

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 23 Janvier 2018  
Par Mlle Joséphine CHEVALIER**

---

**Microbiote intestinal : de la physiologie à la pathologie.  
Exemple de la maladie de Parkinson**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Karim BELARBI, Pharmacien, MCU en Pharmacologie,  
Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Directeur de thèse :** Monsieur Benjamin BERTIN, MCU en immunologie, Faculté de  
Pharmacie de Lille 2

**Assesseurs :** Monsieur Benoît Foligné, PU en Bactériologie, Faculté de Pharmacie  
de Lille 2

**Membre extérieur :** Mademoiselle Elise Gleasterman, Pharmacien d'officine, Lille



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents :

Professeur Alain DUROCHER

Professeur Régis BORDET

Professeur Eric BOULANGER

Professeur Frédéric LOBEZ

Professeur Murielle GARCIN

Professeur Annabelle DERAM

Professeur Muriel UBEDA SAILLARD

Monsieur Ghislain CORNILLON

Monsieur Pierre RAVAUX

Monsieur Larbi AIT-HENNANI

Madame Nathalie ETHUIN

Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie

Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### **Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie



Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### **Professeurs Agrégés**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### **Professeurs Certifiés**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Remerciements**

**A mon Président de thèse Monsieur le Professeur Karim Belarbi, Pharmacien et MCU en Pharmacologie,**

*Vous me faites l'honneur d'accepter de soutenir ce travail. La qualité de vos enseignements a contribué à enrichir mes connaissances et à développer mon propos. Soyez assuré de l'expression de ma profonde reconnaissance.*

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Benjamin Bertin, MCU en Immunologie,**

*Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans votre accueil, votre disponibilité, et la pertinence des nombreux conseils que vous m'avez apportés. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.*

**A mon assesseur Monsieur le Professeur Benoît Foligné, PU en Bactériologie,**

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse, et de l'intérêt que vous manifestez à l'égard de ce travail. Recevez ici le témoignage de ma plus profonde gratitude.*

**A Elise Gleasterman, Pharmacien d'officine,**

*Tu as gentiment accepté de juger cette thèse, et je t'en remercie chaleureusement. Ta rigueur, ton perfectionnisme et ta curiosité sont un exemple à suivre. Merci pour tout ce que tu m'as appris, et pour tout ce que tu m'apprends encore. C'est un réel plaisir de travailler à tes côtés.*

**A Sophie, Chloé, Gwen, François-Xavier, Léa et Guillaume,**

*L'intérêt pour les médecines alternatives que vous m'avez communiqué a permis la naissance de ce projet. Merci pour ce que vous m'avez transmis.*

**A Juliette, Charley et Camille**

*Pour votre aide avec la traduction, je vous remercie*

.

**A ma mère,**

*Pour ton soutien sans faille, ton amour et ta confiance en moi depuis toujours. Pour tes nombreuses lectures. Pour tes conseils avisés. Merci d'être une mère si porteuse.*

**A mon père,**

*Pour ton soutien pendant toutes ces années, pour ton éducation et ton amour.*

**A mes frères et sœur,**

*Merci pour tous ces moments de bonheur passés ensemble. Hortense, merci pour le temps que tu as accordé à la re-lecture, et pour tes conseils avisés.*

**A Victoire,**

*Merci pour tous ces moments de complicité, et pour ton aide dans l'élaboration du powerpoint.*

**A toute ma famille,**

*Pour tout le soutien que vous m'avez apporté, je vous remercie tous sincèrement.*

**A mes amies Galliane, Lucile, Justine, Marie, Inès, Pauline, Margaux,**

*Merci pour tous ces moments passés ensemble qui ont fait de ces années une période inoubliable. Galliane, un grand merci pour tous tes conseils dans la mise en page de cette thèse.*

**A l'équipe de la pharmacie Cormontaigne,**

*Vous m'avez accueillie les bras ouverts pendant toutes ces années d'études, et m'avez enseigné ce qu'est une équipe unie. Je remercie particulièrement Elise et Madame Désir de m'avoir fait confiance.*

**A Justin,**

*Pour ta patience, ton soutien, et ton amour inconditionnel. Merci d'être à mes côtés et de faire que ma vie soit si belle.*



## **Liste des abréviations :**

**ASO** : Thy1- $\alpha$ -synuclein genotype

**Ax** : axénique

**BHE** : Barrière hémato-encéphalique

**COMT** : catéchol-O-méthyl transférase

**Cv** : conventionnel

**DA** : Dopamine

**DDC** : Dopa-décarboxylase

**DOPAC** : l'acide di hydroxy phényl acétique

**GPe** : Globus Pallidus externe

**GPI** : Globus Pallidus interne

**HHS** : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

**HVA** : acide homovanillique

**MAO** : mono amine oxydase

**MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

**SCFA** : Short Chain Fatty Acid

**SNA** : système nerveux autonome

**SNC** : système nerveux central

**SNE** : système nerveux entérique

**SPF** : Specific Pathogen Free

**VIP** : Peptide intestinal vasoactif

**WT** : Wild Type

## **Table des matières**

Remerciements .....	12
Introduction .....	20
1. Physiologie du microbiote intestinal .....	22
1.1. Composition, diversité et évolution .....	22
1.1.1. Composition.....	22
1.1.2. Diversité.....	24
1.1.3. Evolution.....	25
1.1.3.1. Mode d'accouchement .....	25
1.1.3.2. Mode d'alimentation .....	26
1.1.3.3. Antibiothérapie .....	27
1.1.3.4. Evolution au cours de la vie .....	27
1.2. Implication du microbiote dans la physiologie de l'hôte .....	28
1.2.1. Effet barrière.....	28
1.2.2. Microbiote intestinal et système immunitaire .....	29
1.2.3. Métabolisme des glucides.....	31
1.2.4. Métabolisme des protéines .....	33
1.2.5. Métabolisme des lipides.....	33
1.2.6. Métabolisme des gaz .....	33
1.2.7. Devenir des métabolites bactériens.....	33
1.2.7.1. Les Acides Gras à Chaîne Courte (18).....	33
1.2.7.2. Les Vitamines.....	34
1.2.7.3. Les produits issus du métabolisme protéique.....	34
1.2.7.4. Le lactate.....	34
1.3. Méthodes d'études du microbiote intestinal.....	35
2. L'axe cerveau-intestin-microbiote.....	37
2.1. Rôle du microbiote dans la physiopathologie du SNC .....	37
2.1.1. Dysbiose.....	37
2.1.2. Syndrome anxieux.....	37
2.1.3. Autisme.....	40



2.1.4.	Alzheimer.....	41
2.1.5.	Parkinson.....	41
2.2.	Voies d'action.....	42
2.2.1.	Comment le SNC influence le microbiote intestinal.....	42
2.2.2.	Comment le microbiote intestinal influence le SNC.....	43
3.	La maladie de Parkinson.....	48
3.1.	Caractéristiques de la maladie de Parkinson.....	48
3.1.1.	Epidémiologie.....	48
3.1.2.	Anatomopathologie.....	48
3.1.2.1.	Métabolisme de la dopamine.....	49
3.1.2.1.1.	Anabolisme de la dopamine.....	49
3.1.2.1.2.	Catabolisme de la dopamine.....	51
3.1.2.2.	Les voies mises en jeu.....	52
3.1.2.2.1.	Voie nigro-striée.....	52
3.1.2.2.2.	Voie méso-limbique.....	52
3.1.2.2.3.	Voie méso-corticale.....	53
3.1.2.2.4.	Voie tubéro-infandibulaire.....	53
3.1.2.3.	Causes de la mort neuronale.....	55
3.1.2.3.1.	Cause génétique.....	55
3.1.2.3.2.	Cause environnementale.....	56
3.1.2.3.3.	Cause moléculaire : rôle de l'alpha-synucléine.....	56
3.1.3.	Clinique.....	58
3.1.3.1.	Signes précliniques.....	58
3.1.3.1.1.	Constipation chronique.....	58
3.1.3.1.2.	Perte d'odorat.....	58
3.1.3.1.3.	Agitation nocturne.....	59
3.1.3.1.4.	Dépression.....	59
3.1.3.1.5.	Syndrome algique.....	59
3.1.3.1.6.	Amaigrissement.....	59
3.1.3.2.	Signes moteurs.....	60
3.1.3.2.1.	Signes cardinaux.....	60

3.1.3.2.1.1.	Tremblement de repos .....	60
3.1.3.2.1.2.	Instabilité posturale.....	60
3.1.3.2.1.3.	Bradykinésie .....	60
3.1.3.2.1.4.	Rigidité plastique .....	61
3.1.3.2.2.	Autres symptômes moteurs.....	61
3.1.3.2.2.1.	Micrographie .....	61
3.1.3.2.2.2.	Troubles de la marche.....	61
3.1.3.2.2.3.	Dystonie .....	61
3.1.3.2.2.4.	Troubles du comportement.....	62
3.1.3.3.	Signes tardifs.....	62
3.1.3.3.1.	Dysautonomie.....	62
3.1.3.3.2.	Démence .....	63
3.1.3.3.3.	Festination et Freezing.....	63
3.1.4.	Stratégie thérapeutique.....	63
3.1.4.1.	Les principaux médicaments disponibles en France .....	64
3.1.4.1.1.	La dopathérapie.....	64
3.1.4.1.1.1.	L-Dopa .....	64
3.1.4.1.1.2.	Agonistes dopaminergiques .....	64
3.1.4.1.1.2.1.	Les dérivés de l'ergot de seigle .....	65
3.1.4.1.1.2.2.	Les agonistes dopaminergiques non ergotés.....	65
3.1.4.1.2.	Les inhibiteurs enzymatiques .....	66
3.1.4.1.2.1.	IMAO-B .....	66
3.1.4.1.2.2.	ICOMT .....	66
3.1.4.1.3.	Les anticholinergiques.....	67
3.1.4.2.	Stratégies médicamenteuses.....	67
3.2.	Mise en évidence sur le modèle murin : travaux de T.R.Sampson et al. ....	70
3.2.1.	Principe de l'étude.....	70
3.2.1.1.	Description des tests .....	71
3.2.1.1.1.	Evaluation des capacités motrices grossières .....	72
3.2.1.1.1.1.	Traversée de la poutre .....	72
3.2.1.1.1.2.	Descente d'une barre .....	73

3.2.1.1.1.3. Reflexe des pattes arrière .....	74
3.2.1.1.2. Evaluation des capacités motrices fines .....	74
3.2.1.1.2.1. Retrait d'un adhésif collé sur le museau .....	74
3.2.1.2. Le microbiote intestinal nécessaire à l'apparition de troubles moteurs et gastro-intestinaux.....	75
3.2.1.3. Le rôle du microbiote dans l'activation de la microglie $\alpha$ Syn dépendante.....	77
3.2.1.4. La flore post-natale et les synucléopathies.....	79
3.2.1.5. La dysbiose chez les patients parkinsoniens.....	81
3.3. Quelles perspectives pour l'homme ?.....	83
3.3.1. Les probiotiques .....	83
3.3.2. Les régimes alimentaires .....	84
3.3.3. Les antibiotiques .....	85
3.3.4. La transplantation fécale .....	85
Conclusion.....	88
Références bibliographiques.....	90

## **Introduction**

Le microbiote est défini par l'ensemble des micro-organismes commensaux (c'est-à-dire bactéries, champignons, achées, virus), vivant dans un environnement qui lui est propre. Sa composition varie en fonction de la niche écologique à laquelle il est rattaché, chaque niche ayant des conditions physico-chimiques différentes (milieux buccal, intestinal, génital, cutané...). Le microbiote intestinal, particulièrement celui présent dans la lumière colique, est le plus abondant, et ne contient pas moins de  $10^{14}$  micro-organismes.

