

Les dyskinésies L-dopa induites dans la maladie de Parkinson

MOTS-CLÉS : MALADIE DE PARKINSON. NOYAUX GRIS CENTRAUX. RÉCEPTEUR DOPAMINE D1. CERVEAU

L-dopa induced dyskinesia in Parkinson's disease

KEY-WORDS: PARKINSON DISEASE. BASAL GANGLIA. RECEPTORS, DOPAMINE D1. CEREBRUM

Matthieu F. BASTIDE * et Erwan BÉZARD *

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les mouvements involontaires induits par la levodopa (L-dopa), autrement appelés dyskinésies L-dopa-induites (DIL), représentent une complication très invalidante du traitement à la L-dopa dans la maladie de Parkinson (MP). Les DIL se manifestent chez la grande majorité des patients parkinsoniens, à savoir présentes chez 80 à 90 % des patients après dix années de traitement. La déplétion dopaminergique dans la MP induit des modifications complexes dans la signalisation cellulaire où de nombreuses voies de signalisation montrent des réponses altérées suite à une stimulation dopaminergique. Le traitement chronique à la L-dopa potentialise d'autant plus ces altérations. Une des voies les plus impliquées concerne celle du récepteur D1 à la dopamine (D1R). En effet, de nombreuses études ont montré l'implication essentielle de cette voie dans la genèse et l'expression des DIL au niveau du striatum, la structure d'entrée des ganglions de la base. De plus, des études récentes suggèrent que des structures externes aux ganglions de la base, exprimant le D1R, seraient impliquées dans les DIL. Cet article a pour but de fournir une vue d'ensemble des connaissances actuelles sur la physiopathologie des DIL.

SUMMARY

Involuntary movements, or dyskinesia, represent a debilitating complication of levodopa (L-dopa) therapy for Parkinson's disease (PD). L-dopa-induced dyskinesia (LID) is

* Institut des Maladies Neurodégénératives, Université de Bordeaux, UMR 5293, Bât 3B 1^{er} étage, 146 rue Léo Saïgnat, 33076 Bordeaux cedex ; e-mail : erwan.bezard@u-bordeaux.fr.

Tirés à part : Docteur Erwan BEZARD, même adresse

Article reçu le 16 juillet 2015

ultimately experienced by the vast majority of parkinsonian patients. Loss of dopamine in PD induces complex modifications in cellular signaling with numerous pathways showing altered responses to dopaminergic stimulation. Chronic L-dopa treatment further enhances the signaling alterations. The dopamine D1 receptor (D1R) signaling pathway has consistently been shown to be critically involved in LID genesis and manifestation in the striatum, the basal ganglia input structure. Interestingly, recent studies suggest an impact of structures outside of the basal ganglia in LID expression. The present attempts to provide an overview of our current understanding of LID pathophysiology.

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP), décrite pour la première fois par James Parkinson [1], est une maladie neurodégénérative affectant environ 1 % de la population âgée de plus de 55 ans, âge auquel elle est diagnostiquée en moyenne. La MP se définit en un syndrome constitué de 4 symptômes moteurs majeurs comprenant l'akinésie, la rigidité articulaire, les tremblements de repos et l'instabilité posturale. Sur le plan histopathologique, sa principale caractéristique consiste en une perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* (SNc) [2]. Cette découverte a permis d'ouvrir la voie au développement de thérapies pharmacologiques ayant pour objectif de pallier le déficit en dopamine grâce à l'administration de L-_{3,4}-dihydroxyphénylalanine (L-dopa) [3] correspondant au précurseur de la dopamine capable de traverser la barrière hémato-encéphalique.

