

Université de Montréal

**Effet de l'activation du récepteur mGluR<sub>2</sub> par LY-354,740 sur les  
dyskinésies chez le modèle parkinsonien de rat lésé à la 6-hydroxydopamine**

par

Imane FROUNI

Département de Pharmacologie et physiologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Science

en Pharmacologie option Libre

Avril, 2018

© Imane FROUNI, 2018

## Résumé

La L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) est le traitement symptomatique le plus efficace pour la maladie de Parkinson (MP). Cependant, à long terme, l'utilisation de la L-DOPA est associée au développement de complications motrices telles que des dyskinésies. Ces symptômes entraînent une morbidité significative chez 50-95% des patients atteints de MP avancée et les options de traitement sont peu nombreuses. Récemment, des études ont indiqué que le blocage des récepteurs de la sérotonine 2A (5-HT<sub>2A</sub>R) interagissait avec le récepteur métabotropique du glutamate 2 (mGluR<sub>2</sub>), et que ce blocage avait un effet anti-dyskinétique. Se basant sur cette interaction, nous avons émis l'hypothèse que l'activation du mGluR<sub>2</sub> soulagerait efficacement la dyskinésie dans la MP. Dans la présente étude, nous avons étudié les effets de l'agoniste orthostérique de mGluR<sub>2</sub>, LY-354,740, pour soulager et prévenir le développement de la dyskinésie induite par la L-DOPA (DIL) chez le rat lésé à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA).

Des rats ont été rendus hémi-parkinsoniens par injection stéréotaxique de 6-OHDA dans le faisceau longitudinal médian droit du télencéphale. Après une période de récupération, le degré de parkinsonisme a été évalué en utilisant le test du cylindre et deux études ont ensuite été réalisées. Dans la première série d'expériences, les rats ont été sensibilisés avec l'administration chronique de L-DOPA pour induire des mouvements involontaires anormaux (AIMs). Ensuite, l'effet du LY-354,740 sur l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA a été déterminé par le test du cylindre. Dans la seconde série d'expériences visant à déterminer l'effet du LY-354,740 sur la prévention du développement de la dyskinésie, on a administré de LY-354,740 (0,1 ou 1 mg/kg) ou du véhicule en combinaison avec la L-DOPA, pour 22 jours et évalué la sévérité des DILs. Après une période d'élimination de 3 jours, une dose de L-DOPA a été administrée et la sévérité des AIMs a été évaluée pour déterminer si la réduction de la sévérité des DILs était maintenu.

Dans la première série d'expériences, nous avons trouvé que l'administration aiguë de LY-354,740 0,1 mg/kg en combinaison avec L-DOPA réduit significativement l'amplitude et la durée des AIMs de 21% et 18%, respectivement ( $P < 0,0001$ ) sans altérer l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA. LY-354,740 0,1 mg/kg atténue également le développement des dyskinésies par rapport au groupe L-DOPA/véhicule. Nos résultats suggèrent que l'activation orthostérique sélective du mGluR<sub>2</sub> par LY-354,740 est une stratégie thérapeutique efficace et prometteuse pour soulager la sévérité des dyskinésies, et empêcher leur développement.

**Mots clés:** Maladie de Parkinson, dyskinésies, mGluR<sub>2</sub>, LY-354,740, L-DOPA.

## Abstract

L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) is the most effective symptomatic treatment for Parkinson's disease (PD). However, with long term administration, L-DOPA use is associated with the development of motor complications such as dyskinesia. Dyskinesia causes significant morbidity to as many as 50-95% of patients with advanced PD and treatment options are few. Recently, studies have indicated that serotonin 2A receptor (5-HT<sub>2A</sub>R) blockade has an anti-dyskinetic effect. 5-HT<sub>2A</sub> receptors interact tightly with metabotropic glutamate receptor 2 (mGluR<sub>2</sub>); at the downstream signalling level, 5-HT<sub>2A</sub>R blockade has an effect similar to mGluR<sub>2</sub> activation. Based on this, we hypothesised that mGluR<sub>2</sub> activation would effectively alleviate dyskinesia in PD. In the present studies, we investigated the effect of the mGluR<sub>2</sub> orthosteric agonist LY-354,740 at alleviating established, and preventing the development of, L-DOPA-induced dyskinesia (LID) in the 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-lesioned rat model of PD.

Rats were rendered hemi-parkinsonian by stereotaxic injection of 6-OHDA into the right medial forebrain bundle. Following a recovery period, degree of parkinsonism was assessed using the cylinder test and two studies were then performed. In the first set of experiments, rats were primed with chronic L-DOPA administration to induce abnormal involuntary movements (AIMs), after which L-DOPA was administered, in combination with LY-354,740 (vehicle, 0.1, 1 and 10 mg/kg). The effect of LY-354,740 on L-DOPA anti-parkinsonian action was subsequently determined by the cylinder test. In the second set of experiments, which sought to determine the effect of LY-354,740 at preventing the development of dyskinesia, hemi-parkinsonian rats were administered a daily dose of LY-354,740 (0.1 or 1 mg/kg) or vehicle, started concurrently with L-DOPA for 22 days and dyskinesia severity was monitored. After a 3-day washout period, an acute challenge of L-DOPA was administered and ALO AIMs severity was assessed to determine if dyskinesia development had indeed been reduced.

In the first set of experiments, we found LY-354,740 0.1 mg/kg, in combination with L-DOPA, significantly reduced AIMs amplitude and duration by 21% and 18%, respectively ( $P < 0.0001$ ) without impairing L-DOPA anti-parkinsonian effect. LY-354,740 0.1 mg/kg also attenuated the priming process leading to the development of dyskinesia when started concurrently with L-DOPA, when compared to the L-DOPA/vehicle group. Our results suggest that selective mGluR<sub>2</sub> activation through orthosteric activation is an effective and promising therapeutic strategy to alleviate the severity of established, and attenuate the development of dyskinesia.

**Key words:** Parkinson's disease, dyskinesia, mGluR<sub>2</sub>, LY-354,740, L-DOPA.

## Table des matières

Résumé .....	II
Abstract .....	III
Table des matières .....	IV
Liste des figures .....	VII
Liste des tableaux .....	VIII
Liste des abréviations .....	ix
Remerciements .....	XII
1. INTRODUCTION.....	1
1.1. Introduction générale.....	2
1.2. La maladie de Parkinson .....	2
1.2.1. Historique de la maladie de Parkinson .....	2
1.2.2. Épidémiologie de la maladie de Parkinson .....	4
1.2.3. Manifestations de la maladie de Parkinson .....	5
1.2.4. Pathogénèse de la maladie de Parkinson .....	9
1.2.5. Traitements.....	20
1.3. Les ganglions de la base.....	24
1.3.1. Organisation anatomique et fonctionnelle.....	24
1.3.2. Les circuits des ganglions de la base.....	27
1.3.3. Systèmes de neurotransmission.....	30
1.4. La dyskinésie induite par la L-DOPA .....	36
1.4.1. Épidémiologie .....	36
1.4.2. Manifestations .....	36
1.4.3. Causes.....	37
1.4.4. Traitements.....	38
1.5. Systèmes de neurotransmission dans les dyskinésies.....	41
1.5.1. Le système dopaminergique .....	41
1.5.2. Le système glutamatergique .....	44
1.5.3. Le système sérotoninergique .....	45
1.5.4. Le système purinergique.....	47

1.6.	Le récepteur métabotrope à glutamate 2 .....	48
1.6.1.	Localisation .....	48
1.6.2.	Pharmacologie et fonction.....	49
1.6.3.	Intérêt pour mGluR <sub>2</sub> .....	52
1.7.	Modèles animaux de la maladie de Parkinson .....	53
1.7.1.	Lésion au MPTP.....	53
1.7.2.	Lésion à la 6-OHDA.....	54
1.8.	Objectifs et hypothèses de recherche .....	55
2.	MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	57
2.1.	Matériels.....	58
2.1.1.	Animaux .....	58
2.1.2.	Molécules .....	58
2.2.	Méthodes .....	59
2.2.1.	Lésion unilatérale à la 6-OHDA.....	59
2.2.2.	Évaluation du parkinsonisme .....	59
2.2.3.	Étude d'efficacité aiguë.....	60
2.2.4.	Étude <i>de novo</i> .....	61
2.2.5.	Évaluation de l'effet anti-parkinsonien .....	61
2.2.6.	Évaluation des AIMs .....	61
2.2.7.	Euthanasie .....	63
2.2.8.	Chromatographie liquide et spectrométrie de masse en tandem .....	63
2.2.9.	Analyses statistiques.....	63
3.	RÉSULTATS .....	65
3.1.	Étude 1: Efficacité aiguë: effet de LY-354,740 sur les AIMs .....	66
3.1.1.	Niveau de parkinsonisme .....	66
3.1.2.	Les AIMs cumulatifs de type axial.....	67
3.1.3.	Les AIMs cumulatifs de type membres.....	70
3.1.4.	Les AIMs cumulatifs de type oro-lingual.....	73
3.1.5.	Les AIMs cumulatifs de type ALO .....	75
3.2.	Étude 2: Étude <i>de novo</i> : effet de LY-354,740 sur le développement des dyskinésies .....	78
3.2.1.	Niveau de parkinsonisme .....	78

3.2.2.	Évolution du développement des AIMS de type axial.....	79
3.2.3.	Évolution du développement des AIMS de type membres .....	80
3.2.4.	Évolution du développement des AIMS de type oro-lingual.....	82
3.2.5.	Évolution du développement des AIMS de type ALO .....	83
3.2.6.	Administration de L-DOPA après la phase de développement des AIMS dans l'étude <i>de novo</i>	85
3.3.	Étude 3: Effet de LY-354,740 sur l'action anti-parkinsonienne de L-DOPA .....	86
4.	DISCUSSION .....	89
4.1.	Effet de LY-354,740 sur la sévérité des AIMS.....	90
4.2.	Effet de LY-354,740 sur l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA.....	95
4.3.	Limitations méthodologiques .....	95
4.4.	Conclusion.....	97
5.	RÉFÉRENCES.....	99
6.	ANNEXES .....	137

## Liste des figures

Figure 1: Symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson (Qamar et al., 2017). .....	8
Figure 2: La substance noire dans la MP.....	10
Figure 3: Diagramme de la propagation des corps et neurites de Lewy selon Braak (Braak et al., 2003). .....	11
Figure 4: Mécanismes impliqués dans la pathogénèse de la MP (Longo et al., 2012). .....	12
Figure 5: Oxydation des composés phénolés (Meiser et al., 2013). .....	14
Figure 6: Structure des ganglions de la base (Colder, 2015).....	27
Figure 7: Modèle classique de l'organisation des ganglions de la base dans un état sain (A), parkinsonien (B) et dyskinétique (C). .....	29
Figure 8: Métabolisme et transmission de la DA à travers une synapse dopaminergique (Riederer et al., 2007). .....	31
Figure 9: Métabolisme et transmission du glutamate au niveau de la synapse tripartite (Popoli et al., 2012). .....	35
Figure 10: Distribution du mGluR <sub>2</sub> dans les ganglions de la base, dans un cerveau humain sain (Phillips et al., 1999). .....	49
Figure 11: Interaction fonctionnelle 5-HT <sub>2A</sub> -mGluR <sub>2</sub> .....	50
Figure 12: Le design expérimental de l'étude d'efficacité aigüe .....	60
Figure 13: Le design expérimental de l'étude <i>de novo</i> .....	61
Figure 14: Évaluation du degré de parkinsonisme. ....	66
Figure 15: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type axial. ....	69
Figure 16: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type membres. ....	72
Figure 17: Effet de LY-354,740 sur les AIMs oro-linguaux.....	74
Figure 18: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type ALO.....	77
Figure 19: Évaluation du degré de parkinsonisme. ....	78
Figure 20: Effet de LY-354,740 sur le développement des AIMs de type axial.....	80
Figure 21: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type membres. ....	81
Figure 22: Effet de LY-354,740 sur le développement des AIMs de type oro-lingual.....	83
Figure 23: Effet de LY-354,740 sur le développement des AIMs de type ALO. ....	85
Figure 24: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type ALO pour le L-DOPA challenge. ....	86
Figure 25: Effet de LY-354,740 sur l'effet anti-parkinsonien de la L-DOPA. ....	88
Figure Supplémentaire 1: feuille d'évaluation des AIMs (Cenci, 2007).....	139
Figure Supplémentaire 2 (Winkler, 2002).....	140
Figure supplémentaire 3: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type ALO. ....	141

## Liste des tableaux

Tableau 1: Gènes liés à la transmission autosomale de la maladie de Parkinson (Bras et al., 2008).....	15
Tableau 2: Facteurs environnementaux pouvant favoriser l'apparition de la maladie de Parkinson .....	19
Tableau 3: Traitements pharmacologiques de la MP (Graul and Castaner, 1999).....	20
Tableau 4: Classification et localisation des mGluRs (Gubellini et al., 2004).....	34
Tableau Supplémentaire 1: critères d'évaluation des AIMs pour chacun des sous-types (Winkler et al., 2002).....	138

## Liste des abréviations

$\alpha$ -synucléine	alpha synucléine
5-HT <sub>2A</sub> R	récepteur sérotoninergique de type 2A
6-OHDA	6-hydroxydopamine
AIMs	abnormal involuntary movements
ALO	axial-limb-orolingual
AMPA	acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
ANOVA	analysis of variance
ATP	adénosine tri-phosphate
ARNm	acide ribonucléique messenger
ATV	aire tegmentale ventrale
CCVD	canaux calcique voltage dépendant
CNQX	6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione
COMT	catéchol-O-méthyltransferase
DA	dopamine
DAT	transporteur de la dopamine
DBS	deep brain stimulation
DDC	DOPA decarboxylase
DIL	dyskinésie induite par la L-DOPA
DNQX	6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione
DOI	2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine
DOPA	3,4- dihydroxyphénylalanine
EAAT1	excitatory amino acid transporter 1
EC50	concentration semi-maximale excitatrice
FMT	faisceau médian du télencéphale
GABA	acide $\gamma$ -aminobutyrique
GBA	glucocérébrosidase
GDP	guanosine diphosphate
GLT1	transporteur 1 du glutamate
GP	globus pallidus

GPe	globus pallidus externe
GPi	globus pallidus interne
GDP	guanosine diphosphate
GTP	guanosine triphosphate
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
IL-1 $\beta$	interleukine 1 $\beta$
L-DOPA	L-3,4- dihydroxyphénylalanine
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2
MAO	monoamine oxydase
MAP	mitogen-activated protein
MCST	Montreal-card-sorting-task
mGluR	récepteur métabotrope du glutamate
MP	maladie de Parkinson
MPP+	1-méthyl-4-phényl pyridinium
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
MTS	mitochondrial targeting sequence
NMDA	<i>N</i> -méthyl-D-aspartate
OMD	<i>O</i> -methyl-DOPA
PARL	Presenilins-associated rhomboid-like
PINK1	PTEN-induced putative kinase 1
PKA	protéine kinase A
PLC	phospholipase C
RBR	RING-in-Between-RING
RCPG	récepteur couplé à une protéine G
ROS	reactive oxygen species
SCP	stimulation cérébrale profonde
SN	substance noire
SNARE	soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein Receptor
SNe	substance noire pars compacta
SNr	substance noire pars reticulata
STN	noyau sous-thalamique

TH	tyrosine hydroxylase
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alpha
UCH-L1	ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1
vGLUT	transporteur vésiculaire du glutamate
VMAT2	transporteur vésiculaire 2 des monoamines
WCST	Wisconsin-card-sorting-task

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Dr Philippe Huot de m'avoir accueillie dans son laboratoire pour mes études graduées et de m'avoir donné l'opportunité de sortir de ma zone de confort en faisant de la recherche translationnelle et d'évoluer dans mes apprentissages. Ce projet n'aurait pas pu se faire sans son aide, ses précieux conseils et ses encouragements. Je tiens à lui exprimer ma plus grande gratitude.

Je tiens également à remercier Dr Adjia Hamadjida de m'avoir formée et appris à raisonner de manière scientifique et critique. Il m'a guidée tout le long de mon projet, que cela soit en théorie ou en pratique. J'aimerais aussi remercier mes collègues Cynthia Kwan, Vaidehi Nafade et Dominique Bédard pour les sacrifices qu'elles ont faits en travaillant les fins de semaine avec moi ainsi que pour leur implication directe dans ce projet. Sans elles, ce projet n'aurait pas été si bien complété. Sans oublier Élodie et Sébastien, qui ont eu l'amabilité de lire mon mémoire en me laissant des commentaires constructifs, merci encore.

J'aimerais remercier ma famille pour leur support et patience, et spécialement Anas et Younes qui me posaient des questions tout le long de mes analyses. Ces questions m'ont permis d'approfondir mes recherches pour pouvoir expliquer de manière simple des notions complexes. Sans vous tous, je ne serais pas en train d'écrire ces lignes.

*' Healing is a matter of time, but it is sometimes also a  
matter of opportunity '*

**Hippocrates**

# 1. INTRODUCTION

---

## **1.1. Introduction générale**

Touchant près d'un million de personnes chaque année dans le monde, la maladie de Parkinson (MP) occupe le second rang des maladies neurodégénératives (López-Otín et al., 2013; Kaeberlein et al., 2015). Elle affecte principalement des personnes âgées de 65 ans et plus. Dans la majorité des cas, les patients développent une variété de problèmes moteurs et non moteurs qui peuvent devenir invalidants (Sveinbjornsdottir, 2016).

Malheureusement, aucun médicament n'est disponible pour guérir cette maladie. Des traitements symptomatiques sont offerts pour réduire les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients (Fox et al., 2011; Connolly and Lang, 2014). Cependant, à long terme, ces traitements peuvent induire des complications telles que des dyskinésies et des psychoses (Moskovitz et al., 1978; Huot, 2013).

Le but de notre projet est de tester une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement des dyskinésies. Dans le présent mémoire, les différentes facettes de la MP et des dyskinésies seront détaillées. Ensuite, la méthodologie utilisée ainsi que les principaux résultats seront décrits et analysés. Enfin, ces résultats seront discutés et commentés par rapport à la littérature.

## **1.2. La maladie de Parkinson**

### **1.2.1. Historique de la maladie de Parkinson**

La première description détaillée de la MP est le résultat de six cas cliniques observés par James Parkinson qu'il avait publiée en 1817 dans son « *Essay on the shaking palsy* ». Les patients étudiés ont observé l'apparition de tremblements involontaires au niveau des mains et bras, accompagnés de fatigue et d'agitation qui se propageaient lentement, au fil du temps, vers les membres inférieurs (Parkinson, 2002).

En 1887, le médecin français Jean Martin Charcot a défini et décrit les aspects cliniques de la MP, tels que la bradykinésie, les tremblements, la posture et la rigidité, permettant de la différencier des autres maladies neurologiques. Il a classifié la MP comme une névrose, soit une maladie neurologique n'étant pas causée par une lésion pathologique (Charcot, 1880; Charcot, 1886; Goetz, 1986). En reconnaissant ainsi l'importance des travaux faits par James Parkinson, Charcot nomma cette affection « Maladie de Parkinson ».

Entre 1908 et 1923, un clinicien allemand du nom de Frederic Lewy, a décrit pour la première fois les aspects pathologiques au niveau anatomique de la MP. En examinant 85

patients en clinique et en *post mortem*, il a décrit des corps sous forme d'inclusion dans le cytoplasme des cellules nerveuses et plus spécifiquement dans les cellules contenant des pigments de mélanine (Lewy and Lewy, 1923; Holdorff et al., 2013). Suite à cette description, Konstantin Trietiakoff, un neuropathologiste russe a conclu dans sa thèse que les deux principales caractéristiques au niveau anatomique de la MP sont la perte neuronale au niveau de la substance noire (SN) et la présence des corps d'inclusion qu'il a nommés « corps de Lewy » (Trétiakoff, 1919; Holdorff et al., 2013). La découverte de la perte neuronale au niveau de la substance noire (SN) a suscité peu d'intérêt dans la recherche et c'est en 1938 que Rolf Hassler, un neurologue allemand, a confirmé cette caractéristique en la décrivant comme un des principaux changements pathologiques de la maladie (Hassler, 1938). Dans les années 1960, la découverte de la nature dopaminergique des neurones nigrostriés dégénéralant dans la MP a renforcé la validité des résultats de Konstantin Trietiakoff (Poirier, 1965).

Pendant les années 1960, plusieurs études se sont focalisées sur la dopamine (DA) et son rôle dans la MP, montrant que la dégénérescence des neurones dopaminergiques menait à une baisse de la transmission de la DA, et à l'apparition des symptômes parkinsoniens (Carlsson, 1958; Ehringer, 1960; Bernheimer, 1973; Hornykiewicz, 2006). Se basant sur les anomalies biochimiques de la MP, George Cotzias a montré dans une étude clinique menée en 1967 les effets bénéfiques de la L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA), un précurseur de la DA (Cotzias, 1967). D'autres pistes thérapeutiques ont été découvertes au fil du temps, telles que les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B) et les stimulations cérébrales profondes (SCP). À la fin des années 1990, une mutation du gène d'alpha( $\alpha$ )-synucléine sur le long bras du chromosome humain 4 a été identifiée dans les familles atteintes de la MP (Polymeropoulos, 1997). L' $\alpha$ -synucléine a également été observée au niveau des corps de Lewy (Spillantini, 1997). D'autres mutations telles que la mutation dans le gène de Parkin associée à la MP juvénile, ou *PTEN-induced putative kinase 1* (PINK1) associée à un début précoce de la MP ont été découvertes par la suite (Kitada, 1998; Valente, 2004).

Durant les 10 dernières années, un grand intérêt a été porté sur les cellules souches pluripotentes induites pour générer des neurones dopaminergiques à partir de patients parkinsoniens. Cette découverte a donné espoir aux personnes atteintes de la MP pour un traitement potentiel futur. Le traitement se ferait par une transplantation de ces cellules souches

menant à la régénération des neurones dopaminergiques et par conséquent améliorer les symptômes de la maladie voire même guérir de la MP (Kimbrel, 2015; Wang, 2015).

### **1.2.2. Épidémiologie de la maladie de Parkinson**

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente affectant environ 1% de la population mondiale âgée de 60 ans et plus (Jankovic, 2008). Cependant dans les pays industrialisés, la prévalence de la MP est estimée à environ 0,3% chez les personnes âgées de 60 ans et plus (Nussbaum and Ellis, 2003). La prévalence de la MP est estimée entre 200 et 300 personnes atteintes par 100 000 individus. Cette prévalence varie avec l'âge, avec 3 à 4 cas par 100 000 pour les individus âgés de moins de 40 ans (Suchowersky, 2004). Le principal facteur de risque de la MP semble être l'âge (de Lau and Breteler, 2006). Le vieillissement de la population résultant de l'accroissement de l'espérance de vie fait que sa prévalence risque d'accroître et le nombre de patients aux stades tardifs de la maladie augmentera au cours des prochaines décennies (Kowal et al., 2013). Pour sa part, l'incidence de la MP est estimée à 10 à 20 par 100 000 personnes-années (MacDonald, 2000; Tanner, 2000; Huang, 2003).

Certaines études ont montré une plus grande prévalence et incidence de la MP chez les hommes que les femmes (Li et al., 1985; Fall et al., 1996; Benito-Leon et al., 2003). D'autres études ont suggéré que la plus faible incidence chez les femmes serait due à un effet neuroprotecteur de l'œstrogène, mais le sujet reste controversé (Behl, 2002; Liu, 2007; Al Sweidi et al., 2012). Aussi, certaines études suggèrent que les femmes ayant la ménopause à un plus jeune âge ont un plus grand risque de contracter la MP (Ragonese, 2006; Rocca et al., 2008). Par contre, celles qui s'administrent l'œstrogène après la ménopause ont un risque plus bas d'avoir la MP (Tsang et al., 2000; Currie et al., 2004).

Dans le milieu rural, une légère corrélation avec l'apparition de la MP a été observée, possiblement dû à une exposition à des pesticides (Lai BC et al., 2002; Petrovitch H et al., 2002). Le mécanisme d'action des pesticides est similaire à celui du métabolite toxique du 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), le 1-méthyl-4-phenylpyridinium, ce qui supporterait un rôle causatif des pesticides dans la MP (Betarbet, 2000). Des études épidémiologiques ont suggéré que l'exposition aux pesticides de manière directe, tel qu'en travaillant dans l'agriculture, ou indirecte, tel qu'en buvant de l'eau de puits ou tout simplement

en vivant dans une ferme, augmente le risque de contracter la MP (Rajput, 1986; Morano, 1994; Marder, 1998).

### **1.2.3. Manifestations de la maladie de Parkinson**

La MP n'est traitée que tardivement, puisque les symptômes moteurs ne se manifestent qu'après la disparition de 70 à 80% des neurones de la SN (de la Fuente-Fernández, 2011). Le développement de la maladie varie selon la période à laquelle les patients ont été diagnostiqués. Malheureusement, il n'est possible de détecter cliniquement les symptômes qu'aux stades tardifs de la pathologie (Jankovic, 2008).

La MP est un trouble neurologique caractérisé par une multitude de symptômes moteurs et non-moteurs. Les symptômes moteurs sont souvent observés aux stades avancés de la maladie. Les manifestations cliniques les plus fréquentes liées aux symptômes moteurs sont : le tremblement, la bradykinésie, la rigidité et l'instabilité posturale. Ces manifestations font aussi partie des critères diagnostiques de la maladie. D'autres symptômes non-moteurs ont également été observés à savoir, la détérioration cognitive, les problèmes de sommeil et un dysfonctionnement autonome (Qamar et al., 2017).

Les tremblements sont un des symptômes moteurs les plus faciles à détecter. Ils consistent en des mouvements involontaires et rythmiques, qui impliquent le pouce et l'index dans un mouvement de flexion l'un contre l'autre (Carr, 2002; Mark J. Edwards, 2016). C'est l'un des symptômes les plus visibles au début de la maladie, mais pas toujours le plus handicapant. Le tremblement parkinsonien survient en période de repos et peut être accentué lors d'épisodes de fatigue, d'anxiété ou de stress. Ce tremblement disparaît pendant le sommeil ou suite à des mouvements volontaires (Askenasy and Yahr, 1990; Carr, 2002).

La bradykinésie, contrairement au tremblement, constitue le symptôme le plus handicapant de la maladie, et est décrite comme un ralentissement des mouvements. Elle est souvent associée à de l'akinésie ou de l'hypokinésie. L'akinésie se décrit comme un manque de mouvements spontanés, de l'immobilité ainsi qu'une longue période d'initiation des mouvements, alors que l'hypokinésie est décrite comme une réduction des mouvements et de l'activité musculaire en général. La bradykinésie est une baisse progressive de l'amplitude et de la vitesse des mouvements qui se traduit par une lenteur dans l'exécution des gestes (Berardelli, 2001; Mark J. Edwards, 2016). La bradykinésie affecte la démarche des patients avec des pas

qui sont de plus en plus petits et courts, et le balancement des bras est réduit (Jankovic, 2008; Mark J. Edwards, 2016).

La rigidité du corps est décrite comme une sensation de résistance observée lorsque des membres en état relaxé sont déplacés. Elle consiste en une augmentation du tonus musculaire et se manifeste principalement lors de la flexion et l'extension des membres (Mark J. Edwards, 2016).

L'instabilité posturale est une manifestation tardive de la maladie, qui survient après de nombreuses années d'évolution après l'apparition des autres symptômes cliniques. Elle se manifeste par des troubles de l'équilibre qui provoquent des chutes de plus en plus fréquentes causées par une perte de reflexes posturaux (Jankovic, 2008; Mark J. Edwards, 2016). D'autres symptômes moteurs s'ajoutent à la liste, tels que la dysphagie et la dysarthrie, pouvant être causés par la bradykinésie ou la rigidité qui atteint les muscles oro-facio-laryngés (Ali et al., 1996; Pinto et al., 2004).

On note aussi une multitude de symptômes non-moteurs liés directement aux manifestations cliniques de la MP (Figure 1). Ces symptômes incluent des détériorations sensorielles telles qu'un dysfonctionnement olfactif ou visuel, des changements de comportement tels que la dépression et l'anxiété, un dysfonctionnement autonome ou des perturbations de sommeil (Qamar et al., 2017).

L'un des symptômes non-moteurs le plus commun est un dysfonctionnement cognitif progressif, reconnu comme une des plus importantes manifestations cliniques de la MP (Caviness, 2007; Hoogland, 2017). Il peut affecter une variété de domaines cognitifs et induire des troubles cognitifs significatifs, voire la démence, chez 80% des patients à long terme (Aarsland, 2001). Cette démence, en plus de pouvoir être handicapante, pourra doubler le risque de mortalité chez les personnes atteintes de la maladie (Levy et al., 2002a). Certaines études ont décrit ce déclin cognitif par une détérioration des fonctions exécutives ou de la mémoire, tandis que d'autres ont mentionné un dysfonctionnement visuo-spatial (Levy et al., 2002b; Mosimann et al., 2004; Archibald et al., 2009).

Les psychoses sont une autre complication non-motrice très répandue. Elles peuvent se manifester avec la MP au fil du temps ou être induites par le traitement (Factor et al., 1995). Elles sont définies comme une perturbation de la perception et des pensées, et s'expriment sous forme d'hallucinations visuelles, de délires ou de paranoïa (Moskovitz et al., 1978). Dans le cas

de la MP, la prévalence des psychoses est de l'ordre de 40% chez les patients (Fénelon et al., 2000). Plusieurs études ont montré que les traitements anti-parkinsoniens peuvent également induire voire même aggraver les psychoses présentes dans la MP (Moskovitz et al., 1978; Schneider et al., 2017). Elles sont souvent observées chez les patients traités avec des agonistes dopaminergiques ou de la L-DOPA (Moskovitz et al., 1978).

On observe aussi la dépression chez les sujets atteints de la MP. Des études suggèrent une interaction entre des facteurs psychologiques et neurobiologiques (Cummings, 1992). Ces derniers sont liés à des modifications au niveau du circuit limbique baso-temporal – striatal – thalamique – cortex préfrontal (Obeso et al., 2017). La prévalence de tous les types de dépression chez les patients est de 17% à 45% (Burn, 2002; Reijnders et al., 2008). Une étude de cas a montré que la dépression était présente avant l'apparition de la MP et augmente de fréquence au fil du développement de la maladie (Schrag, 2015; Mollenhauer, 2017).

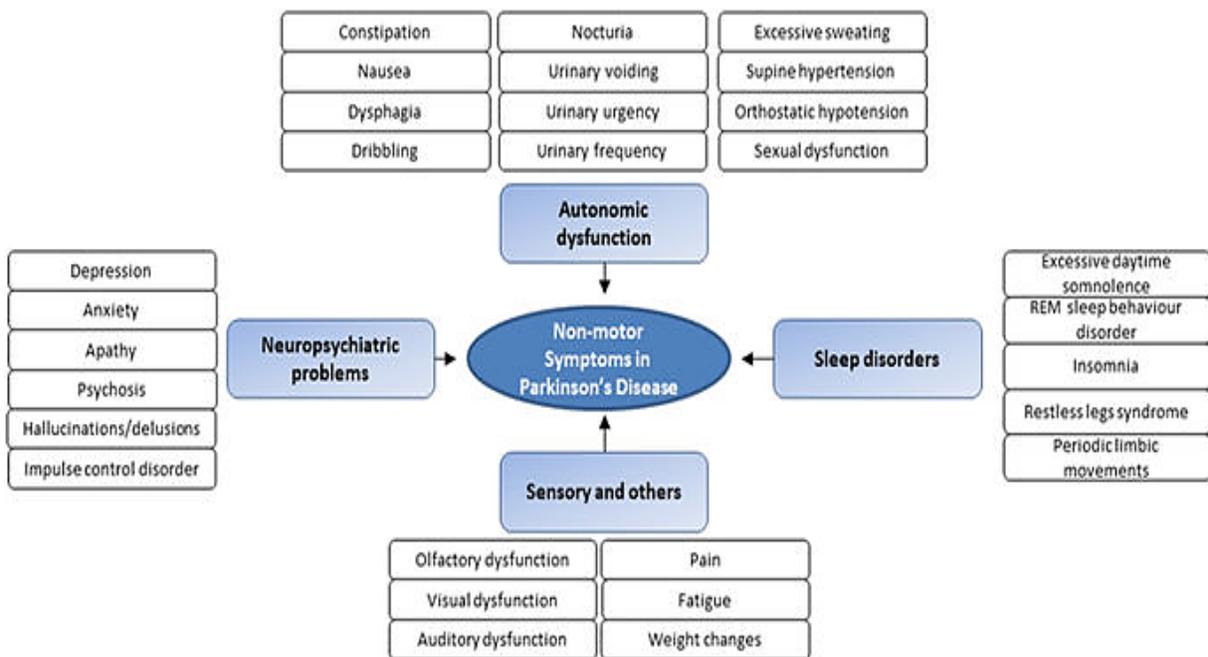
L'anxiété a également été rapportée chez les patient atteints de la MP (Bolluk, 2010; Schrag, 2015). C'est également une complication non-motrice qui s'ajoute au fardeau de la maladie (Dissanayaka, 2014). Les troubles de panique, les phobies sociales et les troubles d'anxiété généralisée ont été inclus dans les études concernant l'anxiété. Les troubles de panique ont été souvent présents sous forme d'agoraphobie avec une prévalence de 25%, tandis que les phobies sociales ont représenté environ 50% des cas d'anxiété (Dissanayaka, 2014).

Certains symptômes peuvent apparaître durant la phase précoce de la maladie et donc avant les symptômes moteurs. Plus de 90% des patients nouvellement diagnostiqués souffrent d'un dysfonctionnement olfactif (Doty, 2012). Il a même été suggéré d'évaluer les troubles olfactifs pour pouvoir diagnostiquer la MP plus tôt. Les tests d'identification d'odeurs doivent tout de même être suivis par d'autres tests pour confirmer le diagnostic (Casjens, 2013; Knudsen, 2015).

Des symptômes autonomiques sont également observés chez les patients de la MP. En raison de la présence des corps de Lewy au niveau des neurones autonomiques périphériques lors des stades précoces de la maladie, il a été suggéré que les symptômes autonomiques sont présents aux stades précoces et donc pourront être utilisés comme biomarqueurs cliniques de la MP (Kaufmann et al., 2004). Tout d'abord, il y a le dysfonctionnement cardiaque qui est caractérisé par une insuffisance chronotrope, une hypotension orthostatique (une baisse de la pression artérielle systolique de 20 millimètres de mercure (mm Hg) et diastolique de 10 mm

Hg en mouvement) ou une variance du rythme cardiaque (Orimo et al., 2007; Low, 2008; DiFrancisco-Donoghue et al., 2009; Palma et al., 2013). Un dysfonctionnement gastro-intestinal est également observé, avec une baisse de la motilité gastro-intestinale accompagnée de constipation (Verbaan et al., 2007).

Les problèmes de sommeil sont également des symptômes qui nuisent à la qualité de vie des patients (Duncan et al., 2014). Des problèmes d'insomnie, de somnolence pendant le jour et du sommeil paradoxal sont observés (Gagnon et al., 2002; Gjerstad et al., 2002; Dauvilliers, 2007). Ce dernier est associé aux phases précoces de la MP où les symptômes moteurs ne se sont pas encore manifestés (Rolinski et al., 2014). Certaines études ont suggéré que des perturbations du sommeil paradoxal avaient un potentiel de marqueur de la maladie (Postuma et al., 2006).



**Figure 1: Symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson** (Qamar et al., 2017).

Le diagnostic de la MP se produit suite à la manifestation des symptômes moteurs. Cependant, ceux-ci peuvent être précédés par des symptômes non-moteurs tels que les dysfonctionnements autonomiques, les perturbations de sommeil et les dysfonctionnements sensoriels. D'autres symptômes non-moteurs tels que les problèmes neuropsychiatriques peuvent apparaître suite aux thérapies à long terme.

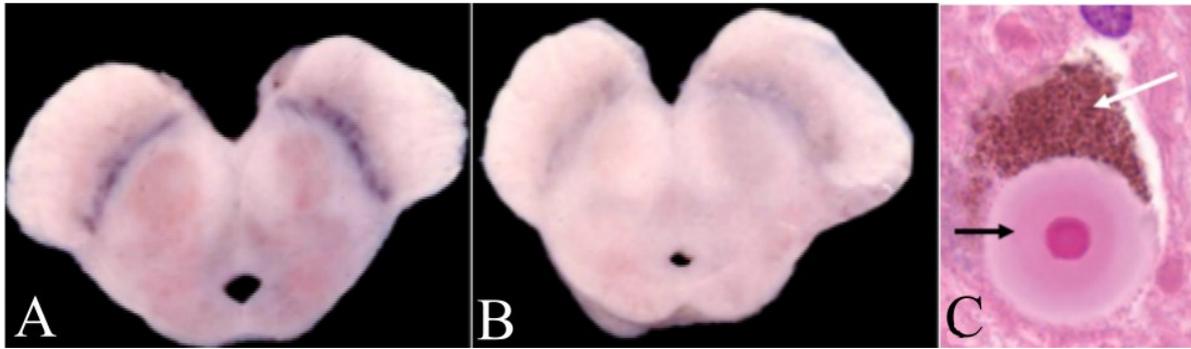
## **1.2.4. Pathogénèse de la maladie de Parkinson**

### **1.2.4.1. Anatomopathologie**

Les neurones présents dans la SN partie compacte (SNc), région du mésencéphale, produisent la DA (Fallon et al., 1978; Oertel et al., 1982; Moriizumi et al., 1992). Chez les sujets sains, ces neurones contiennent une pigmentation induite par la neuromélanine qui leur confère une coloration sombre [Figure 2A] (Poirier, 1965; Zecca et al., 2003). La neuromélanine s'accumule avec le temps de façon linéaire dans les neurones dopaminergiques et semble être le résultat d'oxydation non-enzymatique des catéchols (DeMattei et al., 1986; Wakamatsu et al., 1991; Zecca et al., 2003).

Dans les stades précoces de la MP, une dégénérescence neuronale focalisée au niveau de la SNc est observée. En fait, cette perte neuronale est progressive et affecte différentes régions du complexe nigral avec une plus grande dégénérescence au niveau ventro-latéral de la SNc (Rinne, 1993). La mort des neurones est produite par apoptose et cause la libération de neuromélanine au niveau extracellulaire (Zecca et al., 2008). Cette libération mène à la dépigmentation au niveau de la SNc tel qu'illustré dans la Figure 2B, ainsi qu'au niveau du locus cœruleus et du noyau moteur dorsal du nerf vague (Stanley Fahn, 2013). La dégénérescence des neurones dopaminergiques cause une diminution significative des niveaux de DA dans le striatum (Poirier, 1965). Ainsi, la perte de ces neurones et la baisse du niveau de DA, sont proportionnels au degré de sévérité des symptômes moteurs liés à la MP (de la Fuente-Fernández, 2011).

Par ailleurs, les neurones survivants sont atrophiés et présentent des corps de Lewy (Gibb and Lees, 1988; Sauer and Oertel, 1994). Ces inclusions sont le résultat d'agrégats de la protéine  $\alpha$ -synucléine sous sa forme insoluble ainsi que des neurofilaments et d'ubiquitine [Figure 2C] (Stanley Fahn, 2013). De plus, les corps de Lewy s'accumulent au fil du temps dans les neurones, induisant possiblement leur apoptose (Braak et al., 2003; Stanley Fahn, 2013). L' $\alpha$ -synucléine pourrait se propager vers d'autres régions du cerveau, menant à la formation d'autres corps de Lewy et à l'aggravation des symptômes parkinsoniens (Braak et al., 2003).

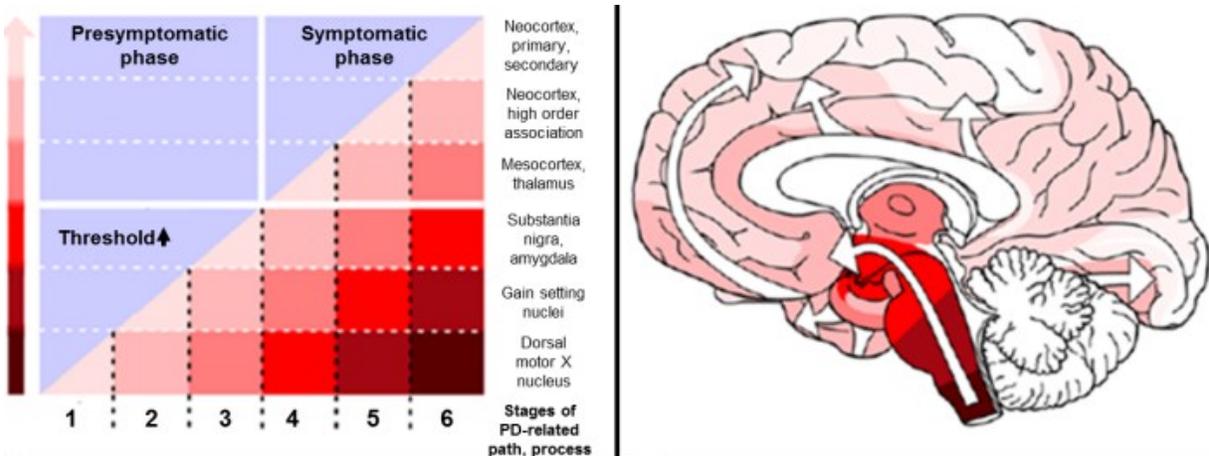


**Figure 2: La substance noire dans la MP.**

Une section du mésencéphale montrant la SNc dans un cerveau sain [A], la SNc dépigmentée dans un cerveau de la MP [B] et une section microscopique d'un neurone pigmenté contenant de la neuromélanine et un corps de Lewy dans le cytoplasme [C] (Stanley Fahn, 2013).

#### 1.2.4.2. Pathophysiologie

Plusieurs phases ou stades ont été enregistrés au cours du développement de la MP au niveau pathophysiologique. L'étude de plusieurs cerveaux de patients à divers stades cliniques a suggéré que la progression dans la distribution des corps de Lewy corrélait avec la progression des symptômes cliniques de la MP (Figure 3). Au premier stade de la maladie, quelques neurites de Lewy se forment au niveau du noyau moteur dorsal du nerf vague et de la zone intermédiaire réticulée (Saha et al., 2004). Au deuxième stade, la pathologie s'accroît au niveau du noyau dorsal du nerf vague et les dommages se propagent vers la partie inférieure du noyau de raphé et la partie magnocellulaire de la formation réticulée. De plus, les premiers neurites de Lewy apparaissent au niveau du complexe locus cœruleus/sous-cœruleus (Saper et al., 1991; Braak et al., 2003). Dans le troisième stade de la MP, les neurites de Lewy commencent à prendre forme dans la SNc, suivi de la formation d'agrégats granulaires et de corps de Lewy dans les projections de neurones mélanisés, générant ainsi des axones peu myélinisés tandis qu'une épaisse couche de neurites de Lewy émerge dans la zone de transition du cortex cérébral au quatrième stade (Braak et al., 2003). Aux stades finaux 5 et 6, le processus neurodégénératif atteint son ampleur topographique maximale. La SNc devient presque blanche en raison de la perte des neurones mélanisés et les corps d'inclusion envahissent graduellement le néocortex au complet (Braak et al., 2003).



**Figure 3: Diagramme de la propagation des corps et neurites de Lewy selon Braak** (Braak et al., 2003).

Pendant les stades précoces 1 et 2, les corps d'inclusion se situent au niveau du noyau moteur dorsal du nerf vague et la partie inférieure du noyau de raphé. Aux stades 3 et 4, les inclusions se propagent vers la SN et le mésocortex. Aux stades tardifs 5 et 6, les corps d'inclusions se propagent à travers le néocortex.

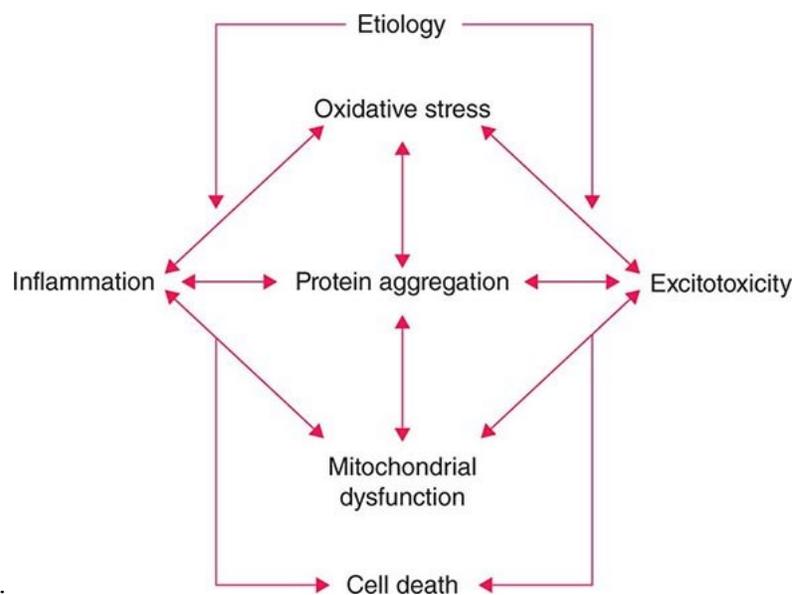
#### 1.2.4.3. Mécanismes impliqués dans la maladie de Parkinson

La MP doit aussi possiblement son apparition à certains facteurs environnementaux, additionnés à une certaine vulnérabilité génétique due à des mutations de certains gènes. De ce fait, plusieurs facteurs contribuent donc à la pathogénèse de la MP et peuvent rendre un individu plus susceptible de développer la maladie.

Des études fondamentales, épidémiologiques et pharmacologiques ont supporté le rôle du stress oxydatif et de cascades inflammatoires dans l'initiation et la progression de la MP (McGeer, 2004; de Lau and Breteler, 2006; Blesa, 2015). La Figure 4 nous montre l'implication de différents facteurs moléculaires et cellulaires tels que l'inflammation, le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial, dans le processus neurodégénératif (McGeer, 2004; Blesa, 2015).

Dans la cascade inflammatoire, des réactions astrogliales ont été décrites suite à des observations *post mortem* de la SNc de patients (Solano, 2008). Une augmentation du nombre de cellules microgliales activées et de la densité des cellules gliales exprimant des cytokines pro-inflammatoires ont été observées dans la MP (Kohutnicka, 1998; Rogers, 2007). Des

analyses *post mortem* ont aussi montré l'implication des cytokines dans la dégénérescence de la voie nigrostriée, à partir desquels une augmentation a été notée au niveau de certaines cytokines telles que « *tumour necrosis factor* » (TNF- $\alpha$ ) et « *interleukine 1-bêta* » (IL-1 $\beta$ ) au niveau de la SNc (Ferrari, 2006; Pieper, 2008). En comparant les concentrations des cytokines dans le sérum chez des individus sains et des patients, un niveau significativement plus élevé est observé chez les patients souffrant de la MP (Brodacki, 2008; Tansey, 2010). Ainsi, l'activation de la voie de signalisation des cytokines promeut la mort neuronale par des mécanismes d'apoptose caspase-dépendant, de toxicité mitochondriale et d'autres mécanismes de programmation de la mort cellulaire (Ryter, 2014; Green, 2015).



