UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2018** THESE **2018/TOU3/2104**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Léonie PARNY

ALPHA-SYNUCLEINE ET MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Le mercredi 12 Décembre 2018

Co-directrices de thèse :
Docteur ROUZAUD-LABORDE Charlotte
Docteur DUHALDE Véronique

JURY

Président : Professeur SALLERIN Brigitte
1er assesseur : Docteur ROUZAUD-LABORDE Charlotte
2ème assesseur : Docteur DUHALDE Véronique
3ème assesseur : Docteur RAVELOJAONA Njira

UNIVERSITE TOULOUSE III Paul Sabatier

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme GIROU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Génotoxicologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Remerciements

A mon jury :

Mme Sallerin Brigitte, professeur à la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse et pharmacien praticien hospitalier au CHU Toulouse. Je vous remercie d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Au cours de ces longues années, vous avez été un professeur remarquable et sympathique, et vous avez su m'encadrer et me guider au cours du stage hospitalier dans le service de chirurgie cardiovasculaire avec bienveillance.

Mme Duhalde Véronique et Rouzaud-Laborde Charlotte, pharmaciens praticiens hospitaliers au CHU Toulouse. Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de diriger ce travail et de votre aide à l'élaboration de cette thèse. Merci pour votre rigueur, votre dynamisme et vos disponibilités.

Mme Ravelojaona Njira, docteur en pharmacie exerçant à la pharmacie du soleil à Toulouse. Merci d'avoir gentiment accepté de siéger parmi les membres du jury. Travailler au sein de votre pharmacie est un réel plaisir. Vous avez su m'accorder votre confiance. De plus, je tiens à vous remercier de partager vos compétences et votre pédagogie.

A ma famille et à mes amis

Papa et Maman. Je tenais à vous remercier de votre soutien infaillible et inconditionnel au cours de ces longues années d'études ; ce qui m'a permis de devenir ce que je suis. Vous seuls savaient à quel point cela a été difficile quelques fois. Vous avez su m'encourager à chaque étape de ma vie.

Mes deux grands frères, Romain et Mathieu. Toujours là malgré que je sois insupportable à certains moments.

A mon étoile, mon papi adoré. Ton petit oiseau a bien grandi et s'apprête à s'envoler de ses propres ailes.

A de nouvelles aventures…

Le temps et l'effort assèchent le marais

Table des matières

Remerciements....4
Liste des figures....8
Liste des tableaux....9
Abréviations....10
Introduction....12
PARTIE I : Alpha-synucléine (α-syn), nouvelle protéine et observation dans la maladie de Parkinson....13
A) Quelques généralités....13
1) Localisation de l'α-syn....13
2) Gène SNCA et isoformes....13
3) Structure de l'α-syn....14
4) Etats conformationnels de l'α-syn....15
B) Principales fonctions physiologiques neuronales....16
1) Régulation de la sécrétion des neurotransmetteurs et trafic vésiculaire....16
2) Régulation de la biosynthèse dopaminergique....17
3) Inhibition de l'apoptose dans les neurones dopaminergiques....18
4) Protéine chaperonne....18
C) Mutations géniques de l'α-syn....19
D) Modulation de l'agrégation de la protéine α-syn....19
1) Mutations, duplications et triplications de l'α-syn....19
2) Influence du pH et de la température....20
3) Ions métalliques / pesticides....20
4) Modifications post-traductionnelles....21
5) Système de contrôle de la qualité des protéines....22

PARTIE II : Physiopathologie de la maladie de Parkinson et alpha-synucléine (α-syn....24
A) Epidémiologie....24
B) Anatomopathologie....24
1) Microscopique....25
2) Macroscopique....26
C) Système dopaminergique....27
1) La dopamine : biosynthèse, localisation et métabolisme....27
2) Les récepteurs de la dopamine....28
3) Pharmacologie des transmissions dopaminergiques....30
D) Etiologies....30
1) Facteurs génétiques....30
2) Facteurs environnementaux....31
E) Diagnostic....32
1) Anamnèse....32
2) Examen clinique....32
i) Triade parkinsonnienne....33
a) Akinesie....33
b) Hypertonie....33
c) Tremblements....33
d) Instabilité posturale....33

ii) Symptomes non moteurs....34
a) Troubles du sommeil....34
b) Manifestations neuropsychiatriques....34
c) Troubles neuro-végétatifs....35
3) Diagnostics différentiels....37
F) Prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson....37
1) Objectifs thérapeutiques....37
2) Recommandations....38
3) Médicaments....40
i) Substitution dopaminergique : traitement symptomatique....40
a) Levodopa....40
b) Agonistes dopaminergiques....41
ii) Diminution du turn-over de la dopamine....42
a) ICOMT....42
b) IMAO....42
iii) Anticholinergiques....43
iv) Amantadine....43
4) Evolution sous traitements....45
i) Lune de miel....45
ii) Complications motrices physiopathologiques....45
a) Fluctuations motrices : phénomène on/off....45
b) Dyskinésies....45
G) Maladie de Parkinson et alpha-synucléine....46
1) Dysfonctionnement du réticulum endoplasmique (RE)/Appareil de Golgi....46
2) Toxicité mitochondriale....47
3) Toxicité synaptique et perte de l'intégrité membranaire....48
4) Altération de la dégradation protéique....49
5) Neuro-inflammation....49

PARTIE III : Système nerveux entérique (SNE) et microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson....51
A) Le système nerveux entérique....52
1) Définition....52
2) Anatomie....53
i) Plexus myentérique ou d'Auerbach....53
ii) Plexus sous muqueux ou de Meissner....53
3) Rôles physiologiques du SNE....53
B) Le microbiote intestinal....54
1) Définition....54
2) Composants du microbiote intestinal....55
3) Répartition topographique de la flore intestinale....56
i) Estomac....56
ii) Intestin grele (IG)....56
iii) Caecum/colon....57
4) Principales fonctions du microbiote intestinal....57
i) Capacités métaboliques....57
a) Métabolisme des glucides....57
b) Métabolisme des gaz....58
c) Métabolisme des protéines....58
d) Production de vitamines....58

e) Métabolisme des acides biliaires....58
ii) Angiogénèse intestinale....59
iii) Effet de barrière et notion de protection....59
a) Effet « barrière » direct....60
b) Effet « barrière » indirect....60
iv) Modulation des réponses immunitaires de l'hote....62
v) Développement et maturation de l'immunité intestinale et de l'intestin....62
C) Entre intestin et cerveau, une connexion bidirectionnelle permanente....63
1) Nerf vague....64
2) Cellules entéro-endocrines....65
3) Microbiote intestinal....67
D) Atteintes du SNE dans la maladie de Parkinson....68
1) Système nerveux entérique et α-syn....68
2) Corps de Lewy....69
3) Neurodégénerescence....69
E) Microbiote intestinal : observations dans la maladie de Parkinson....69
1) Régulation des déficits moteurs et gastro-intestinaux, et de la neuro-inflammation par le microbiote intestinal....70
2) Dysbiose....72
3) Lipopolysaccharide (LPS)....73
4) Helicobacter Pylori....75
Conclusion....78
Bibliographie....80
Serment de Galien....95
Abstract....96
Résumé....97

Liste des figures

Figure 1: Structure du gène SNCA et les différentes possibilités d'épissages alternatifs.....14
Figure 2: Représentation de la séquence protéique et de la structure spatiale de l'alpha-synucléine.....15
Figure 3: Les différents états conformationnels de l'alpha-synucléine.....16
Figure 4: Représentation du cycle vésiculaire au niveau synaptique.....17
Figure 5: Répression de la protéine kinase C delta par l'alpha-synucléine.....18
Figure 6: Représentation des différents sites de mutation et de phosphorylation dans les trois domaines de l'alpha-synucléine.....19
Figure 7: Représentation des différentes structures en 3D de l'alpha-synucléine au pH neutre (A) et au pH acide (B).....20
Figure 8: Localisation des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, protéolyse, nitration, ubiquitinylation) de la protéine alpha-synucléine.....21
Figure 9: Les voies de dégradation de l'alpha-synucléine: protéolyse intra/extracellulaire, système ubiquitine-protéasome, voies lysosomales (microautophagie, macroautophagie, autophagie médiée par les chaperonnes).....22
Figure 10: Stadification de la maladie de Parkinson selon H.Braak (six stades).....25
Figure 11: Accumulation d'alpha-synucléine insoluble dans les corps et neurites de Lewy dans différentes régions cérébrales : néocortex, hippocampe, striatum et substance noire, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy (en haut) et des souris transgéniques surexprimant l'alpha-synucléine (en bas).....26
Figure 12: Structure chimique de la dopamine.....27
Figure 13: Métabolisme de la dopamine au niveau de la synapse et dans la microglie.....28
Figure 14: Représentation des deux classes de récepteurs dopaminergiques : D1-like et D2-like.....29
Figure 15: Caractéristiques et localisation des récepteurs dopaminergiques.....29
Figure 16: Voies dopaminergiques du système nerveux central.....30
Figure 17: Gènes et locus PARK associés aux formes familiales de la maladie de Parkinson.....31
Figure 18: Allure générale d'un patient parkinsonien.....33
Figure 19: Algorithme de prise en charge de la maladie de Parkinson selon Vidal.....39
Figure 20: Sites d'action des principaux médicaments antiparkisoniens.....40
Figure 21: Structure chimique de la lévodopa (L-Dopa).....40
Figure 22: Cascade de signalisation induite par le stress endoplasmique (accumulation d'α-syn mal repliées) aboutissant à l'apoptose cellulaire.....47
Figure 23: Toxicité mitochondriale de l'alpha-synucléine et interactions protéine/protéine aboutissant à la mort neuronale.....48
Figure 24: Activation de la microglie et des astrocytes par l'alpha-synucléine.....49
Figure 25: Coupe transversal du tube digestif : le système nerveux entérique est organisé en un réseau neuronal, composé du plexus sous-muqueux et du plexus myentérique.....53
Figure 26: Etablissement du microbiote intestinal.....55
Figure 27: Phylums microbactériens rencontrés dans le microbiote intestinal.....55
Figure 28: Distribution du microbiote intestinal dans le tractus gastro-intestinal inférieur.....56

Figure 29: Représentation schématique de l'épithélium intestinal et les différentes cellules qui le composent. 59
Figure 30: Mucus et effet de barrière dans l'intestin grêle (à gauche) et le colon (à droite).(274)..... 61
Figure 31: Représentation générale de l'axe cerveau-intestin-microbiote 64
Figure 32: Trajets du nerf vague..... 65
Figure 33: Innervations afférente et efférente des cellules entéro-endocrines et connexion avec la glie.....66
Figure 34: Voies possibles de modulation de l'axe cerveau-intestin par les cellules entéro-endocrines: circulation sanguine, voies extrinsèques/intrinsèques et action locale.....66
Figure 35: Voies d'action du microbiote intestinal sur le cerveau.....68
Figure 36: Résultats expérimentaux sur le role du microbiote intestinal dans la régulation des troubles moteurs et gastrointestinaux.....71
Figure 37: Modifications morphologiques de la microglie en condition pathologique.....72
Figure 38: Structure de la membrane des bactéries à Gram + et à Gram -.....74
Figure 39: Chronologie des évènements pro-inflammatoires à la périphérie et au cerveau en réponse au lipopolysaccharide et les conséquences sur la survie des neurones dopaminergiques.....75

Liste des tableaux

Tableau 1 : Influence des modifications post-traductionnelles sur l'état conformationnel de l'alpha-synucléine.....21
Tableau 2 : Types de neurones retrouvés dans le système nerveux entérique.....52

Abreviations

A

α-syn alpha-synucléine
AADC Aromatic L-amino acid decarboxylase
ADN Acide désoxyribonucléique
AGCC Acide gras à courte chaine
AMS Atrophie multi-systématisée
ARN Acide ribonucléique
ASO Alpha-synuclein overexpressing
ATP Adénosine triphosphate
AVC Accidents vasculaires cérébraux

B

β-syn beta-synucléine
BAD Bcl-2-associated death promoter
BEI Barrière épithéliale intestinale
BHE Barrière hémato-encéphalique
BMAA β-N-méthylamino-L-alanine

C

C-Src cellular Src kinase
C-Fgr cellular- gardner-rasheed feline
Ca Calcium
CEI Cellule épithéliale intestinale
CGE Cellule gliale entérique
CHOP C/EBP homologous protein
CIC Cellules intertitielles de Cajal
CK1 Casein kinase 1
CL Corps de Lewy
CMA Chaperone-mediated autophagy
CMM Complexe moteur migrant
CO Monoxyde de carbone
COMT Catechol-O-methyltransferase

D

DAT Dopamine transporter
DCL Démence à corps de Lewy
DDC Dopa decarboxylase
DDT Dichlorodiphényltrichloroéthane
DOPAC 3,4 dihydroxyphenylacetic acid
DOPAL Dihydroxyphenylacetaldehyde

E

ERAD Endoplasmic-reticulum-associated protein degradation
ERK Extracellular signal-regulated kinase
E.Coli Escherichia coli

F

FBX07 F-box only protein 7

G

γ-syn Gamma-synucléine
GABA Acide γ-aminobutyrique
GF Germ-free

H

Hsc Heat-shock cognate
Hsp Heat shock proteins
HVA Homovanillic acid

I

IFN Interféron
IG Intestin grele
IgA Immunoglobuline A
IgG Immunoglobuline G
IL Interleukine
IMAO Inhibiteur de monoamine oxydase
iNOS Inducible nitric oxide synthase
IPAN Intrinsic primary afferent neurons
IRE1 Inositol-requiring enzyme 1

L

LAMP-2a Lysosomal associated membrane protein 2a
LBP Lipopolysaccharide binding protein
LPS Lipopolysaccharide
LCR Liquide céphalo-rachidien
LRRK2 Leucine-rich repeat kinase 2

M

MAO Monoamine oxydase
MPP+ 1-méthyl-4-phényl pyridinium
MP Maladie de Parkinson

MPTP 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

N

NAC Non-abeta component
NADPH Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NO Nitroxyl anion
NT Neurotransmetteur

P

PAMP Pathogen associated molecular patterns
PERK Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase
PINK1 PTEN-induced putative kinase 1
PKA Protéine kinase A
PKC Protéine kinase C
PL Phospholipide
PP2A Protéine phosphatase 2A
PR Pool de réserve
PRR Pattern recognition receptors

R

RCPG Récepteur couple aux proteines G
RE Réticulum endoplasmique
Reg3 Regenerating islet-derived protein 3
REMD Replica-exchange molecular dynamics
RMN Résonance magnétique nucléaire

S

SN Substance noire
SNARE Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor
SNC Système nerveux central
SNCA synuclein alpha non A4 component of amyloid precursor
SNE Système nerveux entérique
SNP Système nerveux périphérique
SOD Superoxyde dismutase
SPF Specific pathogen free
SUMO Small ubiquitin-like modifier
SYNJ1 Synaptojanin 1

T

TCSP Trouble du comportement en sommeil paradoxal
TH Tyrosine hydroxylase
TIM Translocase of the inner membrane
TLR Toll-like receptor
TNFα Tumor necrosis factor alpha
TOM Translocase of the outer membrane
Treg Lymphocyte T régulateur
T-SNARE Target-soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor attachment protein

U

UCHL1 Ubiquitin C-terminal hydrolase L1
UPR Unfolded protein response
UPS Ubiquitin-proteasome system

V

VAMP2 Vesicle associated membrane protein 2
VIP Vasoactive intestinal peptide
VMAT2 Vesicular monoamine transporter 2
V-SNARE Vesicular soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor attachment protein

W

WT Wild type

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) constitue la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France après la maladie d'Alzheimer, et représente une cause majeure de handicap chez le sujet âgé. Des manifestations non motrices, comme des troubles neurovégétatifs, accompagnent la symptomatologie motrice de la MP. Bien que l'âge reste le principal facteur de risque, la MP est une affection dite multifactorielle impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, il existe un facteur prédisposant jusqu'ici peu exploré : le microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal, anciennement appelé flore intestinale, désigne l'ensemble des micro-organismes qui colonise non seulement l'intestin, constitué de l'intestin grêle et du colon/caecum, mais également l'œsophage et l'estomac, et comprend les bactéries, les fungi, les archées, les virus et les protozoaires. Au cours des dernières années et devant un fait sociétal de consommation des probiotiques à l'officine, la communauté scientifique s'est beaucoup intéressée à ce micro-environnement ayant des liens plus ou moins démontrés avec des maladies humaines allant des maladies du tube digestif aux maladies métaboliques comme l'obésité et le diabète en passant par les maladies neurodégénératives.

De récentes découvertes ont montré que les différents niveaux de l'axe cerveau-intestin, y compris le système nerveux autonome et le système nerveux entérique (SNE) peuvent être affectés dans la MP. Récemment, il a également été reconnu que les interactions de l'axe cerveau-intestin peuvent être influencées par le microbiote intestinal. En effet, des manifestations gastro-intestinales sont présentes chez plus de la moitié des sujets. Peut-il alors y avoir un lien entre le microbiote et la survenue de la MP, soutenant l'hypothèse selon laquelle le processus pathologique se propage de l'intestin vers le cerveau ? Le microbiote pourrait-il être utilisé comme un biomarqueur afin d'identifier les populations à risque et faire l'objet de nouvelles approches pour traiter en amont la MP ?

Afin de répondre à ces questions, ce manuscrit se structurera en trois grandes parties. La première sera ciblée sur la protéine α-syn, protéine majeure présente dans les corps de Lewy, notamment ses fonctions physiologiques avant de discuter, au fil de ce manuscrit, de son rôle dans la survenue de la MP, de son impact sur le système nerveux entérique puis l'effet du microbiote intestinal sur la toxicité de l'α-syn.
Dans une seconde partie, nous ferons une revue de la littérature sur les connaissances actuelles de la MP, de la neurophysiopathologie à la prise en charge thérapeutique et les complications motrices qui en découlent.
Dans la troisième et dernière partie, nous ferons des rappels de la physiologie du système nerveux entérique, le deuxième « cerveau miroir » du premier et du microbiote intestinal. Nous mettrons en évidence les diverses interactions moléculaires et cellulaires entre les acteurs de l'axe cerveau-intestin-microbiote intestinal, et puis les lésions du SNE retrouvées dans la MP. Et enfin, nous discuterons de l'implication et du devenir en tant que biomarqueur du microbiote intestinal.

PARTIE I : Alpha-synucleine (α-syn) : nouvelle protéine et observations dans la maladie de Parkinson

A) Quelques généralités

1) Localisation de l'α-syn

L'α-syn est principalement exprimée dans le système nerveux central (SNC), en particulier dans le néocortex, l'hippocampe, le bulbe olfactif, le striatum, la substance noire, le thalamus et le cervelet (1).
Au niveau périphérique, elle est aussi présente dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, les plaquettes, les érythrocytes, les cellules des jonctions neuromusculaires, les muscles squelettiques et le tissu cardiaque. Les cellules de la névroglie comme les oligodendrocytes, les astrocytes, les cellules de Schwann et la microglie, expriment aussi l'α-syn participant à la défense immunitaire du SNC (2,3).
Bien qu'elle soit très abondante dans le corps cellulaire des neurones au cours de l'embryogénèse, on la retrouve localisée par la suite et à l'âge adulte dans les terminaisons présynaptiques concourant à la dynamique vésiculaire et à la libération des neurotransmetteurs, ce qui suggère que l'α-syn est impliquée dans la maturation synaptique (3).
Au niveau subcellulaire, l'α-syn est majoritairement soluble dans le cytoplasme (4). Récemment, il a été rapporté que l'α-syn s'accumule au niveau de la membrane interne des mitochondries des neurones situés dans le striatum, la substance noire, le cortex et le bulbe olfactif (5). La famille des synucléines est composée de trois protéines : α-, β- et γ-syn. La localisation nucléaire a été également décrite pour l'ensemble de ces protéines, notamment dans une variété de systèmes expérimentaux pour l'α-syn : drosophile transgénique, souris et cellules cultivées (6). Longtemps controversée, la présence d'α-syn dans le noyau a été décrite initialement par Maroteaux (7) en 1988 puis par des équipes récentes soutenant l'idée que l'α-syn peut se transloquer dans le noyau en réponse à un stress cellulaire (8,9).
Au début des années 2000, il a été démontré que l'α-syn est aussi présente dans les fluides biologiques tels que le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le plasma sanguin en concentration similaire chez les sujets atteints de la MP et les sujets sains (10–12).

2) Gène SNCA et isoformes

La famille des synucléines est représentée par l'α-syn, la beta-synucléine et la gamma-synucléine. Celles-ci sont codées par trois gènes différents. L'α-syn est codée par le gène *SNCA* (*synuclein alpha non A4 component of amyloid precursor*) localisé sur le chromosome 4 (4q21.3-q22) tandis que les gènes de la β-syn et γ-syn sont respectivement situés sur le chromosome 5 (5q35) et le chromosome 10 (10q23) (13). La γ-syn est fortement exprimée dans les carcinomes de l'ovaire et du sein mais bien que présent dans le système nerveux périphérique (SNP), son rôle fonctionnel est encore méconnu (14,15).

Le gène *SNCA* comprend sept exons dont cinq correspondent à une région codante : la protéine α-syn. Ce gène est hautement conservé à travers les espèces avec seulement quelques acides-aminés qui diffèrent entre la séquence humaine et celle des rongeurs (souris et rat). Celui-ci s'étend sur 117kb. Bien qu'il s'agisse de l'isoforme primaire prédominant, d'autres isoformes plus courts ont également été décrits (16). En effet, l'α-syn est sujette à l'épissage alternatif conduisant à la formation de trois variants de 126, 112 et 98 acides aminés par la perte respective des exons 3, 5 et 3/5 (16).

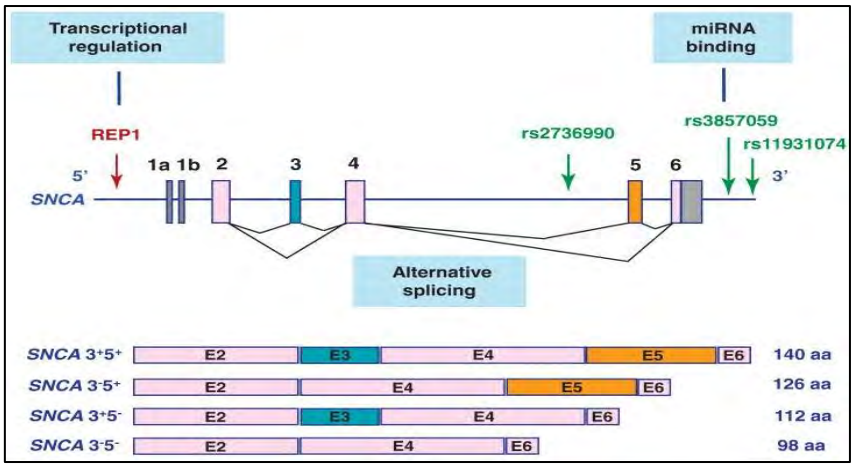


Figure 1: Structure du gène SNCA et les différentes possibilités d'épissages alternatifs (17).

3) Structure de l'α-syn

L'analyse de la structure primaire de l'α-syn montre trois domaines distincts ayant des caractéristiques structurelles propres (cf figure 2). La région amino-terminale amphipathique (un groupement hydrophile et un groupement hydrophobe) code une série de répétitions imparfaites de 11 acides aminés avec un motif redondant KTKEGV (*lysine-thréonine-lysine-glutamate-glycine-valine*). La région centrale NAC (*Non Amyloid Component*) hydrophobe est indispensable pour l'agrégation de l'α-syn du fait de sa capacité à former des fibrilles. La queue carboxy-terminale acide est riche en résidus Glu et Asp et possède des sites de phosphorylation (18).

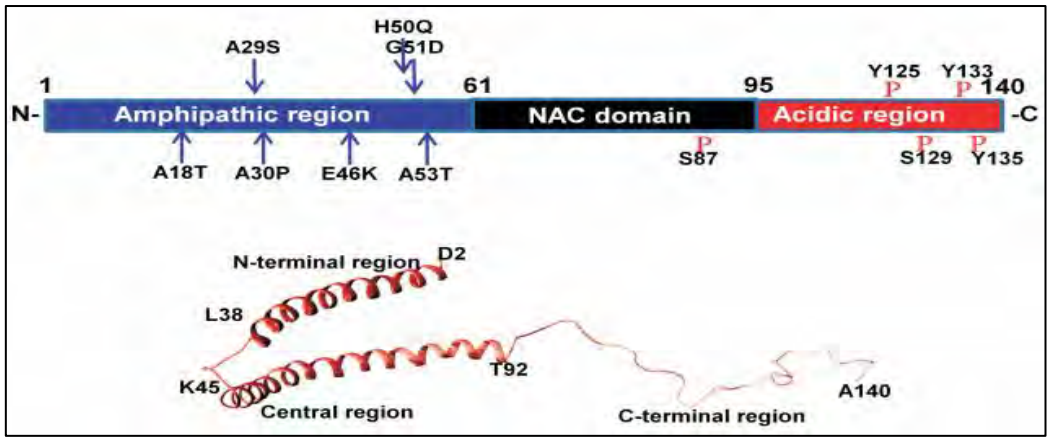


Figure 2: Représentation de la séquence protéique et de la structure spatiale de l'alpha-synucléine (19).

Domaine N-terminal de l'α-syn (résidus 1-60) :

Il s'agit d'une région riche en acides aminés basiques, comprenant six séries de répétition. Chaque répétition contient un motif hexamère KTKEGV hautement conservé. Elle opte une structure de deux hélices alpha entrecoupées par une courte séquence d'acides aminés ressemblant étroitement au domaine de liaison des apolipoprotéines de la classe A2 (protéines chargées du transport des lipides) aux lipides. Ainsi, l'α-syn peut se lier aux lipides, notamment aux vésicules présynaptiques. Les mutations faux sens A30P, E46K et A53T liées à des formes familiales de la MP, sont situées dans la région amphipathique suggérant ainsi une fonction importante (cf figure 2) (20).

Domaine NAC (résidus 61-95) :

Ce domaine a été observé initialement dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, avec le peptide β-amyloide. Il est impliqué dans la formation et l'agrégation des fibrilles puisqu'elle peut former des structures β croisées (21).

Domaine C-terminal (résidus 96-140) :

Le domaine C-terminal de l'α-syn se présente sous une structure de bobine aléatoire. Un motif de 31 AA (AA109 – AA140) joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'agrégation. Par ailleurs, elle possède quatre sites de phosphorylation (Y125, S129, Y133 et Y135) dont notamment celui de la sérine 129 ayant un pouvoir inhibiteur sur l'agrégation (22). Ce domaine est sujet aussi à d'autres modifications post-traductionnelles telles que l'oxydation, la nitration et possède de nombreux sites de liaison aux métaux influençant la fibrillation de l'α-syn (19). D'autre part, cette région est essentielle dans le rôle de protéine chaperonne de l'α-syn.

4) Etats conformationnels de l'α-syn

L'α-syn est majoritairement sous forme monomérique. Elle peut être sous la forme d'une structure en hélice α, en association avec des phospholipides ou d'une conformation dépliée dans le cytosol. Cela suggère que les propriétés multifonctionnelles de l'α-syn résident entre autre dans sa flexibilité conformationnelle, ce qui permet à la protéine d'adopter des

conformations différentes en interagissant avec des membranes biologiques ou des protéines (18). L'α-syn est pourvue de la capacité propre de s'auto-assembler, c'est-à-dire de se dimériser ou de s'oligomériser (cf figure 3). Chaque étape est réversible. Tandis que les oligomères de faibles poids moléculaire restent solubles, ceux de plus grande taille deviennent insolubles, promoteur de la formation des fibrilles, eux-mêmes insolubles. En condition physiologique, les différents états cohabitent en équilibre dans la cellule. Plusieurs facteurs, dont le stress oxydatif, les modifications post traductionnelles, la protéolyse, la concentration de phospholipides et d'ions métalliques induisent ou modulent la structure de l'α-syn en favorisant l'une ou l'autre conformation (19,23,24).

En outre, il a été montré que les oligomères α-syn sont les espèces neurotoxiques les plus puissantes responsables de la neurodégénérescence (24). Cependant, d'autres études récentes contredisent ce fait ; il a été suggéré que ce ne sont pas seulement les oligomères α-syn qui seraient en cause mais que les fibrilles d'α-syn joueraient également un rôle clé dans la pathogénèse de la MP. Les fibrilles auraient un comportement de type prion (25).

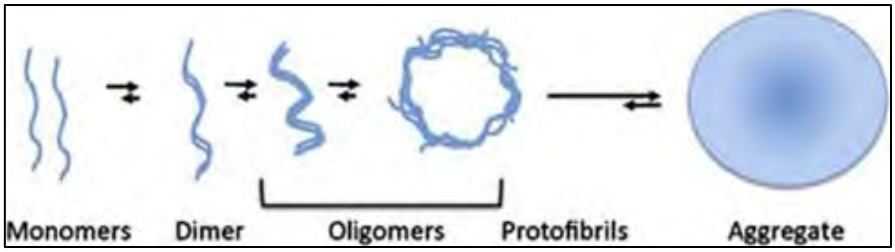


Figure 3: Les différents états conformationnels de l'alpha-synucléine (23).

B) Principales fonctions physiologiques neuronales

1) Régulation de la sécrétion des neurotransmetteurs et trafic vésiculaire

Les vésicules synaptiques sont des petits compartiments localisés dans les terminaisons pré-synaptiques contenant des neurotransmetteurs qui seront libérés dans la fente synaptique par exocytose à la suite de l'arrivée d'un potentiel d'action entrainant une dépolarisation et un influx calcique intracellulaire (par ouverture des canaux calciques voltage-dépendant). Une fois dans la fente synaptique, les neurotransmetteurs se fixent sur les récepteurs post-synaptiques (cf figure 4).
Les protéines SNARE sont au cœur du processus d'exocytose et permettent le ciblage des vésicules à un point de sécrétion spécifique appelé zone active. D'autres protéines y participent.
Les protéines SNARE des vésicules ou v-SNARE sont intégrées à la surface des vésicules alors que les protéines SNARE cibles ou t-SNARE sont situées à la surface de la membrane pré-synaptique. L'interaction entre v-SNARE et t-SNARE conduit à la formation d'un faisceau d'hélices appelé trans-SNARE déclenchant la fusion des vésicules. Le complexe qui demeure sur les membranes après leur fusion est appelé complexe cis-SNARE qui va être désassemblé pour recycler les complexes SNARE pour une nouvelle fusion (26,27).

Au repos, la plupart des vésicules synaptiques sont regroupées dans le pool de réserve (PR) séparé de la zone active par un maillage de microfilaments d'actine et d'autres composants du cytosquelette. Le passage d'un pool à l'autre est régulé de manière complexe par une variété d'interactions des vésicules synaptiques avec d'autres composants cellulaires qui régissent leur trafic vers les zones actives et leur amarrage (27,28).