L'enthousiasme initial provoqué par les effets positifs du traitement à la L-dopa s'est rapidement retrouvé terni par la découverte que son utilisation chronique entraînait d'importants effets indésirables. Le traitement à la L-dopa consiste principalement en 3 stades que l'on retrouve chez la grande majorité des patients [4]. Tout d'abord, il commence par une période de « lune de miel » correspondant au premier stade du traitement qui supprime de manière très efficace les symptômes moteurs de la MP. Cette période dure entre 3 à 6 ans avec un suivi rigoureux du traitement. Puis les complications motrices apparaissent [5]. Elles se caractérisent tout d'abord par des fluctuations motrices. Ces dernières sont définies par la réapparition intermittente des symptômes moteurs parkinsoniens. Les fluctuations dites « ON-OFF » consistent en une variation soudaine et imprévisible de la fonction motrice. Le patient oscille constamment entre des périodes où la fonction motrice est augmentée (phase ON) et des périodes de blocages correspondant au retour de l'état parkinsonien (phase OFF). Elles se caractérisent également par une diminution de la durée d'action de la L-dopa correspondant à l'état d'aggravation de fin de dose ou « wearing-off » [6]. Mais la classe la plus handicapante des complications motrices correspond aux mouvements involontaires connus en tant que dyskinésies induites par la L-dopa (DIL). En 1974, Duvoisin a été le premier à se concentrer sur ces mouvements involontaires et a pu mettre en évidence que plus de la moitié des patients parkinsoniens développaient des DIL après 6 premiers mois de traitement [7]. Il est intéressant de noter que plus la durée du traitement

augmentait, plus un nombre croissant de patients parkinsoniens développaient des DIL. Ainsi, 80 à 90 % des patients souffrent de DIL après 10 années de traitement [8]. Au cours des dernières années, la compréhension des mécanismes neuronaux impliqués dans les DIL n'a cessé d'augmenter [5, 9, 10]. Ainsi, les DIL ont été associées à une série d'événements [5] incluant la stimulation pulsatile de récepteurs dopaminergiques, la modification de protéines appartenant à des voies de signalisation, la modification de l'expression de gènes ainsi que des anomalies dans les systèmes de transmission non dopaminergique dont l'ensemble produit des altérations dans les patterns de décharge des neurones qui relient les ganglions de la base (GB) et le cortex cérébral.

Cet article a pour but de fournir une vue d'ensemble des connaissances actuelles sur la physiopathologie des DIL.

SPECTRE CLINIQUE DES DYSKINÉSIES INDUITES PAR LA L-DOPA

Caractéristique clinique

Les mouvements involontaires les plus couramment associés aux DIL sont la chorée, dystonie et le ballisme [5, 11]. La chorée se caractérise essentiellement par des mouvements anormaux involontaires, rapides, brusques, sans objectifs, irréguliers et non rythmiques qui semblent se répandre d'une partie du corps à une autre. Les mouvements choréiques sont les formes les plus courantes de DIL. La chorée commence habituellement par se manifester du côté du corps qui est le plus affecté par la MP. La sévérité des mouvements choréiques varie de formes mineures, caractérisées par des mouvements involontaires pas forcément reconnus par les patients, à des formes majeures qui peuvent interférer significativement avec les activités quotidiennes. La dystonie est la seconde forme la plus courante de DIL. Elle se caractérise par des contractions intenses, involontaires et prolongées de muscles agonistes et antagonistes. Le ballisme se caractérise par des mouvements choréiques unilatéraux ou bilatéraux de très grandes amplitudes des parties proximales des membres.

Classification

Les DIL peuvent être classés en 3 catégories [5, 11]. Tout d'abord, les dyskinésies de milieu ou pic de dose qui correspondent aux mouvements involontaires coïncidant avec le pic d'action de la L-dopa, c'est à dire au moment de l'effet optimal du traitement. Elles sont souvent diffuses et prédominent aux membres supérieurs, pouvant affecter la face et le cou. Elles se caractérisent essentiellement par des mouvements choréiques mais également dystoniques. Puis, les dyskinésies de début/fin de dose ou biphasiques qui correspondent aux mouvements involontaires émergeant en début et en fin d'effet du traitement. Elles touchent classiquement les membres inférieurs, du côté le plus sévèrement affecté. Elles se caractérisent par une

dystonie très douloureuse et consistent en des mouvements stéréotypés ou de flexion/extension de la jambe. Enfin, les dystonies dites de période « off » qui apparaissent quand les niveaux de dopamine sont faibles. Elles sont caractérisées par des postures dystoniques des membres généralement douloureuses. Elles affectent le plus souvent les membres inférieurs avec une atteinte unilatérale du pied ou d'un orteil le matin au réveil ou lors du lever mais elles peuvent être aussi bilatérales.