**Figure 4: Mécanismes impliqués dans la pathogénèse de la MP** (Longo et al., 2012).

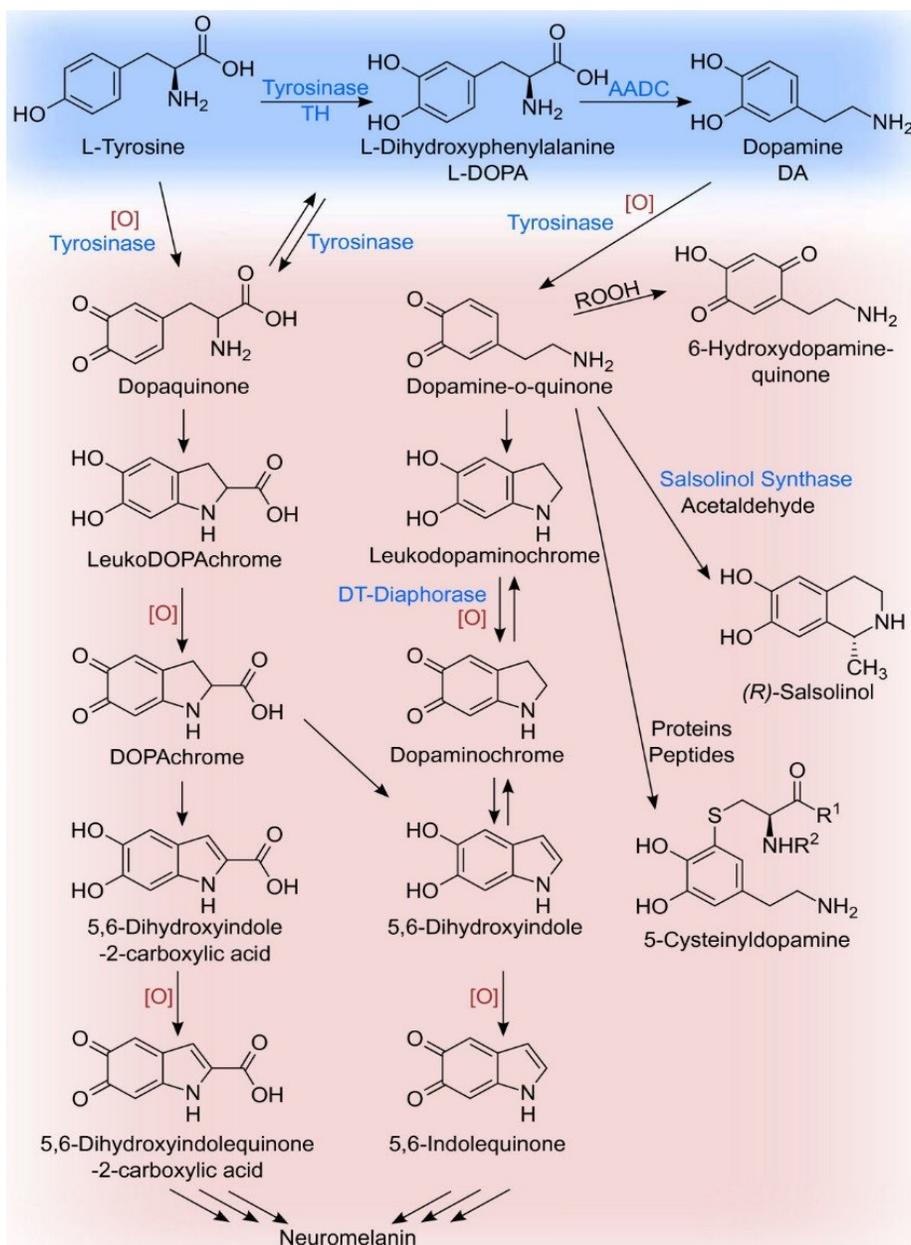
Différents mécanismes sont impliqués dans la MP suite à leur dysfonctionnement. Un dysfonctionnement mitochondrial causé par l'inhibition du complexe I augmente le niveau du stress oxydatif et favorise la mort cellulaire. Une augmentation du stress oxydatif favorise le mauvais repliement et l'agrégation de protéines telles que l' $\alpha$ -synucleine. L'inflammation joue également un rôle dans la cascade menant à la mort cellulaire. Tous ces mécanismes cellulaires contribuent à la dégénérescence des neurones dopaminergiques.

Au niveau cellulaire, plusieurs études ont montré l'implication du stress oxydatif dans l'initiation de la dégénérescence neuronale (Simonian, 1996; Barnham et al., 2004; Yuan, 2007; Blesa, 2015). Le stress oxydatif est impliqué dans plusieurs maladies neurodégénératives telles

que la maladie d'Alzheimer et la MP. Il résulte d'un déséquilibre homéostatique qui mène à la génération d'espèces réactives d'oxygène [ROS] (Barnham et al., 2004). La DA est métabolisée à partir de la tyrosine présente dans le cytoplasme des terminaisons présynaptiques, et est stockée par la suite dans des vésicules synaptiques. Il est à savoir que la DA est une source de stress oxydatif et que malgré qu'elle soit stockée, l'excès restant dans le cytosol s'oxyde spontanément ou via l'action de l'enzyme tyrosinase, qui produit de la DA quinone (Meiser et al., 2013). La Figure 5 montre les différentes phases de l'oxydation de la DA, où la DA quinone est le précurseur de plusieurs molécules telles que la salsolinol, une neurotoxine endogène pouvant endommager la mitochondrie et affecter la fonction des enzymes tyrosine hydroxylase (TH), catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et MAO (Mravec, 2006). La DA quinone modifie également plusieurs protéines liées à la pathologie de la MP telles qu' $\alpha$ -synucléine, ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) et la protéine 7 de la MP (PARK7). Elle favorise également la conversion d' $\alpha$ -synucléine sous la forme de protofibrils cytotoxiques (Conway et al., 2001). Cette forme toxique perméabilise les membranes des vésicules causant une fuite de DA et ainsi une régénération de DA quinone. Pour ce qui est des protéines UCH-L1 et PARK7, des modifications au niveau d'un résidu cystéine important à leur activité sont observées dans la MP (Nishikawa et al., 2003; Qu et al., 2009). Plusieurs études suggèrent que le stress oxydatif est impliqué dans cette modification (Choi et al., 2004; Choi et al., 2006). La neuromélanine est le produit final de l'oxydation de la DA et se retrouve accumulée dans la SNc dans le cerveau humain (Zecca et al., 2003; Zecca et al., 2008; Meiser et al., 2013). La neuromélanine induit de la neuroinflammation, amplifiant ainsi le processus neurodégénératif (Zecca et al., 2008). Tout ce stress généré contribue à la fragilité des neurones dopaminergiques.

Le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire de la mitochondrie contribue également au stress oxydatif (Windle et al., 2006). Dans des conditions normales, il est nécessaire pour les neurones d'effectuer de la respiration aérobie pour former de l'adénosine triphosphate (ATP), résultant en la formation de radicaux superoxyde pendant l'étape de la phosphorylation oxydative (Turrens, 1997). Dans le cas d'apparition de dommages dans le complexe 1 de la chaîne de transport d'électrons, une fuite d'électrons est observée, menant à la génération de ROS (Windle et al., 2006). Dans la MP, cette chaîne de transport est inhibée, produisant un effet cytotoxique pour les neurones dopaminergiques (Betarbet et al., 2002). Une réduction de

l'activité du complexe 1 a également été observée sur des tissus *post mortem* de sujets parkinsoniens (Parker et al., 1989).



**Figure 5: Oxydation des composés phénolés** (Meiser et al., 2013).

Les composés phénolés peuvent être oxydés en quinone. La DOPA-quinone et DA-quinone mènent à la production de neuromélanine suite à une série de cyclisation intramoléculaire et d'oxydation.

#### 1.2.4.4. Facteurs génétiques de la maladie de Parkinson

Bien que la MP soit considérée comme un trouble sporadique, il a été montré durant les deux dernières décennies qu'elle pouvait également avoir des causes génétiques chez certains patients. Dans l'ensemble, 5-10% des cas de MP sont représentés par une forme monogénique avec au moins 13 locus et 9 gènes associés (Lesage, 2009). Le Tableau 1 résume les gènes impliqués dans la MP. L'un des premiers gènes identifiés fut le gène PARK1 codant pour la protéine  $\alpha$ -synucléine, très abondante de manière physiologique dans les neurones. Le locus PARK4 a également été associé avec la protéine  $\alpha$ -synucléine. Dans le cas d'une mutation d' $\alpha$ -synucléine, le risque de développer la MP a été associé à une mutation dominante du gène codant pour la protéine, donnant un phénotype de parkinsonisme accompagné de démence. Les mutations d' $\alpha$ -synucléine mènent à un parkinsonisme sévère, avec un développement plus rapide et précoce comparativement à la forme sporadique (Cookson, 2005). Cela montre qu'une mutation au niveau du gène est suffisante pour provoquer le phénotype parkinsonien. Il a été observé que certains agrégats de l' $\alpha$ -synucléine affecteraient le métabolisme des cellules. Les fonctions des systèmes de dégradation tels que l'autophagie lysosomale et ubiquitine-protéasome, sont réduites lorsqu'une accumulation d' $\alpha$ -synucléine est observée (Lim and Zhang, 2013). Ces agrégats contribuent également à la formation de corps de Lewy en induisant du stress oxydatif par un dysfonctionnement mitochondrial et des cascades pro-inflammatoires (Hald and Lotharius, 2005; Cruz et al., 2007; Lucas et al., 2010).

**Tableau 1: Gènes liés à la transmission autosomale de la maladie de Parkinson (Bras et al., 2008)**

PARK	Gene	Inheritance	Phenotype	Pathology
1	$\alpha$ -Synuclein	Dominant	Complex mix of Parkinsonism and dementia	Lewy bodies
2	Parkin	Recessive	Juvenile onset Parkinsonism	Nigral cell death, some with Lewy body pathology
6	PINK1	Recessive	Juvenile onset Parkinsonism	One reported case with Lewy bodies
7	DJ1	Recessive	Juvenile onset Parkinsonism	No reported pathology
8	LRRK2	Dominant	Typical Parkinson's disease	Mixed pathology: Lewy bodies tangles and TDP43
9	ATP13A2	Recessive	Juvenile onset Parkinsonism	No reported pathology
14	PLA2G6	Recessive	Juvenile onset Parkinsonism dystonia	Lewy bodies
15	FBXO7	Recessive	Juvenile onset Parkinsonism	No reported pathology
	GBA	Dominant	Typical Parkinson's disease	Lewy bodies
	PANK2	Recessive	Juvenile onset Parkinsonism dystonia	Lewy bodies in NBIA-1 cases
	Tau	Dominant	Frontal temporal dementia with Parkinsonism	Tangles

Concernant le locus PARK2, plus de 120 mutations associées à la MP sont observées au niveau du gène Parkin. Ce gène exprime la protéine parkin qui est une E3 ubiquitine ligase de la famille des RBR (RING-in-Between-RING). La protéine transfère une ubiquitine d'une enzyme E2 au substrat via un intermédiaire sous forme de thioester (Shimura et al., 2000). Plusieurs études ont montré que parkin avait un effet neuroprotecteur contre une variété de facteurs biologiques tels que le stress oxydatif et les agents pro-apoptotiques (Jiang, 2004; Palacino, 2004). Dans une faible proportion de cas familiaux de la MP, parkin présente une mutation de type perte de fonction (Abou-Sleiman et al., 2006; Dawson and Dawson, 2010). En effet, les cas associés à une mutation de parkin, sont déficients en activité enzymatique de l'E3 ubiquitine ligase, suggérant qu'une déficience en ubiquitination par parkin favoriserait le parkinsonisme (Lim et al., 2005). Il a également été observé qu'une mutation de parkin induit un dysfonctionnement mitochondrial important (Abou-Sleiman et al., 2006). Dans son état normal, les mitochondries marquées par parkin sont dégradées par autophagie, en séquestrant et envoyant les mitochondries endommagées aux lysosomes pour élimination (Narendra et al., 2008). Ainsi, parkin joue un rôle important dans le contrôle de qualité mitochondrial, en favorisant l'ubiquitination des mitochondries dysfonctionnelles (Lee et al., 2010). De plus, cela réduit la production des dérivés réactifs oxygénés causée par les mitochondries dysfonctionnelles, protégeant ainsi les neurones.

Au niveau du locus PARK6, plus d'une quarantaine de mutations ont été observées dans le gène exprimant *PTEN-induced putative kinase 1* (PINK1). Cette protéine est une kinase possédant un N-terminal de type *mitochondrial translocation signal* [MTS] (Zhou et al., 2008). Dans son état normal, elle est impliquée dans le contrôle de qualité mitochondrial en identifiant les mitochondries endommagées qui doivent être dirigées vers les mécanismes de dégradation. Une mitochondrie saine importe PINK1 dans sa membrane externe où son domaine MTS est clivé par la protéase *Presenilins-associated rhomboid-like* (PARL) et est dégradée par la suite. Cependant, dans le cas d'une mitochondrie endommagée qui perd sa fonction d'import, PINK1 lie la membrane externe et s'accumule car la mitochondrie n'est pas capable de la cliver (Narendra et al., 2008; Matsuda et al., 2010). Une mutation au niveau de PINK1 est la deuxième cause fréquente dans la MP autosomale récessive (Tableau 1). Dans le cas d'une mutation de PINK1, les mitochondries endommagées ne sont pas dégradées et par conséquent, une accumulation de ROS est observée menant à une mort cellulaire (Piccoli et al., 2008).

Pour le locus PARK8, une quarantaine de mutations sont observées au niveau de la protéine *leucine-rich-repeat kinase 2* (LRRK2). Les mutations dans LRRK2 sont les plus fréquemment rencontrées dans la MP (Gilks et al., 2005). Le phénotype associé à cette mutation ressemble à la forme idiopathique de la maladie (Aasly et al., 2005). Côté mécanistique, LRRK2 non-mutée interagit avec la protéine Rab7L1, qui favorise la dégradation des vésicules dérivées de l'appareil de Golgi et des endosomes précoces via autophagie lysosomale (MacLeod et al., 2013). Elle participe également au trafic vésiculaire à travers des interactions avec la chaîne légère de la clathrine sur les endosomes, qui régule l'activité de Rac1 (Schreij et al., 2014). Elle contribue à la dégradation des agrégats d' $\alpha$ -synucléine via une autophagie favorisée par des chaperonnes (Cuervo et al., 2004). Ainsi, dans le cas de la MP, une mutation de LRRK2 causerait un dysfonctionnement du trafic vésiculaire et une accumulation des agrégats d' $\alpha$ -synucléine.

Au niveau du locus PARK9, environ 5 mutations ont été observées au niveau du gène ATP13A2. Ces mutations autosomales récessives sont associées au syndrome Kufor-Rakeb accompagné de démence (Ramirez et al., 2006). Elles mènent à une perte de fonction du gène ATP13A2 exprimé dans les ATPases de type P, qui transportent des ions contre le gradient de potentiel électrochimique de la membrane (Ramirez et al., 2006). Certaines études ont suggéré qu'ATP13A2 est impliqué dans le transport lysosomal des céramides, en maintenant un pH optimal au niveau du lysosome (Lee et al., 2004). Cependant, son rôle n'est toujours pas élucidé.

Il existe également des mutations qui n'ont pas encore été associées à un locus, telles que les mutations au niveau de l'enzyme glucocérébrosidase (GBA). Cette enzyme clive le pont  $\beta$ -glycosidique du glucocérébroside et se trouve principalement au niveau du lysosome et des organelles responsables de la dégradation dans la voie de l'autophagie (Scarlati et al., 2004; Hruska et al., 2008). Une mutation homozygote de GBA cause la maladie de Gaucher, où les glucocérébroside et les glycolipides s'accumulent et ne se sont pas dégradés en raison de l'absence de l'enzyme (Tsuji et al., 1987; Grabowski, 1993). Dans le cas de la MP, la mutation de GBA est de type perte de fonction et est hétérozygote (Murphy and Halliday, 2014), présentant un haut facteur de risque, avec 4% à 7% des patients exprimant cette mutation (Sidransky et al., 2009). Des études ont montré que la pathogénicité de GBA est probablement liée à l' $\alpha$ -synucléine (Goker-Alpan et al., 2010). Les glucosylcéramides favorisent la formation d'oligomères d' $\alpha$ -synucléine, qui représentent la forme toxique (Manning-Boğ et al., 2009). De

plus, l' $\alpha$ -synucléine est dégradée principalement par autophagie. Une mutation de GBA interfère avec le processus d'autophagie et par conséquent, les fibrilles d' $\alpha$ -synucléine s'accumulent (Shen et al., 2014; Du et al., 2015).

#### **1.2.4.5. Facteurs environnementaux**

Outre les facteurs mentionnés plus haut, plusieurs facteurs environnementaux contribuant au développement de la MP ont été identifiés. L'exposition à des métaux lourds, des pesticides tels que la roténone ou le paraquat, ou à des neurotoxines tel que le MPTP peut induire un phénotype parkinsonien (Tableau 2).

La découverte de la toxine MPTP dans l'induction du parkinsonisme a permis des avancées considérables dans la compréhension des mécanismes de la MP. Cette neurotoxine cause la destruction des neurones dopaminergiques de la SNc, avec pour conséquence l'apparition de symptômes parkinsoniens permanents (Langston et al., 1999). En effet, le métabolite toxique du MPTP, le 1-méthyl-4-phényl pyridinium (MPP<sup>+</sup>), est capté par les neurones dopaminergiques via le transporteur de dopamine (DAT), où il s'accumule (Gainetdinov et al., 1997). Le principal mécanisme d'action du MPTP est l'inhibition du transport d'électrons dans la mitochondrie (Mizuno et al., 1987). Cela mène à une détérioration de l'homéostasie de calcium et une augmentation de la production des ROS (Kass et al., 1988). Des études histologiques chez le primate ont montré des lésions au niveau des neurones dopaminergiques de la SNc accompagnées d'une neurodégénération dans le locus cœruleus et l'aire ventrale tegmentale [ATV] (Mitchell et al., 1985; Forno, 1986). L'activité neurotoxique du MPTP mène à une variété de changements neurochimiques, tels qu'une réduction de l'activité de la TH, une déplétion de la DA striatale et extra-striatale, ainsi qu'une baisse de la densité des récepteurs dopaminergiques (Ueki et al., 1989; Russ et al., 1991). L'exposition des humains et des primates non-humains au MPTP induit un syndrome parkinsonien chronique caractérisé par de la rigidité, de l'akinésie et du tremblement (Davis et al., 1979).

Comme mentionné plus haut, certains pesticides et herbicides peuvent également causer des symptômes parkinsoniens suite à une exposition à long terme. L'effet de certains de ces pesticides a été étudié suite à un recensement qui a montré que les fermiers développaient plus fréquemment des symptômes parkinsoniens (Rajput, 1986; Morano, 1994; Petrovitch H et al., 2002). Deux pesticides ont prouvé leur implication dans le développement ou l'apparition de la

MP et ont été utilisés pour créer des modèles animaux : le paraquat et la roténone (Tableau 2). Le paraquat produit des modifications cellulaires associées à la MP, incluant une augmentation de la production de ROS, d'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine et des lésions au niveau de la SNc (Dinis-Oliveira et al., 2006; Kuter et al., 2010). Il reste néanmoins l'un des herbicides les plus utilisés à travers le monde, contribuant peut-être à la prévalence de la MP chez les humains (Baltazar et al., 2013). La roténone, un inhibiteur du complexe mitochondrial 1, a un mécanisme d'action similaire à celui du MPTP et cause des dommages spécifiques aux neurones dopaminergiques dans la SN. En effet, la roténone a prouvé sa toxicité dans les neurones exprimant la tyrosine hydroxylase, mais son mécanisme demeure toujours imprécis (Betarbet et al., 2000; Ren and Feng, 2007). Elle inhibe directement le complexe 1 dans la mitochondrie et, par conséquent, interfère avec l'activité de la chaîne respiratoire (Sherer et al., 2007). Des études animales ont montré qu'une exposition à la roténone, ne serait-ce que pour une courte durée, cause des changements pathologiques et fonctionnels au niveau du système nerveux, similaire à ceux observés chez des patients atteints de MP (Abbott et al., 2001; Drolet et al., 2009).

D'autres facteurs environnementaux tels que les infections virales et les blessures à la tête, contribueraient possiblement au développement de la MP [Tableau 2] (Ogata et al., 1997). En revanche, des facteurs pourraient avoir des effets protecteurs sur l'apparition de la MP, tels que la consommation de caféine et de nicotine (Maggio et al., 1998; Hernán et al., 2002).

**Tableau 2: Facteurs environnementaux pouvant favoriser l'apparition de la maladie de Parkinson**

<b>Facteurs environnementaux</b>	<b>Exemples</b>
Pesticides	Roténone, paraquat, dithiocarbamates, etc. (McGrew et al., 2000; Dinis-Oliveira et al., 2006; Drolet et al., 2009)
Neurotoxines	6-hydroxydopamine (6-OHDA), MPTP (Schober, 2004; Masilamoni and Smith, 2017)
Infections virales	Virus d'encéphalite japonaise, diphtérie, etc. (Ogata et al., 1997; Wharram et al., 2005)
Trauma	Blessures à la tête (Goldman et al., 2006)

### 1.2.5. Traitements

Il n'existe aucun traitement pour guérir ou ralentir la progression de la MP. Toutefois, des médicaments ou des interventions chirurgicales sont disponibles pour atténuer les symptômes moteurs (Walter, 2004; Fox et al., 2011; Connolly and Lang, 2014). Le but principal de ces traitements est d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la MP et de leur permettre d'atteindre un niveau fonctionnel acceptable. Ainsi, la majorité des thérapies offertes sont spécifiques aux symptômes des phases avancées de la maladie qui engendrent des restrictions fonctionnelles.

#### 1.2.5.1. Thérapies pharmacologiques

Plusieurs catégories de traitements pharmacologiques sont disponibles pour réduire les symptômes moteurs de la MP (Tableau 3). Cependant, leur efficacité varie en fonction du stade de la maladie et des symptômes observés chez les patients. De nos jours, parmi les médicaments disponibles et utilisés pour le traitement de la maladie, il existe des agonistes dopaminergiques, des inhibiteurs de la MAO-B, des anticholinergiques, des inhibiteurs de COMT, l'amantadine et la L-DOPA (Graul and Castaner, 1999).

**Tableau 3: Traitements pharmacologiques de la MP (Graul and Castaner, 1999).**

	Manufacturer	Year of introduction
<b>Dopamine precursors</b>		
Levodopa	Roche	1969
Levodopa/carbidopa <sup>1</sup>	DuPont Pharm.	1972
Levodopa/benserazide <sup>1</sup>	Roche	1973
Droxidopa	Sumitomo	1989
<b>MAO-B inhibitors</b>		
Selegiline HCl	Orion; Asta Medica	1981
Zydis <sup>2</sup> selegiline HCl	Elan Pharma	1998
<b>COMT inhibitors</b>		
Tolcapone	Roche	1997 (withdrawn)
Entacapone	Orion	1998
<b>Dopamine agonists</b>		
Amantadine HCl	Novartis	1964
Apomorphine HCl	Britannia	—
Bromocriptine mesilate	Novartis	1975
Pergolide mesilate	Lilly	1989
Cabergoline	Pharmacia & Upjohn	1993
Pramipexole HCl	Boehringer Ingelheim	1997
Ropinirole HCl	SmithKline Beecham	1997
<b>Anticholinergics<sup>3</sup></b>		
Procyclidine HCl	Glaxo Wellcome	1951
Benzotropine mesylate	Merck & Co.	1954
Biperiden HCl	Knoll	1954
Orphenadrine HCl	3M Pharm.; Yamanouchi	1955

<sup>1</sup>Peripheral decarboxylase inhibitor. <sup>2</sup>Instantly dissolving technology from R.P. Scherer. <sup>3</sup>Used to relieve mild tremor but do not improve akinesia.

Les agonistes dopaminergiques agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques, affectant uniquement la transmission dopaminergique sans agir sur le taux de DA (Deleu et al., 2002). Il existe deux familles de récepteurs dopaminergiques : la première est composée des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>5</sub>, tandis que la deuxième est composée des récepteurs D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub>. La première famille a une fonction excitatrice, qui favorise la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) alors que la deuxième famille a plutôt une fonction inhibitrice (Kebabian, 1971; Stoof and Kebabian, 1981; Congar et al., 2002). Ainsi, les agonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement de la MP, agissent sur les récepteurs de la deuxième famille principalement D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> pour rétablir la transmission dopaminergique et améliorer les manifestations cardinales de la maladie (Nomoto et al., 1985; Joyce and Millan, 2007). Cependant, leur utilisation a pour conséquence l'apparition d'effets secondaires qui peuvent devenir handicapants pour les patients. Parmi ces effets secondaires, on peut citer les hallucinations, l'hypotension orthostatique et le jeu compulsif (Boraud et al., 2001; Driver-Dunckley et al., 2003; Wood, 2010). L'utilisation des agonistes dopaminergiques est possiblement plus avantageuse que l'utilisation de la L-DOPA dans les phases précoces de la maladie (Parkinson Study Group, 2000), mais son efficacité est limitée dans le temps (Bonuccelli and Pavese, 2006). Les agonistes dopaminergiques atténuent les symptômes qui affectent la fonction motrice tels que la bradykinésie, mais ne contrôlent pas aussi efficacement les tremblements comme le fait L-DOPA (Rascol et al., 1998). Ils ne nécessitent pas de transporteurs pour l'absorption intestinale ou pour traverser la barrière hémato-encéphalique et ils n'ont pas besoin d'être stockés, biotransformés ou libérés par les neurones, puisqu'ils agissent directement sur les récepteurs (Vallone et al., 2000). Ils ne sont pas aussi oxydables, et donc ne génèrent pas de stress oxydatif qui empirerait la dégénérescence neuronale (Lange et al., 1994).

Ensuite, il y a les inhibiteurs de la MAO-B, la rasagiline et la selegiline. La MAO est une enzyme qui existe en deux isomères : MAO-A et MAO-B qui jouent un rôle dans le catabolisme de la DA. Les inhibiteurs de la MAO-B augmentent le taux de DA en inhibant sa dégradation. Au niveau des ganglions de la base chez l'humain, l'isomère MAO-B est plus abondant que MAO-A, présentant jusqu'à 80% de l'activité totale de MAO (Youdim et al., 2001). Très peu de MAO sont présents dans les neurones dopaminergiques de la SNc. Cependant, avec l'âge, une augmentation de MAO-B est observée (Riederer et al., 1989).

L'inhibition de MAO-B active la voie des *mitogen-activated protein* (MAP) kinases (Bar-Am et al., 2004), ainsi que des protéines cytoprotectrices de la mitochondrie (BCL2, BCL-X, BCL-W). D'un autre côté, elle diminue l'expression des protéines pro-apoptotiques (BAD, BAX). Cela confère un potentiel rôle neuroprotecteur aux inhibiteurs de MAO-B (Mandel et al., 2005). Dans la MP, les inhibiteurs de MAO-B sont utilisés en monothérapie ou comme adjuvants à la L-DOPA pour potentialiser l'effet de L-DOPA et réduire les périodes sans réponse au traitement [off-period] (Rascol et al., 2005).

Les anticholinergiques ont aussi été longtemps utilisés dans le traitement de la MP avant l'apparition de la L-DOPA. Ils exerceraient leur action en agissant sur les récepteurs muscariniques au niveau du striatum pour rétablir un équilibre entre la DA et l'acétylcholine. Peu utilisés aujourd'hui, ils sont prescrits pour les personnes ayant des tremblements sévères, toutefois ils engendrent des effets secondaires importants chez les patients âgés (Brocks, 1999).

Les inhibiteurs de la COMT sont une autre catégorie d'agents anti-parkinsoniens. La COMT participe au catabolisme de la L-DOPA, en la transformant en 3-*O*-methyl-DOPA (3-OMD), qui n'a aucun effet thérapeutique (Huotari et al., 2002; Zhu, 2002). Dans le cas de la MP, lors de l'administration de L-DOPA, l'enzyme COMT réduit l'efficacité de la L-DOPA en la métabolisant en périphérie. Les inhibiteurs de la COMT sont principalement utilisés en combinaison avec la L-DOPA pour diminuer l'élimination de la L-DOPA, réduire la formation de 3-OMD, réduire la fréquence d'administration et la dose de la L-DOPA en augmentant sa biodisponibilité (Axelrod, 1957; Kaakkola, 2000). En combinaison avec la L-DOPA, les inhibiteurs de la COMT entacapone et tolcapone ont conduit à une amélioration des fluctuations motrices (Merello et al., 1994; Davis et al., 1995). Cependant, l'administration d'inhibiteurs de la COMT peut également affecter le métabolisme des catécholamines (Illi et al., 1994), ou affecter la fonction hépatique en induisant des dommages hépatocellulaires (Assal et al., 1998; Olanow, 2000; Borges, 2005).

L'amantadine, initialement utilisé comme agent antiviral contre le virus de l'influenza, a montré des effets anti-parkinsoniens et anti-dyskinétiques chez les patients souffrant de la MP (Schwab et al., 1969; Davis et al., 1979). L'amantadine agit comme un antagoniste non-compétitif des récepteurs glutamatergiques de type *N*-méthyl-D-aspartate [NMDA] (Transm, 1994; Blanpied et al., 2005). Elle agit également comme un anticholinergique et un agoniste du récepteur sigma, suggérant ainsi une implication dans le système dopaminergique (Nastuk et al.,

1976; Gelenberg et al., 1989; Transm, 1994; Peeters et al., 2004). De plus, l'amantadine permet une augmentation de la synthèse et de la libération de DA et réduit sa recapture au niveau présynaptique (Scatton et al., 1970; Heikkila and Cohen, 1972). Ainsi, l'amantadine est impliquée directement et indirectement dans les voies de transmissions glutamatergiques et dopaminergiques (Farnebo et al., 1971; Kornhuber et al., 1991; Kornhuber et al., 1995). Selon l'International Parkinson and Movement Disorder Society, l'amantadine, en monothérapie ou en combinaison, est efficace pour réduire les symptômes parkinsoniens (Fox et al., 2011). Elle est également utilisée pour réduire les dyskinésies (Sawada et al., 2010; Ory-Magne et al., 2014).

La L-DOPA, est le principal traitement de la MP et représente le médicament le plus efficace pour améliorer les symptômes moteurs de cette maladie (Connolly and Lang, 2014). C'est le précurseur immédiat de la DA qui présente la forme active du traitement. La réponse à la L-DOPA dans les stades précoces de la maladie est très bénéfique. Plus la maladie progresse, plus les patients deviennent sensibles aux fluctuations rapides des niveaux plasmatiques de L-DOPA (Marsden and Parkes, 1977; Tomlinson, 2010). Cette variabilité peut être expliquée par la combinaison d'une absorption intestinale limitée et la courte demi-vie de la molécule (Shindo et al., 1973; Huot, 2013). Pour prévenir la conversion en DA en périphérie, ainsi qu'éviter les effets secondaires liés à la DA, des inhibiteurs de l'enzyme DOPA décarboxylase (carbidopa ou la benserazide) sont co-administrés avec la L-DOPA. Ces inhibiteurs ont réduit de façon significative les doses nécessaires pour le traitement ainsi que la fréquence des effets secondaires (Birkmayer et al., 1983). La fenêtre thérapeutique de la L-DOPA semble devenir plus étroite, plus particulièrement aux stades tardifs de la maladie, où les patients vivent une variation rapide entre l'hypo- et l'hyperkinésie (Contin, 2010; Antonini, 2016). Ces variations induisent des problèmes moteurs et non moteurs au fil du temps qui deviennent invalidants. Une étude rapporte que sur 5 ans, jusqu'à 45% des patients traités à la L-DOPA développent des dyskinésies contre 20% des patients traités par des agonistes dopaminergiques, menant à la conclusion qu'une administration à long terme engendre des dyskinésies (Rascol et al., 2000). Ces symptômes se manifestent principalement par de la chorée et de la dystonie au moment du niveau maximal de la L-DOPA dans le plasma, et sont difficiles à traiter suite à leur développement (Fahn, 2000). Le développement des dyskinésies induites par la L-DOPA est associé à une série de changements dans les gènes et les protéines impliqués dans les récepteurs

dopaminergiques ainsi que dans les transmetteurs non dopaminergiques (Jenner, 2008; Darmopil et al., 2009).

Vu qu'elle traverse la barrière hémato-encéphalique, la L-DOPA augmente la concentration cérébrale de DA disponible et exerce de cette façon son effet thérapeutique (Wade and Katzman, 1975). Cependant, des récepteurs dopaminergiques sont présents au niveau de la périphérie, et leur stimulation induit des effets indésirables tels que la nausée ou des complications gastro-intestinales (Muentner and Tyce, 1971).

#### **1.2.5.2. Thérapies chirurgicales**

Il existe une multitude d'options chirurgicales pour le traitement de la MP, selon le symptôme visé et le profil des patients. La chirurgie pourra être sous forme de stimulations cérébrales profondes, plus connue sous le nom de *deep brain stimulation* (DBS) ou sous forme de lésion induite à une région spécifique (thalamus, globus pallidus [GP], noyau sous-thalamique [STN]) (Burchiel, 1999; Hua S.E., 2003; Koller W.C., 2003; Volkmann and Sturm, 2003). Le succès des interventions chirurgicales dépend de plusieurs facteurs tels que le profil des patients, le choix de la cible anatomique et de la méthode de traitement (lésion ou stimulation). Malgré les avancées importantes survenues ces dernières années dans les procédures de traitement chirurgical de la MP, relativement peu de patients peuvent en bénéficier en raison de critères stricts dans la sélection des candidats (Baltuch and Stern, 2005). Cela dit, les traitements pharmacologiques restent l'option standard pour traiter la MP.

### **1.3. Les ganglions de la base**

Les ganglions de la base sont un groupe de structures sous-corticales formé d'un ensemble de noyaux reliés et qui sont connectés à plusieurs régions du cerveau, leur offrant les stimuli nécessaires pour fonctionner. Ces stimuli affectent diverses fonctions telles que le contrôle de mouvement, l'apprentissage et la mémoire. Plusieurs maladies neurologiques sont en lien avec un fonctionnement anormal des ganglions de la base, tels que la maladie de Huntington, le syndrome de Gilles de la Tourette et la MP.

#### **1.3.1. Organisation anatomique et fonctionnelle**

Les ganglions de la base sont composés du noyau caudé, du putamen, du noyau accumbens, du STN, du GP (comprenant des parties interne [GPi] et externe [GPe]) et de la SN

(Figure 6). En interagissant avec le thalamus et le cortex cérébral, les ganglions de la base forment un vaste réseau appelé boucle « cortico – striato – thalamo – corticale » (Bezard et al., 2001). Toutes ces régions sont interconnectées dans le but de traiter l'information venant des différentes régions corticales.

#### **1.3.1.1. Striatum**

Le striatum est la principale entrée des signaux dans les ganglions de la base, recevant de nombreuses connexions afférentes du cortex cérébral, de la SN, du thalamus et aussi des projections glutamatergiques provenant du cortex cérébral (Bolam et al., 2006). Sa région ventrale joue un rôle dans la médiation des comportements motivationnels (Kelley et al., 2005), alors que la région dorsale est impliquée dans les fonctions motrices et exécutives (Balleine et al., 2007). Le striatum est formé du noyau caudé et du putamen (Figure 6) qui sont des noyaux de la matière grise intégrés dans les ventricules latéraux en forme de « C » (Heimer, 1983). Le noyau caudé joue un rôle dans l'intégration de l'information spatiale et contribue à la précision des mouvements dirigés (Postle and D'Esposito, 1999; Villablanca, 2010) alors que le putamen joue un rôle dans la coordination des mouvements en déterminant la direction des mouvements musculaires (Crutcher and DeLong, 1984). Ensemble, leur principale fonction est de recevoir les afférences provenant des régions corticales.

Il a été montré que le noyau caudé impliquait différents aspects de la cognition tels que la planification d'une action (Owen et al., 1996). En revanche, le putamen permet la sélection et l'initiation du mouvement en intégrant les informations provenant des cortex sensorimoteur et prémoteur (Miyachi et al., 1997; Lehericy et al., 2005; Monchi et al., 2006). Tous les signaux se projetant depuis le striatum sont de type acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA)-ergiques (Groenewegen et al., 2009; Brotchie and Obeso, 2010). Les connexions afférentes cortico-striatales montrent que toutes les régions du néocortex projettent vers le striatum de manière précise. Par exemple, les projections du cortex sensorimoteur, se projettent vers le striatum de façon bilatérale. Le cortex précentral projette majoritairement au putamen. En revanche, le cortex préfrontal projette principalement ses fibres vers le noyau caudé (Evered and O'Connor, 1984). En ce qui concerne les connexions afférentes nigrostriées, la SNc envoie des projections dopaminergiques vers le striatum (Evered and O'Connor, 1984). Il y a également des afférences

thalamostriatales qui envoient des projections glutamatergiques à partir du complexe centromédian-parafasciculaire du thalamus (Evered and O'Connor, 1984).

### **1.3.1.2. Noyau sous-thalamique**

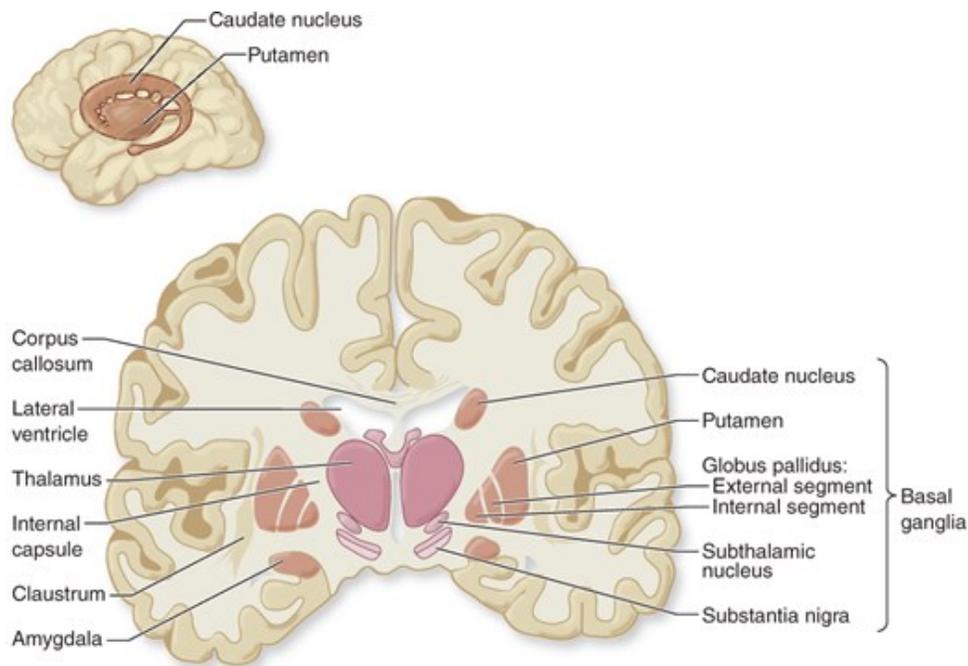
Au-dessous du thalamus se trouve le STN situé au-dessus de la SN, cette dernière se situant dans le mésencéphale (Heimer, 1983; Bolam et al., 2000). Le STN est considéré comme l'un des principaux régulateurs de la fonction motrice en lien avec les ganglions de la base. Il a également une fonction régulatrice dans le traitement des informations associatives et limbiques vers les régions corticales et sous-corticales (Temel et al., 2005). Le STN reçoit des signaux excitateurs de type glutamatergique de plusieurs régions du lobe frontal. Il reçoit également des projections inhibitrices de type GABAergique à partir du GPe (Obeso et al., 2000). Par ailleurs, il envoie des signaux excitateurs glutamatergiques à différentes régions des ganglions de la base: GPe, GPi et SNr (Obeso et al., 2000).

### **1.3.1.3. Globus pallidus**

Le GP, avec ses segments interne et externe, forme avec le putamen le « noyau lentiforme » au niveau antérieur du thalamus, séparé par le bras postérieur de la capsule interne. Ce noyau lentiforme est couvert latéralement par la capsule externe, l'insula et le claustrum (Meyer, 1971). Le GPi est considéré comme l'origine des projections vers le thalamus (Figure 6). D'un côté, le GPi reçoit des signaux excitateurs glutamatergiques du STN (Edwards et al., 2016). De l'autre côté, il reçoit des projections GABAergiques inhibitrices du striatum et du GPe (Edwards et al., 2016). Par ailleurs, le GPi projette des signaux inhibiteurs au niveau des noyaux thalamiques et qui projettent à leur tour vers le lobe frontal et principalement les aires motrices. Il envoie également des signaux inhibiteurs vers le noyau pédonculopontin, le noyau intralaminaire du thalamus et le colliculus supérieur (Edwards et al., 2016). Quant au GPe, il reçoit des projections inhibitrices à partir du striatum contenant du GABA et de l'enképhaline (Obeso et al., 2000; Edwards et al., 2016). Il reçoit également des signaux excitateurs du STN. Le GPe envoie des projections inhibitrices de type GABAergique principalement vers le STN, ainsi que vers le striatum, le GPi et la SNr (Obeso et al., 2000). Il a été suggéré que son rôle était de limiter l'effet des projections striatales et sous-thalamiques vers le GPi et la SNr. Il permet également de contrôler l'activité sortante de ces deux structures.

#### 1.3.1.4. Substance noire

La SN est composée d'une région pigmentée appelée SNc et d'une non-pigmentée appelée SNr. La SNc est formée de neurones dopaminergiques qui jouent un rôle indirect dans le contrôle des mouvements en modulant la transmission glutamatergique arrivant au striatum (Bear and Connors, 2016). Elle projette des signaux dopaminergiques vers le striatum. Pour ce qui est de la SNr, elle joue un rôle dans le traitement final des signaux des ganglions de la base qui seront envoyés au thalamus et au colliculus supérieur (Bear and Connors, 2016). Comme le GPi, la SNr reçoit des signaux excitateurs du STN et des signaux inhibiteurs du striatum et du GPe. Elle projette des signaux inhibiteurs vers le STN, le noyau pédonculopontin, le noyau intralaminaire du thalamus et le colliculus supérieur (Obeso et al., 2000; Edwards et al., 2016).



Source: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP: Adams and Victor's Principles of Neurology, Sixth Edition; www.accessmedicine.com  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Figure 6: Structure des ganglions de la base** (Colder, 2015).

Les ganglions de la base sont composés du noyau caudé, du putamen, du GP, du STN et de la SN. Ils sont connectés au thalamus et, indirectement, au cortex, pour réguler l'activité motrice.

#### 1.3.2. Les circuits des ganglions de la base

Les principaux signaux entrant dans les ganglions de la base proviennent de la voie dopaminergique nigrostriée, des voies glutamatergiques corticostriatale et thalamostriatale, des

tractus glutamatergique et cholinergique du noyau pédonculopontin, des signaux sérotoninergiques des noyaux du raphé, et d'une innervation noradrénergique du locus cœruleus. Les signaux sortants sont principalement GABAergiques et se projettent du GPi et de la SNr vers le thalamus (Obeso, 2008). La Figure 7 montre l'illustration classique de l'organisation des ganglions de la base dans un état sain, parkinsonien et dyskinétique. Dans le circuit des ganglions de la base, il existe 2 voies contrôlant les mouvements : la voie directe et la voie indirecte. Alors que la voie directe joue un rôle dans l'initiation et l'exécution des mouvements volontaires, la voie indirecte aide à prévenir les contractions musculaires indésirables à interférer avec les mouvements volontaires et involontaires. Les deux voies convergent pour réguler l'activité des neurones thalamocorticaux (Obeso, 2008).

La voie directe des ganglions de la base débute à partir des aires du cortex qui envoient des signaux excitateurs aux neurones épineux moyens du striatum qui transmettent des signaux GABAergiques directement vers les régions de sortie des ganglions de la base, soient la SNr et le GPi (Bolam et al., 2006; Brotchie and Obeso, 2010). Ainsi, dans la voie directe (Figure 7A), l'activation du récepteur D<sub>1</sub> stimule les signaux inhibiteurs sortant du striatum, menant à l'inhibition des neurones GABAergiques au niveau du GPi et de la SNr. Par conséquent, moins de signaux inhibiteurs peuvent se rendre au thalamus (phénomène de désinhibition). Le thalamus envoie un signal excitateur glutamatergique au cortex moteur, ce qui favorise le mouvement. Dans la voie indirecte (Figure 7A), l'activation du récepteur D<sub>2</sub> provoque l'inhibition du GPe par des signaux inhibiteurs sortant du striatum. Ainsi, le GPe inhibe moins le STN, ce qui permet au STN d'envoyer des signaux excitateurs au GPi et à la SNr. La stimulation excitatrice au niveau du GPi et de la SNr, mène à plus d'inhibition du thalamus et moins d'excitation au niveau du cortex, ce qui empêche le mouvement.

Par contre, dans le cas de la MP (Figure 7B), la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc mène à une augmentation des signaux inhibiteurs envoyés du GPe au STN, et par conséquent une inhibition excessive du thalamus est observée, causant une réduction de l'activité du cortex moteur (Obeso et al., 2000). Dans le cas des dyskinésies (Figure 7C), via la voie indirecte, il a été suggéré que la thérapie dopaminergique pourrait inhiber les projections inhibitrices vers le GPe en projetant des signaux GABAergiques à partir du putamen, ce qui induit par conséquent à la désinhibition du GPe. Le GPe mène par la suite à l'inhibition du STN, ce qui réduit l'activation du GPi et de la SNr. Cette inhibition induit à son tour une

augmentation de l'activité thalamocorticale, conduisant à une augmentation de la stimulation du cortex moteur (Obeso et al., 2000). Dans la voie directe, le récepteur D<sub>1</sub> devient hyperactif, causant une hypoactivation du GPi et de la SNr. Cela engendre moins d'inhibition au niveau du thalamus et par conséquent une augmentation de l'excitation corticale (Obeso et al., 2000).

La majorité des signaux entrant dans les ganglions de la base ciblent le striatum et sont excitateurs de type glutamatergique (Tepper et al., 2007). Les récepteurs dopaminergiques sont distribués à travers le striatum. Le récepteur dopaminergique D<sub>2</sub> est situé principalement au niveau des neurones épineux moyens qui sont impliqués dans la voie indirecte, tandis que le récepteur D<sub>1</sub> est impliqué dans la voie directe (Surmeier et al., 1996). Le récepteur D<sub>3</sub> est impliqué dans la voie directe, mais est localisé plus densément au niveau ventral du striatum (Le Moine and Bloch, 1996).

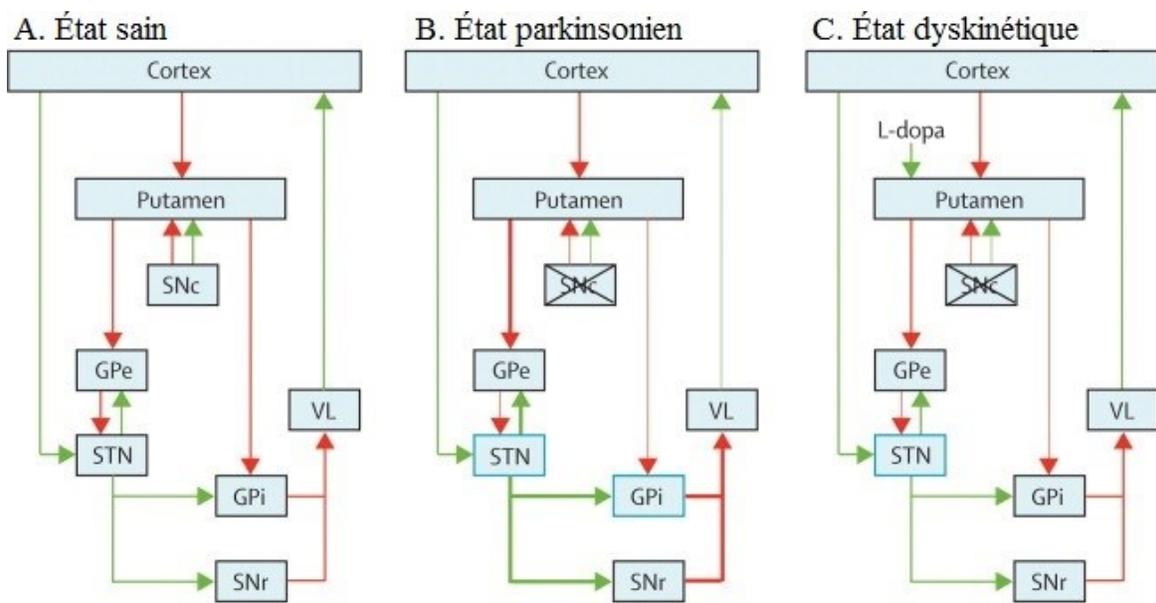


Figure modifiée

**Figure 7: Modèle classique de l'organisation des ganglions de la base dans un état sain (A), parkinsonien (B) et dyskinétique (C).**

Les connections excitatrices sont en vert et les connections inhibitrices sont en rouge. VL: noyau ventral latéral du thalamus (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

### **1.3.3. Systèmes de neurotransmission**

Les neurones qui relient les différentes structures des ganglions de la base utilisent plusieurs neurotransmetteurs à action inhibitrice ou excitatrice tels que la DA, le glutamate et le GABA (Graybiel, 1990).