Avec environ 1000 espèces différentes, cet écosystème microbien occupe une place de premier ordre au sein de l'organisme, en participant à de nombreux processus métaboliques. Les techniques actuelles de biologie moléculaire ont permis l'analyse poussée du microbiote, et l'identification de sa fonctionnalité pour l'hôte. Il possède un large spectre d'action, avec comme fonctions principales la fermentation, la digestion de fibres, la synthèse de vitamines, la fonction de barrière contre les divers pathogènes ainsi que son implication dans le système immunitaire. La flore microbienne se trouve, en temps normal, à l'état d'équilibre. Toutefois, l'altération de cet équilibre, provoquée par une antibiothérapie, un changement de régime alimentaire, le stress ou encore une pathologie de la sphère gastro-intestinale est appelée dysbiose. Ce phénomène de dysbiose est incriminé dans de nombreuses pathologies, et a permis de comprendre l'origine de certaines maladies, notamment celles corrélées à des mécanismes auto-immuns ou inflammatoires.

Si l'existence de l'axe « cerveau-intestin » est connu depuis déjà longtemps, ce n'est que depuis une décennie que l'on s'intéresse à la place du microbiote intestinal dans le développement et le fonctionnement du SNC, notamment dans le cadre de maladies neurodégénératives.

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, derrière la maladie d'Alzheimer, et constitue une cause de handicap majeure chez le sujet âgé. On dénombre environ 100 000 à 120 000 patients parkinsoniens en France, et la prévalence est de 8 000 nouveaux cas par an. A ce jour, les causes de la dégénérescence neuronale à l'origine de la maladie restent inconnues, bien qu'il soit admis qu'elles soient multifactorielles. Il a été démontré que dix ans environ avant les premiers symptômes moteurs, une constipation chronique et une hyposmie étaient rencontrés chez la plupart des patients parkinsoniens. De fait,

plusieurs chercheurs se sont posé la question d'une origine digestive dans l'apparition de cette maladie. De nombreux auteurs comme Timothy R. Sampson, Sarkis K. Mazmanian, Filip Scheperjans et Arang Keshavarzian se sont donc intéressés aux rôles du microbiote intestinal dans les processus de neuro-inflammation alpha-synucléine dépendante à l'origine des troubles moteurs parkinsoniens.

L'intérêt actuel pour l'action du microbiote intestinal dans la physiopathologie du SNC a permis de renommer l'axe « microbiote-intestin-cerveau », et constitue une nouvelle piste de recherche, encore peu explorée aujourd'hui. Le travail de cette thèse consiste à répertorier les connaissances actuelles sur ce sujet, à savoir la physiologie du microbiote intestinal, la dysbiose dans la physiopathologie du SNC et l'impact du microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson.

## 1. Physiologie du microbiote intestinal

### 1.1. Composition, diversité et évolution

#### 1.1.1. Composition

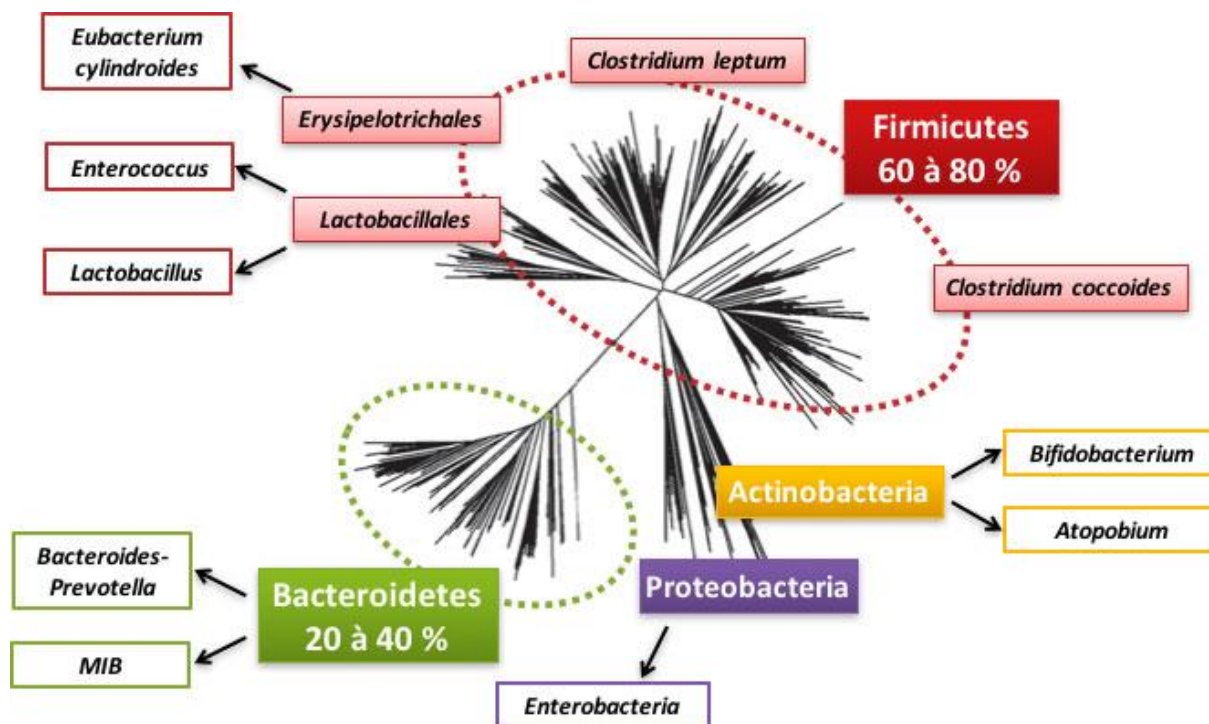
Le microbiote est désigné comme l'ensemble des micro-organismes non pathogènes pour l'organisme. Le corps humain renferme plusieurs microbiotes (buccal, vaginal, intestinal, cutané) et la flore intestinale en représente la niche écologique principale. On a longtemps considéré que 400 espèces composaient le microbiote intestinal, dont 25 à 40 espèces dominantes. A ce jour, nous savons qu'il existe un noyau d'environ 200 000 gènes et près de 60 espèces dominantes chez l'homme. (1)

A part quelques espèces d'archées, virus et champignon, le microbiote intestinal est principalement constitué de bactéries avec une population ne comptant pas moins de  $10^{13}$  à  $10^{14}$  bactéries par gramme de selles, soit jusqu'à dix fois le nombre de cellules que le corps humain abrite. (2)

Le milieu intestinal au niveau du côlon est un milieu réduit, et la très grande majorité de la population bactérienne est anaérobie stricte. Si les caractéristiques de ces bactéries anaérobies (comme leur sensibilité aux antibiotiques) restent mal connues, nous savons néanmoins qu'elles sont rarement pathogènes pour l'homme, contrairement aux entérobactéries, certes moins nombreuses, mais largement étudiées en pathologie humaine, notamment pour leur pouvoir de résistance aux antibiotiques.

Le microbiote intestinal apparaît relativement stable et forme un noyau commun, qui se décline en quatre phyla bactériens majeurs : les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes*, les *Actinobacteria* et les *Proteobacteria* (**Figure 1**).

**Figure 1**



Légende : arbre phylogénétique représentant les différents sous-ensembles (phyla) des groupes bactériens composant le microbiote intestinal (3)

Les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* représentent à eux deux plus de 90% de la population microbienne intestinale (4). Les autres phyla bactériens majeurs composant le microbiote intestinal sont les *Fusobacteria*, les *Verrucomicrobia*, les *Cyanobacteria* et les *Spyrochaetes*.

Le phylum des *Firmicutes* est majoritairement représenté par les Gram-positifs dominants. On y retrouve les genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, et *Butyrivibrio*. Ces genres composent le groupe *Clostridium Cluster XIVa*, également appelé *Eubacterium rectale-Clostridium coccoides*, qui représente 14 à 31% des bactéries totales. Le groupe *Clostridium cluster IV* ou *Clostridium leptum* abrite les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *Ruminococcus flavefaciens*, et représente 16 à 22% de la dominance (1).

Les Gram-négatifs sont quant à eux représentés par le phylum *Bacteroidetes* décliné principalement par les genres *Bacteroides*, *Prevotella*, et *Porphyromonas*. Ce phylum représente 20 à 40% de cet écosystème (**Figure 1**).

Les *Actinobacteria* ne concernent qu'un faible pourcentage de la dominance. Ce phylum se décline avec les genres *Bifidobacterium* et *Collinsella-Atopobium*.

Les entérobactéries, streptocoques et lactobacilles sont moins souvent observés car présents en sous-dominance dans le microbiote du côlon.

Si le microbiote intestinal présente une grande diversité taxonomique, la diversité métabolique semble plus restreinte. Malgré des profils taxonomiques différents, on retrouve dans chaque individu un « noyau fonctionnel », permettant à chacun de conserver les mêmes fonctions métaboliques. Des gènes de bactéries différentes codent pour les mêmes fonctions, permettant ainsi au microbiote intestinal d'assurer ses fonctions premières.

### 1.1.2. Diversité

Bien qu'il puisse exister un noyau commun caractérisé par la présence de phyla dominants, on peut noter une certaine hétérogénéité individuelle. En termes d'abondance, de nature des genres et d'espèces bactériennes, le microbiote humain s'organise en trois configurations préférentielles. Ces trois entérotypes, ou signatures bactériennes intestinales, sont respectivement dominés par les genres *Bacteroides*, *Prevotella*, et *Ruminococcus*. Ils sont indépendants de l'origine géographique de l'individu, de son âge, son état de santé, ou son mode de vie, bien que l'alimentation puisse avoir un impact majeur. L'entérotipe *Prevotella* serait dominant chez les individus consommant beaucoup de fruits et légumes, tandis que l'entérotipe *Bacteroides* serait prépondérant chez les individus ayant un régime occidental riche en sucres rapides, en protéines et graisses animales.(1)

Chaque entérotipe est associé à une fonction métabolique. Pour les *Bacteroides* il s'agit de la biosynthèse de la biotine. Les *Ruminococcus* ont pour fonction principale la biosynthèse de l'hème, tandis que les *Prevotella* permettent la biosynthèse de la thiamine.