TRAITEMENTS

Plus de 50 ans après son introduction, la L-dopa reste le traitement le plus efficace et le mieux toléré pour traiter les symptômes moteurs de la MP [12]. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement suffisamment efficace permettant de lutter contre les DIL chez l'ensemble des patients. Néanmoins, plusieurs stratégies sont utilisées afin de repousser leur apparition. Tout d'abord, afin de retarder au maximum la prise de L-dopa, des agonistes dopaminergiques peuvent être administrés seuls au stade initial de la maladie ou en combinaison avec la L-dopa au stade tardif [12]. Il est également possible de stabiliser les taux de dopamine dans le cerveau en administrant des inhibiteurs des enzymes de dégradation de la dopamine comme la cathécol-O-méthyl-transférase (tolcapone, entacapone) [13] ou la monoamine oxydase B (sélégiline, rasagiline) [14]. Au niveau des traitements pharmacologiques anti-dyskinétiques, seul l'Amantadine est utilisée. Elle consiste en une molécule multi-cibles avec notamment une activité antagoniste sur les récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) [12]. Cependant elle reste à usage limité au vu de son efficacité et des effets secondaires indésirables engendrés, notamment psychogéniques. Sur le plan neurochirurgical, une intervention est également possible. Son objectif est de permettre une stimulation cérébrale profonde soit du noyau sous-thalamique (NST) [15], soit du globus pallidus interne (GPi) [16]. Cette approche permet non seulement de diminuer les dyskinésies mais également de réduire les doses de L-dopa administrées aux patients.

ALTÉRATION DES GANGLIONS DE LA BASE DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET LES DYSKINÉSIES INDUITES PAR LA L-DOPA

L'état physiologique

Les GB forment un groupe de structures sous-corticales impliqués dans la planification et l'exécution du mouvement volontaire. En interagissant avec le thalamus et le cortex cérébral, les GB forment un vaste réseau appelé boucle « cortico-striato-thalamo-corticale » [5, 17]. Le striatum est la structure d'entrée des GB qui reçoit des projections glutamatergiques provenant du cortex cérébral. La grande majorité du striatum (> 95 %) est composé de neurones épineux de taille moyenne (MSN) [18]. Ils constituent les neurones efférents du striatum et expriment l'acide γ -aminobutyrique (GABA). On distingue deux populations de MSN.

La première exprime la substance P ainsi que la dynorphine [18] et le récepteur D1 à la dopamine (D1R) [19]. Cette population forme la « voie directe ». Elle envoie des projections au GPi ainsi qu'à la substance noire *pars reticulata* (SNr). Ces dernières projettent ensuite sur la partie motrice ventro-latérale du thalamus qui projette à son tour vers le cortex moteur. Dans cette voie, le striatum envoie des projections directes inhibant l'activité tonique du GPi/SNr, ce qui entraîne une levée de l'inhibition du thalamus qui active le cortex moteur. En résulte une facilitation du mouvement. La voie directe est donc une « voie activatrice ».

La deuxième population de MSN exprime l'enképhaline [20] et le récepteur D2 à la dopamine (D2R) [19]. De par ses projections vers des structures relais avant d'arriver sur le GPi/SNr, cette voie est appelée « voie indirecte ». Les neurones striataux projettent vers le segment externe du globus pallidus (GPe) qui, à leur tour, projettent vers le NST puis vers le GPi/SNr. De façon intéressante, le NST est la seule structure excitatrice glutamatergique des GB. Dans cette voie, les MSN D2 du striatum inhibent les neurones GABAergiques du GPe, ce qui engendre une levée de l'inhibition des neurones glutamatergiques du NST. En résulte une activation du GPi/SNr, exacerbant l'inhibition de la partie motrice du thalamus puis du cortex moteur, empêchant ainsi l'exécution du mouvement volontaire. La voie indirecte est donc une « voie inhibitrice ».

