



# ***Souha Mahmoudi***

*« Caractérisation pharmacologique et moléculaire des dyskinésies tardives chez un modèle de primates non humains »*

**Jeudi, 9 janvier 2014**

**à 14h00, Pavillon André-Aisenstadt (salle 1175)**

**Université de Montréal**

**2920 chemin de la Tour, Montréal**

## **Jury de thèse**

**Président-rapporteur : Céline Fiset**

**Directeur : Daniel Levesque**

**Codirecteur: Pierre J. Blanchet**

**Membre du jury : Pierre-Paul Rompré**

**Examineur externe : Frédéric Calon**

**Représentant du doyen de la FESP : à confirmer**

## Résumé

Les dyskinésies tardives (DT) sont des troubles moteurs associés à l'utilisation chronique des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (R-D2) tels que les antipsychotiques et le métoclopramide. Ces dyskinésies correspondent à une incoordination motrice portant préférentiellement sur la musculature oro-faciale. La gestion des DT s'est imposée comme défi de santé publique surtout en l'absence d'une alternative thérapeutique efficace et abordable. L'hypothèse classiquement avancée pour expliquer la physiopathologie des DT inhérente au traitement par les antipsychotiques s'articule autour de l'hypersensibilité des R-D2, cibles principales de ces molécules. Néanmoins, plusieurs données remettent la véracité de cette hypothèse en question. Hypothèse: Nous proposons que le blocage chronique des R-D2 soit effectivement responsable d'un phénomène d'hypersensibilisation mais contrairement à l'hypothèse classique, cette hypersensibilisation porterait sur des paramètres de la transmission dopaminergique autres que les R-D2. De même nous postulons que cette hypersensibilisation se traduirait par des altérations des cascades signalétiques au niveau du striatum. Ces altérations aboutissent à des changements portant sur le récepteur nucléaire (Nur77), qui est hautement associé au système dopaminergique. Matériels et méthodes: 23 femelles *Cebus apella*, réparties en 3 groupes: groupe halopéridol, groupe clozapine, et groupe contrôle, ont été exposées aux traitements respectifs pendant 6-36 mois. Après l'analyse comportementale, les animaux ont été sacrifiés et leurs cerveaux prélevés pour fin d'analyse. Hybridation in situ: nous avons fait appel à cette technique pour mesurer l'expression de l'ARNm de Nur77 et de l'énképhaline. Hybridation in situ double: nous avons exploité cette technique pour identifier les populations neuronales exprimant les marqueurs d'intérêt. Autoradiographies des récepteurs dopaminergiques D1, D2 et D3 et des récepteurs glutamatergiques mGluR5. Ces autoradiographies avaient pour objectif d'évaluer l'expression de ces différents récepteurs. Mutagenèse dirigée et transfection cellulaire: nous faisons appel à ces techniques pour évaluer l'impact du polymorphisme identifié au niveau de la région 3'UTR de l'ARNm. Western Blot des kinases ERK 1 et 2: technique utilisée pour quantifier l'expression globale de ces kinases. Résultats: le groupe des animaux traités par l'halopéridol montre une plus forte expression des récepteurs D3, qui se produit au niveau des neurones de la voie directe. Cette augmentation corrèle positivement avec la sévérité des DT. L'expression des R-D2 et mGluR5 reste relativement inchangée entre les différents groupes, alors qu'un gradient d'expression a été observé avec le récepteur D1. Par ailleurs, Nur77 est induit par l'halopéridol, alors que son expression semble baisser chez les animaux traités par la clozapine. L'induction de l'expression de Nur77 par l'halopéridol est plus accrue chez les animaux non dyskinétiques. D'autre part, la présence du SNP au niveau de la région 3'UTR semble affecter l'expression cellulaire de Nur77. Conclusion: ces résultats confortent notre hypothèse concernant l'existence d'un phénomène d'hypersensibilisation. Ce phénomène s'est traduit par une augmentation de l'expression des récepteurs D3. Ce qui implique également l'existence d'un déséquilibre des voies striatales pouvant ainsi sous-tendre l'apparition des DT.

## Publications durant le doctorat :

1. **Mahmoudi, S.**, et al., *Nur77 mRNA levels and L-Dopa-induced dyskinesias in MPTP monkeys treated with docosahexaenoic acid*. Neurobiol Dis, 2009. **36**(1): p. 213-22.
2. **Mahmoudi, S.**, P.J. Blanchet, and D. Levesque, *Haloperidol-induced striatal Nur77 expression in a non-human primate model of tardive dyskinesia*. Eur J Neurosci, 2013. **38**(1): p. 2192-8.
3. **Mahmoudi, S.**, D. Lévesque, and P.J. Blanchet, *Upregulation of dopamine D3, not D2, receptors correlates with tardive dyskinesia in a primate model*. Article en voie de publication (soumis), Movement Disorders.
4. Alsio, J. Nordenankar, K. Arvidsson, E. Birgner, C. **Mahmoudi, S.** Halbout, B. Smith, C. Fortin, G. M. Olson, L. Descarries, L. Trudeau, L. E. Kullander K. Levesque, D. Wallen-Mackenzie, A., *Enhanced sucrose and cocaine self-administration and cue-induced drug seeking after loss of VGLUT2 in midbrain dopamine neurons in mice*. J Neurosci, 2011. **31**(35): p. 12593-603.
5. Nadine Schweizer, J.A Smith-Anttila Leão, Stéfano Pupe, Emma Arvidsson, **Souha Mahmoudi**, Anna Andrén, Daniel Lévesque, and Åsa Wallén-Mackenzie, *Disabling glutamatergic transmission in the Vglut2-expressing cells of the subthalamic nucleus is sufficient to cause hyperlocomotion* Article soumis à PNAS.