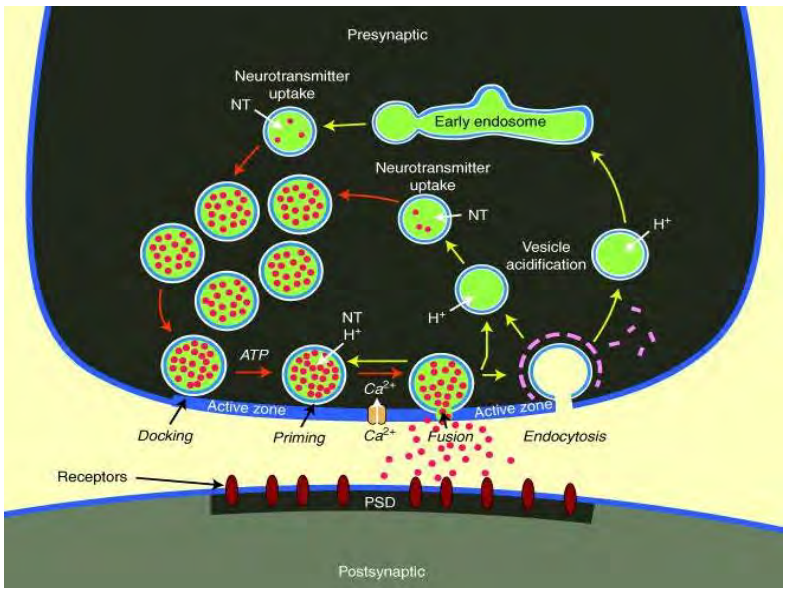


Figure 4: Représentation du cycle vésiculaire au niveau synaptique (27).

L'α-syn intervient dans le maintien du pool de vésicules synaptiques régulant le turn over vésiculaire. Cela est dû à sa structure spécifique (29). L'absence d'α-syn conduit à l'augmentation du trafic vésiculaire (28,30). Lors de la liaison aux vésicules synaptiques, les résidus N-terminaux de l'α-syn adoptent une structure hélicoïdale. L'α-syn réduit à la fois la quantité et la vitesse de recyclage des vésicules synaptiques vers la zone pré-synaptique pour éviter une importante libération de neurotransmetteurs. D'autre part, à la membrane présynaptique, l'α-syn interagit avec la proteine chaperonne CSP-α (*Cystein-string Protein α*) et se lie directement à la protéine SNARE-synaptobrévine-2/VAMP2 afin de promouvoir l'assemblage du complexe SNARE lors de la fusion (31).

2) Régulation de la biosynthèse dopaminergique

L'α-syn peut moduler la production de dopamine et contrôler ses niveaux cellulaires en régulant l'activité de la tyrosine hydroxylase (TH). Cette oxydo-réductase catalyse la transformation irréversible de la L-tyrosine en L-Dopa ou dihydroxyphénylalanine. Enzyme clé de la voie de synthèse des catécholamines, elle est activée par phosphorylation sous l'effet de la protéine kinase A. La régulation à court terme de la tyrosine hydroxylase dépend de la phosphorylation des résidus sériques clés. Parmi eux, Ser40 contribue de manière significative à l'activation de la tyrosine hydroxylase et à la synthèse de la dopamine (32). Ser40 est phosphorylé principalement par la protéine kinase PKA et déphosphorylé par la protéine phosphatase PP2A.

Les données recueillies révèlent que l'effet inhibiteur de l'α-syn sur l'activité TH n'est pas direct et dépend de l'interaction entre l'α-syn et la protéine phosphatase 2A. Cette interaction fonctionnelle active la fonction phosphatase PP2A, conduisant à la déphosphorylation du résidu TH-Ser 40, et donc à l'inhibition de la TH (32).
Il a également été proposé que l'α-syn diminue l'activité de l'acide aminé L-aromatique décarboxylase (AADC), l'enzyme qui catalyse la conversion de la L-DOPA en dopamine (17).

3) Inhibition de l'apoptose dans les neurones dopaminergiques

La protéine kinase C (PKC) est une sérine-thréonine kinase qui phosphoryle différentes protéines cibles et contrôle donc de nombreux mécanismes, tels que l'apoptose. Cette kinase est très sensible au stress oxydatif et déclenche une cascade apoptotique dans les cellules dopaminergiques. Il a été montré que l'α-syn réprime l'expression de la protéine PKC delta (PKCδ) en interférant avec la machinerie transcriptionnelle (cf figure 5). Par conséquent, l'α-syn pourrait être considérée comme une protéine neuroprotectrice dans les cellules dopaminergiques par perte de l'activité pro-apoptotique de PKCδ (33,34). Dans la MP, il se pourrait qu'elle perde cette fonction.

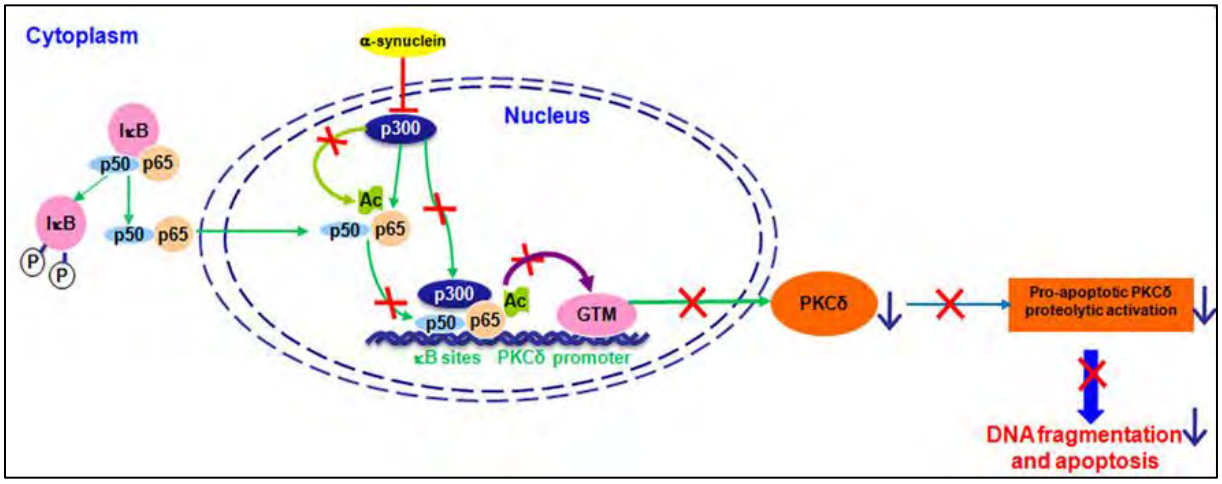


Figure 5: Répression de la protéine kinase C delta par l'alpha-synucléine (33).

4) Protéine chaperonne

L'α-syn est considérée comme une protéine chaperonne. L'activité chaperonne dépend à la fois de ses régions N- et C-terminales : le domaine N-terminal se lie aux protéines du substrat pour former des complexes de haut poids moléculaire, tandis que la queue acide C-terminale semble être principalement impliquée dans la solubilisation de ces complexes. De plus, l'élimination du motif C-terminal entraine la perte de l'activité chaperonne (35).
Par son action chaperonne, l'α-syn protège l'agrégation thermique et la dénaturation chimique des protéines. Par ailleurs, l'α-syn partage une similarité de séquence avec les protéines chaperonnes 14-3-3 cytoplasmiques. Par conséquent, elles se lient à plusieurs des mêmes protéines cibles que la chaperonne 14-3-3 telles que la PKC, BAD (protéine pro-apoptotique), ERK (*Extracellular signal regulated kinase*) et la TH (*tyrosine hydroxylase*) (18,36). Néanmoins, son rôle et les mécanismes d'action restent flous.

C) Mutations géniques de l'α-syn

La quasi-totalité des mutations humaines de l'α-syn sont localisées dans le domaine N-terminal de la protéine (cf figure 6). Actuellement, six mutations faux-sens ont été associées à des formes autosomiques dominantes de parkinsonisme (A30P, E46K, H50Q, G51D, A53E, A53T). Parmi ceux-ci, l'A53E a été le dernier à avoir été identifié et, par conséquent, a été le moins étudié.
En 1997, a été rapporté la première aberration génétique spécifique liée à la MP dans une famille italo-grecque avec l'identification de la mutation A53T (remplacement de l'alanine par une thréonine), présente abondamment sous la forme agrégée dans la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée (37).

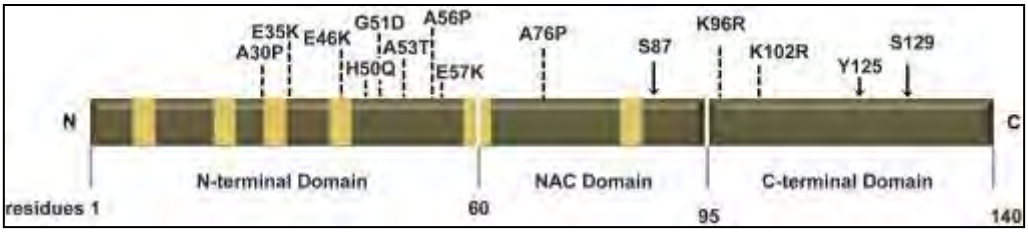


Figure 6: Représentation des différents sites de mutation et de phosphorylation dans les trois domaines de l'alpha-synucléine (38).

D) Modulation de l'agrégation de la protéine α-syn

1) Mutations, duplications et triplications de l'α-syn

L'ensemble des résultats des publications concernant l'effet des mutations sur l'état conformationnel de l'α-syn peut être résumé de la façon suivante: les mutations A53T, A30P et E46K aboutissent à des structures plus rigides par rapport à l'α-syn WT (*wild type*) ; A53T et E46K sont responsables de la formation de fibrilles tandis que le mutant A30P a une propension plus élevée d'oligomérisation (25,39–41) (25,42,43). Néanmoins, la mutation A53E atténuerait l'agrégation de la protéine et réduirait la formation de fibrilles amyloïdes in vitro sans modifier la structure secondaire (44,45).
Plusieurs mutations faux-sens sont associées à des formes familiales de la MP (37,38).

<u>Duplication / Triplication de l'α-syn</u>

Plusieurs publications ont montré que le gène SNCA codant l'α-syn était muté, lié à des formes héréditaires. Mais dans certains cas, il a été avéré que le gène n'était pas altéré mais qu'il était présent en plusieurs exemplaires. Lorsque le gène est présent en quatre exemplaires, soit deux copies en trop, on parle de triplication. Si le gène est présent en trois exemplaires, soit une copie en excès, on parle alors de duplication. Chez les patients porteurs d'une duplication, on retrouve des signes et une évolution clinique de la maladie se rapprochant de la MP idiopathique avec la survenue tardive des premiers troubles moteurs (48,4 ans) par rapport aux personnes porteuses d'une triplication (36 ans). Autres distinctions, le déclin cognitif et la démence ne sont pas des caractéristiques majeures, et le délai entre la manifestation des premiers symptômes parkinsoniens et le décès se révèle plus long (17 ans vs 8,4 ans chez les patients avec une triplication). Cela insinue que la gravité des symptômes

et la dégénérescence neuronale accroissent avec le nombre d'exemplaires du gène de l'α-syn (84–86).

2) Influence du pH et de la température

L'α-syn est sensible aux changements dans sa séquence protéique et aux conditions environnementales. Elle s'agrège plus rapidement à pH acide qu'à pH neutre, et à des températures élevées (46,47).
A pH acide, la RMN (résonance magnétique nucléaire) et la REMD (*Replica-Exchange Molecular Dynamics*) ont permis de signaler une réorganisation structurale significative et une teneur plus élevée en feuillet β, structure relativement compacte (cf figure 7) (47).

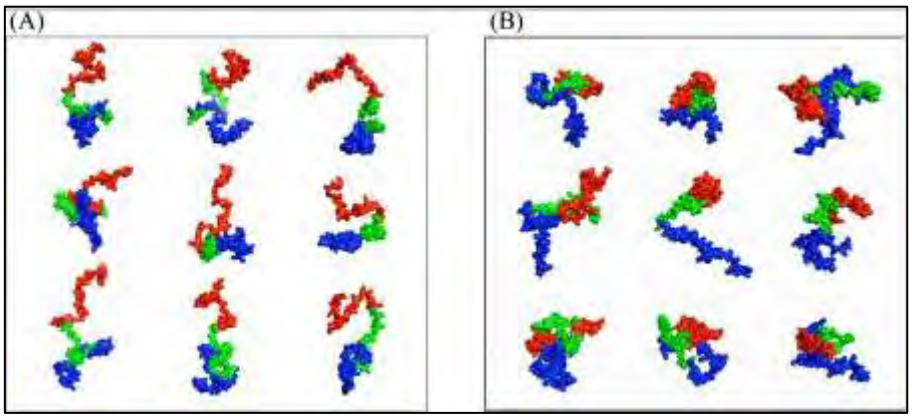


Figure 7: Représentation des différentes structures en 3D de l'alpha-synucléine au pH neutre (A) et au pH acide (B) (47).

3) Ions métalliques / pesticides

La liaison des ions métalliques (manganèse, cuivre, plomb, fer, mercure, zinc et aluminium) à la protéine α-syn favorise une conformation partiellement repliée, une diminution de la phase de latence et une accélération significative du processus de fibrillation, d'autant plus s'il s'agit d'ions tri ou di-valents (25,48). Un lien a été observé entre la présence de métaux lourds dans l'environnement et les maladies neurodégénératives.
L'exposition aux pesticides a également été associée à un risque accru de survenue de MP tels que le paraquat (herbicide), le roténone (insecticide) et le maneb (fongicide) par inhibition des complexes I ou II de la chaine respiratoire. Ils activent la NADPH (*nicotinamide adénine dinucléotide phosphate*) oxydase et la iNOS (oxyde nitrique synthase) (49–51). La roténone provoque des lésions sélectives des neurones dopaminergiques dans la substance noire (50). D'autre part, lorsqu'on traite des souris à de fortes concentrations de paraquat, il a été démontré que les concentrations en α-syn étaient significativement augmentées à la fois dans la substance noire et dans le cortex frontal et cela s'accompagnait de la formation de fibrilles intraneuronaux (51).
La présence simultanée de métaux et des pesticides conduit à une synergie d'effets sur le taux d'agrégation (52).

4) Modifications post-traductionnelles

La région N-terminale de l'α-syn contient six régions imparfaites de 11 résidus avec un motif hexamère hautement conservé ; le domaine central NAC est composé de résidus principalement hydrophobes, responsable en grande partie de la fibrillation ; la région C-term est enrichie en acides aminés acides et elle est aussi impliquée dans les interactions avec les protéines, les ions métalliques, les ligands. Cette région contient la plupart des sites de modifications post-traductionnelles (cf figure 8) **(53)**. Ces modifications post-traductionnelles (phosphorylation, troncation, nitration, oxydation, sumoylation) (figure 8) modulent la structure de la protéine α-syn en favorisant telle ou telle onformation (tableau 1).

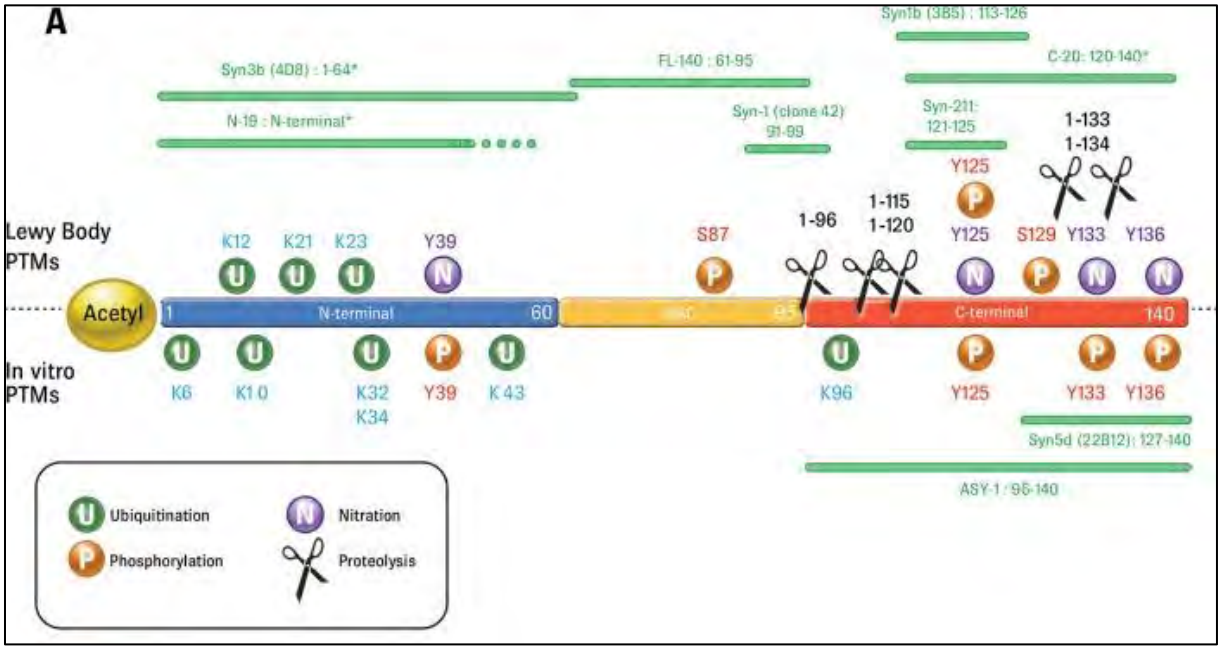


Figure 8: Localisation des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, protéolyse, nitration, ubiquitinylation) de la protéine alpha-synucléine (54).

Modifications post-traductionnelles	Etats conformationnels de l'α-syn		
	Oligomère	Protofibrille	Fibrille
Phosphorylation	×		
Troncation		×	×
Sumoylation	×		
Nitration (sur résidus tyrosine)	×	×	
Oxydation (sur résidus tyrosine)	×		
Oxydation (sur résidus méthionine)	×		

Tableau 1 : Influence des modifications post-traductionnelles sur l'état conformationnel de l'alpha-synucléine (53,54)(55)(56,57)(58–61).

5) Système de contrôle de la qualité des protéines

L'homéostasie cellulaire résulte d'un équilibre entre biosynthèse et catabolisme des macromolécules. L'α-syn utilise les systèmes de contrôle qualités classiques : système protéosomal-ubiquitine et voie lysosomale. Des protéases intra- et extra-cellulaires sont aussi capables de cliver l'α-syn (cf figure 9).
Trois voies lysosomales différentes co-existent: la microautophagie, la macroautophagie et l'autophagie médiée par les chaperonnes (62–64).

i) La microautophagie se caractérise par une invagination de la membrane lysosomale (microautophagosomes) permettant la séquestration de constituants cytoplasmiques afin de les dégrader.
ii) La macroautophagie se définit par la séquestration non sélective de constituants intracellulaires (protéines, lipides, ARN, ribosomes, organites) par un phagophore puis par une vacuole autophagique délimitée par une double membrane phospholipidique, qui fusionne par la suite avec le lysosome pour y être dégradé.
iii) Au cours de l'autophagie médiée par les chaperonnes CMA (*Chaperone Mediated Autophagy*), les protéines concernées présente une séquence peptidique KFERQ (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln) reconnue spécifiquement par une protéine de choc thermique cytosolique Hsc73. Le complexe protéine-Hsc73 se fixe au récepteur membranaire lysosomal LAMP-2a. La protéine est internalisée et subit un dépliement avant sa dégradation.

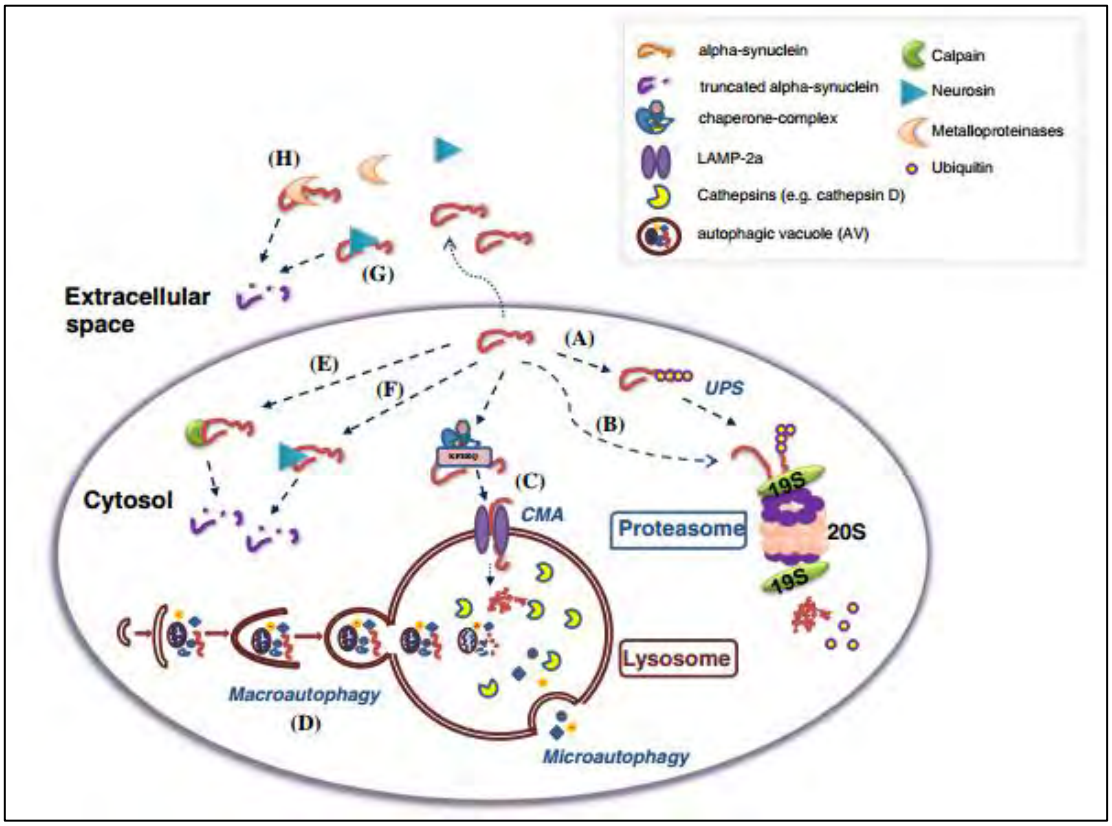


Figure 9: Les voies de dégradation de l'alpha-synucléine: protéolyse intra/extracellulaire ((E), (F), (G), (H)), système ubiquitine-protéasome (A), voies lysosomales (microautophagie, macroautophagie (D), autophagie médiée par les chaperonnes (C)) (62).

Dans cette partie, nous avons vu ce qu'est l'α-syn et ses multiples rôles physiologiques : régulation du trafic vésiculaire et de la libération des neurotransmetteurs, modulation de la biosynthèse dopaminergique, rôle protecteur en préservant les neurones dopaminergiques de stimuli apoptotique et protéine chaperonne. Elle peut adopter des conformations différentes et possède la capacité à s'auto-assembler. Néanmoins les résultats des publications sont controversés quant au rôle neurotoxique des oligomères et des fibrilles d'α-syn. L'agrégation de la protéine peut être modulée par différents facteurs : mutations, pH, modifications post-traductionnelles, liaison à des métaux et présence de pesticides.

Il est considéré depuis quelques années maintenant que la MP est une synucléinopathie caractérisée par une accumulation progressive d'α-syn. Ainsi, dès à présent, nous allons aborder les connaissances actuelles de la MP et l'implication de l'α-syn dans la pathogénèse.

PARTIE II : Physiopathologie de la maladie de Parkinson et alpha-synucléine (α-syn)

A) Epidémiologie

Initialement décrite pour la première fois par James Parkinson en 1817, la maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative caractérisée par la perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire et à l'accumulation d'inclusions protéiques intracellulaires dans les régions cérébrales, appelées corps de Lewy et neurites de Lewy (65). L'incidence est habituellement comprise entre 10 et 50/100 000 personnes-années (66), et sa prévalence entre 100 et 300/100 000 habitants (65,67). Bien qu'elle soit la deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer, la MP reste relativement rare (66). Néanmoins, face à la pyramide des âges actuelle, le nombre de personnes atteintes de MP devrait doubler d'ici 2030 (65,66).
La fréquence augmente fortement avec l'âge ; rare avant 50 ans (66) puis l'incidence et la prévalence augmentent progressivement après l'âge de 60 ans (65). Le diagnostic de la MP est difficile car les symptômes peuvent au début passer inaperçus. Elle débute en moyenne vers 55-65 ans, mais néanmoins, l'âge moyen au début des traitements est de 77 ans. (66). Par ailleurs, elle affecte généralement plus les hommes avec un ratio homme/femme d'environ 1,5 probablement du aux expositions professionnelles plus fréquentes chez les hommes, à la neuroprotection des œstrogènes chez la femme et à la génétique (liée à l'X) (65,66,68,69).
En France, sur la base des données de remboursement des médicaments antiparkinsoniens du système national d'assurance maladie, on estime approximativement à 160 000 personnes traitées pour la MP en 2015, soit 2 à 3 personnes pour 1000 habitants, et environ 25 000 nouveaux cas en 2015 (66).

Bien que la MP soit la deuxième cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé après les AVC, les patients parkinsoniens ont un risque de décès environ 1,5 fois plus important que des sujets d'âge et de sexe comparables (66).

B) Anatomopathologie

Braak et ses collègues ont proposé un schéma de stadification de la MP (cf figure 10). La pathologie neuronale survient en premier lieu dans le noyau moteur dorsal du nerf vague de la moelle et dans le noyau olfactif antérieur du bulbe olfactif. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, les neurones du locus coeruleus dans le pont, et puis les neurones dopaminergiques de la substance noire sont affectés. Dans les stades ultérieurs, les lésions s'étendent du prosencéphale basal à l'amygdale et aux structures du lobe temporal médial en passant par les zones corticales convexes. Cependant, cette théorie a été à plusieurs reprises contredite (70).

Braak stage 1&2 PD	Braak stage 3&4 PD	Braak stage 5&6 PD
Autonomic/olfactory disturbances	Sleep/motor disturbances	Emotion/cognitive disturbances

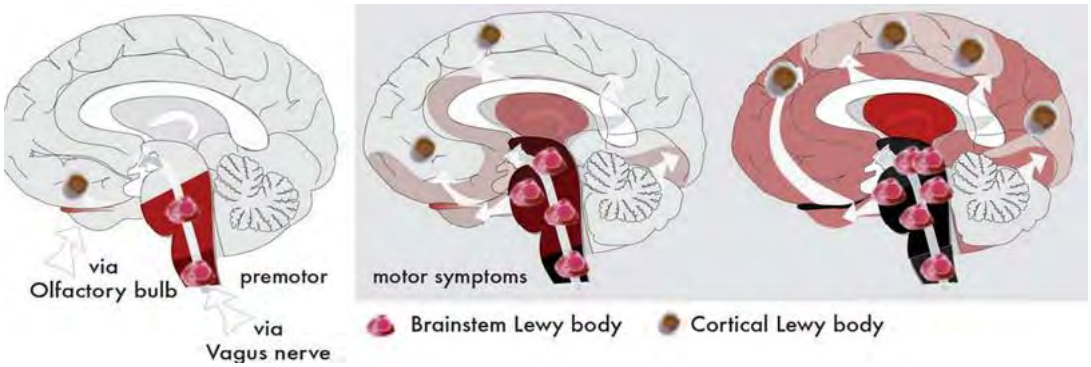


Figure 10: Stadification de la maladie de Parkinson selon H.Braak (six stades).

1) Microscopique

Les corps de Lewy ont été initialement découverts en 1912 par Fritz Heinrich Lewy, dans le cortex et le tronc cérébral en post-mortem de patients atteints de la MP (71). On les retrouve aussi bien dans la MP que dans d'autres pathologies neurodégénératives telles que la démence à corps de Lewy ou l'atrophie multi-systématisée mais aussi chez des sujets sans troubles cognitifs (à l'origine de nombreuses controverses quant à sa pathogénicité). L'α-syn est présente sous forme d'inclusion intracytoplasmique éosinophile globulaire insoluble. Par ailleurs, d'autres composants ont été identifiés dans les corps de Lewy comme l'ubiquitine, et dont certains sont liés à des formes familiales de la MP notamment la parkine, la synphiline-1, PINK1, DJ-1 et UCHL1 (72–74). Ils peuvent se présenter aussi sous une forme de fuseau ; dans ce cas là, ce sont des neurites de Lewy.
Ils sont présents dans de nombreuses régions également affectées par la dégénérescence comme le bulbe olfactif, le cortex cérébral, l'hippocampe et le raphé mais avec une morphologie caractéristique dans chaque zone (cf figure 11). Les corps et les neurites de Lewy ne sont pas uniquement confinés dans le système nigro-strié, mais sont répandus dans les neurones périphériques et centraux, comme dans le noyau basal de Meynert (72,75,76).

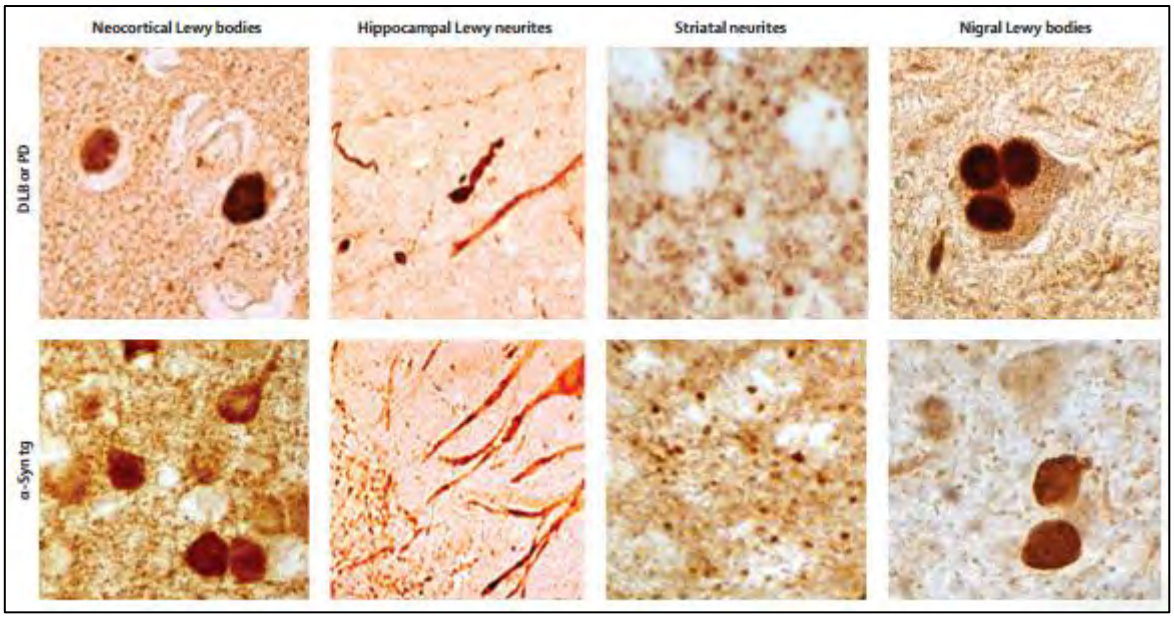


Figure 11: Accumulation d'alpha-synucléine insoluble dans les corps et neurites de Lewy dans différentes régions cérébrales : néocortex, hippocampe, striatum et substance noire, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy (en haut) et des souris transgéniques surexprimant l'alpha-synucléine (en bas) (75).

2) Macroscopique

La MP se caractérise par une perte de neurones dopaminergiques de la substance noire (locus niger) pars compacta dans le mésencéphale, qui se projettent sur le putamen, c'est-à-dire la voie dopaminergique nigrostriatale, conduisant à une perte progressive du contrôle moteur et atteint d'autres structures cérébrales (73). Les premiers signes moteurs n'apparaissent que lorsque 60 à 80% des neurones dopaminergiques sont lésés.
Macroscopiquement, cette atteinte est caractérisée par une dépigmentation progressive de la substance noire. En effet, la neuromélanine, pigment noir, est exprimée en grande quantité dans les cellules catécholaminergiques de la substance noire et du locus coeruleus, donnant cette couleur foncée aux structures cérébrales (73,74,77,78). Ainsi, la dépigmentation de la substance noire permet de se rendre compte de la perte des neurones dopaminergiques contenant la neuromélanine.