L'état physiopathologique : parkinsonien et dyskinétique

Dans la MP, la mort progressive des neurones dopaminergiques de la SNc perturbe l'équilibre qu'il existait entre les voies directe et indirecte [21]. L'activité de la voie directe (activatrice) diminue alors que celle de la voie indirecte (inhibitrice) augmente. Ce déséquilibre se traduit ainsi par une hyper-activité du GPi/SNr qui agit en retour comme un véritable frein sur l'activité corticale motrice en inhibant la partie motrice du thalamus [5]. Il semble que cette inhibition excessive soit à l'origine du syndrome Parkinsonien.

Dans les DIL, le déséquilibre entre les voies directe et indirecte est toujours présent mais il est inversé par rapport à la MP [5, 22]. En effet, les MSN D2 du striatum sont inhibés entraînant une levée d'inhibition du GPe. Cette désinhibition du GPe entraîne une sur-inhibition du NST aboutissant à une hypo-activité du GPi/SNr. Ainsi, le résultat de ce déséquilibre entraîne une diminution de l'inhibition des neurones cortico-thalamiques conduisant à une sur-activation du cortex moteur.

Le versant pré-synaptique des dyskinésies induites par la L-dopa : l'utilisation aberrante de la L-dopa

Dans la MP, il y a une relation clairement établie entre la cinétique de la perte des neurones dopaminergiques et le développement des DIL. En effet, plus la perte de ces neurones est importante et rapide et plus le traitement à la L-dopa est susceptible d'induire des DIL. Ainsi, des modèles animaux de la MP partiellement déplétés en

dopamine ne développent pas de DIL ou présentent uniquement des DIL de faible intensité après un traitement prolongé à la L-dopa. En revanche, des animaux complètement déplétés en dopamine présenteront des DIL de forte intensité à la première ou deuxième injection de L-dopa. En réalité, la capacité des neurones à utiliser correctement la L-dopa s'amointrie au fur et à mesure de la déplétion dopaminergique avec de moins en moins de fibres dopaminergiques capables de transformer la L-dopa en dopamine ainsi que d'assurer le rétrocontrôle de sa libération. Des travaux récents ont permis de mettre en évidence qu'une fois la plus part des neurones dopaminergiques détruits, les neurones sérotoninergiques étaient capables de prendre le relais dans la transformation de la L-dopa en dopamine, dans sa libération et dans l'apparition des DIL [23, 24]. Ceci est rendu possible grâce à la présence de la même machinerie enzymatique que dans les neurones dopaminergiques. Mais les neurones sérotoninergiques contribue aussi à la libération de dopamine dans les stades précoces de la MP. À ce stade de la maladie, cette contribution est très probablement bénéfique grâce à la présence de fibres dopaminergiques encore intactes pouvant tamponner la dopamine libérée par les neurones sérotoninergiques et ainsi éviter une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques [23]. En revanche, dans les stades avancés de la maladie, les neurones sérotoninergiques deviennent le site principal de synthèse et de libération de dopamine à partir de la L-dopa. La perte des dernières fibres dopaminergiques, qui pouvaient encore tamponner la dopamine libérée par les neurones sérotoninergiques, déclenche l'apparition des DIL à cause d'une absence de rétrocontrôle sur la libération de dopamine par les neurones sérotoninergiques. En effet, les fibres dopaminergiques expriment le D2R et le transporteur de la dopamine DAT qui peuvent réguler les taux de décharge de ces neurones et la recapture de la dopamine respectivement. L'absence de ces mécanismes de régulation dans les neurones sérotoninergiques rend la libération de dopamine par ces neurones incontrôlée favorisant la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. De façon intéressante, l'inhibition des neurones sérotoninergiques par l'utilisation d'agonistes des autorécepteurs 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) et 5-HT_{1B} (CP-94253) a permis de diminuer les DIL [24, 25]. Des effets similaires ont été observés avec l'eltoprazine [26], un agoniste mixte des récepteurs 5-HT_{1A/B} ouvrant la voie à des essais cliniques [27].