Le tube digestif présente une diversité tant longitudinale que transversale. En effet, il se compose d'une succession de compartiments avec des propriétés physico-chimiques qui leur sont propres. Chacun de ces compartiments abrite des niches écologiques spécifiques, mais le côlon contient la population microbienne la plus



dense. Transversalement, deux niches écologiques se distinguent en strates : la lumière intestinale d'une part, le mucus intestinal d'autre part.

### 1.1.3. Evolution

Le microbiote intestinal est un écosystème dynamique, dont la composition varie selon bon nombre de facteurs : la génétique, l'alimentation, la prise médicamenteuse, les changements de régimes alimentaires... Toutefois, le microbiote intestinal tente toujours de faire face aux perturbations pour se rapprocher de sa composition initiale.

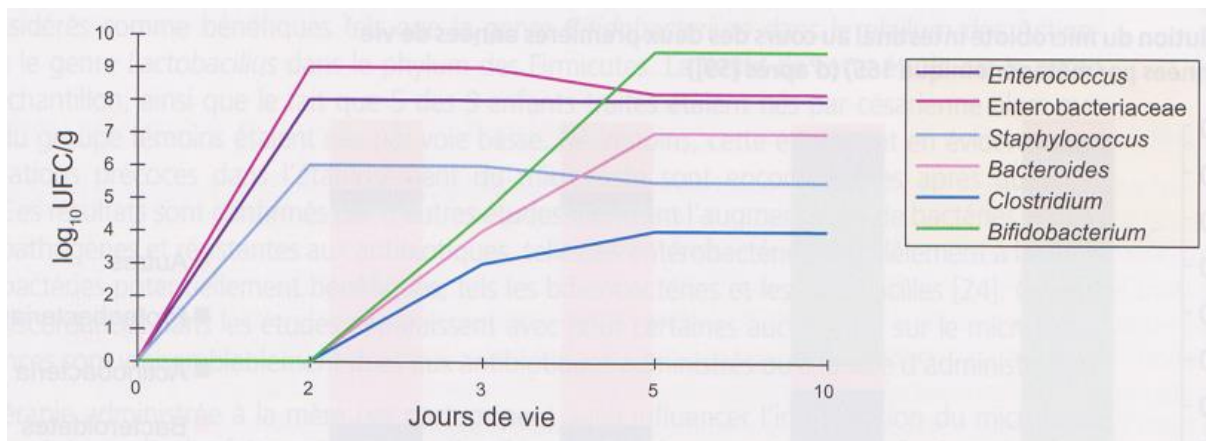
#### 1.1.3.1. Mode d'accouchement

Pendant la gestation, le fœtus se développe dans un environnement stérile, et c'est à la naissance que débute la colonisation (**Figure 2**).

Un accouchement par voie basse expose l'enfant aux bactéries issues des flores fécale, vaginale et cutanée. Les bactéries anaérobies facultatives des genres *Enterococcus*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* vont s'implanter dans un premier temps, tandis que les bactéries anaérobies strictes s'implantent plus tardivement. Les *Bifidobacterium* colonisent la muqueuse intestinale à 1 mois, et les bactéries du genre *Bacteroides* à 6 mois (5).

Lors d'un accouchement par césarienne, l'enfant rencontre plutôt les bactéries présentes dans l'environnement, c'est-à-dire les bactéries présentes dans l'air et sur le personnel soignant.

#### **Figure 2**



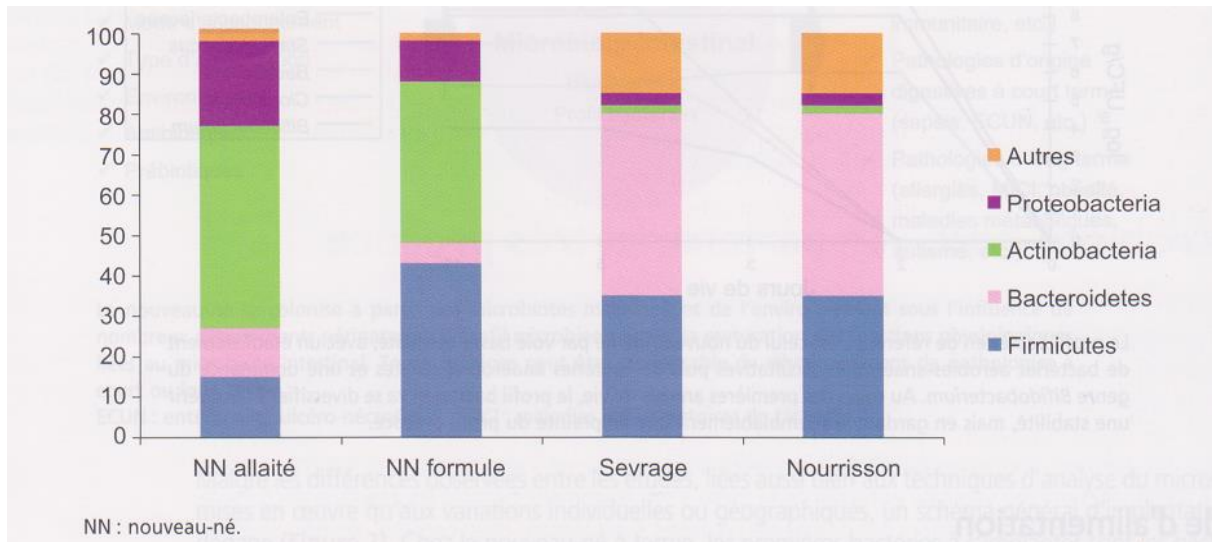
Légende : Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité (1)

### 1.1.3.2. Mode d'alimentation

La complexité de la composition du lait maternel favorise l'implantation des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Les bactéries comme *Clostridium* et *Bacteroides*, quant à elles, s'installent plus tardivement. Chez un enfant nourri au lait infantile, la flore sera plus diversifiée, incluant des *Bacteroides*, des clostridies et des entérobactéries (**Figure 3**).

En effet, bien que le lait maternel fût longtemps considéré comme stérile, nous savons aujourd'hui qu'il participe activement à l'élaboration de la flore microbienne post-natale grâce à son profil dynamique de nutriments et de composants bioactifs. Il se compose d'une part d'oligosaccharides qui agissent comme prébiotiques, et d'autre part d'un ensemble de bactéries formant une niche écologique qui lui est propre. Celle-ci comprend les *Lactobacillus spp* et les *Bifidobacterium spp*, qui seraient issues de l'intestin maternel, par le biais d'un cycle entéro-mammaire (6).

**Figure 3**



Légende : Evolution du microbiote intestinal au cours des deux premières années de vie  
D'après Ottman et al. 2012. Source : (1)

### 1.1.3.3. Antibiothérapie

Une antibiothérapie supérieure à trois jours est un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes. Ce risque est d'autant plus élevé si l'antibiotique a un spectre large. Une antibiothérapie précoce diminuerait la diversité microbienne avec une diminution de la proportion des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*.

L'utilisation d'antibiothérapie *per-partum*, initialement prévue pour la prophylaxie de l'infection néo-natale à streptocoque B, a démontré une augmentation des infections néonatales à germes résistants aux aminopénicillines (5).

### 1.1.3.4. Evolution au cours de la vie

La colonisation débute à la naissance, dès la rupture des membranes fœtales, lorsque le nouveau-né passe d'un environnement stérile in-utero, à un univers

bactérien riche et varié. La colonisation s'effectue progressivement, dépendant de plusieurs facteurs (mode d'accouchement, mode d'alimentation jusqu'à la diversification alimentaire, mode de vie, exposition aux antibiotiques...).

On considère que dès trois ans, l'enfant acquiert un microbiote intestinal stable (7). Il continuera d'évoluer au cours de la vie sous l'influence de facteurs physiologiques et pathologiques. Plusieurs études ont démontré la variabilité du microbiote intestinal au fil du temps, notamment durant les périodes de changements hormonaux importants (8). Pendant la puberté, l'évolution du microbiote semble dépendante du taux d'androgènes, car en effet, la castration des mâles montre une stabilité de la flore intestinale semblable à celle des femelles. Au cours de la grossesse, principalement au troisième trimestre, on peut observer une diminution de la proportion de *Firmicutes* et une augmentation de bactéries issues de phyla minoritaires, *Actinobacteriae* et *Proteobacteriae* (9). A la ménopause, l'influence œstrogénique implique une modulation des proportions des *Clostridia* et des *Ruminococcaceae*. (10)

Chez la personne âgée, de nombreux facteurs modulent la flore intestinale : les changements physiologiques liés à l'âge, la malnutrition, la polymédication avec l'utilisation d'antibiotiques, les hospitalisations... Dès 65 ans, le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* diminue, avec une augmentation de *Bacteroides* et une diminution de bifidobactéries dans les fèces (11). Ces perturbations entraînent des modifications fonctionnelles du microbiote, pouvant amener à l'accumulation de produits génotoxiques comme les phénols ou le sulfure d'hydrogène, qui sont des facteurs de risque de cancer du côlon.

## 1.2. Implication du microbiote dans la physiologie de l'hôte

### 1.2.1. Effet barrière

Afin d'assurer l'homéostasie et d'empêcher le développement de pathogènes, la muqueuse intestinale a développé plusieurs systèmes de défense, largement sous le contrôle du microbiote intestinal.

Tout d'abord, le microbiote intestinal entre en compétition avec les pathogènes pour les nutriments et les récepteurs d'adhésion épithéliaux. Les bactéries commensales sécrètent également des bactériocines qui inhibent la croissance de souches

bactériennes proches de la bactérie productrice. Ces bactériocines ont bien souvent un spectre d'action plutôt étroit. Le microbiote intestinal est capable de synthétiser des acides gras qui diminuent le pH local et empêchent la prolifération de certains pathogènes. Enfin, la transformation d'acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires par le microbiote peut rendre l'environnement hostile à la prolifération de certains pathogènes. C'est le cas de *C. difficile* qui ne peut se développer correctement en présence d'acide désoxycholique. Ces mécanismes de protection sont appelés « effets barrière directs » (4).

Le microbiote intestinal utilise également plusieurs mécanismes indirects. Il participe au maintien de la couche de mucus présente au niveau du pôle apical des cellules épithéliales de l'intestin. Les bactéries et leurs produits maintiennent une certaine distance avec les cellules de l'hôte en régulant la quantité de mucus produite en modulant les gènes codant pour les mucines.