D'autres neurotransmetteurs sont également affectés dans le système nerveux central et sont vraisemblablement impliqués dans la physiopathologie de la MP et la survenue de symptômes non-moteurs : sérotonine, noradrénaline, acétylcholine (79) (80)
(81,82).

La dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la pars compacta du locus niger (ou substance noire pars compacta) observée dans la MP est une des caractéristiques majeures de la physiopathologie.

C) Système dopaminergique

1) La dopamine : biosynthèse, localisation et métabolisme

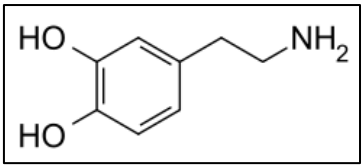


Figure 12: Structure chimique de la dopamine.

La voie classique de la biosynthèse de la dopamine a été initialement décrite par Blaschko en 1939. Elle a lieu dans le cytosol des neurones dopaminergiques et débute avec l'hydroxylation de la L-tyrosine par la tyrosine hydroxylase (TH) pour produire la DOPA (83). La DOPA est ensuite décarboxylée en dopamine par la DOPA-décarboxylase (DDC) (83) (cf figure 13).
Dans les terminaisons présynaptiques, la dopamine cytosolique est rapidement séquestrée dans les vésicules synaptiques par un transport actif secondaire via le transporteur de monoamine vésiculaire (VMAT2) (83). Dans des conditions in vitro, la concentration de dopamine dans les vésicules est environ 10 000 fois plus élevée que celle dans le cytosol.
Lors de l'excitation neuronale, les vésicules synaptiques subissent l'exocytose et libèrent leur contenu en dopamine dans la fente synaptique afin de se lier aux récepteurs pré ou post-synaptiques ou au transporteur de la dopamine (DAT). La recapture neuronale présynaptique par DAT est suivie d'une séquestration dans les vésicules de stockage par VMAT2 ou d'une dégradation de la dopamine (cf figure 13).
Par ailleurs, la dopamine pré-synaptique est dégradée par les monoamines oxydases (MAO) A et B. La désamination oxydative par MAO produit du peroxyde d'hydrogène et du 3,4-dihydrophenylacétaldéhyde réactif (DOPAL), source de stress oxydatif. La DOPAL est inactivée par l'alcool déshydrogénase en 3,4-dihydroxyphényléthanol (alcool) (DOPET) ou par l'aldéhyde déshydrogénase en acide carboxylique (DOPAC) (cf figure 13).
La dopamine extracellulaire est également endocytée par les cellules gliales environnantes ayant la capacité de dégrader facilement la dopamine par MAO et COMT (catechol-O-methyltransferase) dépendante du magnésium (83) (cf figure 13).
Les radicaux oxygénés, produits lors du métabolisme, peuvent être désactivés par des antioxydants comme le superoxyde dismutase (SOD), le glutathion peroxydase et la catalase. Cependant, dans le système nerveux des patients parkinsoniens, les niveaux des antioxydants sont diminués, rendant les cellules plus vulnérables au stress oxydatif (83–86).

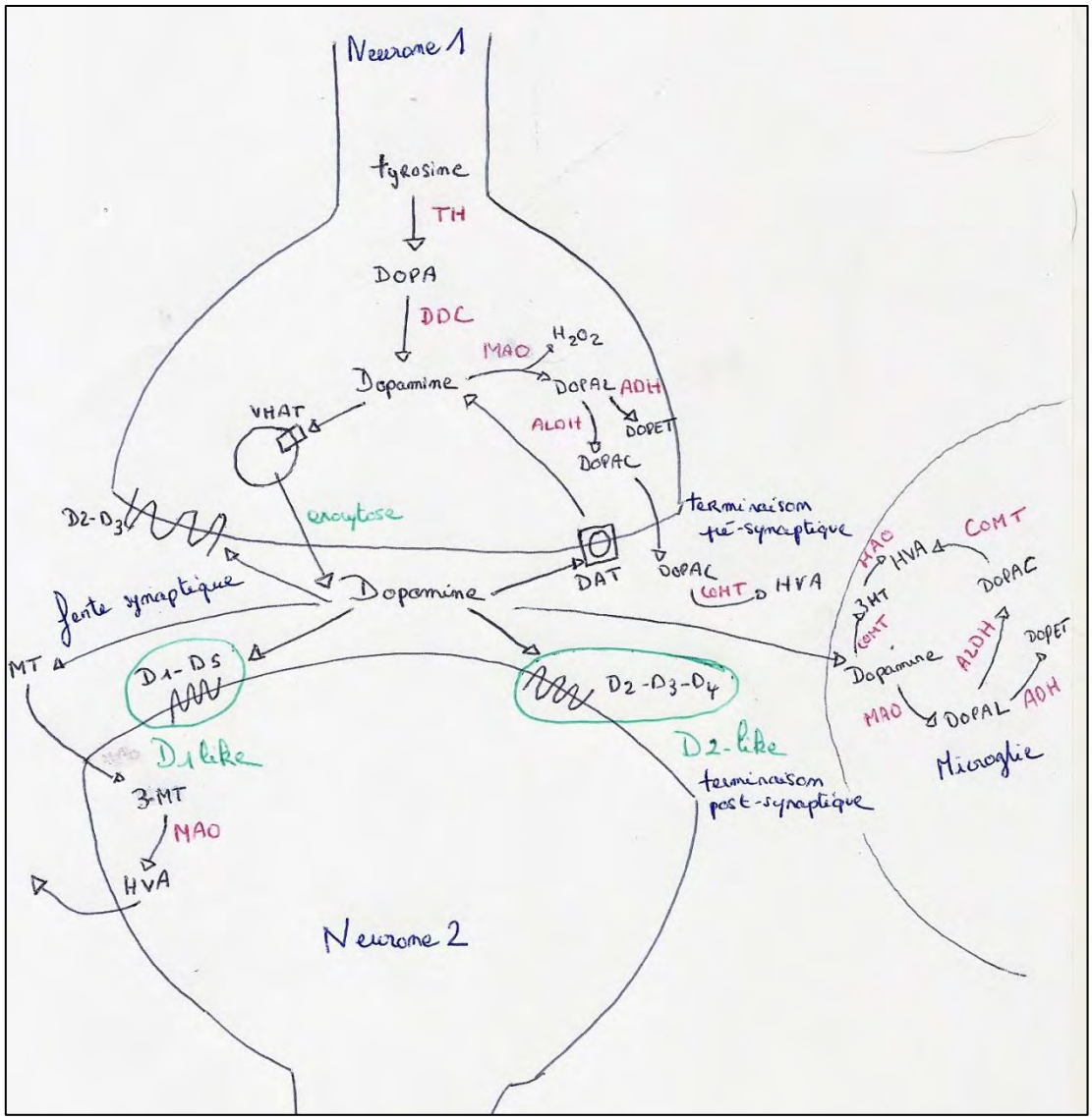


Figure 13: Métabolisme de la dopamine au niveau de la synapse et dans la microglie.

2) Les récepteurs de la dopamine

Actuellement, on dénombre cinq sous-types de récepteurs dopaminergiques issus de 5 gènes différents: D1, D2, D3, D4 et D5, membres de la super famille des récepteurs couplés à la protéine G (RCPG). Ils se répartissent en deux sous classes majeures : récepteurs D1-like (D1 et D5) et D2-like (D2, D3 et D4) similaires en termes de structures et de sensibilité aux médicaments et à la dopamine (cf figure 14) (87,88).

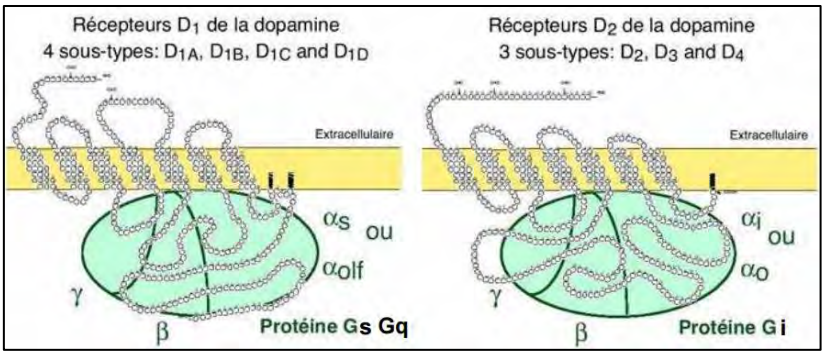


Figure 14: Représentation des deux classes de récepteurs dopaminergiques : D1-like et D2-like (89).

L'activation des récepteurs D1-like post-synaptique couplés à la petite protéine Gs peut conduire à l'excitation neuronale via l'activation de la protéine kinase A (PKA), tandis que l'activation des récepteurs D2-like (couplés à la petite protéine Gi) sur la membrane post-synaptique conduit à l'inhibition du neurone cible (diminution de la libération de neurotransmetteur) par inactivation de la PKA (cf figure 14). Les récepteurs D2 et D3 également situés sur la membane pré-synaptique, entrainent une inactivation de la PKA puis une réduction de l'influx calcique et ainsi une diminution de la libération de dopamine dans la fente synaptique (cf figure 14).

Localisés en pré et post-synaptique, les récepteurs D2 régulent l'humeur, l'émotivité dans le système limbique et le contrôle du mouvement dans les ganglions de la base. Situé seulement sur la membrane du neurone postsynaptique, le récepteur D1 est impliqué dans les fonctions cognitives de la dopamine (contrôle de la mémoire de travail et de l'attention) (cf figure 15).

	« D_1-like »		« D_2-like »		
	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
protéine G	Gs	Gs	Gi	Gi	Gi
localisation centrale	striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	hippocampe, hypothalamus	striatum, substance noire, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	tubercules olfactifs noyau accumbens	amygdale, cortex, hippocampe
expression	+++	+	++++	+++	++
localisation périphérique	artères, rein, tractus digestif	artères, rein, tractus digestif	terminaisons synaptiques, système nerveux entérique, area postrema cellules lactotropes (hypophyse)	rein, area postrema	rein, cœur +++

Figure 15: Caractéristiques et localisation des récepteurs dopaminergiques.

3) Pharmacologie des transmissions dopaminergiques

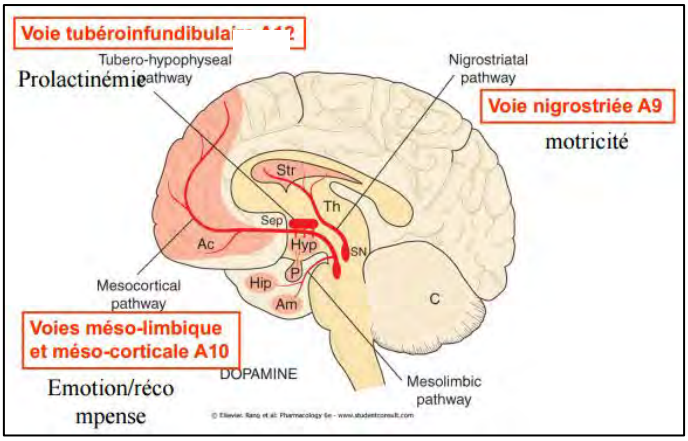


Figure 16: Voies dopaminergiques du système nerveux central

Abréviations: Str : striatum ; Th : thalamus; Hyp: hypothalamus; C: cervelet; SN: substance noire

Les principales voies dopaminergiques du système nerveux central sont représentées par la voie nigro-striée, la voie mésocorticolimbique et la voie tubéro-infundibulaire (cf figure 16).
Le faisceau tubéro-infundibulaire se projette à courte distance depuis l'hypothalamus vers l'éminence médiane La dopamine est capable d'inhiber la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure.
La boucle mésocorticolimbique peut se décomposer en voie mésolimbique et voie mésocorticale. La voie mésolimbique intervient dans les mécanismes de récompense, dans la motivation, le plaisir, le renforcement positif et les addictions. Tandis que la voie mésocorticale participe aux émotions et aux fonctions cognitives (87).
La voie nigrostriée qui projette des axones de la substance noire au striatum, assure le contrôle de la motricité. Dans la MP, la perte neuronale dans la substance noire conduit à une réduction de la concentration de dopamine dans la substance noire et aussi dans le striatum. Ce déficit dopaminergique provoque une anomalie dans les circuits des ganglions de la base (également nommé « noyaux gris centraux ») responsable de la symptomatologie motrice.

D) Etiologies

Alors que nous sommes encore loin de comprendre les mécanismes sous tendant la perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire, les causes exactes de la MP sont inconnues mais les facteurs génétiques et environnementaux semblent jouer un rôle (90,91).

1) Facteurs génétiques

Vingt ans de recherche génétique sur la MP ont permis d'identifier plusieurs formes monogéniques (dues à un seul gène) de la maladie et de nombreux facteurs de risque génétiques augmentant le risque de développer la MP (92). En 1996, la cartographie et l'identification subséquente des premières mutations ont montré que la MP pouvait être héréditaire (92–94). Les chercheurs ont identifié six gènes imputables à des formes

héréditaires et monogéniques. Les mutations du gène SNCA (codant l'α-syn) (PARK1), et LRRK2 (PARK8) sont liées à des formes autosomiques dominantes tandis que les mutations de Parkin (PARK2), PINK (PARK6), DJ-1 (PARK7) et ATP13A2 (PARK9) sont liées à des formes autosomiques récessives (92). Pour information, dans la nomenclature actuelle de la génétique parkinsonienne, les régions chromosomiques spécifiques incriminées ou locus chromosomiques sont appelées PARK pour désigner leur lien putatif à la MP et sont numérotées dans l'ordre chronologique de leur identification (cf figure 17) (92,95).
Le gène SNCA a été le premier gène identifié comme étant à l'origine d'une forme familiale autosomique dominante. Les patients possédant des mutations de ce gène présentent un début précoce de la MP (inférieur ou égal à 50 ans) avec une réponse à la dopathérapie bonne (92,95). Néanmoins, la maladie évolue rapidement et elle associe souvent démence et déclin cognitif (95), et parfois des caractéristiques atypiques telles qu'une hypoventilation centrale et une myoclonie (92,93).
En outre, il existe un large éventail de gènes supplémentaires (cf figure 17) qui sont liés principalement à des formes atypiques de parkinsonisme, notamment ATP13A2 (ATPase 13A2), FBX07 (Protéine F-box7), PLA2G6 (phospholipase A2 groupe VI), SYNJ1 (synaptojanine 1) (cf figure 17) (75,96).

Symbol	Gene locus	Gene	Inheritance	Disorder
PARK1	4q21-22	SNCA	AD	EOPD
PARK2	6q25.2–q27	Parkin	AR	EOPD
PARK3	2p13	Unknown	AD	Classical PD
PARK4	4q21–q23	SNCA	AD	EOPD
PARK5	4p13	UCHL1	AD	Classical PD
PARK6	1p35–p36	PINK1	AR	EOPD
PARK7	1p36	DJ-1	AR	EOPD
PARK8	12q12	LRRK2	AD	Classical PD
PARK9	1p36	ATP13A2	AR	Kufor-Rakeb syndrome; atypical PD with dementia, spasticity, and supranuclear gaze palsy
PARK10	1p32	Unknown	Risk factor	Classical PD
PARK11	2q36-37	Unknown; not GIGYF2	AD	Late-onset PD
PARK12	Xq21–q25	Unknown	Risk factor	Classical PD
PARK13	2p12	HTRA2	AD or risk factor	Classical PD
PARK14	22q13.1	PLA2G6	AR	Early-onset dystonia-parkinsonism
PARK15	22q12–q13	FBXO7	AR	Early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome
PARK16	1q32	Unknown	Risk factor	Classical PD
PARK17	16q11.2	VPS35	AD	Classical PD
PARK18	3q27.1	EIF4G1	AD	Classical PD
PARK19	1p31.3	*DNAJC6*	AR	Juvenille onset, atypical PD
PARK20	21q22.11	*SYNJ1*	AR	Juvenille onset, atypical PD
PARK21	3q22.1	*DNAJC13*	AD	Late-onset PD

Figure 17: Gènes et locus PARK associés aux formes familiales de la maladie de Parkinson (93).

(AD : forme autosomique dominante ; AR : forme autosomique récessive ; PD : maladie de Parkinson ; EOPD : maladie de Parkinson à début précoce)

2) Facteurs environnementaux

Depuis la description en 1979 d'un syndrome parkinsonien chez des toxicomanes suite à l'injection involontaire du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine, le MPTP, substance dérivée de la méperidine ayant des effets similaires à ceux de l'héroïne et de la morphine,

l'implication des facteurs environnementaux a été largement étudié (97,98). Le métabolite du MPTP, le MPP+ (1-méthyl-4-phenylpyridinium) est neurotoxique sélectif des neurones dopaminergiques de la substance noire par inhibition du complexe I de la chaine respiratoire mitochondriale (91).
En outre, la vie rurale a été identifiée par plusieurs publications comme étant un facteur qui augmenterait le risque relatif de développer la MP. En effet, elle est généralement associée à l'agriculture industrielle, soulevant la question de l'utilisation de pesticides et d'herbicides. Le paraquat et la roténone, utilisés respectivement comme herbicide et insecticide sont aussi en cause, ainsi que les insecticides organochlorés tels que le lindane et le DDT, et le carbamate (91).
L'exposition à certains métaux lourds comme le plomb, le mercure ou le cadmium, aux solvants organiques et au manganèse favorise également la MP (90,91).

E) Diagnostic

Le diagnostic de la MP repose avant tout sur la clinique : l'anamnèse et un examen clinique ciblé sur les signes moteurs.

1) Anamnèse

Elle permet de préciser l'unilatéralité (au début) et l'asymétrie des symptômes moteurs et l'évolution (qui est lente). Le clinicien doit écarter toute éventualité d'un syndrome extrapyramidal iatrogène représentant environ 20% des cas de parkinsonisme. L'anamnèse examine également la génétique (ancêtres présentant la MP), l'enfance/adolescence vécue par le patient afin d'identifier des facteurs favorisants.

2) Examen clinique

Son objectif est double : authentifier l'existence d'un syndrome extrapyramidal et savoir le différencier d'une autre cause de syndrome parkinsonien. L'examen clinique recherche dans un premier temps les diverses caractéristiques de la triade parkinsonienne notamment un tremblement de repos sensibilisé par le « stress », une hypertonie accentuée par la manœuvre de Froment, et l'akinésie/bradykinésie. La recherche de signes d'alerte permet d'envisager le diagnostic différentiel entre la MP et syndrome parkinsonien atypique.

Figure 18: Allure générale d'un patient parkinsonien.

i) Triade parkinsonienne

a) Akinésie

L'akinésie se caractérise par un retard à l'initiation des mouvements associé à des anomalies de l'exécution : bradykinésie (diminution de la vitesse) et hypokinésie (diminution de l'amplitude), résultant d'une atteinte de la voie nigro-striée contrôlant la motricité. Elle atteint toute la gamme des actes moteurs. En effet elle se traduit par une aminie, une hypersalivation (ralentissement de la déglutition), une voie monotone, au niveau des membres supérieurs par une micrographie, la perte du ballant du bras lors de la marche, une réduction de la dextérité fine, une difficulté à la réalisation de gestes répétitifs et fins et une hypertonie. Au niveau des membres inférieurs, on observe des troubles de la marche (99)(100).

b) Hypertonie

L'hypertonie consiste en une augmentation du tonus musculaire. Qualifiée de rigidité plastique, en tuyau de plomb ou cédant par à-coup, elle se manifeste principalement par une raideur et une diminution du balancement du bras affecté par la MP. L'hypertonie peut être mise en évidence par la réalisation de la roue dentée ou par le signe de Froment (augmentation de la rigidité d'un coté lors de l'exécution d'un mouvement controlatéral) (99)(101).

c) Tremblements

Les tremblements ont lieu au repos et disparaissent lors de l'exécution d'un mouvement volontaire, le distinguant des autres formes de tremblements. Son amplitude augmente aux émotions et au calcul mental. Initialement unilatéral au début de la maladie, ou très asymétrique, les tremblements concernent majoritairement les membres supérieurs et la mâchoire mais épargnant le chef (contrairement au tremblement essentiel). De plus, ils sont fins, lents et réguliers (99)(102).

d) Instabilité posturale

La posture est affectée tardivement, après de nombreuses années d'évolution, caractérisée par une attitude générale en flexion, la tête penchée en avant, les coudes et genoux semi-fléchis,

multipliant le risque de chutes. Les patients parkinsoniens peuvent également se pencher en arrière avec une tendance à la rétropulsion. Il s'agit d'un trouble de l'équilibre et de la coordination (99)(103).

ii) Symptômes non moteurs

Les signes moteurs cardinaux de la MP sont très souvent associés à des symptômes dits non moteurs. Certains symptômes, tels que les troubles olfactifs, la constipation et la dépression peuvent apparaitre à un stade précoce avant même la survenue de la triade parkinsonienne. Ils contribuent à une incapacité, à un retentissement conséquent de la qualité de vie et une réduction de l'espérance de vie.

a) Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont nombreux et multifactoriels impactant considérablement la qualité de vie des patients. Peuvent survenir des insomnies, des troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), une somnolence diurne excessive et des attaques de sommeil.
Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) (ou REM-sleep behavioral disorder RBD), qualifié par Scenk et Mahowald en 1986, est une parasomnie caractérisée par la reprise anormale du tonus musculaire au cours du sommeil paradoxal qui se manifeste sous forme de comportements anormaux involontaires et souvent violents. Des vocalisations et des mouvements anormaux sont fréquemment signalés par les partenaires. Survenant approximativement chez un tiers des personnes atteintes de la MP, ces troubles sont présents dans la phase pré-motrice de la maladie (104,105).
La somnolence diurne excessive affecte jusqu'à 50% des patients et peut être également un marqueur préclinique de la MP. Souvent multifactorielle, elle peut être due à des micro-réveils nocturnes fréquents dus à l'akinésie, au syndrome d'apnée du sommeil, à une nycturie, à un dysfonctionnement des systèmes veille-sommeil, à l'impact du TCSP ou de même aux troubles neuropsychiques associés ou encore aux traitements médicamenteux (agonistes dopaminergiques, anxiolytiques et antidépresseurs) (105).

b) Manifestations neuropsychiatriques

Les troubles neuropsychiatriques vont de l'état d'apathie, d'anxiété à la dépression franche en passant par des hallucinations. Pour les patients ainsi que leur entourage, ces troubles sont souvent plus problématiques et pénibles que les aspects moteurs de la MP. Il est bien connu que dans la MP, les lésions neurologiques s'étendent au-delà du mésencéphale, et implique également une perte discrète de neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, en plus de la dégénérescence dopaminergique (105).

La dépression associe humeur triste, trouble de l'appétit et du sommeil. Elle est caractérisée par un sentiment de culpabilité, de manque d'estime de soi, de tristesse et de remords. Non traitée, son impact s'étend au-delà des symptômes de l'humeur : incapacité fonctionnelle accrue, détérioration physique et cognitive plus rapide, augmentation de la mortalité et baisse de la qualité de vie et détresse accrue du personnel soignant et de la famille (105,106).

Les hallucinations concernent un tiers des patients atteints de la MP et surviennent habituellement de manière intermittente et chronique, après plusieurs années d'évolution de la maladie. Elles sont souvent visuelles et plus rarement auditives ou tactiles. Servant souvent de valeur diagnostique, les hallucinations sont favorisées par des facteurs liés à la maladie (présence de troubles cognitifs, somnolence diurne, dysautonomie et troubles visuels perceptifs) et traitements médicamenteux (105).

c) Troubles neuro-végétatifs

Très hétérogènes d'un patient à l'autre, ils peuvent apparaitre à tous les stades de la maladie et s'aggravent avec l'évolution. Les signes neurovégétatifs se manifestent sous forme de troubles cardiovasculaires (hypotension orthostatique, asthénie, vertiges et malaises), troubles urino-sphinctériens notamment des mictions impérieuses, des manifestations gastro-intestinales telle que la constipation, et des troubles sexuels ou respiratoires (105,107).

Les manifestations gastro-intestinales sont les signes non moteurs de la MP les plus couramment rencontrés impliquant l'ensemble du tube digestif.

Hypersialorrhée

Elle se définit comme une accumulation excessive de salive dans la cavité buccale, dont la fréquence varie de 10 à 84% probablement en raison de l'absence de définition standard et de critères de diagnostic (108). Le trouble de déglutition peut être symptomatique chez environ 50% des patients parkinsoniens (109). Elle s'observe principalement dans les stades tardifs et au cours des phénomènes « off » (état non parkinsonien sans symptômes moteurs) (109). L'hypersialorrhée ne résulte pas d'une hypersécrétion salivaire (la production de salive est même diminuée (110)), mais d'une diminution de la fréquence de déglutition (111,112). Elle est associée à une dysphagie et à une inefficacité de la déglutition. Les patients présentent une mauvaise hygiène buccale, des difficultés à parler et à manger, un terrain propice au développement de bactéries et un risque accru de pneumonie par inhalation (109).

Dysphagie

La dysphagie se caractérise par une difficulté à avaler en raison d'une altération de la fonction du centre médullaire ou d'une atteinte locale (109). Elle peut résulter de dysfonctionnements de la coordination musculaire dans au moins une des trois phases de la déglutition: orale, pharyngée et œsophagienne (109,113). La dysphagie est liée à un risque accru de mortalité en provoquant et/ou en exacerbant d'autres complications liées à la MP comme la pneumonie par inhalation, la malnutrition, la perte de poids et la déshydratation. De plus, les données provenant de diverses études suggèrent qu'environ 50% des parkinsoniens présenteront des troubles de la déglutition, qui comme pour l'hypersialorrhée, surviennent principalement au cours des derniers stades de la maladie (109).

Gastroparésie

La gastroparésie, courante au cours de l'évolution de la MP, est observée chez environ 90% des patients (109) et peut être présente à la fois dans les stades précoces et avancés (114).
Les symptômes décrits sont des nausées/vomissements, une satiété précoce et une plénitude épigastrique post-prandiale avec sensation de digestion prolongée habituellement déclenchés ou aggravés par la prise alimentaire, susceptible de mener à une perte de poids, une malnutrition et une déshydratation, critiques chez les personnes âgées. Elle s'accompagne quelques fois de douleurs abdominales et de ballonnements (115).
L'absorption intestinale de la lévodopa et d'autres médicaments est ralentie par une rétention gastrique prolongée, réduisant ainsi l'efficacité du traitement et donc une aggravation des fluctuations motrices (109). En outre, la MP a été associée à une prévalence élevée d'ulcères et d'infections à Helicobacter pylori.

Perte de poids/malnutrition

La MP est associée à une altération du poids. La perte de poids involontaire est fréquente et elle est corrélée à la détérioration de la qualité de vie (114).
La malnutrition résulte d'une réduction de l'apport alimentaire du fait d'une perte d'appétit, d'une satiété précoce, d'une dysphagie et d'une constipation. Elle est associée à une augmentation de la gravité et de la durée de la maladie, à des signes neuropsychiatriques notamment la dépression, l'anxiété et la fatigue.

Constipation

La constipation est généralement définie par l'émission de moins de trois selles par semaine et une difficulté d'exonération. Dans certains cas, elle peut conduire au mégacolon (109).
Il s'agit de la manifestation gastro-intestinale la plus fréquente de la MP (114), rapportée chez environ 59% des patients selon les critères de définition internationaux de Rome III (116) et peut survenir avant même que les symptômes moteurs apparaissent (109). Elle est potentiellement un biomarqueur clinique de la phase prodromique de la MP (114).
Elle est due à des causes indirectes (insuffisance d'apport hydrique, sédentarité, alimentation pauvre en fibres…) et à un ralentissement du transit intestinal.

Les éléments en faveur du diagnostic d'une MP sont la présence de tremblements de repos caractéristique, une asymétrie de la symptomatologie, une absence de facteurs iatrogéniques explicatifs et la normalité du reste de l'examen clinique. L'asymétrie est une caractéristique importante dans la mesure où les principaux autres troubles parkinsoniens dégénératifs comme l'AMS (atrophie multi-systématisée) sont généralement symétriques. Le diagnostic est confirmé par une nette amélioration de la symptomatologie lors de la mise en route du traitement dopaminergique.

3) Diagnostics différentiels

Parmi les diagnostics différentiels, seules la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multi-systématisée sont classées parmi les « synucléinopathies » tout comme la MP idiopathique. La DCL se caractérise par une symptomatologie parkinsonienne, la survenue précoce d'hallucinations visuelles non iatrogènes, puis d'un syndrome confusionnel progressif évoluant vers un déclin cognitif (117). L'atrophie multi-systématisée est une affection neurodégénérative rare, débutant à l'âge adulte vers 60 ans. Elle associe (118) :

- un syndrome parkinsonien asymétrique peu sensible à la lévodopa ou un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice)
- une dysautonomie telle qu'une hypotension orthostatique ou des troubles sphinctériens
- un critère (au minimum) d'un syndrome pyramidal.

L'atrophie multisystématisée et la DCL sont des syndromes parkinsoniens dégénératifs qui se différencient de la MP par leur faible ou absence de réponse au traitement dopaminergique et par l'existence de signes neurologiques d'alerte.

F) Prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson

La prise en charge multidisciplinaire est primordiale. Le traitement médicamenteux est essentiellement basé sur la stimulation dopaminergique. Il vise à compenser le déficit dopaminergique soit en apportant le précurseur de la dopamine, la lévodopa exogène, soit en mimant l'action de la dopamine sur des récepteurs dopaminergiques (agonistes dopaminergiques), ou soit par action enzymatique en inhibant les enzymes du catabolisme de la dopamine. La prise en charge thérapeutique peut aussi corriger les conséquences du déficit dopaminergique en agissant sur d'autres neurotransmetteurs. Dans les formes avancées de la MP, les complications motrices et les dyskinésies rendent le traitement difficile. Des stratégies plus lourdes comme la chirurgie (stimulation à haute fréquence des noyaux sous thalamique par exemple) ou des techniques de stimulation dopaminergique continue (pompe de L-Dopa ou à apomorphine) doivent être envisagés. Parmi les autres mesures thérapeutiques, la kinésithérapie et l'orthophonie pourront être justifiés pour maintenir l'autonomie du patient, pallier aux déficits et corriger une dysarthrie.
La MP fait partie de la liste des affections de longue durée (ALD).

1) Objectifs thérapeutiques

L'objectif majeur de la prise en charge thérapeutique est le contrôle de l'ensemble des symptômes afin d'améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des patients parkinsoniens. Il comprend aussi la prévention des complications, notamment les chutes et de limiter de manière optimale les effets indésirables du traitement (119,120)

2) Recommandations

Le traitement médicamenteux reste symptomatique. Il est initié en fonction de deux paramètres : degré de la gêne fonctionnelle et âge du patient (cf figure 19) (119,120).

Si le patient ne présente aucune gêne fonctionnelle, aucun traitement ne sera débuté afin de retarder la prise médicamenteuse et les conséquences qui en découlent, par exemple les fluctuations motrices et les dyskinésies synonymes de perte d'efficacité.