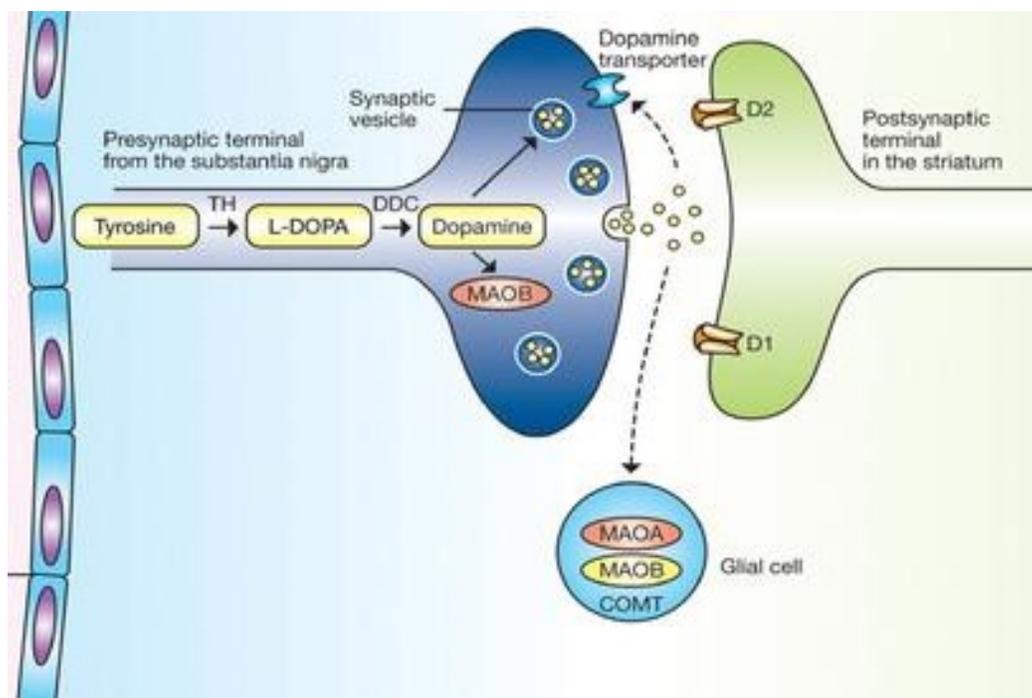
#### **1.3.3.1. Système dopaminergique**

La DA est un messager chimique de la famille des catécholamines, qui contient également l'adrénaline et la noradrénaline. La Figure 8 illustre le processus de synthèse de la DA au niveau des terminaisons présynaptiques. La DA est synthétisée à partir de l'acide aminé tyrosine, qui est converti en DOPA par l'enzyme TH (Nagatsu et al., 1964). Ensuite, la DOPA est décarboxylée en DA par l'enzyme DOPA décarboxylase (Vallone et al., 2000). Après sa synthèse, la DA se rend dans les vésicules synaptiques à travers le transporteur vésiculaire 2 des monoamines (VMAT2), puis sera relâchée à la fente synaptique (Weihe et al., 1994). Une fois rendue dans la fente synaptique, la DA peut se lier à des récepteurs au niveau postsynaptique pour transmettre un signal neuronal, ou interagir avec des récepteurs présynaptiques pour réguler la quantité de DA libérée (Erickson et al., 1996).

La DA est essentielle pour le fonctionnement du cerveau. Dans le système nerveux central, elle joue un rôle dans le contrôle des mouvements au niveau du système moteur (Le Moal and Simon, 1991; Mtui et al., 2011), et est impliquée dans le système de récompense (Cools, 2006). Dans le système périphérique, elle contrôle la fonction cardiaque, la motilité gastro-intestinale ainsi que la fonction rénale (Hemmer and Suter, 1979; Dive et al., 2000). En raison de son importance dans divers systèmes, un dérèglement dans le système dopaminergique engendre de multiples maladies telles que la schizophrénie, la toxicomanie, les troubles d'apprentissage et la MP (Volkow et al., 2004; Howes and Kapur, 2009).

La DA lie deux classes de récepteurs dopaminergiques couplés à des protéines G: la classe D<sub>1</sub> [récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>5</sub>] et la classe D<sub>2</sub> [récepteurs D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub>] (Stoof and Keibabian, 1981; Keibabian et al., 1984). La classe D<sub>1</sub> active la protéine G<sub>s</sub>, stimulant l'adénylate cyclase, ce qui favorise la production d'AMPc (Greengard, 2001) et l'activation de la protéine kinase A (PKA). La PKA active à son tour des canaux calciques, produisant ainsi un signal excitateur (Keibabian, 1971). Quant à la classe D<sub>2</sub>, elle est couplée à la protéine G<sub>i</sub>, inhibant l'adénylate

cyclase, ce qui réduit la production d'AMPC et supprime l'activité de la PKA (Kebabian and Calne, 1979).



**Figure 8: Métabolisme et transmission de la DA à travers une synapse dopaminergique** (Riederer et al., 2007).

La DA est synthétisée à partir de la tyrosine. Cet acide aminé est converti en DOPA par la TH. Ensuite, la DOPA est décarboxylée en DA par la DOPA décarboxylase (DDC). La DA peut être soit séquestrée dans des vésicules ou métabolisée par MAO. Par après, la DA est libérée dans la fente synaptique où elle se lie aux récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. MAO-A: monoamine oxydase A, MAO-B: monoamine oxydase B, COMT: catéchol-O-méthyltransférase.

Dans les ganglions de la base, l'expression du récepteur D<sub>1</sub> a été montrée dans les neurones contenant de la substance P et de la dynorphine, qui se projettent vers la SNr et le GPi (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Le récepteur D<sub>1</sub> se situe principalement au niveau postsynaptique (Richtand et al., 1995). Quant au récepteur D<sub>2</sub>, il se trouve principalement dans les neurones exprimant de l'enképhaline, qui se projettent vers le GPe (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Il se situe aux niveaux présynaptique et postsynaptique des terminaisons dopaminergiques de la voie nigrostriée et aussi au niveau présynaptique des terminaisons corticostriataux (Richtand et al., 1995; Congar et al., 2002).

Dans la MP, une baisse de libération de DA dans le striatum est observée en raison de la dégénérescence du SNc. Dans la voie directe, cela mène à une baisse d'activation des récepteurs D<sub>1</sub>, produisant moins de signaux inhibiteurs sortant du striatum et donc une baisse d'inhibition des neurones GABAergiques au niveau du GPi et de la SNr. Dans la voie indirecte, une réduction de l'activation des récepteurs D<sub>2</sub> inhibe moins les signaux sortant du striatum qui projettent normalement vers le GPe. La fonction du GPe sera réduite, le STN sera moins inhibé, et donc plus de signaux excitateurs du STN seront envoyés au GPi et à la SNr. Plus d'excitation au niveau du GPi et de la SNr, mène à plus d'inhibition dans le thalamus et donc moins d'excitation au cortex ce qui réduit le nombre de mouvements (Figure 7B).

Les récepteurs dopaminergiques sont en mesure de moduler l'activité glutamatergique. Il a été montré que l'activité de PKA induite par D<sub>1</sub> augmente l'expression des récepteurs NMDA à la surface (Hallett et al., 2006). Elle est également capable de phosphoryler la sous unité NR1 du récepteur NMDA résultant en une augmentation de son courant (Blank et al., 1997). Ainsi, la voie de signalisation du récepteur D<sub>1</sub> est capable de moduler la fonction et le trafic du récepteur NMDA (Surmeier et al., 2007). Quant à la voie de signalisation du récepteur D<sub>2</sub>, elle est capable de réduire la fonction des récepteurs glutamatergiques (Cepeda et al., 1993). En effet, l'activité glutamatergique est régulée par l'intermédiaire de complexes d'hétérorécepteurs de D<sub>2</sub> tels que D<sub>2</sub>-NMDA ou A<sub>2A</sub>-D<sub>2</sub>-mGluR<sub>5</sub>, situés au niveau des terminaisons glutamatergiques innervant le striatum (Liu et al., 2006; Borroto-Escuela et al., 2016). Par ailleurs, l'activation du récepteur D<sub>2</sub> déphosphoryle la sous-unité GluR<sub>1</sub> au niveau de S845 qui joue un rôle dans le trafic du récepteur acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA), induisant une baisse du courant induit par le récepteur AMPA (Bamford et al., 2004; Håkansson et al., 2006).

### **1.3.3.2. Système glutamatergique**

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus abondant dans le cerveau, et est aussi considéré comme le plus important médiateur de signaux excitateurs dans le système nerveux (Headley and Grillner, 1990). Il est impliqué dans plusieurs fonctions cérébrales, telles que la mémoire et l'apprentissage. Il joue également un rôle dans le développement du système nerveux central, en favorisant la migration et la différenciation cellulaire ainsi que l'induction et l'élimination des synapses (Rabacchi et al., 1992; Riedel et al., 2003; Lujan et al., 2005).

Le glutamate exerce son effet via des récepteurs ionotropiques et métabotropiques (Nakanishi et al., 1998). Différentes familles de récepteurs glutamatergiques ont été identifiées. Les récepteurs NMDA sont généralement localisés au niveau postsynaptique (Figure 9). Lorsqu'ils sont activés, ils favorisent l'entrée de sodium et de calcium au niveau intracellulaire (Monaghan et al., 1989). La distribution de ces récepteurs est ubiquitaire au niveau du système nerveux central (Olverman, 1988). Ils sont impliqués dans la transmission des signaux excitateurs (Monaghan et al., 1989). Ils jouent également un rôle important dans la prolifération cellulaire ainsi que la maturation neuronale (Suzuki, 2006).

Les récepteurs AMPA sont généralement localisés au niveau postsynaptique [Figure 9] (Shi et al., 1999). Lorsqu'ils sont activés, ils favorisent un flux d'ions de sodium et, dans certains cas, de calcium au niveau intracellulaire, avec un efflux de potassium vers la fente synaptique. Le récepteur AMPA est exprimé dans presque tous les neurones du système nerveux central (Borges and Dingledine, 1998). Il module la transmission excitatrice dans le système nerveux central (Petralia and Wenthold, 1992; Bureau and Mulle, 1998). Comparativement aux récepteurs NMDA, les récepteurs AMPA ont une moindre affinité pour le glutamate et se désensibilisent rapidement (Trussell and Fischbach, 1989; Armstrong et al., 2006).

Les récepteurs kainate sont localisés aux niveaux présynaptique et postsynaptique. Pharmacologiquement, ils sont très proches des récepteurs AMPA. Ils sont activés par le glutamate et le kainate, et sont bloqués par le 6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione [DNQX] et 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione [CNQX] (Monaghan et al., 1989). Comme les récepteurs AMPA, ils ont moins d'affinité pour le glutamate comparativement aux récepteurs NMDA, et ont tendance à se désactiver rapidement suite à leur activation (Trussell and Fischbach, 1989). La stimulation des récepteurs kainate permet un flux de sodium au niveau intracellulaire et un flux de potassium vers l'extérieur des neurones. Au niveau présynaptique, leur principal rôle est de contrôler la libération des neurotransmetteurs. Paradoxalement, ils régulent la transmission inhibitrice en modulant la libération de GABA (Rodríguez-Moreno and Lerma, 1998). Au niveau postsynaptique, tout comme les récepteurs AMPA, ils favorisent une transmission excitatrice indépendante du voltage (Monaghan et al., 1989; Petralia et al., 1994).

La dernière famille est composée de récepteurs couplés à des protéines G (RCPG). Les RCPG sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, couplés à une protéine G. Ils représentent la plus grande famille de récepteurs. Leur principale fonction est de traduire un

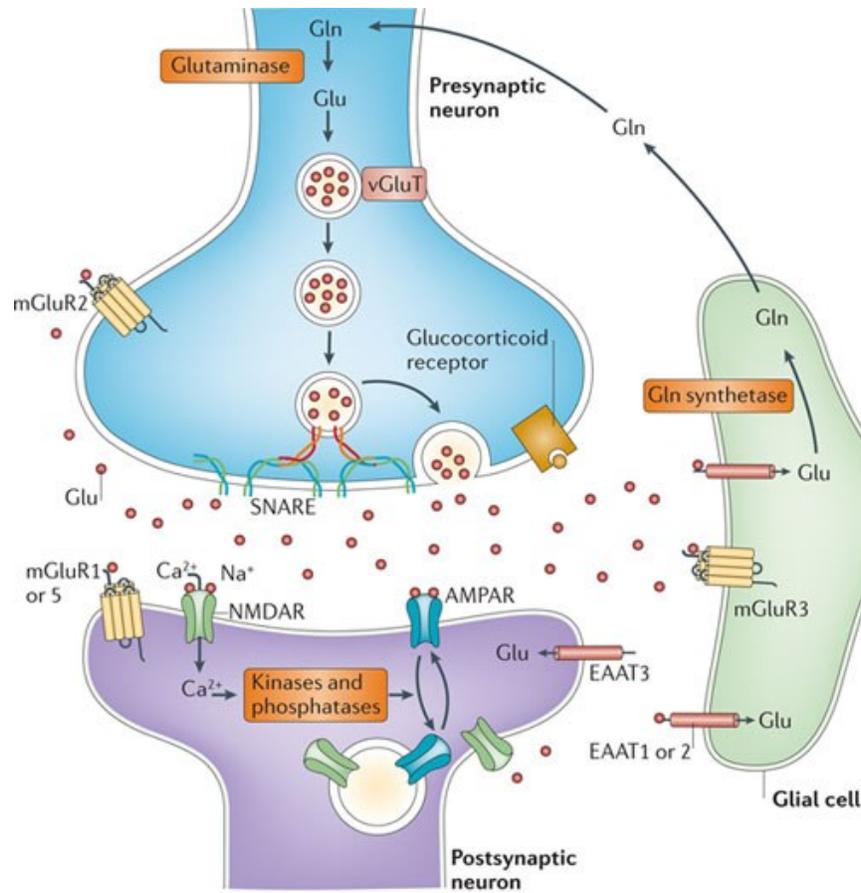
signal extracellulaire en un signal intracellulaire, qui enclenchera une cascade de signalisation (Rosenbaum et al., 2009). Les protéines G sont des protéines spécialisées avec la capacité de lier un nucléotide de guanosine diphosphate (GDP) et guanosine triphosphate (GTP). Lorsqu'un ligand lie et active un RCPG, un changement conformationnel du récepteur active la protéine G et mène au remplacement de GDP par la GTP. La liaison du GTP mène à la dissociation de la protéine G en deux : les complexes  $\alpha$ /GTP et  $\beta$ - $\gamma$ . Ces complexes peuvent interagir avec d'autres protéines membranaires impliquées dans la transduction des signaux, et induire ainsi des signaux dans la cellule (Dupré et al., 2009). Certaines protéines G ont un effet stimulateur et d'autres un effet inhibiteur, dépendamment de la sous-unité  $\alpha$  qui les lie.

Les récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluRs) sont des RCPGs à 7 domaines transmembranaires. Il existe huit mGluRs, classés en 3 groupes : le groupe I rassemble mGluR<sub>1</sub> et mGluR<sub>5</sub> : ils sont couplés à des protéines Gq qui sont impliquées dans l'activation de la phospholipase C (PLC), et la production d'inositol. Le groupe II rassemble mGluR<sub>2</sub> et mGluR<sub>3</sub> et le groupe III rassemble mGluR<sub>4</sub>, mGluR<sub>6</sub>, mGluR<sub>7</sub> et mGluR<sub>8</sub>. Ces deux derniers groupes de récepteurs sont couplés à une protéine Gi/Go et inhibent l'adénylate cyclase, réduisant ainsi la formation de l'AMPc (Pin and Duvoisin, 1995; Ferraguti and Shigemoto, 2006). La fonction des récepteurs métabotropiques demeure moins caractérisée que celle des récepteurs ionotropiques. Toutefois des études ont montré que certains mGluRs ont des effets protecteurs contre l'excitotoxicité glutamatergique et facilitent la neurogénèse (Baskys et al., 2005).

**Tableau 4: Classification et localisation des mGluRs (Gubellini et al., 2004)**

groupe	sous-type	localisation synaptique dans le striatum	fonction
I	mGluR <sub>1</sub>	postsynaptique	↑PLC
	mGluR <sub>5</sub>		↑Ca <sup>2+</sup> /K <sup>+</sup> ↑CCVD ↓K <sup>+</sup>
II	mGluR <sub>2</sub>	présynaptique	↓AC
	mGluR <sub>3</sub>		↓CCVD
III	mGluR <sub>4</sub>	présynaptique	↓AC
	mGluR <sub>6</sub>		↓CCVD
	mGluR <sub>7</sub>		↑K <sup>+</sup>
	mGluR <sub>8</sub>		

PLC : phospholipase C ; CCVD : canaux calciques voltage-dépendant ; AC : adényl cyclase



Nature Reviews | Neuroscience

**Figure 9: Métabolisme et transmission du glutamate au niveau de la synapse tripartite** (Popoli et al., 2012).

Le glutamate libre au niveau de la fente synaptique agit sur les récepteurs glutamatergiques (AMPA, kainate, mGluR et NMDA) au niveau postsynaptique. L'excès de glutamate est récupéré par les astrocytes via des transporteurs de glutamate (GLT1/EAAT1). Au niveau des astrocytes, le glutamate est converti en glutamine via l'enzyme glutamine synthétase et est libéré dans l'espace extracellulaire. Le neurone présynaptique capte la glutamine et la convertit en glutamate. Le glutamate est ensuite séquestré dans les vésicules avant d'être relâché dans la fente synaptique. Gln: glutamine, GLT1: transporteur 1 du glutamate; Glu: glutamate, vGluT: vesicular glutamate transporter, SNARE: soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor, NMDAR: N-méthyl-D-aspartate receptor, AMPAR:  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, EAAT: excitatory amino acid transporter.

## **1.4. La dyskinésie induite par la L-DOPA**

### **1.4.1. Épidémiologie**

La DIL se présente principalement lors des phases avancées de la maladie. Elle peut se manifester chez 50% à 95% des patients traités à la L-DOPA depuis plus de 15 ans (Ahlskog and Muentner, 2001; Hely, 2005). Toutefois, seulement 17% des cas après 5 ans de médicaments nécessitent un traitement pour atténuer les DILs ou un ajustement de dose de L-DOPA (Van Gerpen et al., 2006). Après 10 ans de traitement, environ 43% des patients dyskinétiques ont besoin de médicaments pour réduire la sévérité des DILs (Van Gerpen et al., 2006). Il est également possible d'observer des cas de DILs après quelques mois de traitement à la L-DOPA (Group, 2004). Plusieurs facteurs favorisent le développement des DILs tels que de hautes doses de L-DOPA, le sexe, la durée de la maladie et le développement de fluctuations motrices (Group, 2004; Zappia et al., 2005; Hauser et al., 2006). Pour ce qui est du dosage, il a été rapporté qu'avec des doses de 600 mg par jour de L-DOPA, environ 17% des patients avaient développé des DILs (Group, 2004). Concernant le facteur du sexe, les femmes auraient 3 fois plus de risques de développer les DILs que les hommes. Cela pourrait être expliqué par l'effet protecteur du polymorphisme de DRD2 qui protège les hommes sans avoir aucun effet chez les femmes (Zappia et al., 2005). Par ailleurs, la durée de la maladie a également contribué au risque de contracter les DILs (Papapetropoulos and Mash, 2007).

### **1.4.2. Manifestations**

Les DILs sont des mouvements involontaires qui surviennent après une administration chronique de L-DOPA (Cotzias et al., 1969). Les DILs sont classifiées en trois groupes : La forme diphasique, la dyskinésie à l'état « on » communément appelée « peak-dose » et la dystonie à l'état « off ». L'état « on » est défini comme une période à laquelle le patient a une bonne réponse à la médication, tandis que l'état « off » est décrit comme une réémergence des symptômes qui ont été atténués pendant la période « on » (Bezard et al., 2001).

La dystonie à l'état « off » est décrite comme une dystonie douloureuse au niveau d'un pied ou d'un orteil lors du réveil (Bastide et al., 2015). La forme diphasique est caractérisée par des mouvements involontaires qui émergent avant que le patient n'atteigne la période « on » et réapparaissent à la fin de cette période (Bastide et al., 2015). Quant à la dyskinésie à l'état « on », elle est présentée sous forme de mouvements involontaires qui coïncident avec le pic d'action

de la L-DOPA et donc la période avec la meilleure action anti-parkinsonienne (Bastide et al., 2015). Dans ces deux derniers types de DILs, les mouvements involontaires prennent la forme de chorée, dystonie et de ballisme (Bastide et al., 2015).

La chorée se caractérise par des mouvements involontaires, rapides, brusques et irréguliers qui se répandent d'une partie du corps à une autre. Sa sévérité varie de mineure (non reconnaissable par le patient) à majeure [interférant avec les activités quotidiennes] (Bastide et al., 2015). Elle se manifeste principalement du côté le plus affecté par la MP, soient les membres et le cou. La chorée est la forme la plus courante des DILs (Fahn and Jankovic, 2007). Pour ce qui est de la dystonie, elle est la seconde forme la plus courante des DILs, se caractérisant par des contractions intenses, involontaires et prolongées de muscles agonistes et antagonistes (Prashanth et al., 2011). Aux stades avancés de la MP, les patients dyskinétiques présentent des dystonies au niveau des membres inférieurs. Celles-ci se manifestent principalement le matin au réveil (Fox and Lang, 2008). Lorsque les DILs sont sévères, les mouvements dystoniques peuvent se produire pendant la journée avec des torsions sévères (Muentner and Tyce, 1971). La dystonie liée aux DILs diphasiques cible principalement les jambes sous forme de mouvements alternatifs et répétitifs (Muentner et al., 1977). Cela est principalement causé par l'étroite fenêtre thérapeutique à ce stade de la maladie. Pour ce qui est du ballisme, il est caractérisé par des mouvements choréiques très larges uni- ou bilatéraux des régions proximales des membres (Bastide et al., 2015). Il ne s'exprime pas seul, mais est souvent combiné à de la chorée (Bastide et al., 2015). Il est important à savoir que les manifestations des DILs sont diverses selon le processus d'induction, les médicaments utilisés, leur mode d'administration et l'ampleur de la perte des neurones dopaminergiques dans la SNc (Jenner, 2008).

### **1.4.3. Causes**

La dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc représente l'un des facteurs majeurs responsable d'un dysfonctionnement au niveau des ganglions de la base aboutissant au développement des DILs (Blandini, 2000). Les doses et la durée d'exposition à la thérapie dopaminergique pour induire les DILs dépendent notamment du niveau de la dégénérescence neuronale. Ainsi, des sujets sains ne développent pas de DILs malgré l'administration de médicaments dopaminergiques (Boyce et al., 1990; Rajput, 1997). Cependant, des patients de la MP et les modèles animaux avec un parkinsonisme induit, manifestant une perte neuronale

au niveau de la SNc, développent rapidement des DILs suite à l'initiation de la thérapie dopaminergique (Boyce et al., 1990).

D'autres facteurs peuvent également affecter le développement des DILs, à savoir les profils pharmacocinétiques des divers traitements dopaminergiques (Cedarbaum, 1987). Pour la L-DOPA, la demi-vie est d'environ 2 heures, ce qui mène à des fluctuations de ses concentrations plasmatiques (Cedarbaum, 1987; Gancher, 1987). Pour éviter le développement des dyskinésies, la libération de DA doit être à la fois phasique et tonique pour rester en haut d'un certain seuil et stimuler les récepteurs dopaminergiques de manière continue (Grace, 1995). Dans les stades précoces de la maladie, la DA est stockée au niveau présynaptique des terminaisons dopaminergiques et est libérée progressivement. Cependant, suite au développement de la MP, les niveaux du DAT diminuent, ce qui mène à une libération pulsatile de DA (Sohn, 1994). Par conséquent, la stimulation des récepteurs dopaminergiques au niveau du striatum n'est plus continue, ce qui contribue au développement des DILs (Olanow, 2006b, a; Huot, 2013). La méthode d'administration peut également affecter la sévérité des DILs. Une administration en sous-cutanée répétitive d'agonistes dopaminergiques produit plus de dyskinésies qu'avec une infusion continue du même traitement (Bibbiani, 2005). Bref, l'induction des dyskinésies semblent être contrôlée par le niveau de la dégénérescence neuronale dans le SN et la nature du traitement utilisé (Jenner, 2008).

#### **1.4.4. Traitements**

Il n'existe pas de traitement suffisamment efficace pouvant permettre de lutter contre les DILs chez tous les patients parkinsoniens. L'amantadine est souvent prescrite pour cette indication, mais présente souvent des effets secondaires chez les patients aux stades avancés, tels que des hallucinations et psychoses (Snow et al., 2000). La première administration a été évalué pendant une administration aigue en intraveineux d'une infusion de L-DOPA dans une étude sur 18 patients avec des fluctuations motrices ou des dyskinésies à l'état « on » (Metman et al., 1998c). Cela a résulté en une réduction de la sévérité des dyskinésies à l'état « on » sans interférer avec les symptômes moteurs de MP. La réduction obtenue a été proportionnelle aux niveaux plasmatiques d'amantadine (Metman et al., 1998c). Un an après le début du traitement, l'effet anti-dyskinétique était maintenu chez ces mêmes patients traités à l'amantadine (Metman

et al., 1999). Une autre étude a confirmé qu'une infusion intraveineuse réduisait le niveau de mouvements involontaires anormaux (AIMs) de 50% comparativement au placebo (Del Dotto et al., 2001). Dans cet ordre d'idées, une discontinuation d'administration d'amantadine augmenterait la sévérité des AIMs (Wolf et al., 2010).

Suite au succès de l'amantadine, d'autres molécules ciblant le récepteur NMDA ont été testées. L'antagoniste sélectif de la sous-unité GluN2B du récepteur NMDA, CP-101,606, a été testé chez 12 patients souffrant de la MP et qui manifestent les DILs (Nutt et al., 2008). Les doses testées de la molécule ont réussi à atténuer les dyskinésies comparativement au placebo sans interférer avec l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA. Toutefois, CP-101,606 a présenté des effets secondaires dose-dépendants tels que la dépersonnalisation et l'amnésie, ce qui a empêché le développement d'études supplémentaires (Nutt et al., 2008). Dextrométhorphan, un antagoniste du récepteur NMDA ciblant le site MK-801/PCP, a également été testé (Metman et al., 1998b). L'étude a débuté avec 18 patients exprimant des DILs, suivi de l'exclusion de 12 qui ont montré une baisse de l'efficacité de la L-DOPA. Les six patients restant ont montré une réduction de la sévérité ainsi que la durée des DILs (Metman et al., 1998b).

Du fait qu'une cause importante des DILs soit une fluctuation des niveaux plasmatiques de DA (Hauser et al., 2006), plusieurs études ont essayé d'améliorer la pharmacocinétique de la L-DOPA et la prévention du catabolisme de la DA (Kao et al., 2000; Stocchi et al., 2005; Sintov et al., 2017). L'administration intraveineuse de L-DOPA a mené à une amélioration du parkinsonisme sans engendrer de DILs chez les patients dyskinétiques (Quinn et al., 1982). Le but derrière l'infusion de L-DOPA en continu est d'éviter une perte au niveau gastrique dû à une absorption sous-optimale. Cependant, l'administration en intraveineux n'est pas une option pratique pour les patients non-hospitalisés. Une version gélifiée de L-DOPA a aussi été développée pour une administration intrajéjunale, pouvant maintenir une concentration plasmatique constante de L-DOPA (Nyholm et al., 2005). L'efficacité de ce type d'administration a été confirmée dans une étude clinique qui a montré que les fluctuations motrices ont été significativement réduites, sans toutefois avoir un impact significatif sur la sévérité des DILs (Olanow et al., 2014). Des inhibiteurs d'enzymes ont également été suggérés pour augmenter la demi-vie de L-DOPA et son efficacité, tels que des inhibiteurs de décarboxylase d'acides aminés ou de COMT (Gershanik, 2015).

L'activation du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> a montré des résultats positifs en clinique. Une administration orale de buspirone a réduit significativement les DILs dans deux petites études cliniques (Bonifati et al., 1994; Politis et al., 2014). Une petite étude clinique a rapporté que sarizotan, un autre agoniste du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>, réduisait significativement les DILs de 40% avec la dose de 5 mg sans interférer avec l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA (Bara-Jimenez et al., 2005). Toutefois, ces résultats ont été réfutés dans une plus grande étude clinique. Après 12 semaines, aucune différence n'a été observée avec sarizotan au niveau des DILs au repos et en activité comparativement au placebo (Goetz et al., 2007).

Plusieurs études ont investigué l'effet de la clozapine, un antagoniste non-sélectif du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> sur les DILs et les dyskinésies induites par l'apomorphine. La clozapine a produit un effet anti-dyskinétiques chez des patients aux stades avancés (Bennett et al., 1994; French Clozapine Parkinson Study Group, 1999; Durif et al., 2004; Pollak et al., 2004). Cependant, malgré son efficacité en études cliniques, son utilisation est limitée par des risques d'agranulocytose (Alvir et al., 1993). Pour ce qui est de la quétiapine, un antipsychotique atypique ciblant le récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, l'effet obtenu contre les DILs ne sont pas convaincants. Lors d'une petite étude clinique avec 8 patients dyskinétiques, la quétiapine n'a eu aucun effet comparativement au placebo (Katzenschlager et al., 2004). Toutefois, chez le modèle primate, il a été montré qu'une plus grande dose de quétiapine est capable de réduire les DILs (Oh et al., 2002). Olanzapine, un antipsychotique atypique ciblant le récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, a mené à une atténuation significative des DILs (Manson et al., 2000). Toutefois, son utilisation en clinique est très limitée en raison de son interférence avec l'effet anti-parkinsonien de la L-DOPA (Manson et al., 2000). L'antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, aripiprazole, a également diminué significativement les DILs, mais son effet bénéfique était accompagné d'une détérioration des fonctions motrices (Meco et al., 2009).

Deux études cliniques de Phase IIa ont évalué le modulateur allostérique négatif du récepteur mGluR<sub>5</sub>, marvoglurant, chez des patients dyskinétiques (Berg et al., 2011). Les résultats ont été positifs, montrant une baisse significative comparativement au placebo. Une autre étude clinique de Phase IIb, avec 197 patients, a montré une baisse des dyskinésies avec la plus haute dose testée [200 mg/jour] (Stocchi et al., 2013). Toutefois, une autre étude de Phase II (NCT01491529) a obtenu des résultats négatifs. Dipraglurant, un autre modulateur allostérique négatif du récepteur mGluR<sub>5</sub> a montré des résultats prometteurs dans une étude

clinique de Phase IIa, avec une réduction significative des dyskinésies aux jours 1 et 14 (Tison et al., 2016). Toutefois, au jour 28, le traitement n'a pas réduit les dyskinésies de manière significative comparativement au placebo, suggérant que le bénéfice de cette approche ne soit pas maintenu à long terme.

Les stimulations cérébrales profondes sont également une option thérapeutique. Au niveau de la partie postéro-ventrale du GPi, une stimulation résulterait en une réduction de sévérité des DILs allant jusqu'à 76% (Rodrigues et al., 2007). Cette réduction est souvent maintenue 5 ans post-chirurgie (Moro et al., 2010). L'efficacité de ce type de stimulation est souvent indépendante du type de DILs (Oyama et al., 2011). Une des hypothèses concernant le mécanisme, est que la réduction obtenue est en lien avec la stimulation des afférences inhibitrices provenant du striatum (Wu et al., 2001). Ainsi, une stimulation au niveau du GPi renverserait modèle anormal de l'activité neuronal induite par une thérapie dopaminergique dans le circuit des ganglions de la base – cortex (Wu et al., 2001; Guridi et al., 2008).

Une stimulation au niveau du STN est aussi un traitement possible. Suite à la chirurgie, les DILs sont fréquentes pendant les premiers mois, mais ne persistent pas (Zheng et al., 2010). La sévérité et la durée des DILs diminue avec le temps, menant à une amélioration significative de la qualité de vie des patients. Cette stimulation résulte en une réduction de 46 à 85% des DILs, permettant aussi une réduction de 50% de la dose quotidienne de la L-DOPA (Guridi et al., 2008). Il existe deux hypothèses mécanistiques expliquant cette réduction: la première suggère que la stimulation induit une stabilisation globale du réseau des ganglions de la base et de la fonction synaptique striatale, tandis que la deuxième propose que la stimulation atténue les DILs en raison d'une perturbation des connections pallido-thalamique ou d'une modification du modèle d'activité des neurones du STN (Katayama et al., 2006; Simonin et al., 2009).

## **1.5. Systèmes de neurotransmission dans les dyskinésies**

### **1.5.1. Le système dopaminergique**

Dans le cas de la dyskinésie, la déplétion dopaminergique au niveau du striatum semble être une cause de la manifestation du phénotype (Boyce et al., 1990). Dans les modèles animaux, une déplétion de 88% chez le rat lésé à la 6-OHDA et de 50% chez les primates lésés au MPTP semblent être suffisante pour le développement des DILs (Di Monte et al., 2000; Schallert et al.,

2000; Deumens et al., 2002). Ainsi, la déplétion en dopamine apparaît essentielle à l'apparition de la dyskinésie suite à l'administration de doses thérapeutiques de L-DOPA.

L'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques a également été suggérée comme facteur de développement des DILs. Toutefois, plusieurs études de quantification de récepteurs ont montré que les niveaux des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> étaient stables chez des modèles animaux dyskinétiques par rapport à des contrôles sains ou parkinsoniens (Creese et al., 1977; Graham et al., 1993). En effet, les niveaux de liaison du récepteur D<sub>1</sub> n'ont pas changé chez le modèle de primate lésé au MPTP et les patients parkinsoniens, avec ou sans l'administration de la L-DOPA (Lee et al., 1978; Graham et al., 1993). Dans une expérience de tomographie à émission de positron, il a été observé que les niveaux de D<sub>1</sub> restent inchangés chez les patients souffrant de la MP, dyskinétiques ou non-dyskinétiques, par rapport aux contrôles sains (Shinotoh et al., 1993; Turjanski et al., 1997). Au niveau cellulaire, une modification du recrutement du récepteur D<sub>1</sub> a été observée entre les primates non-lésés et lésés (Guigoni et al., 2007). Chez les primates non-lésés, le recrutement du récepteur D<sub>1</sub> s'effectue au niveau des membranes synaptiques des neurones du striatum (Guigoni et al., 2007). Toutefois, chez les primates dyskinétiques, le recrutement se fait par la membrane synaptique ainsi que les compartiments intracellulaires (Guigoni et al., 2007). Au niveau préclinique, l'activation du récepteur D<sub>1</sub> a montré son implication dans le développement des dyskinésies. En effet, l'administration en *de novo* de l'agoniste SKF-82,958 a entraîné le développement des dyskinésies chez le macaque lésé au MPTP (Goulet et al., 1996).

Pour le récepteur D<sub>2</sub>, les niveaux de liaisons autoradiographiques sont augmentés au niveau du striatum chez les modèles de rats lésés à la 6-OHDA, les primates lésés au MPTP ainsi que chez des patients parkinsoniens (Creese et al., 1977; Lee et al., 1978; Graham et al., 1993). L'administration chronique de L-DOPA a supprimé cette augmentation chez les primates lésés au MPTP et les patients souffrant de la MP (Lee et al., 1978; Graham et al., 1993). Après les résultats observés en autoradiographie, il a été suggéré que le récepteur D<sub>2</sub> est peu impliqué dans les dyskinésies induites. Par contre, dans les études précliniques, il a été montré que les agonistes du récepteur D<sub>2</sub> sont en mesure d'induire des dyskinésies chez les modèles animaux de la MP ainsi que les patients parkinsoniens. En effet, l'administration des agonistes LY-171,555, bromocriptine ou ropinirole a induit des dyskinésies chez les primates lésés au MPTP (Blanchet et al., 1993; Pearce et al., 1998). Quant aux patients souffrant de la MP,

l'administration de ropinirole, sur une période de 5 ans, a induit le développement de dyskinésies modérées (Rascol et al., 2000). Ainsi, l'activation du récepteur D<sub>2</sub> peut induire le développement des dyskinésies.

Dans le cas des récepteurs D<sub>3</sub>, il a été rapporté que les niveaux de liaisons autoradiographiques sont restés inchangés suite à l'administration chronique de L-DOPA chez des patients de la MP (Hurley et al., 1996). Toutefois, une étude par tomographie par émission de positrons chez des patients dyskinétiques a mis en doute ces résultats en montrant une augmentation de l'expression du récepteur D<sub>3</sub> (Payer et al., 2016). Chez les primates lésés au MPTP, une augmentation d'expression du récepteur D<sub>3</sub> a été observé au niveau du putamen et GPi (Bézard et al., 2003). Par ailleurs, il a été rapporté que le récepteur D<sub>3</sub> forme un hétérodimère avec le récepteur D<sub>1</sub> et que l'activation de cet hétérodimère augmente l'activité du récepteur D<sub>1</sub> au niveau des projections neuronales dans le striatum, induisant par conséquent des comportements dyskinétiques (Solís et al., 2015). Dans les études précliniques, l'administration de l'agoniste du récepteur D<sub>3</sub> PD-128,907 a induit des dyskinésies chez les primates lésés au MPTP, ce qui confirme l'implication du récepteur dans l'induction des dyskinésies (Blanchet et al., 1997). De plus, l'administration de l'agoniste partiel BP-897 en combinaison avec la L-DOPA, a réduit les DILs sans interférer avec l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA (Bézard et al., 2003). Cela laisse suggérer que le blocage du récepteur D<sub>3</sub> pourrait avoir un plus haut potentiel thérapeutique. Dans cet ordre d'idées, l'administration de l'antagoniste nafadotride chez les primates lésés au MPTP, a réduit l'expression des dyskinésies (Bézard et al., 2003).

Peu d'études ont évalué l'implication du récepteur D<sub>4</sub> dans les DILs. À notre connaissance, aucune étude autoradiographique n'a été effectuée chez les modèles de la MP ou des dyskinésies induites. Par ailleurs, deux études précliniques ont montré qu'antagoniser le récepteur D<sub>4</sub> avait un potentiel anti-dyskinétique (Huot et al., 2012b; Huot et al., 2015). En effet, l'administration de L-745,870, un antagoniste sélectif du récepteur D<sub>4</sub> chez le primate lésé au MPTP, a réduit la sévérité des dyskinésies tout en augmentant la durée de la période « on » sans dyskinésies handicapantes (Huot et al., 2012b). D'autres expériences sont nécessaires pour étudier le mécanisme induisant l'effet anti-dyskinétique ainsi que l'implication du récepteur D<sub>4</sub> dans le développement des DILs.

### 1.5.2. Le système glutamatergique

Le glutamate a été étudié dans la MP et la DIL en raison de son implication dans la transmission excitatrice dans les ganglions de la base (Obeso, 2008). Plusieurs études *post mortem* et pharmacologiques ont montré qu'une suractivation de la transmission glutamatergique est un important contributeur au développement et l'expression de la DIL (Metman et al., 1998a; Calon et al., 2003).

Le modèle classique des ganglions de la base suggère qu'une hyperactivité des projections cortico-striatales glutamatergiques est un facteur contribuant à l'hyperactivité de la voie directe (Braak and Del Tredici, 2008). Dans le modèle de rat lésé à la 6-OHDA, des études ont montré une augmentation des niveaux de glutamate dans le striatum et une augmentation des niveaux des transporteurs de glutamate GLT1 dans les ganglions de la base (Robelet et al., 2004). Ainsi, une baisse de la libération de glutamate et l'antagonisme des récepteurs glutamatergiques ont été proposés comme approches thérapeutiques pour atténuer les DILs. En effet, l'administration d'inhibiteurs de la libération de glutamate tel que riluzole, a réduit les DILs chez les rats et souris lésés à la 6-OHDA sans réduire l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA (Lundblad et al., 2005; Dekundy et al., 2007).

L'implication du récepteur NMDA dans les DILs a bien été documentée au fil du temps. Lors d'études autoradiographiques, une baisse des niveaux du récepteur NMDA a été observée dans le striatum chez le primate lésé au MPTP et exprimant des dyskinésies comparativement aux primates parkinsoniens et non-dyskinétiques (He et al., 2000). De plus, il a été observé que le niveau des sous-unités du récepteur NMDA était variable entre le modèle dyskinétique et non-dyskinétique (Hallett et al., 2005). En effet, il a été rapporté chez le primate lésé au MPTP que le niveau de la sous-unité NR2A était inchangé tandis que les niveaux des sous-unités NR1 et NR2B étaient réduits dans striatum comparativement au primate sain (Hallett et al., 2005). Après l'administration de la L-DOPA chez les primates dyskinétiques, le niveau de NR2A a augmenté et les niveaux de NR1 et NR2B ont augmenté pour atteindre les niveaux normaux d'expression par rapport au primate normal (Hallett et al., 2005). Au niveau préclinique, il a été observé que le blocage de la sous-unité NR2B réduit les DILs (Nutt et al., 2008). Il a également été rapporté que le blocage de la sous-unité NR1 aggrave la sévérité des dyskinésies (Blanchet et al., 1999). Toutefois, cette même cible peut prévenir le développement des dyskinésies

(Morissette et al., 2006). D'autres études sont nécessaires pour caractériser le potentiel thérapeutique de l'antagonisme du récepteur NMDA comme traitement de la DIL.

Pour le récepteur AMPA, les niveaux de liaisons restent inchangés chez le primate lésé au MPTP exprimant des dyskinésies comparativement à des primates sains (Silverdale et al., 2010). Chez les patients dyskinétiques, une diminution d'expression dans le noyau caudé est observée comparativement à des sujets sains (Calon et al., 2003). En observant les sous-unités du récepteur AMPA, GluR<sub>2</sub> et GluR<sub>3</sub>, une augmentation de leur niveau de liaison à la membrane synaptique du striatum a été rapportée chez le primate lésé au MPTP, tandis que GluR<sub>1</sub> reste inchangé comparativement à des primates non-dyskinétiques ou non-parkinsoniens (Santini et al., 2010; Silverdale et al., 2010). Lors d'une étude clinique de Phase II, le blocage du récepteur AMPA par l'antagoniste sélectif perampanel n'a pas réduit les DILs (Eggert et al., 2010). Ainsi, le récepteur AMPA ne semble pas être une cible prometteuse pour réduire les dyskinésies. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet du blocage spécifique de chacune des sous-unités de ce récepteur.

Par ailleurs, peu d'études autoradiographiques sont disponibles pour les récepteurs mGlu dans le cadre des DILs. Toutefois, plusieurs études précliniques ont étudié leurs effets sur les DILs. Par exemple, le blocage du mGluR<sub>5</sub> a montré une suppression des dyskinésies ainsi qu'un effet protecteur contre leur développement (Ossowska et al., 2001; Levandis et al., 2008; Rylander et al., 2010). Par contre, le blocage du mGluR<sub>1</sub> n'a pas montré d'effets anti-dyskinétiques (Picconi and Calabresi, 2014). D'autres études sont nécessaires pour étudier le rôle des mGluRs dans les DILs.

### **1.5.3. Le système sérotoninergique**

Le système sérotoninergique joue un rôle important dans la modulation de la libération de divers neurotransmetteurs tels que la DA, le glutamate et le GABA (Ciranna, 2006). Les neurones sérotoninergiques partagent une machinerie enzymatique similaire avec les neurones dopaminergiques qui convertit la L-DOPA en DA et l'emmagasine au niveau des vésicules (Arai et al., 1994; Arai et al., 1995; Arai et al., 1996). Les neurones sérotoninergiques métabolisent la L-DOPA en DA après une administration de la L-DOPA. Toutefois, ces neurones manquent de contrôle rétroactif, et donc ne peuvent pas réguler les niveaux synaptiques de la DA, pouvant mener à des excès indésirables (Carta et al., 2007; Navailles et al., 2010). Il a été montré lors

d'une tomographie par émission de positrons qu'après une heure de l'administration de L-DOPA à des patients souffrant de la MP, les niveaux de DA synaptiques étaient plus élevés chez les patients dyskinétiques comparativement aux non-dyskinétiques (de la Fuente-Fernández et al., 2004). Cela peut être expliqué par la conversion non-contrôlée de L-DOPA par les neurones sérotoninergiques, et pourrait entraîner une suractivation des récepteurs dopaminergiques.

Par ailleurs, il a été rapporté que la lésion des neurones sérotoninergiques par 5,7-dihydroxytryptamine ou l'ablation de dénervations sérotoninergiques au niveau du prosencéphale réduisent voire même suppriment les DILs chez des rats parkinsoniens prétraités à la L-DOPA (Tanaka et al., 1999; Carta et al., 2007). D'autre part, l'administration du précurseur de la sérotonine, 5-hydroxy-tryptophane, a également montré un effet anti-dyskinétique chez le rongeur, un mécanisme d'action proposé par les auteurs est l'activation d'autorécepteurs sérotoninergiques (Tronci et al., 2013). En fait, l'activation des autorécepteurs tels que 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub> produit une réduction des DILs, et la combinaison de l'activation des deux récepteurs supprime l'expression des DILs chez les macaques lésés au MPTP, produisant ainsi un effet synergique (Bibbiani et al., 2001; Carta et al., 2007; Muñoz et al., 2008; Muñoz et al., 2009). Les récepteurs 5-HT<sub>1A/1B</sub> sont des récepteurs couplés aux protéines G<sub>i</sub>, et leur activation mène à une neurotransmission inhibitrice, inhibant ainsi la cascade signalétique (Giulietti et al., 2014).

La famille des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> semble également impliquée dans les dyskinésies. Ces récepteurs sont couplés à la protéine G<sub>q</sub>/G<sub>11</sub> et favorisent la neurotransmission excitatrice (Giulietti et al., 2014). Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> se situent aux niveaux pré- et postsynaptique (Aghajanian and Marek, 1999). Au niveau présynaptique, leur activation favorise l'augmentation de la libération glutamatergique (Aghajanian and Marek, 1999), tandis qu'au niveau postsynaptique, leur activation augmente l'activité des récepteurs NMDA (Neuman and Rahman, 1995). Chez les macaques dyskinétiques, une augmentation des niveaux du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> dans le striatum et les couches moyennes du cortex a été observée comparativement aux macaques sains et parkinsoniens non-dyskinétiques (Huot et al., 2012a). Une augmentation modérée des niveaux du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> a également été observée au niveau de la SNc (Huot et al., 2012a). L'activation de 5-HT<sub>2A</sub> dans la SNc a montré une augmentation de la libération de DA vers le striatum (Lucas and Spampinato, 2000). Ces données laissent suggérer que l'activation du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> est impliquée dans la transmission dopaminergique nigrostriée

et la suractivation de la transmission glutamatergique. Ainsi, le blocage du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> pourrait réduire les niveaux de DA dans le striatum et prévenir l'augmentation de la libération de glutamate. Par ailleurs, plusieurs études ont pu démontrer que le blocage du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> réduit les DILs chez l'animal parkinsonien (Oh et al., 2002; Dekundy et al., 2007; Hamadjida et al., 2017). En effet, tel que mentionné dans la section 1.4.4, l'administration des antipsychotiques atypiques tels que la clozapine ou la quétiapine, qui ont une affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, réduit la sévérité des DILs chez les patients atteints (Bennett et al., 1994; Oh et al., 2002; Durif et al., 2004).

#### **1.5.4. Le système purinergique**

Les récepteurs de l'adénosine font partie des récepteurs purinergiques de type 1. Il en existe 4 types: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> et A<sub>3</sub> (Collis and Hourani, 1993). Les récepteurs A<sub>1</sub> et A<sub>2A</sub> sont impliqués dans la régulation de la libération de certains neurotransmetteurs au niveau cérébral, tandis que les récepteurs A<sub>2B</sub> et A<sub>3</sub> sont principalement impliqués dans l'inflammation au niveau périphérique (Collis and Hourani, 1993; Olah and Stiles, 1995). Il a été montré que les récepteurs A<sub>1</sub> et A<sub>2A</sub> pouvaient moduler la transmission glutamatergique et dopaminergique dans la voie indirecte (Schiffmann et al., 2007). L'activation du récepteur A<sub>1</sub> réduit la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique, tandis que l'activation du récepteur A<sub>2A</sub> augmente ce processus (Bazargani and Attwell, 2016). Il a été rapporté que les analogues d'adénosine baissent le niveau de libération de la DA dans le striatum chez le rat et que l'activation du récepteur A<sub>2A</sub> réduit la libération dopaminergique lorsqu'elle est stimulée (Ferré et al., 1992; Jin et al., 1993).

Chez le rat parkinsonien, l'infusion intra-striatale de L-DOPA avec un antagoniste du récepteur A<sub>2A</sub> augmente la libération dopaminergique comparativement à la L-DOPA seule (Gołembiowska and Dziubina, 2004). Il a été également observé que l'administration d'antagonistes d'A<sub>2A</sub> en monothérapie chez des rats lésés partiellement ou complètement à la 6-OHDA augmentait la libération dopaminergique induite par la L-DOPA (Gołembiowska and Dziubina, 2004). Chez les primates, le blocage du récepteur A<sub>2A</sub> induit une légère activité anti-parkinsonienne (Richardson et al., 1997; Kanda et al., 1998; Bibbiani et al., 2003). Par ailleurs, la combinaison d'un antagoniste du récepteur A<sub>2A</sub> avec un agoniste dopaminergique augmente l'intensité de l'effet anti-parkinsonien et prolonge sa durée (Kanda et al., 2000).

Le système adénosine est également affecté lors des DILs (Kanda et al., 2000; Zeng et al., 2000; Calon et al., 2004). Chez les patients souffrant de DILs, une augmentation de l'expression d'acide ribonucléique messenger (ARNm) du récepteur A<sub>2A</sub> a été observée au niveau du putamen comparativement aux patients non-dyskinétiques (Calon et al., 2004). La même augmentation a été constatée chez le modèle de primate dyskinétique au niveau du striatum (Zeng et al., 2000). Cela suggère qu'une augmentation d'expression du récepteur A<sub>2A</sub> cause une hyperactivation de la voie indirecte (Zeng et al., 2000). Le blocage du récepteur A<sub>2A</sub> a montré des résultats prometteurs chez le modèle de rongeurs et de primates, en atténuant le développement des DILs chez le primate lésé au MPTP et en réduisant les DILs chez le rat lésé à la 6-OHDA (Bibbiani et al., 2003). D'autres études sont nécessaires pour explorer ce système de neurotransmission dans le cadre des DILs et de la MP.

## **1.6. Le récepteur métabotropique à glutamate 2**

### **1.6.1. Localisation**

Des études sur la distribution tissulaire du mGluR<sub>2</sub> ont été effectuées sur des cerveaux de rongeurs et d'humains sains et plusieurs similarités ont été observées entre les deux espèces. (Ohishi et al., 1993; Ohishi et al., 1998; Phillips et al., 1999). Une distribution relativement haute a été observée dans plusieurs régions limbiques incluant le cortex entorhinal, l'hippocampe et l'amygdale (Ohishi et al., 1998; Phillips et al., 1999). Il a été également rapporté que le mGluR<sub>2</sub> est présent dans les couches 2 et 3 des cortex frontal, visuel et sensorimoteur (Phillips et al., 1999). Dans les ganglions de la base, le mGluR<sub>2</sub> a été localisé au niveau du striatum, du noyau accumbens et du GP (Ohishi et al., 1993; Phillips et al., 1999).

Le mGluR<sub>2</sub> est hautement exprimé de façon homogène au niveau du noyau caudé, ainsi que dans les régions dorsale et ventrale du putamen. L'intensité dans le GP varie de modérée à très élevée dépendamment du segment. Le GPe exprime plus de mGluR<sub>2</sub> au niveau de sa région dorsale et comparativement au GPi, le niveau d'intensité global du mGluR<sub>2</sub> est supérieur. Au niveau du GPi, le marquage semble plus homogène. Par ailleurs, l'immunoréactivité de mGluR<sub>2</sub> dans le STN est beaucoup plus basse comparativement aux autres régions des ganglions de la base. Quant à sa distribution au niveau de la SNc, mGluR<sub>2</sub> n'a pas été détecté dans les cellules dopaminergiques. Toutefois, au niveau de SNr, l'expression de mGluR<sub>2</sub> apparaît élevée, principalement à la barrière SNr-SNc (Phillips et al., 1999).

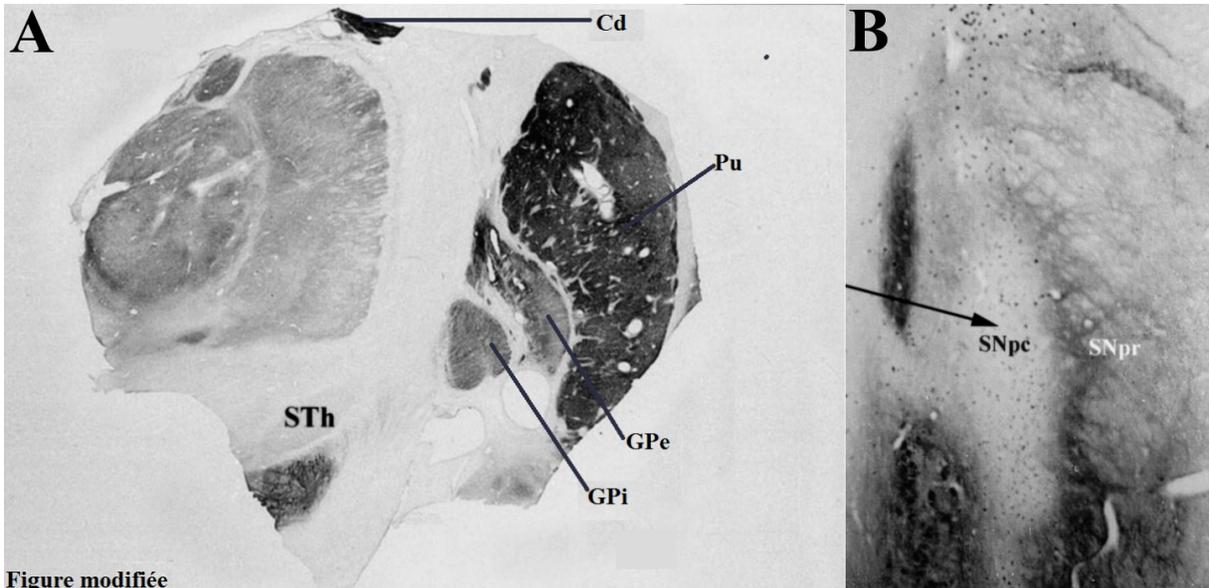


Figure modifiée

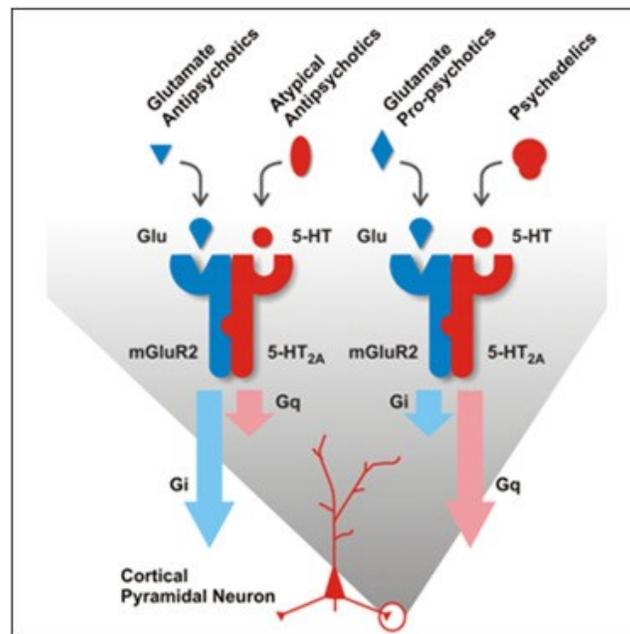
**Figure 10: Distribution du mGluR<sub>2</sub> dans les ganglions de la base, dans un cerveau humain sain** (Phillips et al., 1999).

Dans le cas des DILs, le niveau du mGluR<sub>2</sub> est augmenté dans le putamen et le GPe chez les macaques lésés au MPTP et traités à la L-DOPA (Samadi et al., 2008). Cela suggère qu'une altération des niveaux de mGluR<sub>2</sub> peut être impliquée dans les dyskinésies.

### 1.6.2. Pharmacologie et fonction

Les récepteurs mGluR<sub>2</sub> sont de la famille des mGluRs de type 2. Ils sont couplés à la protéine G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> et inhibent l'adénylate cyclase, réduisant ainsi la formation de l'AMPc (Ferraguti and Shigemoto, 2006). La sous-unité G<sub>βγ</sub> de la protéine G joue d'importants rôles sur les canaux ioniques. En fait, elle module l'activité des canaux ioniques en inhibant les flux calciques, activant les courants potassiques rectifiant entrant et en limitant la libération du glutamate et de GABA au niveau présynaptique (Hayashi et al., 1993; Woltering et al., 2008; Niswender and Conn, 2010). Les mGluRs de type 2 peuvent également stimuler les voies MAP kinases et PI3K, ce qui mène à une augmentation de productions des facteurs neurotrophiques (Caraci et al., 2012). Dans les ganglions de la base, le principal rôle des mGluR<sub>2</sub> est de réduire la transmission glutamatergique (Murray et al., 2002a). Ils se situent au niveau présynaptique des terminaisons corticostriataux, dans les segments internes et externes du GP et au niveau présynaptique des terminaisons du STN (Neki, 1996). Ainsi, leur activation mène à une réduction de la transmission excitatrice.

Des études ont montré que mGluR<sub>2</sub> forme un complexe hétérodimère avec le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (González-Maeso et al., 2008; Sealfon and González-Maeso, 2008). Des études autoradiographiques ont présenté la distribution des deux récepteurs au niveau du cortex montrant une co-expression de mGluR<sub>2</sub> et 5-HT<sub>2A</sub>R (Marek et al., 2000). L'hétérodimérisation des récepteurs peut moduler la fonction d'un récepteur par divers mécanismes: augmenter ou baisser la capacité d'un ligand à lier le site de liaison d'un récepteur, diminuer ou augmenter la capacité de coupler la protéine G, choisir de coupler une seule protéine G ou changer la nature du couplage (Rozenfeld and Devi, 2010). Ainsi, un ligand peut promouvoir ou bloquer une voie de signalisation. Dans le cas du complexe mGluR<sub>2</sub>-5-HT<sub>2A</sub>R, les ligands sérotoninergiques et glutamatergiques ont la capacité de moduler les voies de signalisation des protéines G<sub>q/11</sub> et G<sub>i/o</sub> (Yin et al., 2014).



**Figure 11: Interaction fonctionnelle 5-HT<sub>2A</sub>-mGluR<sub>2</sub>**

L'assemblage de l'hétérodimère 5-HT<sub>2A</sub> et mGluR<sub>2</sub> module la voie de signalisation glutamatergique induite par Gi et la voie sérotoninergique induite par Gq (Fribourg et al., 2011).

Dans le cerveau, le mGluR<sub>2</sub> est considéré comme une cible prometteuse dans le cas de plusieurs troubles neurologiques tels que la schizophrénie, la dépression, la dépendance et la MP.

Dans la schizophrénie, plusieurs études ont ciblé le récepteur mGluR<sub>2</sub> (Profaci et al., 2011; Therapeutics, 2012; Griebel et al., 2016; Li et al., 2017), basé sur le fait qu'il forme un hétérodimère avec le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (González-Maeso et al., 2008; Fribourg et al., 2011; Moreno et al., 2011; Moreno et al., 2012; Moreno et al., 2016). Le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> peut être activé par des hallucinogènes tel que LSD, induisant par la suite une augmentation du potentiel excitateur spontané au niveau postsynaptique des synapses thalamo-corticales (Marek and Aghajanian, 1996). Ainsi, bloquer ce même récepteur par un antipsychotique tel que la clozapine, l'olanzapine ou l'aripiprazole peut prévenir cette excitation et réduire les symptômes positifs et négatifs de la maladie (McEvoy et al., 2006; Stroup et al., 2006). Par ailleurs, il a été montré que l'activation du mGluR<sub>2</sub> peut réduire le potentiel excitateur stimulé par la sérotonine au niveau thalamo-cortical, suggérant que son activité est nécessaire pour moduler l'activité du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (González-Maeso et al., 2008; Conn et al., 2009).

L'agoniste du mGluR<sub>2</sub>, LY-404,039, a amélioré les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie dans une étude clinique de Phase II (Patil et al., 2007), mais l'efficacité de la molécule n'a pas été suffisante lors des études de Phases IIb et III (Kinon et al., 2011; Stauffer et al., 2013). Dans la dépression, il a été suggéré qu'activer mGluR<sub>2</sub> avait un effet antidépresseur chez des sujets vulnérables. En effet, il a été montré dans une étude que les souris avec une faible résistance au stress exprimaient moins de mGluR<sub>2</sub> (Fell et al., 2011; Nasca et al., 2015). Cela laisse suggérer que l'augmentation de l'activité de mGluR<sub>2</sub> serait une bonne option thérapeutique. Par ailleurs, il a été montré que le blocage du mGluR<sub>2</sub> pouvait également avoir un effet antidépresseur en ciblant la dépression associée à un déclin cognitif (Witkin et al., 2006; Goeldner et al., 2013). Dans la dépendance et les abus de drogues, il a été montré que le stress prénatal pouvait causer une baisse d'expression du mGluR<sub>2</sub>, ce qui induit un phénotype susceptible à la dépendance aux drogues (Zuena et al., 2008). Cela laisse suggérer que l'activation du mGluR<sub>2</sub> peut atténuer la consommation chez les sujets vulnérables. Une étude a montré que l'administration de LY-379,268, un agoniste mGluR<sub>2</sub>, diminuait la motivation de consommer de la cocaïne chez des rats dépendants (Allain et al., 2017). D'autres études ont montré que l'activation mGluR<sub>2</sub> par N-acétylcystéine pouvait réduire la dépendance au cannabis et à la cocaïne (LaRowe et al., 2007; Moussawi et al., 2009; Gray et al., 2012).

Dans la MP, il a été suggéré que l'activation de mGluR<sub>2</sub> réduirait la neurotransmission glutamatergique anormale au niveau des synapses cortico-striatale. Il a été montré lors d'une

étude que l'injection de l'agoniste de mGluR<sub>2</sub>, LY-314,598, améliore les comportements parkinsoniens chez les rats lésés à la 6-OHDA et atténue la dégénérescence des neurones dopaminergiques (Murray et al., 2002b; Chan et al., 2010). L'injection d'autres agonistes du mGluR<sub>2</sub>, LY-354,740 et LY-379,268, a aussi produit un effet anti-parkinsonien (Konieczny et al., 1998; Murray et al., 2002b). Dans le cas des DILs, une étude a montré que l'administration chronique de LY-379,268 n'avait pas d'effet anti-dyskinétique, toutefois, une seule concentration a été testée (Rylander et al., 2009).

### 1.6.3. Intérêt pour mGluR<sub>2</sub>

Comme dit précédemment, des études ont démontré que le blocage du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> réduisait les dyskinésies chez les rongeurs et primates parkinsoniens sans compromettre l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA (Bennett et al., 1994; Manson et al., 2000; Durif et al., 2004; Creed-Carson et al., 2011; Hamadjida et al., 2017; Hamadjida et al., 2018). Toutefois, ces études ont aussi démontré qu'il n'est pas possible d'éradiquer les dyskinésies en antagonisant les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>. Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et mGluR<sub>2</sub> forment un hétéro-complexe fonctionnel, suggérant que l'activation des mGluR<sub>2</sub> pourrait réduire la sévérité des dyskinésies en activant la même voie de signalisation que 5-HT<sub>2A</sub>R (González-Maeso et al., 2008).

De plus, la distribution présynaptique de mGluR<sub>2</sub> sur les terminaisons corticostriataux ou thalamostriataux laisse suggérer que l'activation de mGluR<sub>2</sub> pourrait réduire la transmission excitatrice au niveau des synapses corticostriatales par le mécanisme présynaptique (Phillips et al., 1999). Sachant que dans les dyskinésies une hyperactivation anormale du système glutamatergique est observée, l'activation de mGluR<sub>2</sub> pourrait réduire l'excès indésirable de glutamate (Metman et al., 1998a; Calon et al., 2003).

Dans cette étude, la molécule étudiée est LY-354,740 ((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-aminobicyclo [3.1.0] hexane-2,6-dicarboxylic acid), aussi appelé eglumegad. LY-354,740 est un agoniste orthostérique des mGluR du groupe II, avec des valeurs de concentration semi-maximale excitatrice (EC<sub>50</sub>) de 5,1 et 24,3 nM pour les récepteurs mGluR<sub>2</sub> et mGluR<sub>3</sub>, respectivement (Monn et al., 1997). LY-354,740 ne présente pas d'affinité pour les récepteurs NMDA, AMPA et kainate, même avec des concentrations de l'ordre du µM et mM (Monn et al., 1997). LY-354,740 et sa pro-drogue LY-544,344 ont été administrés à des sujets humains dans le cadre d'études cliniques pour des conditions psychiatriques (Schoepp et al., 2003; Bergink and

Westenberg, 2005; Michelson et al., 2005; Wierońska and Pilc, 2013). Puisque LY-354,740 a été étudié en clinique, il a un potentiel translationnel considérable et pourrait donner lieu à des études cliniques avec des sujets parkinsoniens à court terme. En effet, son profil pharmacocinétique est connu, de même que son profil d'innocuité et tolérance par des sujets humains (Dunayevich et al., 2008).

## **1.7. Modèles animaux de la maladie de Parkinson**

L'utilisation des modèles animaux a permis de mieux comprendre les mécanismes régissant la MP et à la découverte de nouvelles thérapies dans le traitement des symptômes moteurs de la MP. Bien qu'il existe des modèles transgéniques de la maladie (Thakur et al., 2017), les modèles les plus utilisés pour l'étude des DILs, sont ceux qui résultent des lésions par des neurotoxines telles que le MPTP et la 6-OHDA (Schwartzing and Huston, 1996b; Tieu, 2011).

### **1.7.1. Lésion au MPTP**

Le premier modèle animal lésé au MPTP était le singe macaque rhésus (*Macaca mulatta*). Suite à une injection intraveineuse de MPTP, les macaques ont manifesté des symptômes cliniques similaires à ceux des humains et ont également bénéficié d'un effet anti-parkinsonien suite à l'administration de L-DOPA et de l'agoniste dopaminergique bromocriptine (Burns et al., 1983). Le MPTP est une neurotoxine qui engendre des troubles de type parkinsoniens. Suite à son administration, le MPTP est converti en MPP<sup>+</sup> par l'enzyme MAO-B, menant ensuite à l'inhibition du complexe mitochondrial I. Cela cause une baisse d'ATP et une augmentation des ROS, conduisant à la mort cellulaire (Shimoke et al., 2003). Le MPTP peut être administré à plusieurs modèles d'animaux (rongeurs et primates) mais montre des limitations chez certains. Chez la souris, le MPTP est administré répétitivement en intrapéritonéal ou intra-cérébro-ventriculaire. Toutefois, la lésion dopaminergique dépasse rarement 50%, ce qui limite l'utilité du modèle pour étudier la DIL (Jackson-Lewis and Przedborski, 2007; Cunha et al., 2017). Contrairement à la souris, le rat ne semble pas être sensible à la toxicité du MPTP (Giovanni et al., 1994). Chez les primates non-humains, le MPTP est administré en sous-cutané, intra-péritonéal ou intraveineux pendant plusieurs jours et induit un phénotype parkinsonien sévère (Hamadjida et al., 2017; Masilamoni and Smith, 2017).

### 1.7.2. Lésion à la 6-OHDA

La 6-OHDA est un analogue de la DA avec un groupement hydroxyle. Dans le cerveau, elle induit une dégénérescence des neurones dopaminergiques et noradrénergiques en raison de la grande affinité que les transporteurs dopaminergiques et noradrénergiques ont pour cette molécule (Ungerstedt, 1968; Luthman et al., 1989). Le stress oxydatif semble être l'un des principaux mécanismes induisant l'effet toxique de la 6-OHDA (Glinka and Youdim, 1995). Cette neurotoxine s'accumule dans le cytoplasme où elle s'oxyde, menant à la formation de ROS tels que le peroxyde d'hydrogène et le superoxyde, induisant une cytotoxicité (Glinka et al., 1997; Blum et al., 2001). Elle inhibe également les complexes mitochondriaux 1 et 4, favorisant la mort cellulaire (Glinka and Youdim, 1995).

Vu que la 6-OHDA ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, elle est injectée directement au niveau du site de la lésion (Schober, 2004). Elle est souvent combinée avec la pargyline, un inhibiteur de MAO-B, pour augmenter son effet cytotoxique (Schwartz and Huston, 1996a). L'injection de la 6-OHDA est souvent précédée par une injection sous-cutanée de désipramine, un bloqueur de transporteur de la noradrénaline (Ungerstedt, 1968). L'administration de la désipramine est nécessaire pour protéger les neurones noradrénergiques contre la dégénérescence (Ungerstedt, 1968). Toutefois, la protection conférée par la désipramine n'est pas parfaite car la dégénérescence de quelques fibres noradrénergiques a été observée dans une étude malgré son injection comme prétraitement (Day et al., 1994).

La voie dopaminergique nigrostriée émerge du groupe de cellules A9 localisées dans la SNc. Les axones de ces neurones traversent le faisceau médian du télencéphale (FMT) pour s'arrêter au niveau du striatum dorsal (Deumens et al., 2002). Dans les études précliniques, la 6-OHDA est généralement injectée au niveau de ces trois structures: SNc, striatum et FMT (Xavier et al., 1994).

L'injection unilatérale de la 6-OHDA au niveau de la SNc entraîne un phénotype parkinsonien modéré qui se traduit par une perte de 88% des neurones dopaminergiques, accompagnée de la perte de 30% des neurones situés au niveau de l'ATV (groupe A10) comparativement au côté controlatéral (Carman et al., 1991; Schallert et al., 2000). Dans ce modèle, une injection unilatérale peut également affecter le côté controlatéral (Deumens et al., 2002). Ainsi, les comportements recherchés peuvent ne pas être restreints au côté lésé

uniquement. Par ailleurs, une injection bilatérale provoque une déplétion de 80% à 100% de DA au niveau du striatum (Carman et al., 1991).

Au niveau du striatum, le phénotype engendré par une injection dépend du site de la lésion. Une injection unilatérale au niveau latéral du striatum induit une déplétion dopaminergique de 80%-95% dans le striatum (Kirik et al., 1998). Toutefois, une injection au niveau central se limite à une déplétion de 60%-70% au niveau caudal du striatum, produisant un phénotype parkinsonien léger ou modéré (Roedter et al., 2001). L'injection bilatérale a également été testée au niveau ventrolatéral, permettant une déplétion dopaminergique de 53%-77% au niveau du striatum et une mort cellulaire de 60%-64% au niveau de la SNc (Lindner et al., 1999).

Une injection unilatérale de la 6-OHDA au niveau du FMT détruit entièrement les cellules de types A9 et A10 (Perese et al., 1989). Cette destruction produit une déplétion dopaminergique quasi-totale dans le striatum ipsilatéral (Whishaw and Dunnett, 1985; Barneoud et al., 1995; Chang et al., 1999). Quant à l'injection bilatérale dans le FMT, elle est plus proche des caractéristiques de la MP (Van Oosten and Cools, 1999). Toutefois, l'apparition d'aphagie et d'adipsie complique l'utilisation de ce modèle à long terme (Ungerstedt, 1971). Ainsi, ce type d'injection présente plus de complications que dans le cas de l'injection unilatérale, ce qui limite son utilisation. Le modèle animal le plus utilisé dans le cadre de recherches précliniques sur la MP est celui avec l'injection unilatérale au niveau du FMT (Morgese et al., 2007; Levandis et al., 2008; Huot et al., 2015).

Bref, le modèle de rat lésé unilatéralement au niveau du FMT est devenu un modèle standard de la MP, facilitant les études précliniques pour évaluer les effets anti-parkinsoniens et anti-dyskinétiques de thérapies expérimentales (Jiang et al., 1993; Huot et al., 2015).

### **1.8. Objectifs et hypothèses de recherche**

Les DILs réduisent la qualité de vie de 50% à 95% des patients aux stades avancés de la MP en causant des morbidités sévères. Plusieurs études ont suggéré l'implication d'une hyperexcitabilité glutamatergique dans le développement des DILs (Metman et al., 1998a; Calon et al., 2003). Par ailleurs, plusieurs études cliniques et précliniques ont montré que le blocage du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> réduit les DILs sans interférer avec l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA (Manson et al., 2000; Oh et al., 2002; Durif et al., 2004).

En se basant sur le rôle du mGluR<sub>2</sub> à réguler les niveaux de glutamate libre et son interaction fonctionnelle avec le récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, nos hypothèses sont :

1. Une activation du récepteur mGluR<sub>2</sub> réduit la sévérité des DILs ;
2. Une activation du récepteur mGluR<sub>2</sub> atténue le développement des DILs ;
3. Une activation du récepteur mGluR<sub>2</sub> ne nuit pas à l'efficacité anti-parkinsonienne de la L-DOPA.

Pour valider cette hypothèse, nous allons rencontrer les objectifs suivants :

1. Déterminer l'effet du traitement aigu de LY-354,740 sur la sévérité des DILs ;
2. Déterminer les effets de LY-354,740 débuté simultanément avec la première dose de L-DOPA sur le développement des DILs ;
3. Évaluer si les effets bénéfiques de LY-354,740 surviennent sans compromettre l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA.

## **2. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

---

## **2.1. Matériels**

### **2.1.1. Animaux**

Des rates femelles adultes Sprague-Dawley pesant entre 250 et 275 g (Charles River, Saint-Constant, Canada) ont été hébergées en groupe de 3 sous des conditions contrôlées : température allant de 19 à 21°C, humidité de 55%, un cycle de lumière/obscurité de 12 heures (lumières allumées à 07:00), et un environnement avec un accès illimité à l'eau et la nourriture. À leur arrivée, les rates n'ont pas été perturbées pendant une semaine pour s'habituer à leur environnement et des pesées hebdomadaires ont été effectuées. Toutes les procédures ont été approuvées par le comité institutionnel de protection des animaux du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal et selon les régulations définies par le Conseil Canadien de Protection des Animaux.

### **2.1.2. Molécules**

La solution stock de LY-354,740 (Cedarlane Laboratories, Burlington, Canada) a été dissoute dans 1eq NaOH. Les dilutions ont été faites avec de la saline 0,9%. Les concentrations ont été choisies à partir du profil pharmacocinétique de LY-354,740 chez le rat et l'humain; des doses menées à des concentrations plasmatiques bien tolérées en clinique ont été choisies (Michelson et al., 2005).

Des solutions de 6-OHDA 7 mg/ml ont été préparées avec 0,9% de saline et 0,02% d'acide ascorbique (Sigma-Aldrich, Oakville, Canada). Des solutions de L-DOPA méthyl ester/hydrochloride de benserazide (Sigma-Aldrich) 6/15 et 10/15 mg/ml ont été préparées dans 0,9% de saline et 0,1% d'ascorbate (pour empêcher l'oxydation de la L-DOPA). La désipramine (10-11-dihydro-*N*-methyl-5*H*-dibenz (Z)[*b,f*]azepine-5-propanamine hydrochloride; Sigma-Aldrich) est un antidépresseur tricyclique qui inhibe le transporteur noradrénergique et a été administrée pour assurer que la lésion induite par la 6-OHDA soit sélective aux fibres dopaminergiques (U'Prichard et al., 1978). La pargyline (Sigma-Aldrich) est un MAO non-sélectif qui a été administré pour augmenter la toxicité de la 6-OHDA (Schwartz and Huston, 1996a).

## **2.2. Méthodes**

### **2.2.1. Lésion unilatérale à la 6-OHDA**

Les animaux ont été rendus parkinsoniens par injection unilatérale de 6-OHDA dans le FMT comme décrit précédemment (Huot et al., 2015). Les animaux ont été prétraités avec de la pargyline (5 mg/kg) en sous-cutané (s.c.) et désipramine (10 mg/kg) s.c. Sous anesthésie générale avec 3% d'isoflurane dans 100% d'O<sub>2</sub> (2 l/min), les rates ont été placées dans un cadre stéréotaxique [David Kopf Instruments, Tujunga, USA] (Visanji et al., 2009). Ensuite, ils ont reçu une injection unilatérale de 6-OHDA (12,5 µg dans 2,5 µl d'acide ascorbique 0,1% et 0,9% saline) dans le FMT en utilisant une seringue Hamilton de 10 µl (Sigma-Aldrich) pendant 5 min suivant les coordonnées de l'atlas de Paxinos et Watson (Paxinos and Watson, 2017): -2,8 mm antéropostérieur, +2,0 mm latéromédial et -9,0 dorsoventral à partir de bregma. La 6-OHDA a été injectée à un rythme de 0,5 µl/min pour un volume total de 2,5 µl. La seringue a été gardée en place pendant 5 min avant d'être retirée pour éviter un reflux à travers le tract. À la fin de la chirurgie, les rates ont reçu l'anti-inflammatoire non-stéroïdien carprofène (1 ml/kg) et 10 ml de 0,9 saline en s.c. pour réduire la douleur post-opératoire et éviter la déshydratation. Par la suite, les animaux ont été placés dans des cages propres et la température maintenue à 29°C pendant 2 heures. Pendant les 3 jours post-opération, les animaux ont reçu le carprofène, et la saline. Ensuite, les animaux ont été supervisés pendant le reste de la période de récupération.

### **2.2.2. Évaluation du parkinsonisme**

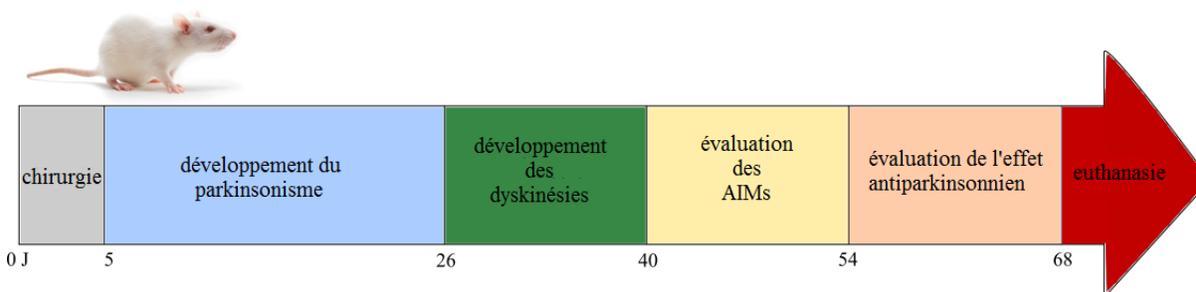
Après une période de récupération post-lésion de 21 jours, les animaux ont effectué le test du cylindre pour évaluer l'étendue de la dégénérescence dopaminergique comme décrit précédemment (Schallert et al., 2000) . Brièvement, les rates ont été placées dans un cylindre transparent (14 cm de diamètre × 28 cm de hauteur) et enregistrées pendant 15 minutes pour analyse *post hoc* par un observateur aveugle. Un miroir a été placé derrière le cylindre pour permettre à l'évaluateur d'observer les mouvements des membres antérieurs lorsque l'animal ne faisait pas face à la caméra. Dans le test du cylindre, le premier membre à entrer en contact avec la paroi lors de déplacement de poids était marqué comme un placement de mur indépendant pour ce membre. Un placement subséquent de l'autre membre sur le mur tout en maintenant le mouvement initial était marqué comme un mouvement « bilatéral ». Un

placement simultané des deux pattes avant sur la paroi était également considéré comme un mouvement « bilatéral ». Un autre score de mouvement de paroi était attribué uniquement si les deux pattes étaient retirées de la surface verticale. Seuls les animaux présentant une utilisation préférentielle du membre antérieur non lésé dans  $\geq 70\%$  des cas ont été sélectionnés pour subir d'autres tests pharmacologiques comportementaux; une utilisation de 70% de la patte ipsilatérale à la lésion est indicative d'une déplétion de DA striatale de 88% (Schallert et al., 2000).

### 2.2.3. Étude d'efficacité aigüe

Suite à l'évaluation du parkinsonisme, les rates ( $N=26$ ) ont été traitées pendant 14 jours avec des injections s.c. quotidiennes de L-DOPA/benserazide [10/15 mg/kg] afin d'induire des DILs stables et reproductibles (appelées à partir de ce point mouvements anormaux et involontaires [AIMs], terme préféré dans la littérature sur le rongeur parkinsonien). Les animaux avec AIMs sévères ont été sélectionnés pour les tests comportementaux et pharmacologiques.

Le jour de l'évaluation comportementale, les rates dyskinétiques ont reçu chacune une injection de L-DOPA/benserazide (6/15 mg/kg s.c., appelé L-DOPA à partir de ce point, pour simplifier le texte) en combinaison avec LY-354,740 (0,1, 1 et 10 mg/kg s.c.) ou le véhicule (saline 0,9%). Ensuite, elles ont été placées dans un cylindre (14 cm de diamètre  $\times$  28 cm de hauteur), pour l'évaluation des AIMs pendant 180 min. L'administration des molécules a été randomisée par un carré latin, dans lequel tous les animaux ont reçu tous les traitements, dans un ordre aléatoire.



**Figure 12: Le design expérimental de l'étude d'efficacité aigüe**

#### 2.2.4. Étude *de novo*

Suite à l'évaluation du parkinsonisme, les rates ( $N = 9$ /groupe) ont été randomisées en 3 groupes : L-DOPA/véhicule (contrôle), L-DOPA/LY-354,740 0,1 mg/kg, et L-DOPA/LY-354,740 1 mg/kg. Le choix de ces doses de LY-354,740 a été basé sur les résultats des études aiguës exécutées préalablement. Les rates de chaque groupe ont reçu un traitement journalier de L-DOPA (6/15 mg/kg) pendant 22 jours. Les AIMs ont été évalués les jours 1, 8, 15 et 22, à toutes les 20 minutes, pendant 180 minutes par un expérimentateur aveugle au traitement. Ensuite, les animaux ont eu une période d'élimination de 3 jours, suivi d'une administration de L-DOPA (6/15 mg/kg) afin d'évaluer la sévérité des AIMs et de déterminer si une réduction de la sévérité des AIMs pendant la période de développement était due à un effet réel sur l'apparition des AIMs ou à un effet symptomatique de LY-354,740.

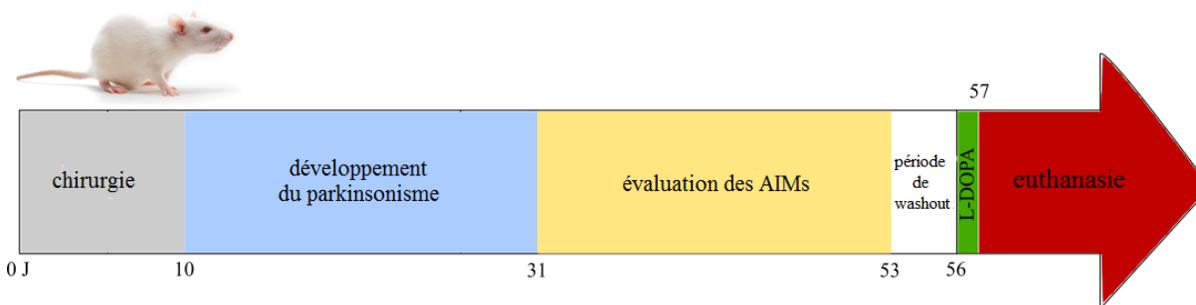


Figure 13: Le design expérimental de l'étude *de novo*

#### 2.2.5. Évaluation de l'effet anti-parkinsonien

Pour évaluer si l'effet anti-dyskinétique de LY-354,740 n'est pas dû à une interaction avec l'efficacité thérapeutique de la L-DOPA, les rates utilisées dans l'étude aiguë ont eu une période d'élimination de trois jours, après laquelle ils ont reçu une dose sous-thérapeutique de L-DOPA (3/15 mg/kg), suffisamment élevée pour induire un modeste effet anti-parkinsonien, sans déclencher de AIMs en combinaison avec LY-354,740 (contrôle, 0,1 et 1 mg/kg s.c.). Les animaux ont passé le test du cylindre 45 min après l'administration des traitements et ensuite évalué par un expérimentateur aveugle aux traitements.

#### 2.2.6. Évaluation des AIMs

Autant dans l'étude d'efficacité aiguë que dans l'étude *de novo*, les animaux ont été observés et évalués aux 20 minutes après l'injection des traitements, pendant 2 minutes, pour

un total de 180 minutes (Figure Supplémentaire 1). Pour chacun des animaux, une évaluation des AIMs: axial, membres (« *limbs* ») et oro-lingual (ALO) a été effectuée par un évaluateur aveugle au traitement, selon le protocole décrit précédemment [Tableau Supplémentaire 1] (Cenci, 2007). Le degré de sévérité des AIMs de type ALO a été basé sur la durée et l'amplitude du comportement dyskinétique durant la période d'observation.

La durée des AIMs a été évaluée selon l'échelle suivante: 0 = absence de dyskinésie, 1 = dyskinésie légère, présente pendant moins que 50% de la période d'observation, 2 = dyskinésie modérée, présente plus que 50% de la période d'observation, 3 = dyskinésie marquée, présente de manière continue plus que 50% de la période d'observation, mais suppressible avec un stimulus externe, 4 = dyskinésie sévère continue, qui n'est pas suppressible avec un stimulus externe (Tableau Supplémentaire 1; Figure Supplémentaire 2).

L'amplitude des AIMs de type axial a été évaluée selon l'échelle suivante: 1 = une déviation soutenue avec un angle de 30° de la tête et du cou; 2 = une déviation soutenue avec un angle de 60° de la tête et du cou; 3 = une déviation soutenue avec un angle supérieur à 60° et inférieur à 90° de la tête, du torse et du cou; 4 = une torsion soutenue avec un angle supérieur à 90° de la tête, du torse et du cou, menant à une perte d'équilibre.

L'amplitude des AIMs de type membres a été évaluée selon l'échelle suivante: 1 = petit mouvement de la patte autour d'une région fixe; 2 = mouvement menant à un déplacement visible de la patte; 3 = mouvement menant à un déplacement large de la patte accompagné de contraction des muscles au niveau de l'épaule; 4 = déplacement vigoureux de la patte à une amplitude maximale accompagné de contractions des muscles de l'épaule.

L'amplitude des AIMs de type oro-lingual sa été évaluée selon l'échelle suivante: 1 = tremblements des muscles faciaux accompagnés de petits mouvements masticateurs sans ouverture de la mâchoire; 2 = tremblements des muscles faciaux accompagnés de mouvements masticateurs qui occasionnent parfois une ouverture de la mâchoire; 3 = mouvements avec une large implication des muscles du visage et des muscles masticateurs, avec ouverture fréquente de la mâchoire et protrusion occasionnelle de la langue; et 4 = implication de tous les muscles ci-dessus au maximum possible.

### **2.2.7. Euthanasie**

À la fin de chaque étude (efficacité aigüe et *de novo*), les rates ont été perfusées avec une solution de saline à 0,9%. Tout d'abord, les animaux ont été anesthésiés profondément avec du pentobarbital (65 mg/kg, s.c.). Après 20 minutes, les animaux ont atteint un degré profond d'anesthésie qui a été vérifié par pincement des pattes, cela permettait d'évaluer la profondeur de l'anesthésie et assurait que les procédures subséquentes seraient sans douleur. Une incision latérale au niveau du tégument et de la paroi abdominale en dessous de la cage thoracique a été effectuée. Après l'ouverture de la cage thoracique, une incision a été faite au niveau du diaphragme afin d'exposer le cœur. Une aiguille de perfusion a été insérée à travers le ventricule gauche et a été sécurisée par une pince hémostatique. Enfin, une incision au niveau de l'oreillette droite a été faite, pour permettre la circulation de la saline 0,9% et ainsi permettre une bonne perfusion (Gage et al., 2012). Les cerveaux ont été rapidement prélevés, cryopréservés à -56°C dans de l'isopentane et conservés à -80°C jusqu'à leur utilisation.

### **2.2.8. Chromatographie liquide et spectrométrie de masse en tandem**

Les hémisphères droit et gauche de chacun des cerveaux ont été séparés. Ensuite, le striatum de chacun des hémisphères droit et gauche a été prélevé, mis dans des eppendorfs séparés stériles de 1,5 ml bien identifié et gardé à -80°C. Ensuite, les échantillons ont été envoyés à un laboratoire spécialisé dans la méthode de chromatographie liquide et spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) [Dr. Lekha Sleno de l'Université du Québec à Montréal], pour une quantification des niveaux DA et ses métabolites pour chacun des hémisphères. Ces analyses sont présentement en cours et les résultats seront présentés ultérieurement lors de la publication d'articles scientifiques.

### **2.2.9. Analyses statistiques**

Les données du test du cylindre sont représentées par la moyenne  $\pm$  erreur-standard et analysées par « one-way repeated measures (RM) analysis of variance (ANOVA) » suivi d'un post test de Tukey. L'évolution des AIMs au fil du temps est présentée sous forme de médiane. Elle a été mise en rang et analysée par « two-way » RM ANOVA suivi d'un post test de Dunnett. La sévérité des AIMs cumulatif dans l'étude d'efficacité aigüe est présentée sous forme de médiane  $\pm$  écart semi-interquartile et a été analysée par le test non-paramétrique de Friedman

suivi d'un post test de Dunn. Pour l'étude *de novo*, les scores sont présentés sous forme de médiane cumulative et ont été analysés en utilisant « two-way » ANOVA suivi d'un post test de Dunnett. Le challenge à la L-DOPA suite à l'étude *de novo* a été analysé par « one way » ANOVA suivi d'un post test de Dunn. L'effet de LY-354,740 sur l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA a été présenté sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard et a été analysé par « one-way RM ANOVA suivi d'un post test de Tukey. La signification statistique a été attribuée lorsque  $P < 0,05$ . Les analyses statistiques ont été calculées par GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc, USA).

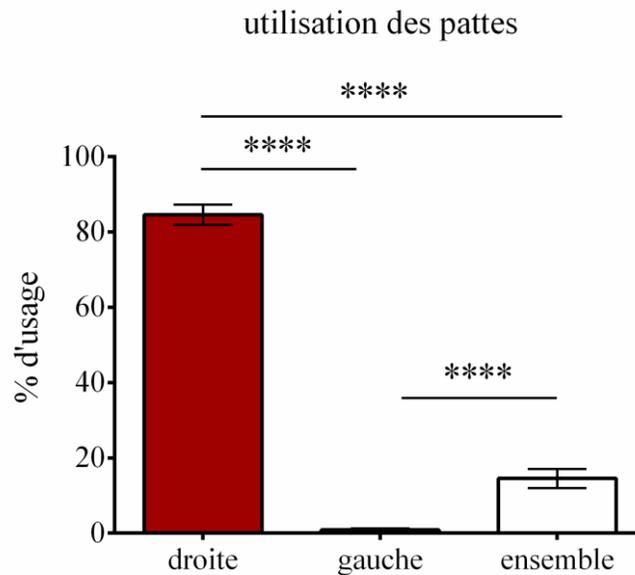
## 3. RÉSULTATS

---

### 3.1. Étude 1: Efficacité aigüe: effet de LY-354,740 sur les AIMs

#### 3.1.1. Niveau de parkinsonisme

Après une période de récupération de 3 semaines suite à l'administration de 6-OHDA, nous avons observé chez les rates lésées à la 6-OHDA une différence dans l'utilisation des membres antérieurs. La Figure 14 montre le nombre d'utilisation des pattes droite, gauche et les deux simultanément dans l'évaluation du degré de parkinsonisme. Sur les 26 rates ayant intégré l'étude, nous avons observé une utilisation importante de la patte droite, de l'ordre de  $78,83\% \pm 9,45\%$  de l'usage total des pattes. La patte gauche a été rarement utilisée, avec  $0,83\% \pm 0,32\%$  de l'usage total. L'usage simultané des deux pattes représentait  $13,44\% \pm 2,85\%$  de l'usage total. Tel que mentionné précédemment, un usage de  $\approx 70\%$  de la patte droite correspond à une déplétion de DA nigrostriée de  $\approx 88\%$ . Ainsi, les rates utilisées pendant l'étude présentaient un phénotype parkinsonien sévère.



**Figure 14: Évaluation du degré de parkinsonisme.**

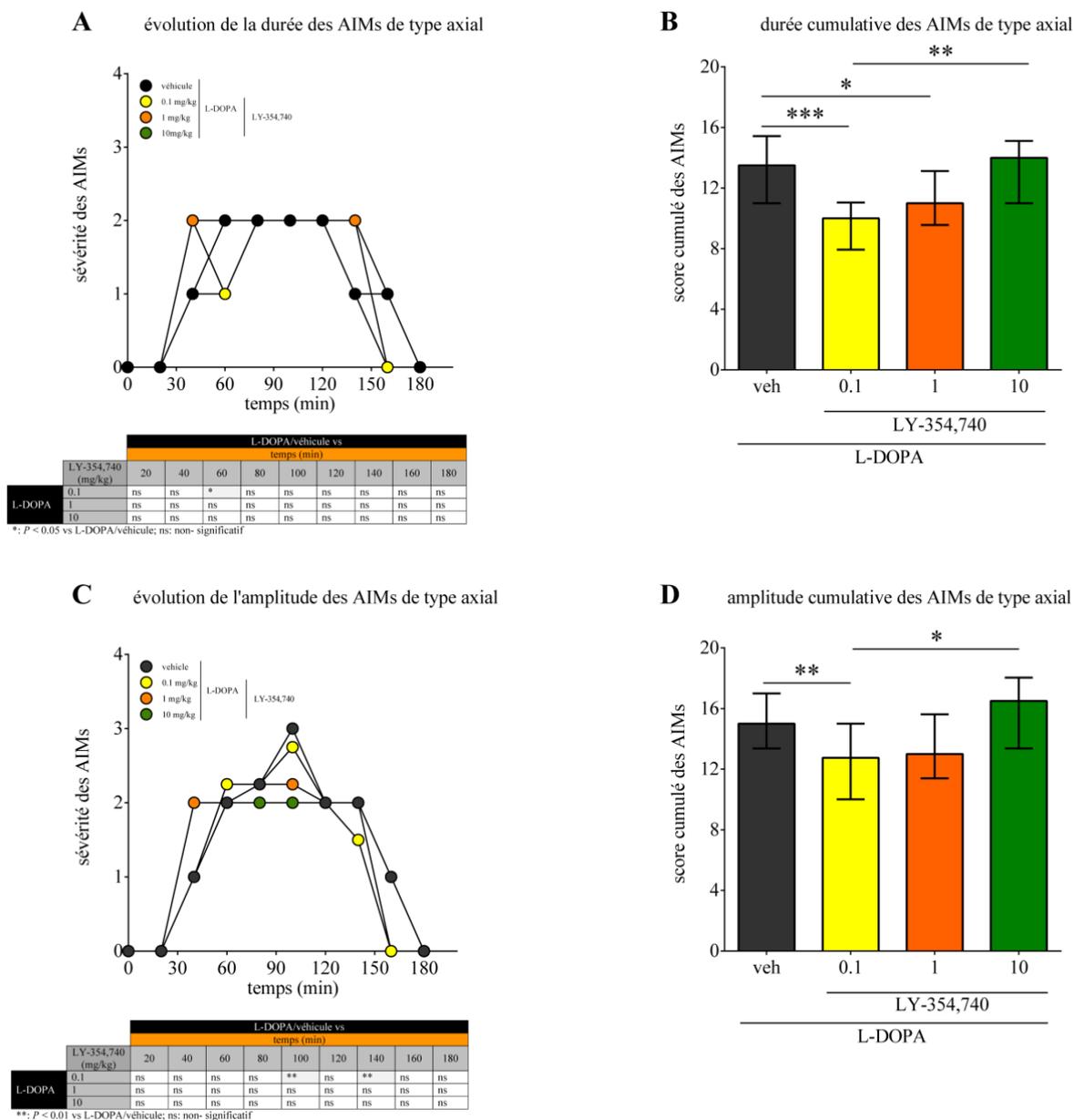
Les animaux montrent une préférence marquée pour l'utilisation de la patte non lésée (droite) avec 78,83% par rapport à l'utilisation de la patte lésée (gauche) et des deux pattes (ensemble), respectivement avec 0,83% et 13,44%. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard et ont été analysés par one-way RM ANOVA suivi du post test de Tukey (\*\*\*\*:  $P < 0,0001$ ).

### 3.1.2. Les AIMs cumulatifs de type axial

L'administration de LY-354,740 (0,1 et 1 mg/kg) en combinaison avec L-DOPA a généré une réduction de la sévérité des AIMs de type axial. Comme illustré à la Figure 15A, LY-354,740 a réduit légèrement la durée des AIMs de type axial comparativement à L-DOPA/véhicule au fil du temps ( $F_{\text{interaction}}(27,900) = 1,65, P < 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(9,900) = 0, P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(3,100) = 14,60, P < 0,0001$ ; two-way RM ANOVA). De plus, l'administration de LY-354,740 (0,1 et 1 mg/kg) en combinaison avec L-DOPA a diminué significativement la durée cumulative des AIMs de type axial ( $FS = 23,38, P < 0,0001$ ; Figure 15B). Ainsi, LY-354,740 0,1 mg/kg a entraîné une diminution significative de  $\approx 26\%$  de la durée des AIMs cumulatifs de type axial avec une sévérité médiane de 10 ( $P < 0,001$ , post test de Dunn) comparativement à L-DOPA/véhicule, pour lequel la sévérité médiane était de 13,50. L'administration de LY-354,740 1 mg/kg a également réduit considérablement la durée des AIMs cumulatifs de type axial de  $\approx 19\%$  par rapport à L-DOPA/véhicule ( $P < 0,05$ , post test de Dunn) avec un degré de sévérité médian de 11. Par contre, LY-354,740 10 mg/kg a augmenté la sévérité de la durée des AIMs cumulatifs axiaux comparativement aux autres doses de LY-354,740. Avec un degré de sévérité médian de 14, la dose de 10 mg/kg a augmenté significativement la sévérité des AIMs de  $\approx 40\%$  comparativement à la dose de 0,1 mg/kg ( $P < 0,01$ , post test de Dunn) et de  $\approx 27\%$  par rapport à la dose de 1 mg/kg ( $P > 0,05$ , post test de Dunn).

L'administration de LY-354,740 a réduit l'amplitude des AIMs de type axial comparativement à L-DOPA/véhicule tel que montré dans la Figure 15C ( $F_{\text{interaction}}(27,900) = 1,39, P < 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(9,900) = 0, P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(3,100) = 10,33, P < 0,0001$ ; two-way RM ANOVA). De plus, LY-354,740 (0,1 et 1 mg/kg) a également réduit significativement l'amplitude des AIMs cumulatifs de type axial ( $FS = 16,09, P < 0,01$ ; Figure 15D). Ainsi, la dose de 0,1 mg/kg a réduit significativement l'amplitude des AIMs cumulatifs de type axial de  $\approx 15\%$  ( $P < 0,05$ , post test de Dunn) avec une sévérité médiane de 12,75 comparativement à L-DOPA/véhicule qui était de 15. Après l'administration de LY-354,740 1 mg/kg, le degré de sévérité médian des AIMs cumulatifs de type axial était de 13, ce qui représente une réduction non-significative de  $\approx 13\%$  comparativement à L-DOPA/véhicule ( $P > 0,05$ , post test de Dunn). Par contre, nous n'avons pas observé de réduction de la sévérité des AIMs après administration de LY-354,740 10 mg/kg par rapport à L-DOPA/véhicule. En fait, LY-354,740 10 mg/kg

semble avoir augmenté la sévérité de l'amplitude des AIMs cumulatifs de type axial comparativement aux plus petites doses, montrant une sévérité médiane de 16,50. Cela représente une augmentation significative de  $\approx 29\%$  comparativement à la dose de 0,1 mg/kg ( $P < 0,01$ , post test de Dunn) et de  $\approx 27\%$  par rapport à la dose de 1 mg/kg ( $P > 0,05$ , post test de Dunn).



**Figure 15: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type axial.**

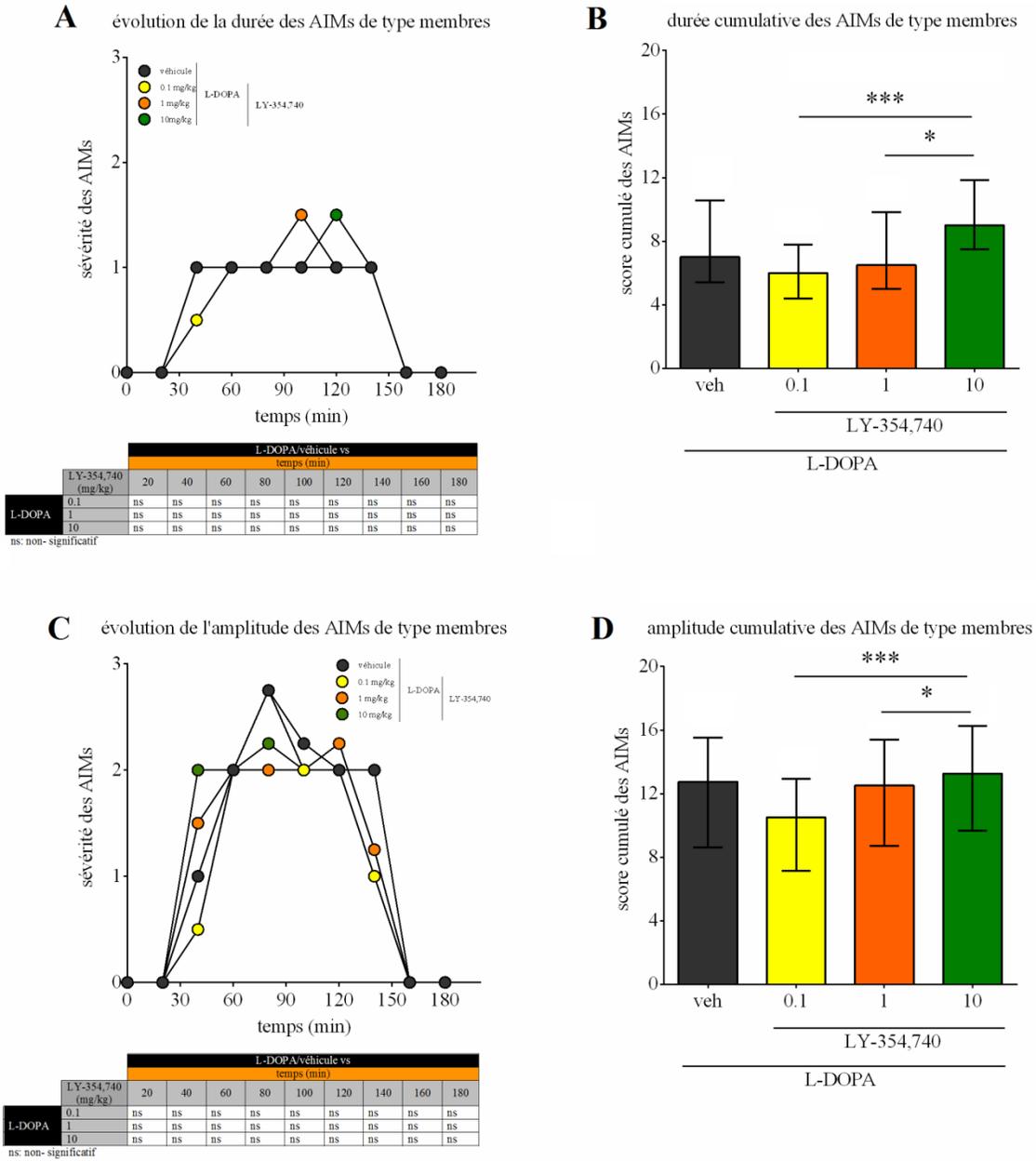
L'évolution des AIMs et leur sévérité cumulative de type durée (A, B) et amplitude (C, D) chez des rates lésées à la 6-OHDA traitées à la L-DOPA en combinaison avec LY-354,740 (0,1, 1 et 10 mg/kg) ou véhicule (veh). Les scores montrant la sévérité de l'évolution des AIMs au fil du temps sont présentés sous forme de médiane, alors que les scores cumulés des AIMs sont présentés sous forme de médiane  $\pm$  écart semi-interquartile (\*:  $P < 0,05$ , \*\*:  $P < 0,01$ , \*\*\*:  $P < 0,001$ ).

### 3.1.3. Les AIMs cumulatifs de type membres

À la Figure 16A, l'administration de LY-354,740 en combinaison avec L-DOPA (6/15 mg/kg) a légèrement réduit la durée des AIMs de type membres au fil du temps comparativement au traitement L-DOPA/véhicule ( $F_{\text{interaction}}(27,900) = 0,954, P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(9,900) = 0, P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(3,100) = 11,99, P < 0,0001$ ; two-way RM ANOVA). Nous avons également observé une réduction significative de la durée cumulative des AIMs de type membres après administration de LY-354,740 en combinaison avec L-DOPA tel qu'illustré dans la Figure 16B ( $FS = 19,62, P < 0,001$ ). L'administration de LY-354,740 0,1 mg/kg en combinaison avec L-DOPA a mené à une réduction non-significative de la sévérité des AIMs de type membre de  $\approx 14\%$  comparativement à L-DOPA/véhicule, avec une sévérité médiane de 6 versus 7 ( $P > 0,05$ ). L'administration de LY-354,740 1 mg/kg en combinaison avec L-DOPA a réduit légèrement, de façon non-significative, la durée des AIMs cumulatifs des membres comparativement au traitement L-DOPA/véhicule, avec une réduction de seulement  $\approx 7\%$  et un degré de sévérité médian de 6,5 ( $P > 0,05$ ). Par contre, après l'administration de LY-354,740 10 mg/kg, le niveau de sévérité de la durée cumulative des AIMs de type membres était plus sévère par rapport à L-DOPA/véhicule et aux plus petites doses. Avec une sévérité médiane de 9, la dose de 10 mg/kg semble avoir augmenté la durée cumulative des AIMs de type membres de  $\approx 50\%$  comparativement à la dose de 0,1 mg/kg ( $P < 0,001$ , post test de Dunn), de  $\approx 38\%$  comparativement à la dose de 1 mg/kg ( $P < 0,05$ , post test de Dunn) et de  $\approx 29\%$  comparativement à L-DOPA/véhicule ( $P > 0,05$ , post test de Dunn).

Pour ce qui est de l'amplitude, LY-354,740 a réduit, au fil du temps, la sévérité des AIMs de type membres comparativement à L-DOPA/véhicule ( $F_{\text{interaction}}(27,900) = 1,352, P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(9,900) = 0, P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(3,100) = 8,806, P < 0,0001$ ; two-way RM ANOVA, Figure 16C). De plus, nous avons observé une diminution de l'amplitude cumulative des AIMs de type membres après administration de LY-354,740 en combinaison de L-DOPA ( $FS = 17,12, P < 0,001$ ; Figure 16D). L'administration de LY-354,740 0,1 mg/kg a entraîné une réduction non-significative de  $\approx 18\%$  avec un niveau de sévérité médian de 10,50 comparativement à L-DOPA/véhicule, qui avait une sévérité médiane de 12,75. Pour LY-354,740 1 mg/kg, la sévérité médiane était de 12,50, soit une réduction négligeable de  $\approx 2\%$  comparativement à L-DOPA/véhicule. LY-354,740 10 mg/kg a augmenté la sévérité de l'amplitude cumulative des

AIMs de type membres comparativement à L-DOPA/véhicule et aux plus petites doses de LY-354,740. Avec un degré de sévérité médian de 13,25 ; l'augmentation de l'amplitude cumulative des AIMs était de  $\approx 26\%$  comparativement à la dose de 0,1 mg/kg ( $P < 0,001$ , post test de Dunn), de  $\approx 6\%$  par rapport à la dose de 1 mg/kg ( $P < 0,05$ , post test de Dunn) et de  $\approx 11\%$  comparativement à L-DOPA/véhicule ( $P > 0,05$ , post test de Dunn).



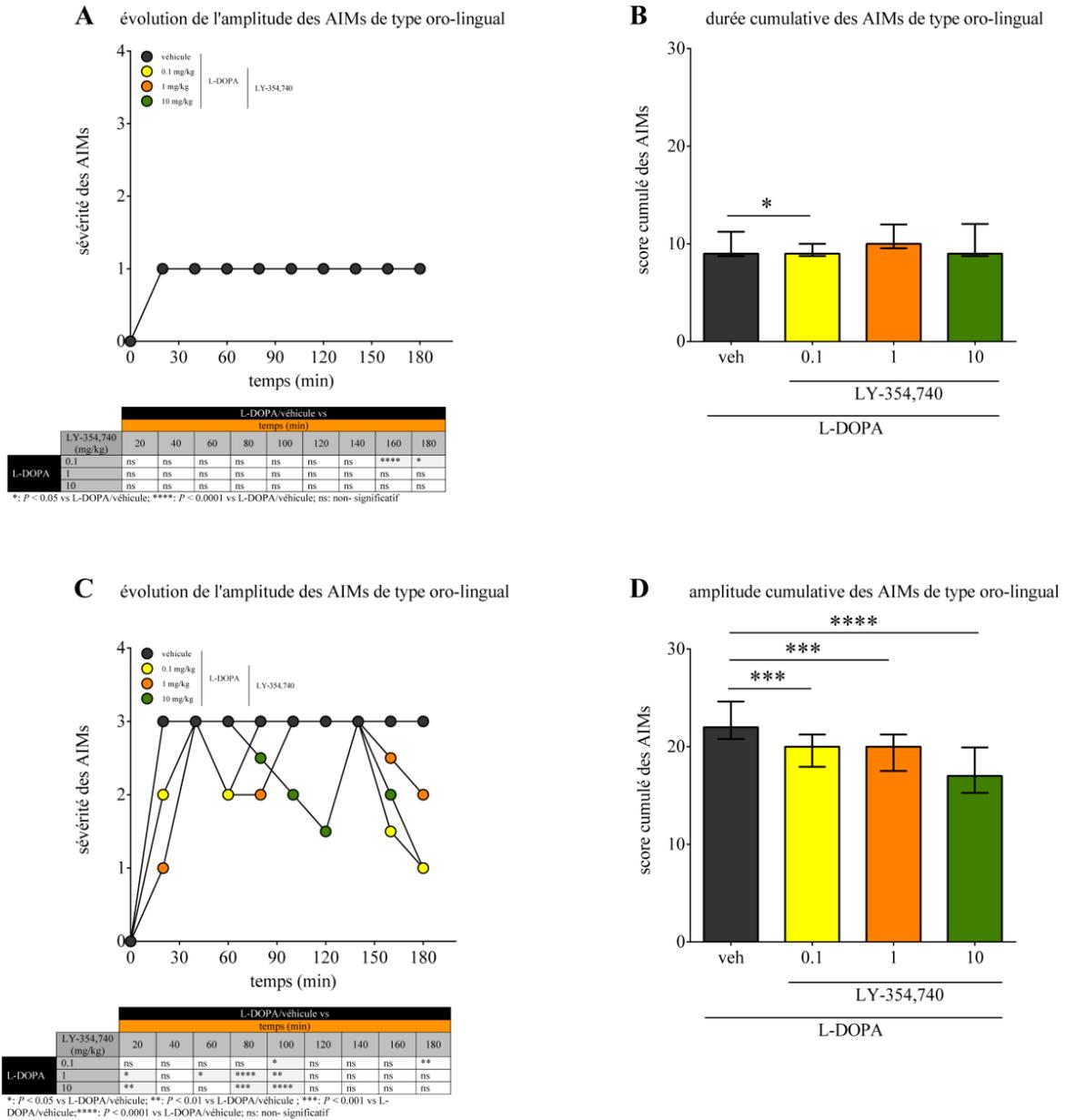
**Figure 16: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type membres.**

L'évolution des AIMs et leur sévérité cumulative de type durée (A, B) et amplitude (C, D) chez des rates lésées à la 6-OHDA traitées à la L-DOPA en combinaison avec LY-354,740 (0,1, 1 et 10 mg/kg) ou véhicule (veh). Les scores montrant la sévérité de l'évolution des AIMs au fil du temps sont présentés sous forme de médiane, alors que les scores cumulés des AIMs sont présentés sous forme de médiane  $\pm$  écart semi-interquartile (\*:  $P < 0,05$ , \*\*\*:  $P < 0,001$ ).

### 3.1.4. Les AIMs cumulatifs de type oro-lingual

L'administration de LY-354,740 (0,1, 1 et 10 mg/kg) en combinaison avec L-DOPA n'a pas réduit la sévérité de la durée des AIMs de type oro-lingual au fil du temps ( $F_{\text{interaction}}(27,900) = 1,553, P < 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(9,900) = 0, P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(3,100) = 4,15, P < 0,01$ ; two-way RM ANOVA; Figure 17A). Comme le montre la Figure 17B, LY-354,740 n'a pas réduit la durée des AIMs oro-linguaux cumulatifs ( $FS = 8,36, P < 0,05$ ). Toutes les doses de LY-354,740 ont manifesté des sévérités médianes similaires au traitement de L-DOPA/véhicule.

Par ailleurs, LY-354,740 (0,1, 1 et 10 mg/kg) a réduit l'amplitude des AIMs cumulatifs de type oro-lingual tout le long de la période d'analyse par rapport à L-DOPA/véhicule ( $F_{\text{interaction}}(27,900) = 2,067, P < 0,01$ ;  $F_{\text{temps}}(9,900) = 0,015, P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(3,100) = 12,68, P < 0,0001$ ; two-way RM ANOVA, Figure 17C). Tel qu'illustré à la Figure 17D, LY-354,740 a également réduit l'amplitude des AIMs cumulatifs de type oro-lingual ( $FS = 25,45, P < 0,0001$ ). Ainsi, la dose de 0,1 mg/kg a réduit de  $\approx 9\%$  l'amplitude des AIMs, avec une sévérité médiane de 20 ( $P < 0,001$ , post test de Dunn) comparativement à L-DOPA/véhicule, pour lequel la sévérité médiane était de 22. Quant à LY-354,740 1 mg/kg, avec une sévérité médiane de 20, il a réduit considérablement les AIMs cumulatifs de  $\approx 9\%$  ( $P < 0,01$ , post test de Dunn) comparativement à L-DOPA/véhicule. Pour la dose de 10 mg/kg, la sévérité médiane était de 17, présentant une réduction significative de  $\approx 23\%$  ( $P < 0,0001$ , post test de Dunn) par rapport à L-DOPA/véhicule. Aucune différence significative n'a été observée entre les différentes doses de LY-354,740.



**Figure 17: Effet de LY-354,740 sur les AIMs oro-linguaux**

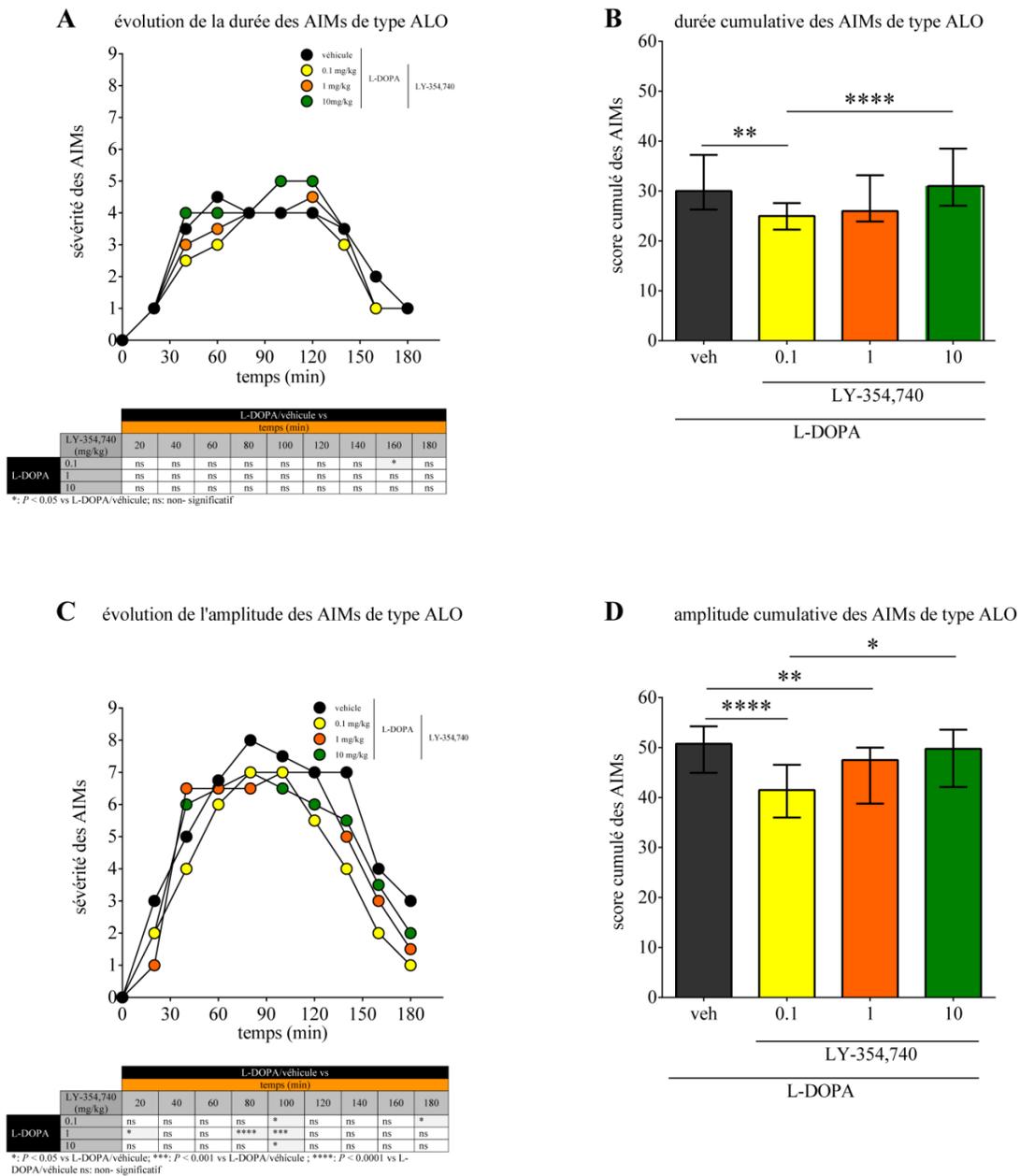
L'évolution des AIMs et leur sévérité cumulative de type durée (A, B) et amplitude (C, D) chez des rates lésées à la 6-OHDA traitées à la L-DOPA en combinaison avec LY-354,740 (0,1, 1 et 10 mg/kg) ou véhicule (veh). Les scores montrant la sévérité de l'évolution des AIMs au fil du temps sont présentés sous forme de médiane, alors que les scores cumulés des AIMs sont présentés sous forme de médiane  $\pm$  écart semi-interquartile. (\*:  $P < 0,05$ , \*\*:  $P < 0,01$ , \*\*\*:  $P < 0,001$ , \*\*\*\*:  $P < 0,0001$ ).

### 3.1.5. Les AIMs cumulatifs de type ALO

Dans la Figure 18A, l'administration de LY-354,740 (0,1 et 1 mg/kg) en combinaison avec L-DOPA (6/15 mg/kg) a mené à une réduction de la sévérité des AIMs de type ALO au fil du temps comparativement à L-DOPA/véhicule ( $F_{\text{interaction}}(27,900) = 1,15, P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(9,900) = 0, P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(3,100) = 15,72, P < 0,0001$ ; two-way RM ANOVA). De plus, nous avons observé une diminution de la durée cumulative des AIMs de type ALO lorsque LY-354,740 était administré en combinaison de L-DOPA, comme le montre la Figure 18B (Friedman Statistic [FS] = 26,25,  $P < 0,0001$ ). La durée cumulative consiste en la somme de toutes les durées des AIMs enregistrés pendant les 180 min d'analyse pour chacun des animaux. Ainsi, lorsque LY-354,740 0,1 mg/kg fut administré en combinaison avec L-DOPA, nous avons observé une diminution significative de la durée des AIMs de type ALO avec une sévérité médiane de 25, soit une réduction de  $\approx 17\%$  comparativement à L-DOPA/véhicule qui était de 30 ( $P < 0,01$ , post test de Dunn, Figure 18B). Par contre, l'administration de LY-354,740 1 et 10 mg/kg en combinaison avec L-DOPA n'a pas diminué de manière significative la durée des AIMs de type ALO comparativement à L-DOPA/véhicule. Après l'administration de LY-354,740 10 mg/kg, les AIMs étaient considérablement plus sévères avec une augmentation de la durée de  $\approx 24\%$  comparativement à LY-354,740 0,1 mg/kg ( $P < 0,0001$ , post test de Dunn).

En ce qui concerne l'amplitude des AIMs, LY-354,740 a réduit la sévérité des AIMs de type ALO au fil du temps comparativement à L-DOPA/véhicule ( $F_{\text{interaction}}(27,900) = 2,277, P < 0,001$ ;  $F_{\text{temps}}(9,900) = 0,019, P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(3,100) = 13,09, P < 0,0001$ ; two-way RM ANOVA), comme le montre la Figure 18C. LY-354,740 a aussi diminué la sévérité de l'amplitude cumulative des AIMs de type ALO de manière significative (FS = 25,32,  $P < 0,0001$ ) tel qu'illustré à la Figure 18D. L'administration de LY-354,740 0,1 mg/kg en combinaison avec L-DOPA a mené à une diminution très significative de l'amplitude cumulative des AIMs de type ALO avec une sévérité médiane de 41,50, soit une réduction de  $\approx 17\%$  ( $P < 0,0001$ , post test de Dunn) comparativement à L-DOPA/véhicule qui avait une sévérité médiane de 50,75. Nous avons aussi observé une diminution significative de l'amplitude cumulative des AIMs de type ALO avec une sévérité médiane de 47,50 suite à l'administration de LY-354,740 1 mg/kg comparativement à L-DOPA/véhicule, soit une réduction de  $\approx 6\%$  ( $P < 0,01$ , post test de Dunn). Par contre, nous n'avons pas observé de

diminution significative suite à l'administration de LY-354,740 10 mg/kg comparativement au traitement L-DOPA/véhicule. Au contraire, après la dose de 10 mg/kg, la sévérité de l'amplitude cumulative des AIMS de type ALO était plus élevée, de  $\approx 15\%$ , comparativement à la dose de 0,1 mg/kg ( $P < 0,01$ , post test de Dunn).



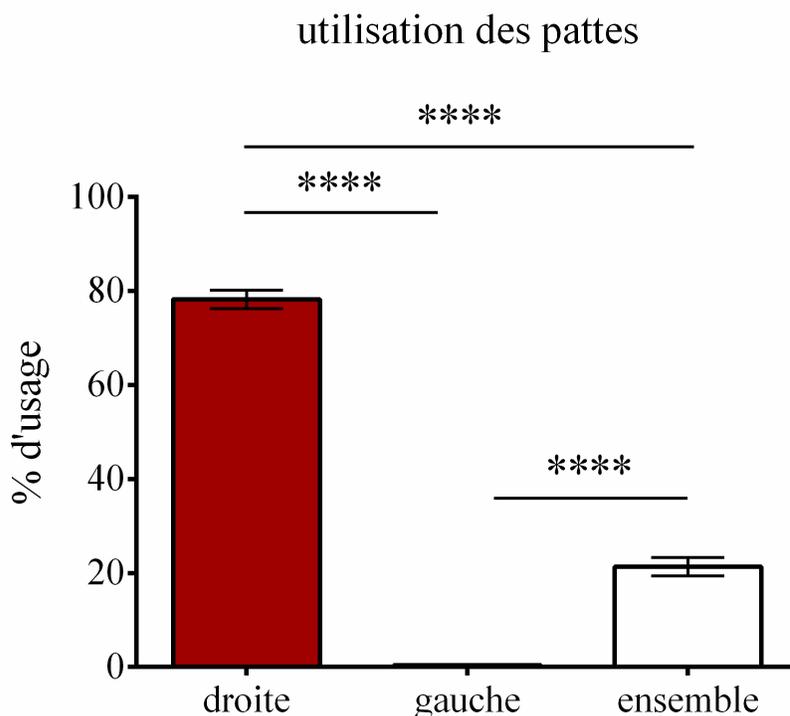
**Figure 18: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type ALO.**

L'évolution des AIMs et leur sévérité cumulative de type durée (A, B) et amplitude (C, D) chez des rates lésées à la 6-OHDA traitées à la L-DOPA en combinaison avec LY-354,740 (0,1, 1 et 10 mg/kg) ou véhicule (veh). Les scores montrant la sévérité de l'évolution des AIMs au fil du temps sont présentés sous forme de médiane, alors que les scores cumulés des AIMs sont présentés sous forme de médiane  $\pm$  écart semi-interquartile (\*:  $P < 0,05$ ; \*\*:  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$ ; \*\*\*\*:  $P < 0,0001$ ).

### 3.2. Étude 2: Étude *de novo*: effet de LY-354,740 sur le développement des dyskinésies

#### 3.2.1. Niveau de parkinsonisme

Après une période de la récupération de 3 semaines, nous avons observé chez les rates lésées à la 6-OHDA une différence dans l'utilisation des membres antérieurs. La Figure 19 montre le nombre d'utilisation des pattes droite, gauche et les deux simultanément dans l'évaluation du degré de parkinsonisme. Sur les 27 rates ayant intégrée l'étude, nous avons observé une utilisation importante de la patte droite, de l'ordre de  $78,23\% \pm 1,97\%$  de l'usage total des pattes. La patte gauche était rarement utilisée avec  $0,40\% \pm 0,17\%$  de l'usage total. Quant à l'usage simultané des deux pattes, il était de  $21,36\% \pm 1,97\%$  de l'usage total.



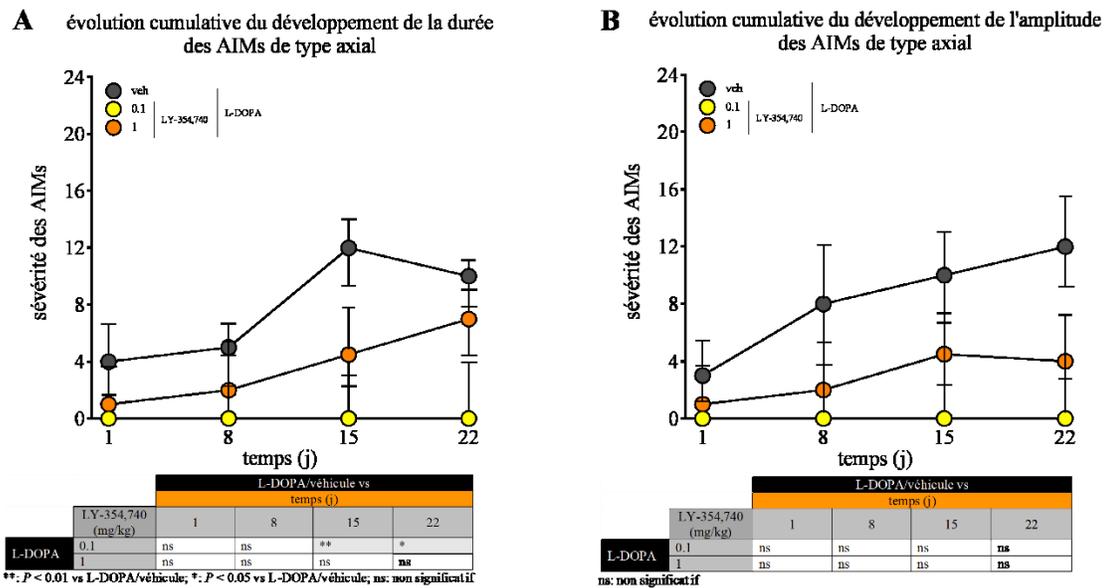
**Figure 19: Évaluation du degré de parkinsonisme.**

Les animaux montrent une préférence marquée pour l'utilisation de la patte non lésée (droite) avec 78,23% par rapport à l'utilisation de la patte lésée (gauche) et des deux pattes, respectivement avec 0,40% et 21,36%. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard et ont été analysés par one-way RM ANOVA suivi par le post test de Tukey. (\*\*\*\*:  $P < 0,0001$ ).

### 3.2.2. Évolution du développement des AIMs de type axial

La Figure 20A montre que l'évolution du développement de la durée cumulative des AIMs de type axial est significativement réduite par LY-354,740 ( $F_{\text{interaction}}(6,84) = 0,81, P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(3,84) = 3,22, P < 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(2,84) = 8,89, P < 0,001$ ; two-way ANOVA). Le groupe traité avec L-DOPA/véhicule a présenté une augmentation progressive des AIMs de type axial. Il a atteint un degré de sévérité de 10 au jour 22, soit une augmentation de 1.5 fois comparativement au jour 1, auquel la sévérité médiane était de 4 ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Les groupes traités à la L-DOPA/LY-354,740 n'ont montré aucune différence au niveau de la durée cumulative des AIMs de type axial selon le temps. De plus, nous avons observé au jour 15 que le groupe traité avec la dose de 0,1 mg/kg a manifesté une sévérité  $\approx 73\%$  plus basse que le groupe traité à la L-DOPA/véhicule ( $P < 0,01$  post test de Dunnett). Bien que non-significative, le groupe traité avec LY-354,740 1 mg/kg a montré une sévérité médiane  $\approx 63\%$  plus basse que le groupe L-DOPA/véhicule ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Au jour 22, seul le groupe traité avec la dose 0,1 mg/kg a présenté une différence significative comparativement au groupe L-DOPA/véhicule, avec une sévérité  $\approx 70\%$  plus basse ( $P < 0,05$ , post test de Dunnett). Quant au groupe traité avec 1 mg/kg de LY-354,740, le niveau de sévérité était  $\approx 33\%$  plus bas par rapport le groupe L-DOPA/véhicule ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett).

La Figure 20B montre que l'évolution du développement de l'amplitude cumulative des AIMs de type axial est significativement réduite par LY-354,740 ( $F_{\text{interaction}}(6,84) = 0,41, P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(3,84) = 2,75, P < 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(2,84) = 4,22, P < 0,05$ ; two-way ANOVA). Le groupe traité avec L-DOPA/véhicule a présenté une augmentation non-significative de l'amplitude des AIMs de type axial au fil du temps. Il a atteint une sévérité de 12 au jour 22, soit une augmentation de  $\approx 4$  fois comparativement au jour 1, auquel la sévérité était de 3 ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Le groupe traité avec LY-354,740 0,1 mg/kg n'a pas développé de AIMs de type axial tout le long de l'expérience. Quant au groupe traité avec LY-354,740 1 mg/kg, il a montré une augmentation non-significative de  $\approx 3$  fois au jour 22 par rapport au jour 1 ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Par ailleurs, au jour 22, le groupe traité avec LY-354,740 0,1 mg/kg a montré une réduction non-significative de l'amplitude cumulative des AIMs de type axial par rapport au groupe L-DOPA/véhicule, qui avait une sévérité médiane de 10 ( $P > 0,05$ , post test de Dunnett). Quant au groupe traité avec la dose de 1 mg/kg, il a montré une sévérité médiane  $\approx 30\%$  plus basse que le groupe L-DOPA/véhicule ( $P > 0,05$ , post test de Dunnett).



**Figure 20: Effet de LY-354,740 sur le développement des AIMs de type axial.**

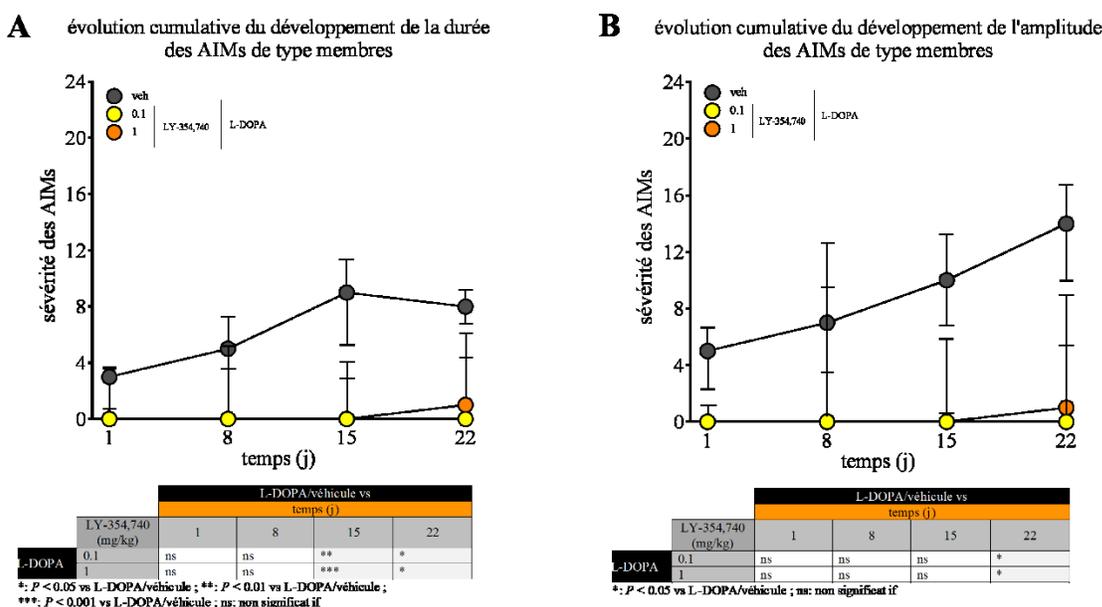
LY-354,740 réduit l'évolution du développement de la durée (A) et l'amplitude (B) des AIMs axiaux, chez des rates lésées à la 6-OHDA. Les résultats sont présentés sous forme de médiane. (ns: non significatif, \*:  $P < 0,05$ , \*\*:  $P < 0,01$ ).

### 3.2.3. Évolution du développement des AIMs de type membres

La Figure 21A montre que l'évolution du développement de la durée cumulative des AIMs de type membres est significativement réduite par LY-354,740 ( $F_{\text{interaction}}(6,84) = 1,12, P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(3,84) = 2,97, P < 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(2,84) = 12,26, P < 0,0001$ ; two-way ANOVA). Nous avons observé que le groupe traité avec L-DOPA/véhicule a manifesté une augmentation progressive des AIMs des membres au fil du temps. Atteignant une sévérité médiane de 8 au jour 22, le groupe L-DOPA/véhicule a présenté une durée cumulative des AIMs de type membres de  $\approx 1,33$  fois plus élevée comparativement au jour 1, auquel la sévérité était de 3 ( $P < 0,05$ ; post test de Dunnett). Chez les groupes traités à la L-DOPA/LY-354,740 0,1 et 1mg/kg, aucun développement n'a été noté au niveau de la durée cumulative des AIMs de type membres au fil du temps ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Par ailleurs, nous avons observé que les groupes traités avec LY-354,740 ont présenté une durée cumulative des AIMs de type membres significativement plus basse par rapport au groupe L-DOPA/véhicule. Au jour 15, le groupe traité avec la dose de 0,1 mg/kg montre une durée  $\approx 71\%$  plus basse que L-DOPA/véhicule ( $P < 0,01$ ; post test de Dunnett), tandis que le groupe traité avec la dose de 1 mg/kg a présenté un

score 86% plus faible ( $P < 0,001$ ; post test de Dunnett). Au jour 22, LY-354,740 0,1 et 1 mg/kg ont montré des niveaux de sévérités de  $\approx 63\%$  et  $\approx 65\%$  plus bas que le groupe L-DOPA/véhicule ( $P < 0,05$ , post test de Dunnett).

La Figure 21B montre que l'évolution du développement de l'amplitude cumulative des AIMs de type membres a été significativement réduite par LY-354,740 ( $F_{\text{interaction}}(6,84) = 0,41$ ,  $P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(3,84) = 2,67$ ,  $P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(2,84) = 7,7$ ,  $P < 0,001$ , two-way ANOVA). Nous avons trouvé une augmentation non-significative de la sévérité de l'amplitude chez le groupe L-DOPA/véhicule entre le jour 1 et 22 de 2,47 fois ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett), avec des sévérités médianes de 5 et 14 respectivement. Les groupes traités à LY-354,740 n'ont montré aucun développement significatif des AIMs de type membres au fil du temps. Par ailleurs, au jour 22, les groupes traités à LY-354,740 ont présenté une l'amplitude cumulative des AIMs de type membres  $\approx 62\%$  plus basse que le groupe L-DOPA/véhicule ( $P < 0,05$ , post test de Dunnett).



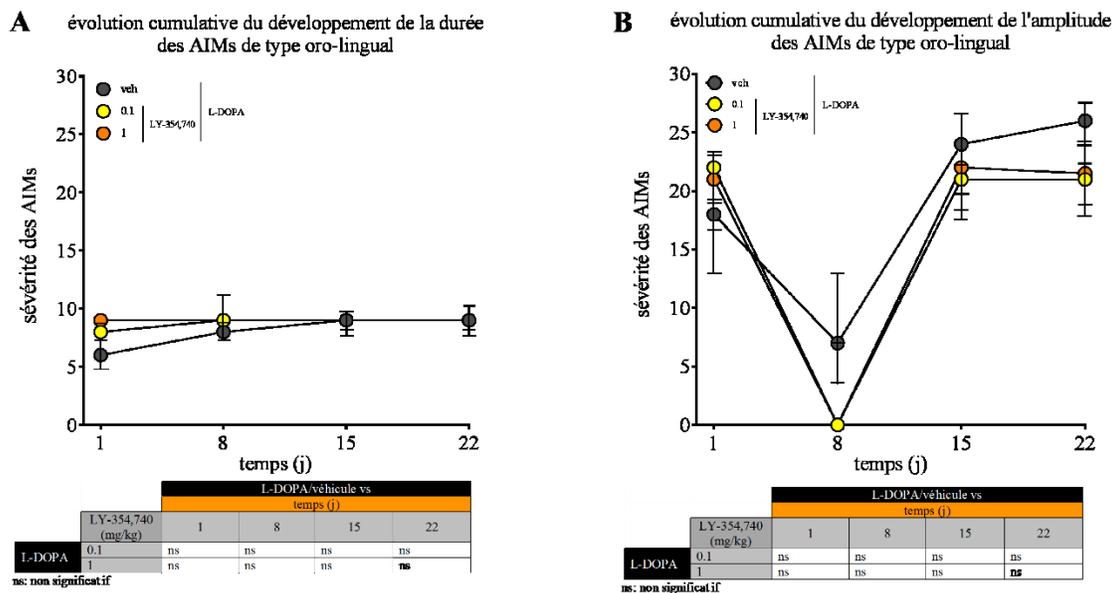
**Figure 21: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type membres.**

LY-354,740 a réduit l'évolution du développement de la durée (A) et l'amplitude (B) des AIMs des membres antérieurs, chez des rates lésées à la 6-OHDA. Les résultats sont présentés sous forme de médiane (ns: non significatif, \*:  $P < 0,05$ , \*\*:  $P < 0,01$ , \*\*\*:  $P < 0,001$ ).

### 3.2.4. Évolution du développement des AIMs de type oro-lingual

La Figure 22A montre l'évolution du développement de la durée cumulative des AIMs de type oro-lingual avec un traitement à la L-DOPA/LY-354,740 ou L-DOPA/véhicule ( $F_{\text{interaction}}(6,84) = 1,31, P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(3,84) = 2,41, P > 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(2,84) = 2,83, P > 0,05$ ; two-way ANOVA). On observe chez le groupe traité avec L-DOPA/véhicule une augmentation progressive des AIMs de type oro-lingual. Ceux-ci ont atteint un degré de sévérité de 9 au jour 22, soit une augmentation de  $\approx 50\%$  comparativement au jour 1, auquel la sévérité médiane était de 6 ( $P < 0,05$ ; post test de Dunnett). Pour les groupes traités avec LY-354,740, la durée des AIMs est restée constante du jour 1 au jour 22 ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Par ailleurs, on observe une augmentation de la durée des AIMs de type oro-lingual avec la dose de 0,1 mg/kg par rapport au groupe L-DOPA/véhicule. Avec une sévérité médiane de 9, le groupe traité avec LY-354,740 0,1 mg/kg a exhibé une durée  $\approx 13\%$  supérieure que le groupe L-DOPA/véhicule ( $P < 0,05$ ; post test de Dunnett).

La Figure 22B montre l'évolution du développement de l'amplitude des AIMs oro-linguaux avec un traitement à la L-DOPA/LY-354,740 ou L-DOPA/véhicule ( $F_{\text{interaction}}(6,84) = 0,64, P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(3,84) = 34,82, P < 0,0001$ ;  $F_{\text{traitement}}(2,84) = 1,23, P > 0,05$ ; two-way ANOVA). Le groupe traité avec L-DOPA/véhicule a présenté une augmentation non-significative des AIMs de type oro-lingual au fil du temps, avec un degré de sévérité de 26 au jour 22, soit une augmentation de  $\approx 44\%$  comparativement au jour 1, auquel la sévérité médiane était de 18 ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Par ailleurs, nous avons observé, chez le groupe L-DOPA/véhicule, une diminution considérable, bien que non-significative, au jour 8 avec une sévérité médiane de 7, soit une réduction de  $\approx 61\%$  par rapport au jour 1 ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Quant aux groupes traités avec LY-354,740, ils ont présenté une diminution des AIMs de type oro-lingual au jour 8 comparativement au jour 1 ( $P < 0,0001$ ; post test de Dunnett). La sévérité des AIMs de type oro-lingual chez les groupes traités avec LY-354,740 au jour 22, était similaire à celle observée au premier jour.



**Figure 22: Effet de LY-354,740 sur le développement des AIMs de type oro-lingual.**

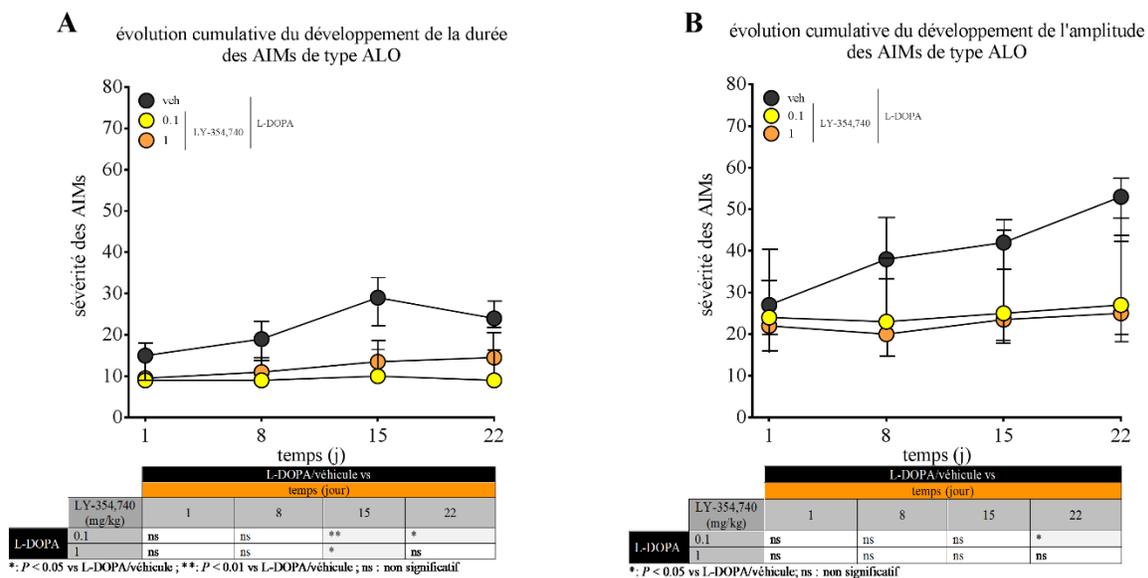
LY-354,740 réduit l'évolution du développement de la durée (A) et l'amplitude (B) des AIMs oro-linguaux chez des rates lésées à la 6-OHDA. Les résultats sont présentés sous forme de médiane (ns: non-significatif).

### 3.2.5. Évolution du développement des AIMs de type ALO

La Figure 23A montre que l'évolution du développement de la durée cumulative des AIMs de type ALO est significativement réduite suite à l'administration de LY-354,740 ( $F_{\text{interaction}}(6,84) = 1,29, P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(3,84) = 3,64, P < 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(2,84) = 6,43, P < 0,01$ ; two-way ANOVA). Nous avons observé une augmentation significative de la durée cumulative des AIMs de type ALO au fil du temps dans le groupe traité avec L-DOPA/véhicule, atteignant une sévérité médiane de 29 au jour 15, soit une augmentation de  $\approx 93\%$  par rapport au jour 1 qui avait un degré de sévérité médian de 15 ( $P < 0,05$ ; post test de Dunnett). Nous avons également observé une augmentation non-significative d'environ  $\approx 53\%$  de la durée cumulative des AIMs de type ALO dans le groupe traité avec L-DOPA/LY-354,740 1 mg/kg au jour 22 comparativement au jour 1, avec des sévérités médianes respectives de 14,5 et 9,5 ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Par contre, dans le groupe traité avec L-DOPA/LY-354,740 0,1 mg/kg, aucune augmentation de la durée cumulative des AIMs de type ALO n'a été observée au fil du temps ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Par ailleurs, aux jours 15 et 22, la durée cumulative des

ALO AIMs étaient significativement plus basse dans le groupe traité avec LY-354,740 0,1 mg/kg, de 48% et 46% respectivement, comparativement au groupe traité à L-DOPA/véhicule ( $P < 0,05$ , post test de Dunnett). Quant au groupe traité avec LY-354,740 1 mg/kg, la durée cumulative des ALO AIMs est significativement réduite au jour 15 de  $\approx 43\%$  comparativement au groupe traité à la L-DOPA/véhicule ( $P < 0,05$ , post test de Dunnett).

La Figure 23B montre l'évolution du développement de l'amplitude cumulative des AIMs de type ALO et indique des amplitudes plus basses dans les groupes traités avec LY-354,740 ( $F_{\text{interaction}}(6,84) = 0,60$ ,  $P > 0,05$ ;  $F_{\text{temps}}(3,84) = 3,465$ ,  $P < 0,05$ ;  $F_{\text{traitement}}(2,84) = 5,192$ ,  $P < 0,01$ ; two-way ANOVA). Nous avons noté une augmentation de l'amplitude cumulative des AIMs de type ALO au fil du temps chez le groupe traité avec L-DOPA/véhicule, atteignant une sévérité médiane de 53 au jour 22, soit une augmentation de  $\approx 96\%$  comparativement au jour 1, auquel la sévérité était de 27 ( $P < 0,05$ , post test de Dunnett). Par contre, les groupes traités avec L-DOPA/LY-354,740 n'ont pas présenté d'augmentation de la sévérité de l'amplitude des AIMs de type ALO ( $P > 0,05$ ; post test de Dunnett). Par ailleurs, nous avons observé au jour 22, une amplitude cumulative des AIMs de type ALO  $\approx 35\%$  plus basse chez le groupe traité avec LY-354,740 0,1 mg/kg par rapport au groupe L-DOPA/véhicule ( $P < 0,05$ , post test de Dunnett).

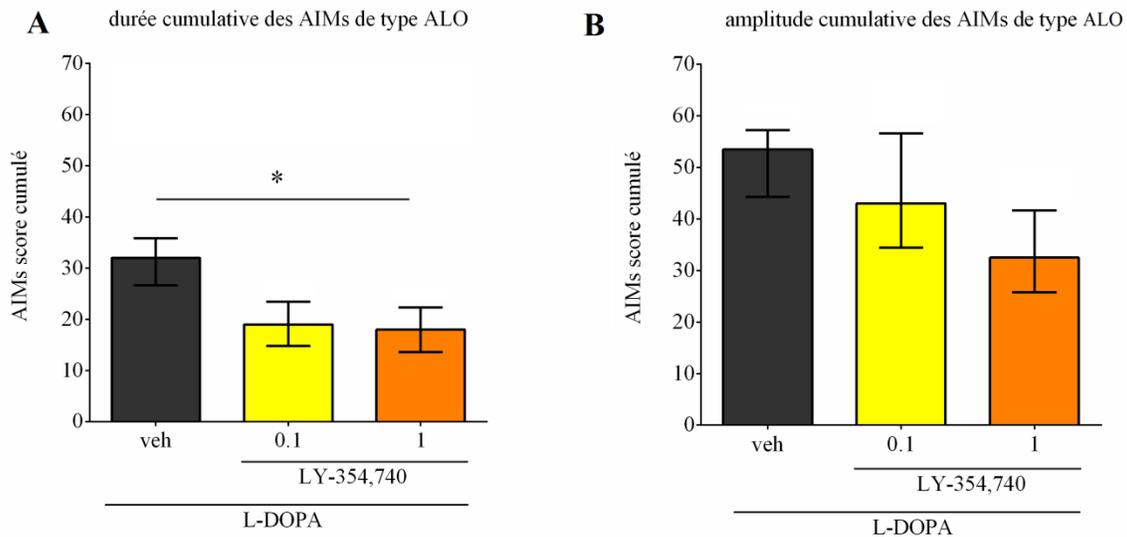


**Figure 23: Effet de LY-354,740 sur le développement des AIMs de type ALO.**

LY-354,740 a réduit l'évolution du développement de la durée (A) et l'amplitude (B) des ALO AIMs, chez des rates lésées à la 6-OHDA. Les résultats sont présentés sous forme de médiane. (ns: non significatif, \*:  $P < 0,05$ , \*\*:  $P < 0,01$ ).

### 3.2.6. Administration de L-DOPA après la phase de développement des AIMs dans l'étude *de novo*

Afin de déterminer si la réduction des AIMs observée dans la phase de développement est due à un effet symptomatique de LY-354,740 ou à une interférence réelle avec le processus de développement des AIMs, nous avons évalué les AIMs cumulatifs de type ALO après une période de d'élimination de 72 h, à la suite de laquelle tous les animaux de chacun des groupes ont reçu une dose de L-DOPA en monothérapie. Tel que présenté dans la Figure 24A, la durée cumulative des AIMs de type ALO était significativement plus basse dans les groupes qui ont été traités avec LY-354,740 0,1 et 1 mg/kg (Kruskal-Wallis = 6,62,  $P < 0,05$ ). On observe également que la dose de 1 mg/kg a réduit la durée cumulative des AIMs de type ALO de  $\approx 44\%$  comparativement au groupe L-DOPA/véhicule ( $P < 0,05$ , post test de Dunn). Par contre, tel que présenté à la Figure 24B l'amplitude cumulative des AIMs n'a pas été réduite de manière significative dans les groupes traités avec LY-354,740 comparativement à L-DOPA/véhicule (Kruskal-Wallis = 2,24,  $P > 0,05$ ).



**Figure 24: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type ALO pour le L-DOPA challenge.**

La sévérité cumulative de type durée (A) et amplitude (B) ont été évaluées par l'échelle des AIMs après 3 jours d'élimination suite à la phase de développement des AIMs, dans l'étude *de novo*. Les scores d'AIMs cumulés sont présentés sous forme de médiane  $\pm$  écart semi-interquartile (\*:  $P < 0,05$ ).

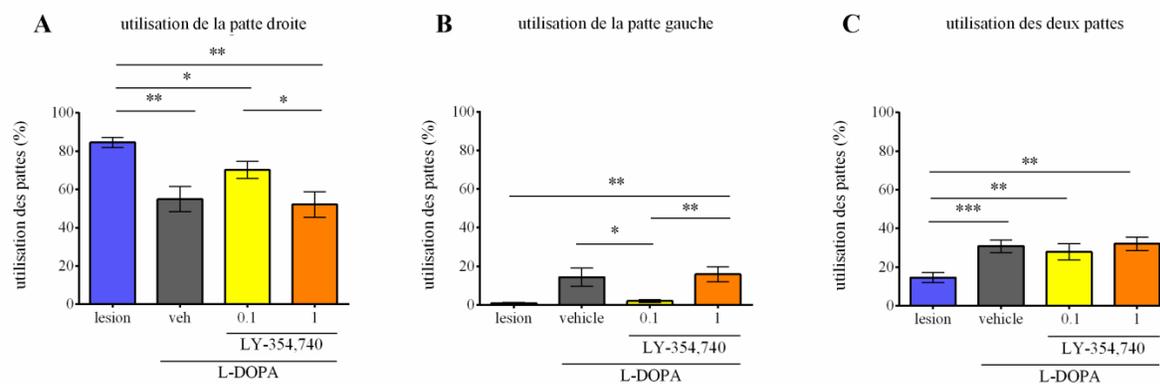
### **3.3. Étude 3: Effet de LY-354,740 sur l'action anti-parkinsonienne de L-DOPA**

La Figure 25A montre le niveau d'utilisation de la patte droite post-lésion suite à l'administration de la L-DOPA/véhicule ou L-DOPA/LY-354,740 0,1 et 1 mg/kg ( $F_{\text{traitement}}(1,85, 31,47) = 14,57, P < 0,0001$ ; 1-way RM ANOVA). L'administration de L-DOPA/véhicule mène à un niveau de  $54,91\% \pm 6,51\%$ , soit une réduction de  $\approx 35\%$  par rapport au niveau d'utilisation post-lésion qui était de  $84,54\% \pm 2,72\%$  ( $P < 0,01$ , post test de Tukey). L'administration de L-DOPA/LY-354,740 0,1 mg/kg a aussi réduit l'utilisation de la patte droite de 17% comparativement au niveau d'utilisation post-lésion, avec  $70,20\% \pm 4,48\%$  ( $P < 0,05$ , post test de Tukey). Après administration de L-DOPA/LY-354,740 1 mg/kg, l'utilisation de la patte droite était de  $52,10\% \pm 6,66\%$ , soit une réduction de  $\approx 38\%$  par rapport à la performance post lésion ( $P < 0,01$ , post test de Tukey) et un niveau similaire à L-DOPA/véhicule ( $P > 0,05$ , post test de Tukey).

Tel qu'illustré à la Figure 25B, l'administration de L-DOPA/véhicule ou L-DOPA/LY-354,740 améliore l'utilisation de la patte gauche ( $F_{\text{traitement}}(1,38, 23,41) = 9,80, P < 0,01$ ; 1-way RM ANOVA). Avec un pourcentage de  $14,32\% \pm 4,77\%$ , L-DOPA/véhicule a augmenté l'utilisation de la patte gauche de 16 fois, non-significativement toutefois, comparativement au stade post-lésion qui avait un pourcentage de  $0,88\% \pm 0,37\%$  ( $P > 0,05$ , post test de Tukey). Le traitement L-DOPA/LY-354,740 0,1 mg/kg a montré une utilisation de  $1,98\% \pm 0,79\%$ , soit une augmentation non-significative de  $\approx 1,23$  fois comparativement au stade post lésion ( $P > 0,05$ , post test de Tukey). Suite à l'administration de L-DOPA/LY-354,740 1 mg/kg, nous avons observé une utilisation de  $15,86\% \pm 3,92\%$ . Cela représente une augmentation de l'utilisation de la patte gauche de 17 fois par rapport à l'utilisation post lésion ( $P < 0,01$ , post test de Tukey).

Dans la Figure 25C, L-DOPA/véhicule et L-DOPA/LY-354,740 augmentent l'utilisation des deux pattes simultanément ( $F_{\text{traitement}}(2,53, 43,03) = 10,52, P < 0,0001$ ; 1-way RM ANOVA). Avec un niveau d'utilisation de  $30,77\% \pm 3,27\%$ , L-DOPA/véhicule a augmenté l'utilisation des deux pattes de  $\approx 2,12$  fois comparativement à l'état post-lésion qui est de  $14,52\% \pm 2,55\%$  ( $P < 0,001$ , post test de Tukey). L'addition de LY-354,740 0,1 mg/kg à L-DOPA a mené à une utilisation de  $27,82\% \pm 4,22\%$ . Elle n'a pas entraîné de variation dans l'utilisation des deux pattes simultanément comparativement à L-DOPA/véhicule ( $P > 0,05$ , post test de Tukey). En revanche, nous avons observé une augmentation de 92% par rapport à l'utilisation post lésionnelle ( $P < 0,01$ , post test de Tukey). L'administration de L-DOPA/LY-354,740 1 mg/kg a mené à une utilisation de  $32,04\% \pm 3,47\%$ , et n'a pas entraîné de variation dans l'utilisation des deux pattes simultanément par rapport à L-DOPA/véhicule ( $P > 0,05$ , post test de Tukey). Toutefois, nous avons observé une augmentation de 1,21 fois comparativement à l'utilisation post-lésionnelle ( $P < 0,01$ , post test de Tukey).

Bref, l'action anti-parkinsonnienne de la L-DOPA reste maintenue lorsque LY-354,740 0,1 et 1 mg/kg sont administrés.



**Figure 25: Effet de LY-354,740 sur l'effet anti-parkinsonien de la L-DOPA.**

Le nombre d'utilisation des pattes gauche (A), droite (B) et les deux simultanément (C) en fonction des traitements. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard.

(\*:  $P < 0,05$ , \*\*:  $P < 0,01$ , \*\*\*:  $P < 0,001$ )

## **4. DISCUSSION**

---

La présente étude a évalué l'effet de l'activation du mGluR<sub>2</sub> dans la MP et les DILs. Nos résultats indiquent que l'activation du mGluR<sub>2</sub> avec LY-354,740 réduit, de façon globale, l'expression des DILs et atténue leur développement lorsqu'il est administré simultanément avec la première dose de L-DOPA, sans interférer avec l'effet anti-parkinsonien de la L-DOPA. Ainsi, ces résultats suggèrent que l'activation de mGluR<sub>2</sub> par LY-354,740 présente une nouvelle stratégie thérapeutique efficace pour réduire les DILs dans la MP.

Tel que mentionné plus tôt, plusieurs études ont déterminé que l'expression des symptômes de la MP et des DILs peut être induite par une augmentation des transmissions glutamatergiques au niveau des ganglions de la base, possiblement en lien avec une adaptation à la baisse des niveaux de DA (Chase et al., 2000; Bezard et al., 2001; Stayte and Vissel, 2014). À ce jour, bloquer les récepteurs AMPA, NMDA ou mGluR<sub>5</sub>, a entraîné une réduction significative des AIMs chez le rat lésé à la 6-OHDA et des DILs chez le primate lésé au MPTP (Bibbiani et al., 2005; Mela et al., 2007). Suite à ces observations, réduire la neurotransmission du glutamate semble une stratégie thérapeutique prometteuse pour les DILs. Ainsi, nous nous sommes intéressés au rôle de la stimulation du mGluR<sub>2</sub> dans les DILs.

La discussion qui suit portera sur l'effet de l'activation de mGluR<sub>2</sub> par LY-354,740 sur chacune des séries d'expériences, ainsi que les limitations méthodologiques encourues.

#### **4.1.Effet de LY-354,740 sur la sévérité des AIMs**

Dans la présente étude, LY-354,740 0,1 mg/kg a réduit de manière significative la sévérité des AIMs induites par la L-DOPA. En fait, la dose de 0,1 mg/kg de LY-354,740 a été la dose la plus efficace dans la réduction de la sévérité des AIMs, tant au niveau du score global que pour chaque composante, à savoir les membres, axial et oro-lingual. Il est à savoir que LY-354,740 est spécifique au groupe métabotropique du récepteur de glutamate 2, excluant ainsi la contribution d'autres récepteurs (Monn et al., 1997; Schoepp et al., 1997). Cependant, la molécule n'est pas suffisamment sélective pour déclarer que l'effet anti-dyskinétique est spécifique au mGluR<sub>2</sub> sans l'activation du mGluR<sub>3</sub> (Schoepp et al., 1997).

L'effet anti-dyskinétique de LY-354,740 peut être expliqué par différents mécanismes : une diminution de la transmission glutamatergique au niveau cortico-striatale, la fonction de l'hétérodimère mGluR<sub>2</sub>-5-HT<sub>2A</sub> et le mécanisme de mGluR<sub>2</sub> au niveau des astrocytes.

Tout d'abord, les DILs pourraient être causées par une hyperactivité des projections cortico-striatales et cortico-thalamiques glutamatergiques, contribuant à l'hyperactivité de la voie directe (Chase and Oh, 2000; Cenci and Konradi, 2010; Weinberger and Dostrovsky, 2011; Sgambato-Faure and Cenci, 2012). Dans ce cas-ci, l'activation du mGluR<sub>2</sub> mènerait à la recapture de l'excès de glutamate présent dans la fente synaptique, prévenant ainsi une hyperexcitabilité indésirable (Yao et al., 2005). Ainsi, au niveau du circuit des ganglions de la base, l'activation du mGluR<sub>2</sub> pourrait contrôler le niveau des signaux glutamatergiques envoyés par le thalamus vers le cortex moteur, régulant ainsi l'activité motrice anormale à la baisse, se traduisant, au niveau comportemental, par une réduction des DILs. L'effet obtenu est similaire au blocage du mGluR<sub>5</sub> par fenobam lors d'une étude aigue sur des rates lésées à la 6-OHDA (Rylander et al., 2010). Il est à savoir que bloquer le mGluR<sub>5</sub> réduit également l'hyperexcitabilité induite par l'excès de glutamate (Awad et al., 2000; Conn et al., 2005).

L'activation de mGluR<sub>2</sub> par LY-354,740 a mené à une réduction globale des DILs de 18%. Cette réduction est modeste comparativement au blocage de mGluR<sub>5</sub>. Par exemple, chez le rat lésé à la 6-OHDA, l'administration de fenobam en combinaison avec la L-DOPA a mené à une réduction allant jusqu'à 50% après 80 min d'administration (Rylander et al., 2010). Des résultats similaires sont également observés avec l'administration de MTEP, un antagoniste mGluR<sub>5</sub>, montrant une réduction de la sévérité globale des DILs allant jusqu'à 80% (Mela et al., 2007). Chez le macaque lésé au MPTP, MTEP en combinaison avec L-DOPA supprime les dyskinésies, mais interfère avec l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA (Johnston et al., 2010). Ainsi, l'effet anti-dyskinétique observé par le blocage de mGluR<sub>5</sub> pourrait être dû en partie à une perte de l'effet thérapeutique de la L-DOPA. Nos données suggèrent que l'activation des mGluR<sub>2</sub>, contrairement à l'antagonisme des mGluR<sub>5</sub>, n'affecte pas l'efficacité de la L-DOPA.

L'effet anti-dyskinétique observé pourrait également être expliqué par la fonction de l'hétérodimère mGluR<sub>2</sub>-5-HT<sub>2A</sub>. Le blocage du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> a entraîné à de multiples reprises, une réduction des dyskinésies (Bennett et al., 1994; Hamadjida et al., 2017). En se basant sur l'interaction fonctionnelle de l'hétérodimère, l'activation de mGluR<sub>2</sub> stimulera la même voie de signalisation que le blocage du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (Fribourg et al., 2011; Moreno et al., 2016). Ainsi, en activant la voie de signalisation de mGluR<sub>2</sub>, la protéine G<sub>i</sub> stimulée réduit la production d'AMPC et par conséquent diminue la réponse excitatrice observée. Lors d'une

étude aigue, l'administration d'un agoniste inverse très sélectif du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, ACP-103 1,2 mg/kg en combinaison avec L-DOPA, a réduit la sévérité des DILs chez des primates traités au MPTP de 26% (Vanover et al., 2008). Dans notre étude, l'administration de LY-354,740 a atteint une réduction de 17% des DILs de type ALO, ce qui concorde avec le résultat observé avec ACP-103.

Toutefois, avec LY-354,740 10 mg/kg, nous avons observé une perte de l'effet anti-dyskinétique. Cela nous a mené à émettre l'hypothèse que de plus petites doses que 0,1 mg/kg pouvaient provoquer une amélioration plus marquée de l'effet anti-dyskinétique. Suite à l'analyse des résultats avec les doses de 0,1, 1 et 10 mg/kg, nous avons testé de faibles doses de LY-354,740 (0,001 et 0,01 mg/kg) en combinaison avec L-DOPA. Les niveaux d'AIMs observés étaient comparables à ceux de L-DOPA/véhicule (Figure Supplémentaire 3). Ainsi, les doses inférieures à 0,1 mg/kg n'ont aucun effet anti-dyskinétique, ce qui pourrait être possiblement dû à la faible réponse générée par mGluR<sub>2</sub>. Les raisons pour cette perte d'effet thérapeutique à plus hautes doses demeurent obscures. D'autres études sont nécessaires dans ce cas-ci pour mieux élucider le mécanisme d'action de LY-354,740 sur les DILs. Effet de LY-354,740 sur le développement des dyskinésies

Chez les patients parkinsoniens, l'administration d'une seule dose de L-DOPA peut être suffisante pour développer des dyskinésies (Lee, 2001). Avec des doses répétitives, la sévérité des mouvements involontaires anormaux augmente (Mones et al., 1971). Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que l'administration *de novo* de LY-354,740 avec L-DOPA pendant une période de 22 jours permettrait de réduire le développement des dyskinésies. Les doses choisies pour cette étude étaient basées sur les résultats positifs des doses efficaces obtenus dans l'étude de l'efficacité aigüe.

LY-354,740 0,1 et 1 mg/kg a atténué significativement le développement des AIMs au fil du temps induit par la L-DOPA. Parmi les doses utilisées, l'administration de LY-354,740 0,1 mg/kg a entraîné le plus important effet atténuant sur le développement des AIMs. Ainsi, la dose de 0,1 mg/kg de LY-354,740 a été la dose la plus efficace dans l'atténuation du développement des AIMs de type membres et axial. Après avoir additionné les trois composantes des AIMs (ALO), nous avons continué à observer une réduction du développement des AIMs. Vu que les dyskinésies ne se développent pas chez tous les rats lésés à la 6-OHDA, une administration aigüe de L-DOPA a été effectuée pour valider le résultat obtenu quant à la

prévention du développement et le maintien de l'effet anti-dyskinétique. Ainsi, la dose la plus faible est celle qui produit le plus grand soulagement des dyskinésies, en plus d'un effet préventif.

Nos résultats s'harmonisent difficilement avec les observations obtenues avec l'agoniste sélectif des mGluR<sub>2/3</sub>, LY-379,268 (Rylander et al., 2009). Dans cette étude, une dose de 3 mg/kg a été administrée à des rates lésées à la 6-OHDA en combinaison avec L-DOPA (6 mg/kg, i.p.) pendant 21 jours consécutifs. La sévérité des AIMs de type ALO chez le groupe traité avec L-DOPA/LY-379,268 était similaire au groupe L-DOPA/véhicule. Cette différence observée avec nos résultats pourrait peut-être s'expliquer par deux points : l'affinité de LY-379,268 pour mGluR<sub>2</sub> et la dose administrée. LY-379,268 présente une EC<sub>50</sub> de 2,69 nM pour mGluR<sub>2</sub> et de 4,48 nM pour mGluR<sub>3</sub>, des affinités similaires à LY-354,740 pour mGluR<sub>2</sub> (Monn et al., 1997; Monn et al., 1999). Cela laisse suggérer que malgré la sélectivité de LY-379,268 pour mGluR<sub>2</sub>, l'activation de mGluR<sub>3</sub> est très possible puisque la différence des EC<sub>50</sub> entre les 2 récepteurs est minime. Ainsi, LY-379,268 pourrait ne pas être suffisamment sélectif pour activer le récepteur mGlu<sub>2</sub> sans l'activation de mGluR<sub>3</sub>. Peut-être que l'activation de mGluR<sub>3</sub> a un effet délétère sur la sévérité des dyskinésies ? D'autres études sur le sujet sont nécessaires pour élucider cette question. De plus, la dose utilisée pour l'étude de LY-379,268 était de 3 mg/kg, soit 3 fois supérieure à la plus haute dose efficace administrée dans notre étude (Rylander et al., 2009). En se basant sur l'hypothèse émise dans la section 4,1 sur la fonction des mGluR<sub>2</sub> dans les cellules gliales (Bazargani and Attwell, 2016), la dose administrée de LY-379,268 était peut-être trop haute par rapport à la fenêtre thérapeutique de l'activation des mGluR<sub>2</sub>, qui paraît être étroite, et pourrait ainsi possiblement expliquer l'absence d'effet anti-dyskinétique chez les rates tout le long de l'étude.

Par ailleurs, l'atténuation du développement des DILs par LY-354,740 est similaire aux résultats obtenus avec MPEP et fenobam, des antagonistes du mGluR<sub>5</sub> (Levandis et al., 2008; Rylander et al., 2010). Le blocage du récepteur mGluR<sub>5</sub> est capable de réguler l'activité excitatrice de type glutamatergique, ce qui concorde avec l'effet de l'activation de mGluR<sub>2</sub> (Ossowska et al., 2001; Armentero et al., 2006). MPEP 1,5 mg/kg ajouté à la L-DOPA a été administré pendant 21 jours à des rats lésés à la 6-OHDA. Une réduction considérable du développement des DILs a été observée avec MPEP par rapport au groupe traité avec L-DOPA/véhicule (Levandis et al., 2008). Quant au fenobam, une dose de 30 mg/kg a été

administrée à des rates lésées à la 6-OHDA en combinaison avec L-DOPA pendant 12 jours consécutifs (Rylander et al., 2010). Une réduction du développement des DILs a été observée avec fenobam, ce qui correspond aux résultats obtenus avec LY-354,740, mais, contrairement à nos résultats avec LY-354,740, cet effet du fenobam était purement symptomatique, puisque l'intensité des DILs n'était pas atténuée lors du challenge de L-DOPA qui a fait suite à la phase d'administration chronique (Rylander et al., 2010). Cela pourrait peut-être être expliqué par la courte période de l'étude de fenobam, avec 12 jours de traitement contre 22 jours pour LY-354,740 (Rylander et al., 2010). Une autre hypothèse est que le blocage de mGluR<sub>5</sub> empêche l'activité excitatrice sans pour autant réduire l'excès de glutamate présent dans la fente synaptique (Niswender and Conn, 2010; Niciu et al., 2012). Quant à l'activation de mGluR<sub>2</sub>, elle normalise les niveaux de glutamate libre, ce qui ramène l'activité excitatrice à un niveau quasi-normale (Dietrich et al., 2002; Xi et al., 2002). Ainsi, une dose de L-DOPA suite à la période de développement pourrait engendrer des DILs plus sévères chez les animaux ayant été traités avec fenobam grâce à la grande disponibilité de glutamate libre. Tandis que chez les animaux traités avec LY-354,740, la normalisation des niveaux de glutamate libre lors des 22 jours d'expérience pourrait avoir interféré avec le développement des DILs. Cela laisse suggérer que cibler mGluR<sub>2</sub> pourrait assurer une meilleure prévention du développement des DILs comparativement à mGluR<sub>5</sub>. Aucun agent disponible en clinique présentement ne permet de prévenir l'apparition des DILs.

Une autre explication possible est la régulation de la libération d'adénosine au niveau des astrocytes. Il a été montré que le blocage du récepteur A<sub>2A</sub> réduit le développement des dyskinésies chez les primates (Bibbiani et al., 2003). En se basant sur cette étude, il est possible de supposer que l'activation du mGluR<sub>2</sub>, avec la plus petite dose, régule le niveau d'adénosine libéré par les astrocytes à la baisse. Comme dit précédemment (section 4,1), les petites doses d'adénosine ne sont pas capables d'activer le récepteur A<sub>2A</sub>. Cela nous mène à émettre l'hypothèse que prévenir l'activation du récepteurs A<sub>2A</sub> en régulant la quantité d'adénosine libre aurait le même effet que de le bloquer par un antagoniste. Ainsi, la voie de signalisation induite par l'activation du récepteur A<sub>2A</sub> n'est pas stimulée et n'engendre pas de réponse excitatrice, dite indésirable.

Ici, nous avons réussi à démontrer que LY-354,740 a réduit le développement des dyskinésies lorsqu'il était administré quotidiennement en combinaison avec la L-DOPA,

lorsqu'il est débuté simultanément avec la première dose de L-DOPA. De façon plus large, nos résultats montrent que l'activation du mGluR<sub>2</sub> au site orthostérique interfère avec le développement des DILs.

#### **4.2. Effet de LY-354,740 sur l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA**

Les résultats des études actuelles ont révélé que LY-354,740 exerce son effet thérapeutique sans interférer avec l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA. En effet, L-DOPA a amélioré l'utilisation des membres lésés chez les rates lésées à la 6-OHDA lors du test du cylindre comparativement à l'état lésé sans l'administration de traitements. L'effet de L-DOPA a été maintenu après l'administration de LY-354,740 dans nos expériences. En accord avec nos résultats, des études antérieures ont montré que LY-354,740 avait un potentiel anti-parkinsonien lorsqu'il était administré à des doses de 5 et 10 mg/kg, en inhibant la rigidité musculaire et la catalepsie induite par l'halopéridol (Konieczny et al., 1998; Wolfarth et al., 2000). Une autre étude a montré que l'administration de l'agoniste mGluR<sub>2/3</sub> LY-379,268 à la dose de 10 mg/kg était également capable de réduire l'akinésie chez les rats lésés à la 6-OHDA (Murray et al., 2002b). Cela laisse suggérer qu'activer le récepteur mGluR<sub>2</sub> pourrait atténuer les symptômes parkinsoniens ou, à tout le moins, ne pas exercer d'effet délétère sur l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA.

LY-354,740 a déjà été administré à des humains et présente un profil d'innocuité et tolérance bien étudié (Dunayevich et al., 2008). Les études réalisées ici représentent un premier pas pour l'avancement de LY-354,740 vers des études cliniques chez des patients atteints de MP présentant des DILs.

#### **4.3. Limitations méthodologiques**

Dans le cadre de ce projet, nous avons rencontré quelques limitations méthodologiques. Tout d'abord, l'évaluation du phénotype parkinsonien par le test du cylindre est une méthode qualitative et imprécise. Le test consiste à compter le nombre d'utilisation de la patte lésée versus non-lésée, et une utilisation de la patte non-lésée de 70% et plus présente un niveau de lésion de plus de 88% des neurones dopaminergiques au niveau du striatum (Schallert et al., 2000). Toutefois, il existe des cas où des animaux inactifs ou peu actifs, puissent utiliser la patte lésée une fois au fil de la période d'évaluation. Parfois, le nombre de contacts avec la paroi du

cylindre est faible et, en raison de ce faible nombre de contacts avec la paroi, cette unique utilisation de patte lésée peut sous-estimer le niveau de déplétion dopaminergique dans le striatum. D'autres tests *in vivo* auraient pu être possibles pour évaluer le niveau de dégénérescence dopaminergique. Dans le cadre de l'étude aigue, il aurait été possible d'augmenter notre confiance sur le niveau de dénervation des animaux par divers tests tels que les tests de rotations ou le *stepping test*. En effet, l'utilisation de ces tests permet d'évaluer le parkinsonisme chez les animaux. L'administration de l'amphétamine cause un déséquilibre de transmission dopaminergique permettant d'induire des rotations ipsilatérales. Toutefois, ce test permet de détecter des niveaux de dégénérescence dopaminergique allant aussi bas que 50 % (Barnéoud et al., 2000). Ainsi, le test de rotation induite par l'amphétamine n'est pas spécifique pour la détection de lésions sévères. Pour ce qui est du test à l'apomorphine, il favorise la stimulation dopaminergique de l'hémisphère lésé induisant des rotations contralatérales. Ce test permet de détecter des pertes de 90 % de neurones dopaminergiques et donc permet d'évaluer le niveau de dénervation des animaux avec une plus grande confiance (Barnéoud et al., 2000). Toutefois, il a été rapporté que l'administration de l'apomorphine est capable d'induire les dyskinésies et par conséquent risquerait d'interférer avec le processus de développement des DILs (Delfino et al., 2004), ce qui aurait posé problème pour notre étude *de novo*. Pour ce qui est du *stepping test*, il consiste à compter le nombre d'utilisations des pattes lésées et non lésées sur un tapis roulant pour une période donnée. Ce test est capable d'évaluer des niveaux de dénervation de plus de 80% en montrant une réduction du nombre de pas ajustés (Chang et al., 1999). Pour une dégénérescence de moins de 80%, le nombre de pas ajustés n'est pas affecté. Dans le cadre de l'étude *de novo*, il est important que les animaux soient naïfs aux drogues. Ainsi, pour évaluer le niveau de dénervation chez les rats, nous avons choisi le test du cylindre car il permet de garder les animaux naïfs à la drogue et n'interfère pas avec le processus d'induction de la DIL, contrairement aux tests de rotations induites à l'apomorphine ou à l'amphétamine. Il aurait été également possible d'ajouter le *stepping test* pour renforcer les résultats du test du cylindre.

D'autres tests plus précis sont nécessaires pour valider les résultats du test du cylindre, tels qu'un binding autoradiographique qui quantifiera les niveaux des transporteurs de DA dans l'hémisphère lésé versus non-lésé, ou des techniques chromatographiques pour évaluer les niveaux des catécholamines de chacun des hémisphères (Be and Daigle, 1986; Joyce et al.,

2004). En effet, suite à l'obtention des niveaux de dopamine striataux par chromatographie liquide et spectrométrie de masse en tandem, il nous sera possible d'écarter les animaux qui n'étaient pas suffisamment lésés pour compléter l'étude de l'analyse. Après leur exclusion, il sera peut-être possible d'observer une amélioration des comparaisons statistiques voire même une réduction de la variabilité des résultats.

Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé seulement des rates Sprague Dawley (SD). L'utilisation des rates SD dans les études sur la dyskinésie ne montre pas de différence quant à la sensibilité à L-DOPA ou la sévérité des AIMs comparativement aux rats males SD (Cenci and Lundblad, 2007). De plus, les rates SD gardent un poids stable au fil du temps par rapport aux males SD (Rina Massarelli, Charles River). Cette stabilité dans le poids nous permet de facilement manipuler les animaux et d'administrer de plus petites quantités de molécules.

Une autre limitation est au niveau de l'évaluation des AIMs. Il est connu que le modèle de rat dyskinétique présente plusieurs similarités avec les DILs chez l'humain : la perturbation de l'activité motrice normale et la corrélation entre la sévérité des AIMs et la dose administrée de L-DOPA. Dans ce cas-ci, l'administration d'une dose thérapeutique de L-DOPA induit les AIMs controlatéraux touchant principalement les membres, l'axe du corps et la musculature oro-faciale. Toutefois, il est complexe d'évaluer les AIMs de type locomoteur chez ce modèle. En raison de la sévérité des DILs, il arrive que les AIMs de type locomoteur soient confondus avec une augmentation de l'activité chez l'animal (LeDoux, 2014). Pour ce qui est de l'échelle utilisée pour évaluer les AIMs, elle semble être suffisante pour évaluer la complexité du phénotype dyskinétique. Par ailleurs, en combinant les paramètres de durée et d'amplitude de la sévérité des AIMs en fonction de leur distribution topographique, la sensibilité de détection de l'effet anti-dyskinétique des traitements est augmentée (Cenci, 2007).

#### **4.4. Conclusion**

Peu de traitements anti-dyskinétiques existent aujourd'hui sur le marché pouvant réduire ou éliminer les dyskinésies sans corrompre l'effet anti-parkinsonien de la L-DOPA. Dans le présent travail, nous avons utilisé LY-354,740, un agoniste orthostérique déjà testé en clinique et qui présente une grande affinité aux mGluR<sub>2</sub>. Nos résultats indiquent que l'activation des mGluR<sub>2</sub> est une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse pour soulager la sévérité et diminuer le développement des dyskinésies dans la MP. L'action anti-dyskinétique de

l'activation des mGluR<sub>2</sub> a été observée sans compromettre l'action anti-parkinsonienne de la L-DOPA, un problème majeur qui a entravé au développement de plusieurs approches anti-dyskinétiques potentielles au cours des dernières années (Breier et al., 2002; Meco et al., 2009; Hamadjida et al., 2018).

D'autres études sont nécessaires pour renforcer la caractérisation du potentiel thérapeutique de LY-354,740. Après le développement des dyskinésies, il serait intéressant d'examiner l'effet de LY-354,740 en combinaison avec L-DOPA dans une étude à dose répétée ou chronique. Cela permettra de valider l'effet de la molécule à long terme et extrapoler les résultats chez un modèle animal qui exprime des symptômes cliniques similaires à ceux des humains. Ainsi, l'utilisation d'un autre modèle animal tel que le primate parkinsonien, pourrait valider l'effet anti-dyskinétique de cette molécule et pourrait peut-être même éventuellement s'acheminer vers des essais cliniques de Phase IIa dans le contexte de la dyskinésie.

## **5.RÉFÉRENCES**

---

- Aarsland D, Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001) Risk of dementia in Parkinson's disease A community-based, prospective study. *Neurology* 56:730-736.
- Aasly JO, Toft M, Fernandez-Mata I, Kachergus J, Hulihan M, White LR, Farrer M (2005) Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease in central Norway. *Annals of neurology* 57:762-765.
- Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Ross GW (2001) Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57:456-462.
- Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW (2006) Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nature reviews Neuroscience* 7:207-219.
- Aghajanian GK, Marek GJ (1999) Serotonin, via 5-HT 2A receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release. *Brain research* 825:161-171.
- Ahlskog JE, Muenter MD (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement disorders* 16:448-458.
- Al Sweidi S, Sanchez M, Bourque M, Morissette M, Dluzen D, Di Paolo T (2012) Oestrogen receptors and signalling pathways: implications for neuroprotective effects of sex steroids in Parkinson's disease. *Journal of neuroendocrinology* 24:48-61.
- Ali G, Wallace K, Schwartz R, DeCarle D, Zagami A, Cook I (1996) Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology* 110:383-392.
- Allain F, Roberts DC, Lévesque D, Samaha A-N (2017) Intermittent intake of rapid cocaine injections promotes robust psychomotor sensitization, increased incentive motivation for the drug and mGlu2/3 receptor dysregulation. *Neuropharmacology* 117:227-237.
- Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA (1993) Clozapine-induced agranulocytosis--incidence and risk factors in the United States. *New England Journal of Medicine* 329:162-167.
- Antonini A, Fung, V. S., Boyd, J. T., Slevin, J. T., Hall, C., Chatamra, K., ... & Benesh, J. A. (2016) Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patient. *Movement Disorders* 31:530-537.
- Arai R, Karasawa N, Nagatsu I (1996) Aromatic L-amino acid decarboxylase is present in serotonergic fibers of the striatum of the rat. A double-labeling immunofluorescence study. *Brain research* 706:177-179.
- Arai R, Karasawa N, Geffard M, Nagatsu I (1995) L-DOPA is converted to dopamine in serotonergic fibers of the striatum of the rat: a double-labeling immunofluorescence study. *Neuroscience letters* 195:195-198.
- Arai R, Karasawa N, Geffard M, Nagatsu T, Nagatsu I (1994) Immunohistochemical evidence that central serotonin neurons produce dopamine from exogenous L-DOPA in the rat, with reference to the involvement of aromatic L-amino acid decarboxylase. *Brain research* 667:295-299.
- Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ (2009) The retina in Parkinson's disease. *Brain* 132:1128-1145.

- Armentero M-T, Fancellu R, Nappi G, Bramanti P, Blandini F (2006) Prolonged blockade of NMDA or mGluR5 glutamate receptors reduces nigrostriatal degeneration while inducing selective metabolic changes in the basal ganglia circuitry in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 22:1-9.
- Armstrong N, Jasti J, Beich-Frandsen M, Gouaux E (2006) Measurement of conformational changes accompanying desensitization in an ionotropic glutamate receptor. *Cell* 127:85--97.
- Askenasy J, Yahr M (1990) Parkinsonian tremor loses its alternating aspect during non-REM sleep and is inhibited by REM sleep. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 53:749-753.
- Assal F, Spahr L, Hadengue A, Rubbici-Brandt L, Burkhard PR (1998) Tolcapone and fulminant hepatitis. *The Lancet* 352:958.
- Awad H, Hubert GW, Smith Y, Levey AI, Conn PJ (2000) Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience* 20:7871-7879.
- Axelrod J (1957) O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo. *Science* 126:400-401.
- Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O (2007) The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *Journal of Neuroscience* 27:8161-8165.
- Baltazar T, Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, de Lourdes Bastos M, Carvalho F (2013) Paraquat research: do recent advances in limiting its toxicity make its use safer? *British journal of pharmacology* 168:44-45.
- Baltuch GH, Stern MB (2005) *Surgical Management of Movement Disorders*: CRC Press.
- Bamford NS, Zhang H, Schmitz Y, Wu N-P, Cepeda C, Levine MS, Schmauss C, Zakharenko SS, Zablow L, Sulzer D (2004) Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. *Neuron* 42:653-663.
- Bar-Am O, Yogev-Falach M, Amit T, Sagi Y, Youdim MB (2004) Regulation of protein kinase C by the anti-Parkinson drug, MAO-B inhibitor, rasagiline and its derivatives, in vivo. *Journal of neurochemistry* 89:1119-1125.
- Bara-Jimenez W, Bibbiani F, Morris MJ, Dimitrova T, Sherzai A, Mouradian MM, Chase TN (2005) Effects of serotonin 5-HT1A agonist in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders* 20:932-936.
- Barneoud P, Parmentier S, Mazadier M, Miquet J, Boireau A, Dubedat P, Blanchard J-C (1995) Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. *Neuroscience* 67:837-848.
- Barnéoud P, Descombris E, Aubin N, Abrous DN (2000) Evaluation of simple and complex sensorimotor behaviours in rats with a partial lesion of the dopaminergic nigrostriatal system. *European Journal of Neuroscience* 12:322-336.
- Barnham KJ, Masters CL, Bush AI (2004) Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov* 3:205-214.
- Baskys A, Bayazitov I, Fang L, Blaabjerg M, Poulsen FR, Zimmer J (2005) Group I metabotropic glutamate receptors reduce excitotoxic injury and may facilitate neurogenesis. *Neuropharmacology* 49:146-156.

- Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut P-O, Feyder M, Francardo V, Alcacer C, Ding Y, Brambilla R (2015) Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 132:96-168.
- Bazargani N, Attwell D (2016) Astrocyte calcium signaling: the third wave. *Nat Neurosci* 19:182-189.
- Be P, Daigle M (1986) Long-term effects of MPTP on central and peripheral catecholamine and indoleamine concentrations in monkeys. *Brain research* 379:286-293.
- Bear MF, Connors BW (2016) *Neurosciences: à la découverte du cerveau: JOHN LIBBEY EUROTEXT.*
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological reviews* 63:182-217.
- Behl C (2002) Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nature Reviews Neuroscience* 3:433-442.
- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Rodriguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM, Neurological Disorders in Central Spain Study G (2003) Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 18:267-274.
- Bennett JP, Landow ER, Dietrich S, Schuh LA (1994) Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease: Moderate daily clozapine doses provide long-term dyskinesia reduction. *Movement disorders* 9:409-414.
- Berardelli A, Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001) Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 124:2131-2146.
- Berg D, Godau J, Trenkwalder C, Eggert K, Csoti I, Storch A, Huber H, Morelli-Canelo M, Stamelou M, Ries V (2011) AFQ056 treatment of levodopa-induced dyskinesias: Results of 2 randomized controlled trials. *Movement Disorders* 26:1243-1250.
- Bergink V, Westenberg HG (2005) Metabotropic glutamate II receptor agonists in panic disorder: a double blind clinical trial with LY354740. *International clinical psychopharmacology* 20:291-293.
- Bernheimer H, Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., & Seitelberger, F. (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the neurological sciences* 20:415-455.
- Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT (2002) Animal models of Parkinson's disease. *Bioessays* 24:308-318.
- Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT (2000) Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature neuroscience* 3:1301.
- Betarbet R, Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V., & Greenamyre, J. T. (2000) Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature neuroscience* 3:1301-1306.
- Bezard E, Brotchie JM, Gross CE (2001) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nature Reviews Neuroscience* 2:577-589.

- Bézard E, Ferry S, Mach U, Stark H, Leriche L, Boraud T, Gross C, Sokoloff P (2003) Attenuation of levodopa-induced dyskinesia by normalizing dopamine D3 receptor function. *Nature medicine* 9:762.
- Bibbiani F, Oh JD, Chase TN (2001) Serotonin 5-HT1A agonist improves motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Neurology* 57:1829-1834.
- Bibbiani F, Oh JD, Kielaitis A, Collins MA, Smith C, Chase TN (2005) Combined blockade of AMPA and NMDA glutamate receptors reduces levodopa-induced motor complications in animal models of PD. *Experimental neurology* 196:422-429.
- Bibbiani F, Oh J, Petzer J, Castagnoli Jr N, Chen J-F, Schwarzschild M, Chase T (2003) A2A antagonist prevents dopamine agonist-induced motor complications in animal models of Parkinson's disease. *Experimental neurology* 184:285-294.
- Bibbiani F, Costantini, L. C., Patel, R., & Chase, T. N. (2005) Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates. *Experimental neurology* 192:73-78.
- Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim M (1983) (-)-Deprenyl leads to prolongation of L-dopa efficacy in Parkinson's disease. In: *Monoamine Oxidase and its Selective Inhibitors*, pp 170-176: Karger Publishers.
- Blanchet P, Konitsiotis S, Chase T (1997) Motor response to a dopamine D3 receptor preferring agonist compared to apomorphine in levodopa-primed 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 283:794-799.
- Blanchet P, Bedard P, Britton D, Keabian J (1993) Differential effect of selective D-1 and D-2 dopamine receptor agonists on levodopa-induced dyskinesia in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-exposed monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 267:275-279.
- Blanchet P, Konitsiotis S, Whitemore E, Zhou Z, Woodward R, Chase T (1999) Differing effects of N-methyl-D-aspartate receptor subtype selective antagonists on dyskinesias in levodopa-treated 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 290:1034-1040.
- Blandini F, Nappi, G., Tassorelli, C., & Martignoni, E. (2000) Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 62:63-88.
- Blank T, Nijholt I, Teichert U, Kügler H, Behrsing H, Fienberg A, Greengard P, Spiess J (1997) The phosphoprotein DARPP-32 mediates cAMP-dependent potentiation of striatal N-methyl-D-aspartate responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94:14859-14864.
- Blanpied TA, Clarke RJ, Johnson JW (2005) Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *Journal of Neuroscience* 25:3312-3322.
- Blesa J, Trigo-Damas, I., Quiroga-Varela, A., & Jackson-Lewis, V. R. (2015) Oxidative stress and Parkinson's disease. *Frontiers in neuroanatomy* 9.
- Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou MF, Benabid AL, Sadoul R, Verna JM (2001) Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 65:135-172.

- Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ (2006) *The basal ganglia VIII*: Springer Science & Business Media.
- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PAC, Bevan MD (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *The Journal of Anatomy* 196:527-542.
- Bolluk B, Özel-Kizil, E. T., Akbostanci, M. C., & Atbasoglu, E. C. (2010) Social anxiety in patients with Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 22:390-394.
- Bonifati V, Fabrizio E, Cipriani R, Vanacore N, Meco G (1994) Buspirone in levodopa-induced dyskinesias. *Clinical neuropharmacology*.
- Bonuccelli U, Pavese N (2006) Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Expert review of neurotherapeutics* 6:81-89.
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE (2001) Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey. *Brain* 124:546-557.
- Borges K, Dingledine R (1998) AMPA receptors: molecular and functional diversity. *Progress in brain research* 116:153-170.
- Borges N (2005) Tolcapone in Parkinson's disease: liver toxicity and clinical efficacy. *Expert opinion on drug safety* 4:69-73.
- Boroto-Escuela DO, Pintsuk J, Schäfer T, Friedland K, Ferraro L, Tanganelli S, Liu F, Fuxe K (2016) Multiple D2 heteroreceptor complexes: new targets for treatment of schizophrenia. *Therapeutic advances in psychopharmacology* 6:77-94.
- Boyce S, Rupniak N, Steventon M, Iversen S (1990) Nigrostriatal damage is required for induction of dyskinesias by L-DOPA in squirrel monkeys. *Clinical neuropharmacology* 13:448-458.
- Braak H, Del Tredici K (2008) Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Experimental neurology* 212:226-229.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur ENJ, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 24:197-211.
- Bras J, Singleton A, Cookson MR, Hardy J (2008) Emerging pathways in genetic Parkinson's disease: potential role of ceramide metabolism in Lewy body disease. *The FEBS journal* 275:5767-5773.
- Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, Friedman JH (2002) Olanzapine in the treatment of dopamimetic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biological psychiatry* 52:438-445.
- Brocks DR (1999) Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: an overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *J Pharm Pharm Sci* 2:39-46.
- Brodacki B, Staszewski, J., Toczyłowska, B., Kozłowska, E., Drela, N., Chalimoniuk, M., & Stępien, A. (2008) Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF $\alpha$ , and INF $\gamma$  concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. *Neuroscience letters* 441:158-162.
- Brotchie JM, Obeso JA (2010) Functional anatomy and pathophysiology of the basal ganglia. In: *Blue Books of Neurology*, pp 1-13: Elsevier.
- Burchiel KJ, Anderson, V. C., Favre, J., & Hammerstad, J. P. (1999) Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 45:1375-1384.

- Bureau I, Mulle C (1998) Potentiation of GABAergic synaptic transmission by AMPA receptors in mouse cerebellar stellate cells: changes during development. *The Journal of Physiology* 509:817-831.
- Burn DJ (2002) Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 17:445-454.
- Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ (1983) A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 80:4546-4550.
- Calon F, Rajput AH, Hornykiewicz O, Bédard PJ, Di Paolo T (2003) Levodopa-induced motor complications are associated with alterations of glutamate receptors in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 14:404-416.
- Calon F, Dridi M, Hornykiewicz O, Bédard PJ, Rajput AH, Di Paolo T (2004) Increased adenosine A2A receptors in the brain of Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Brain* 127:1075-1084.
- Caraci F, Battaglia G, Sortino MA, Spampinato S, Molinaro G, Copani A, Nicoletti F, Bruno V (2012) Metabotropic glutamate receptors in neurodegeneration/neuroprotection: still a hot topic? *Neurochemistry international* 61:559-565.
- Carlsson A, & Waldeck, B. (1958) A Fluorimetric Method for the Determination of Dopamine (3-Hydroxytyramine.). *Acta Physiologica* 44:293-298.
- Carman LS, Gage FH, Shults CW (1991) Partial lesion of the substantia nigra: relation between extent of lesion and rotational behavior. *Brain research* 553:275-283.
- Carr J (2002) Tremor in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 8:223-234.
- Carta M, Carlsson T, Kirik D, Björklund A (2007) Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain* 130:1819-1833.
- Casjens S, Eckert, A., Woitalla, D., Ellrichmann, G., Turewicz, M., Stephan, C., ... & Pesch, B. (2013) Diagnostic value of the impairment of olfaction in Parkinson's disease. *PloS one* 8:e64735.
- Caviness JN, Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., ... & Adler, C. H. (2007) Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22:1272-1277.
- Cedarbaum JM (1987) Clinical pharmacokinetics of anti-parkinsonian drugs. *Clinical pharmacokinetics* 13:141-178.
- Cenci MA, Lundblad M (2007) Ratings of L-DOPA-induced dyskinesia in the unilateral 6-OHDA lesion model of Parkinson's disease in rats and mice. *Current protocols in Neuroscience* 9-25.
- Cenci MA, Konradi C (2010) Maladaptive striatal plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. In: *Progress in brain research*, pp 209-233: Elsevier.
- Cenci MA, & Lundblad, M. (2007) Ratings of L-DOPA-Induced Dyskinesia in the Unilateral 6-OHDA Lesion Model of Parkinson's Disease in Rats and Mice. *Current protocols in Neuroscience* 41:1-23.
- Cepeda C, Buchwald N, Levine M (1993) Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90:9576-9580.

- Chan H, Paur H, Vernon AC, Zabarsky V, Datla KP, Croucher MJ, Dexter DT (2010) Neuroprotection and functional recovery associated with decreased microglial activation following selective activation of mGluR2/3 receptors in a rodent model of Parkinson's disease. *Parkinson's Disease* 2010.
- Chang J-W, Wachtel S, Young D, Kang U-J (1999) Biochemical and anatomical characterization of forepaw adjusting steps in rat models of Parkinson's disease: studies on medial forebrain bundle and striatal lesions. *Neuroscience* 88:617-628.
- Charcot JM (1880) *Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière*, Lécrosnier Ed. Edition. Paris.
- Charcot JM (1886) *Leçons sur les maladies du système nerveux*: Lecrosnier et Babé.
- Chase TN, Oh JD (2000) Striatal dopamine-and glutamate-mediated dysregulation in experimental parkinsonism. *Trends in neurosciences* 23:S86-S91.
- Chase TN, Oh J, Konitsiotis S (2000) Antiparkinsonian and antidyskinetic activity of drugs targeting central glutamatergic mechanisms. *Journal of neurology* 247:II36-II42.
- Choi J, Levey AI, Weintraub ST, Rees HD, Gearing M, Chin LS, Li L (2004) Oxidative modifications and down-regulation of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 associated with idiopathic Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Biol Chem* 279:13256-13264.
- Choi J, Sullards MC, Olzmann JA, Rees HD, Weintraub ST, Bostwick DE, Gearing M, Levey AI, Chin LS, Li L (2006) Oxidative damage of DJ-1 is linked to sporadic Parkinson and Alzheimer diseases. *J Biol Chem* 281:10816-10824.
- Ciranna á (2006) Serotonin as a modulator of glutamate-and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology. *Current neuropharmacology* 4:101-114.
- Colder B (2015) The basal ganglia select the expected sensory input used for predictive coding. *Frontiers in computational neuroscience* 9.
- Collis MG, Hourani SM (1993) Adenosine receptor subtypes. *Trends in pharmacological sciences* 14:361-366.
- Congar P, Bergevin A, Trudeau LE (2002) D2 receptors inhibit the secretory process downstream from calcium influx in dopaminergic neurons: implication of K<sup>+</sup> channels. *Journal of neurophysiology* 87:1046-1056.
- Conn PJ, Lindsley CW, Jones CK (2009) Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia. *Trends in pharmacological sciences* 30:25-31.
- Conn PJ, Battaglia G, Marino MJ, Nicoletti F (2005) Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit. *Nature Reviews Neuroscience* 6:787.
- Connolly BS, Lang AE (2014) Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama* 311:1670-1683.
- Contin M, & Martinelli, P. (2010) Pharmacokinetics of levodopa. *Journal of neurology* 257:253-261.
- Conway K, Rochet J, Bieganski R, Lansbury PJ (2001) Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 294:1346-1349.
- Cookson MR (2005) The biochemistry of Parkinson's disease. *Annual review of Biochemistry* 74:29-52.

- Cools R (2006) Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 30:1-23.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R (1969) Modification of Parkinsonism—chronic treatment with L-dopa. *New England Journal of Medicine* 280:337-345.
- Cotzias GC, Van Woert, M. H., & Schiffer, L. M. (1967) Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *New England Journal of Medicine* 276:374-379.
- Creed-Carson M, Oraha A, Nobrega JN (2011) Effects of 5-HT 2A and 5-HT 2C receptor antagonists on acute and chronic dyskinetic effects induced by haloperidol in rats. *Behavioural brain research* 219:273-279.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH (1977) Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion-induced behavioral supersensitivity. *Science* 197:596-598.
- Crutcher M, DeLong M (1984) Single cell studies of the primate putamen. *Experimental Brain Research* 53:244-258.
- Cruz CM, Rinna A, Forman HJ, Ventura AL, Persechini PM, Ojcius DM (2007) ATP activates a reactive oxygen species-dependent oxidative stress response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages. *Journal of Biological Chemistry* 282:2871-2879.
- Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, Lansbury PT, Sulzer D (2004) Impaired degradation of mutant  $\alpha$ -synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science* 305:1292-1295.
- Cummings JL (1992) Depression and Parkinson's disease: a review. *The American journal of psychiatry* 149:443.
- Cunha MP, Pazini FL, Lieberknecht V, Budni J, Oliveira Á, Rosa JM, Santos AR (2017) MPP<sup>+</sup>-lesioned mice: an experimental model of motor, emotional, memory/learning, and striatal neurochemical dysfunctions. *Molecular neurobiology* 54:6356-6377.
- Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, Bennett JP, Wooten GF (2004) Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. *Archives of neurology* 61:886-888.
- Darmopil S, Martín AB, De Diego IR, Ares S, Moratalla R (2009) Genetic inactivation of dopamine D1 but not D2 receptors inhibits L-DOPA-induced dyskinesia and histone activation. *Biological psychiatry* 66:603-613.
- Dauvilliers Y (2007) Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep medicine* 8:S27-S34.
- Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, Kopin IJ (1979) Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry research* 1:249-254.
- Davis T, Roznoski M, Burns R (1995) Effects of tolcapone in Parkinson's patients taking L-dihydroxyphenylalanine/carbidopa and selegiline. *Movement disorders* 10:349-351.
- Dawson TM, Dawson VL (2010) The role of parkin in familial and sporadic Parkinson's disease. *Movement disorders* 25.
- Day JC, Tham C-S, Fibiger HC (1994) Dopamine depletion attenuates amphetamine-induced increases of cortical acetylcholine release. *European journal of pharmacology* 263:285-292.
- de la Fuente-Fernández R, Sossi V, Huang Z, Furtado S, Lu J-Q, Calne DB, Ruth TJ, Stoessl AJ (2004) Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 127:2747-2754.

- de la Fuente-Fernández R, Schulzer, M., Kuramoto, L., Cragg, J., Ramachandiran, N., Au, W. L., ... & Ruth, T. J. (2011) Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 69:803-810.
- de Lau LML, Breteler MMB (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5:525-535.
- Dekundy A, Lundblad M, Danysz W, Cenci MA (2007) Modulation of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements by clinically tested compounds: further validation of the rat dyskinesia model. *Behavioural brain research* 179:76-89.
- Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G, Bernardini S, Metman LV, Chase TN, Bonuccelli U (2001) Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: An acute double-blind placebo-controlled study. *Movement Disorders* 16:515-520.
- Deleu D, Northway MG, Hanssens Y (2002) Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clinical pharmacokinetics* 41:261-309.
- Delfino M, Stefano A, Ferrario J, Taravini I, Murer M, Gershanik O (2004) Behavioral sensitization to different dopamine agonists in a parkinsonian rodent model of drug-induced dyskinesias. *Behavioural brain research* 152:297-306.
- DeMattei M, Levi A, Fariello R (1986) Neuromelanin pigment in substantia nigra neurons of rats and dogs. *Neuroscience letters* 72:37-42.
- Deumens R, Blokland A, Prickaerts J (2002) Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Experimental neurology* 175:303-317.
- Di Monte DA, McCormack A, Petzinger G, Janson AM, Quik M, Langston WJ (2000) Relationship among nigrostriatal denervation, parkinsonism, and dyskinesias in the MPTP primate model. *Movement disorders* 15:459-466.
- Dietrich D, Kral T, Clusmann H, Friedl M, Schramm J (2002) Presynaptic group II metabotropic glutamate receptors reduce stimulated and spontaneous transmitter release in human dentate gyrus. *Neuropharmacology* 42:297-305.
- DiFrancisco-Donoghue J, Elokda A, Lamberg EM, Bono N, Werner WG (2009) Norepinephrine and cardiovascular responses to maximal exercise in Parkinson's disease on and off medication. *Movement Disorders* 24:1773-1778.
- Dinis-Oliveira RJ, Remiao F, Carmo H, Duarte JA, Navarro AS, Bastos ML, Carvalho F (2006) Paraquat exposure as an etiological factor of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 27:1110-1122.
- Dissanayaka NN, White, E., O'Sullivan, J. D., Marsh, R., Pachana, N. A., & Byrne, G. J. (2014) The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 29:967-975.
- Dive A, Foret F, Jamart J, Bulpa P, Installé E (2000) Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive care medicine* 26:901-907.
- Doty RL (2012) Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology* 8:329-339.
- Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M (2003) Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 61:422-423.

- Drolet RE, Cannon JR, Montero L, Greenamyre JT (2009) Chronic rotenone exposure reproduces Parkinson's disease gastrointestinal neuropathology. *Neurobiol Dis* 36:96-102.
- Du TT, Wang L, Duan CL, Lu LL, Zhang JL, Gao G, Yang H (2015) GBA deficiency promotes SNCA/ $\alpha$ -synuclein accumulation through autophagic inhibition by inactivated PPP2A. *Autophagy* 11:1803-1820.
- Dunayevich E, Erickson J, Levine L, Landbloom R, Schoepp DD, Tollefson GD (2008) Efficacy and tolerability of an mGlu2/3 agonist in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* 33:1603.
- Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ (2014) Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms. *Movement disorders* 29:195-202.
- Dupré DJ, Robitaille M, Rebois RV, Hébert TE (2009) The role of G $\beta\gamma$  subunits in the organization, assembly, and function of GPCR signaling complexes. *Annual review of pharmacology and toxicology* 49:31-56.
- Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M, Thobois S, Broussolle E, Rascol O (2004) Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 62:381-388.
- Edwards MJ, Stamelou M, Quinn N, Bhatia KP (2016) Parkinson's disease and other movement disorders: Oxford University Press.
- Eggert K, Squillacote D, Barone P, Dodel R, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Rascol O, Poewe W, Tolosa E (2010) Safety and efficacy of perampanel in advanced Parkinson's disease: A randomized, placebo-controlled study. *Movement Disorders* 25:896-905.
- Ehringer H, & Hornykiewicz, O. (1960) Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klinische Wochenschrift* 38:1236-1239.
- Erickson JD, Schafer M, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E (1996) Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93:5166-5171.
- Evered D, O'Connor M (1984) Functions of the basal ganglia: Pitman.
- Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D (1995) Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in neurology* 65:115-138.
- Fahn S (2000) The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Annals of neurology* 47:S2-9; discussion S9-11.
- Fahn S, Jankovic J (2007) Chorea, Ballism, Athetosis. Phenomenology and Etiology. *Principles and Practice of Movement Disorders* London, UK: Churchill Livingstone/Elsevier:393-407.
- Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE, Granérus AK (1996) Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *Journal of clinical epidemiology* 49:637-641.
- Fallon JH, Riley JN, Moore RY (1978) Substantia nigra dopamine neurons: separate populations project to neostriatum and allocortex. *Neuroscience letters* 7:157-162.
- Farnebo L-O, Fuxe K, Goldstein M, Hamberger B, Ungerstedt U (1971) Dopamine and noradrenaline releasing action of amantadine in the central and peripheral nervous

- system: a possible mode of action in Parkinson's disease. *European journal of pharmacology* 16:27-38.
- Fell MJ, Witkin JM, Falcone JF, Katner JS, Perry KW, Hart J, Rorick-Kehn L, Overshiner CD, Rasmussen K, Chaney SF (2011) N-(4-((2-(trifluoromethyl)-3-hydroxy-4-(isobutyryl) phenoxy) methyl) benzyl)-1-methyl-1H-imidazole-4-carboxamide (THIIC), a novel metabotropic glutamate 2 potentiator with potential anxiolytic/antidepressant properties: in vivo profiling suggests a link between behavioral and central nervous system neurochemical changes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 336:165-177.
- Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M (2000) Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123:733-745.
- Ferraguti F, Shigemoto R (2006) Metabotropic glutamate receptors. *Cell and tissue research* 326:483-504.
- Ferrari CC, Godoy, M. C. P., Tarelli, R., Chertoff, M., Depino, A. M., & Pitossi, F. J. (2006) Progressive neurodegeneration and motor disabilities induced by chronic expression of IL-1 $\beta$  in the substantia nigra. *Neurobiology of disease* 24:183-193.
- Ferré S, Fuxe K, Von Euler G, Johansson B, Fredholm B (1992) Adenosine-dopamine interactions in the brain. *Neuroscience* 51:501-512.
- Forno LS, Langston, J. W., DeLanney, L. E., Irwin, I., & Ricaurte, G. A. (1986) Locus ceruleus lesions and eosinophilic inclusions in MPTP-treated monkeys. *Annals of neurology* 20:449-455.
- Fox SH, Lang AE (2008) Levodopa-related motor complications—Phenomenology. *Movement disorders* 23:S509–S514.
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C (2011) The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26.
- French Clozapine Parkinson Study Group (1999) Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *The Lancet* 353:2041-2042.
- Fribourg M, Moreno JL, Holloway T, Provasi D, Baki L, Mahajan R, Park G, Adney SK, Hatcher C, Eltit JM (2011) Decoding the signaling of a GPCR heteromeric complex reveals a unifying mechanism of action of antipsychotic drugs. *Cell* 147:1011-1023.
- Gage GJ, Kipke DR, Shain W (2012) Whole animal perfusion fixation for rodents. *Journal of visualized experiments: JoVE* 65.
- Gagnon J-F, Bédard M-A, Fantini M, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J, Montplaisir J (2002) REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59:585-589.
- Gainetdinov RR, Fumagalli F, Jones SR, Caron MG (1997) Dopamine transporter is required for in vivo MPTP neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter. *Journal of neurochemistry* 69:1322-1325.
- Gancher ST, Nutt, J. G., & Woodward, W. R. (1987) Peripheral pharmacokinetics of levodopa in untreated, stable, and fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 37:940-940.

- Gelenberg AJ, Van Putten T, Lavori PW, Wojcik JD, Falk WE, Marder S, Galvin-Nadeau M, Spring B, Mohs RC, Brotman AW (1989) Anticholinergic effects on memory: bentsropine versus amantadine. *Journal of clinical psychopharmacology* 9:180-185.
- Gershanik OS (2015) Improving l-dopa therapy: The development of enzyme inhibitors. *Movement Disorders* 30:103-113.
- Gibb W, Lees A (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 51:745-752.
- Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, Lynch J (2005) A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *The Lancet* 365:415-416.
- Giovanni A, Sieber B-A, Heikkila RE, Sonsalla PK (1994) Studies on species sensitivity to the dopaminergic neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine. Part 1: Systemic administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 270:1000-1007.
- Giulietti M, Vivenzio V, Piva F, Principato G, Bellantuono C, Nardi B (2014) How much do we know about the coupling of G-proteins to serotonin receptors? *Molecular brain* 7:49.
- Gjerstad M, Aarsland D, Larsen J (2002) Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 58:1544-1546.
- Glinka Y, Gassen M, Youdim M (1997) Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity. In: *Advances in Research on Neurodegeneration*, pp 55-66: Springer.
- Glinka YY, Youdim MB (1995) Inhibition of mitochondrial complexes I and IV by 6-hydroxydopamine. *European Journal of Pharmacology: Environmental Toxicology and Pharmacology* 292:329-332.
- Goeldner C, Ballard TM, Knoflach F, Wichmann J, Gatti S, Umbricht D (2013) Cognitive impairment in major depression and the mGlu2 receptor as a therapeutic target. *Neuropharmacology* 64:337-346.
- Goetz CG (1986) Charcot on Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1:27-32.
- Goetz CG, Damier P, Hicking C, Laska E, Müller T, Olanow CW, Rascol O, Russ H (2007) Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: A double-blind placebo-controlled trial. *Movement Disorders* 22:179-186.
- Goker-Alpan O, Stubblefield BK, Giasson BI, Sidransky E (2010) Glucocerebrosidase is present in  $\alpha$ -synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta neuropathologica* 120:641-649.
- Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, Bhudhikanok GS, Gupta A, Langston JW (2006) Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Annals of neurology* 60:65-72.
- Gołembiowska K, Dziubina A (2004) Striatal adenosine A2A receptor blockade increases extracellular dopamine release following L-DOPA administration in intact and dopamine-denervated rats. *Neuropharmacology* 47:414-426.
- González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López-Giménez JF, Zhou M, Okawa Y, Callado LF, Milligan G (2008) Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature* 452:93-97.
- Goulet M, Grondin R, Blanchet P, Bedard P, Di Paolo T (1996) Dyskinesias and tolerance induced by chronic treatment with a D1 agonist administered in pulsatile or continuous mode do not correlate with changes of putaminal D1 receptors in drug-naive MPTP monkeys. *Brain research* 719:129-137.

- Grabowski GA (1993) Gaucher disease. In *Advances in Human Genetics*. *Advances in human genetics* 21:377-441.
- Grace AA (1995) The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function. *Drug and alcohol dependence* 37:111-129.
- Graham W, Sambrook M, Crossman A (1993) Differential effect of chronic dopaminergic treatment on dopamine D1 and D2 receptors in the monkey brain in MPTP-induced parkinsonism. *Brain research* 602:290-303.
- Graul A, Castaner J (1999) Brasofensine sulfate. *Drugs of the Future* 24:128-132.
- Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, McRae-Clark AL, Brady KT (2012) A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *American Journal of Psychiatry* 169:805-812.
- Graybiel AM (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in neurosciences* 13:244-254.
- Green DR, & Llambi, F. (2015) Cell death signaling. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 7:a006080.
- Greengard P (2001) The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 294:1024-1030.
- Griebel G, Pichat P, Boulay D, Naimoli V, Potestio L, Featherstone R, Sahni S, Defex H, Desvignes C, Slowinski F (2016) The mGluR2 positive allosteric modulator, SAR218645, improves memory and attention deficits in translational models of cognitive symptoms associated with schizophrenia. *Scientific reports* 6:35320.
- Groenewegen HJ, Voorn P, Berendse HW, Mulder AB, Cools AR (2009) *The basal ganglia IX*: Springer Science & Business Media.
- Group PS (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 351:2498-2508.
- Gubellini P, Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P (2004) Metabotropic glutamate receptors and striatal synaptic plasticity: implications for neurological diseases. *Progress in neurobiology* 74:271-300.
- Guigoni C, Doudnikoff E, Li Q, Bloch B, Bezard E (2007) Altered D1 dopamine receptor trafficking in parkinsonian and dyskinetic non-human primates. *Neurobiology of disease* 26:452-463.
- Guridi J, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AM, Manrique M (2008) L-dopa-induced dyskinesia and stereotactic surgery for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 62:311-325.
- Håkansson K, Galdi S, Hendrick J, Snyder G, Greengard P, Fisone G (2006) Regulation of phosphorylation of the GluR1 AMPA receptor by dopamine D2 receptors. *Journal of neurochemistry* 96:482-488.
- Hald A, Lotharius J (2005) Oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease: is there a causal link?. *Experimental neurology* 193:279-290.
- Hallett P, Dunah A, Ravenscroft P, Zhou S, Bezard E, Crossman A, Brotchie J, Standaert D (2005) Alterations of striatal NMDA receptor subunits associated with the development of dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 48:503-516.
- Hallett PJ, Spoelgen R, Hyman BT, Standaert DG, Dunah AW (2006) Dopamine D1 activation potentiates striatal NMDA receptors by tyrosine phosphorylation-dependent subunit trafficking. *Journal of Neuroscience* 26:4690-4700.

- Hamadjida A, Nuara SG, Gourdon JC, Huot P (2018) The effect of mianserin on the severity of psychosis and dyskinesia in the parkinsonian marmoset. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 81:367-371.
- Hamadjida A, Nuara SG, Veyres N, Frouni I, Kwan C, Sid-Otmane L, Harraka M-J, Gourdon JC, Huot P (2017) The effect of mirtazapine on dopaminergic psychosis and dyskinesia in the parkinsonian marmoset. *Psychopharmacology* 234:905-911.
- Hassler R (1938) The pathology of paralysis agitans and post-encephalitic Parkinson's. *Journal fur Psychologie und Neurologie* 48:387-476.
- Hauser RA, McDermott MP, Messing S (2006) Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Archives of neurology* 63:1756-1760.
- Hayashi Y, Momiyama A, Takahashi T, Ohishi H, Ogawa-Meguro R, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S (1993) Role of a metabotropic glutamate receptor in synaptic modulation in the accessory olfactory bulb. *Nature* 366:687.
- He L, Di Monte D, Langston J, Quik M (2000) Autoradiographic analysis of N-methyl-D-aspartate receptor binding in monkey brain: effects of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine and levodopa treatment. *Neuroscience* 99:697-704.
- Headley PM, Grillner S (1990) Excitatory amino acids and synaptic transmission: the evidence for a physiological function. *Trends in pharmacological sciences* 11:205-211.
- Heikkila RE, Cohen G (1972) Evaluation of amantadine as a releasing agent or uptake blocker for H3-dopamine in rat brain slices. *European journal of pharmacology* 20:156-160.
- Heimer L (1983) Basal ganglia. In *The Human Brain and Spinal Cord*:199-209.
- Hely MA, Morris, J. G., Reid, W. G., Trafficante, R. (2005) Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement disorders* 20:190-199.
- Hemmer M, Suter PM (1979) Treatment of cardiac and renal effects of PEEP with dopamine in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 50:399-403.
- Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ (2002) A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of neurology* 52:276-284.
- Holdorff B, e Silva AMR, Dodel R (2013) Centenary of Lewy bodies (1912–2012). *Journal of neural transmission* 120:509-516.
- Hoogland J, Boel, J. A., Bie, R., Geskus, R. B., Schmand, B. A., Dalrymple-Alford, J. C., ... & Burn, D. J. (2017) Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia. *Movement Disorders* 32:1056-1065.
- Hornykiewicz O (2006) The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *Journal of Neural Transmission Supplementum* 70:9-15.
- Howes OD, Kapur S (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin* 35:549--562.
- Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E (2008) Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Human mutation* 29:567-583.
- Hua S.E. GIM, Lee JI., Lenz F.A. (2003) Thalamotomy for Tremor. In: *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. Totowa, NJ: Humana Press.

- Huang Z, de la Fuente-Fernández, R., & Stoessl, A. J. (2003) Etiology of Parkinson's disease. *Canadian journal of neurological sciences* 30:S10-S18.
- Huot P, Johnston TH, Winkelmoen L, Fox SH, Brotchie JM (2012a) 5-HT<sub>2A</sub> receptor levels increase in MPTP-lesioned macaques treated chronically with L-DOPA. *Neurobiology of aging* 33:194. e195-194. e115.
- Huot P, Johnston TH, Koprach JB, Aman A, Fox SH, Brotchie JM (2012b) L-745,870 reduces L-DOPA-induced dyskinesia in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 342:576-585.
- Huot P, Johnston TH, Koprach JB, Espinosa MC, Reyes MG, Fox SH, Brotchie JM (2015) L-745,870 reduces the expression of abnormal involuntary movements in the 6-OHDA-lesioned rat. *Behavioural pharmacology* 26:101-108.
- Huot P, Johnston, T. H., Koprach, J. B., Fox, S. H., & Brotchie, J. M. (2013) The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Pharmacological reviews* 65:171-222.
- Huotari M, Gogos JA, Karayiorgou M, Koponen O, Forsberg M, Raasmaja A, Hyttinen J, Männistö PT (2002) Brain catecholamine metabolism in catechol-O-methyltransferase (COMT)-deficient mice. *European Journal of Neuroscience* 15:246-256.
- Hurley MJ, Jolkkonen J, Stubbs CM, Jenner P, Marsden CD (1996) Dopamine D<sub>3</sub> receptors in the basal ganglia of the common marmoset and following MPTP and L-DOPA treatment. *Brain research* 709:259-264.
- Illi A, Sundberg S, Koulu M, Scheinin M, Heinävaara S, Gordin A (1994) COMT inhibition by high-dose entacapone does not affect hemodynamics but changes catecholamine metabolism in healthy volunteers at rest and during exercise. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 32:582-588.
- Jackson-Lewis V, Przedborski S (2007) Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nature protocols* 2:141-151.
- Jankovic J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79:368-376.
- Jenner P (2008) Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature Reviews Neuroscience* 9:665-677.
- Jiang H, Jackson-Lewis V, Muthane U, Dollison A, Ferreira M, Espinosa A, Przedborski S (1993) Adenosine receptor antagonists potentiate dopamine receptor agonist-induced rotational behavior in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain research* 613:347-351.
- Jiang H, Ren, Y., Zhao, J., & Feng, J. (2004) Parkin protects human dopaminergic neuroblastoma cells against dopamine-induced apoptosis. *Human molecular genetics* 13:1745-1754.
- Jin S, Johansson B, Fredholm BB (1993) Effects of adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> receptor activation on electrically evoked dopamine and acetylcholine release from rat striatal slices. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 267:801-808.
- Johnston TH, Fox SH, McIlldowie MJ, Piggott MJ, Brotchie JM (2010) Reduction of L-DOPA-induced dyskinesia by the selective metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 3-[(2-methyl-1, 3-thiazol-4-yl) ethynyl] pyridine in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 333:865-873.

- Joyce JN, Millan MJ (2007) Dopamine D3 receptor agonists for protection and repair in Parkinson's disease. *Current opinion in pharmacology* 7:100-105.
- Joyce JN, Woolsey C, Ryoo H, Borwege S, Hagner D (2004) Low dose pramipexole is neuroprotective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease, and downregulates the dopamine transporter via the D 3 receptor. *BMC biology* 2:22.
- Kaakkola S (2000) Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 59:1233-1250.
- Kaeberlein M, Rabinovitch PS, Martin GM (2015) Healthy aging: The ultimate preventative medicine. *Science* 350:1191-1193.
- Kanda T, Jackson MJ, Smith LA, Pearce RK, Nakamura J, Kase H, Kuwana Y, Jenner P (1998) Adenosine A2A antagonist: a novel antiparkinsonian agent that does not provoke dyskinesia in parkinsonian monkeys. *Annals of neurology* 43:507-513.
- Kanda T, Jackson MJ, Smith LA, Pearce RK, Nakamura J, Kase H, Kuwana Y, Jenner P (2000) Combined use of the adenosine A2A antagonist KW-6002 with L-DOPA or with selective D1 or D2 dopamine agonists increases antiparkinsonian activity but not dyskinesia in MPTP-treated monkeys. *Experimental neurology* 162:321-327.
- Kao HD, Traboulsi A, Itoh S, Dittert L, Hussain A (2000) Enhancement of the systemic and CNS specific delivery of L-dopa by the nasal administration of its water soluble prodrugs. *Pharmaceutical research* 17:978-984.
- Kass GE, Wright JM, Nicotera P, Orrenius S (1988) The mechanism of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine toxicity: role of intracellular calcium. *Archives of biochemistry and biophysics* 260(2), 789-797.
- Katayama Y, Oshima H, Kano T, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T (2006) Direct effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced peak-dose dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery* 84:176-179.
- Katzenschlager R, Manson A, Evans A, Watt H, Lees A (2004) Low dose quetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double blind cross over study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75:295-297.
- Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D (2004) Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63:1093-1095.
- Kebabian JW, Calne DB (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277:93-96.
- Kebabian JW, Beaulieu M, Itoh Y (1984) Pharmacological and biochemical evidence for the existence of two categories of dopamine receptor. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 11:114-117.
- Kebabian JW, & Greengard, P. (1971) Dopamine-sensitive adenyl cyclase: possible role in synaptic transmission. *Science* 174:1346-1349.
- Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ (2005) Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiology & behavior* 86:773-795.
- Kimbrel EA, & Lanza, R. (2015) Hope for regenerative treatments: toward safe transplantation of human pluripotent stem-cell-based therapies. *Regenerative medicine* 10:99-102.

- Kinon BJ, Zhang L, Millen BA, Osuntokun OO, Williams JE, Kollack-Walker S, Jackson K, Kryzhanovskaya L, Jarkova N, Group HS (2011) A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology* 31:349-355.
- Kirik D, Rosenblad C, Björklund A (1998) Characterization of behavioral and neurodegenerative changes following partial lesions of the nigrostriatal dopamine system induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine in the rat. *Experimental neurology* 152:259-277.
- Kitada T, Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Shimizu, N. (1998) Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392:605-608.
- Knudsen K, Flensburg Damholdt, M., Mouridsen, K., & Borghammer, P. (2015) Olfactory function in Parkinson's Disease—effects of training. *Acta Neurologica Scandinavica* 132:395-400.
- Kohutnicka M, Lewandowska, E., Kurkowska-Jastrzebska, I., Członkowski, A., & Członkowska, A. (1998) Microglial and astrocytic involvement in a murine model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP). *Immunopharmacology* 39:167-180.
- Koller W.C. MA, Lyons K.E., Pahwa R. (2003) Surgical Treatment of Parkinson's Disease. In: *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Konieczny J, Ossowska K, Wolfarth S, Pilc A (1998) LY354740, a group II metabotropic glutamate receptor agonist with potential antiparkinsonian properties in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 358:500-502.
- Kornhuber J, Bormann J, Hübers M, Rusche K, Riederer P (1991) Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology* 206:297-300.
- Kornhuber J, Quack G, Danysz W, Jellinger K, Danielczyk W, Gsell W, Riederer P (1995) Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology* 34:713-721.
- Kowal SL, Dall TM, Chakrabarti R, Storm MV, Jain A (2013) The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Movement Disorders* 28:311--318.
- Kuter K, Nowak P, Golembiowska K, Ossowska K (2010) Increased reactive oxygen species production in the brain after repeated low-dose pesticide paraquat exposure in rats. A comparison with peripheral tissues. *Neurochem Res* 35:1121-1130.
- Lai BC, Marion SA, Teschke K, JK. T (2002) Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 8:297–309.
- Lange KW, Rausch WD, Gsell W, Naumann M, Oestreicher E, Riederer P (1994) Neuroprotection by dopamine agonists. *Journal of neural transmission Supplementum*:183-201.

- Langston J, Forno L, Tetrad J, Reeves A, Kaplan J, Karluk D (1999) Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine exposure. *Annals of neurology* 46:598-605.
- LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, Brady K, Kalivas PW, Malcolm R (2007) Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *American Journal of Psychiatry* 164:1115-1117.
- Le Moal M, Simon H (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiological reviews* 71:155-234.
- Le Moine C, Bloch B (1996) Expression of the d3 dopamine receptor in peptidergic neurons of the nucleus accumbens: Comparison with the D 1 and D 2 dopamine receptors. *Neuroscience* 73:131-143.
- LeDoux MS (2014) *Movement Disorders: Genetics and Models*: Elsevier.
- Lee CS (2001) Levodopa-induced dyskinesia: Mechanisms and management. *British Columbia Medical Journal* 43:206-209.
- Lee HJ, Khoshaghideh F, Patel S, Lee SJ (2004) Clearance of  $\alpha$ -synuclein oligomeric intermediates via the lysosomal degradation pathway. *Journal of Neuroscience* 24:1888-1896.
- Lee JY, Nagano Y, Taylor JP, Lim KL, Yao TP (2010) Disease-causing mutations in parkin impair mitochondrial ubiquitination, aggregation, and HDAC6-dependent mitophagy. *J Cell Biol* 189:671-679.
- Lee T, Seeman P, Rajput A, FARLEY IJ, Hornykiewicz O (1978) Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease. *Nature* 273:59.
- Lehéricy S, Benali H, Van de Moortele P-F, Péligrini-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J (2005) Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:12566-12571.
- Lesage S, & Brice, A. (2009) Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human molecular genetics* 18:R48-R59.
- Levandis G, Bazzini E, Armentero M-T, Nappi G, Blandini F (2008) Systemic administration of an mGluR5 antagonist, but not unilateral subthalamic lesion, counteracts l-DOPA-induced dyskinesias in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 29:161-168.
- Levy G, Tang M-X, Louis E, Cote L, Alfaro B, Mejia H, Stern Y, Marder K (2002a) The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 59:1708-1713.
- Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaro B, Mejia H, Stern Y, Marder K (2002b) Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders* 17:1221-1226.
- Lewy FH, Lewy FH (1923) *Die Lehre vom Tonus und der Bewegung: Zugleich Systematische Untersuchungen Zur Klinik, Physiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis Agitans*: Julius Springer.
- Li M-L, Gulchina Y, Monaco SA, Xing B, Ferguson BR, Li Y-C, Li F, Hu X-Q, Gao W-J (2017) Juvenile treatment with a novel mGluR2 agonist/mGluR3 antagonist compound, LY395756, reverses learning deficits and cognitive flexibility impairments in adults in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neurobiology of learning and memory* 140:52-61.

- Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Rui DY, Bolis CL, Schoenberg DG (1985) A Prevalence Survey of Parkinson's disease and Other Movement Disorders in the People's Republic of China. *Archives of neurology* 42:655-657.
- Lim KL, Zhang CW (2013) Molecular events underlying Parkinson's disease—an interwoven tapestry. *Frontiers in neurology* 4.
- Lim KL, Chew KC, Tan JM, Wang C, Chung KK, Zhang Y, Dawson VL (2005) Parkin mediates nonclassical, proteasomal-independent ubiquitination of synphilin-1: implications for Lewy body formation. *Journal of Neuroscience* 25:2002-2009.
- Lindner MD, Cain CK, Plone MA, Frydel BR, Blaney TJ, Emerich DF, Hoane MR (1999) Incomplete nigrostriatal dopaminergic cell loss and partial reductions in striatal dopamine produce akinesia, rigidity, tremor and cognitive deficits in middle-aged rats. *Behavioural brain research* 102:1-16.
- Liu B, & Dluzen, D. E. (2007) Oestrogen and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration: animal models and clinical reports of Parkinson's disease. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 34:555-565.
- Liu X-Y, Chu X-P, Mao L-M, Wang M, Lan H-X, Li M-H, Zhang G-C, Parelkar NK, Fibuch EE, Haines M (2006) Modulation of D2R-NR2B interactions in response to cocaine. *Neuron* 52:897-909.
- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (2012) *Harrison's Principles of Internal Medicine 18E Vol 2 EB: McGraw Hill Professional.*
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G (2013) The hallmarks of aging. *Cell* 153:1194-1217.
- Low PA (2008) Prevalence of orthostatic hypotension. *Clinical Autonomic Research* 18:8-13.
- Lucas G, Spampinato U (2000) Role of striatal serotonin2A and serotonin2C receptor subtypes in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum. *Journal of neurochemistry* 74:693-701.
- Lucas HR, DeBeer S, Hong MS, Lee JC (2010) Evidence for copper-dioxygen reactivity during  $\alpha$ -synuclein fibril formation. *Journal of the American Chemical Society* 132:6636-6637.
- Lujan R, Shigemoto R, Lopez-Bendito G (2005) Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain. *Neuroscience* 130:567-580.
- Lundblad M, Usiello A, Carta M, Håkansson K, Fisone G, Cenci M (2005) Pharmacological validation of a mouse model of l-DOPA-induced dyskinesia. *Experimental neurology* 194:66-75.
- Luthman J, Fredriksson A, Sundström E, Jonsson G, Archer T (1989) Selective lesion of central dopamine or noradrenaline neuron systems in the neonatal rat: motor behavior and monoamine alterations at adult stage. *Behavioural brain research* 33:267-277.
- MacDonald BK, Cockerell, O. C., Sander, J. W. A. S., & Shorvon, S. D. (2000) The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 123:665-676.
- MacLeod DA, Rhinn H, Kuwahara T, Zolin A, Di Paolo G, McCabe BD, Abeliovich A (2013) RAB7L1 interacts with LRRK2 to modify intraneuronal protein sorting and Parkinson's disease risk. *Neuron* 77:425-439.

- Maggio R, Riva M, Vaglini F, Fornai F, Molteni R, Armogida M, Racagni G, Corsini GU (1998) Nicotine prevents experimental parkinsonism in rodents and induces striatal increase of neurotrophic factors. *Journal of neurochemistry* 71:2439-2446.
- Mandel S, Weinreb O, Amit T, Youdim MB (2005) Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. *Brain Research Reviews* 48:379-387.
- Manning-Boğ AB, Schüle B, Langston JW (2009) Alpha-synuclein-glucocerebrosidase interactions in pharmacological Gaucher models: a biological link between Gaucher disease and parkinsonism. *Neurotoxicology* 30:1127-1132.
- Manson A, Schrag A, Lees A (2000) Low-dose olanzapine for levodopa induced dyskinesias. *Neurology* 55:795-799.
- Marder K, Logroschino, G., Alfaro, B., Mejia, H., Halim, A., Louis, E., ... & Mayeux, R. (1998) Environmental risk factors for Parkinson's disease in an urban multiethnic community. *Neurology* 50:279-281.
- Marek GJ, Aghajanian GK (1996) LSD and the phenethylamine hallucinogen DOI are potent partial agonists at 5-HT<sub>2A</sub> receptors on interneurons in rat piriform cortex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 278:1373-1382.
- Marek GJ, Wright RA, Schoepp DD, Monn JA, Aghajanian GK (2000) Physiological antagonism between 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> and group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 292:76-87.
- Mark J. Edwards MS, Niall Quinn, and Kailash P. Bhatia (2016) Parkinson's disease. In: *Parkinson's Disease and other Movement Disorders*, 2 Edition: Oxford University Press.
- Marsden CD, Parkes JD (1977) Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *The Lancet* 309:345-349.
- Masilamoni GJ, Smith Y (2017) Chronic MPTP administration regimen in monkeys: a model of dopaminergic and non-dopaminergic cell loss in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*:1-27.
- Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, Kimura M (2010) PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *The Journal of cell biology* 189:211-221.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE (2006) Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* 163:600-610.
- McGeer PL, & McGeer, E. G. (2004) Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 10:S3-S7.
- McGrew D, Irwin I, Langston J (2000) Ethylenebisdithiocarbamate enhances MPTP-induced striatal dopamine depletion in mice. *Neurotoxicology* 21:309-312.
- Meco G, Stirpe P, Edito F, Purcaro C, Valente M, Bernardi S, Vanacore N (2009) Aripiprazole in L-dopa-induced dyskinesias: a one-year open-label pilot study. *Journal of neural transmission* 116:881-884.
- Meiser J, Weindl D, Hiller K (2013) Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling* 11.

- Mela F, Marti M, Dekundy A, Danysz W, Morari M, Cenci MA (2007) Antagonism of Metabotropic Glutamate Receptor Type 5 Attenuates L-Dopa-Induced Dyskinesia and Its Molecular and Neurochemical Correlates in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry* 101:483-497.
- Merello M, Lees AJ, Webster R, Bovingdon M, Gordin A (1994) Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 57:186-189.
- Metman LV, Del Dotto P, Blanchet PJ, Van Den Munckhof P, Chase TN (1998a) Blockade of glutamatergic transmission as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Amino acids* 14:75-82.
- Metman LV, Blanchet PJ, van den Munckhof P, Dotto PD, Natté R, Chase TN (1998b) A trial of dextromethorphan in parkinsonian patients with motor response complications. *Movement disorders* 13:414-417.
- Metman LV, Del Dotto P, Van Den Munckhof P, Fang J, Mouradian M, Chase T (1998c) Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 50:1323-1326.
- Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN (1999) Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Archives of neurology* 56:1383-1386.
- Meyer A (1971) *Historical aspects of cerebral anatomy*. Oxford U Press.
- Michelson D, Levine LR, Dellva M, Mesters P, Schoepp D, Dunayevich E, Tollefson G (2005) Clinical studies with mGluR2/3 agonists: LY354740 compared with placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Neuropharmacology* 49:257.
- Mitchell IJ, Cross AJ, Sambrook MA, Crossman AR (1985) Sites of the neurotoxic action of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine in the macaque monkey include the ventral tegmental area and the locus coeruleus. *Neuroscience letters* 61:195-200.
- Miyachi S, Hikosaka O, Miyashita K, Kárádi Z, Rand MK (1997) Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Experimental brain research* 115:1-5.
- Mizuno Y, Sone N, Saitoh T (1987) Effects of 1-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyridine and 1-Methyl-4-Phenylpyridinium Ion on Activities of the Enzymes in the Electron Transport System in Mouse Brain. *Journal of neurochemistry* 48:1787-1793.
- Mollenhauer B, & Weintraub, D. (2017) The depressed brain in Parkinson's disease: Implications for an inflammatory biomarker. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114:3004-3005.
- Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW (1989) The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 29:365-402.
- Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J (2006) Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of neurology* 59:257-264.
- Mones R, Elizan T, Siegel G (1971) Analysis of L-dopa induced dyskinesias in 51 patients with Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 34:668-673.

- Monn JA, Valli MJ, Massey SM, Wright RA, Salhoff CR, Johnson BG, Griffey KR (1997) Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of (+)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid (LY354740): A Potent, Selective, and Orally Active Group 2 Metabotropic Glutamate Receptor Agonist Possessing Anticonvulsant and Anxiolytic Properties. *Journal of medicinal chemistry* 40:528-537.
- Monn JA, Valli MJ, Massey SM, Hansen MM, Kress TJ, Wepsiec JP, Harkness AR, Grutsch JL, Wright RA, Johnson BG (1999) Synthesis, pharmacological characterization, and molecular modeling of heterobicyclic amino acids related to (+)-2-aminobicyclo [3.1.0] hexane-2, 6-dicarboxylic acid (LY354740): identification of two new potent, selective, and systemically active agonists for group II metabotropic glutamate receptors. *Journal of medicinal chemistry* 42:1027-1040.
- Morano A, Jimenez-Jimenez, F. J., Molina, J. A., & Antolin, M. A. (1994) Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Cáceres, Spain. *Acta Neurologica Scandinavica* 89:164-170.
- Moreno JL, Holloway T, Albizu L, Sealfon SC, González-Maeso J (2011) Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonists. *Neuroscience letters* 493:76-79.
- Moreno JL, Muguruza C, Umali A, Mortillo S, Holloway T, Pilar-Cuéllar F, Mocci G, Seto J, Callado LF, Neve RL (2012) Identification of three residues essential for 5-hydroxytryptamine 2A-metabotropic glutamate 2 (5-HT<sub>2A</sub>· mGlu2) receptor heteromerization and its psychoactive behavioral function. *Journal of biological chemistry* 287:44301-44319.
- Moreno JL, Miranda-Azpiazu P, García-Bea A, Younkin J, Cui M, Kozlenkov A, Ben-Ezra A, Voloudakis G, Fakira AK, Baki L (2016) Allosteric signaling through an mGlu2 and 5-HT<sub>2A</sub> heteromeric receptor complex and its potential contribution to schizophrenia. *Science signaling* 9:ra5.
- Morgese MG, Cassano T, Cuomo V, Giuffrida A (2007) Anti-dyskinetic effects of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: role of CB1 and TRPV1 receptors. *Experimental neurology* 208:110-119.
- Moriizumi T, Leduc-Cross B, Wu J-Y, Hattori T (1992) Separate neuronal populations of the rat substantia nigra pars lateralis with distinct projection sites and transmitter phenotypes. *Neuroscience* 46:711-720.
- Morissette M, Dridi M, Calon F, Tahar AH, Meltzer LT, Bédard PJ, Di Paolo T (2006) Prevention of levodopa-induced dyskinesias by a selective NR1A/2B N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in parkinsonian monkeys: Implication of preproenkephalin. *Movement disorders* 21:9-17.
- Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI (2010) Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 25:578-586.
- Mosimann UP, Mather G, Wesnes K, O'Brien J, Burn D, McKeith I (2004) Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63:2091-2096.
- Moskovitz C, Moses H, Klawans HL (1978) Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry* 135:669-675.

- Moussawi K, Pacchioni A, Moran M, Olive MF, Gass JT, Lavin A, Kalivas PW (2009) N-Acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity. *Nature neuroscience* 12:182.
- Mravec B (2006) Salsolinol, a Derivate of Dopamine, is a Possible Modulator of Catecholaminergic Transmission: a Review of Recent Developments. *Physiological Research* 55:353-364.
- Mtui E, Gruener G, FitzGerald MT (2011) *Clinical Neuroanatomy and Neuroscience E-Book: Elsevier Health Sciences.*
- Muenter M, Tyce GM (1971) L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. In: *Mayo Clinic Proceedings*, pp 231-239.
- Muenter MD, Sharpless NS, Tyce GM, Darley FL (1977) Patterns of dystonia ("IDI" and "DID-") in response to l-dopa therapy for Parkinson's disease. In *Mayo Clinic Proceedings* 52:163-174.
- Muñoz A, Carlsson T, Tronci E, Kirik D, Björklund A, Carta M (2009) Serotonin neuron-dependent and-independent reduction of dyskinesia by 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists in the rat Parkinson model. *Experimental neurology* 219:298-307.
- Muñoz A, Li Q, Gardoni F, Marcello E, Qin C, Carlsson T, Kirik D, Di Luca M, Björklund A, Bezard E (2008) Combined 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *Brain* 131:3380-3394.
- Murphy KE, Halliday GM (2014) Glucocerebrosidase deficits in sporadic Parkinson disease. *Autophagy* 10:1350-1351.
- Murray TK, Messenger MJ, Ward MA, Woodhouse S, Osborne DJ, Duty S, O'Neill MJ (2002a) Evaluation of the mGluR2/3 agonist LY379268 in rodent models of Parkinson's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 73:455-466.
- Murray TK, Messenger MJ, Ward MA, Woodhouse S, Osborne DJ, Duty S, O'Neill MJ (2002b) Evaluation of the mGluR2/3 agonist LY379268 in rodent models of Parkinson's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 73:455-466.
- Nagatsu T, Levitt M, Udenfriend S (1964) Tyrosine hydroxylase the initial step in norepinephrine biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry* 239:2910-2917.
- Nakanishi S, Nakajima Y, Masu M, Ueda Y, Nakahara K, Watanabe D, Okada M (1998) Glutamate receptors: brain function and signal transduction. *Brain Research Reviews* 26:230-235.
- Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ (2008) Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *The Journal of cell biology* 183:795-803.
- Nasca C, Bigio B, Zelli D, Nicoletti F, McEwen BS (2015) Mind the gap: glucocorticoids modulate hippocampal glutamate tone underlying individual differences in stress susceptibility. *Molecular psychiatry* 20:755.
- Nastuk WL, Su PC, Doubilet P (1976) Anticholinergic and membrane activities of amantadine in neuromuscular transmission. *Nature* 264:76.
- Navailles S, Bioulac B, Gross C, De Deurwaerdère P (2010) Serotonergic neurons mediate ectopic release of dopamine induced by L-DOPA in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 38:136-143.
- Neki A, Ohishi, H., Kaneko, T., Shigemoto, R., Nakanishi, S., & Mizuno, N. (1996) Pre- and postsynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR2, in the rat

- brain: an immunohistochemical study with a monoclonal antibody. *Neuroscience letters* 202:197-200.
- Neuman R, Rahman S (1995) Ca<sup>2+</sup> mobilizing agents mimic serotonin 5-HT<sub>2A</sub> facilitation of N-methyl-D-aspartate depolarization. *Behavioural brain research* 73:273-275.
- Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G (2012) Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 100:656-664.
- Nishikawa K, Li H, Kawamura R, Osaka H, Wang Y-L, Hara Y, Hirokawa T, Manago Y, Amano T, Noda M, Aoki S, Wada K (2003) Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 304:176-183.
- Niswender CM, Conn PJ (2010) Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annual review of pharmacology and toxicology* 50:295-322.
- Nomoto M, Jenner P, Marsden C (1985) The dopamine D<sub>2</sub> agonist LY 141865, but not the D<sub>1</sub> agonist SKF 38393, reverses parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) in the common marmoset. *Neuroscience letters* 57:37-41.
- Nussbaum RL, Ellis CE (2003) Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 348:1356-1364.
- Nutt JG, Gunzler SA, Kirchoff T, Hogarth P, Weaver JL, Krams M, Jamerson B, Menniti FS, Landen JW (2008) Effects of a NR2B selective NMDA glutamate antagonist, CP-101,606, on dyskinesia and parkinsonism. *Movement Disorders* 23:1860-1866.
- Nyholm D, Remahl AN, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius S-M, Askmark H (2005) Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 64:216-223.
- Obeso J, Stamelou M, Goetz C, Poewe W, Lang A, Weintraub D, Burn D, Halliday G, Bezard E, Przedborski S (2017) Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders* 32:1264-1310.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow CW (2000) Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences* 23:S8-S19.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., & Rodríguez, M. (2008) Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23:S548-S559.
- Oertel W, Tappaz M, Berod A, Mugnaini E (1982) Two-color immunohistochemistry for dopamine and GABA neurons in rat substantia nigra and zona incerta. *Brain research bulletin* 9:463-474.
- Ogata A, Tashiro K, Nukuzuma S, Nagashima K, Hall WW (1997) A rat model of Parkinson's disease induced by Japanese encephalitis virus. *Journal of neurovirology* 3:141-147.
- Oh JD, Bibbiani F, Chase TN (2002) Quetiapine attenuates levodopa-induced motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Experimental neurology* 177:557-564.

- Ohishi H, Neki A, Mizuno N (1998) Distribution of a metabotropic glutamate receptor, mGluR2, in the central nervous system of the rat and mouse: an immunohistochemical study with a monoclonal antibody. *Neuroscience research* 30:65-82.
- Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N (1993) Distribution of the messenger RNA for a metabotropic glutamate receptor, mGluR2, in the central nervous system of the rat. *Neuroscience* 53:1009-1018.
- Olah ME, Stiles GL (1995) Adenosine receptor subtypes: characterization and therapeutic regulation. *Annual review of pharmacology and toxicology* 35:581-606.
- Olanow CW (2000) Tolcapone and hepatotoxic effects. *Archives of neurology* 57:263-267.
- Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ (2014) Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology* 13:141-149.
- Olanow CW, Obeso, J. A., & Stocchi, F. (2006a) Drug insight: continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Nature clinical practice Neurology* 2:382-392.
- Olanow CW, Obeso, J. A., & Stocchi, F. (2006b) Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *The Lancet Neurology* 5:677-687.
- Olverman HJ, Jones, A. W., Watkins, J. C. (1988) [3 H] D-2-amino-5-phosphonopentanoate as a ligand for N-methyl-d-aspartate receptors in the mammalian central nervous system. *Neuroscience* 26:1-15.
- Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H (2007) Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathology* 17:24-30.
- Ory-Magne F, Corvol J-C, Azulay J-P, Bonnet A-M, Brefel-Courbon C, Damier P, Dellapina E, Destée A, Durif F, Galitzky M (2014) Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease The AMANDYSK trial. *Neurology* 82:300-307.
- Ossowska K, Konieczny J, Wolfarth S, Wierońska J, Pilc A (2001) Blockade of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) produces antiparkinsonian-like effects in rats. *Neuropharmacology* 41:413-420.
- Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC (1996) Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *European Journal of Neuroscience* 8:353-364.
- Oyama G, Foote KD, Iyer SS, Zeilman P, Hwynn N, Jacobson CE, Malaty IA, Fernandez HH, Rodriguez RL, Okun MS (2011) Unilateral GPi-DBS as a treatment for levodopa-induced respiratory dyskinesia in Parkinson disease. *The neurologist* 17:282-285.
- Palacino JJ, Sagi, D., Goldberg, M. S., Krauss, S., Motz, C., Wacker, M., ... & Shen, J. (2004) Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *Journal of Biological Chemistry* 279:18614-18622.
- Palma J-A, Urrestarazu E, Alegre M, Pastor MA, Valencia M, Artieda J, Iriarte J (2013) Cardiac autonomic impairment during sleep is linked with disease severity in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 124:1163-1168.

- Papapetropoulos S, Mash D (2007) Motor fluctuations and dyskinesias in advanced/end stage Parkinson's disease: a study from a population of brain donors. *Journal of neural transmission* 114:341-345.
- Parker WD, Boyson SJ, Parks JK (1989) Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. *Annals of neurology* 26:719-723.
- Parkinson J (2002) An essay on the shaking palsy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 14:223-236.
- Parkinson Study Group (2000) Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama* 284:1931-1938.
- Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA (2007) Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature medicine* 13:1102.
- Paxinos G, Watson C (2017) *The rat brain in stereotaxic coordinates: compact*: Academic press.
- Payer DE, Guttman M, Kish SJ, Tong J, Adams JR, Rusjan P, Houle S, Furukawa Y, Wilson AA, Boileau I (2016) D3 dopamine receptor-preferring [<sup>11</sup>C] PHNO PET imaging in Parkinson patients with dyskinesia. *Neurology* 86:224-230.
- Pearce RK, Banerji T, Jenner P, David Marsden C (1998) De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than L-dopa in the MPTP-treated marmoset. *Movement disorders* 13:234-241.
- Peeters M, Romieu P, Maurice T, Su TP, Maloteaux JM, Hermans E (2004) Involvement of the sigma1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine. *European Journal of Neuroscience* 19:2212-2220.
- Perese D, Ulman J, Viola J, Ewing S, Bankiewicz K (1989) A 6-hydroxydopamine-induced selective parkinsonian rat model. *Brain research* 494:285-293.
- Petralia RS, Wenthold RJ (1992) Light and electron immunocytochemical localization of AMPA-selective glutamate receptors in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 318:329-354.
- Petralia RS, Wang YX, Wenthold RJ (1994) Histological and ultrastructural localization of the kainate receptor subunits, KA2 and GluR6/7, in the rat nervous system using selective antipeptide antibodies. *Journal of Comparative Neurology* 349:85-110.
- Petrovitch H, Ross GW, RD A (2002) Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 59:1787-1792.
- Phillips T, Rees S, Augood S, Waldvogel H, Faull R, Svendsen C, Emson P (1999) Localization of metabotropic glutamate receptor type 2 in the human brain. *Neuroscience* 95:1139-1156.
- Piccoli C, Sardanelli A, Scrima R, Ripoli M, Quarato G, D'Aprile A, Iuso A (2008) Mitochondrial respiratory dysfunction in familial parkinsonism associated with PINK1 mutation. *Neurochemical research* 33:2565-2574.
- Picconi B, Calabresi P (2014) Targeting metabotropic glutamate receptors as a new strategy against levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease? *Movement Disorders* 29:715-719.

- Pieper HC, Evert, B. O., Kaut, O., Riederer, P. F., Waha, A., & Wüllner, U. (2008) Different methylation of the TNF-alpha promoter in cortex and substantia nigra: Implications for selective neuronal vulnerability. *Neurobiology of disease* 32:521-527.
- Pin JP, Duvoisin R (1995) The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology* 34:1-26.
- Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P (2004) Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 3:547-556.
- Poirier LJ, & Sourkes, T. L. (1965) Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum. *Brain* 88:181-192.
- Politis M, Wu K, Loane C, Brooks DJ, Kiferle L, Turkheimer FE, Bain P, Molloy S, Piccini P (2014) Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients. *The Journal of clinical investigation* 124:1340-1349.
- Pollak P, Tison F, Rascol O, Destee A, Péré J, Senard J, Durif F, Bourdeix I (2004) Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75:689-695.
- Polymeropoulos MH, Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., & Stenroos, E. S. (1997) Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045-2047.
- Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G (2012) The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience* 13:22-37.
- Postle BR, D'Esposito M (1999) Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: an event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research* 8:107-115.
- Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J (2006) Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 66:845-851.
- Prashanth L, Fox S, Meissner WG (2011) l-Dopa-induced dyskinesia-clinical presentation, genetics, and treatment. *Int Rev Neurobiol* 98:31-54.
- Profaci CP, Krolikowski KA, Olszewski RT, Neale JH (2011) Group II mGluR agonist LY354740 and NAAG peptidase inhibitor effects on prepulse inhibition in PCP and D-amphetamine models of schizophrenia. *Psychopharmacology* 216:235-243.
- Qamar MA, Sauerbier A, Politis M, Carr H, Loehrer P, Chaudhuri KR (2017) Presynaptic dopaminergic terminal imaging and non-motor symptoms assessment of Parkinson's disease: evidence for dopaminergic basis? *NPJ Parkinsons Dis* 3:5.
- Qu W, Fan L, Kim Y-c, Ishikawa S, Iguchi-Ariga SMM, Pu X-P, Ariga H (2009) Kaempferol Derivatives Prevent Oxidative Stress-Induced Cell Death in a DJ-1-Dependent Manner. *Journal of Pharmacological Sciences* 110:191-200.
- Quinn N, Marsden C, Parkes J (1982) Complicated response fluctuations in Parkinson's disease: response to intravenous infusion of levodopa. *The Lancet* 320:412-415.
- Rabacchi S, Bailly Y, Delhay-Bouchaud N, Mariani J (1992) Involvement of the N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor in synapse elimination during cerebellar development. *Science* 256:1823-1825.

- Ragonese P, D'amelio, M., Callari, G., Salemi, G., Morgante, L., & Savettieri, G. (2006) Age at menopause predicts age at onset of Parkinson's disease. *Movement disorders* 21:2211-2214.
- Rajput AH, Fenton, M. E., Birdi, S., & Macaulay, R. (1997) Is levodopa toxic to human substantia nigra? *Movement Disorders* 12:634-638.
- Rajput AH, Uitti, R. J., Stern, W., & Laverty, W. (1986) Early onset Parkinson's disease in Saskatchewan-environmental considerations for etiology. *Canadian journal of neurological sciences* 13:312-316.
- Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Al-Din A (2006) Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nature genetics* 38:1184-1191.
- Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, Poewe WH, Stocchi F (1998) Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: A 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. *Movement disorders* 13:39-45.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE (2000) A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine* 342:1484-1491.
- Rascol O, Brooks D, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Group LS (2005) Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *The Lancet* 365:947-954.
- Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF (2008) A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23:183-189.
- Ren Y, Feng J (2007) Rotenone selectively kills serotonergic neurons through a microtubule-dependent mechanism. *Journal of neurochemistry* 103:303-311.
- Richardson PJ, Kase H, Jenner PG (1997) Adenosine A2A receptor antagonists as new agents for the treatment of Parkinson's disease. *Trends in pharmacological sciences* 18:338-344.
- Richtand NM, Kelsoe JR, Segal DS, Kuczenski R (1995) Regional quantification of D1, D2, and D3 dopamine receptor mRNA in rat brain using a ribonuclease protection assay. *Molecular brain research* 33:97-103.
- Riedel G, Platt B, Micheau J (2003) Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioural brain research* 140:1-47.
- Riederer P, Gerlach M, Müller T, Reichmann H (2007) Relating mode of action to clinical practice: dopaminergic agents in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 13:466-479.
- Riederer P, Sofic E, Rausch WD, Schmidt B, Reynolds GP, Jellinger K, Youdim MB (1989) Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains. *Journal of neurochemistry* 52:515-520.
- Rinne J (1993) Nigral degeneration in Parkinson's disease. *Movement disorders* 8.

- Robelet S, Melon C, Guillet B, Salin P, Goff KL (2004) Chronic L-DOPA treatment increases extracellular glutamate levels and GLT1 expression in the basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience* 20:1255-1266.
- Rocca WA, Bower J, Maraganore D, Ahlskog J, Grossardt B, De Andrade M, Melton L (2008) Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 70:200-209.
- Rodrigues JP, Walters SE, Watson P, Stell R, Mastaglia FL (2007) Globus pallidus stimulation improves both motor and nonmotor aspects of quality of life in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22:1866-1870.
- Rodríguez-Moreno A, Lerma J (1998) Kainate receptor modulation of GABA release involves a metabotropic function. *Neuron* 20:1211-1218.
- Rodríguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso JA (2009) Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology* 8:1128-1139.
- Roedter A, Winkler C, Samii M, Walter GF, Brandis A, Nikkhah G (2001) Comparison of unilateral and bilateral intrastriatal 6-hydroxydopamine-induced axon terminal lesions: Evidence for interhemispheric functional coupling of the two nigrostriatal pathways. *Journal of Comparative Neurology* 432:217-229.
- Rogers J, Mastroeni, D., Leonard, B., Joyce, J., & Grover, A. (2007) Neuroinflammation in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: are microglia pathogenic in either disorder? *International review of neurobiology* 82:235-246.
- Rolinski M, Szewczyk-Krolkowski K, Tomlinson PR, Nithi K, Talbot K, Ben-Shlomo Y, Hu MT (2014) REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*:jnnp-2013-306104.
- Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK (2009) The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature* 459:356-363.
- Rozenfeld R, Devi LA (2010) Receptor heteromerization and drug discovery. *Trends in pharmacological sciences* 31:124-130.
- Russ H, Mihatsch W, Gerlach M, Riederer P, Przuntek H (1991) Neurochemical and behavioural features induced by chronic low dose treatment with 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) in the common marmoset: implications for Parkinson's disease? *Neuroscience letters* 123:115-118.
- Rylander D, Recchia A, Mela F, Dekundy A, Danysz W, Cenci MA (2009) Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 330:227-235.
- Rylander D, Iderberg H, Li Q, Dekundy A, Zhang J, Li H, Baishen R, Danysz W, Bezard E, Cenci MA (2010) A mGluR5 antagonist under clinical development improves L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats and monkeys. *Neurobiology of disease* 39:352-361.
- Ryter SW, Mizumura, K., & Choi, A. M. (2014) The impact of autophagy on cell death modalities. *International journal of cell biology* 2014.
- Saha AR, Hill J, Utton MA, Asuni AA, Ackerley S, Grierson AJ, Miller CC, Davies AM, Buchman VL, Anderton BH, Hanger DP (2004) Parkinson's disease alpha-synuclein

- mutations exhibit defective axonal transport in cultured neurons. *J Cell Sci* 117:1017-1024.
- Samadi P, Grégoire L, Morissette M, Calon F, Tahar AH, Bélanger N, Dridi M, Bédard PJ, Di Paolo T (2008) Basal ganglia group II metabotropic glutamate receptors specific binding in non-human primate model of L-Dopa-induced dyskinesias. *Neuropharmacology* 54:258-268.
- Santini E, Sgambato-Faure V, Li Q, Savasta M, Dovero S, Fisone G, Bezard E (2010) Distinct changes in cAMP and extracellular signal-regulated protein kinase signalling in L-DOPA-induced dyskinesia. *PLoS One* 5:e12322.
- Saper CB, Sorrentino DM, German DC, Lacalle Sd (1991) Medullary catecholaminergic neurons in the normal human brain and in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 29:577-584.
- Sauer H, Oertel W (1994) Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. *Neuroscience* 59:401-415.
- Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, Hisanaga K, Kawamura T, Group AS (2010) Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One* 5:e15298.
- Scarlatti F, Bauvy C, Ventruti A, Sala G, Cluzeaud F, Vandewalle A, Ghidoni R, Codogno P (2004) Ceramide-mediated macroautophagy involves inhibition of protein kinase B and up-regulation of beclin 1. *Journal of Biological Chemistry* 279:18384-18391.
- Scatton B, Cheramy A, Besson M, Glowinski J (1970) Increased synthesis and release of dopamine in the striatum of the rat after amantadine treatment. *European journal of pharmacology* 13:131-133.
- Schallert T, Fleming SM, Leasure JL, Tillerson JL, Bland ST (2000) CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology* 39:777-787.
- Schiffmann SN, Fisone G, Moresco R, Cunha RA, Ferré S (2007) Adenosine A2A receptors and basal ganglia physiology. *Progress in neurobiology* 83:277-292.
- Schneider RB, Iourinets J, Richard IH (2017) Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegenerative Disease Management* 7:365-376.
- Schober A (2004) Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell and tissue research* 318:215-224.
- Schoepp D, Johnson BG, Wright RA, Salhoff CR, Mayne NG, Wu S, Monn JA (1997) LY354740 is a Potent and Highly Selective Group II Metabotropic Glutamate Receptor Agonist in Cells Expressing Human Glutamate Receptors. *Neuropharmacology* 36:1-11.
- Schoepp DD, Wright RA, Levine LR, Gaydos B, Potter WZ (2003) LY354740, an mGlu2/3 receptor agonist as a novel approach to treat anxiety/stress. *Stress* 6:189-197.
- Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, & Petersen I. (2015) Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet Neurology* 14:57-64.

- Schreij AM, Chaineau M, Ruan W, Lin S, Barker PA, Fon EA, McPherson PS (2014) LRRK2 localizes to endosomes and interacts with clathrin-light chains to limit Rac1 activation. *EMBO reports* e201438714.
- Schwab RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR (1969) Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *Jama* 208:1168-1170.
- Schwartz R, Huston J (1996a) Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of meso-striatal dopamine neurons and their physiological sequelae. *Progress in neurobiology* 49:215-266.
- Schwartz R, Huston J (1996b) The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Progress in neurobiology* 50:275-331.
- Sealfon SC, González-Maeso J (2008) Receptor pair for schizophrenia. *Pediatric research* 64:1.
- Sgambato-Faure V, Cenci MA (2012) Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 96:69-86.
- Shen W, Henry AG, Paumier KL, Li L, Mou K, Dunlop J, Hirst WD (2014) Inhibition of glucosylceramide synthase stimulates autophagy flux in neurons. *Journal of neurochemistry* 129:884-894.
- Sherer TB, Richardson JR, Testa CM, Seo BB, Panov AV, Yagi T, Matsuno-Yagi A, Miller GW, Greenamyre JT (2007) Mechanism of toxicity of pesticides acting at complex I: relevance to environmental etiologies of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry* 100:1469-1479.
- Shi SH, Hayashi Y, Petralia RS, Zaman SH, Wenthold RJ, Svoboda K, Malinow R (1999) Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science* 284:1811-1816.
- Shimoke K, Kudo M, Ikeuchi T (2003) MPTP-induced reactive oxygen species promote cell death through a gradual activation of caspase-3 without expression of GRP78/Bip as a preventive measure against ER stress in PC12 cells. *Life sciences* 73:581-593.
- Shimura H, Hattori N, Kubo SI, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Suzuki T (2000) Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nature genetics* 25:302-305.
- Shindo H, Komai T, Kawai K (1973) Studies on the metabolism of D- and L-isomers of 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA). V. Mechanism of intestinal absorption of D- and L-DOPA-14C in rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 21:2031-2038.
- Shinotoh H, Inoue O, Hirayama K, Aotsuka A, Asahina M, Suhara T, Yamazaki T, Tateno Y (1993) Dopamine D1 receptors in Parkinson's disease and striatonigral degeneration: a positron emission tomography study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 56:467-472.
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Chen CM (2009) Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 361:1651-1661.
- Silverdale MA, Kobylecki C, Hallett PJ, Li Q, Dunah AW, Ravenscroft P, Bezard E, Brotchie JM (2010) Synaptic recruitment of AMPA glutamate receptor subunits in levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned nonhuman primate. *Synapse* 64:177-180.

- Simonian NA, & Coyle, J. T. (1996) Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annual review of pharmacology and toxicology* 36:83-106.
- Simonin C, Tir M, Devos D, Kreisler A, Dujardin K, Salleron J, Delval A, Blond S, Defebvre L, Destee A (2009) Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *Journal of neurology* 256:1736-1741.
- Sintov AC, Levy HV, Greenberg I (2017) Continuous Transdermal Delivery of L-DOPA Based on a Self-Assembling Nanomicellar System. *Pharmaceutical research* 34:1459-1468.
- Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W (2000) The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical neuropharmacology* 23:82-85.
- Sohn YH, Metman, L. V., Bravi, D., Linfante, I., Aotsuka, A., Mouradian, M. M., & Chase, T. N. (1994) Levodopa peak response time reflects severity of dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Neurology* 44:755-757.
- Solano RM, Casarejos, M. J., Menéndez-Cuervo, J., Rodriguez-Navarro, J. A., de Yébenes, J. G., & Mena, M. A. (2008) Glial dysfunction in parkin null mice: effects of aging. *Journal of Neuroscience* 28:598-611.
- Solís O, Garcia-Montes JR, González-Granillo A, Xu M, Moratalla R (2015) Dopamine D3 receptor modulates l-DOPA-induced dyskinesia by targeting D1 receptor-mediated striatal signaling. *Cerebral Cortex* 27:435-446.
- Spillantini MG, Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997)  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388:839-840.
- Stanley Fahn MMH, MD; Joseph Jankovic, MD (2013) The 2013 Aspen Course on Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. In: Medscape.
- Stauffer VL, Millen BA, Andersen S, Kinon BJ, LaGrandeur L, Lindenmayer J, Gomez JC (2013) Pomaglumetad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophrenia research* 150:434-441.
- Stayte S, Vissel B (2014) Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. *Front Neurosci* 8:113.
- Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW (2005) Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Archives of neurology* 62:905-910.
- Stocchi F, Rascol O, Destee A, Hattori N, Hauser RA, Lang AE, Poewe W, Stacy M, Tolosa E, Gao H (2013) AFQ056 in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia: 13-week, randomized, dose-finding study. *Movement Disorders* 28:1838-1846.
- Stoof JC, Keabian JW (1981) Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. *Nature* 294:366-368.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J (2006) Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Focus*.
- Suchowersky O, & Furtado, S. (2004) Parkinson's disease: etiology and treatment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 10:15-41.

- Surmeier DJ, Song W-J, Yan Z (1996) Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *Journal of neuroscience* 16:6579-6591.
- Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W (2007) D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends in neurosciences* 30:228-235.
- Suzuki M, Nelson, A. D., Eickstaedt, J. B., Wallace, K., Wright, L. S., Svendsen, C. N. (2006) Glutamate enhances proliferation and neurogenesis in human neural progenitor cell cultures derived from the fetal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 24(3), 645-653. *Neuroscience* 24:645-653.
- Sveinbjornsdottir S (2016) The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry* 139:318-324.
- Tanaka H, Kannari K, Maeda T, Tomiyama M, Suda T, Matsunaga M (1999) Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats. *Neuroreport* 10:631-634.
- Tanner CM, & Aston, D. A. (2000) Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Current opinion in neurology* 13:427-430.
- Tansey MG, & Goldberg, M. S. (2010) Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiology of disease* 37:510-518.
- Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V (2005) The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* 76:393-413.
- Tepper J, Abercrombie E, Bolam J (2007) Basal ganglia macrocircuits. *Progress in brain research* 160:3-7.
- Thakur P, Breger LS, Lundblad M, Wan OW, Mattsson B, Luk KC, Lee VM, Trojanowski JQ, Björklund A (2017) Modeling Parkinson's disease pathology by combination of fibril seeds and  $\alpha$ -synuclein overexpression in the rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114:E8284-E8293.
- Therapeutics A (2012) Addex Reports Top-line Data from a Successful Phase 2a Clinical Study with ADX71149 in Schizophrenia Patients. In: Addex Therapeutics Press Release.
- Tieu K (2011) A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 1:a009316.
- Tison F, Keyword C, Wakefield M, Durif F, Corvol JC, Eggert K, Lew M, Isaacson S, Bezard E, Poli SM (2016) A Phase 2A Trial of the Novel mGluR5-Negative Allosteric Modulator Dipraglurant for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 31:1373-1380.
- Tomlinson CL, Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010) Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 25:2649-2653.
- Transm JN (1994) Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J Neural Transm* 43:91-104.
- Trétiakoff C (1919) Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. In.

- Tronci E, Lisci C, Stancampiano R, Fidalgo C, Collu M, Devoto P, Carta M (2013) 5-Hydroxy-tryptophan for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in the rat Parkinson's disease model. *Neurobiology of disease* 60:108-114.
- Trussell LO, Fischbach GD (1989) Glutamate receptor desensitization and its role in synaptic transmission. *Neuron* 3:209-218.
- Tsang K-L, Ho S-L, Lo S-K (2000) Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. *Neurology* 54:2292-2298.
- Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Stubblefield BK, Mayor JA, Barranger JA, Ginns EI (1987) A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *New England Journal of Medicine* 316:570-575.
- Turjanski N, Lees A, Brooks D (1997) In vivo studies on striatal dopamine D1 and D2 site binding in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with and without dyskinesias. *Neurology* 49:717-723.
- Turrens JF (1997) Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Bioscience reports* 17:3-8.
- U'Prichard DC, Greenberg DA, Sheehan PP, Snyder SH (1978) Tricyclic antidepressants: therapeutic properties and affinity for alpha-noradrenergic receptor binding sites in the brain. *Science* 199:197-198.
- Ueki A, Chong PN, Albanese ALBERTO, Rose S, Chivers JK, Jenner P, Marsden CD (1989) Further treatment with MPTP does not produce parkinsonism in marmosets showing behavioural recovery from motor deficits induced by an earlier exposure to the toxin. *Neuropharmacology* 28:1089-1097.
- Ungerstedt U (1968) 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *European journal of pharmacology* 5:107-110.
- Ungerstedt U (1971) Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiologica* 82:95-122.
- Valente EM, Abou-Sleiman, P. M., Caputo, V., Muqit, M. M., Harvey, K., Gispert, S., Albanese, A. (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304:1158-1160.
- Vallone D, Picetti R, Borrelli E (2000) Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience & biobehavioral reviews* 24:125-132.
- Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE (2006) Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Archives of neurology* 63:205-209.
- Van Oosten R, Cools A (1999) Functional updating of the bilateral 6-OHDA rat model for Parkinson's disease. In: *Soc. Neurosci*, p 1599.
- Vanover KE, Betz AJ, Weber SM, Bibbiani F, Kielaitis A, Weiner DM, Davis RE, Chase TN, Salamone JD (2008) A 5-HT<sub>2A</sub> receptor inverse agonist, ACP-103, reduces tremor in a rat model and levodopa-induced dyskinesias in a monkey model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 90:540-544.
- Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ (2007) Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 69:333-341.
- Villablanca JR (2010) Why do we have a caudate nucleus. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 70:95-105.

- Visanji NP, Fox SH, Johnston T, Reyes G, Millan MJ, Brotchie JM (2009) Dopamine D 3 receptor stimulation underlies the development of L-DOPA-induced dyskinesia in animal models of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 35:184-192.
- Volkman J, Sturm V (2003) Pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease. In: *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*, pp 163-173: Springer.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM (2004) Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Molecular psychiatry* 9:557-569.
- Wade L, Katzman R (1975) Synthetic amino acids and the nature of L-DOPA transport at the blood-brain barrier. *Journal of neurochemistry* 25:837-842.
- Wakamatsu K, Ito S, Nagatsu T (1991) Cysteinyldopamine is not incorporated into neuromelanin. *Neuroscience letters* 131:57-60.
- Walter BL, & Vitek, J. L. (2004) Surgical treatment for Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 3:719-728.
- Wang S, Zou, C., Fu, L., Wang, B., An, J., Song, G., Yue, F. (2015) Autologous iPSC-derived dopamine neuron transplantation in a nonhuman primate Parkinson's disease model. *Cell discovery* 1.
- Weihe E, Schäfer MK-H, Erickson JD, Eiden LE (1994) Localization of vesicular monoamine transporter isoforms (VMAT1 and VMAT2) to endocrine cells and neurons in rat. *Journal of Molecular Neuroscience* 5:149-164.
- Weinberger M, Dostrovsky JO (2011) A basis for the pathological oscillations in basal ganglia: the crucial role of dopamine. *Neuroreport* 22:151.
- Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S, Filipiak WE, Saunders TL, Dysko RC, Kohno K, Holzman LB (2005) Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: Diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *Journal of the American Society of Nephrology* 16:2941-2952.
- Whishaw IQ, Dunnett SB (1985) Dopamine depletion, stimulation or blockade in the rat disrupts spatial navigation and locomotion dependent upon beacon or distal cues. *Behavioural brain research* 18:11-29.
- Wierońska JM, Pilc A (2013) Glutamate-based anxiolytic ligands in clinical trials. *Expert opinion on investigational drugs* 22:1007-1022.
- Windle V, Szymanska A, Granter-Button S, White C, Buist R, Peeling J, Corbett D (2006) An analysis of four different methods of producing focal cerebral ischemia with endothelin-1 in the rat. *Exp Neurol* 201:324-334.
- Winkler C, Kirik D, Björklund A, Cenci MA (2002) L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiology of disease* 10:165-186.
- Winkler C, Kirik, Deniz, Björklund, Anders, Cenci, M. Angela (2002) L-DOPA-Induced Dyskinesia in the Intrastriatal 6-Hydroxydopamine Model of Parkinson's Disease: Relation to Motor and Cellular Parameters of Nigrostriatal Function. *Neurobiology of Disease* 10:165-186.

- Witkin JM, Eiler I, William J (2006) Antagonism of metabotropic glutamate group II receptors in the potential treatment of neurological and neuropsychiatric disorders. *Drug development research* 67:757-769.
- Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingenschuh P, Ott E, Kloiber I, Haubenberger D, Auff E (2010) Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 25:1357-1363.
- Wolfarth S, Konieczny J, Lorenc-Koci E, Ossowska K, Pilc A (2000) The role of metabotropic glutamate receptor (mGluR) ligands in parkinsonian muscle rigidity. *Amino Acids* 19:95-101.
- Woltering TJ, Wichmann J, Goetschi E, Adam G, Kew JN, Knoflach F, Ballard TM, Huwyler J, Mutel V, Gatti S (2008) Synthesis and characterization of 1, 3-dihydro-benzo [b][1, 4] diazepin-2-one derivatives: Part 3. New potent non-competitive metabotropic glutamate receptor 2/3 antagonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 18:2725-2729.
- Wood LD (2010) Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs & aging* 27:295-310.
- Wu Y, Levy R, Ashby P, Tasker R, Dostrovsky J (2001) Does stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons? *Movement Disorders* 16:208-216.
- Xavier FF, Doucet G, Geffard M, Descarries L (1994) Dopamine neoinnervation in the substantia nigra and hyperinnervation in the interpeduncular nucleus of adult rat following neonatal cerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neuroscience* 59:77-87.
- Xi Z-X, Baker DA, Shen H, Carson DS, Kalivas PW (2002) Group II metabotropic glutamate receptors modulate extracellular glutamate in the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 300:162-171.
- Yao HH, Ding JH, Zhou F, Wang F, Hu LF, Sun T, Hu G (2005) Enhancement of glutamate uptake mediates the neuroprotection exerted by activating group II or III metabotropic glutamate receptors on astrocytes. *Journal of neurochemistry* 92:948-961.
- Yin S, Noetzel MJ, Johnson KA, Zamorano R, Jalan-Sakrikar N, Gregory KJ, Conn PJ, Niswender CM (2014) Selective actions of novel allosteric modulators reveal functional heteromers of metabotropic glutamate receptors in the CNS. *Journal of Neuroscience* 34:79-94.
- Youdim MB, Gross A, Finberg JP (2001) Rasagiline [N-propargyl-1R (+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *British journal of pharmacology* 132:500-506.
- Yuan H, Zheng, J. C., Liu, P., Zhang, S. F., Xu, J. Y., & Bai, L. M. (2007) Pathogenesis of Parkinson's disease: oxidative stress, environmental impact factors and inflammatory processes. *Neuroscience bulletin* 23:125-130.
- Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, Arabia G, Annesi F, Messina D, Pugliese P, Spadafora P, Tarantino P, Carrideo S (2005) Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Archives of neurology* 62:601-605.
- Zecca L, Zucca FA, Wilms H, Sulzer D (2003) Neuromelanin of the substantia nigra: a neuronal black hole with protective and toxic characteristics. *Trends Neurosci* 26:578-580.

- Zecca L, Wilms H, Geick S, Claasen JH, Brandenburg LO, Holzknecht C, Panizza ML, Zucca FA, Deuschl G, Sievers J, Lucius R (2008) Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: implications for Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 116:47-55.
- Zeng BY, Pearce R, MacKenzie G, Jenner P (2000) Alterations in preproenkephalin and adenosine-2a receptor mRNA, but not preprotachykinin mRNA correlate with occurrence of dyskinesia in normal monkeys chronically treated with L-DOPA. *European Journal of Neuroscience* 12:1096-1104.
- Zheng Z, Li Y, Li J, Zhang Y, Zhang X, Zhuang P (2010) Stimulation-induced dyskinesia in the early stage after subthalamic deep brain stimulation. *Stereotactic and functional neurosurgery* 88:29-34.
- Zhou C, Huang Y, Shao Y, May J, Prou D, Perier C, Przedborski S (2008) The kinase domain of mitochondrial PINK1 faces the cytoplasm. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105:12022-12027.
- Zhu B (2002) Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. *Current drug metabolism* 3:321-349.
- Zuena AR, Mairesse J, Casolini P, Cinque C, Alemà GS, Morley-Fletcher S, Chiodi V, Spagnoli LG, Gradini R, Catalani A (2008) Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats. *PloS one* 3:e2170.

## 6. ANNEXES

---

## Tableau Supplémentaire 1: critères d'évaluation des AIMs pour chacun des sous-types (Winkler et al., 2002)

### Phenomenology of Rat AIMs and Rating Criteria

---

#### Definition

- (A) Abnormal involuntary movements
- (B) Primarily affect the side of the body contralateral to the lesion
- (C) Are purposeless, and cannot be ascribed to enhanced manifestations of normal motor activities, such as grooming, gnawing, rearing, and sniffing
- (D) Normal motor behavior is disturbed or totally replaced
- (E) Are repetitive, but variable in frequency and amplitude

#### Subtypes of AIMs

Locomotive: Circular locomotion with contralateral side bias.

Axial: Lateral deviation or torsion of the head, neck and trunk towards the side contralateral to the lesion. This position is often sustained (dystonic-like), but may also have the character of a choreiform twisting movement

Limb: Movements of the forelimb (or the paw) contralateral to the lesion, which may occur in the sagittal plane (flexion-extension), in the frontal plane (abduction-adduction), or in both (circumduction). Include opening/closing of the digits and pronation/supination of the wrist. May have a jerky, choreiform, or dystonic character.

Orolingual: Jaw movements, facial grimacing, tongue protrusion. These movements are bilateral but more pronounced on the side contralateral to the lesion. Usually accompanied by biting (either injurious or noninjurious) of the fur and the skin on the forelimb contralateral to the lesion.

#### Severity rating

- 0: Absent
- 1: Occasional, i.e., present during less than 50% of the observation time
- 2: Frequent, i.e., present during more than 50% of the observation time
- 3: Continuous but interrupted by strong sensory stimuli (i.e., sudden, noisy opening of the cage lid)
- 4: Continuous, not interrupted by strong sensory stimuli, nor by threatening manoeuvres (i.e., coarse movements of the experimenter's hand inside the rat cage)

#### Amplitude scores

##### Axial AIMs

Angle is estimated with respect to the deviation from (or torsion around) the longitudinal axis of the body

- 1: Consistent lateral deviation of head and neck at  $\sim 30^\circ$  angle
- 2: Lateral deviation of head and neck,  $30^\circ < \text{angle} \leq 60^\circ$
- 3: Lateral deviation and/or torsion of head, neck and upper trunk,  $60^\circ < \text{angle} \leq 90^\circ$
- 4: Torsion of head, neck and trunk at  $> 90^\circ$  angle, causing the rat to lose balance

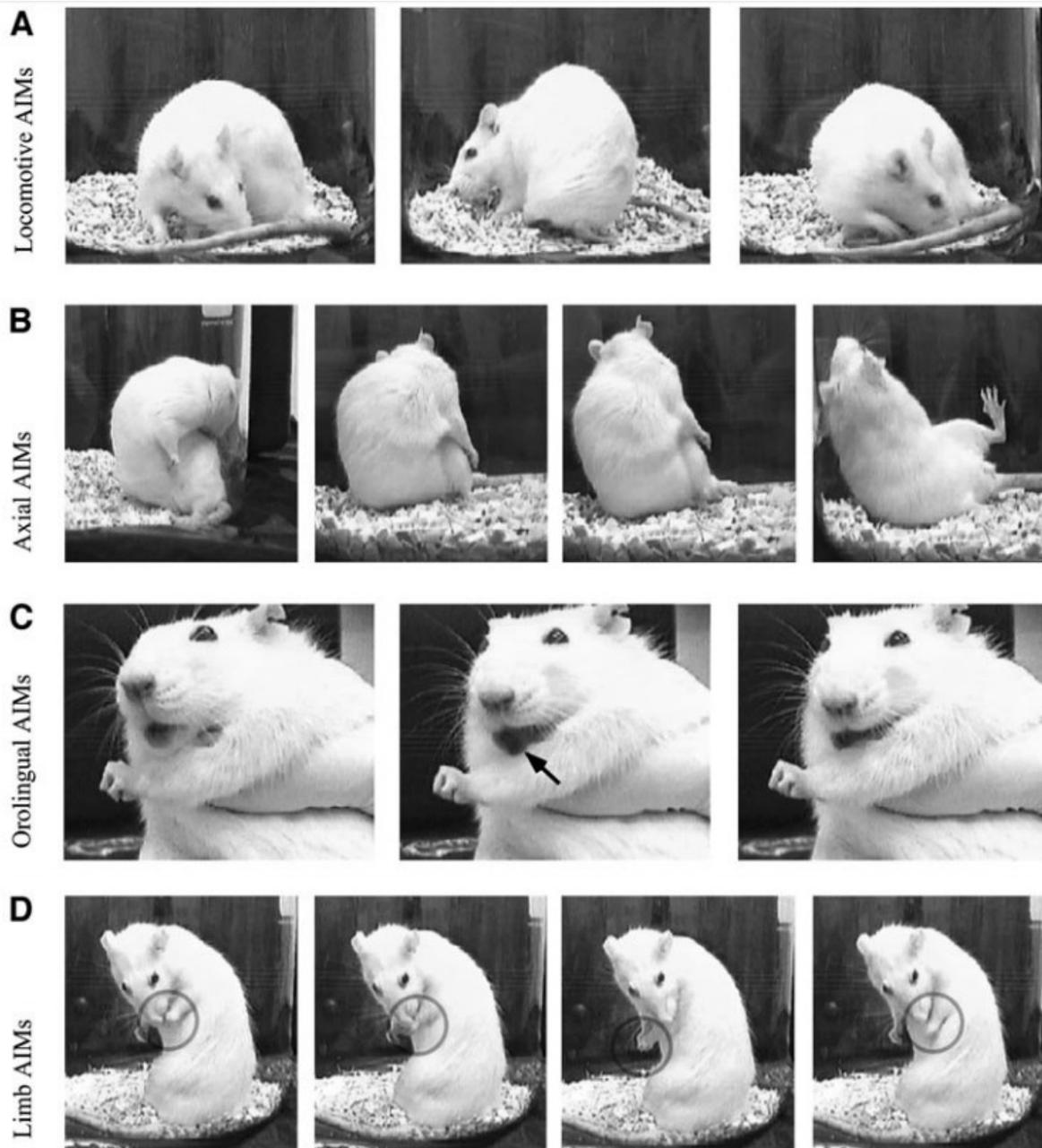
##### Forelimb AIMs

- 1: Tiny oscillatory movements of the paw and the distal forelimb around a fixed position
  - 2: Movements of low amplitude but causing visible translocation of both distal and proximal limb
  - 3: Translocation of the whole limb with visible contraction of shoulder muscles
  - 4: Vigorous limb and shoulder movements of maximal amplitude. May have a ballistic character
-

cage	id	chip	weight	20 min				40 min				60 min				80 min				100 min				120 min				140 min				160 min				180 min				comments
				Lo	Li	Ax	OI	Lo	Li	Ax	OI	Lo	Li	Ax	OI	Lo	Li	Ax	OI	Lo	Li	Ax	OI	Lo	Li	Ax	OI													
basic	1																																							
ampl	2																																							
	3																																							
	4																																							
	5																																							
	6																																							
	7																																							
	8																																							
	9																																							
	10																																							
	11																																							
	12																																							
	13																																							
	14																																							
	15																																							
	16																																							
	17																																							
	18																																							
	19																																							
	20																																							

**Figure Supplémentaire 1: feuille d'évaluation des AIMs (Cenci, 2007).**

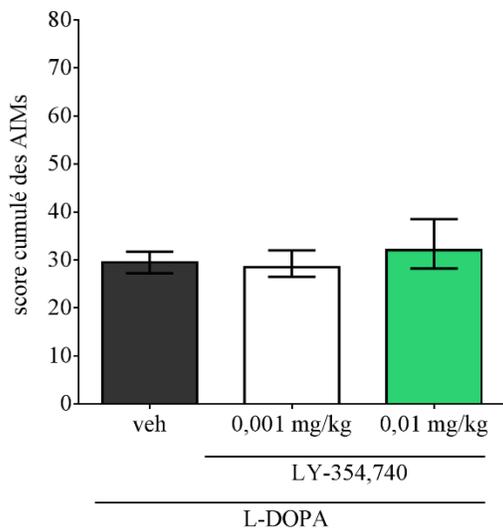
Les scores sont notés pour chacun des sous-types d'AIMs aux 20 min pendant une séance de 180 min. Li = limbs (membres antérieurs), Ax = axial, OI = oro-lingual.



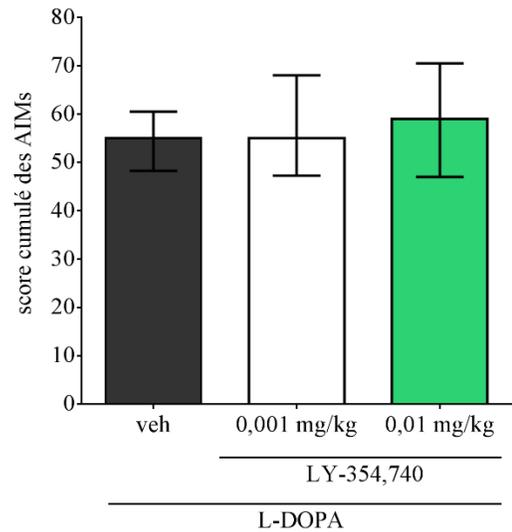
**Figure Supplémentaire 2 (Winkler, 2002) :**

Les différents sous-types d'AIMs chez un rat dyskinétique: locomoteurs [non testés ici] (A), axiaux (B), oro-linguaux (C) et des membres (D).

**A** durée cumulative des AIMs de type ALO



**B** amplitude cumulative des AIMs de type ALO



**Figure Supplémentaire 3: Effet de LY-354,740 sur les AIMs de type ALO.**

La sévérité cumulative de type durée (A) et amplitude (D) chez des rates lésées à la 6-OHDA traitées à la L-DOPA en combinaison avec LY-354,740 (0,001 et 0,01 mg/kg) ou véhicule (veh). Les scores cumulés des AIMs sont présentés sous forme de médiane  $\pm$  écart semi-interquartile.