D'autre part, la communication étroite entre les cellules épithéliales et les bactéries commensales aboutit à la production de peptides anti-microbiens par les cellules épithéliales, les entérocytes et les cellules de Paneth. (12)

Par ailleurs, la sécrétion d'IgA par les plasmocytes de la muqueuse intestinale limite le contact du pathogène avec la surface épithéliale et son entrée dans la muqueuse.

Enfin, le microbiote intestinal influence la réparation épithéliale, et impacte l'expression des gènes codant pour les protéines formant les jonctions serrées des cellules épithéliales et participe à cet effet barrière indirect (**Figure 4**).

#### 1.2.2. Microbiote intestinal et système immunitaire

Outre ses propriétés de barrière, le microbiote intestinal impacte fondamentalement le système immunitaire. Cette découverte vient de l'observation de déficits immunitaires majeurs chez des animaux axéniques, c'est-à-dire nés et élevés stérilement (13) (14). Dans ce type d'expérience, les souris axéniques présentent de nombreuses anomalies du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution du nombre de lymphocytes dans la *lamina propria*, moins de plasmocytes dans les centres germinatifs, population de lymphocytes T diminuée, réduction de la sécrétion intestinale d'IgA, diminution des taux d'immunoglobines sériques et de production de cytokines. Ces anomalies disparaissent lorsqu'on leur inocule le microbiote de souris *Wild Type*.

Le bon fonctionnement de l'immunité réside dans la collaboration étroite entre les bactéries du microbiote intestinal et les cellules immunitaires. Lorsqu'un antigène arrive à la muqueuse intestinale, il est capté par des récepteurs TLR présents à la surface des cellules épithéliales. Certaines bactéries sont capables d'empêcher cette interaction par la production de mucus. La barrière physico chimique constitue donc un premier niveau de protection, tandis que les immunités innée et acquise agissent à un second niveau.

Le microbiote intestinal régule le nombre de cellules dendritiques locales, et stimule le développement de macrophages et monocytes. Les acides gras à chaîne courte comme le butyrate inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires, tandis que l'acétate joue un rôle dans le recrutement de neutrophiles. L'interaction entre les bactéries commensales et les cellules dendritiques amène à la production d'IgA par les lymphocytes B, limitant la pénétration de pathogènes dans la muqueuse intestinale. La population de lymphocytes T CD8+ dans l'espace intra-épithélial se maintient grâce aux signaux émis par le microbiote intestinal. De même, le maintien de la population de lymphocytes T régulateurs, ou Treg, est dû en parti au microbiote. Si certaines bactéries stimulent les populations Th17 intestinales, d'autres agissent sur les Treg.

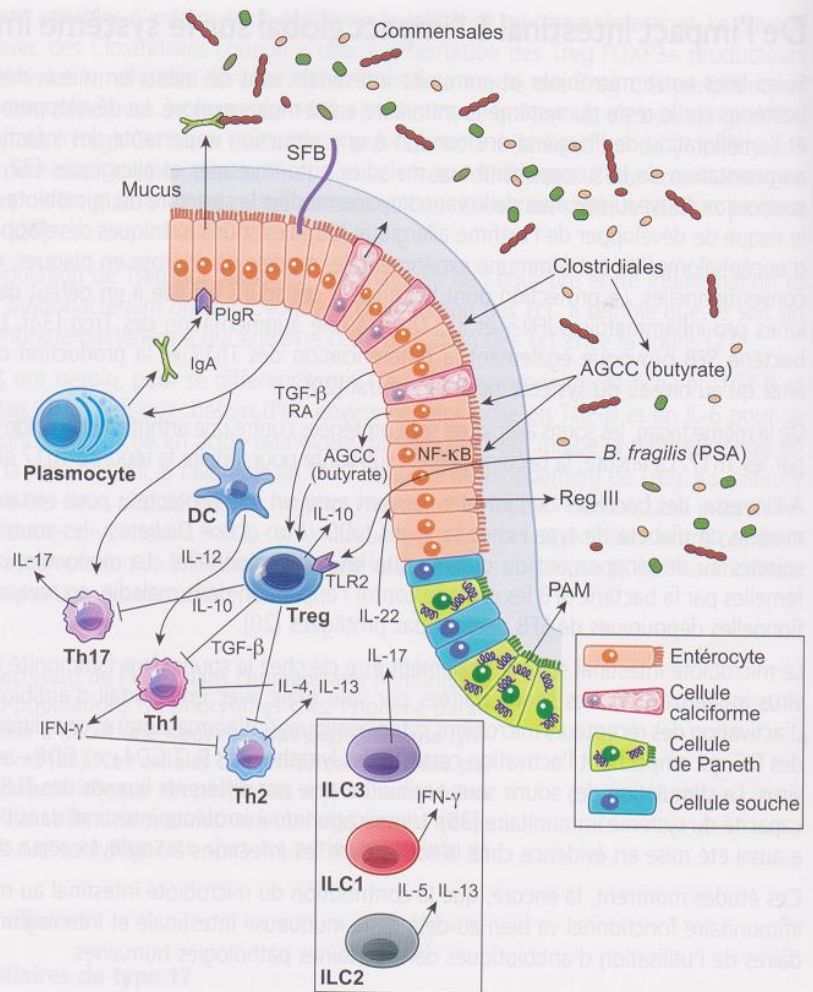
Par ces multiples interactions, on constate que le microbiote intestinal joue un rôle majeur sur l'homéostasie du système immunitaire, et inversement (1) **(Figure 4)**.

#### **Figure 4**

■ Figure 2

**Le dialogue entre microbiote et système immunitaire**

SFB : *Candidatus arthromitus* ; AGCC : acides gras à chaîne courte ; PSA : polysaccharide capsulaire A ; PAM : peptide antimicrobien ; PlgR : polymeric Ig receptor ; Ig : immunoglobuline ; TGF : Transforming Growth Factor ; RA : acide rétinoïque ; IL : interleukine ; DC : cellule dendritique ; Th : lymphocyte T helper ; IFN : interféron ; ILC : cellule lymphoïde innée ; NF-κB : Nuclear factor-kappa B ; Reg III : Regenerating islet-derived genes III ; Treg : lymphocyte T régulateur.



Légende : dialogue entre microbiote et système immunitaire

Source : (1)

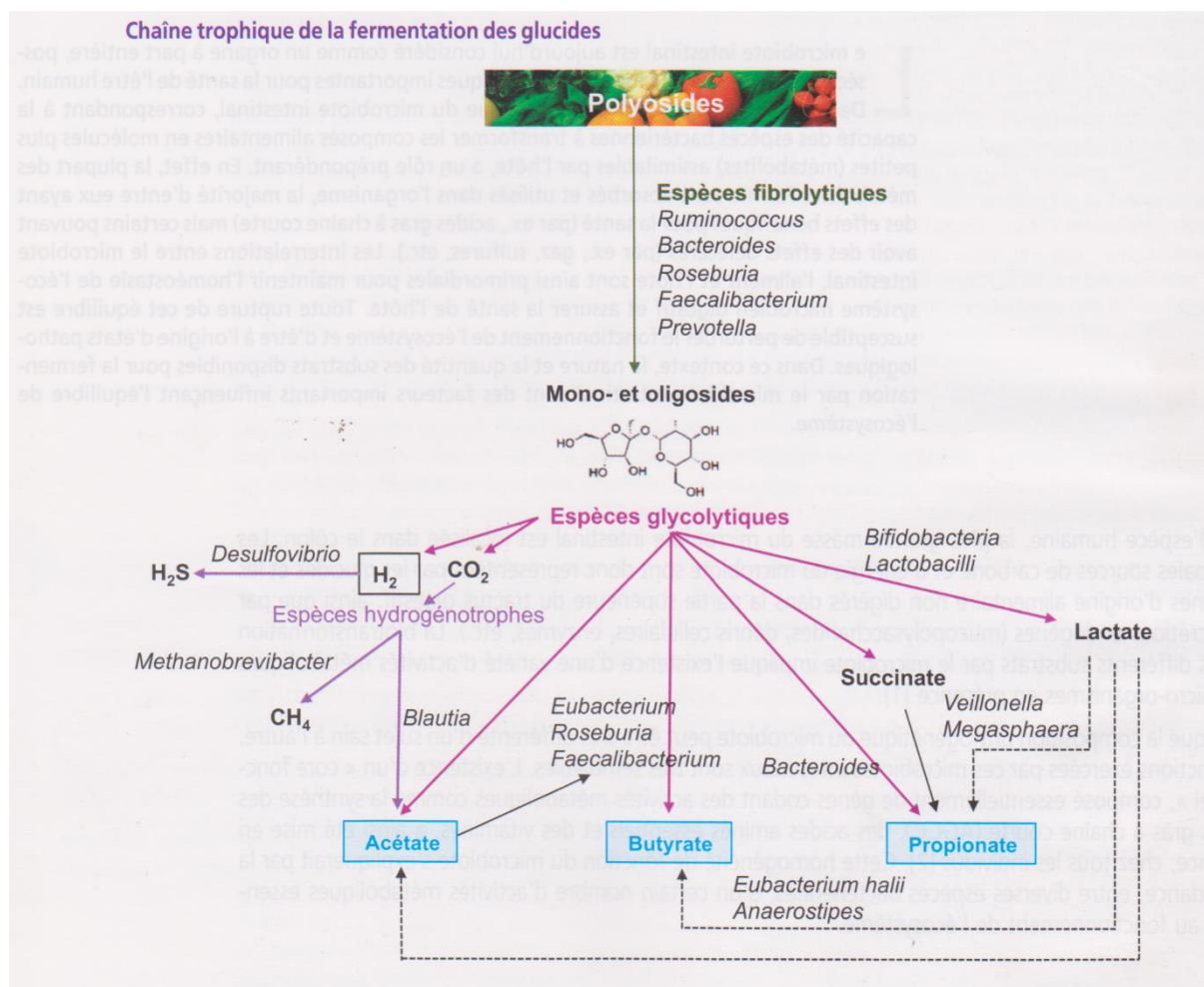
### 1.2.3. Métabolisme des glucides

Les glucides disponibles au niveau du côlon sont principalement les polyosides issus des céréales et des fibres alimentaires. La dégradation anaérobie met à contribution plusieurs groupes bactériens fibrolytiques appartenant aux deux phyla majeurs, les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes*, et les espèces concernées appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Roseburia*, *Rumiconoccus* et *Eubacterium*. Le métabolisme des polyosides aboutit à la production de métabolites fermentaires, que sont les acides

gras à chaîne courte (Short Chain Fatty Acid, SCFA), les gaz, et des micronutriments (polyphénols, vitamines) aux propriétés anti-oxydantes et/ou anti-inflammatoires (15) (Figure 5).

Concernant la fermentation des glucides, la majorité des espèces utilisent la glycolyse pour convertir les glucides en pyruvate. Ce pyruvate est ensuite transformé en acides gras à chaîne courte (acétate, propionate et butyrate) et gaz (hydrogène, dioxyde de carbone et méthane).