Lorsqu'une gêne fonctionnelle est perceptible, il faut distinguer si celle-ci est minime ou certaine. Dans le premier cas, on privilégiera un traitement par IMAO (*inhibiteur de monoamine oxydase*), amantadine ou anticholinergique, en fonction de l'âge et des symptômes du patient. Par exemple, les anticholinergiques seront prescrits chez le jeune sujet qui présente des tremblements prédominants en absence de troubles cognitifs.

En présence d'une gêne fonctionnelle certaine, le choix thérapeutique se fera en fonction de l'âge du patient. Chez le sujet jeune (< 70 ans), les agonistes dopaminergiques seront donnés en première intention afin de retarder la prise de L-Dopa et de diminuer le risque de survenue des complications motrices. L'agoniste est instaurée progressivement jusqu'à l'obtention d'un contrôle satisfaisant de la symptomatologie. En cas d'effet indésirable, il sera remplacé par un autre agoniste ou par de la L-Dopa. Par ailleurs, si de nouveau le sujet ne tolère par le deuxième agoniste, celui-ci sera associée à de la L-Dopa en utilisant les doses minimales efficaces.
Chez le patient âgé (> 70 ans), la L-Dopa est le traitement de première ligne ; elle sera introduite à posologie croissante jusqu'à correction fonctionnelle suffisante. Elle permet significativement d'améliorer l'akinésie et la rigidité. Lors de l'évolution de la MP sous lévodopa, des fluctuations motrices apparaissent. Il existe plusieurs options: fractionnement des doses (augmentation du nombre de prises, posologie unitaire réduite et dose totale quotidienne identique), utilisation de formes à libération prolongée ou prescription d'un ICOMT (*inhibiteur de catéchol-O-méthyl-transférase*), d'un IMAO ou d'un agoniste dopaminergique en traitement adjuvant (119,120).
Au cours de l'évolution, la posologie devra être ajustée en fonction des horaires de fluctuations, d'où l'intérêt d'une évaluation clinique régulière et la tenu d'un agenda des symptômes. Le risque d'automédication devra aussi être surveillé.

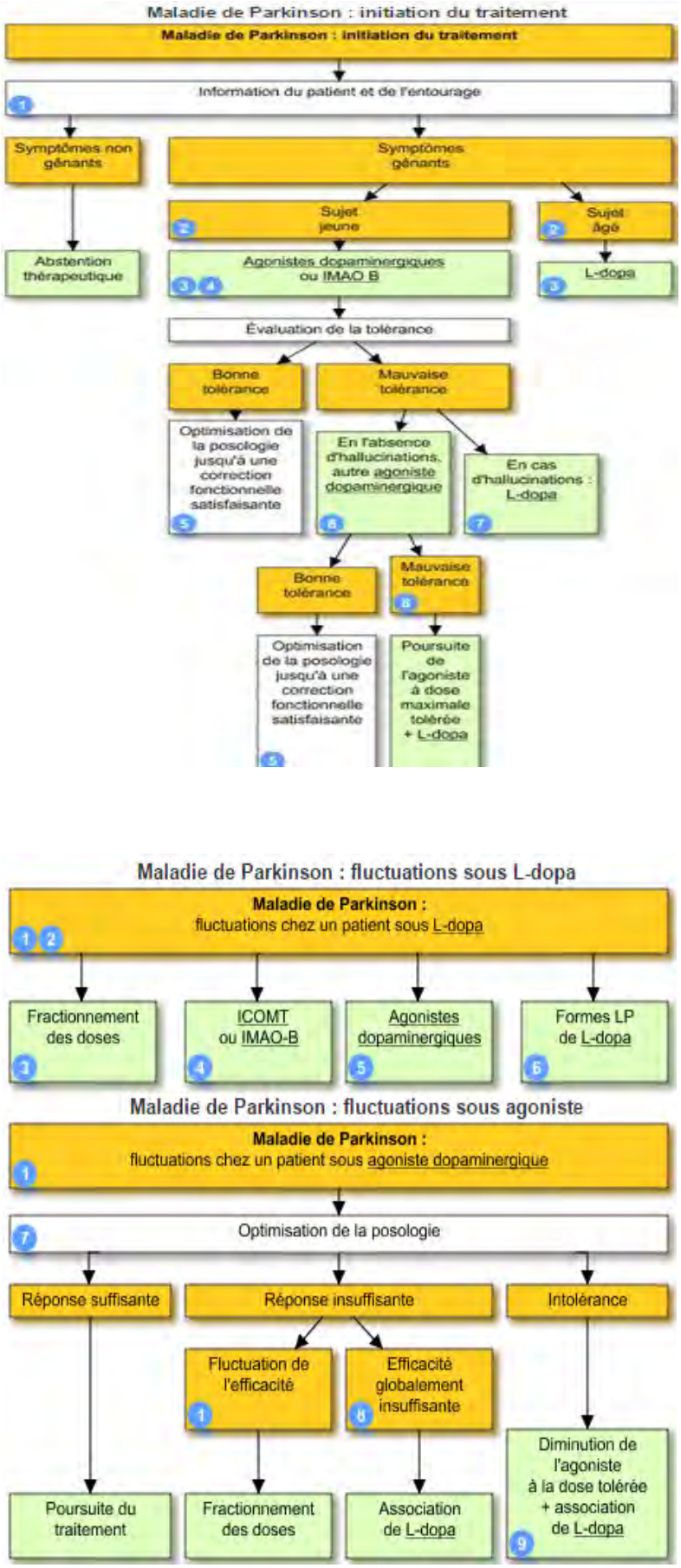


Figure 19 : Algorithme de prise en charge de la maladie de Parkinson selon Vidal (120)

3) Médicaments

Le traitement de la MP vise à compenser le déficit en dopamine par plusieurs mécanismes : soit en apportant la L-DOPA exogène, soit en mimant l'action de la dopamine endogène par des agonistes dopaminergiques (qui agissent directement sur les récepteurs post-synaptiques) ou en empêchant le catabolisme de la dopamine par MAO et COMT (cf figure 20). Le traitement peut aussi réduire l'hyperactivité cholinergique.

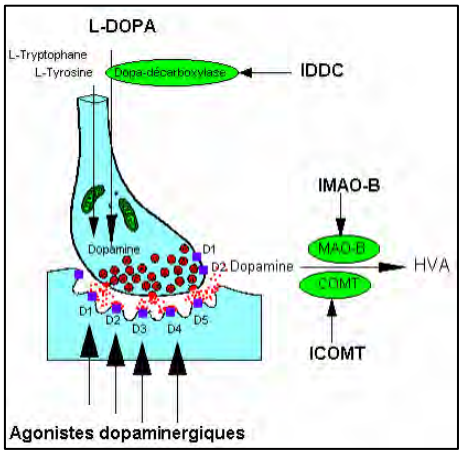


Figure 20: Sites d'action des principaux médicaments antiparkinsoniens (121).

i) Substitution dopaminergique

a) Lévodopa

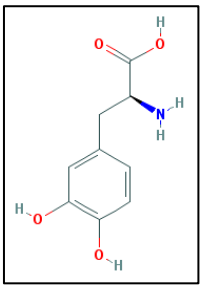


Figure 21: Structure chimique de la lévodopa (L-Dopa) (122).

L'introduction de la lévodopa ou L-DOPA dans les années 1960 a révolutionné le traitement de la MP puisque le traitement médicamenteux était avant limité aux anticholinergiques présentant une faible efficacité et une forte incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux et neuropsychiatriques, Malgré l'émergence de nouveaux médicaments dopaminergiques, la lévodopa demeure le traitement de référence (122,123).

Dans la MP, la neurotransmission dopaminergique striatale peut être restaurer par une supplémentation exogène de L-Dopa ou dihydroxyphenylalanine. Il s'agit d'une prodrogue de la dopamine. A l'inverse de la dopamine, elle traverse la barrière hémato-encéphalique. La L-DOPA agit principalement sur l'akinésie et la rigidité et dans une moindre mesure sur les tremblements. Mais on observe un épuisement de l'effet en 2 à 10 ans due à une raréfaction des neurones dopaminergiques.

La lévodopa présente un profil pharmacocinétique médiocre avec une demi-vie plasmatique courte, de l'ordre de 1,5 à 3 heures (en présence d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase) et une biodisponibilité de 15%. En effet, de nombreux facteurs limitent sa résorption digestive notamment une vitesse élevée de vidange gastrique, une décarboxylation au niveau de la paroi gastrique et un phénomène de compétition lors du passage de la barrière intestinale. Le passage de la BHE s'effectue également par un mécanisme de transport actif d'acides aminés qui est compétitif et saturable. Pour s'assurer que les concentrations adéquates de lévodopa atteignent le SNC, elle est administrée en association avec un inhibiteur de la DOPA décarboxylase périphérique, diminuant ainsi la décarboxylation de la lévodopa dans les tissus périphériques et ainsi augmenter la fraction disponible cérébrale de L-DOPA (122–124).

De plus, les effets indésirables les plus rapportés sont la survenue de troubles digestifs de type nausées/vomissements, particulièrement à l'initiation du traitement, hypotension, hallucinations (visuelles, tactiles et auditives), somnolence. Comme tous les médicaments dopaminergiques, la L-DOPA expose à des troubles du comportement tels que des achats compulsifs, une hypersexualité, une addiction aux jeux, accentués lors de l'association avec plusieurs dopaminergiques ou lors d'une optimisation thérapeutique, liés au plaisir engendré par l'action de la dopamine (120,122–124).

b) Agonistes dopaminergiques

Tous les agonistes dopaminergiques stimulent directement et de manière prolongée les récepteurs D2 post-synaptiques sans exception. Ils agissent sur les signes moteurs mais on observe un épuisement de l'effet thérapeutique avec le temps. Il existe deux sous-classes d'agonistes : les agonistes dérivés de l'ergot de seigle ou « ergopeptines » (les plus anciens) (bromocriptine, pergolide, lisuride, cabergoline) et les non dérivés de l'ergot (ropinirole, pramipexole et apomorphine). En plus d'être prescrit en complément de la L-DOPA chez les patients présentant des réponses motrices fluctuantes et des dyskinésies, les agonistes dopaminergiques sont aussi utilisés avec succès en monothérapie dans le but de retarder le traitement par la lévodopa chez les jeunes patients.

Les dérivés de l'ergot agissent principalement sur les récepteurs dopaminergiques de type D2 (D2, D3 et D4), bien que la pergoline ait une faible activité agoniste D2 et que la bromocriptine ait une activité antagoniste D1. Ils possèdent des propriétés alpha-adrénergiques ou sérotoninergiques responsables d'effets indésirables. Concernant les non dérivés de l'ergot, le ropinirole est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs dopaminergiques D2, et dans une moindre mesure D3 et D4. L'apomorphine est un puissant agoniste des récepteurs de type D1 et D2 principalement utilisé pour les épisodes dyskinétiques « off » survenant lors du traitement par L-DOPA. De plus, il permet d'obtenir une correction rapide de la symptomatologie. A l'inverse de la L-DOPA, les agonistes dopaminergiques ont une demi-vie plasmatique plus longue (de 35 minutes pour l'apomorphine jusqu'à six heures pour le ropinirole) et des complications motrices moins

fréquentes. Les raisons pour lesquelles les agonistes présentent moins de fluctuations motrices ne sont pas entièrement élucidées. Elles pourraient être liées à la demi-vie longue (120,125).

Les effets indésirables sont communs à la L-DOPA. Les effets indésirables, rares mais qui semblent etre spécifiques à l'utilisation des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, sont le vasospasme, des paresthésies, la fibrose pleuropulmonaire ou rétropéritonéale, des œdèmes des membres inférieurs et des valvulopathies. Le traitement par apomorphine peut conduire à la survenue de maux de tête, de nausées, d'étourdements, d'une instabilité posturale, de troubles psychiatriques et de nodules cutanés (spécificité de la voie sous-cutanée). Les agonistes non dérivés de l'ergot sont les agonistes à privilégier car ils produisent moins d'effets indésirables et ne nécessitent pas de surveillance échocardiographique régulière (120,124–126). Cependant, ils présentent une demi-vie plus courte et imposent un schéma d'administration contraignant (plusieurs fois par jour) qui peuvent induire une mauvaise observance (120,124–126).

ii) Diminution du turn-over de la dopamine

a) ICOMT

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) sont des inhibiteurs compétitifs sélectifs de la COMT. Ils inhibent le métabolisme périphérique de la L-DOPA.
L'entacapone et le tolcapone sont les seuls représentants de cette classe thérapeutique. L'entacapone agit essentiellement au niveau périphérique en inhibant la dégradation de la L-DOPA en 3-O-méthyldopa. Par son mécanisme d'action, l'entacapone augmente la biodisponibilité de la L-DOPA ainsi que sa demi-vie plasmatique. Le tolcapone agit à la périphérie et dans une moindre mesure au niveau central. Les ICOMT sont utilisés comme adjuvant au traitement par la lévodopa/inhibiteur d'ADCC chez les patients présentant des fluctuations motrices qui ne peuvent pas être stabilisés avec simplement cette association.

Les effets indésirables sont liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique. Un syndrome diarrhéique et la coloration orangée des urines peuvent être observés. Une hépatotoxicité, certes rare, a été rapporté sous tolcapone nécessitant une surveillance particulière (le mécanisme n'est pas connu à ce jour) (120,124).

b) IMAO

Au début des années 70 en Europe, a été commercialisé le premier inhibiteur irréversible et sélectif de la MAO-B (*mono-amine oxydase B*) : la sélégiline. A l'inverse des ICOMT, les IMAO-B diminuent le catabolisme de la dopamine à la fois au niveau périphérique et central. Ils sont indiqués dans le traitement de la MP en monothérapie au stade précoce afin de retarder de quelques mois le traitement par L-DOPA chez les patients récemment diagnostiqués, ou en association dans le traitement des complications motrices tardives de la dopathérapie.
La sélégiline et la rasagiline présentent une demi-vie plasmatique longue. Cependant, en raison d'un premier passage hépatique, la forme sublinguale de la sélégiline permet

d'améliorer sa biodisponibilité. Les métabolites hépatiques sont apparentés aux amphétamines (L-amphétamine et L-méthamphétamine) susceptibles d'entrainer une insomnie si prise du médicament après 17h.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux observés pour les agonistes dopaminergiques et la L-Dopa. En parallèle, ont été rapporté des troubles du rythme cardiaque comme une bradycardie, un bloc atrio-ventriculaire (BAV), et des troubles supra-ventriculaires (120,124).

iii) Anticholinergiques

Les anticholinergiques (trihexyphénidyle, bipéridène, tropatépine) sont des antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine au niveau central et périphérique. Ils réduisent l'hyperactivité cholinergique et ont une action principale sur les tremblements et la rigidité. Ils sont indiqués, en monothérapie dans les formes trémulantes pures de la MP, en association avec la L-DOPA dans les autres formes et dans le syndrome pseudo-parkinsonien induit par les neuroleptiques. Les anticholinergiques sont de moins en moins prescrits en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable (120,124).

De par leur mécanisme d'action, les effets indésirables fréquents, souvent sévères et dose-dépendants, correspondent à des effets atropiniques tels que sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase, tachycardie, hallucinations avec risque de détournement d'usage et troubles de l'accommodation. Une confusion mentale et des troubles mnésiques surviennent particulièrement chez le sujet âgé, en particulier si une détérioration cognitive coexiste (120,124).

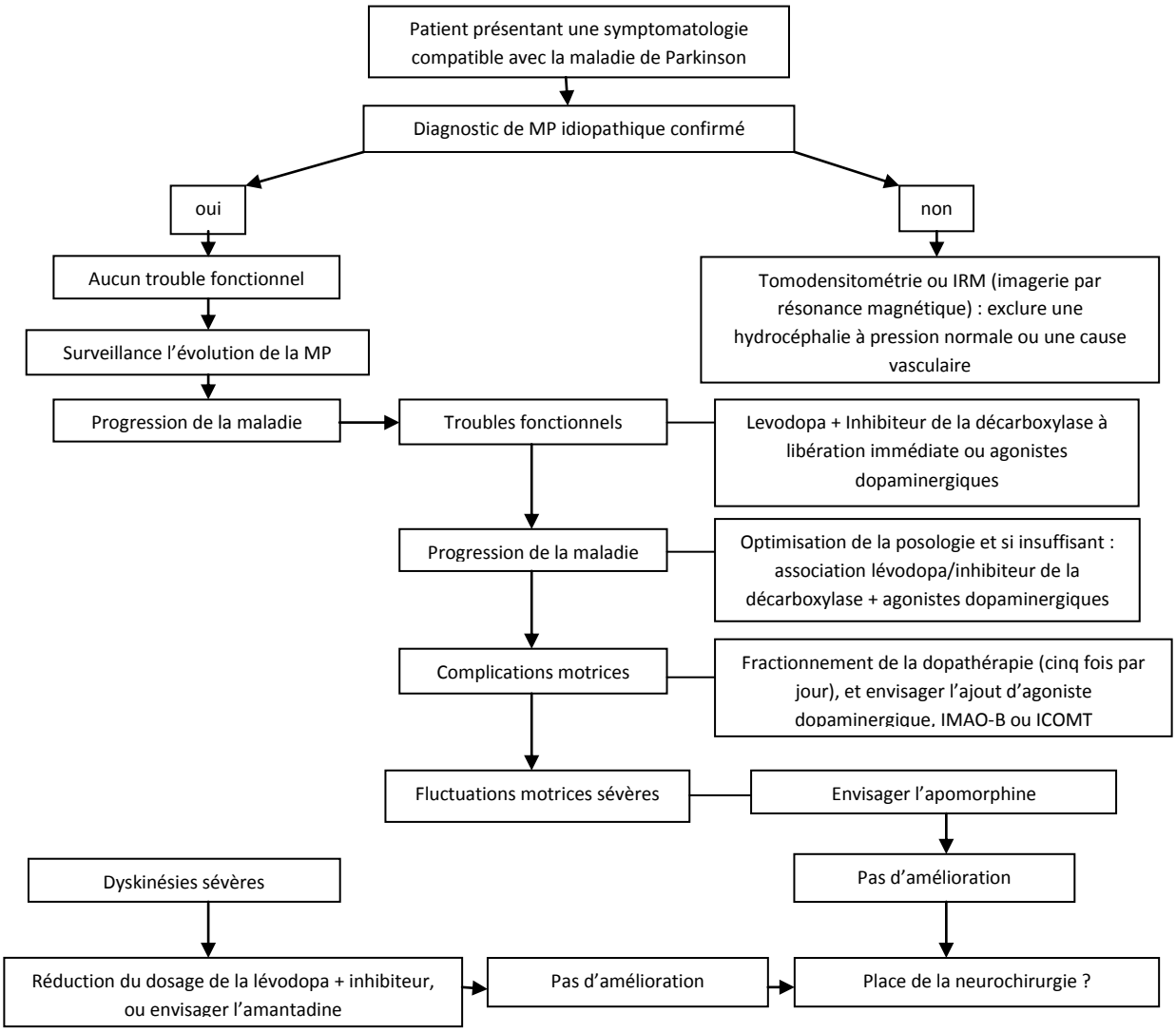
iv) Amantadine

Outre son action antivirale dans le cadre de la grippe de type A, l'amantadine agit préférentiellement sur l'akinésie et l'hypertonie. Cependant, son mécanisme d'action est mal connu. Il semblerait qu'il améliore la libération de la dopamine, inhibe sa recapture sur la membrane présynaptique et induit une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 postsynaptiques. Il peut exercer un certain effet anticholinergique et antiglutamatergique par inhibition des récepteurs NMDA (*N-méthyl-D-aspartate*) (antagonisme non compétitif). Il est indiqué dans le traitement d'appoint des formes débutantes akinéto-hypertoniques dans la MP. Par contre, l'effet voulu s'épuise en quelques mois. L'amantadine a une place limitée dans l'arsenal thérapeutique actuel (120,127).
Du point de vue pharmacocinétique, l'amantadine n'est pas métabolisé et est éliminé par voie rénale. Il présente une demi-vie assez longue, avoisinant 20h, multipliée par deux en cas d'insuffisance rénale sévère.

Les effets indésirables sont dose-dépendants : troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales et anorexie), hypotension orthostatique, œdèmes des membres inférieurs, et des manifestations neuropsychiques notamment des hallucinations, des

confusions. Environ 30% des patients présentent une insomnie sous amantadine (prise à éviter après 17h) (120).

A l'étranger, la prise en charge thérapeutique du patient parkinsonien présentant des signes moteurs est identique. L'Académie américaine de neurologie (AAN) recommande au stade précoce de la MP l'utilisation de la lévodopa ou d'un agoniste dopaminergique. Tout comme la France, l'agoniste est initié chez les patients jeunes, tandis que la lévodopa est initiée chez les patients âgés présentant des signes moteurs sévères. Au stade avancé de la MP, les patients sous dopathérapie développent des fluctuations motrices et des dyskinésies nécessitant une association médicamenteuse (+ agoniste dopaminergique, + IMAO-B, +ICOMT) (128).



Diagnostic et prise en charge de la maladie de Parkinson (128).

4) Evolution sous traitements

Lors de la dopathérapie, on observe trois étapes évolutives successives : la lune de miel, la période des fluctuations et une période de perte d'efficacité de la L-DOPA. Les complications motrices, parfois sévères, à type de fluctuations motrices et de dyskinésies, apparaissent dans près de neuf cas sur dix après la période de « lune de miel », souvent cinq à dix ans après le début du traitement.

i) Lune de miel

Au début du traitement médicamenteux par la lévodopa, la majorité des patients ressent une nette amélioration des symptômes. Néanmoins, ces effets bénéfiques s'estompent au fil du temps : on parle alors de lune de miel, période variant de quelques années de trois à huit ans, lorsque l'efficacité de la dopathérapie est au maximum avec un minimum d'effets indésirables.

ii) Complications motrices physiopathologiques

a) Fluctuations motrices : phénomène on/off

Après cinq années de traitement sous lévodopa, près de 50% des patients développent des complications motrices et après dix ans près de 100% des patients sont affectés. Plusieurs publications ont montré que les fluctuations motrices sont significativement plus fréquentes sous dopathérapie que sous agonistes dopaminergiques en monothérapie, en raison de la demi-vie plasmatique courte de la lévodopa et de la perte progressive des capacités de stockage de la dopamine avec l'évolution de la maladie. Les fluctuations motrices ou fluctuations d'efficacité correspondent à la résurgence de la symptomatologie se manifestant à distance de la prise médicamenteuse (akinésie de fin de dose), ou de manière plus anarchique avec passages brutaux (phénomènes on/off) d'un état non parkinsonien (off) à un état parkinsonien accentué (on), amenant au fractionnement de la posologie (120,129–131).

b) Dyskinésies

La dyskinésie est un mouvement anormal involontaire. Les mécanismes sous-jacents des dyskinésies induites par le traitement dopaminergique ne sont pas clairs, bien que des études récentes indiquent l'importance de la stimulation pulsatile des récepteurs post-synaptiques striataux dans la pathogénèse. Elles ont été signalées pour la première fois par Cotzias (129,130,132).
Les dyskinésies sont cliniquement hétérogènes (132). Elles apparaissent généralement du coté le plus touché par la MP, et préférentiellement les membres inférieurs au départ. On distingue :(132)

- La chorée qui fait référence à des mouvements involontaires, rapides, irréguliers, sans but des extrémités des membres.
- La dystonie qui est la deuxième forme la plus commune et qui se présente sous la forme de contractions musculaires soutenues. Elle peut être associée à la chorée, se

manifestant alors par une torsion de la jambe lors de la marche ou le bras en arrière du dos. Elles sont souvent douloureuses.

- Les formes inhabituelles qui combinent l'acathésie (agitation motrice excessive), une démarche de dépassement rapide et un blépharospasme.

E) Maladie de Parkinson et alpha-synucléine

L'étiologie de la perte des neurones dopaminergiques n'est pas connue. Néanmoins, il a été suggéré que le stress oxydatif, le stress endoplasmique et le dysfonctionnement mitochondrial soient impliqués dans la mort cellulaire neuronale. Dans la MP, la surexpression et les anomalies conformationnelles de l'α-syn (oligomère, protofibrille, fibrille) peuvent induire une toxicité à plusieurs niveaux qui sont susceptibles de conduire à un dysfonctionnement cellulaire.

1) Dysfonctionnement du réticulum endoplasmique (RE)/Appareil de Golgi

Le RE est un organite cytoplasmique exerçant de nombreuses fonctions. C'est un lieu de synthèse et de maturation de protéines membranaires et de protéines destinées à la sécrétion. Il participe au bon repliement des protéines et au métabolisme cellulaire (synthèse lipidique et stockage du calcium intracellulaire). Le repliement des protéines requiert la participation de protéines dites chaperonnes (comme la calnexine, GRP94, GRP78…). Néanmoins, quelques fois des protéines de conformation anormale sont produites dans le RE et constituent une menace pour les cellules. Celles-ci ne sont pas transportées le long de la voie sécrétrice et sont au contraire retenues dans le RE. Elles seront soit prises en charge par les chaperonnes pour acquérir une conformation correcte ou soit transportées dans le cytoplasme pour être dégradées par le protéasome ERAD (*endoplasmic reticulum-associated degradation*). Cependant, il peut arriver que la quantité de protéines anormales soit si élevée que l'équipement en chaperonnes et protéines de dégradation soit saturée provoquant leur accumulation. On parle de « stress du reticulum endoplasmique ». La cellule peut via la réponse UPR (*unfolded protein response*) augmenter les capacités d'élimination des protéines mal conformées ou alors aboutir à l'apoptose de la cellule si le stress est intense (133)

Dans la MP, l'accumulation de protéines α-syn mal repliées entraine un stress endoplasmique (cf figure 22). Dans des conditions de stress, l'α-syn se lie à GRP78 dans le RE entrainant une activation du récepteur transmembranaire ATF6 (*activating transcription factor 6*) dans le RE (qui avec le IRE1 (*inositol-requiring enzyme 1*) et PERK (*RNA-dependent protein kinase-like ER kinase*) constituent un senseur de protéines mal repliées). Cela induit l'expression de gène codant pour un facteur de transcription CHOP (*CCAAT/Enhancer-binding protein homologous protein)* dans le noyau permettant l'activation de la caspase-3 afin d'initier l'apoptose. Ceci contribue à la perte des neurones dopaminergiques (134)

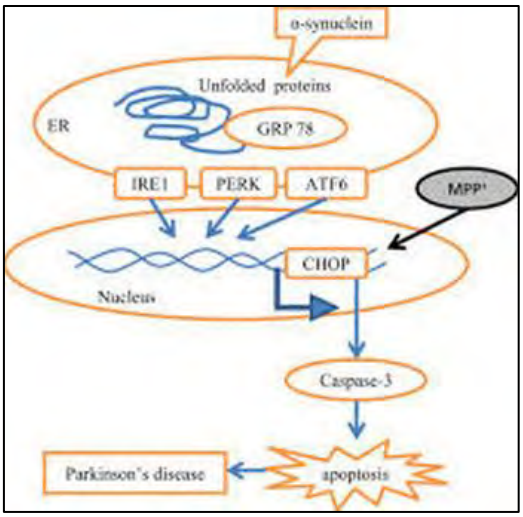


Figure 22: Cascade de signalisation induite par le stress endoplasmique (accumulation d'α-syn mal repliées) aboutissant à l'apoptose cellulaire (134).

L'appareil de Golgi est un organite situé au cœur de la voie sécrétoire. Il assure des modifications post-traductionnelles de protéines.

Dans la MP, il a été rapporté une fragmentation de l'appareil de Golgi dont la cause est inconnue. Cela résulterait d'un déséquilibre du transport ER-Golgi et/ou d'altération du cytosquelette. Les agrégats d'α-syn peuvent inhiber le transport ER-Golgi et le trafic vésiculaire en interagissant avec les molécules Rab. Il s'en suit une accumulation intracellulaire de dopamine capable de générer des espèces réactives de l'oxygène (stress oxydatif) par métabolisme entrainant la mort cellulaire (135,136).

2) Toxicité mitochondriale

Bien que la majorité de l'α-syn soit soluble dans le cytoplasme, il existe une relation étroite entre la protéine et les mitochondries. L'α-syn est reconnue par la translocase de la membrane externe TOM assurant le transport actif à travers cette membrane. Puis, elle est transloquée à la membrane interne via TIM (137,138).
Les mitochondries sont des organites cytoplasmiques dynamiques qui se déplacent, se divisent et fusionnent en continue. L'homéostasie mitochondriale résulte donc d'un équilibre entre biogénèse, mitophagie, fission et fusion mitochondriale.
L'α-syn affecte la dynamique mitochondriale (cf figure 23). La surexpression de la protéine mutée (A53T et A30P) dans la membrane externe induit une fragmentation conduisant à une élimination accrue des mitochondries par mitophagie (139,140). De plus, à l'état oligomerique, l'α-syn se lie au cardiolipide en raison de sa capacité à interagir avec les lipides, altère la bicouche lipidique et induit une perméabilité membranaire. En parallèle, l'α-syn inhibe l'activité du complexe I de la chaine respiratoire au niveau de la membrane interne. La fragmentation mitochondriale et l'inhibition du complexe I abaissent le potentiel membranaire mitochondrial, ce qui conduit à une production accrue d'espèces réactives à l'oxygène, créant un climat propice à l'oligomérisation, à l'agrégation de la protéine α-syn et à la neuroinflammation par activation de la microglie dans la MP (141).

Par ailleurs, les mitochondries sont indispensables au fonctionnement de la synapse (par exemple, le transport vésiculaire de dopamine par le transporteur VMAT au niveau de la terminaison synaptique) par la production d'ATP. Elles sont transportées le long de l'axone du soma (ou corps cellulaire) vers la synapse du neurone, via un transport antérograde impliquant des protéines motrices comme la kinésine. Il a été suggéré que l'α-syn surexprimée peut séquestrer ou réduire le fonctionnement des protéines motrices diminuant ainsi le transport antérograde des mitochondries. Ainsi, la dopamine s'accumule dans le cytosol et n'est pas libérée dans la fente synaptique et n'agit pas sur les récepteurs dopaminergiques (142).

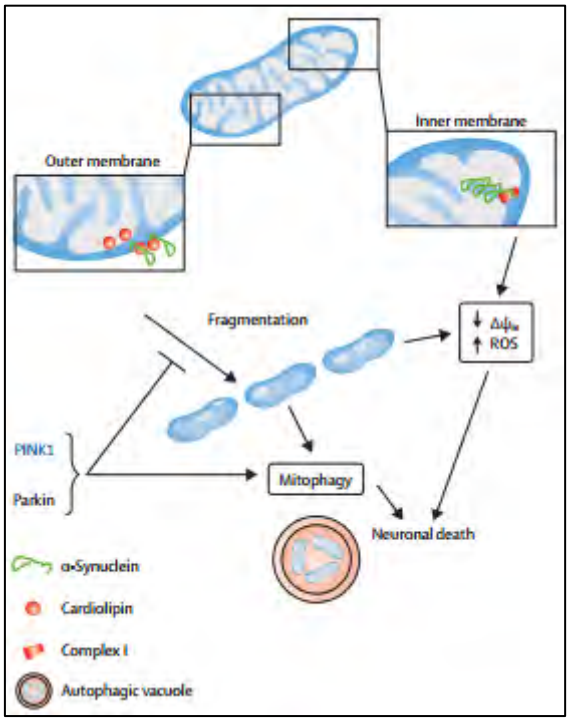


Figure 23: Toxicité mitochondriale de l'alpha-synucléine et interactions protéine/protéine aboutissant à la mort neuronale (143).

