(3):503-12.
98. Linn GS, Negi SS, Gerum SV, Javitt DC. Reversal of phencyclidine-induced prepulse inhibition deficits by clozapine in monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169:234-9.
99. Mishara A, Bonoldi I, Allen P, Rutigliano G, Perez J, Fusar-Poli P, et al. Neurobiological Models of Self-Disorders in Early Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2016;42(4):874-80.
100. Jones CA, Watson DJG, Fone KCF. Animal models of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*. 2011;164:1162-94.
101. King C, Voruganti LNP. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. *J Psychiatry Neurosci*. 2002;27(3):168-75.
102. Stip E. Who Pioneered the Use of Antipsychotics in North America? *Can J Psychiatry*. 2015;60(2):505-13.
103. Cunningham Owens DG. A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. Cambridge University Press. 1999:1-359.
104. Chen S, Seeman P, Liu F. Antipsychotic drug binding in the substantia nigra: an examination of high metoclopramide binding in the brains of normal, Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Multiple Sclerosis patients, and its relation to tardive dyskinesia. *Synapse*. 2011;65(2):119-24.
105. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999;40(6):407-14.
106. Celada P, Castañé A, Adell A, Artigas F. Schizophrenia and Other Psychoses: Modeling Schizophrenia in Experimental Animals. *Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics*. 2007:449-89.
107. Párraga A, Holenz J, Buschmann H. Schizophrenia and Other Psychoses: Marketed Drugs and Drugs in Development. *Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics*. 2007:491-616.
108. Hippus H. A Historical Perspective of Clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(12):22-3.
109. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(5):243-58.

110. Glaser T, Fassbender M, Mauler F. Receptor Binding of Flupenthixol and other Neuroleptics. Bayer research. 1998:1-3.
111. Kantrowitz JT. Antipsychotics A-Z: Aripiprazole - Fluphenazine. Medscape Education Psychiatry & Mental Health. 2010.
112. Stockmeier CG, DiCarlo JJ, Zhang Y, thompson P, Meltzer HV. Characterization of Typical and Atypical Antipsychotic Drugs Based on in Vivo Occupancy of Serotonin₂ (5-HT₂) and Dopamine₂ (D₂) Receptors. The journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1993;266(3):1374-84.
113. Patteet L, Maudens KE, Vermeulen Z, Dockx G, De Doncker M, Morrens M, et al. Retrospective evaluation of therapeutic drug monitoring of clozapine and norclozapine in Belgium using a multidrug UHPLC-MS/MS method. Clin Biochem. 2014;47(18):336-9.
114. Arnt J. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. Neuropsychopharmacology. 1997;18(2).
115. Graff-Guerrero A, Rajji TK, Mulsant BH, Nakajima S, Caravaggio F, Suzuki T, et al. Evaluation of Antipsychotic Dose Reduction in Late-Life Schizophrenia: A Prospective Dopamine D_{2/3} Receptor Occupancy Study. JAMA Psychiatry. 2015;72(9):927-34.
116. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet. 2013;382:951-62.
117. Creed MC, Nobrega JN. Neurobiological Basis of Dyskinetic Effects Induced by Antipsychotics: the Contribution of Animal Models. Current Medicinal Chemistry. 2013;20:389-96.
118. Waln O, Jankovic J. An Update on Tardive Dyskinesia: From Phenomenology to Treatment. Tremor and other hyperkinetic movements. 2013:1-11.
119. Zutshi D, Cloud LJ, Factor SA. Tardive Syndromes are Rarely Reversible after Discontinuing Dopamine Receptor Blocking Agents: Experience from a University-based Movement Disorder Clinic. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2014;4:1-9.
120. Havaki-Kontaxaki B, Komborozos A, Kontaxakis V. Drug-induced tardive motor syndromes. Psychiatriki. 2007;18(4):315-30.
121. Kim J, Macmaster E, Schwartz TL. Tardive dyskinesia in patients treated with atypical antipsychotics: case series and brief review of etiologic and treatment considerations. Drugs in Context. 2014;3:1-10.
122. Ryu S, Yoo JH, Kim JH, Choi JS, Baek JH, Ha K, et al. Tardive dyskinesia and tardive dystonia with second-generation antipsychotics in non-elderly schizophrenic patients

- unexposed to first-generation antipsychotics: a cross-sectional and retrospective study. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(1):13-21.
123. Aia PG, Revuelta GJ, Cloud LJ, Factor SA. Tardive dyskinesia. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(3):231-41.
 124. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ, Jr., Okasha A, Singh B, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;100(1-3):20-38.
 125. Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov Disord.* 2012;27(10):1205-15.
 126. Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling.* 2013;11(34):1-18.
 127. Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1329-40.
 128. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R. Tardive Dyskinesia in the Era of Typical and Atypical Antipsychotics. Part 1: Pathophysiology and Mechanisms of Induction. *Can J Psychiatry.* 2005;50(9):541-7.
 129. Clark GT, Ram S. Orofacial movement disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2016;28(3):397-407.
 130. Gallezot JD, Beaver JD, Gunn RN, Nabulsi N, Weinzimmer D, Singhal T, et al. Affinity and selectivity of [(1)(1)C]-(+)-PHNO for the D3 and D2 receptors in the rhesus monkey brain in vivo. *Synapse.* 2012;66(6):489-500.
 131. National Institute of Mental Health NIMH. Neuroimaging and Mental Illness: A Window Into the Brain. US Department of Health and Human Services , National Institute of Health (NIH). 2010:Publication# 10-7460.
 132. Salmon E, Bernard Ir C, Hustinx R. Pitfalls and Limitations of PET/CT in Brain Imaging. *Semin Nucl Med.* 2015;45(6):541-51.
 133. Banque de cerveaux Douglas Bell Canada : <http://douglasbrainbank.ca/>. accédé 12-2016.
 134. Don d'organes (RAMQ): <http://www.signezdon.gouv.qc.ca/index.php?don-dorganes>. accédé 12-2016.
 135. Winklbaur B, Ebner N, Sachs G, Thau K, Fischer G. Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2006;8(1):37-43.

136. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):383-402.
137. Blanchet PJ, Parent MT, Rompre PH, Levesque D. Relevance of animal models to human tardive dyskinesia. *Behavioral and Brain Functions.* 2012;8(12):1-9.
138. Hoenicka J, Quinones-Lombrana A, Espana-Serrano L, Alvira-Botero X, Kremer L, Perez-Gonzalez R, et al. The ANKK1 gene associated with addictions is expressed in astroglial cells and upregulated by apomorphine. *Biol Psychiatry.* 2010;67(1):3-11.
139. Ponce G, Quinones-Lombrana A, Martin-Palanco NG, Rubio-Solsona E, Jimenez-Arriero MA, Palomo T, et al. The Addiction-Related Gene Ankk1 is Oppositely Regulated by D1R- and D2R-Like Dopamine Receptors. *Neurotox Res.* 2016;29(3):345-50.
140. Reiner A. Organization of Corticostriatal Projection Neuron Types. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function.* 2010b:323-39.
141. Porsolt RD, Castagne V, Hayes E, Virley D. Nonhuman primates: translational models for predicting antipsychotic-induced movement disorders. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;347(3):542-6.
142. Gunne LM, Barany S. Haloperidol-induced tardive dyskinesia in monkeys. *Psychopharmacology (Berl).* 1976;50(3):237-40.
143. Gunne LM, Barany S. A monitoring test for the liability of neuroleptic drugs to induce tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl).* 1979;63:195-8.
144. Domino EF. Induction of tardive dyskinesia in *Cebus apella* and *Macaca speciosa* monkeys: a review. *Psychopharmacology Suppl.* 1985;2:217-23.
145. Mahmoudi S, Blanchet PJ, Levesque D. Haloperidol-induced striatal Nur77 expression in a non-human primate model of tardive dyskinesia. *Eur J Neurosci.* 2013;38(1):2192-8.
146. Lidow MS. *Handbooks in Pharmacology and Toxicology : Neurotransmitter receptors in actions of antipsychotic medications*, 1st edition. CRC Press. 2000:1-272.
147. Guitton C, Kinowski J-M, Abbar M, Chabrand P, Bressolle F. Clozapine and Metabolite Concentrations during Treatment of Patients with Chronic Schizophrenia. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:721-8.
148. Jann MW, Grimsley SR, Gray EC, Chang W-H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clozapine. *Clin Pharmacokinetic.* 1993;24(2):161-76.
149. Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of Haloperidol : An Update. *Clin Pharmacokinetic.* 1999;37(6):435-56.

150. Kornhuber J, Schultz A, Wiltfang J, Meineke I, Gleiter CH, Zöchling R, et al. Persistence of Haloperidol in Human Brain Tissue. *Am J Psychiatry*. 1999;156(6):885-90.
151. de Leon J, Diaz FJ, Wedlund P, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Haloperidol Half-life After Chronic Dosing. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004;24(6):656-60.
152. Austin NE, Baldwin SJ, Cutler L, Deeks N, Kelly PJ, Nash M, et al. Pharmacokinetics of the novel, high-affinity and selective dopamine D3 receptor antagonist SB-277011 in rat, dog and monkey: in vitro/in vivo correlation and the role of aldehyde oxidase. *Xenobiotica*. 2001;31(8-9):677-86.
153. Seeman P, Tinazzi M. Loss of dopamine neuron terminals in antipsychotic-treated schizophrenia; relation to tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;44:178-83.
154. Reynolds KB, MacGillivray L, Zettler M, Rosebush PI, Mazurek MF. Role of the dopamine transporter in mediating the neuroleptic-induced reduction of tyrosine hydroxylase-immunoreactive midbrain neurons. *Brain Res*. 2011;1394:24-32.
155. Glantz LA, Gilmore JH, Hamer RM, Lieberman JA, Jarskog LF. Synaptophysin and postsynaptic density protein 95 in the human prefrontal cortex from mid-gestation into early adulthood. *Neuroscience*. 2007;149(3):582-91.
156. Kessas M, Creed MC, Nobrega JN. An examination of synaptic proteins following chronic haloperidol in a rat model of tardive dyskinesia. *Psychology & Neuroscience*. 2010;3(2):229-37.
157. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys*. 2011;508(1):1-12.
158. Geurts M, Hermans E, Maloteaux JM. Enhanced striatal dopamine D2 receptor-induced [35S]GTPγS binding after haloperidol treatment. *European Journal of Pharmacology*. 1999b;382:119–27.
159. Minogianis EA, Levesque D, Samaha AN. The speed of cocaine delivery determines the subsequent motivation to self-administer the drug. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(13):2644-56.
160. Butini S, Gemma S, Campiani G, Franceschini S, Trotta F, Borriello M, et al. Discovery of a New Class of Potential Multifunctional Atypical Antipsychotic Agents Targeting Dopamine D3 and Serotonin 5-HT1A and 5-HT2A Receptors: Design, Synthesis, and Effects on Behavior. *J Med Chem*. 2009(52):151-69.
161. Pich EM, Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: Possible clinical applications of selective drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(9):1437-47.

162. Mahmoudi S, Samadi P, Gilbert F, Ouattara B, Morissette M, Gregoire L, et al. Nur77 mRNA levels and L-Dopa-induced dyskinesias in MPTP monkeys treated with docosahexaenoic acid. *Neurobiol Dis.* 2009;36(1):213-22.
163. Petrides M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005;360(1456):781-95.
164. Callier S, Morissette M, Grandbois M, Pélaprat D, Di Paolo T. Neuroprotective Properties of 17 β -Estradiol, Progesterone, and Raloxifene in MPTP C57Bl/6 Mice. *Synapse.* 2001(41):131-8.
165. Riahi G, Morissette M, Parent M, Di Paolo T. Brain 5-HT(2A) receptors in MPTP monkeys and levodopa-induced dyskinesias. *Eur J Neurosci.* 2011;33(10):1823-31.
166. Syvälahti E, Penttilä J, Majasuo H, Pälvimäki EP, Laakso A, Hietala J. Combined treatment with citalopram and buspirone: effects on serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the rat brain. *Pharmacopsychiatry.* 2006;39(1):1-8.
167. Jaarsma D, Sebens JB, Korf J. Glutamate dehydrogenase improves binding of [3H]CGP39653 to NMDA receptors in the autoradiographic assay. *J Neurosci Methods.* 1993;46(2):133-8.
168. Hernandez G, Khodami-Pour A, Lévesque D, Rompré P-P. Reduction in Ventral Midbrain NMDA Receptors Reveals Two Opposite Modulatory Roles for Glutamate on Reward. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40:1682-91.
169. Kendrick N. A gene's mRNA level does not usually predict its protein level. Kendrick Labs, Inc. 2014:1-8.
170. Maheux J, Ethier I, Rouillard C, Levesque D. Induction patterns of transcription factors of the nur family (nurr1, nur77, and nor-1) by typical and atypical antipsychotics in the mouse brain: implication for their mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(1):460-73.
171. O'Dell SJ, La Hoste GJ, Widmark CB, Shapiro RM, Potkin SG, Marshall JF. Chronic Treatment With Clozapine or Haloperidol Differentially Regulates Dopamine and Serotonin Receptors in Rat Brain. *Synapse.* 1990;6:146-53.
172. Spurney CF, Baca SM, Murray AM, Jaskiw GE, Kleinman JE, Hyde TM. Differential Effects of Haloperidol and Clozapine on Ionotropic Glutamate Receptors in Rats. *Synapse.* 1999;34:266-76.
173. Collins CM, Wood MD, Elliott JM. Chronic administration of haloperidol and clozapine induces differential effects on the expression of Arc and c-Fos in rat brain. *J Psychopharmacol.* 2014;28(10):947-54.

174. Merchant KM, Dobie DJ, Filloux FM, Totzke M, Aravagiri M, Dorsa DM. Effects of Chronic Haloperidol and Clozapine Treatment on Neurotensin and c-fos mRNA in Rat Neostriatal Subregions. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1994;271:460-71.
175. Yoder KK, Hutchins GD, Morris ED, Brashear A, Wang C, Shekhar A. Dopamine transporter density in schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 2004;71(2-3):371-5.
176. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. *Schizophr Bull*. 2013;39(1):22-32.
177. Rivest R, Falardeau P, Di Paolo T. Brain dopamine transporter: gender differences and effect of chronic haloperidol. *Brain Research*. 1995;692:269-72.
178. Reader TA, Ase AR, Huang N, Hebert C, van Gelder NM. Neuroleptics and Dopamine Transporters. *Neurochemical Research*. 1998;23(1):73-80.
179. Little KY, Kirkman JA, Carroll FI, Breese GR, Duncan GE. [125I]RTI-55 Binding to Cocaine-Sensitive Dopaminergic and Serotonergic Uptake Sites in the Human Brain. *Journal of Neurochemistry*. 1993;61:1996-2006.
180. Staley JK, Boja JW, Carroll FI, Seltzman HH, Wyrick CD, Lewin AH, et al. Mapping Dopamine Transporters in the Human Brain With Novel Selective Cocaine Analog [125I]RTI-121. *Synapse*. 1995;21:364-72.
181. Vaughan RA, Foster JD. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(9):489-96.
182. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *American Academy of Neurology*. 1997;48:358-62.
183. Porta M, Sassi M, Cavallazzi M, Fornari M, Brambilla A, Servello D. Tourette's Syndrome and Role of Tetrabenazine. *Clin Drug Invest*. 2008;28(7):443-59.
184. Kompolti K, Metman LV. *Encyclopedia of Movement Disorders*. Academic press. 2010;1.
185. Little KY, Sharda AV. The Vesicular Monoamine Transporter. *Psychiatric Times*. 2008:1-6.
186. Bohnen NI, Albin RL, Koeppe RA, Wernette KA, Kilbourn MR, Minoshima S, et al. Positron emission tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2006;26:1198-212.

187. Schoonover KE, McCollum LA, Roberts RC. Protein Markers of Neurotransmitter Synthesis and Release in Postmortem Schizophrenia Substantia Nigra. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(2):540-50.
188. Hensler JG, Artigas F, Bortolozzi A, Daws LC, De Deurwaerdere P, Milan L, et al. Catecholamine/Serotonin interactions: systems thinking for brain function and disease. *Adv Pharmacol*. 2013;68:167-97.
189. Le Moine C, Svenningsson P, Fredholm BB, Bloch B. Dopamine–Adenosine Interactions in the Striatum and the Globus Pallidus: Inhibition of Striatopallidal Neurons through Either D2 or A2A Receptors Enhances D1 Receptor-Mediated Effects on c-fos Expression. *J Neurosci*. 1997;17(20):8038–48.
190. He L, Di Monte DA, Langston JW, Quik M. Autoradiographic analysis of dopamine receptor-stimulated [35S]GTP γ S binding in rat striatum. *Brain Research*. 2000;885(1):133-6.
191. Gray JA, Roth BL. Paradoxical trafficking and regulation of 5-HT_{2A} receptors by agonists and antagonists. *Brain research bulletin*. 2001;56(5):441-51.
192. Van Oekelen D, Luyten WHML, Leysen JE. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and their atypical regulation properties. *Life Sciences*. 2003;72(22):2429-49.
193. Wolf WA, Schutz LJ. The Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Is a Prominent Serotonin Receptor in Basal Ganglia: Evidence from Functional Studies on Serotonin-Mediated Phosphoinositide Hydrolysis. *Journal of Neurochemistry*. 1997;69(4):1449-58.
194. Kumar JSD, Mann JJ. PET Tracers for Serotonin Receptors and Their Applications. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2014;14(2):96-112.
195. Lidow MS, Birnbaum SG, Goldman-Rakic PS. Clozapine, haloperidol and remoxipride differentially regulate 5HT₂-Serotonergic sites in the primate cerebral cortex. *Schizophrenia research*. 1995;15(1-2):158.
196. Dean B. The cortical serotonin-2A receptor and the pathology of schizophrenia: a likely accomplice. *Journal of Neurochemistry*. 2003;85(1):1-13.
197. Kusumi I, Takahashi Y, Suzuki K, Kameda K, Koyama T. Differential effects of subchronic treatments with atypical antipsychotic drugs on dopamine D₂ and serotonin 5-HT_{2A} receptors in the rat brain. *Journal of neural transmission*. 2000;107:295-302.
198. Dean B. Understanding the pathology of schizophrenia: recent advances from the study of the molecular architecture of postmortem CNS tissue. *Postgrad Med*. 2002;78:142-8.
199. Burnet PWJ, Chen CPL-H, McGowan S, Franklin M, Harrison PJ. The effect of clozapine and haloperidol on serotonin-1A, -2A and -2C receptor gene expression and serotonin metabolism in the rat forebrain. *Neuroscience*. 1996;73(2):531-40.

200. Huang XF, Tan YY, Huang X, Wang Q. Effect of chronic treatment with clozapine and haloperidol on 5-HT(2A and 2C) receptor mRNA expression in the rat brain. *Neurosci Res.* 2007;59(3):314-21.
201. Millan MJ. N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;179(1):30-53.
202. Iasevoli F, Tomasetti C, Marmo F, Bravi D, Arnt J, de Bartolomeis A. Divergent acute and chronic modulation of glutamatergic postsynaptic density genes expression by the antipsychotics haloperidol and sertindole. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;212(3):329-44.
203. Ossowska K, Pietraszek M, Wardas J, Nowak G, Zajackowski W, Wolfarth S, et al. The role of glutamate receptors in antipsychotic drug action. *Amino Acids.* 2000;19:87-94.
204. Meshul CK, Bunker GL, Mason JN, Allen C, Janowsky A. Effects of Subchronic Clozapine and Haloperidol on Striatal Glutamatergic Synapses. *Journal of Neurochemistry.* 1996;67(5):1965-73.
205. Pietraszek M. Significance of dysfunctional glutamatergic transmission for the development of psychotic symptoms. *Polish journal of pharmacology.* 2003;55:133-54.
206. Noga JT, Hyde TM, Herman MM, Spurney CF, Bigelow LB, Weinberger DR, et al. Glutamate Receptors in the Postmortem Striatum of Schizophrenic, Suicide, and Control Brains. *Synapse.* 1997;27:168-76.
207. Gandolfi O, Voltattorni M, Gaggi R, Dall'Olio R. Repeated administration of the novel antipsychotic olanzapine does not modulate NMDA-sensitive glutamate and 5HT2 serotonin receptors in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003;367(6):615-20.
208. Aparicio-Legarza MI, Davis B, Hutson PH, Reynolds GP. Increased density of glutamate/N-methyl-D-aspartate receptors in putamen from schizophrenic patients. *Neuroscience Letters.* 1998;241:143-6.
209. Meador-Woodruff JH, Hogg Jr AJ, E. SR. Striatal ionotropic glutamate receptor expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Brain Research Bulletin.* 2001;55(5):631-40.
210. Meador-Woodruff JH, Kleinman JE. Neurochemistry of Schizophrenia: Glutamatergic Abnormalities. *Neuropsychopharmacology, The Fifth Generation of Progress.* 2002:717-28.
211. Yanahashi S, Hashimoto K, Hattori K, Yuasa S, Iyo M. Role of NMDA receptor subtypes in the induction of catalepsy and increase in Fos protein expression after administration of haloperidol. *Brain Res.* 2004;1011(1):84-93.

212. Naidu PS, Kulkarni SK. Excitatory mechanisms in neuroleptic-induced vacuous chewing movements (VCMs): possible involvement of calcium and nitric oxide. *Behavioural Pharmacology*. 2001;12:209-16.
213. Hamid EH, Hyde TM, Baca SM, Egan MF. Failure to down regulate NMDA receptors in the striatum and nucleus accumbens associated with neuroleptic-induced dyskinesia. *Brain Research*. 1998;796:291-5.
214. Wolf WA, Bieganski GJ, Guillen V, Mignon L. Enhanced 5-HT_{2C} receptor signaling is associated with haloperidol-induced "early onset" vacuous chewing in rats: implications for antipsychotic drug therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;182(1):84-94.
215. Di Giovanni G, Esposito E, Di Matteo V. 5-HT_{2C} Receptors in the Pathophysiology of CNS Disease. Humana Press. 2011:1-556.
216. Shen H-Y, Chen J-F. Adenosine A_{2A} Receptors in Psychopharmacology: Modulators of Behavior, Mood and Cognition. *Current Neuropharmacology*. 2009;7:195-206.
217. Kurumaji A, Toru M. An increase in [³H] CGS21680 binding in the striatum of postmortem brains of chronic schizophrenics. *Brain Research*. 1998;808:320-3.
218. Deckert J, Brenner M, Durany N, Zochling R, Paulus W, Ransmayr G, et al. Up-regulation of striatal adenosine A_{2A} receptors in schizophrenia. *Neuroreport*. 2003;14(3):313-6.
219. Albizu L, Holloway T, Gonzalez-Maeso J, Sealfon SC. Functional crosstalk and heteromerization of serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors. *Neuropharmacology*. 2011;61(4):770-7.
220. Gomes CV, Kaster MP, Tome AR, Agostinho PM, Cunha RA. Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1808(5):1380-99.
221. Cunha RA, Ferré S, Vaugeois J-M, Chen J-F. Potential therapeutic interest of adenosine A_{2A} receptors in psychiatric disorders. *Curr Pharm Des*. 2008;14(15):1512-24.
222. Rochette-Egly C. Nuclear receptors: integration of multiple signalling pathways through phosphorylation. *Cellular Signalling*. 2003;15(4):355-66.
223. Miyazaki I, Asanuma M. Dopaminergic Neuron-Specific Oxidative Stress Caused by Dopamine Itself. *Acta Medica Okayama*. 2008;62(3):141-50.
224. Narboux-Neme N, Sagne C, Doly S, Diaz SL, Martin CB, Angenard G, et al. Severe serotonin depletion after conditional deletion of the vesicular monoamine transporter 2 gene in serotonin neurons: neural and behavioral consequences. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2538-50.

225. Cheng J, Kozikowski AP. We Need 2C but Not 2B: Developing Serotonin 2C (5-HT_{2C}) Receptor Agonists for the Treatment of CNS Disorders. *ChemMedChem*. 2015;10(12):1963-7.
226. Gittis AH, Leventhal DK, Fensterheim BA, Pettibone JR, Berke JD, Kreitzer AC. Selective inhibition of striatal fast-spiking interneurons causes dyskinesias. *J Neurosci*. 2011;31(44):15727-31.

Annexe 1

Autoradiogrammes non présentés

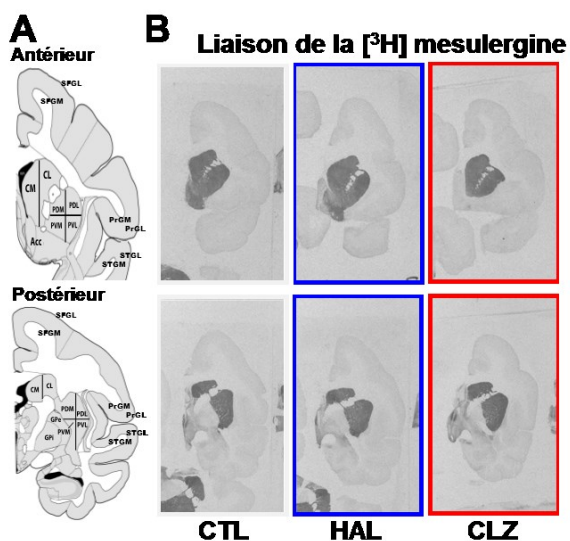


Figure 19. Liaison de la $[^3\text{H}]$ mesulergine au récepteur 5-HT_{2C}. (A) Le panneau de gauche est une représentation schématique d'un cerveau de singe coupé en sections coronales. Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises au niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), à la hauteur des ganglions de la base (BG). Les sections antérieures ont été prélevées de 2,70 à 0,45 Bregma, alors que les sections postérieures ont été prélevées de -6,30 à -8,10 Bregma. (B) Autoradiogrammes à la $[^3\text{H}]$ mesulergine représentatifs du niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), chez les animaux contrôles (CTL), traités à la clozapine (CLZ) ou à l'halopéridol (HAL). Abréviations : Cd, noyau caudé; PL, putamen latéral; PM, putamen médial; Acb, noyau *accumbens*; PrG, gyrus précentral; STG, gyrus temporal supérieur.

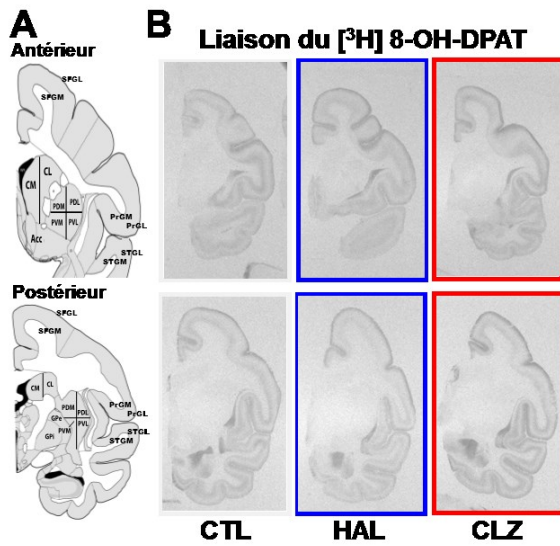


Figure 20. Liaison du $[^3\text{H}]8\text{-OH-DPAT}$ au récepteur $5\text{-HT}_{1\text{A}}$. (A) Le panneau de gauche est une représentation schématique d'un cerveau de singe coupé en sections coronales. Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises au niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), à la hauteur des ganglions de la base (BG). Les sections antérieures ont été prélevées de 2,70 à 0,45 Bregma, alors que les sections postérieures ont été prélevées de -6,30 à -8,10 Bregma. (B) Autoradiogrammes à la $[^3\text{H}]8\text{-OH-DPAT}$ représentatifs du niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), chez les animaux contrôles (CTL), traités à la clozapine (CLZ) ou à l'halopéridol (HAL). Abréviations : Cd, noyau caudé; PL, putamen latéral; PM, putamen médial; Acb, noyau *accumbens*; PrG, gyrus précentral; STG, gyrus temporal supérieur.

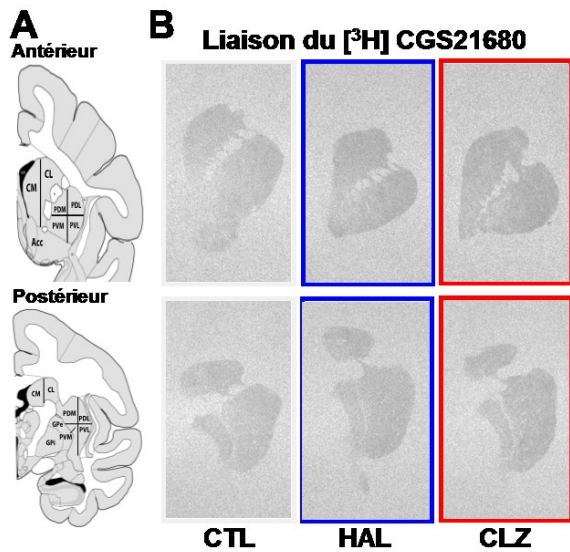


Figure 21. Liaison du $[^3\text{H}]\text{CGS21680}$ au récepteur $\text{A}_{2\text{A}}$. (A) Le panneau de gauche est une représentation schématique d'un cerveau de singe coupé en sections coronales. Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises au niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), à la hauteur des ganglions de la base (BG). Les sections antérieures ont été prélevées de 2,70 à 0,45 Bregma, alors que les sections postérieures ont été prélevées de -6,30 à -8,10 Bregma. (B) Autoradiogrammes à la $[^3\text{H}]\text{CGS21680}$ représentatifs du niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), chez les animaux contrôles (CTL), traités à la clozapine (CLZ) ou à l'halopéridol (HAL). Abréviations : Cd, noyau caudé; PL, putamen latéral; PM, putamen médial; Acc, noyau *accumbens*.

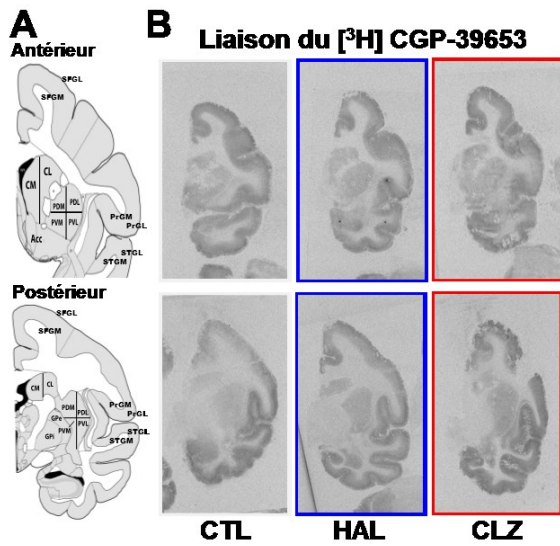


Figure 22. Liaison du $[^3\text{H}]\text{CGP-39653}$ au récepteur NMDA (NR1/NR2A). (A) Le panneau de gauche est une représentation schématique d'un cerveau de singe coupé en sections coronales. Les sections utilisées pour faire les quantifications ont été prises au niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), à la hauteur des ganglions de la base (BG). Les sections antérieures ont été prélevées de 2,70 à 0,45 Bregma, alors que les sections postérieures ont été prélevées de -6,30 à -8,10 Bregma. (B) Autoradiogrammes à la $[^3\text{H}]\text{CGP-39653}$ représentatifs du niveau antérieur (haut) et postérieur (bas), chez les animaux contrôles (CTL), traités à la clozapine (CLZ) ou à l'halopéridol (HAL). Abréviations : Cd, noyau caudé; PL, putamen latéral; PM, putamen médial; Acc, noyau *accumbens*; PrG, gyrus précentral; STG, gyrus temporal supérieur.

Étiologie de la dyskinésie tardive : Tableau synthèse

Tableau XVII. Mécanismes proposés de l'induction de la dyskinésie tardive par les antipsychotiques classiques.

Stress oxydatif (118, 125, 127, 128)

- ↑ de la production de catécholamines suite au blocage des récepteurs DAergiques.
- ↑ de la formation de *ROS* par la dégradation d'une plus grande quantité de DA.
- L'HAL inhibe le complexe I de la chaîne de transport d'électron.
- Des antioxydants ont démontrés une efficacité modérée contre les TD.

Hypersensibilité DAergique (118, 125, 127, 128)

- ↑ de la densité des récepteurs D₂ au niveau du striatum chez le rongeur, en association avec les TD.
- ↑ de la densité des récepteurs D₃ au niveau du striatum, corrélant avec sévérité des symptômes de la TD chez le primate non humain.
- Sévérité des TD diminue lorsque la dose d'AP est augmentée.
- Tous les APT bloquent les récepteurs D₂.

Plasticité maladaptative (118, 125, 127)

- La TD est persistante après l'arrêt du traitement.
- Il y aurait une facilitation de la transmission glutamatergique au niveau du striatum suite à la prise chronique d'APT chez le rongeur
- L'amantadine, un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA réduit les Dysk chez l'humain et les rongeurs.

Signalisation neuro-adaptative déficiente (127, 145)

- La délétion du récepteur nucléaire *Nur77* et/ou l'administration d'antagoniste du récepteur nucléaire X des rétinoïde (RXR) aggrave les dyskinésies induites aux APT chez les rongeurs. Chez les singes traités chroniquement aux APT, les animaux N-Dysk expriment plus le récepteur *Nur77* que les animaux Dysk.
- Un SNPs (rs2603751) du récepteur *Nur77* serait associé au risque de développer la TD chez des patients schizophrènes.

Dysfonction des neurones GABAergiques (118, 125, 127, 128, 226)

- ↓ de l'activité de la glutamate décarboxylase, ou *glutamic acid decarboxylase* (GAD) en anglais, dans les BG chez le singe et le rat, en association avec la TD.
- ↓ de la GAD dans le liquide cérebrospinal de patients souffrant de TD.
- Perte d'interneurones GABAergiques striataux de type *fast-spiking* après un traitement chronique aux APT chez le rat.
- L'inhibition sélective des interneurones GABAergiques striataux de type *fast-spiking* induit des dyskinésies chez le rat.

Déficiences cholinergiques (127, 128)

- Suractivation des interneurones Ach-ergique via le blocage des neurones DAergiques inhibiteurs par des APT, entraînant une dégénérescence ou des dommages aux cellules.
- ↑ du niveau de choline dans le noyau lenticulaire de patients souffrant de TD.
- ↓ du nombre de cellules marquées positivement à la choline acétyltransférase (ChAT) dans le striatum de rats traités chroniquement aux APT.

Abréviations : ↑, hausse; ↓, baisse; BG, ganglions de la base; Ach, acétylcholine; DA, dopamine; GABA, Acide *gamma*-aminobutyrique; AP, antipsychotiques; APT, atipsychotiques typiques; TD, dyskinésie tardive; Dysk, dyskinétique; N-Dysk, non dyskinétique; DAT, transporteur de la dopamine; VMAT2, transporteur vésiculaire des monoamines 2; PL, putamen latéral; PM, putamen médial; SNPs, polymorphisme nucléotidique; ROS, radicaux libres de l'oxygène.

Schémat des principales observations associées à la dyskinésie tardive chez les singes traités chroniquement à l'halopéridol.

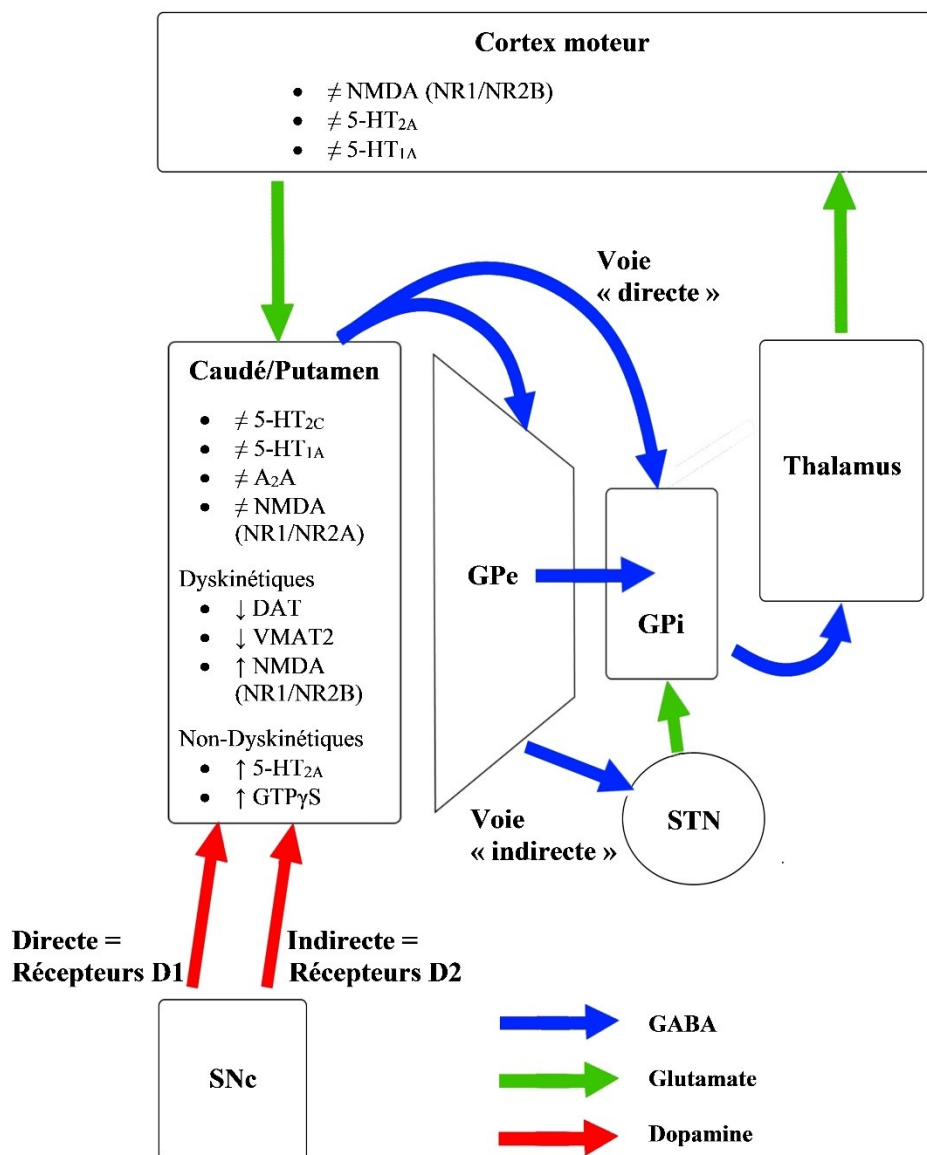


Figure 24. Synthèse schématique des principales observations associées à la dyskinésie tardive chez les singes traités chroniquement à l'halopéridol. Abréviations : ↑, hausse; ↓, baisse; ≠, pas de changements; GTP, guanosine triphosphate; GABA, Acide *gamma*-aminobutyrique; DAT, transporteur de la dopamine; VMAT2, transporteur vésiculaire des monoamines 2; SNc, substance noire compacte; STN, noyau sous-thalamique; GPe, *globus pallidus* externe; GPi, *globus pallidus* interne