Figure 5



Légende : chaîne trophique de la fermentation des glucides

Source : (1)



#### 1.2.4. Métabolisme des protéines

Les protéines qui arrivent au côlon sont soit d'origine exogène (issues du bol alimentaire), soit d'origine endogène (enzymes, mucines...). La biodégradation des protéines est nécessaire à la récupération de l'azote et du carbone qui les composent. Les espèces bactériennes possédant une activité protéolytique sont les *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* (16).

#### 1.2.5. Métabolisme des lipides

Peu de lipides arrivent au côlon, la grande majorité est absorbée dans l'intestin grêle. Bon nombre sont les espèces possédant une lipase qui leur permettent d'hydrolyser les triglycérides à chaîne longue. Ainsi, un régime riche en graisses module la composition bactérienne en faisant varier le ratio *Bacteroidetes/Firmicutes* (17). De plus, le microbiote intestinal est capable de métaboliser le cholestérol et les acides biliaires.

#### 1.2.6. Métabolisme des gaz

L'hydrogène est le gaz le plus produit lors de la fermentation. La majeure partie est réutilisée par les espèces hydrogénotrophes, le reste étant excrétée par voie pulmonaire. Ces espèces hydrogénotrophes maintiennent une pression partielle en hydrogène faible afin de permettre une oxygénation complète des substrats (1).

#### 1.2.7. Devenir des métabolites bactériens

##### 1.2.7.1. Les Acides Gras à Chaîne Courte (18)

- L'**acétate** est un précurseur de la synthèse du cholestérol et d'acides gras à chaîne longue. Il contribue également à la régulation de l'appétit par son action dans l'hypothalamus (19).

- Le **butyrate** a un rôle important dans l'inhibition de l'histone désacétylase, enzyme responsable de dommages associés au stress oxydatif. Ces propriétés confèrent au butyrate des propriétés anticancéreuses. Il est considéré comme ayant des propriétés anti-inflammatoires (20).
- Le **propionate** régule la libération d'hormones de la satiété, inhibe la synthèse du cholestérol et possède également des propriétés anti-inflammatoires (20).

#### 1.2.7.2. Les Vitamines

Les vitamines B12, B8 et K2 sont produites en grande quantité par le microbiote intestinal et constituent un apport vitaminique suffisant pour l'hôte. D'autres vitamines sont produites par le microbiote, mais en quantité insuffisante pour couvrir nos besoins. C'est le cas des vitamines B1, B2, B6 et B9.

#### 1.2.7.3. Les produits issus du métabolisme protéique

L'ammoniaque, en concentration élevée, compromet le bon déroulement de la synthèse d'acides nucléiques, et altère la morphologie des cellules intestinales. Les métabolites issus de la dégradation d'acides aminés aromatiques engendreraient une altération de la fonction barrière de l'épithélium. Les métabolites issus de la dégradation des acides aminés comme la valine, l'isoleucine et la leucine sont utilisés comme marqueurs de l'activité protéolytique du microbiote.

#### 1.2.7.4. Le lactate

Le lactate se trouve au niveau du côlon sous deux formes isomériques. Le D-lactate, présent en quantité importante dans le plasma et les urines des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, est un marqueur de la perméabilité intestinale. Le lactate est également utilisé comme substrat dans la synthèse de sulfure, élément pouvant avoir des effets nocifs pour l'hôte (1).

### 1.3. Méthodes d'études du microbiote intestinal

Plusieurs méthodes se confrontent pour analyser le microbiote intestinal, et chacune présente avantages comme inconvénients. Pendant longtemps, la mise en culture pure au laboratoire a longtemps été considérée comme l'unique moyen d'étudier la population microbienne. Il s'agit d'une culture de selles sur différents milieux, dans des atmosphères variées, permettant une analyse simple, peu coûteuse, et avec une bonne sensibilité ( $10^2$  UFC/g de selles). Néanmoins, cette méthode n'est pas appropriée pour la culture des bactéries anaérobies strictes, rendant difficile la caractérisation du microbiote intestinal, puisque 80% des espèces deviennent non cultivables.

La technique de la « culturomique » consiste à cultiver des échantillons de selles dans un large panel de conditions différentes, en faisant varier les milieux, les atmosphères. Elle identifie ensuite toutes les colonies isolées par spectrométrie de masse. Ceci permet d'identifier plus d'espèces, et donc de mieux apprécier la diversité des niches écologiques. Cette technique possède également une bonne sensibilité, avec un seuil de détection estimé à  $10^2$  UFC/g de selles. Toutefois, les bactéries anaérobies strictes restent incultivables, et le travail de culture est non négligeable, de par l'utilisation de centaines de milieux de cultures différents, et par l'identification de milliers de colonies isolées.

Le « 16S Profiling » se caractérise par l'amplification par PCR et séquençage du gène de l'ADNr 16S obtenu d'un extrait d'ADN total sur échantillon de selles. C'est une technique à coût modéré permettant une meilleure identification de la composition du microbiote intestinal, si l'on compare aux deux techniques précédemment décrites. Les inconvénients sont cependant nombreux : l'existence de biais liés à l'amplification, l'identification est souvent limitée au genre, et la sensibilité est médiocre ( $10^6$  UFC/g de selles).

La métagénomique par séquençage direct ou métagénomique « shotgun » est un séquençage direct de l'ensemble de l'ADN obtenu sur échantillon de selles, sans étape d'amplification. Elle permet d'une part une identification plus complète et mieux représentative de la diversité du microbiote, et d'autre part la caractérisation des fonctions métaboliques du microbiote. Cependant, cette technique est onéreuse, et la sensibilité est médiocre ( $10^6$  UFC/g de selles) (4).



## **2. L'axe cerveau-intestin-microbiote**

### 2.1. Rôle du microbiote dans la physiopathologie du SNC

#### 2.1.1. Dysbiose

La dysbiose peut être définie comme une anomalie de la composition de la flore commensale pouvant occasionner des effets néfastes sur l'hôte. Elle peut être due à un excès de pathobiontes (micro-organisme potentiellement délétère), et/ou un manque d'espèces bénéfiques, et/ou une faible biodiversité de la niche écologique.

Ces déséquilibres de la niche écologique sont retrouvés dans certains troubles intestinaux (diarrhées infectieuses, diarrhées dues aux antibiotiques, troubles fonctionnels intestinaux voire MICI) et extra-intestinaux.

C'est pour ces derniers que de nouvelles études portent de l'intérêt. En effet, bien que l'on connaisse l'axe cerveau-intestin depuis les années 1960, ce n'est que depuis cette dernière décennie que l'on inclue l'impact du microbiote intestinal sur le cerveau et les maladies neurodégénératives. Plusieurs pathologies du SNC ont déjà été étudiées, c'est notamment le cas du syndrome anxieux, de l'autisme, de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson.

#### 2.1.2. Syndrome anxieux

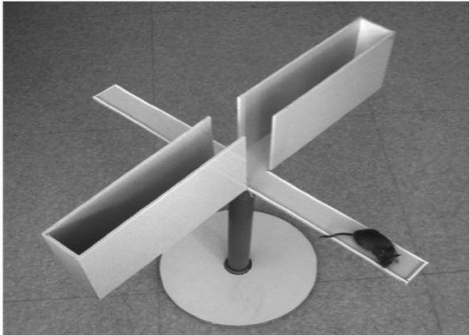
Le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) est profondément mêlé à la physiopathologie de nombreuses pathologies psychiatriques. Aujourd'hui, de plus en plus d'études s'intéressent à la place du microbiote dans la modulation de cet axe.

Chez la souris, de nombreuses études ont montré le rôle du microbiote dans la régulation de troubles psychotiques et de l'humeur. Une souris axénique (Ax) soumise à un stress verra son taux de corticostérone supérieur à celui des souris conventionnelles (Cv). L'hyperréactivité de l'axe HHS est corrigée par la colonisation microbienne de la souris axénique à l'adolescence (21) (22). En effet, ce test ne fonctionne pas lorsque la colonisation a lieu à l'âge adulte, suggérant l'idée que la maturation cérébrale dépend de l'empreinte microbienne à cet âge-là (23).

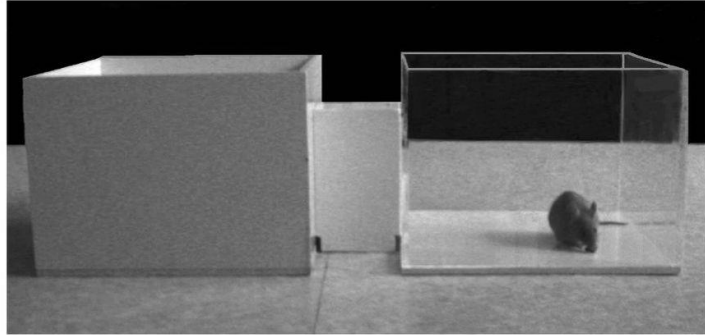
Des tests comportementaux ont permis d'apprécier le niveau d'anxiété des animaux placés en situation stressante. Parmi eux, on trouve un labyrinthe en croix surélevé, le test « clair-obscur » et le test de l'« *open-field* » (24) (**Figure 6**).

**Figure 6**

**A**



**B**



**C**

Légende :

- Image A : labyrinthe en croix surélevé
- Image B : clair et obscur
- Image C : open-field

Source : <https://fr.scribd.com/document/149725383/Open-Field-Test>

[https://www.cairn.info/loadimg.php?FILE=QUAE\\_SYNT/QUAE\\_BOISS\\_2009\\_01/QUAE\\_BOISS\\_2009\\_01\\_0123/QUAE\\_BOISS\\_2009\\_01\\_0018\\_img024.jpg](https://www.cairn.info/loadimg.php?FILE=QUAE_SYNT/QUAE_BOISS_2009_01/QUAE_BOISS_2009_01_0123/QUAE_BOISS_2009_01_0018_img024.jpg)

*Principe des tests :*

- **Labyrinthe en croix surélevé** : L'animal est placé au centre du labyrinthe en croix, comprenant deux branches sombres protégées par des parois (fermées), et deux branches éclairées, sans parois (ouvertes). Dans son activité exploratoire, plus l'animal se rend sur les bras de la croix ouverts, sans parois et éclairés, moins il sera considéré comme anxieux (**Figure 6, image A**).
- **Test clair et obscur** : L'animal est placé dans le compartiment noir d'une boîte, communiquant avec le compartiment éclairé. Au plus il reste dans le compartiment sombre, au plus il sera considéré comme anxieux (**Figure 6, image B**).
- **Test de l'*open-field*** : L'animal est placé dans un coin d'une enceinte ouverte et fortement éclairée au centre. Dans son activité exploratrice, moins il passe par le centre, plus il est considéré comme anxieux (**Figure 6, image C**).