3) Toxicité synaptique et perte de l'intégrité membranaire

Bien que le rôle physiologique de l'α-syn au niveau de la synapse soit connu (modulation du trafic vésiculaire et action synergique avec la protéine chaperonne CSP-α facilitant la fusion vésiculaire avec la membrane présynaptique et régulation de la biosynthèse dopaminergique), les chercheurs se sont intéressés de plus près aux effets neurotoxiques observés au cours de la MP. Il a été montré qu'une surexpression de l'α-syn induit une diminution de la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, une redistribution des protéines SNARE et une inhibition du recyclage des vésicules synaptiques (144–146). Par sa capacité à induire des structures poreuses, l'α-syn oligomérique peut attaquer la bicouche lipidique des vésicules synaptiques induisant une fuite de neurotransmetteurs dans le cytosol. Un excès de dopamine dans le cytosol peut entrainer un stress oxydatif par libération d'espèces réactives de l'oxygène lors de la dégradation dopaminergique. Cela contribue à un dysfonctionnement cellulaire et la mort neuronale cérébrale (147,148).

4) Altération de la dégradation protéique

Des auteurs indiquent un autre aspect de la toxicité cellulaire de l'α-syn qui peut être une altération du protéasome (149)(62). Cette notion est intéressante car certaines maladies neurodégénératives sont associées à des dysfonctionnements de la clairance des protéines. Ces altérations peuvent induire un cercle vicieux. Cela pourrait expliquer ou du moins en partie contribuer à la formation d'agrégats de protéines intracellulaires. Il a été démontré que la surexpression d'α-syn sauvage ou mutée dans les lignées cellulaires en culture et dans le cerveau de souris transgéniques inhibe la fonction du protéasome. Le mécanisme d'action est encore méconnu. L'α-syn peut également inhiber la macroautophagie et moduler le CMA *(Chaperone-mediated autophagy)* (150).

5) Neuroinflammation

Une fois libérée dans la fente synaptique, l'α-syn peut être endocytée par les cellules gliales (23,151,152). Principale défense immunitaire active du système nerveux central, la microglie représente approximativement 25% des cellules du SNC. Il s'agit d'un ensemble de cellules ovoïdes possédant de fins prolongements épineux. L'inflammation excessive et la suractivation des cellules immunitaires pourraient contribuer au déclenchement et à la progression de la MP.
En plus de pouvoir être endocytée par des neurones post-synaptiques, l'α-syn est capable d'activer la microglie (cf figure 24) (151,153). En réponse, les cellules gliales sécrètent des facteurs pro-inflammatoires, comme des cytokines, des radicaux libres, des espèces réactives à l'oxygène et l'oxyde nitrique (NO) créant un environnement propice à l'agrégation et à la propagation de la MP (154). Les mutations A30P et E46K semblent provoquer des réponses pro-inflammatoires plus accentuées que l'α-syn sauvage (154–156).

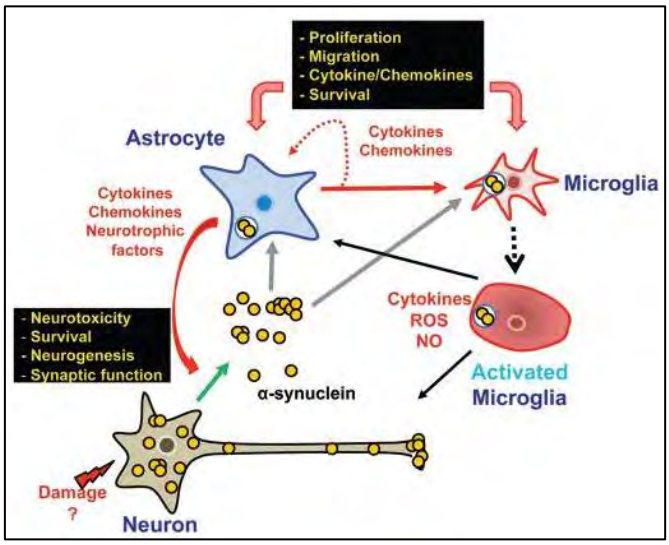


Figure 24: Activation de la microglie et des astrocytes par l'alpha-synucléine.

Pour résumer, la MP est une affection neurodégénérative des neurones dopaminergiques localisés dans la substance noire, cette altération étant responsable de la triade parkinsonienne par l'atteinte des voies de la motricité. Il existe aussi des lésions non dopaminergiques expliquant la survenue de symptômes non moteurs. Au niveau microscopique, on observe des inclusions intraneuronales éosinophiles globulaires (corps de Lewy) ou sous forme de fuseau (neurites de Lewy) constituées principalement de protéines mal repliées insolubles, comme l'α-syn.
La cause de la MP reste méconnue mais sur le plan étiologique, on distingue des facteurs de risque environnementaux et génétiques. Il a été suggéré que le stress oxydatif, le stress endoplasmique et le dysfonctionnement mitochondrial soient impliqués dans la mort cellulaire neuronale. La surexpression et les anomalies conformationnelles de l'α-syn peuvent induire une toxicité à plusieurs niveaux :

- **réticulum plasmique (stress endoplasmique par accumulation de protéines α-syn mal conformées),**
- **appareil de Golgi (fragmentation, perturbation du trafic vésiculaire entre le Golgi et le RE),**
- **mitochondries (fragmentation mitochondriale, perméabilité membranaire, inhibition du complexe I de la chaine respiratoire, diminution du transport antérograde des mitochondries vers la synapse),**
- **toxicité synaptique et perte de l'intégrité membranaire,**
- **système de dégradation protéique (inhibition du protéasome, de la macroautophagie et du CMA (*Chaperonne-mediated autophagy*),**
- **microglie (activation par l'α-syn et sécrétion de facteurs pro-inflammatoires : neuroinflammation).**

La MP se définit cliniquement par l'akinésie/bradykinésie, une rigidité dite plastique et des tremblements de repos. Il existe une symptomatologie non motrice, notamment la survenue de troubles du sommeil, de manifestations neurovégétatives et neuropsychiatriques. Les manifestations gastro-intestinales sont les signes non moteurs les plus fréquemment rencontrés et peuvent apparaitre plusieurs années avant les signes cardinaux de la MP. Lors de l'évolution de la maladie, les lésions progressent et le déficit dopaminergique augmente se traduisant par une majoration du syndrome parkinsonien. Le traitement antiparkinsonien vise à restaurer la transmission dopaminergique. Actuellement, aucun médicament n'a démontré d'efficacité sur la progression de la maladie: il n'existe pas de traitement curatif de la MP.

Cependant, plusieurs publications récentes ont montré que de nombreuses structures dopaminergiques ou non sont lésées, en proportion variable, non seulement dans le SNC mais aussi au niveau périphérique notamment dans les plexus du tube digestif (72,76,157–159).

PARTIE III : Système nerveux entérique (SNE) et microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson

Les premières lésions du système nerveux entérique (SNE) ont été décrites dans les années 80, avec particulièrement la mise en évidence d'inclusions semblables aux corps de Lewy dans le plexus myentérique à un stade très précoce de la maladie, bien avant l'apparition des signes moteurs (158). Ces corps de Lewy entériques ont la même composition que ceux retrouvés dans le système nerveux central notamment la présence d'α-syn insoluble sous forme agrégée. C'est à partir de ces observations que Braak a émis l'hypothèse selon laquelle la pathologie de la MP pourrait commencer au niveau du SNE et atteindre le cerveau via le nerf vague (160–162).

Une étude suédoise a parcouru les registres nationaux à la recherche de patients ayant eu une vagotomie (tronculaire ou suprasélective) suite à un ulcère gastro-duodénal, sur une période de 40 ans. La vagotomie tronculaire est la section chirurgicale des troncs vagaux, sacrifiant l'innervation d'autres structures abdominales tandis que lors d'une vagotomie suprasélective, l'estomac est dénervé mais les branches vagales innervant le pylore (partie terminale de l'estomac), le foie, les voies biliaires, les plexus coeliaques et l'intestin sont conservées. Parmi la population soumise à la vagotomie, seulement 1,07% développait la MP au cours de leur vie contre 1,28% dans la population générale. La différence n'est pas significative. Toutefois, cet écart devient plus grand si on ne tient compte que de la vagotomie tronculaire. Le nombre de personnes atteintes de la MP et qui avaient subi au préalable une vagotomie tronculaire était de 0,78%. Après réajustements statistiques et la prise en compte des nombreuses comorbidités et de facteurs de confusion, l'équipe de chercheurs a établi que la vagotomie tronculaire est associée probablement à une diminution (à peu près de 40%, différence non significative) du risque de survenue de la MP, suggérant ainsi que le nerf vague pourrait être impliqué dans la pathogénèse de la MP (163).

D'autre part, les patients parkinsoniens présentent de nombreuses manifestations gastro-intestinales qui peuvent précéder pour certains le diagnostic de la maladie avant même l'apparition des signes moteurs (109,164). Des chercheurs se sont alors intéressés au microbiote intestinal dont les déséquilibres de cet écosystème ont un lien plus ou moins démontrés avec des pathologies intestinales, extra-intestinales et pourraient contribuer à la physiopathologie des maladies du SNC. Cette dernière partie de ma thèse est consacrée sur le lien qui existe entre le microbiote intestinal et la survenue de la MP.

Le SNE, la description du microbiote intestinal ainsi que ses fonctions physiologiques vont être détaillés avant de mettre en évidence les diverses interactions moléculaires et cellulaires entre les acteurs de l'axe cerveau-intestin-microbiote intestinal. Puis, nous détaillerons les lésions du SNE retrouvées dans la MP, la sécrétion entérique de l'α-syn et enfin discuter du rôle du microbiote intestinal dans la MP.

A) Le système nerveux entérique (SNE)

1) Définition

Le SNE correspond à l'innervation intrinsèque du tractus gastro-intestinal (muscles, épithélium et vaisseaux sanguins). Il contient approximativement 80 à 100 millions de neurones (autant que la moelle épinière) et des cellules gliales entériques (CGE), répartis dans deux plexus intramusculaires : le plexus myentérique (ou Auerbach) et le plexus sous-muqueux (ou de Meissner) (cf figure 25). On dénombre quatre types de neurones (cf tableau 2): les neurones afférents sensitifs intrinsèques (IPAN), les interneurones, les motoneurones excitateurs ou inhibiteurs innervant l'ensemble des cellules du tractus digestif, et aussi les neurones sécrétomoteurs (165,166).

	Fonctions
IPAN	Transduction et codification des informations liées à l'environnement chimique et l'état physique des tissus qu'ils innnervent Mécanosensibles et chimiosensibles
Neurones moteurs excitateurs	Innervation des muscles circulaires et longitudinaux, la muscularis mucosae dans l'ensemble du tube digestif Participation à la motricité
Neurones moteurs inhibiteurs	
Neurones sécrétomoteurs	Régulation de la sécrétion d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale Vasodilatation (innervation des artérioles présentes dans la paroi digestive)
Interneurones	Assurent le lien entre les neurones IPAN et les neurones moteurs

Tableau 2 : Types de neurones retrouvés dans le système nerveux entérique.

On distingue environ une vingtaine de neurotransmetteurs dans le SNE, certains identiques à ceux retrouvés dans le SNC, notamment la sérotonine, l'acétylcholine et la noradrénaline. Les neurones dopaminergiques sont également présents et distribués le long d'un gradient oral-aboral dans le tractus gastro-intestinal (167,168).

La musculature du tube digestif est composée de cellules musculaires lisses (léiomyocytes) formant la tunique musculaire de la paroi, organisées en deux couches : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, responsable de la motilité digestive sous le contrôle donc du SNE et des cellules de Cajal (CIC) (cf figure 25). Les cellules de Cajal sont des cellules ayant une activité de pacemaker se propageant de cellule en cellule par les jonctions communicantes permettant la contraction du tube digestif (péristaltisme) et la progression du chyme dans le tractus digestif.

Présentant des similitudes morphologiques et structurales avec les astrocytes du SNC (les cellules gliales entériques « enveloppent » les neurones dans les ganglions entériques), les cellules gliales entériques, formant la glie entérique (ou encore appelée gliose entérique), renforcent la barrière épithéliale intestinale (BEI) et interviennent dans la régulation de la motricité, outre leur fonction de support du système nerveux (166,167,169,170). Il a été montré que l'absence de cellules gliales entériques entraine une augmentation de la perméabilité paracellulaire, une rupture de la barrière associée à une inflammation. Elles sont situées dans les ganglions, autour des fibres interganglionnaires des plexus myentériques et sous-muqueux, et à proximité de la BEI, où elles entourent les vaisseaux sanguins et les

villosités. Les cellules gliales entériques constituent ainsi un réseau cellulaire dense à tous les étages du tube digestif.

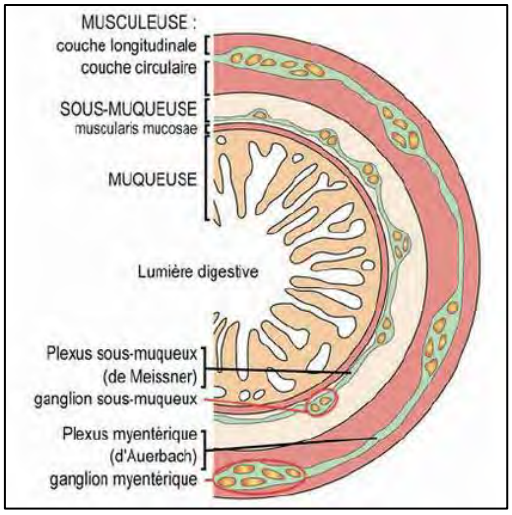


Figure 25: Coupe transversal du tube digestif : le système nerveux entérique est organisé en un réseau neuronal, composé du plexus sous-muqueux et du plexus myentérique (171).

2) Anatomie

i) Plexus myentérique ou d'Auerbach

Il s'agit d'un réseau continu s'étendant de l'œsophage supérieur au sphincter anal inférieur. Le plexus myentérique est situé entre les muscles longitudinaux et les muscles circulaires, contrôlant la motricité intestinale. Plus précisément, il augmente le tonus de la paroi, l'intensité des contractions rythmiques et la vitesse de conduction des ondes d'excitation.

ii) Plexus sous muqueux ou de Meissner

Le plexus de Meissner est présent dans le petit intestin et dans le colon mais absent dans l'œsophage. Localisé entre les muscles circulaires et la muqueuse intestinale, le plexus sous muqueux régule quant à lui les sécrétions.

3) Rôles physiologiques du système nerveux entérique

Le SNE assure le contrôle des sécrétions intestinales, la motilité intestinale, les propriétés de la BEI, la microcirculation du tractus gastro-intestinal et par la-même la régulation des processus immunitaires.
Bien que l'intestin reçoive des projections du système nerveux végétatif, le SNE reste suffisamment autonome pour agir de façon coordonnée et générer une activité contractile de l'intestin. C'est pour cela qu'on nomme le SNE de « deuxième cerveau », terme apparu au début des années 1900.

B) Le microbiote intestinal

1) Définition

Le tractus gastro-intestinal humain abrite une population complexe et dynamique de micro-organismes, le microbiote intestinal. Il se définit par l'ensemble des micro-organismes (archées, bactéries, levures, protistes et virus) non pathogènes pour l'homme (172). Les archées ou archéobactéries sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes constitués d'une seule cellule sans noyau et exempts d'organites ; les enzymes (réplication, transcription d'ADN, traduction protéique) sont apparentées aux eucaryotes et non à celles des bactéries. Les protistes sont des organismes vivants unicellulaires caractérisés par la présence d'un ou plusieurs noyaux ; ils possèdent des caractères de végétaux (présence de chloroplastes) ou d'animaux (ils se nourrissent de proies), par exemple, les trypanosomes (les amibes).
Parmi les différents microbiotes de l'organisme, celui de l'intestin est le plus vaste, avec 10^{14} bactéries, soit 10 fois le nombre de cellules eucaryotes de l'organisme, principalement localisés dans l'intestin grêle (IG) et le colon (173).
Le tube digestif représente l'une des plus grandes interfaces entre hôte, facteurs environnementaux et antigènes. Cette biomasse est un véritable « organe » et exerce de nombreuses fonctions utiles au bien-être et à la santé de l'hôte (173). Il s'agit d'un organe à part entière.

Dès la naissance, le tractus gastro-intestinal du nouveau-né est rapidement colonisé. Le nouveau-né se colonise d'abord avec des bactéries qui ont besoin d'oxygène pour se multiplier : anaérobies facultatives (entérocoques et staphylocoques). Ces bactéries consomment de l'oxygène et permettent l'implantation de bactéries anaérobies strictes (Bacteroides, Clostridium et Bifidobacterium) (174). Elles proviennent des microbiotes maternels et plus ou moins de l'environnement. La diversité microbienne augmente et converge vers un microbiote de type adulte à la fin des trois-cinq premières années de la vie. Des facteurs périnataux influencent l'établissement du microbiote comme le mode d'accouchement, l'alimentation, la prise d'antibiotiques, de prébiotiques et de probiotiques (cf figure 26).
A l'âge adulte, on retrouve principalement des anaérobies strictes et dans une moindre mesure des aérobies anaérobies facultatives. Bien qu'à l'âge adulte la composition de la flore soit relativement stable, le microbiote va subir des modifications lors de la puberté, de la grossesse et de la ménopause chez la femme. De plus, la flore est encore sujette à des changements physiologiques liés à l'âge, les choix alimentaires et la malnutrition, l'état de santé général, le mode de vie et l'usage de médicaments dont les antibiotiques, à l'origine de variabilité (cf figure 26).
C'est à partir de 65 ans que la communauté microbienne se modifie avec une plus grande variabilité interindividuelle et une diminution de la biodiversité, c'est à dire une diminution du rapport Firmicutes/Bacteroidetes et une augmentation des anaérobies facultatives comme E.Coli (cf figure 26). Les modifications de la composition du microbiote entrainent des modifications de ses fonctions (175).

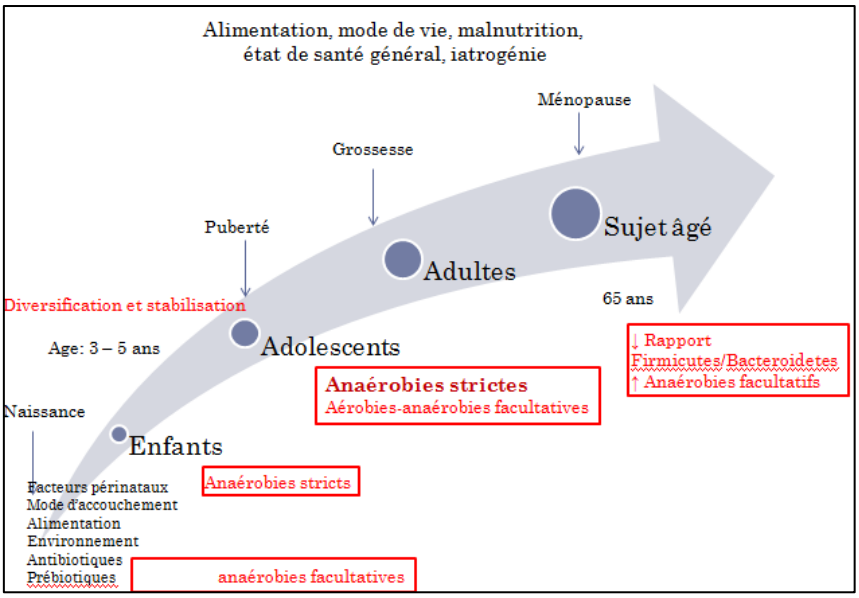


Figure 26: Etablissement du microbiote intestinal.

2) Composants du microbiote intestinal

Les principales bactéries appartiennent à deux phylas majeurs : Firmicutes et Bacteroidetes représentant approximativement ¾ de la flore intestinale (cf figure 27). Les Firmicutes sont plus abondants que les Bacteroidetes et sont composés de bactéries qui appartiennent aux Clostridia cluster XIVa et IV comme Ruminococcus et Faecalibacterium prausnitzii. Les Bacteroidetes sont composés de plusieurs espèces de Bacteroides telles que B. fragilis, B. thetaiotaomicron et B. caccae.

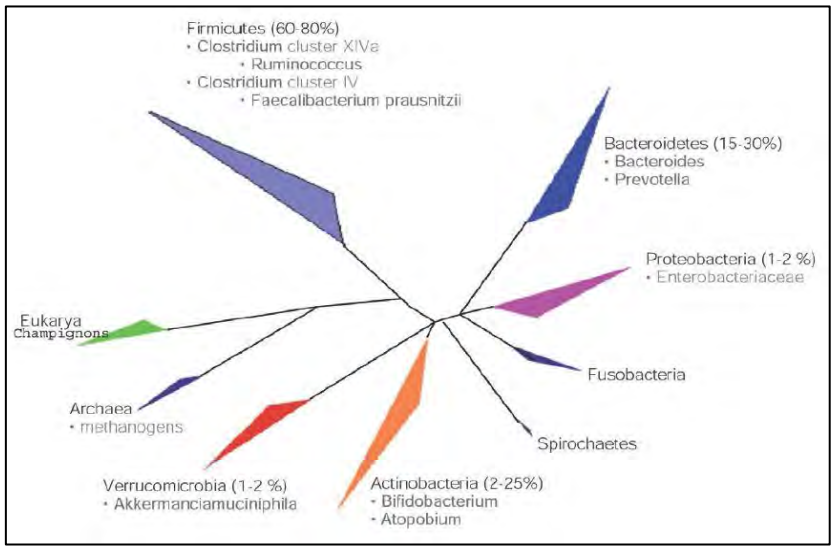


Figure 27: Phylums microbactériens rencontrés dans le microbiote intestinal.

3) Répartition topographique de la flore intestinale

La répartition de la flore intestinale diffère selon les segments du tube digestif, dépendant de la teneur du milieu en oxygène, du pH, des nutriments disponibles, des sécrétions de l'intestin (tolérance à la bile) et de la vitesse du transit (cf figure 28). D'importantes variations du microbiote, qu'elles soient quantitatives ou qualitatives, sont observées le long du tube digestif. En plus du gradient longitudinal ou oral-aboral (de la bouche à l'anus), il existe un gradient radial avec une flore intraluminale différente de la flore présente dans les cryptes et l'appendice.

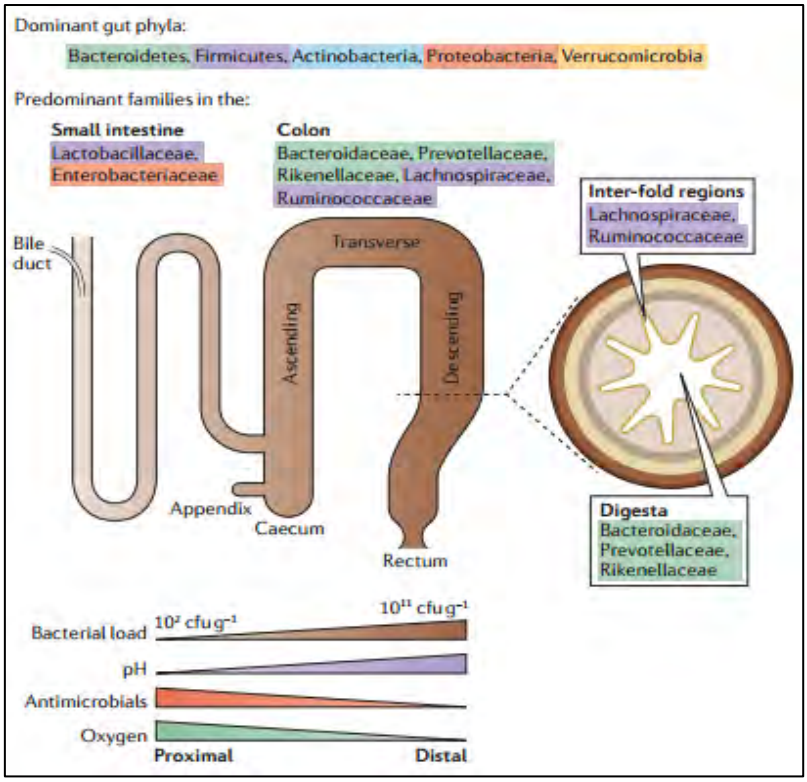


Figure 28: Distribution du microbiote intestinal dans le tractus gastro-intestinal inférieur (176).

i) Estomac

Par son pH très acide, la présence d'enzymes digestives et l'activité motrice intestinale, l'estomac n'est pas un lieu de prédilection pour la croissance de bactéries. Il contient approximativement 100 bactéries par gramme de contenu stomacal (10^1 à 10^3 cfu/ml), exclusivement des micro-organismes acido-tolérants et anaérobies facultatifs comme les streptocoques et les lactobacilles ainsi qu'un microaérophile, Helicobacter pylori (177).

ii) Intestin grêle (IG)

L'IG est plus acide que le colon et contient des niveaux plus élevés d'oxygène et d'antimicrobiens. La communauté microbienne de l'IG est dominée par des anaérobies facultatifs à croissance rapide tels que les streptocoques, lactobacilles et entérobactéries qui tolèrent les effets combinés des acides biliaires et des antimicrobiens ainsi que des anaérobies strictes comme les bifidobactéries, les bactéroides et les clostridies. Les acides biliaires,

sécrétés à l'extrémité proximale de l'IG, sont bactéricides vis-à-vis de certaines espèces bactériennes. Ce n'est qu'à l'extrémité distale, dans l'iléon terminal, que les densités bactériennes atteignent des niveaux de saturation similaires à ceux trouvés dans le gros intestin (176).

iii) Caecum/colon

La flore colique contient environ 10^9 à 10^{11} bactéries/g de contenu (177). Le caecum et le colon possèdent les communautés bactériennes les plus denses et les plus diversifiées. Les micro-organismes présents sont responsables de la dégradation des « polysaccharides résistants » non métabolisés au cours du transit dans l'IG. Des concentrations plus faibles de peptides antimicrobiens (PAM), un ralentissement du transit intestinal et une diminution de sources de carbone facilitent la croissance d'anaérobies stricts capables de métaboliser les polysaccharides, notamment les Bacteroidaceaes et les Clostridiaceae tandis que les bactéries anaérobies facultatives disparaissent presque totalement (176). La population microbienne croît d'un facteur 100 entre le colon proximal et distal, en raison de l'augmentation des bactéries anaérobies strictes (177).

4) Principales fonctions du microbiote intestinal

i) Capacités métaboliques

L'activité métabolique du microbiote intestinal, qui correspond à la capacité des espèces bactériennes à transformer les composés alimentaires en métabolites assimilables par l'hôte, a un rôle prépondérant. En effet, la plupart des métabolites sont absorbés et utilisés par l'organisme ; certains ont des effets bénéfiques pour la santé (acides gras à chaine courte par exemple) tandis que d'autres ont des effets néfastes (sulfure d'hydrogène, méthane, dioxyde de carbone, par exemple).

a) Métabolisme des glucides

Le microbiote intestinal est pourvu de la capacité à fermenter les glucides présents dans les fruits/légumes et les céréales, conduisant à la transformation de polyosides en métabolites fermentaires. Le processus de transformation fait intervenir des bactéries dites fibrolytiques et des bactéries glycolytiques. Le pyruvate généré à partir des glucides est transformé en acides gras à chaine courte : produits finaux de la fermentation (178). Ces molécules sont connues pour avoir un impact significatif sur l'environnement intestinal et le métabolisme de l'hôte et pour présenter de puissantes propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires.
Les trois acides gras à chaine courte (AGCC) les plus abondants, détectés dans les fèces sont l'acétate, le propionate et le butyrate. Le butyrate, principale source d'énergie pour les colonocytes (179), exerce des propriétés immunomodulatrices locales et possède une activité anti-cancéreuse potentielle via sa capacité à induire l'apoptose des cellules cancéreuses (180) par inhibition de l'histone désacétylase (179–181). De-même, le propionate, source d'énergie pour les cellules épithéliales, est transféré au foie où il joue également un rôle dans la néoglucogénèse (181). L'acétate constitue un co-facteur pour la croissance d'autres bactéries.

Par exemple, Faecalibacterium prausnitzii ne poussera pas en culture en l'absence d'acétate. Au sein du corps humain, l'acétate est utilisé dans le métabolisme du cholestérol et la lipogénèse (181). Enfin, les acides gras à chaine courte participent à la stimulation des lymphocytes T régulateurs dans la muqueuse intestinale (178,181).

b) Métabolisme des gaz

La fermentation est à l'origine de la production en grande quantité d'hydrogène, dans le colon. Son excrétion peut se faire soit par voie pulmonaire ou soit par émission de gaz rectaux. Néanmoins, des bactéries du microbiote colique, dites hydrogénotrophes, sont capable de transformer une grande partie de l'hydrogène (178).

c) Métabolisme des protéines

La flore commensale hydrolyse les protéines, principale source d'azote pour le microbiote, par leur activité protéasique, en petits peptides. Ces derniers peuvent être métabolisés par quelques bactéries libérant ainsi des acides aminés qui seront potentiellement utilisés par d'autres espèces bactériennes incapables d'assimiler des peptides (178). Il existe plusieurs voies métaboliques contribuant à la fermentation des acides aminés, en autre, la désamination réductrice (178). La désamination génère entre autre une grande variété de métabolites comme des AGCC (acides gras à chaine courte).
Néanmoins, la fermentation des protéines est associée à la production d'un certain nombre de composés potentiellement délétères pour l'hôte tels que les phénols, les indoles, l'ammoniaque et les sulfures.

d) Production de vitamines

Le microbiote gastro-intestinal contribue également à la synthèse de novo de vitamines essentielles du groupe B (182). Les bactéries lactiques sont des organismes clés dans la production de vitamine B12. Les bifidobactéries sont les principaux producteurs de folate, une vitamine impliquée dans les processus métaboliques comme la synthèse et la réparation de l'ADN. Parmi les autres vitamines synthétisées par l'homme, la flore intestinale est capable de fournir de la vitamine K (183). En outre, le microbiote participe à l'absorption de calcium, de fer et de magnésium.

e) Métabolisme des acides biliaires

Seulement 5% des acides biliaires primaires sécrétés dans la bile atteignent le colon et y sont métabolisés par la flore en acides biliaires secondaires (178), en particulier par Bacteroides intestinalis, Bacteroides fragilis et E.Coli (184).

ii) Angiogénèse intestinale

Quelques études ont fourni des éléments supplémentaires quant au rôle du microbiote intestinal dans le développement de la microvascularisation intestinale. Certaines bactéries comme Bacteroides thetaiotaomicron, ont la capacité d'induire la transcription de l'angiogénine-3, une protéine à activité angiogénique, Les comparaisons entre souris axéniques et conventionnelles ont permis de montrer une densité des réseaux vasculaires des villosités intestinales réduite de moitié chez les souris adultes axéniques (184,185).

iii) Effet de barrière et notion de protection

Actuellement, il existe de nombreuses théories sur le rôle du microbiote intestinal dans l'homéostasie épithéliale.

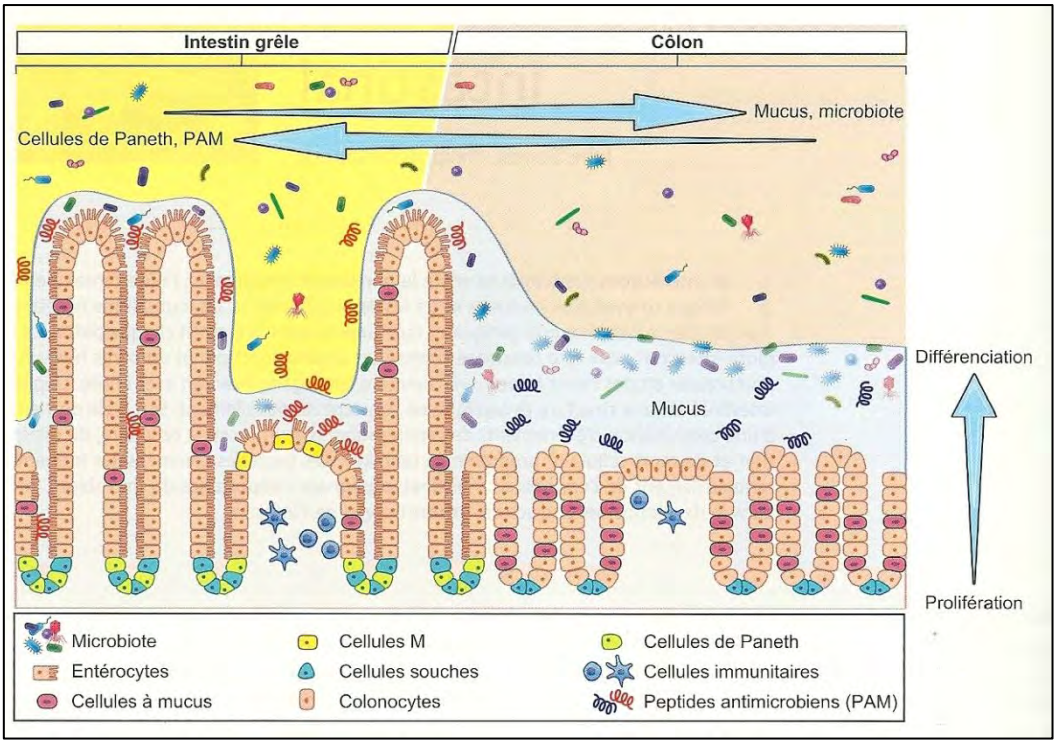


Figure 29: Représentation schématique de l'épithélium intestinal et les différentes cellules qui le composent (175).

Au fond des cryptes intestinales, se trouvent des cellules souches donnant naissance à six types de cellules différenciées aux fonctions spécifiques. Les cellules caliciformes sécrétent le mucus ; les cellules de Paneth sécrètent des peptides antimicrobiens ; les entérocytes sont des cellules intestinales assurant l'absorption des nutriments ; les cellules entéroendocrines produisent des hormones ; les cellules M, surplombant les plaques de Peyer, et Tuft sont spécialisées respectivement dans la capture et le transport d'antigènes vers des cellules immunitaires sous-jacentes, et l'induction d'une réponse immunitaire contre les parasites.

Le tractus intestinal doit tolérer les bactéries intestinales commensales ayant des fonctions bénéfiques et limiter l'invasion de bactéries pathogènes. La muqueuse intestinale a développé plusieurs systèmes qui sont sous la dépendance de la flore intestinale pour établir une barrière contre les pathogènes.

a) Effet « barrière » direct

Le microbiote intestinal participe directement au maintien de cette barrière (effet « barrière » direct). Les bactéries intestinales occupent des niches écologiques et consomment les nutriments. Ainsi, en présence d'une bactérie déjà présente dans le tube digestif, une autre bactérie de la même espèce ne pourra pas s'implanter dans une niche écologique (un habitat qui lui est favorable, riche en éléments nutritifs) sauf si elle présente des avantages supérieurs aux bactéries commensales voisines (175). L'antibiothérapie détruit en partie la flore intestinale et libère des niches écologiques pouvant être disponibles pour une bactérie potentiellement pathogène qui pourra exercer ses effets (bénéfiques ou nocifs). Par ailleurs, les bactéries de la flore intestinale produisent des bactériocines (toxines protéiques) qui détruisent ou inhibent la croissance de bactéries pathogènes. Les acides biliaires métabolisés par le microbiote exercent aussi un rôle de protection contre les bactéries néfastes (175).

b) Effet « barrière » indirect

D'autre part, le microbiote intestinal exerce un effet « barrière » indirect sur la barrière intestinale par la stimulation de la production de mucus, de peptides antimicrobiens et de la sécrétion d'immunoglobulines A (IgA), par le renforcement des jonctions serrées et la réparation de l'épithélium(175) .

Mucus

Le mucus est un gel visqueux enrichi en glycoprotéines sécrété par les cellules caliciformes (186). L'épaisseur de la couche de mucus varie le long du tractus digestif ; elle est maximale dans l'iléon et le colon. Contrairement au mucus de l'intestin grêle, le mucus est organisé en deux couches distinctes dans le colon. La couche interne est une couche de mucus stratifiée ancrée à l'épithélium intestinal exempt de bactéries, limitant le contact entre les micro-organismes et les cellules épithéliales. A l'inverse, la couche externe contient des micro-organismes (176,186).
La flore intestinale et leurs produits, comme le butyrate, modulent les gènes codant pour les mucines et régule ainsi la quantité de mucus sécrétée (183).

L'un des mécanismes permettant d'assurer la protection contre l'invasion bactérienne de la couche interne est la production de molécules antimicrobiennes et d'IgA (186).

Peptides antimicrobiens

Il existe plusieurs familles. On retrouve les défensines, les lectines de type C, les cathélicidines et la lipocaline. Les peptides antimicrobiens (PAM) sont produits par de nombreux types cellulaires de la surface épithéliale : entérocytes, cellules caliciformes et cellules de Paneth. La synthèse de ces peptides est soit constitutive comme les alpha-défensines ou soit inductible via la reconnaissance de motifs associés aux pathogènes PAMP (*pathogen associated molecular pattern*) des micro-organismes (tels que le lipopolysaccharide

LPS, la flagelline, le lipide A, le peptidoglycanne et l'ARN double brin des virus à ARN) par les récepteurs de l'immunité innée les PPR (*pattern recognition receptor*) exprimés à la surface des cellules épithéliales, des cellules présentatrices de l'antigène et d'autres cellules immunitaires (178,187). Cependant la concentration d'antimicrobiens est moindre dans le colon par rapport à l'IG du fait de l'absence de cellules de Paneth, cellules spécialisées dans la synthèse de ces molécules (cf figure 30) (178,188).

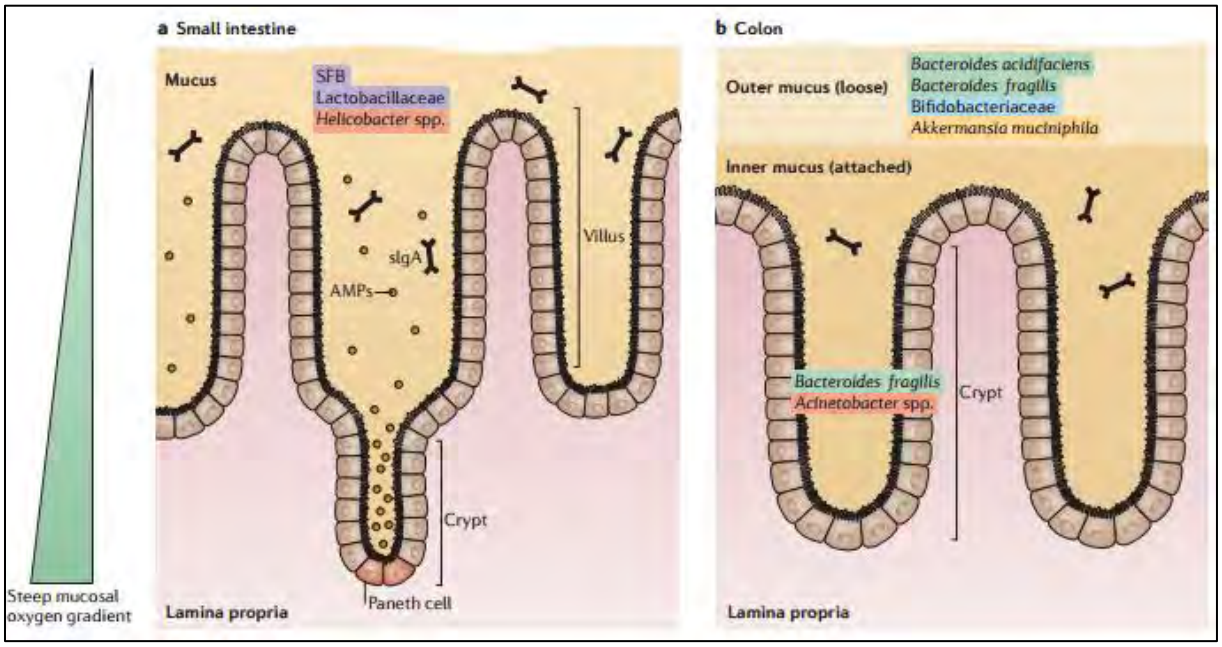


Figure 30 : Mucus et effet de barrière dans l'intestin grêle (à gauche) et le colon (à droite) (176).

Immunoglobulines A

Les IgA sécrétées par les plasmocytes présents dans la lamina propria constituent un autre mécanisme de maintien de la barrière épithéliale. Ils sont spécifiques d'un antigène donné. La production est largement induite par les bactéries de la flore intestinale. Elles limitent le contact des bactéries avec la surface épithéliale intestinale et leur pénétration dans la muqueuse.

Renforcement des jonctions serrées

Les jonctions serrées font aussi parties de l'établissement d'une barrière physique en empêchant la diffusion de micro-organismes tant commensaux que pathogènes et d'antigènes à travers l'épithélium. Le microbiote intestinal influence l'expression génique des protéines formant les jonctions serrées, particulièrement les claudines, et la distribution des jonctions (175).

Réparation de l'épithélium

Par ailleurs, les bactéries commensales stimulent le renouvellement cellulaire et la cicatrisation, notamment Lactobacille rhamnosus GG, souche isolée du tractus intestinal d'un humain en bonne santé en 1963 par Sherwood Gorbach et Barry Goldin (183).

iv) Modulation des réponses immunitaires de l'hôte

Le système immunitaire muqueux doit être tolérant face aux bactéries commensales pour empêcher une réponse immunitaire excessive et préjudiciable, mais en contre partie, il doit être en mesure de contrôler, de détecter et de prévenir la prolifération de bactéries pathogènes. L'activation des PPR (*pattern recognition receptor*) est le point de départ d'une cascade de signalisation intracellulaire menant à l'activation ou à la modulation de la réponse immunitaire, notamment la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines, le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de macrophages ainsi que la sécrétion de molécules antimicrobiennes (178).

Immunité adaptative

Le microbiote intestinal permet le maintien des lymphocytes T CD8 principalement dans l'espace intra-épithélial et des LT CD4 dans la lamina propria via l'émission de signaux. Enfin, la flore intestinale participe au maintien des lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th17 et dans une moindre mesure les LT régulateurs dans l'intestin grêle et le colon (175). Les effets du microbiote sur le développement des lymphocytes B régulateurs divergent en fonction des modèles animaux. De plus, la flore stimule la maturation et la sécrétion des IgA dans l'intestin.

Immunité innée

Concernant l'immunité innée, la flore bactérienne régule le nombre de cellules dendritiques dans l'intestin et le développement des autres partenaires de l'immunité innée : monocytes et macrophages. Les acides gras à courte chaine (AGCC), comme le butyrate, inhibent la production des cytokines pro-inflammatoire alors que l'acétate joue un rôle dans le recrutement des polynucléaires neutrophiles (175).

En retour, le système immunitaire contrôle aussi la composition et la biodiversité de la flore intestinale. Le dialogue entre ces deux entités assure le maintien de l'homéostasie intestinale.

v) Développement et maturation de l'immunité intestinale et de l'intestin

Les études d'animaux GF (*germ-free*) ont permis d'apprécier l'importance de la flore intestinale dans le développement et la maturation du système immunitaire de l'intestin. Un animal axénique GF est un animal né et élevé en conditions stériles ; il est donc dépourvu de microbiote intestinal. A l'inverse, un animal conventionnel est un animal né et élevé en conditions non contrôlées d'un point de vue microbiologique ; ainsi il possède un microbiote intestinal diversifié et complexe. En effet, les souris axéniques présentent un certain nombre d'anomalies morphologiques, fonctionnelles, qualitatives et quantitatives: hypoplasie des

plaques de Peyer (follicules lymphoïdes matures isolés constituant le tissu lymphoïde associé au tube digestif), réduction de lymphocytes T intraépithéliaux (qui expriment le marqueur CD8 contrairement à la majorité des lymphocytes T, possèdent une activité cytotoxique et sont capables de produire des cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN-γ), déficit de certaines populations lymphocytaires T notamment les lymphocytes T CD4, diminution des cellules plasmatiques productrices d'IgA, tout comme les niveaux d'immunoglobulines sécrétées (IgA et IgG) et de cytokines. La rate et les ganglions lymphatiques mésentériques montrent aussi des anomalies de structures ainsi que des atrophies des zones lymphocytaires en l'absence de microbiote intestinal. La colonisation de ces souris axéniques par certaines espèces comme Bacteroides fragilis permet la réversibilité de ces anomalies en quelques semaines (178,189,190).
Concernant le développement intestinal, la lamina propria de la muqueuse intestinale est plus fine et moins densément vascularisée et présente moins de cellules que les souris conventionnelles. De plus, l'absence de microbiote chez les souris axéniques a un fort impact sur la couche de mucus qui permet de maintenir les bactéries loin de l'épithélium (175).

C) Entre intestin et cerveau, une connexion bidirectionnelle permanente

De récentes découvertes ont montré qu'une signalisation bidirectionnelle existe entre le tractus gastro-intestinal et le cerveau, impliquant notamment le microbiote intestinal, le nerf vague et les cellules intestinales (cf figure 31). Les déséquilibres de cet écosystème sont retrouvés dans des pathologies intestinales mais aussi extra-digestives (allergie, obésité, diabète, affections rhumatologiques,…). Des publications suggèrent que les dysbioses peuvent contribuer à la physiopathologie de maladies du SNC, comme l'autisme, les syndromes anxieux et dépressifs et la maladie d'Alzheimer. Nous allons détailler les principaux acteurs de cet axe.

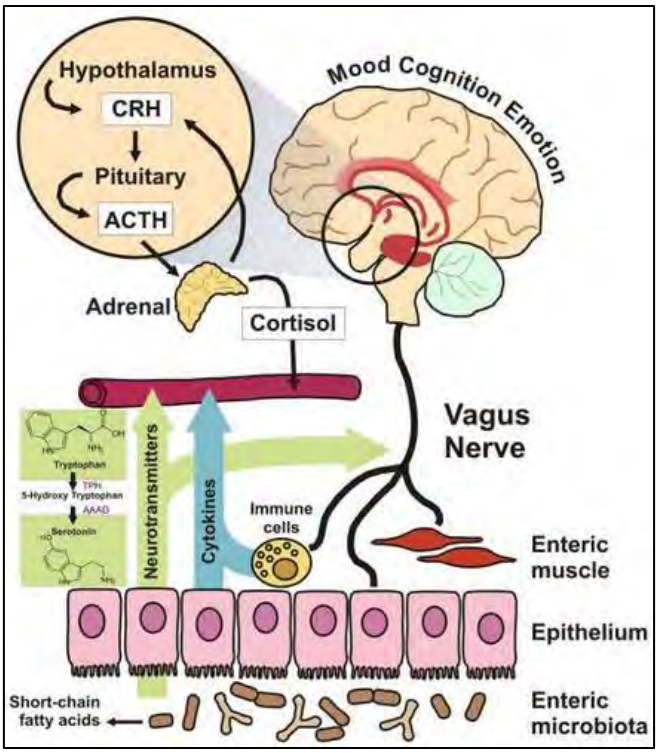


Figure 31: Représentation générale de l'axe cerveau-intestin-microbiote (191).

1) Nerf vague

De nombreux mécanismes interviennent dans l'axe cerveau-intestin. Le chemin le plus direct est le nerf vague, qui provient du noyau moteur dorsal du nerf vague et s'étend à travers l'abdomen jusqu'aux viscères. Egalement appelé nerf pneumogastrique ou nerf cardio-pneumo-entérique, le nerf vague fournit le principal contrôle parasympathique des fonctions intestinales de base, avec une innervation abondante de l'estomac, de l'intestin grêle et de l'appendice jusqu'au colon (192).

Dixième nerf crânien, le nerf vague est un nerf mixte puisqu'il convoie des informations sensorielles, sensitives, motrices et végétatives du système nerveux parasympathique. Bien qu'il transmet des informations de type viscérosensitives, le nerf vague est aussi une voie majeure de la viscéromotricité des appareils cardiovasculaire, trachéo-broncho-pulmonaire et digestif, lié à la sécrétion du neuromédiateur, l'acétylcholine. Par la-même, il régule les sécrétions des glandes, notamment endocriniennes, thyroïdienne, des glandes du système digestif et surrénal. Sur le plan moteur, il assure l'innervation du pharynx, du larynx et certains muscles du voile du palais. De plus, il assure la sensibilité du larynx, du pharynx, de l'épiglotte, du voile et de la base de la langue (192).

Le nerf vague, de par son étendu, présente plusieurs trajets (cf figure 32):

- Céphalique : contenant un rameau méningé et auriculaire responsable respectivement de l'innervation sensitive de la dure-mère et en partie de l'innervation cutanée du conduit auditif externe ainsi que du pavillon de l'oreille.
- Cervicale : comprenant des rameaux du pharynx, des nerfs laryngés pour la sensitivomotricité de la trachée, de l'œsophage, des muscles du larynx ainsi que sa

muqueuse et des rameaux cardiaques cervicaux se projetant dans les ganglions parasympathiques du plexus cardiaque.

- Thoracique et abdominale : le nerf vague innerve l'ensemble du tube digestif. Cependant, la partie postérieure du colon et les organes de la cavité pelvienne sont innervés par les fibres parasympathiques issues de la région sacrée.

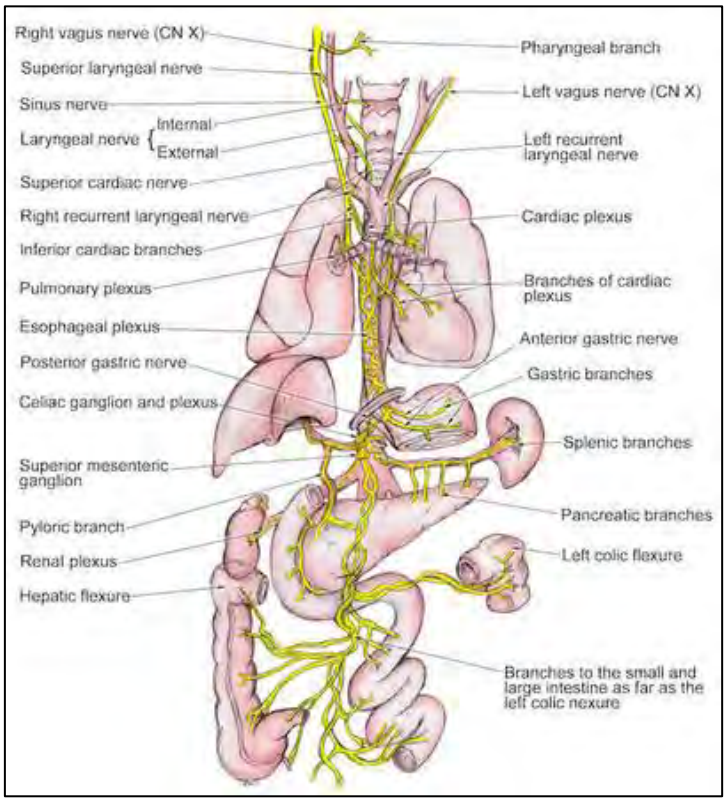


Figure 32: Trajets du nerf vague (192).

Les informations concernant l'environnement luminal, à savoir par exemple l'hyperosmolarité, les produits bactériens ou la distorsion mécanique de la muqueuse, sont transmises au SNC par le nerf vague.

2) Cellules entéro-endocrines

Les cellules entéro-endocrines sont des cellules chimiosensorielles dispersées dans la muqueuse de l'intestin et orientées de sorte qu'elles peuvent détecter le contenu luminal, tel que les nutriments ingérés ou les microbes intestinaux et libérer des molécules de signalisation. Ces molécules peuvent pénétrer dans la circulation pour agir à distance ou localement sur les cellules voisines. Traditionnellement, elles étaient considérées exclusivement comme des cellules productrices d'hormones du tractus gastro-intestinal (193) (194). Les cellules entéro-endocrines jouent un rôle clé notamment dans le contrôle de la sécrétion et de la motilité gastro-intestinales, de la satiété et de la glycémie postprandiale (193).

Récemment, une connexion structurelle et fonctionnelle a été décrite entre les neurones entériques et les cellules entéro-endocrines. Ces cellules présentent des prolongements basaux qui atteignent d'autres cellules et qui contiennent des vésicules riches en neuropeptides, des

mitochondries et des neurofilaments (protéines structurelles typiques des axones). Ces prolongements s'apparentant à un axone se nomment des neuropodes (cf figure 33) (195). Ces neuropodes s'allongent en présence de neurotrophines et leurs extrémités ressemblent à un bouton synaptique. Ces caractéristiques de type neuronales suggèrent que les cellules entéro-endocrines puissent s'engager dans des transmissions synaptiques afférentes et efférentes. Il a été observé aussi une connexion avec la glie entérique (cf figure 33) (195).

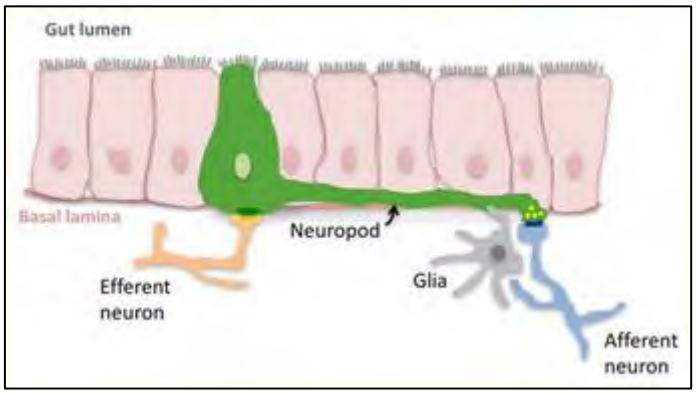


Figure 33: Innervations afférente et efférente des cellules entéro-endocrines et connexion avec la glie (195).

En outre, les molécules constituant la paroi des bactéries du microbiote intestinal (comme le peptidoglycanne et le lipopolysaccharide) et les produits bactériens peuvent stimuler les cellules entéro-endocrines via leurs microvillosités se projetant dans la lumière intestinale pour produire des neuropeptides. Ils seront déversés dans la circulation sanguine et influenceront directement le système nerveux entérique ou agiront localement (cf figure 34) (195).

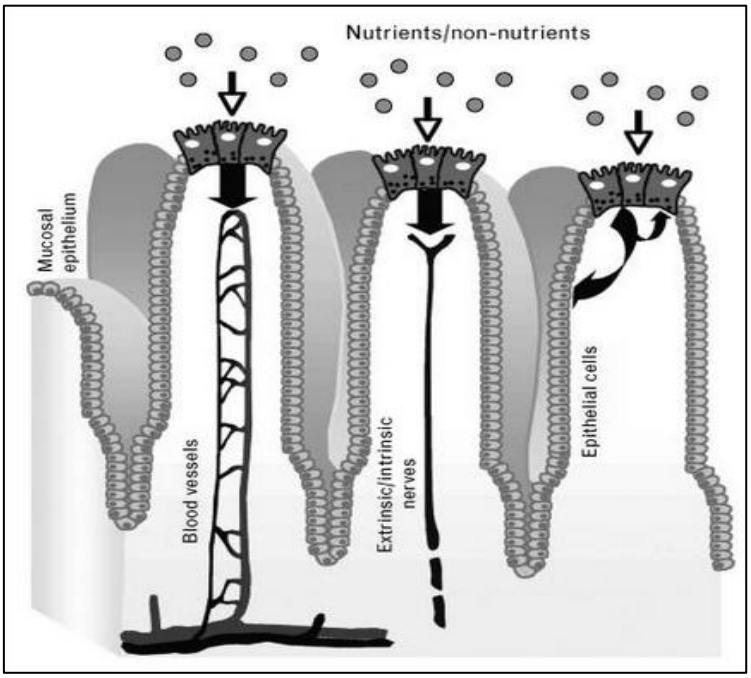


Figure 34 : Voies possibles de modulation de l'axe cerveau-intestin par les cellules entéro-endocrines : circulation sanguine, voies extrinsèques/intrinsèques et action locale (196).

3) Microbiote intestinal

Chez l'homme, les preuves les plus convaincantes d'une interaction microbiote-SNE-SNC sont apparus il y a plus d'une vingtaine d'années dans le domaine des maladies psychiatriques et, dans une moindre mesure, des maladies neurodégénératives (197)(198). Les bactéries intestinales peuvent agir soit par des molécules constituant leurs cellules (éléments de l'enveloppe ou de la capsule, par exemple le peptidoglycanne ou le lipopolysaccharide) ou par leurs métabolites comme les acides gras à courte chaine, des dérivés d'acides aminés et des neurotransmetteurs.
Les produits bactériens peuvent avoir accès au cerveau par la circulation sanguine et pourraient franchir la barrière hémato-encéphalique (cf figure 35). Les bactéries intestinales sont capables de synthétiser de nombreuses molécules neuroactives comme l'acide γ-aminobutyrique, la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline, l'histamine (199,200). Les enzymes bactériennes peuvent produire des métabolites neurotoxiques tels que l'acide D-lactique et l'ammoniaque (200,201). L'acide D-lactique est produit en majorité par les genres Bifidobacterium et Lactobacillus. Une surproduction entraine une acidose systémique pouvant être associée à une ataxie, une confusion, une irritabilité excessive, des troubles de l'élocution et une léthargie car l'acide D-lactique passe la barrière hémato-encéphalique (202).
Les produits bactériens peuvent aussi agir en activant les terminaisons du SNE affirmant la communication neurale directe entre l'intestin et le cerveau via le nerf vague (cf figure 35). En effet, environ 90% des fibres du nerf vague sont afférentes transmettant des informations périphériques au SNC (202). Ainsi les afférences vagales constituent une voie d'action privilégiée du microbiote intestinal sur le cerveau. Plusieurs publications démontrent de nombreux effets du microbiote intestinal ou des probiotiques sur la fonction cérébrale dépendant de l'activation vagale, notamment des effets anxiolytiques et antidépresseurs (202). Le processus par lequel le microbiote agit sur les terminaisons nerveuses entériques n'est encore pas éclairci (202).
D'autre part, les produits bactériens peuvent agir par le système immunitaire en entrainant la libération de cytokines par les cellules immunitaires de la muqueuse intestinale, ou encore via le système endocrinien en déclenchant la sécrétion de neuropeptides à partir des cellules entéro-endocrines disséminées dans l'épithélium intestinal (cf figure 35).

Bien que l'essentiel de la recherche actuelle soit concentrée sur l'impact du microbiote sur la fonction du SNC, des études suggèrent que le cerveau peut aussi modifier la flore intestinale. En effet, le système nerveux autonome peut moduler la motilité digestive, la sécrétion gastro-intestinale ainsi que la perméabilité intestinale, modifiant ainsi l'environnement du microbiote. Le stress peut être responsable d'une augmentation de la perméabilité épithéliale de l'intestin aux bactéries et aux antigènes bactériens susceptibles d'induire une réponse immunitaire dans la muqueuse intestinale qui altère à son tour la composition du microbiote (203). Par ailleurs, le système nerveux sympathique peut altérer de manière quantitative et qualitative la couche de mucus intestinal, ce qui modifie l'environnement dans lequel le biofilm microbien prospère (191,204).

Il existe ainsi une relation bidirectionnelle entre le microbiote gastro-intestinal et les systèmes nerveux au moyen de liaisons neurales, endocrines, immunitaires et humorales (cf figure 35) (198). Ainsi la découverte des communications du microbiote intestinal avec le cerveau via de nombreuses signalisations et de molécules diverses, conduit à penser que les dysbioses peuvent contribuer à la physiopathologie de maladies neurologiques.

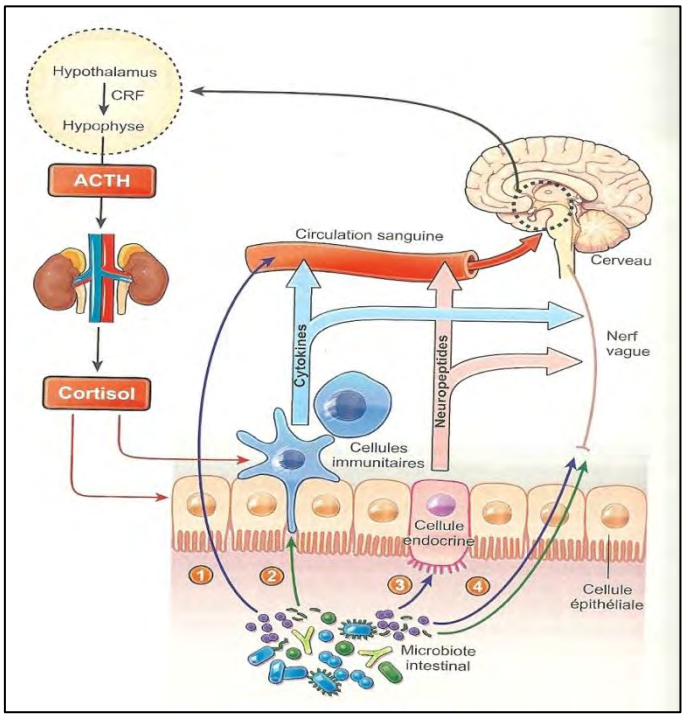


Figure 35: Voies d'action du microbiote intestinal sur le cerveau (175).

Intéressons-nous désormais aux lésions du SNE présentes au cours de la MP.

D) Atteintes du SNE dans la maladie de Parkinson

Diverses études réalisées en clinique et en post-mortem explorant l'expression des corps de Lewy et la neurodégénérescence dans le système nerveux entérique de patients parkinsoniens ont été menées afin de mieux saisir l'étiopathogénie de la MP. En effet, suite à l'observation de ces inclusions au niveau entérique et la survenue de manifestations gastro-intestinales fréquemment rencontrées à un stade très précoce de la maladie avant l'apparition de la symptomatologie motrice, Braak a émis l'hypothèse selon laquelle la pathologie de la MP pourrait commencer au niveau du SNE et atteindre le cerveau via le nerf vague (159,161,162,205).

1) Système nerveux entérique et α-syn

L'expression de l'α-syn dans le SNE est limitée à un sous-ensemble de neurones entériques qui font synapse avec des neurones du nerf vague (206). En 2017, l'étude de Rashmi Chandra a permis aussi de montrer que les cellules entéro-endocrines expriment l'α-syn au niveau de l'intestin grêle et du colon (207).

2) Corps de Lewy

Les premières lésions du SNE ont été décrites autour des années 1980-1990 avec la mise en évidence d'inclusions semblables aux corps et aux neurites de Lewy à plusieurs niveaux du tube digestif. Les données issues des études chez les patients parkinsoniens ont été recueillies soit à l'occasion d'autopsies ou soit à partir d'échantillons de biopsies coliques réalisées en routine. La présence de corps de Lewy dans l'intestin de patients parkinsoniens a été signalée pour la première fois par Qualman et al pendant une enquête d'autopsie au cours de laquelle les corps de Lewy ont été trouvés dans les plexus myentériques du colon et dans l'œsophage (208). Par la suite, il a été démontré leur large distribution dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal à des niveaux d'expression variable (158), avec une localisation principale dans les neurones viscéromoteurs VIP et dans une moindre mesure dans les neurones immunoréactifs à la tyrosine hydroxylase (209).
Plus récemment, une autre étude, exhaustive, sur l'apparition de ces inclusions cytoplasmiques dans le SNE et SNA a été publiée par Arizona Parkinson's Disease Consortium. Cette publication a permis de montrer que les lésions du SNE sont présentes chez la quasi-totalité des patients parkinsoniens (157). Néanmoins, nous n'avons pas de données quant à la présence de ces lésions chez les sujets sains.
En parallèle, en plus des corps de Lewy, des neurites ont également été observés (157,159,210,211).

3) Neurodégénérescence

Bien que les atteintes du SNC soient connues et établies, la MP serait caractérisée par une perte neuronale entérique dopaminergique, en particulier des plexus de Meissner et d'Auerbach. Cependant, ce n'est pas si évident, plusieurs travaux contredisent ce propos. Des expériences complémentaires sur les mêmes prélèvements de l'autopsie de la publication publiée par Arizona Parkinson's Disease Consortium ont montré qu'il n'y avait pas de perte neuronale significative dans les plexus et que la MP n'affectait pas préférentiellement un sous-type de neurones entériques (109).

E) Microbiote intestinal : observations dans la maladie de Parkinson

Le rôle du microbiote intestinal dans le cadre de la MP a fait l'objet de recherches depuis de nombreuses années (212). L'ensemble des résultats expérimentaux fournissent un tout nouveau paradigme de la façon dont les facteurs environnementaux peuvent contribuer à la MP. En plus des tremblements et des symptômes moteurs qui y sont associés, plus de la moitié des patients présentent des anomalies gastro-intestinales qui peuvent précéder l'apparition de symptômes moteurs de plusieurs années, ce qui incite les chercheurs à se pencher sur le rôle des bactéries intestinales.

1) Régulation des troubles moteurs et gastro-intestinaux, et de la neuro-inflammation par le microbiote intestinal

L'étude de Sampson s'intéresse au rôle du microbiote intestinal dans la régulation des troubles moteurs et de la neuro-inflammation à partir d'un modèle murin préclinique de la MP. Parmi les différents résultats de cette étude, j'ai décidé d'en décrire que quelques uns. Il s'agit quasiment de la seule étude pertinente sur l'influence de la flore. Pour cela, ils ont utilisés différentes souris ayant des caractéristiques génétiques et microbiologiques distinctes (213).

ASO – SPF Souris conventionnelle surexprimant l'α-syn	WT – SPF Souris conventionnelle ne surexprimant pas l'α-syn
ASO – GF Souris axénique surexprimant l'alpha-synucléine	WT – GF Souris axénique ne surexprimant pas l'α-syn

ASO (*alpha-synuclein overexpressing*) : souris transgénique surexprimant le gene SNCA codant l'α-syn. Il s'agit d'un modèle murin parkinsonien.
WT (*wild type*): souris ayant un génotype normal (pas de surexpression de l'α-syn).
GF (germ-free) ou souris axénique: souris née et élevée en conditions stériles donc dépourvue de microbiote intestinal.
SPF (specific pathogen free) ou souris conventionnelle : souris née et élevée en conditions non contrôlées d'un point de vue microbiologique, ayant un microbiote complexe et diversifié.

<u>Fonctions motrices</u>
La fonction motrice a été évaluée par quatre tests validés distincts : traversée de la poutre, reflexe des pattes arrières, descente d'une barre et capacité de retrait d'un scotch collé sur le museau.

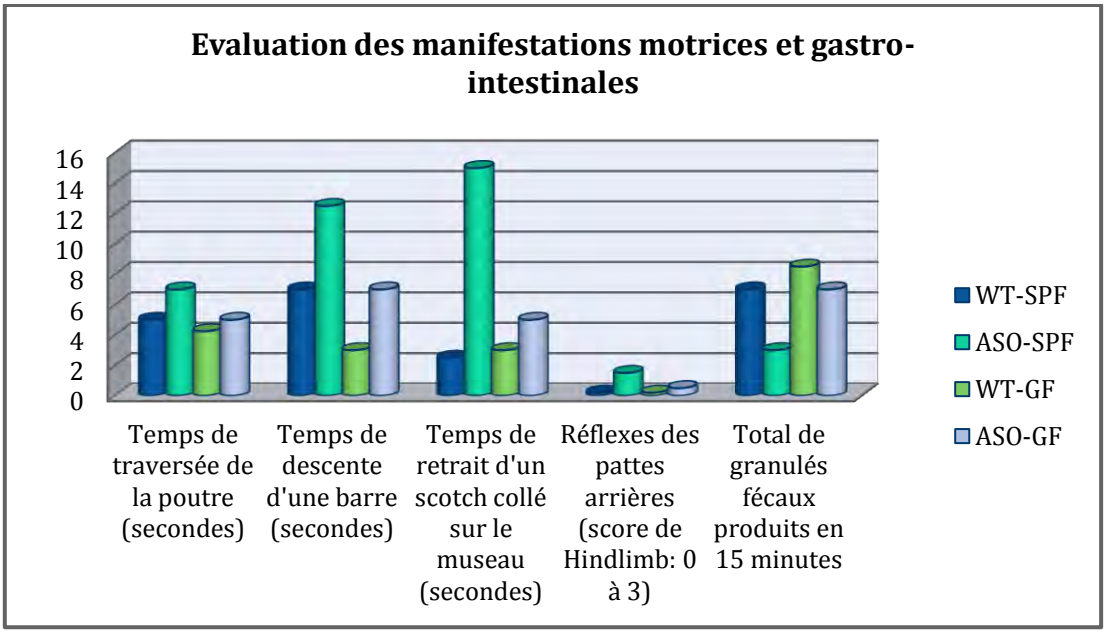


Figure 36: Résultats expérimentaux sur le role du microbiote intestinal dans la régulation des troubles moteurs et gastro-intestinaux (213).

Remarque : Pour le test de reflexes des pattes arrières, on soulève la souris doucement par la queue. Chez la souris saine, les pattes arrières s'écartent vers l'extérieur de manière physiologique, tandis que chez la souris malade les pattes arrières sont serrées. Les souris se voient attribuer un score de 0 à 3 basé sur le degré de fermeté des membres postérieurs (0 : absence de fermeté, les souris déplacent librement leurs membres qui s'étendent vers l'extérieur ; 3 : paralysie complète des membres postérieurs enserrés vers l'intérieur et absence de flexibilité).

Les souris ASO–SPF (souris conventionnelles surexprimant l'α-syn) présentent significativement plus de troubles moteurs que les souris sauvages (WT–SPF et WT-GF) et les souris ASO–GF axéniques surexprimant l'α-syn. La surexpression d'α-syn chez les souris ASO induit un modèle parkinsonien. Les souris conventionnelles transgéniques développent plus de signes moteurs que les souris transgéniques axéniques. Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans la MP.

Manifestations gastro-intestinales

De plus, les souris ASO–SPF présentent des manifestations gastro-intestinales à type de constipation à l'inverse des autres souris et notamment les souris ASO-GF qui surexpriment l'α-syn.

Ainsi, la présence simultanée d'α-syn et du microbiote intestinal dans un modèle murin sont indispensables à la survenue de troubles gastro-intestinaux et d'une symptomatologie motrice.

Neuro-inflammation cérébrale

Sampson a évalué également le niveau d'activation de la microglie chez les différentes souris. Les cellules microgliales participent à la réponse immunitaire du système nerveux central ; elles sont très sensibles aux changements de leur environnement. Elles présentent un noyau ovoïde et de nombreux prolongements longs, fins et ramifiés appelés aussi pseudopodes en

conditions physiologiques (état de quiescence). Lorsqu'elles sont mobilisées dans des conditions pathologiques (lésion neuronale, présence d'agents infectieux invasifs ou d'agrégats de protéines pathogènes), elles subissent des changements morphologiques : corps cellulaire plus dense, forme moins ramifiée ou forme dite amiboïde (cf figure 37). Ces modifications s'accompagnent d'un état d'activation qui entraine la libération de facteurs pro et anti-inflammatoires, qui permet la phagocytose de débris cellulaires… .

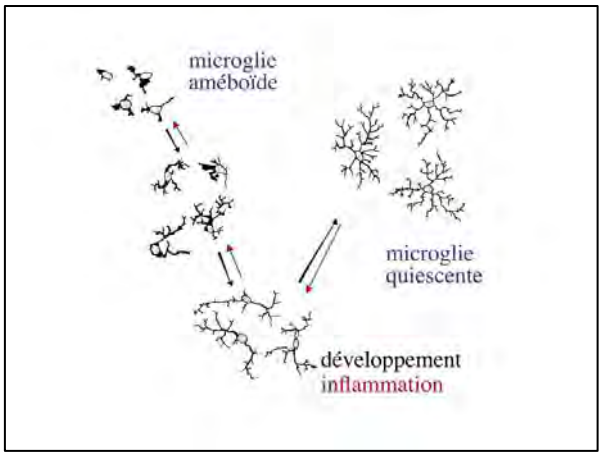


Figure 37: Modifications morphologiques de la microglie en condition pathologique.

Les souris ASO-SPF (souris conventionnelle transgéniques surexprimant l'α-syn) présentent une diminution de la taille et du nombre de ramifications et un corps cellulaire plus volumineux à l'inverse des souris ASO-GF. Les modèles murins WT-SPF ont une microglie avec un nombre de ramifications moindre que les souris WT-GF.
La flore intestinale favoriserait l'activation de la microglie α-syn-dépendante.

2) Dysbiose

La dysbiose est un déséquilibre caractérisé par une modification quantitative et/ou qualitative de la composition du microbiote intestinal (c'est-à-dire la prolifération de bactéries pathogènes et/ou la perte de bactéries bénéfiques) et une réduction de la diversité microbienne. Il a été suggéré que les modifications du microbiote associées à l'inflammation intestinale peuvent contribuer à l'initiation du repliement de l'α-syn. De plus, il y a un nombre croissant de publications confirmant que les altérations du microbiote intestinal précèdent ou se produisent au cours de la MP.

<u>Effet d'une transplantation d'échantillons fécaux humains sur les fonctions motrices chez des modèles murins surexprimant l'α-syn.</u>
Dans l'expérience de R.Sampson, des souris GF (*germ-free*, exempt de microbiote) surexprimant l'α-syn ont été transplantées par gavage oral avec des échantillons fécaux de patients humains atteints ou non de la MP. La fonction motrice a été évaluée par les quatre tests validés cités précédemment (traversée de la poutre, reflexe des pattes arrières, descente d'une barre et capacité à retirer un scotch collé sur le museau) chez les souris humanisées. Les microbiotes intestinaux humains de patients parkinsoniens favorisent une augmentation des troubles moteurs induits par l'α-syn (la traversée de la poutre, le retrait du scotch et la descente d'une barre verticale sont significativement altérés) par rapport aux microbiotes

provenant de donneurs humains en bonne santé (213). Les scores de Hindlimb (reflexe des pattes arrières) ne sont pas différents entre les souris colonisées par le microbiote parkinsonien et les souris hébergeant le microbiote de sujets sains.

Différences entre le microbiote intestinal sain et parkinsonien.

Des chercheurs finlandais ont mis en évidence des différences entre le microbiote intestinal fécal des patients parkinsoniens, et celui des sujets sains en bonne santé (212). Le microbiote intestinal des patients parkinsoniens est relativement abondant en Enterobacteriaceae qui est corrélé positivement à l'instabilité posturale et à des difficultés de la marche chez les patients ayant des tremblements prédominants, et une diminution en Prevotellaceae (212). Les bactéries Prevotellaceae sont impliquées dans la synthèse de la mucine de la couche muqueuse intestinale et la production d'AGCC issus de la fermentation (214). Ainsi leur diminution entraine un défaut de la barrière épithéliale intestinale et la réduction des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires des acides gras, contribuant à une plus grande exposition locale et systémique aux antigènes bactériens et aux endotoxines (215).
Parmi les autres différences, une réduction de Bactéroides fécaux, de Lactobacillaceae, de Faecalibacterium prauznitzii et de Clostridium ont été mentionnées chez les personnes atteintes de Parkinson. Dans une étude américaine, des échantillons fécaux et des biopsies de la muqueuse sigmoïde de sujets atteints de la MP ont montré une plus faible abondance de bactéries ayant des propriétés anti-inflammatoires au profit de Protéobactéries pro-inflammatoires. De-même, les genres Ruminococcus, Blautia et Faecalibacterium, étroitement liés à la production d'acide gras à courte chaine, sont diminués, entrainant ainsi une baisse de la production d'AGCC dans l'intestin, ce qui pourrait favoriser l'inflammation intestinale et augmenter le risque de dépôt d'α-syn dans le tractus gastro-intestinal (216). Par ailleurs, les concentrations d'AGCC dans les selles sont considérablement réduites dans la maladie MP (216).

Cyanobactéries

Les cyanobactéries, présentes en quantités infinitésimales dans le tractus gastro-intestinal, produisent de la β-N-méthylamino-L-alanine (BMAA) qui s'est révélée être augmentée dans le cerveau des patients atteint de la MP, de la maladie d'Alzheimer et de sclérose latérale amyotrophique. Il s'agit d'une excitotoxine qui active le récepteur métabotropique du glutamate 5 provoquant une réduction des taux de glutathion, un antioxydant majeur. Il a été suggéré que les neurones et les cellules gliales ne peuvent pas contrôler efficacement les espèces réactives de l'oxygène et les espèces réactives de l'azote dans le cerveau. La protéine BMAA est également impliquée dans le mauvais repliement et l'agrégation des protéines, en particulier dans les maladies neurodégénératives précédemment citées (217).

3) Lipopolysaccharide (LPS)

Les changements dans la composition du microbiote intestinal peuvent causer des altérations de la fonction de barrière intestinale et de la perméabilité intestinale, affectant non seulement les cellules épithéliales intestinales et le système immunitaire, mais aussi le SNE incluant les neurones et les cellules gliales.

Le LPS est une endotoxine bactérienne pro-inflammatoire, constituant majeur non protéique de la membrane externe des bactéries à Gram – (cf figure 38). Son implication dans la MP est étudiée depuis quelques années mais reste encore à définir.

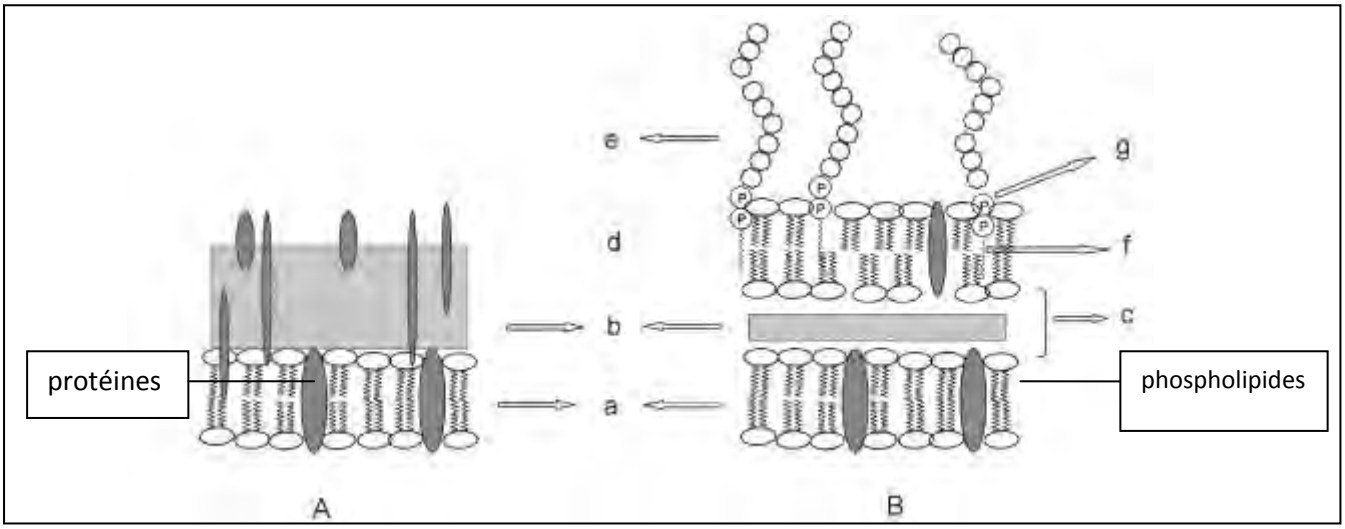


Figure 38: Structure de la membrane des bactéries à Gram + (A) et à Gram – (B).

Abréviations : a : membrane cytoplasmique ; b : peptidoglycanne ; c : espace périplasmique ; d : membrane externe ; e ; antigène O ; f : lipide A ; g : noyau.

Les bactéries à Gram – diffèrent des bactéries à Gram +, notamment par la structure de la membrane bactérienne. Cette enveloppe donne la forme à la cellule mais joue aussi à la fois un rôle de barrière biologique contrôlant ainsi les échanges avec le milieu extérieur, et à fois un point d'ancrage de molécules qui interagissent avec les structures de l'hôte et qui interviennent dans la virulence de la bactérie.
Le lipopolysaccharide est le constituant majeur non-protéique de la membrane externe des bactéries à Gram -. Il se compose de trois parties : le lipide A, le noyau et l'antigène O. Le lipide A est responsable de l'activité toxique (réponse immunitaire non spécifique ayant comme finalité le choc endotoxinique) tandis que la spécificité antigénique est donnée par l'antigène O.

Un certain nombre de rapports indiquent que les patients parkinsoniens ont une perméabilité accrue par rapport aux individus sains, notamment chez les patients nouvellement diagnostiqués, associée à une coloration plus intense d'Escherichia coli dans la muqueuse intestinale et à une exposition au LPS (218).
Les travaux de Keshavarzian ont montré une augmentation significative de l'expression du LPS chez les patients parkinsoniens par rapport aux témoins sains, grâce au séquençage à haut débit à partir d'échantillons fécaux (219).
Les travaux de l'équipe de Liya Qin ont permis de montrer que l'administration intra-péritonéale de LPS conduit à une augmentation rapide de TNF-α sérique puis dans le cerveau, une perte sélective retardée et progressive des neurones dopaminergiques dans la substance noire et une activation de la microglie du cerveau pour produire des facteurs pro-inflammatoires (cf figure 39) (220,221).

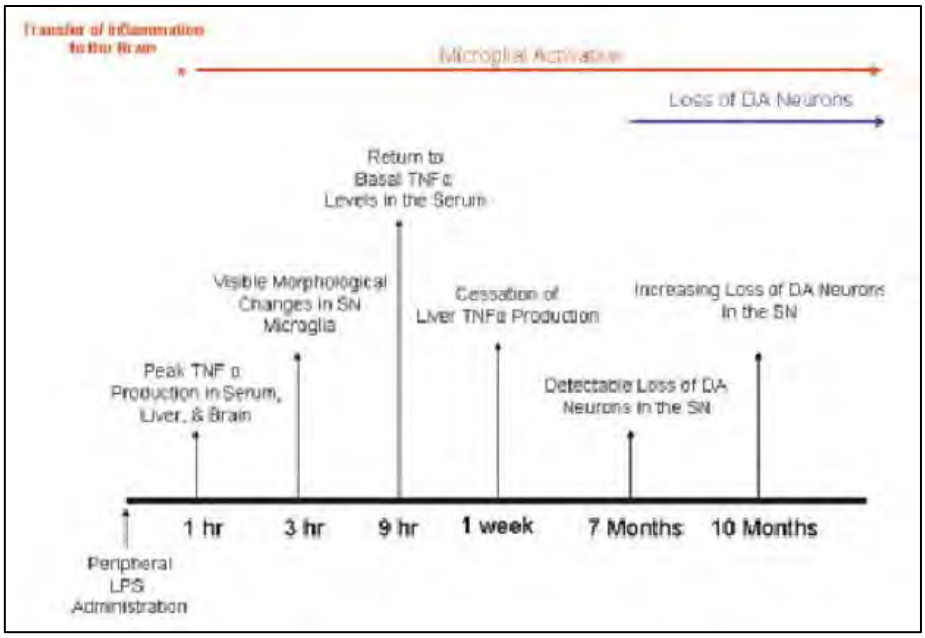


Figure 39: Chronologie des évènements pro-inflammatoires à la périphérie et au cerveau en réponse au lipolysaccharide et les conséquences sur la survie des neurones dopaminergiques (220).

Les mécanismes d'activation de la microglie conduisant à l'apoptose des neurones dopaminergiques par le LPS ont été proposés par Garima Dutta (222). La protéine de liaison au LPS (LBP) agit comme un chaperon. Elle améliore la liaison du LPS à son récepteur intermédiaire CD14 lié au récepteur Toll-like-4 (TLR-4) qui est une protéine transmembranaire. L'association du complexe LPS-CD14 avec TLR-4 et de la protéine accessoire extracellulaire MD2 entraine l'activation de diverses voies de signalisation intracellulaires qui aboutissent à une augmentation de la transcription génique de facteurs pro-inflammatoires et d'enzymes générant des radicaux libres. Les cytokines et les espèces réactives à l'oxygène libérées par la microglie forment un environnement pro-inflammatoire et oxydatif conduisant à la disparition des neurones dopaminergiques (222).

4) Helicobacter Pylori

Helicobacter pylori (H.pylori) est une bactérie à gram négatif flagellé de forme hélicoïdale capable de résister à l'acidité gastrique. Elle est responsable de gastrites chroniques, d'ulcères gastroduodénaux ou encore d'adénocarcinomes gastriques. L'infection par H.pylori peut être asymptomatique. La bactérie est hébergée par au moins la moitié de la population, ce qui en fait plutôt une bactérie appartenant à la flore intestinale, qui dans la majorité des cas ne donnera pas lieu à des ulcères ou des cancers.
La relation entre MP et l'ulcère gastrique a été rapportée pour la première fois en 1960. Dans de précédentes études, il a été observé une augmentation de la prévalence d'ulcères et d'infections à H.pylori chez les patients parkinsoniens. De plus, la prescription d'antibiotiques visant l'éradication de l'H.pylori et d'inhibiteurs de la pompe à proton améliorerait la pharmacocinétique de la lévodopa et les fluctuations motrices, suggérant peut-etre un lien entre la survenue de la MP et H.pylori (223).

Néanmoins, le rôle potentiel d'H.pylori reste controversé. D'autres études contrôlées, randomisées sont nécessaires pour clarifier la relation entre H.pylori et MP. Une nouvelle étude a débuté en décembre 2013 et pourrait nous fournir des résultats plus précis; celle-ci comporte un protocole d'essai à double insu, randomisé et contrôlé par placebo et implique une cohorte de patients plus vaste. Cette étude vise à examiner les effets de l'éradication d'H.pylori sur la fonction motrice, les symptomes gastro-intestinaux et la qualité de vie (224). Les données actuelles ne permettent pas de savoir s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la MP.

Le SNE est considéré comme le « deuxième cerveau » de l'organisme ou le « cerveau du ventre ». Bien qu'il reçoive des projections du système nerveux végétatif, le SNE est suffisamment autonome pour contrôler les sécrétions et la motilité intestinales, les propriétés de la BEI, la microcirculation du tractus gastro-intestinal et la régulation des processus immunitaires.
Le microbiote intestinal se définit par l'ensemble des micro-organismes non pathogènes pour l'homme présents dans le tube digestif. Il exerce plusieurs fonctions : effet barrière contre les pathogènes, capacités métaboliques (métabolismes des glucides, des lipides, des protéines et des acides biliaires et synthèse vitaminique), capacités angiogéniques et participation à l'immunité intestinale.
De récentes découvertes ont montré q'une signalisation bidirectionnelle existe entre le tractus gastro-intestinal et le cerveau, impliquant notamment le nerf vague, les cellules entéro-endocrines et le microbiote intestinal. Les produits bactériens et les molécules constituant les bactéries (par exemple le peptidoglycanne et le lipopolysaccharide) peuvent agir via la circulation sanguine, ou par le système immunitaire en stimulant la libération de cytokines à partir des cellules immunitaires de la muqueuse intestinale, ou par le système endocrinien en déclenchant la sécrétion de neuropeptides par les cellules entéro-endocrines. Le microbiote intestinal peut aussi activer les terminaisons vagales du SNE.

Depuis les années 80, des corps et des neurites de Lewy ont été observés dans le système nerveux entérique dans l'ensemble du tube digestif. Les chercheurs se sont penchés sur le rôle des bactéries intestinales. Les résultats des principales études peuvent se résumer ainsi :

- **La présence simultanée d'α-syn et du microbiote intestinal dans un modèle murin est indispensable à la survenue de manifestations gastro-intestinales et d'une symptomatologie motrice. La flore intestinale favorise la neuro-inflammation cérébrale (activation de la microglie) α-syn-dépendante.**
- **La transplantation d'échantillons fécaux de patients parkinsoniens chez des souris surexprimant l'α-syn a induit une apparition significative des caractéristiques cliniques de la MP.**
- **Différence entre le microbiote intestinal sain et parkinsonien : abondance d'Enterobacteriaceae (corrélée à la sévérité des troubles de la marche et de**

l'équilibre) et diminution en Prevotellaceae (défaut de BEI et réduction des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires des acides gras à courte chaine).

- **Diminution des bactéries ayant des propriétés anti-inflammatoires au profit de Protéobactéries pro-inflammatoires dans les selles.**
- **L'expression de LPS, constituant majeur non protéique de la membrane externe des bactéries à Gram -, est augmentée chez les patients parkinsoniens. L'administration intra-péritonéale peut induire une perte progressive, sélective et retardée des neurones dopaminergiques dans la substance noire et une neuro-inflammation cérébrale.**
- **Il a été observé une augmentation de la prévalence d'ulcères et d'infections à H.pylori chez les patients parkinsoniens.**

CONCLUSION

Actuellement, les traitements médicamenteux de la MP disponibles en officine sont uniquement symptomatiques. La MP se caractérise par une dégénérescence des neurones dopaminergiques du locus niger pars compacta à l'origine notamment de la triade parkinsonienne et par la présence de corps de Lewy constitué notamment d'α-syn agrégée insoluble. Celle-ci entraine une toxicité mitochondriale, nucléaire et synaptique, ainsi que l'activation des cellules microgliales, à l'origine d'une neuroinflammation cérébrale.
L'α-syn est protectrice, mais, en s'exacerbant, contribuerait à la dégénérescence neuronale.

Le système nerveux entérique est considéré comme le « deuxième cerveau » de l'organisme, aussi appelé « le cerveau du ventre ». Suite à l'observation de corps de Lewy dans le système entérique, la survenue de manifestations gastro-intestinales à un stade précoce de la maladie et l'effet protecteur de la vagotomie tronculaire sur la MP, le système nerveux entérique semble jouer un rôle dans la physiopathologie de la MP. Contrairement au système nerveux central qui est difficilement accessible aux thérapeutiques, le SNE pourrait être une cible d'autant plus intéressante qu'il est accessible et analysable par biopsies digestives du vivant, pour étudier la fonction neurale, l'histopathologie et la biochimie dans la MP.

Le microbiote intestinal, par sa grandeur et sa diversité, constitue un écosystème en étroite symbiose avec notre organisme et exerce de nombreuses fonctions physiologiques tant métaboliques qu'immunologiques.
Depuis quelques années, nous savons que le microbiote intestinal participe à l'axe cerveau-intestin et influence le fonctionnement cérébral via des liaisons neuronales, humorales, endocrines et immunitaires. Les voies d'action sont encore loin d'être toutes élucidées. Cela a conduit à penser que la dysbiose rencontrée dans la MP peut contribuer à la survenue des manifestations gastro-intestinales précédant le plus souvent les symptômes moteurs, ainsi qu'à la pathogenèse de la maladie elle-même. La dysbiose intestinale peut entrainer une augmentation de la perméabilité intestinale, une atteinte de la fonction de barrière intestinale et une inflammation affectant les neurones entériques, les cellules gliales, les cellules épithéliales intestinales ainsi que le système immunitaire. Ces modifications induites par le microbiote pourraient contribuer au mauvais repliement de l'α-syn par la création d'un environnement inflammatoire et oxydatif. L'étude de Sampson a permis de montrer que la présence simultanée d'α-syn et du microbiote intestinal dans un modèle murin est indispensable à la survenue de troubles gastro-intestinaux et d'une symptomatologie motrice et que la flore intestinale favorise l'activation de la microglie α-syn-dépendante. Ainsi, l'altération de la flore intestinale apparait comme un facteur de prédisposition.
Cependant, le rôle émergeant de la flore intestinale et de ses métabolites microbiens dans la pathogénèse de la MP repose sur des fondations fragiles et incertaines. Les résultats encore préliminaires sont insuffisants pour conclure que la dysbiose est une cause ou une comorbidité de la MP bien que l'interaction entre les deux maillons, α-syn et dysbiose soit identifiée. Il est encore trop tôt pour envisager une application clinique.

L'observation d'une réversibilité des déficits moteurs induits par la dysbiose permet d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques. Elles sont basées sur la manipulation du

microbiote intestinal à l'aide de probiotiques, de prébiotiques ou encore de transplantation de microbiote fécal dont il existe déjà quelques rapports préliminaires sur les résultats favorables dans la MP. La transplantation du microbiote fécal s'avère prometteuse dans les années à venir.

La microbiologie est donc un domaine intéressant, ouvrant la voie à l'exploration de nouveaux facteurs contribuant au développement des maladies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque et l'autisme.

Bibliographie

1. Iwai A, Masliah E, Yoshimoto M, Ge N, Flanagan L, de Silva HA, et al. The precursor protein of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. Neuron. févr 1995;14(2):467‑75.

2. Barbour R, Kling K, Anderson JP, Banducci K, Cole T, Diep L, et al. Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood. Neurodegener Dis. 2008;5(2):55‑9.

3. Norris EH, Giasson BI, Lee VM-Y. Alpha-synuclein: normal function and role in neurodegenerative diseases. Curr Top Dev Biol. 2004;60:17‑54.

4. Guardia-Laguarta C, Area-Gomez E, Schon EA, Przedborski S. Novel subcellular localization for α-synuclein: possible functional consequences. Front Neuroanat. 2015;9:17.

5. Liu G, Zhang C, Yin J, Li X, Cheng F, Li Y, et al. alpha-Synuclein is differentially expressed in mitochondria from different rat brain regions and dose-dependently down-regulates complex I activity. Neurosci Lett. 1 mai 2009;454(3):187‑92.

6. Surguchov A. Synucleins: What do they do in the Nucleus? Enliven J Genet Mol Cell Biol [Internet]. 2014 [cité 21 nov 2018];01(01). Disponible sur: http://enlivenarchive.org/2379-5700-1-1-e001.html

7. Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. J Neurosci Off J Soc Neurosci. août 1988;8(8):2804‑15.

8. Xu S, Zhou M, Yu S, Cai Y, Zhang A, Uéda K, et al. Oxidative stress induces nuclear translocation of C-terminus of alpha-synuclein in dopaminergic cells. Biochem Biophys Res Commun. 31 mars 2006;342(1):330‑5.

9. Zhou M, Xu S, Mi J, Uéda K, Chan P. Nuclear translocation of alpha-synuclein increases susceptibility of MES23.5 cells to oxidative stress. Brain Res. 15 mars 2013;1500:19‑27.

10. El-Agnaf OMA, Salem SA, Paleologou KE, Cooper LJ, Fullwood NJ, Gibson MJ, et al. Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. oct 2003;17(13):1945‑7.

11. Lee PH, Lee G, Park HJ, Bang OY, Joo IS, Huh K. The plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. J Neural Transm Vienna Austria 1996. oct 2006;113(10):1435‑9.

12. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. Biochem Biophys Res Commun. 13 oct 2006;349(1):162‑6.

13. Spillantini MG, Divane A, Goedert M. Assignment of human alpha-synuclein (SNCA) and beta-synuclein (SNCB) genes to chromosomes 4q21 and 5q35. Genomics. 20 mai 1995;27(2):379‑81.

14. Bruening W, Giasson BI, Klein-Szanto AJ, Lee VM, Trojanowski JQ, Godwin AK. Synucleins are expressed in the majority of breast and ovarian carcinomas and in preneoplastic lesions of the ovary. Cancer. 1 mai 2000;88(9):2154‑63.

15. Lavedan C, Leroy E, Dehejia A, Buchholtz S, Dutra A, Nussbaum RL, et al. Identification, localization and characterization of the human gamma-synuclein gene. Hum Genet. juill 1998;103(1):106‑12.

16. Beyer K. Alpha-synuclein structure, posttranslational modification and alternative splicing as aggregation enhancers. Acta Neuropathol (Berl). sept 2006;112(3):237‑51.

17. Venda LL, Cragg SJ, Buchman VL, Wade-Martins R. α-Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. Trends Neurosci. déc 2010;33(12):559‑68.

18. Emamzadeh FN. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci [Internet]. 9 mai 2016 [cité 5 mars 2018];21. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122110/

19. Makwana PK, Sundd M. ALPHA-SYNUCLEIN STRUCTURE, AGGREGATION AND MODULATORS. J Proteins Proteomics [Internet]. 22 juin 2016 [cité 7 mars 2018];7(2). Disponible sur: http://jpp.org.in/index.php/jpp/article/view/184

20. Sode K, Ochiai S, Kobayashi N, Usuzaka E. Effect of reparation of repeat sequences in the human alpha-synuclein on fibrillation ability. Int J Biol Sci. 2 oct 2006;3(1):1‑7.

21. Rodriguez JA, Ivanova MI, Sawaya MR, Cascio D, Reyes FE, Shi D, et al. Structure of the toxic core of α-synuclein from invisible crystals. Nature. 24 sept 2015;525(7570):486‑90.

22. Esposito A, Dohm CP, Kermer P, Bähr M, Wouters FS. alpha-Synuclein and its disease-related mutants interact differentially with the microtubule protein tau and associate with the actin cytoskeleton. Neurobiol Dis. juin 2007;26(3):521‑31.

23. Marques O, Outeiro TF. Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. Cell Death Dis. 19 juill 2012;3:e350.

24. Hashimoto M, Hsu LJ, Sisk A, Xia Y, Takeda A, Sundsmo M, et al. Human recombinant NACP/alpha-synuclein is aggregated and fibrillated in vitro: relevance for Lewy body disease. Brain Res. 20 juill 1998;799(2):301‑6.

25. Ghosh D, Mehra S, Sahay S, Singh PK, Maji SK. α-synuclein aggregation and its modulation. Int J Biol Macromol. juill 2017;100:37‑54.

26. Sudhof TC. The synaptic vesicle cycle. Annu Rev Neurosci. 2004;27:509‑47.

27. Südhof TC, Rizo J. Synaptic Vesicle Exocytosis. Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. déc 2011 [cité 5 mars 2018];3(12). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225952/

28. Bellani S, Sousa VL, Ronzitti G, Valtorta F, Meldolesi J, Chieregatti E. The regulation of synaptic function by alpha-synuclein. Commun Integr Biol. mars 2010;3(2):106‑9.

29. Pranke IM, Morello V, Bigay J, Gibson K, Verbavatz J-M, Antonny B, et al. α-Synuclein and ALPS motifs are membrane curvature sensors whose contrasting chemistry mediates selective vesicle binding. J Cell Biol. 11 juill 2011;194(1):89‑103.

30. α-Synuclein inhibits intersynaptic vesicle mobility and maintains recycling-pool homeostasis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 mars 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836248

31. α-Synuclein Promotes SNARE-Complex Assembly in vivo and in vitro [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3235365/

32. Peng X, Peng XM, Tehranian R, Dietrich P, Stefanis L, Perez RG. Alpha-synuclein activation of protein phosphatase 2A reduces tyrosine hydroxylase phosphorylation in dopaminergic cells. J Cell Sci. 1 août 2005;118(Pt 15):3523‑30.

33. Jin H, Kanthasamy A, Ghosh A, Yang Y, Anantharam V, Kanthasamy AG. α-Synuclein negatively regulates protein kinase Cδ expression to suppress apoptosis in dopaminergic neurons by reducing p300 histone acetyltransferase activity. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 9 févr 2011;31(6):2035‑51.

34. Reyland ME. Protein kinase Cdelta and apoptosis. Biochem Soc Trans. nov 2007;35(Pt 5):1001‑4.

35. Park SM, Jung HY, Kim TD, Park JH, Yang C-H, Kim J. Distinct roles of the N-terminal-binding domain and the C-terminal-solubilizing domain of alpha-synuclein, a molecular chaperone. J Biol Chem. 9 août 2002;277(32):28512‑20.

36. Witt SN. Molecular chaperones, alpha-synuclein and neurodegeneration. Mol Neurobiol. avr 2013;47(2):552‑60.

37. Flagmeier P, Meisl G, Vendruscolo M, Knowles TPJ, Dobson CM, Buell AK, et al. Mutations associated with familial Parkinson's disease alter the initiation and amplification steps of α-synuclein aggregation. Proc Natl Acad Sci U S A. 13 2016;113(37):10328‑33.

38. Lázaro DF, Rodrigues EF, Langohr R, Shahpasandzadeh H, Ribeiro T, Guerreiro P, et al. Systematic comparison of the effects of alpha-synuclein mutations on its oligomerization and aggregation. PLoS Genet. nov 2014;10(11):e1004741.

39. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. Nat Med. nov 1998;4(11):1318‑20.

40. Conway KA, Lee SJ, Rochet JC, Ding TT, Harper JD, Williamson RE, et al. Accelerated oligomerization by Parkinson's disease linked alpha-synuclein mutants. Ann N Y Acad Sci. 2000;920:42‑5.

41. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Fibrils formed in vitro from alpha-synuclein and two mutant forms linked to Parkinson's disease are typical amyloid. Biochemistry. 14 mars 2000;39(10):2552‑63.

42. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann Neurol. févr 2004;55(2):164‑73.

43. Wise-Scira O, Dunn A, Aloglu AK, Sakallioglu IT, Coskuner O. Structures of the E46K Mutant-Type α-Synuclein Protein and Impact of E46K Mutation on the Structures of the Wild-Type α-Synuclein Protein. ACS Chem Neurosci. 2 janv 2013;4(3):498‑508.

44. Lázaro DF, Dias MC, Carija A, Navarro S, Madaleno CS, Tenreiro S, et al. The effects of the novel A53E alpha-synuclein mutation on its oligomerization and aggregation. Acta Neuropathol Commun. 9 déc 2016;4:128.

45. Ghosh D, Sahay S, Ranjan P, Salot S, Mohite GM, Singh PK, et al. The newly discovered Parkinson's disease associated Finnish mutation (A53E) attenuates α-synuclein aggregation and membrane binding. Biochemistry. 21 oct 2014;53(41):6419‑21.

46. Ariesandi W, Chang C-F, Chen T-E, Chen Y-R. Temperature-dependent structural changes of Parkinson's alpha-synuclein reveal the role of pre-existing oligomers in alpha-synuclein fibrillization. PloS One. 2013;8(1):e53487.

47. Wu K-P, Weinstock DS, Narayanan C, Levy RM, Baum J. Structural reorganization of alpha-synuclein at low pH observed by NMR and REMD simulations. J Mol Biol. 28 août 2009;391(4):784‑96.

48. Carboni E, Lingor P. Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. Met Integr Biometal Sci. mars 2015;7(3):395‑404.

49. Kumar A, Leinisch F, Kadiiska MB, Corbett J, Mason RP. Formation and Implications of Alpha-Synuclein Radical in Maneb- and Paraquat-Induced Models of Parkinson's Disease. Mol Neurobiol. 2016;53(5):2983‑94.

50. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. Environ Health Perspect. juin 2011;119(6):866‑72.

51. Manning-Bog AB, McCormack AL, Li J, Uversky VN, Fink AL, Di Monte DA. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. J Biol Chem. 18 janv 2002;277(3):1641‑4.

52. Uversky VN, Li J, Bower K, Fink AL. Synergistic effects of pesticides and metals on the fibrillation of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease. Neurotoxicology. oct 2002;23(4‑5):527‑36.

53. Oueslati A, Fournier M, Lashuel HA. Role of post-translational modifications in modulating the structure, function and toxicity of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease pathogenesis and therapies. Prog Brain Res. 2010;183:115‑45.

54. Schmid AW, Fauvet B, Moniatte M, Lashuel HA. Alpha-synuclein Post-translational Modifications as Potential Biomarkers for Parkinson Disease and Other Synucleinopathies. Mol Cell Proteomics MCP. déc 2013;12(12):3543‑58.

55. Chen L, Feany MB. Alpha-synuclein phosphorylation controls neurotoxicity and inclusion formation in a Drosophila model of Parkinson disease. Nat Neurosci. mai 2005;8(5):657‑63.

56. Krumova P, Meulmeester E, Garrido M, Tirard M, Hsiao H-H, Bossis G, et al. Sumoylation inhibits α-synuclein aggregation and toxicity. J Cell Biol. 11 juill 2011;194(1):49‑60.

57. Rott R, Szargel R, Shani V, Hamza H, Savyon M, Abd Elghani F, et al. SUMOylation and ubiquitination reciprocally regulate α-synuclein degradation and pathological aggregation. Proc Natl Acad Sci U S A. 12 déc 2017;114(50):13176‑81.

58. Schildknecht S, Gerding HR, Karreman C, Drescher M, Lashuel HA, Outeiro TF, et al. Oxidative and nitrative alpha-synuclein modifications and proteostatic stress: implications for disease mechanisms and interventions in synucleinopathies. J Neurochem. mai 2013;125(4):491‑511.

59. Danielson SR, Held JM, Schilling B, Oo M, Gibson BW, Andersen JK. Preferentially increased nitration of alpha-synuclein at tyrosine-39 in a cellular oxidative model of Parkinson's disease. Anal Chem. 15 sept 2009;81(18):7823‑8.

60. Gao H-M, Kotzbauer PT, Uryu K, Leight S, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. Neuroinflammation and oxidation/nitration of alpha-synuclein linked to dopaminergic neurodegeneration. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 23 juill 2008;28(30):7687‑98.

61. Uversky VN, Yamin G, Munishkina LA, Karymov MA, Millett IS, Doniach S, et al. Effects of nitration on the structure and aggregation of alpha-synuclein. Brain Res Mol Brain Res. 24 mars 2005;134(1):84‑102.

62. Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L. α-Synuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship. Mol Neurobiol. avr 2013;47(2):537‑51.

63. Webb JL, Ravikumar B, Atkins J, Skepper JN, Rubinsztein DC. Alpha-Synuclein is degraded by both autophagy and the proteasome. J Biol Chem. 4 juill 2003;278(27):25009‑13.

64. Lim K-L, Tan JM. Role of the ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease. BMC Biochem. 22 nov 2007;8(Suppl 1):S13.

65. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris). janv 2016;172(1):14‑26.

66. La maladie de Parkinson / Maladies neurodégénératives / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-neurodegeneratives/La-maladie-de-Parkinson

67. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. nov 2014;29(13):1583‑90.

68. Wooten G, Currie L, Bovbjerg V, Lee J, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 2004;75(4):637‑9.

69. Taylor KSM, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 2007;78(8):905‑6.

70. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res. oct 2004;318(1):121‑34.

71. Holdorff B. Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. J Hist Neurosci. mars 2002;11(1):19‑28.

72. Gibb WR, Scott T, Lees AJ. Neuronal inclusions of Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 1991;6(1):2‑11.

73. Dickson DW. Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. août 2012 [cité 14 mars 2018];2(8). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405828/

74. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. J Neurol. avr 2000;247 Suppl 2:II3-10.

75. Volta M, Milnerwood AJ, Farrer MJ. Insights from late-onset familial parkinsonism on the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. Lancet Neurol. oct 2015;14(10):1054‑64.

76. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. Eur Neurol. 1997;38 Suppl 2:2‑7.

77. Stepień K, Dzierzega-Lecznar A, Tam I. [The role of neuromelanin in Parkinson's disease--new concepts]. Wiadomosci Lek Wars Pol 1960. 2007;60(11‑12):563‑9.

78. Zecca L, Tampellini D, Gerlach M, Riederer P, Fariello RG, Sulzer D. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour. Mol Pathol. déc 2001;54(6):414‑8.

79. Politis M, Niccolini F. Serotonin in Parkinson's disease. Behav Brain Res. 15 janv 2015;277:136‑45.

80. DO DSAF, MD DWW. Parkinson's Disease: Diagnosis & Clinical Management : Second Edition. Demos Medical Publishing; 2007. 858 p.

81. Delaville C, Deurwaerdère PD, Benazzouz A. Noradrenaline and Parkinson's Disease. Front Syst Neurosci [Internet]. 18 mai 2011 [cité 15 mars 2018];5. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103977/

82. Delaville C, Deurwaerdère PD, Benazzouz A. Noradrenaline and Parkinson's disease. Front Syst Neurosci. 2011;5:31.

83. Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. Cell Commun Signal CCS. 17 mai 2013;11:34.

84. Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione Metabolism and Parkinson's Disease. Free Radic Biol Med. sept 2013;62:13‑25.

85. Spina MB, Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation: implications for Parkinson disease. Proc Natl Acad Sci U S A. févr 1989;86(4):1398‑400.

86. Ambani LM, Van Woert MH, Murphy S. Brain peroxidase and catalase in Parkinson disease. Arch Neurol. févr 1975;32(2):114‑8.

87. Ayano G. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. J Ment Disord Treat. 2 août 2016;2(2):1‑4.

88. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev. mars 2011;63(1):182‑217.

89. 123bio.net - Revues - Les récepteurs dopaminergiques [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: http://www.123bio.net/revues/slecrom/2a.html

90. Warner TT, Schapira AHV. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2003;53 Suppl 3:S16-23; discussion S23-25.

91. Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. juin 2017;90:638‑49.

92. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's Disease. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. janv 2012 [cité 15 mars 2018];2(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253033/

93. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. Acta Neurol Scand. nov 2016;134(5):314‑26.

94. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. Science. 15 nov 1996;274(5290):1197‑9.

95. Houlden H, Singleton AB. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. Acta Neuropathol (Berl). sept 2012;124(3):325‑38.

96. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. Mol Cell Probes. 2016;30(6):386‑96.

97. Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, et al. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. Psychiatry Res. 1 déc 1979;1(3):249‑54.

98. Defebvre L. Maladie de Parkinson : rôle des facteurs génétiques et environnementaux. Implication en pratique clinique quotidienne. Rev Neurol (Paris). 1 oct 2010;166(10):764‑9.

99. Mazzoni P, Shabbott B, Cortés JC. Motor Control Abnormalities in Parkinson's Disease. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. juin 2012 [cité 16 mars 2018];2(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367543/

100. Symptoms - Bradykinesia (Slowed Movement) [Internet]. ParkinsonsDisease.net. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: https://parkinsonsdisease.net/symptoms/bradykinesia-slowed-movement/

101. Symptoms - Rigidity [Internet]. ParkinsonsDisease.net. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: https://parkinsonsdisease.net/symptoms/rigidity/

102. Symptoms - Tremor [Internet]. ParkinsonsDisease.net. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: https://parkinsonsdisease.net/symptoms/tremor/

103. Symptoms - Postural Instability and Balancing Issues [Internet]. ParkinsonsDisease.net. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: https://parkinsonsdisease.net/symptoms/balancing-issues-postural-instability/

104. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. Sleep. juin 1986;9(2):293‑308.

105. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol. mars 2006;5(3):235‑45.

106. Marsh L. Depression and Parkinson's Disease: Current Knowledge. Curr Neurol Neurosci Rep. déc 2013;13(12):409.

107. Finestre C. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2013 [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: http://thesesante.ups-tlse.fr/310/

108. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's Disease: a review. Parkinsonism Relat Disord. nov 2014;20(11):1109‑18.

109. Poirier A-A, Aubé B, Côté M, Morin N, Di Paolo T, Soulet D. Gastrointestinal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Symptoms and Treatments [Internet]. Parkinson's Disease. 2016 [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/pd/2016/6762528/

110. Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, Panisset M. Salivary production in Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. févr 2005;20(2):204‑7.

111. Nóbrega AC, Rodrigues B, Torres AC, Scarpel RD, Neves CA, Melo A. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? Parkinsonism Relat Disord. 2008;14(3):243‑5.

112. Kalf JG, Munneke M, van den Engel-Hoek L, de Swart BJ, Borm GF, Bloem BR, et al. Pathophysiology of diurnal drooling in Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 1 août 2011;26(9):1670‑6.

113. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. Dysphagia. févr 2016;31(1):24‑32.

114. Mukherjee A, Biswas A, Das SK. Gut dysfunction in Parkinson's disease. World J Gastroenterol. 7 juill 2016;22(25):5742‑52.

115. Heetun ZS, Quigley EMM. Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review. Parkinsonism Relat Disord. juin 2012;18(5):433‑40.

116. Lebouvier T, Chaumette T, Paillusson S, Duyckaerts C, Bruley des Varannes S, Neunlist M, et al. The second brain and Parkinson's disease. Eur J Neurosci. sept 2009;30(5):735‑41.

117. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 27 déc 2005;65(12):1863‑72.

118. Atrophie multisystématisée : nouveaux critères diagnostiques – Multiple system atrophy and new diagnosis criteria. MISE AU POINT. :7.

119. Haute Autorité de Santé - Guide parcours de soins maladie de Parkinson [Internet]. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson

120. VIDAL - Parkinson (maladie de) - La maladie [Internet]. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1533/parkinson_maladie_de/la_maladie/

121. traitements de la maladie de parkinson et recherche — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements

122. Pubchem. Levodopa [Internet]. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6047

123. Brooks DJ. Optimizing levodopa therapy for Parkinson's disease with levodopa/carbidopa/entacapone: implications from a clinical and patient perspective. Neuropsychiatr Dis Treat. févr 2008;4(1):39‑47.

124. *Antiparkinsoniens : Les points essentiels [Internet]. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiparkinsoniens-les-points-essentiels

125. BROOKS D. Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. juin 2000;68(6):685‑9.

126. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. Yale J Biol Med. 2016;89(1):37‑47.

127. Pubchem. Amantadine [Internet]. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2130

128. RAO SS. Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment. 74(12):9.

129. Thanvi B, Lo T. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. Postgrad Med J. août 2004;80(946):452‑8.

130. Müller T, Russ H. Levodopa, motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother. sept 2006;7(13):1715‑30.

131. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/maladie-parkinson

132. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. Postgrad Med J. juin 2007;83(980):384‑8.

133. Garlatti M, Barouki R. Le stress du réticulum endoplasmique : adaptation et toxicité. médecine/sciences. mai 2002;18(5):585‑94.

134. Modulation of endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297973

135. Cooper AA, Gitler AD, Cashikar A, Haynes CM, Hill KJ, Bhullar B, et al. Alpha-synuclein blocks ER-Golgi traffic and Rab1 rescues neuron loss in Parkinson's models. Science. 21 juill 2006;313(5785):324‑8.

136. Wang T, Hay JC. Alpha-synuclein Toxicity in the Early Secretory Pathway: How It Drives Neurodegeneration in Parkinsons Disease. Front Neurosci [Internet]. 12 nov 2015 [cité 8 mars 2018];9. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641903/

137. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400134

138. α-Synuclein and Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199090/

139. Moon HE, Paek SH. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. Exp Neurobiol. juin 2015;24(2):103‑16.

140. Nakamura K. α-Synuclein and mitochondria: partners in crime? Neurother J Am Soc Exp Neurother. juill 2013;10(3):391‑9.

141. Devi L, Raghavendran V, Prabhu BM, Avadhani NG, Anandatheerthavarada HK. Mitochondrial Import and Accumulation of α-Synuclein Impair Complex I in Human Dopaminergic Neuronal Cultures and Parkinson Disease Brain. J Biol Chem. 4 avr 2008;283(14):9089‑100.

142. Mitochondrial dynamics in Parkinson's disease: a role for α-synuclein? [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5611962/

143. Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L. Pathological roles of α-synuclein in neurological disorders. Lancet Neurol. nov 2011;10(11):1015‑25.

144. George JM, Yang M-L. α-Synuclein Physiology and Membrane Binding [Internet]. Landes Bioscience; 2013 [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6143/

145. Garcia-Reitböck P, Anichtchik O, Bellucci A, Iovino M, Ballini C, Fineberg E, et al. SNARE protein redistribution and synaptic failure in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. Brain J Neurol. juill 2010;133(Pt 7):2032‑44.

146. Nemani VM, Lu W, Berge V, Nakamura K, Onoa B, Lee MK, et al. Increased Expression of Alpha-Synuclein Reduces Neurotransmitter Release by Inhibiting Synaptic Vesicle Reclustering After Endocytosis. Neuron. 14 janv 2010;65(1):66‑79.

147. Danzer KM, Haasen D, Karow AR, Moussaud S, Habeck M, Giese A, et al. Different species of alpha-synuclein oligomers induce calcium influx and seeding. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 22 août 2007;27(34):9220‑32.

148. Mosharov EV, Staal RGW, Bové J, Prou D, Hananiya A, Markov D, et al. Alpha-synuclein overexpression increases cytosolic catecholamine concentration. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 6 sept 2006;26(36):9304‑11.

149. α-Synuclein in Parkinson's Disease [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3281589/

150. Lopes da Fonseca T, Villar-Piqué A, Outeiro TF. The Interplay between Alpha-Synuclein Clearance and Spreading. Biomolecules. 14 avr 2015;5(2):435‑71.

151. Croisier E, Moran LB, Dexter DT, Pearce RK, Graeber MB. Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra: relationship to alpha-synuclein deposition. J Neuroinflammation. 3 juin 2005;2:14.

152. Lee H-J, Suk J-E, Patrick C, Bae E-J, Cho J-H, Rho S, et al. Direct Transfer of α-Synuclein from Neuron to Astroglia Causes Inflammatory Responses in Synucleinopathies. J Biol Chem. 19 mars 2010;285(12):9262‑72.

153. Hunot S, Hirsch EC. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2003;53 Suppl 3:S49-58; discussion S58-60.

154. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, et al. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. avr 2005;19(6):533‑42.

155. Blum-Degen D, Müller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. Neurosci Lett. 29 déc 1995;202(1‑2):17‑20.

156. Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. Neurosci Lett. 3 janv 1994;165(1‑2):208‑10.

157. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. Acta Neuropathol (Berl). juin 2010;119(6):689‑702.

158. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. Acta Neuropathol (Berl). 1988;76(3):217‑21.

159. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. Neurosci Lett. 20 mars 2006;396(1):67‑72.

160. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. J Neural Transm Vienna Austria 1996. mai 2003;110(5):517‑36.

161. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. Neuropathol Appl Neurobiol. déc 2007;33(6):599‑614.

162. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. Ann N Y Acad Sci. juill 2009;1170:615‑22.

163. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. Ann Neurol. oct 2015;78(4):522‑9.

164. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Lancet Neurol. juin 2015;14(6):625‑39.

165. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.2.1.3.html

166. Schemann M, Neunlist M. The human enteric nervous system. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. avr 2004;16 Suppl 1:55‑9.

167. Li ZS, Pham TD, Tamir H, Chen JJ, Gershon MD. Enteric dopaminergic neurons: definition, developmental lineage, and effects of extrinsic denervation. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 11 févr 2004;24(6):1330‑9.

168. Derkinderen P, Rouaud T, Lebouvier T, Bruley des Varannes S, Neunlist M, De Giorgio R. Parkinson disease: the enteric nervous system spills its guts. Neurology. 8 nov 2011;77(19):1761‑7.

169. Nezami BG, Srinivasan S. Enteric Nervous System in the Small Intestine: Pathophysiology and Clinical Implications. Curr Gastroenterol Rep. oct 2010;12(5):358‑65.

170. NEUNLIST M, ROLLI-DERKINDEREN M. THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM AND THE DIGESTIVE NEURONAL-GLIAL-EPITHELIAL UNIT [Internet]. 2013. Disponible sur: https://doi.org/10.4267/2042/49219

171. Maladie de Parkinson : le tube digestif, une fenêtre ouverte sur le cerveau ! [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2010 [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: https://presse.inserm.fr/maladie-de-parkinson-le-tube-digestif-une-fenetre-ouverte-sur-le-cerveau/15006/

172. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. juill 2010;90(3):859‑904.

173. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale

174. Intestinal | BIOCODEX BMI PRO [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/intestinal

175. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal. Un organe à part entière. John Libbey Eurotext. Maud Thévenin; 2017. 338 p.

176. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. Nat Rev Microbiol. janv 2016;14(1):20‑32.

177. Barbut F, Joly F. Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 nov 2010;17(6):511‑20.

178. Les fondamentaux de la pathologie digestive | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive

179. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. Clin Transl Immunol. 22 avr 2016;5(4):e73.

180. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. BMC Immunol. 06 2017;18(1):2.

181. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. Gut Microbes. 3 mai 2016;7(3):189‑200.

182. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. Curr Opin Biotechnol. avr 2013;24(2):160‑8.

183. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem J. 16 2017;474(11):1823‑36.

184. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol WJG. 7 août 2015;21(29):8787‑803.

185. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 26 nov 2002;99(24):15451‑5.

186. Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. Exp Mol Med. mai 2017;49(5):e338.

187. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 19 mars 2010;140(6):805‑20.

188. Cunliffe RN, Mahida YR. Expression and regulation of antimicrobial peptides in the gastrointestinal tract. J Leukoc Biol. janv 2004;75(1):49‑58.

189. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. Science. 8 juin 2012;336(6086):1268‑73.

190. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell. 15 juill 2005;122(1):107‑18.

191. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain–Gut–Microbe Communication in Health and Disease. Front Physiol [Internet]. 7 déc 2011 [cité 13 mars 2018];2. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232439/

192. Vagus Nerve Anatomy: Gross Anatomy, Microscopic Anatomy, Natural Variants. 8 déc 2017 [cité 14 mars 2018]; Disponible sur: https://emedicine.medscape.com/article/1875813-overview

193. Enteroendocrine Cells: A Review of Their Role In Brain-Gut Communication [Internet]. [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4842178/

194. Chandra R, Hiniker A, Kuo Y-M, Nussbaum RL, Liddle RA. α-Synuclein in gut endocrine cells and its implications for Parkinson's disease. JCI Insight [Internet]. [cité 8 mars 2018];2(12). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470880/

195. Gastrointestinal Hormones and the Gut Connectome [Internet]. [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815400/

196. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing [Internet]. [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943060/

197. Morgan MY. The treatment of chronic hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology. oct 1991;38(5):377‑87.

198. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol. 2015;28(2):203‑9.

199. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. J Clin Invest. 2 mars 2015;125(3):926‑38.

200. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. World J Gastroenterol. 7 oct 2015;21(37):10609‑20.

201. Galland L. The gut microbiome and the brain. J Med Food. déc 2014;17(12):1261‑72.

202. Jaglin M. Axe intestin-cerveau : effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central [Internet] [phdthesis]. Université Paris Sud - Paris XI; 2013 [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01057811/document

203. Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. Gut. mai 2006;55(5):655‑61.

204. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. mai 2009;6(5):306‑14.

205. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos R a. I, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? J Neural Transm Suppl. 2006;(70):89‑97.

206. α-Synuclein expression is induced by depolarization and cyclic AMP in enteric neurons. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20731759

207. α-Synuclein in gut endocrine cells and its implications for Parkinson's disease [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470880/

208. Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. Gastroenterology. oct 1984;87(4):848‑56.

209. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. Acta Neuropathol (Berl). 1990;79(6):581‑3.

210. Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, Des Varannes SB, Neunlist M, Derkinderen P. A comparison between colonic submucosa and mucosa to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. avr 2012;24(4):e202-205.

211. Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, des Varannes SB, Rouaud T, Roy M, et al. A comparison between rectal and colonic biopsies to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. Neurobiol Dis. janv 2012;45(1):305‑9.

212. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. mars 2015;30(3):350‑8.

213. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease [Internet]. [cité 18 août 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718049/

214. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 12 mai 2011;473(7346):174‑80.

215. Niehaus I, Lange JH. Endotoxin: is it an environmental factor in the cause of Parkinson's disease? Occup Environ Med. mai 2003;60(5):378.

216. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. Sci China Life Sci. nov 2017;60(11):1223‑33.

217. Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, Antony S, Ramalingam G. Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review. J Neurogastroenterol Motil. 30 janv 2018;24(1):30‑42.

218. Niehaus I, Lange J. Endotoxin: is it an environmental factor in the cause of Parkinson's disease? Occup Environ Med. mai 2003;60(5):378.

219. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. sept 2015;30(10):1351‑60.

220. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong J-S, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. Glia. 1 avr 2007;55(5):453‑62.

221. Liu Y, Qin L, Wilson B, Wu X, Qian L, Granholm A-C, et al. Endotoxin induces a delayed loss of TH-IR neurons in substantia nigra and motor behavioral deficits. Neurotoxicology. sept 2008;29(5):864‑70.

222. The Lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery [Internet]. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2632601/

223. Association between Parkinson's Disease and Helicobacter Pylori [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828559/

224. Helicobacter Pylori Eradication Study in Parkinson's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02108704?cond=parkinson+pylori&rank=1

Serment de Galien

En présence des maitres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

ALPHA-SYNUCLEIN AND GUT MICROBIOTA IN PARKINSON'S DISEASE

ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease of the central nervous system characterized by a loss of dopaminergic neurons and the presence of Lewy bodies consisting of aggregates of mis-shaped proteins including alpha-synuclein. Following the observation of Lewy bodies in the enteric nervous system and the presence of gastrointestinal disorders a few years before the diagnosis, the researchers focused on the role of intestinal bacteria. The intestinal microbiota represents all the microorganisms present in the digestive tract. There are disparities between the flora of parkinsonian patients and healthy people. In addition, the gut microbiota plays a role in the regulation of motor and gastrointestinal disorders and cerebral neuroinflammation.

PARNY LEONIE

ALPHA-SYNUCLEINE ET MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA MALADIE DE PARKINSON

RESUME

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une perte de neurones dopaminergiques et la présence de corps de Lewy constituées d'agrégats de protéines mal conformées dont l'alpha-synucléine. Suite à l'observation de corps de Lewy dans le système nerveux entérique et la présence de manifestations gastro-intestinales quelques années avant le diagnostic, les chercheurs se sont penchés sur le rôle des bactéries intestinales. Le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes présents dans le tube digestif. On observe des disparités entre la flore des patients parkinsoniens et des personnes saines. De plus, le microbiote intestinal joue un rôle dans la régulation des troubles moteurs et gastro-intestinaux et la neuro-inflammation cérébrale.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Maladie de Parkinson, alpha-synucléine, microbiote intestinal, système nerveux entérique, dysbiose

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques, Université Toulouse III, Paul Sabatier
35 chemin des Maraichers
31400 Toulouse

Directeurs de thèse : Professeur ROUZAUD-LABORDE Charlotte et Docteur DUHALDE Véronique