Le versant post-synaptique des dyskinésies induites par la L-dopa : le rôle du récepteur dopaminergique D1

Altération de la voie de signalisation du récepteur dopaminergique D1

La dégénérescence de la voie nigro-striée induit des dysfonctionnements dans les voies de signalisation des récepteurs post-synaptiques de la dopamine et en particulier celle du D1R. Le D1R est un récepteur couplé aux protéines G ($G_{\alpha s}/G_{\alpha olf}$), qui favorise l'activité de l'adényl-cyclase (AC) et la synthèse d'AMP cyclique (AMPC). Des études réalisées à la fois chez des modèles animaux de la MP et à partir

d'échantillons *post-mortem* de patients parkinsoniens ont montré que le nombre et l'affinité des D1R striataux ne sont pas modifiés suite à la destruction des neurones dopaminergiques de la SNc [28, 29]. En revanche, la distribution subcellulaire des D1R se trouve modifiée dans les DIL. En effet, les D1R sont présents en surabondance à la membrane plasmique des neurones striataux d'animaux dyskinétiques par rapport aux animaux non dyskinétiques, parkinsoniens et normaux, évoquant que les DIL seraient associées à des altérations dans l'internalisation et le trafic intra-neuronal du D1R [30, 31].

D'autres modifications contribuent à l'implication des D1R dans les LID. Des études ont montré à la fois chez un modèle de rat de la MP et chez des patients parkinsoniens que le niveau d'expression de la protéine $G\alpha_{olf}$ est augmenté de manière significative dans le striatum [32, 33]. Un tel accroissement de la capacité de transduction conduit à une augmentation de la production d'AMPc en relation avec une sur-stimulation de l'AC [33]. Chez un modèle de rat de la MP, un traitement chronique à la L-dopa normalise l'expression de la protéine $G\alpha_{olf}$ et ne corrèle pas avec la sévérité des DIL [33]. En revanche, chez un modèle de souris de la MP, des niveaux élevés de la protéine $G\alpha_{olf}$ ont été associés avec les DIL [34] tout comme chez des patients parkinsoniens traités depuis de longue date avec de la L-dopa [33]. Néanmoins, chez le même modèle de souris dyskinétique, la diminution de l'expression de la protéine $G\alpha_{olf}$ n'a pas affecté l'expression des DIL [34]. Un autre élément témoigne de l'implication de la voie de signalisation D1R dans les DIL. En effet, des études ont montré que les niveaux de l'AC de type 5 sont augmentés suite à la perte des neurones dopaminergiques ainsi que chez les animaux présentant de sévères dyskinésies uniquement [35].

La preuve finale de l'implication de la voie signalisation D1R dans l'expression des DIL est fournie par la mise en évidence d'un accroissement très important des niveaux d'expression de la protéine DARPP-32 phosphorylée chez des animaux dyskinétiques corrélés avec la sévérité des DIL [36-38]. DARPP-32 est phosphorylée au niveau de la thréonine 34 par la protéine kinase A (PKA), elle-même activé par l'AMPc. Il est intéressant de noter qu'à la fois un inhibiteur de la PKA [37] et un knock-out de DARPP-32 ou une mutation du site de phosphorylation de DARPP-32 ciblé par la PKA diminuent l'expression des DIL [38].

Altération du mécanisme de désensibilisation homologue

Le mécanisme de désensibilisation homologue est une des propriétés essentielles au bon fonctionnement des récepteurs couplés aux protéines G. Il consiste en une atténuation réversible de l'activité du récepteur, préalablement activé par son propre ligand, en régulant son abondance à la membrane plasmique. Ce mécanisme conduit au découplage des protéines G du récepteur [39]. Ainsi, dans les DIL, les niveaux exagérés du D1R à la surface de la membrane plasmique devraient être théoriquement régulé par un mécanisme de désensibilisation homologue fonctionnel. Or, des études menées sur des modèles animaux dyskinétiques ont montré que

les niveaux d'expression de trois protéines impliquées dans la machinerie de désensibilisation homologue sont diminués : les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK) 2 et 6 qui phosphorylent le récepteur ainsi que la β -arrestine 2 qui se lie au récepteur phosphorylé par les GRK pour empêcher le couplage avec les protéines G et pour permettre l'internalisation du récepteur [40-42].

IMPLICATION DE STRUCTURES EXTERNES AUX GANGLIONS DE LA BASE DANS LES DYSKINÉSIES INDUITES PAR LA L-DOPA

Bien qu'au cours de ces dernières années l'évolution des connaissances sur les DIL a permis de mettre en évidence de nouveaux concepts, ces derniers se sont concentrés essentiellement sur les GB. Or, l'impact de la dopamine exogène, nouvellement synthétisée suite à l'administration de L-dopa, sur d'autres régions, notamment dopaminoceptives, reste peu étudié alors que ces régions pourraient jouer un rôle clé dans l'expression des DIL. En effet, des travaux ont montré que des régions externes aux GB pouvaient être impliquées dans la physiopathologie des DIL. Tout d'abord, des études métaboliques ont mis en évidence une modification de l'accumulation de 2-déoxyglucose (2-DG) dans l'habénula latérale et le noyau tegmental pedonculo-pontin d'un modèle de singe de la MP [43] ainsi que dans le noyau du lit de la strie terminale de singes dyskinétiques uniquement [44]. Récemment, une étude a caractérisé chez un modèle de rat dyskinétique le profil d'expression de 4 gènes de réponse précoce (GRP) : *Δ FosB*, *ARC*, *FRA2* et *Zif268* [45], une classe de gènes rapidement transcrits suite à un stimulus cellulaire. Cette approche a permis de mettre en évidence la surexpression d'au moins 3 GRP dans 9 structures externes aux GB : les noyaux ovale, juxta et médial du lit de la strie terminale, la zona incerta rostrale, l'habénula latérale, l'hippocampe, les noyaux pontins, le noyau tegmental pedonculo-pontin et le noyau cunéiforme. Il est intéressant de noter que parmi ces 9 structures, 5 présentent une corrélation significative entre la surexpression d'au moins 1 GRP et la sévérité des DIL [45]. Le rôle de l'habénula latérale dans les DIL a été analysé plus en détail. En effet, une étude a mis en évidence que les DIL sont associées à une activité pathologique de l'habénula latérale à différents niveaux fonctionnels à la fois métabolique, électrophysiologique et transcriptionnel [46]. Puis l'inactivation sélective par génie génétique des neurones de l'habénula exprimant spécifiquement *Δ FosB* a permis à la fois de diminuer les DIL et d'améliorer l'effet antiparkinsonien de la L-dopa chez un modèle de rat dyskinétique [46], suggérant une implication de l'habénula latérale à la fois dans les DIL et dans l'effet antiparkinsonien de la L-dopa. Ainsi, ces résultats montrent le rôle important de l'habénula latérale dans l'expression des DIL mais démontre surtout l'implication possible de structures externes aux GB dans la physiopathologie des DIL.

CONCLUSION

Au cours des dernières années, les connaissances sur la physiopathologie des DIL ont considérablement augmenté. La compréhension des mécanismes au niveau des GB, essentiellement au niveau du striatum, tant au niveau pré-synaptique que post-synaptique, ont permis de mettre en place de nouveaux concepts ainsi que de tester de potentielles nouvelles pistes thérapeutiques. Néanmoins, malgré ces progrès, il n'existe à ce jour aucune certitude sur l'origine des mécanismes qui sous-tendent les DIL. Ainsi, la découverte de l'implication de structures externes aux GB dans l'expression des DIL pourraient contribuer à élargir ce champ d'action.

RÉFÉRENCES

- [1] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Nelly and Jones ; 1817.
- [2] Hassler R. Zur Pathologie der Paralysis Agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *J Psychol Neurol.* 1938;48:387-476.
- [3] Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-Dopa Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien klin Wschr.* 1961;73:787.
- [4] Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *The New England journal of medicine.* 2000;342(20):1484-91.
- [5] Bezard E, Brotchie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nature reviews Neuroscience.* 2001;2(8):577-88.
- [6] Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;51(2 Suppl 2):S25-9.
- [7] Duvoisin RC. Variations in the " on-off " phenomenon. *Adv Neurol.* 1974;5:339-40.
- [8] Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2007;22(16):2409-17.
- [9] Jenner P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature reviews Neuroscience.* 2008;9:665-77.
- [10] Fieblinger T, Sebastianutto I, Alcacer C, Bimpisidis Z, Maslava N, Sandberg S, et al. Mechanisms of Dopamine D1 Receptor-Mediated ERK1/2 Activation in the Parkinsonian Striatum and Their Modulation by Metabotropic Glutamate Receptor Type 5. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2014;34(13):4728-40.
- [11] Prashanth LK, Fox S, Meissner WG. l-Dopa-induced dyskinesia-clinical presentation, genetics, and treatment. *International review of neurobiology.* 2011;98:31-54.
- [12] Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2011;26 Suppl 3:S2-41.

- [13] Myllyla VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M, Group FS. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2001;8(1):53-60.
- [14] Parkinson Study G. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Archives of neurology*. 2002;59(12):1937-43.
- [15] Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Revue neurologique*. 1993; 149(3):175-6.
- [16] Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(5):578-86.
- [17] Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*. 1986;9:357-81.
- [18] Bolam JP, Smith Y. The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat. *Brain research*. 1990;529(1-2):57-78.
- [19] Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*. 1990;13(7):266-71.
- [20] Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Jr., et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*. 1990;250(4986):1429-32.
- [21] DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences*. 1990;13(7):281-5.
- [22] Crossman AR. A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa-or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: implications for future strategies in treatment. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1990; 5(2):100-8.
- [23] Carta M, Bezard E. Contribution of pre-synaptic mechanisms to L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuroscience*. 2011;198:245-51.
- [24] Carta M, Carlsson T, Kirik D, Bjorklund A. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain*. 2007 ; 130(Pt 7):1819-33.
- [25] Munoz A, Li Q, Gardoni F, Marcello E, Qin C, Carlsson T, et al. Combined 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *Brain*. 2008; 131(Pt 12):3380-94.
- [26] Bezard E, Tronci E, Pioli EY, Li Q, Porrás G, Bjorklund A, et al. Study of the antidyskinetic effect of eltopazine in animal models of levodopa-induced dyskinesia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2013;28(8):1088-96.
- [27] Svenningsson P, Rosenblad C, af Edholm Arvidson K, Wictorin K, Keywood C, Shankar B, et al. Eltopazine counteracts L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a dose-finding study. *Brain*. 2015;138:963-73.
- [28] Aubert I, Guigoni C, Hakansson K, Li Q, Dovero S, Barthe N, et al. Increased D1 dopamine receptor signaling in levodopa-induced dyskinesia. *Annals of neurology*. 2005;57(1):17-26.
- [29] Hurley MJ, Mash DC, Jenner P. Dopamine D(1) receptor expression in human basal ganglia and changes in Parkinson's disease. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001;87(2):271-9.
- [30] Berthet A, Porrás G, Doudnikoff E, Stark H, Cador M, Bezard E, et al. Pharmacological analysis demonstrates dramatic alteration of D1 dopamine receptor neuronal distribution in the rat analog of L-DOPA-induced dyskinesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(15):4829-35.

- [31] Guigoni C, Doudnikoff E, Li Q, Bloch B, Bezard E. Altered D(1) dopamine receptor trafficking in parkinsonian and dyskinetic non-human primates. *Neurobiology of disease*. 2007; 26(2):452-63.
- [32] Gold SJ, Hoang CV, Potts BW, Porras G, Pioli E, Kim KW, et al. RGS9-2 negatively modulates L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007; 27(52):14338-48.
- [33] Corvol JC, Muriel MP, Valjent E, Feger J, Hanoun N, Girault JA, et al. Persistent increase in olfactory type G-protein alpha subunit levels may underlie D1 receptor functional hypersensitivity in Parkinson disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004;24(31):7007-14.
- [34] Alcaccer C, Santini E, Valjent E, Gaven F, Girault JA, Herve D. Galpha(olf) mutation allows parsing the role of cAMP-dependent and extracellular signal-regulated kinase-dependent signaling in L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012;32(17):5900-10.
- [35] Rangel-Barajas C, Silva I, Lopez-Santiago LM, Aceves J, Erlij D, Floran B. L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats is associated with up-regulation of adenylyl cyclase type V/VI and increased GABA release in the substantia nigra reticulata. *Neurobiology of disease*. 2011;41(1):51-61.
- [36] Picconi B, Centonze D, Hakansson K, Bernardi G, Greengard P, Fisone G, et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature neuroscience*. 2003;6(5):501-6.
- [37] Lebel M, Chagniel L, Bureau G, Cyr M. Striatal inhibition of PKA prevents levodopa-induced behavioural and molecular changes in the hemiparkinsonian rat. *Neurobiology of disease*. 2010;38(1):59-67.
- [38] Santini E, Feyder M, Gangarossa G, Bateup HS, Greengard P, Fisone G. Dopamine — and cAMP-regulated phosphoprotein of 32-kDa (DARPP-32) — dependent activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in experimental parkinsonism. *The Journal of biological chemistry*. 2012; 287(33):27806-12.
- [39] Benovic JL, Strasser RH, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-adrenergic receptor kinase: identification of a novel protein kinase that phosphorylates the agonist-occupied form of the receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986; 83(9):2797-801.
- [40] Bezard E, Gross CE, Qin L, Gurevich VV, Benovic JL, Gurevich EV. L-DOPA reverses the MPTP-induced elevation of the arrestin2 and GRK6 expression and enhanced ERK activation in monkey brain. *Neurobiology of disease*. 2005;18(2):323-35.
- [41] Ahmed MR, Bychkov E, Gurevich VV, Benovic JL, Gurevich EV. Altered expression and subcellular distribution of GRK subtypes in the dopamine-depleted rat basal ganglia is not normalized by l-DOPA treatment. *Journal of neurochemistry*. 2008;104(6):1622-36.
- [42] Gurevich VV, Gurevich EV. Rich tapestry of G protein-coupled receptor signaling and regulatory mechanisms. *Molecular pharmacology*. 2008;74(2):312-6.
- [43] Mitchell IJ, Boyce S, Sambrook MA, Crossman AR. A 2-deoxyglucose study of the effects of dopamine agonists on the parkinsonian primate brain. Implications for the neural mechanisms that mediate dopamine agonist-induced dyskinesia. *Brain*. 1992;115(Pt 3):809-24.
- [44] Guigoni C, Li Q, Aubert I, Dovero S, Bioulac BH, Bloch B, et al. Involvement of sensorimotor, limbic, and associative basal ganglia domains in L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia. *J Neurosci*. 2005;25(8):2102-7.

- [45] Bastide MF, Dovero S, Charron G, Porras G, Gross CE, Fernagut PO, et al. Immediate-early gene expression in structures outside the basal ganglia is associated to l-DOPA-induced dyskinesia. *Neurobiology of disease*. 2014;62:179-92.
- [46] Bastide MF, de la Crompe B, Doudnikoff E, Fernagut PO, Gross CE, Mallet N, et al. Inhibiting Lateral Habenula Improves L-DOPA-induced Dyskinesia. *Biological psychiatry*. Epub 2014. 2016;79(5):345-53.