Pour les tests du labyrinthe en croix surélevé et le test clair et obscur, l'absence de microbiote intestinal démontre un effet anxiolytique chez la souris axénique. Néanmoins, ces résultats sont controversés pour le test de l'*open-field* où les souris Ax se montrent plus anxieuses que les souris Cv. Ces différences pourraient être dues au fait que ces études ne prennent pas en compte tous les facteurs, notamment les caractéristiques génétiques des animaux étudiés (25) (26) (27).

D'autres approches expérimentales consistent à moduler le microbiote intestinal à l'aide d'antibiothérapies ou de probiotiques. Ces essais sont plus facilement réalisables et sont préférables pour une transposition à l'homme. Plusieurs études ont prouvé que, en utilisant les mêmes tests que précédemment, la modulation du microbiote intestinal modifiait les comportements de type anxieux et dépressifs (24) (28).

### 2.1.3. Autisme

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental qui se développe à la petite enfance, et persiste à l'âge adulte. Il se caractérise par une altération des capacités à établir des interactions sociales, à communiquer, et par des comportements stéréotypés et répétitifs.

Les dysbioses dans les troubles du spectre autistique ont été largement étudiées ces dernières années. En effet, des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, constipation et douleurs abdominales ont été répertoriés comme comorbidités fréquentes des troubles du spectre de l'autisme. Une analyse de la flore fécale d'enfants autistes a révélé la présence de dix fois plus de bactéries de type *Clostridium*, une augmentation de *Bacteroidetes* et une diminution de *Firmicutes* et *Bifidobacterium*, en comparaison à des sujets sains du même âge (29). Cette dysbiose s'accompagne de modifications des fonctions métaboliques du microbiote, avec augmentation de la perméabilité intestinale, élévation des taux sanguins de LPS (lipopolysaccharides) et d'IL6, et de 4-EPS (métabolite produit par le microbiote intestinal) (30). Ces changements seraient impliqués dans le processus de formation du trouble.

L'étude de De Theije CG et al. sur le modèle murin a montré que, en injectant le 4-EPS dans le sang de souris naïves, celles-ci se sont mises à développer des troubles comportementaux similaires aux troubles du spectre de l'autisme (31). De plus, l'administration par voie orale d'une souche *Bacteroides fragilis* a permis de ré-équilibrer la flore intestinale, normaliser la perméabilité intestinale, le taux sanguin de 4-EPS, et par conséquent le comportement de la souris. Cette expérience a permis de prouver que l'on peut atténuer la symptomatologie d'un sujet atteint d' « autisme » en corrigeant les anomalies fonctionnelles du système digestif, et en modulant son microbiote intestinal.

Une première étude, exécutée par Sandler et al. a été réalisée, en administrant de la Vancomycine par voie orale à un groupe d'une dizaine d'enfants atteints de troubles comportementaux type autistiques et de troubles gastro-intestinaux (32). La Vancomycine est un antibiotique non absorbé au niveau du tube digestif, touchant les



bactéries à gram positif de type *Clostridium*. Cependant, un effet rebond a été observé à l'arrêt du traitement antibiotique (la flore intestinale tendant toujours à retourner à sa composition initiale).

Aujourd'hui, des essais cliniques, une analyse fine du microbiote et la mise en place de normes de la flore fécale sont nécessaires avant de pouvoir envisager ce type de stratégie thérapeutique chez l'homme.

#### 2.1.4. Alzheimer

L'étude de Wang et al. menée chez le rat a permis de mettre en évidence le rôle potentiellement protecteur du microbiote dans l'agglomération de peptides  $\beta$ -amyloïdes, grâce à un métabolite sécrété à partir de polyphénols alimentaires : l'acide phénolique (33).

D'autres chercheurs pensent que le microbiote serait un élément déclencheur de la maladie d'Alzheimer, en produisant les peptides  $\beta$ -amyloïdes (34). Les peptides  $\beta$ -amyloïdes d'origine microbienne et ceux retrouvés dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont des caractéristiques similaires, d'un point de vue structural ou immunogène. Cependant, il s'agit d'une hypothèse nécessitant encore d'autres études, ne serait-ce que pour prouver la présence de peptides  $\beta$ -amyloïdes bactériens dans les plaques séniles.

#### 2.1.5. Parkinson

Entre 5 à 10 ans avant les premiers symptômes moteurs, presque tous les patients atteints de la maladie de Parkinson souffrent de troubles gastro-intestinaux tels que constipation, ballonnements, nausées, douleurs abdominales. Une hyposmie a également pu être constatée durant la période pré-clinique de la maladie.

Certains auteurs ont alors suggéré que la maladie de Parkinson pouvait trouver son origine dans une infection du tube digestif à *Helicobacter Pylori*, mais les données actuelles ne permettent pas de savoir si cette infection gastrique est une des premières étapes de la pathologie, ou si c'est la maladie de Parkinson qui provoque une infection à *H. Pylori* (35).

Une analyse du microbiote par des chercheurs finlandais a mis en évidence une moindre abondance de *Prevotellaceae*, en corrélation à une augmentation des taux d'*Enterobacteriaceae* dans la flore fécale de patients parkinsoniens (36).

La même année, une équipe américaine a confirmé l'existence d'une dysbiose dans la maladie de Parkinson en analysant le microbiote fécal et des biopsies de muqueuse de côlon sigmoïde (37). Elle y dénote une nette abondance de bactéries des genres *Blautia*, *Coprococcus* et *Roseburia*, qui sont des bactéries productrices de butyrate. Le butyrate étant un acide gras à chaîne courte aux propriétés qualifiées d'anti-inflammatoires. Inversement, les bactéries des genres *Faecalibacterium* et *Ralstonia*, ayant plutôt un potentiel pro-inflammatoire, étaient présentes en quantité plus importantes dans la muqueuse des sujets sains.

## 2.2. Voies d'action

Traditionnellement, le microbiote intestinal est connu pour avoir quatre fonctions principales. Premièrement, il exerce une action de défense contre la colonisation d'agents pathogènes, en entrant en compétition pour les nutriments avec les bactéries commensales, et en produisant des substances anti-microbiennes. Deuxièmement, il limite la pénétration de bactéries dans les tissus en fortifiant la barrière épithéliale intestinale, et en induisant la sécrétion d'IgA. Troisièmement, il facilite l'absorption de nutriments en métabolisant les composants indigestibles. Enfin, il participe au bon fonctionnement du système immunitaire de l'hôte (cf partie 1.2. p27).

Qui plus est, l'intestin et le cerveau communiquent étroitement, en recevant des informations provenant du cerveau vers l'intestin et inversement. C'est ce que l'on appelle les voies afférentes et efférentes. Depuis une décennie, la littérature tend à explorer l'importance du microbiote intestinal, amenant ainsi à développer un nouveau concept : celui de l'axe « cerveau-intestin-microbiote ».

### 2.2.1. Comment le SNC influence le microbiote intestinal

La signalisation entre le cerveau et le système digestif se fait dans un premier temps via le centre de régularisation de la satiété. Des changements de régime

alimentaire peuvent avoir une incidence sur la disponibilité des nutriments pour le microbiote intestinal, et ainsi moduler sa composition.

Le SNC communique également par les voies neuronales et endocriniennes de manière directe et indirecte. L'axe HHS et le Système nerveux Autonome (SNA), qui relie le SNC et les viscères, peuvent moduler la physiologie intestinale comme la motilité, la sécrétion et la perméabilité épithéliale ainsi que les hormones systémiques qui affectent l'environnement microbiotique.

En outre, la libération de molécules de signalisation, de cytokines et de peptides antimicrobiens (AMP) dans la lumière intestinale par les neurones, les cellules entéro-endocrines, les cellules immunitaires et les cellules de Paneth aura probablement un impact immédiat sur l'intestin.

### 2.2.2. Comment le microbiote intestinal influence le SNC

La voie neurale est opérationnelle par l'intermédiaire du système nerveux entérique (SNE), une division principale du SNA qui régit les fonctions gastro-intestinales, et des nerfs afférents vagues qui transmettent des informations sensorielles des viscères au SNC.

Les récepteurs exprimés sur le nerf vagal afférent détectent de nombreux peptides intestinaux régulateurs ainsi que des informations contenues dans les composants alimentaires, relayant ensuite les signaux vers le SNC (38). En effet, l'activation vagale est nécessaire pour toute une gamme d'effets du microbiote intestinal sur les fonctions cérébrales (39). Des études récentes suggèrent une interaction directe entre le microbiote intestinal et les neurones entériques.

Kunze et al. ont observé que *Lactobacillus reuteri* améliorait l'excitabilité des neurones du côlon chez des rats naïfs en inhibant le canal potassique calcium-dépendant (40). Mao et al. ont trouvé qu'ex vivo, à la fois *Lactobacillus rhamnosus* et *B. fragilis*, pouvaient activer les neurones afférents intestinaux (41).

Dans la voie endocrinienne, le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans le développement et la régulation de l'axe HHS, essentiel à la réponse au stress. Des études chez des souris ont montré que l'exposition postnatale au microbiote intestinal perturbait l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénal (22). Les cellules entéro-endocrines intercalées entre l'épithélium intestinal, en particulier les cellules entérochromaffines,

peuvent sécréter des neurotransmetteurs et d'autres peptides de signalisation en réponse à des stimuli lumineux, et agir ainsi comme des transducteurs de la voie intestin-SNC (21).

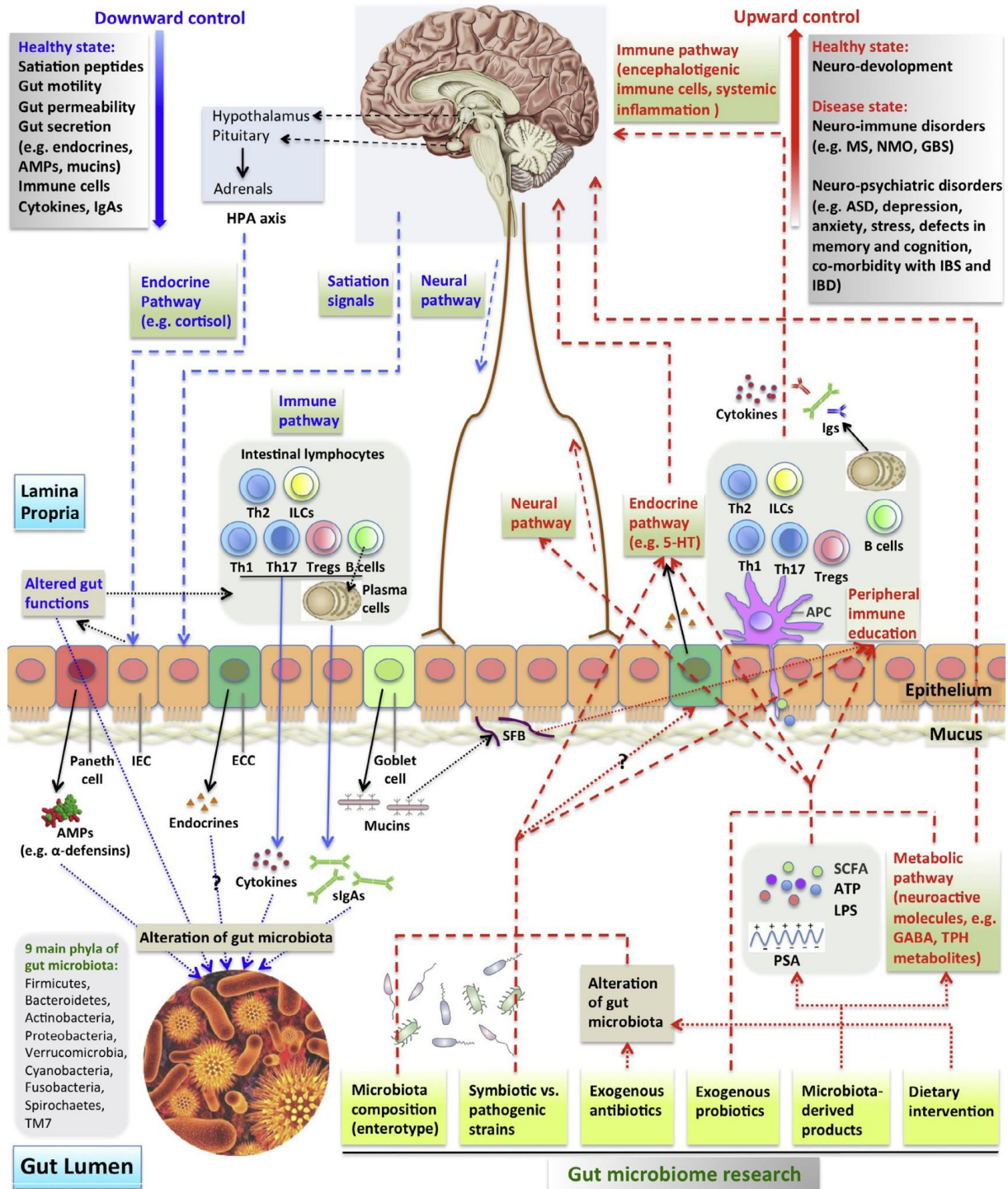
Par ailleurs, le peptide intestinal vasoactif (VIP), une hormone peptidique synthétisée dans l'intestin mais aussi dans le cerveau, pourrait induire une modulation immunitaire au cours de l'inflammation du SNC (42). Alors que l'impact direct du microbiote sur l'expression du VIP n'a pas été identifié, l'intervention diététique est capable d'augmenter le VIP intestinal, ce qui pourrait suggérer le rôle du microbiote (43).

Comme une fonction principale du microbiote intestinal est de faciliter le métabolisme de l'hôte, une voie métabolique est naturellement impliquée dans la relation microbiote-intestin-SNC. Les organismes commensaux peuvent produire toute une gamme de molécules neuroactives telles que la sérotonine, la mélatonine, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), les catécholamines, l'histamine et l'acétylcholine. La dérégulation des voies sérotoninergiques du métabolisme du tryptophane influence le développement de pathologies du SNC comme la démence, la maladie de Huntington et de la maladie d'Alzheimer (44).

La voie immunologique, quant à elle, semble être un mécanisme indépendant dans la signalisation du microbiote-intestin-SNC (45). La flore commensale, connue pour former le système immunitaire de l'hôte, affecte la réactivité automatique des cellules immunitaires périphériques au SNC. Deuxièmement, la communication immunologique avec le SNC est également médiée par la circulation systémique de facteurs immunitaires. En effet, les facteurs qui augmentent les marqueurs de l'inflammation périphérique tels que la protéine C-réactive (CRP), IL-1, IL-6 et le TNF- $\alpha$  sont également des facteurs de risque de dépression (46).

Finalement, bien que nous puissions énumérer certaines voies d'actions de l'interaction microbiote-intestin-cerveau (**Figure 7**), l'ensemble de ces données reste parcellaire, et il reste encore du chemin avant de pouvoir déterminer de façon précise les mécanismes d'action. Récemment, il a été reconnu que les interactions de l'axe cerveau-intestin sont significativement modulées par le microbiote intestinal via ces mécanismes, et de récentes études ont émis l'idée que ces dérégulations de l'axe cerveau-intestin-microbiote jouaient un rôle majeur dans la maladie de Parkinson.

**Figure 7**



**Légende :** Microbiome–gut–brain axis in relation to CNS disorders. Multiple pathways guide the downward and upward directions of the microbiome–gut–brain axis in the contexts of health and disease. (A) Downwardly, CNS controls gut microbiome composition through satiation signaling peptides that affect nutrient availability, endocrines that affect gut functions and neural pathways. HPA axis release of cortisol regulates gut movement and integrity. Immune (cells, cytokines and sIgAs) pathways can be turned on in response to altered gut functions. Endocrine and neural pathways can also regulate the secretion from specialized gut epithelial cells, including paneth cells, enteroendocrine cells (ECC) and goblet cells. Their secretory products affect the survival and resident environment of microbiota. (B) Upwardly, gut microbiome controls CNS activities through neural (direct activation of neurons by microbiome), endocrine (e.g. ECC release of 5-HT), metabolic (microbiota synthesis of neuroactive molecules), and immune (CNS infiltrating immune cells and systemic inflammation) pathways. Microbiome influences CNS at healthy (neuro-development) and disease (a range of neuroimmune and neuro-psychiatric disorders) states. Gut luminal microbiota, their products sampled by APCs and epithelium-attaching SFBs mediate peripheral immune education. Gut microbiome composition, specific strains within microbiota, probiotic treatment, microbiota-derived products and other factors constitute the scope of microbiome studies.

Abbreviations: AMPs, anti-microbial peptides; TPH, tryptophan; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; SFB, Segmented filamentous bacteria; PSA, polysaccharide A from *B. fragilis*; ATP, adenosine-5<sup>o</sup>-triphosphate; SCFA, short-chain fatty acid; IEC, intestinal epithelial cell; ILCs, innate lymphoid cells; APC, antigen presenting cell; MS, multiple sclerosis; NMO, neuromyelitis optica; GBS, Guillain–Barré syndrome; ASD, autism–spectrum disorder; IBS, irritable bowel syndrome; IBD, inflammatory bowel disease.  
Source : (45)

### 3. La maladie de Parkinson

#### 3.1. Caractéristiques de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative du système nerveux central atteignant essentiellement les neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée. Cette atteinte est responsable de troubles moteurs tels que l'akinésie (ralentissement à l'initiation d'un mouvement), la bradykinésie (ralentissement à l'exécution d'un mouvement), l'hypokinésie (diminution de l'amplitude du mouvement), les tremblements de repos et la rigidité dite plastique.

##### 3.1.1. Epidémiologie

Avec près de 120 000 personnes touchées en France, dont 8 000 nouveaux cas par an, la maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente derrière la maladie d'Alzheimer, et la deuxième cause de handicap moteur après les accidents vasculaires cérébraux (47).

Sa prévalence est d'environ 1/ 1000 habitants (atteignant jusqu'à 2 % chez les plus de 65 ans) avec une prépondérance masculine et un âge moyen de diagnostic de 55 à 60 ans. Néanmoins, les formes familiales peuvent se déclarer plus tôt (15% des formes précoces de la maladie sont présentes chez des personnes de moins de 40 ans, et les cas de moins de 20 ans résultent d'atteintes exceptionnelles) (47) (48).

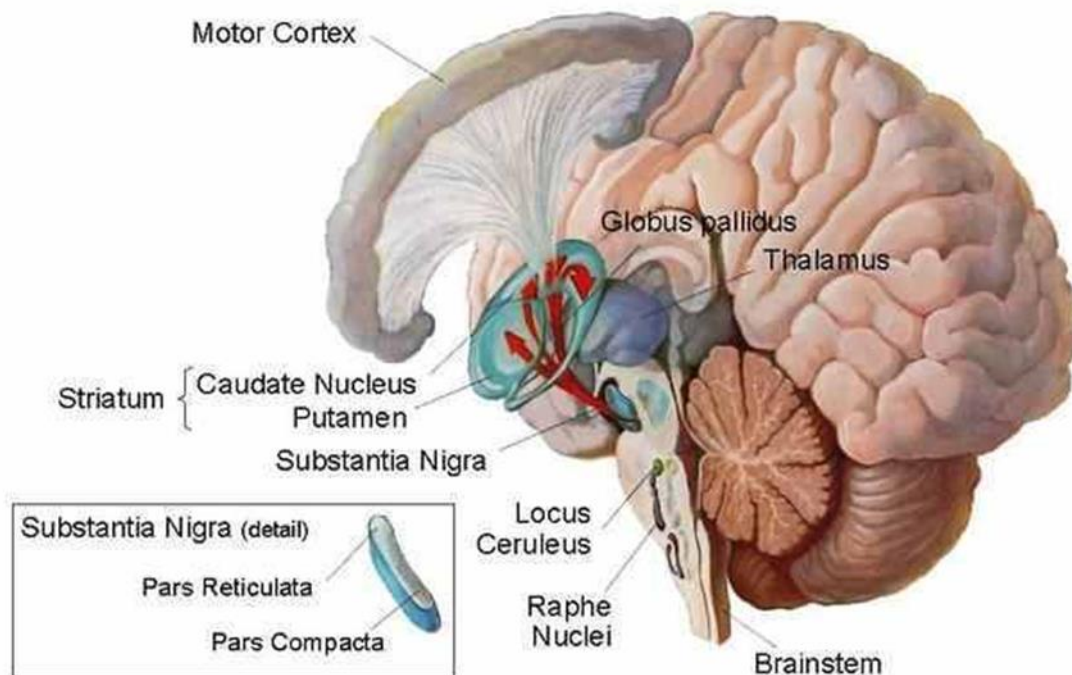
##### 3.1.2. Anatomopathologie

La maladie de Parkinson se manifeste principalement par la dégénérescence progressive des neurones à dopamine dans la substance noire (*locus niger*) *pars compacta*, dans le mésencéphale, et atteint d'autres structures annexes comme le *locus ceruleus*, le noyau dorsal du nerf vague, le *putamen*... Elle altère dans une moindre mesure d'autres systèmes neuronaux non dopaminergiques (**Figure 8**).



**Figure 8**

## Brain Regions Affected by Parkinson's Disease



Parkinson's disease

*Légende : Régions du cerveau affectées dans la maladie de Parkinson.  
Source : (49)*

### 3.1.2.1. Métabolisme de la dopamine

#### 3.1.2.1.1. Anabolisme de la dopamine

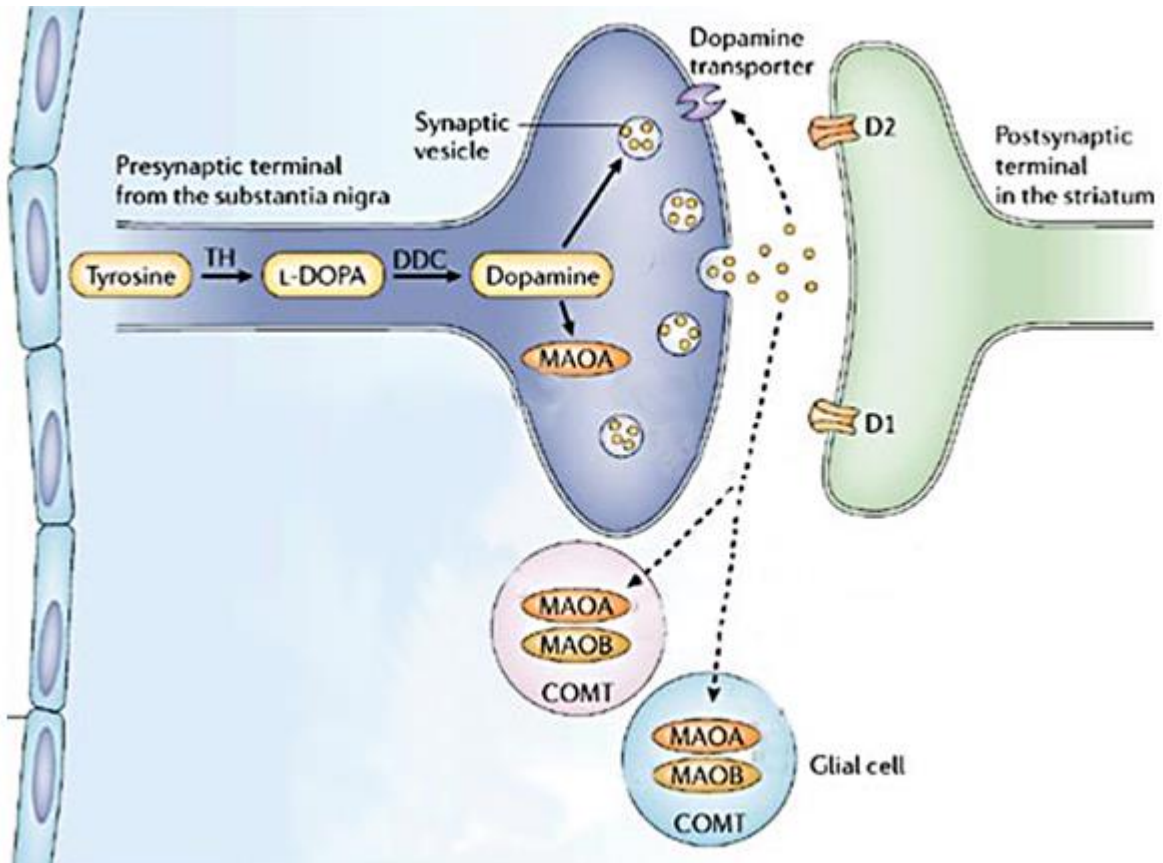
La dopamine est synthétisée à partir de la phénylalanine, qui sous l'action de la phénylalanine hydroxylase va se transformer en tyrosine. Cette tyrosine va subir l'action de la tyrosine hydroxylase pour donner la lévodopa, et sous l'action de la dopa décarboxylase (DDC), la levodopa est décarboxylée en dopamine (DA). Cette dernière va se concentrer dans des vésicules de stockage pour être libérée dans la fente

synaptique sous l'action d'un potentiel d'action. La DA se lie alors à des récepteurs spécifiques post ou pré-synaptiques (**Figure 9**).

La tyrosine hydroxylase est quant à elle présente en quantité restreinte dans l'organisme : c'est l'étape limitante de la biosynthèse de la dopamine. Une astuce thérapeutique consiste à administrer directement de la lévodopa, précurseur immédiat de la dopamine qui traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette L-DOPA est métabolisée directement dans le SNC en dopamine via la DDC. De plus, afin d'éviter la formation de DA en périphérie, on associe toujours à la levodopa un inhibiteur périphérique de DDC. Ces inhibiteurs périphériques permettent d'une part l'éviction de la formation de DA en périphérie, limitant ainsi les effets indésirables de ce neurotransmetteur (hypotension, nausées, vomissements), et d'autre part l'augmentation de la biodisponibilité de la DA dans le SNC.



**Figure 9**



Légende : Métabolisme dopaminergique dans une fente synaptique

Source : Youdim et al. (2006)

### 3.1.2.1.2. Catabolisme de la dopamine

La dopamine subit un phénomène de recapture par un transporteur DAT, pour être ensuite dégradée succinctement par la monoamine-oxydase (MAO) et donner l'acide di hydroxy phényl acétique (DOPAC). Ensuite, la catécolamine-O-méthyl transférase (COMT) dégrade la DOPAC en acide homovanillique (HVA).



### 3.1.2.2. Les voies mises en jeu

Dans le système nerveux central, on peut observer quatre voies mettant en jeu les neurones dopaminergiques (**Figure 10**).

#### 3.1.2.2.1. Voie nigro-striée

La voie nigro-striée regroupe environ 80% des neurones dopaminergiques (48). Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques, situés dans le *locus niger*, projettent leur axone dans le *striatum*, formé par le noyau caudé et le *putamen*. Le *putamen* contient deux types de récepteurs dopaminergiques (D1 et D2).

D'une part, les récepteurs à dopamine D1 permettent une activation des neurones striataux, qui projettent alors vers le *globus pallidus* interne (GPi) afin d'y exercer une activité inhibitrice GABAergique. Ainsi inhibé, le GPi – qui exerce normalement une activité tonique inhibitrice sur le thalamus – libère les noyaux ventral antérieur (VA) et ventral latéral (VL) du thalamus de leur état inactif. Les neurones thalamiques peuvent alors exercer leur activité stimulatrice sur les différentes aires motrices corticales et permettre ainsi l'initiation des mouvements.

D'autre part, la stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 du *putamen* entraîne une inhibition des neurones striataux. Ceux-ci diminuent l'activité inhibitrice exercée sur le *globus pallidus* externe (GPe), qui permet un rétro-contrôle négatif via une activité inhibitrice GABAergique sur le noyau sous thalamique (50).

Cette voie nigro-striée régule la coordination des mouvements et participe au tonus musculaire, et son dysfonctionnement est responsable des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

#### 3.1.2.2.2. Voie méso-limbique

La voie méso-limbique est composée de neurones à dopamine dont les corps cellulaires se situent à proximité de ceux précédemment décrits, dans le mésencéphale, tandis que les axones se projettent dans plusieurs structures du système limbique (tubercules olfactifs – on note une perte d'odorat parmi les symptômes non moteurs – hippocampe, noyau *accumbens*, le septum, l'amygdale...). Cette voie régit les réactions comportementales émotionnelles impliquées dans les phénomènes de motivation, de plaisir, d'addiction et sa dégradation engendre les états psychotiques. Un effet indésirable de la dopathérapie est le comportement addictif.

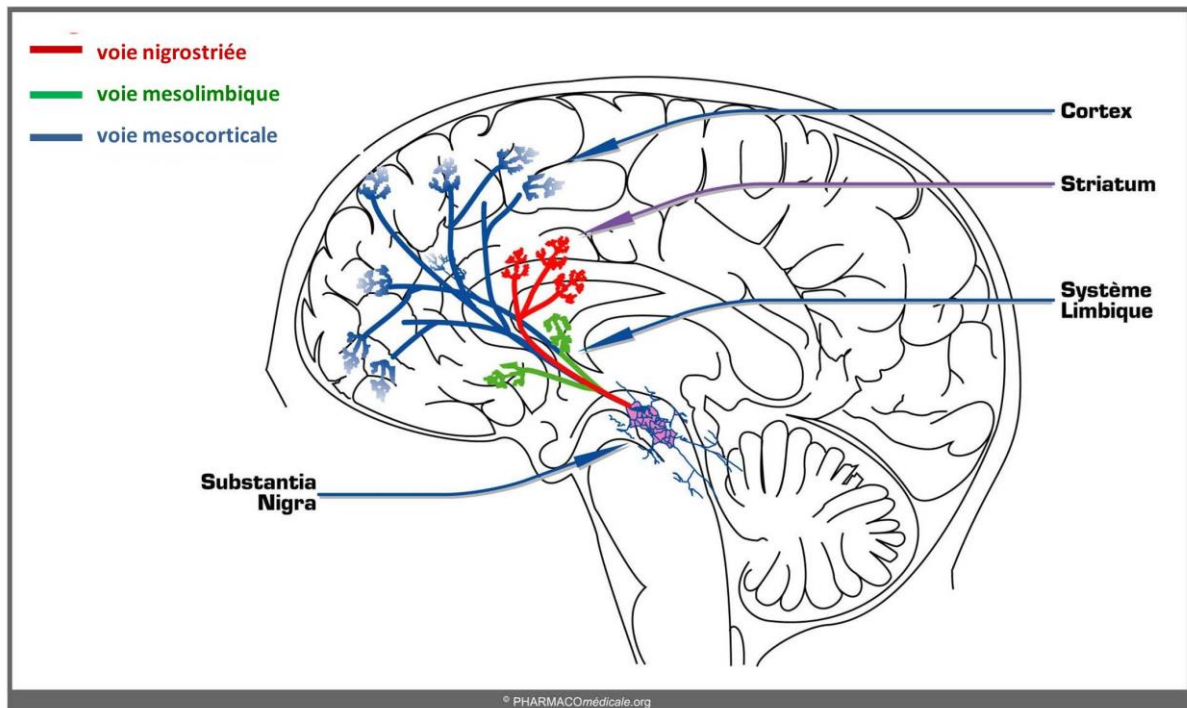
#### 3.1.2.2.3. Voie méso-corticale

La voie mésocorticale est formée de neurones dopaminergiques trouvant leur origine dans l'aire tegmentale ventrale, et leur axones se projettent sur le cortex frontal et ventral (i.e gyrus cingulaire antérieur, aire entorhinale et cortex préfrontal). Cette voie est impliquée dans les réactions comportementales liées à l'émotivité et l'anxiété, et également dans différentes fonctions : réceptives, raisonnement, communication, planification des actions et mémoire.

#### 3.1.2.2.4. Voie tubéro-infandibulaire

La voie tubéro-infandibulaire prend son origine dans l'hypothalamus et libère la dopamine par voie sanguine jusqu'au système porte antéhypophysaire. