



**Florence Véronneau-Veilleux**

Faculté de pharmacie

Université   
de Montréal

# SOUTENANCE DE THÈSE

**Judi, 14 avril 2022  
à 9h30**

**Salle S1-139 (pavillon Jean-Coutu)  
& Zoom**

**Étude par pharmacologie quantitative du système dopaminergique  
des ganglions de la base pour l'optimisation de la pharmacothérapie.  
Modèle unificateur pour la maladie de Parkinson et le TDAH**

**JURY DE THÈSE**

**Présidente-rapporteuse : Amélie Marsot  
Directrice : Fahima Nekka  
Membre du jury : Janelle Drouin-Ouellet**

**Examinateur externe : Laurent Pujo Menjouet  
Représentant des ESP : À venir**

## Résumé:

La dopamine est un neurotransmetteur important dans le fonctionnement des ganglions de la base, région du cerveau impliquée dans la fonction motrice et l'apprentissage. Un dérèglement de la dynamique de la dopamine est à l'origine de différentes pathologies neurologiques, telles que la maladie de Parkinson et le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). La lévodopa, un précurseur de la dopamine, est utilisée pour réduire les symptômes associés à la maladie de Parkinson. Elle est très efficace au début de la maladie, mais la durée de son effet ainsi que son index thérapeutique diminuent avec la progression de la dénervation induite par la maladie, compliquant considérablement l'optimisation des régimes posologiques. Le méthylphénidate, quant à lui, est administré pour réduire les symptômes du TDAH et agit entre autres en bloquant la recapture de la dopamine. Bien que les données confirment une certaine implication de la dopamine dans le TDAH, son étiologie exacte demeure inconnue.

L'approche de modélisation mathématique utilisée dans cette thèse s'inscrit dans un effort global visant l'optimisation de la lévodopa et du méthylphénidate. En adoptant une approche de pharmacologie quantitative des systèmes (QSP), nous avons développé un modèle intégratif du système dopaminergique des ganglions de la base, avec l'objectif d'élucider les mécanismes impliqués, d'évaluer l'impact de la dopamine chez des sujets souffrant de Parkinson ou de TDAH, et recevant ou non un traitement, et enfin de guider objectivement l'exercice d'optimisation des régimes posologiques.

Le modèle développé dans cette thèse est composé de trois sous-modèles: le premier décrit la pharmacocinétique du médicament concerné, soit la lévodopa ou le méthylphénidate; le deuxième exprime mathématiquement les différents mécanismes impliqués dans la dynamique de la dopamine; le troisième représente la complexité de la neurotransmission dans les ganglions de la base. Avec des adaptations appropriées, nous avons appliqué ce même modèle au contexte de la maladie de Parkinson et au TDAH, ainsi qu'à leurs thérapies respectives.

La fréquence de tapotement des doigts est utilisée comme mesure clinique de la bradykinésie, définie comme le ralentissement des mouvements chez les patients parkinsoniens. Le modèle développé se base sur les connaissances actuelles de la pathophysiologie et pharmacologie du Parkinson, assurant ainsi sa validité en comparaison à des observations expérimentales et cliniques. Ensuite, à l'aide de ce modèle, les relations non-linéaires entre la concentration plasmatique de lévodopa, la concentration en dopamine dans le cerveau et la réponse à une tâche motrice sont étudiées. Le rétrécissement de l'index thérapeutique de la lévodopa au cours de la progression de la maladie dû à ces non-linéarités est investigué. Enfin, pour assurer l'aspect translationnel de notre approche, nous avons développé une application web à laquelle ce modèle a été intégré. Cette application sert de preuve de concept à un outil facilitant l'optimisation et l'individualisation des régimes posologiques.

Pour l'étude du TDAH, nous avons adapté le modèle du système dopaminergique en y intégrant la libération tonique et phasique de la dopamine, cette dernière se produisant durant une tâche d'apprentissage par renforcement. Des individus virtuels ont été créés avec et sans déséquilibre du ratio tonique/phasique de la dopamine. En simulant une tâche de réponse à des stimuli dans un contexte de déséquilibre de la dopamine, le modèle nous a permis d'observer des symptômes similaires à ceux de patients réels souffrant de TDAH. Finalement, la réponse au méthylphénidate résultant de l'inhibition de la recapture de la dopamine, à travers différents scénarios d'apprentissage a aussi été étudiée. Le développement d'une métrique nous a permis de différencier les répondants des non-répondants, et ainsi de mettre en évidence l'implication possible d'un apprentissage excessif chez les non-répondants.

Malgré la complexité du système dopaminergique et des traitements associés, cette thèse est un pas en avant dans la compréhension des mécanismes sous-jacents et de leur implication dans la thérapie. Ces avancées ont été réalisées en adoptant une approche de pharmacologie quantitative des systèmes, associée à une modélisation neurocomputationnelle du domaine du génie électrique, et complétée par un aspect de transfert au chevet du patient.

## Publications :

**Véronneau-Veilleux F**, Ursino M, Robaey P, Lévesque D, Nekka F. Nonlinear pharmacodynamics of levodopa through Parkinson's disease progression. *Chaos*. 2020;30(9):093146. doi: 10.1063/5.0014800

Ursino M, **Véronneau-Veilleux F**, Nekka F. A non-linear deterministic model of action selection in the basal ganglia to simulate motor fluctuations in Parkinson's disease. *Chaos*. 2020; 30(8):083139. doi:10.1063/5.0013666

Véronneau-Veilleux F, Robaey P, Ursino M, Nekka F. An integrative model of Parkinson's disease treatment including levodopa pharmacokinetics, dopamine kinetics, basal ganglia neurotransmission and motor action throughout disease progression. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2021;48(1):133-148. doi:10.1007/s10928-020-09723-y

Schirru M, **Véronneau-Veilleux F**, Nekka F, Ursino M. Phasic Dopamine Changes and Hebbian Mechanisms during Probabilistic Reversal Learning in Striatal Circuits: A Computational Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(7):3452. <https://doi.org/10.3390/ijms23073452>

**Véronneau-Veilleux F**, Robaey P, Ursino M, Nekka F. A mechanistic model of ADHD as resulting from dopamine phasic/tonic imbalance during reinforcement learning (Soumis).

Bloomingtondale P, Karelina T, Ramakrishnan V, Bakshi S, **Veronneau-Veilleux F**, Moyer M, Sekiguchi K, Meno-Tetang G, Mohan A, Maithreye R, Thomas V, Gibbons F, Cabal A, Bouteiller JM, Geerts H. Hallmarks of Neurodegenerative Disease: A Systems Pharmacology Perspective (Soumis).

**Véronneau-Veilleux F**, Nekka F. A web application for individualized optimization of levodopa dosing regimens in Parkinson's disease (En préparation).

**Véronneau-Veilleux F**, Robaey P, Ursino M, Nekka F. Mathematical simulation of methylphenidate response in a model of dopamine release imbalance: insights for ADHD treatment (En préparation).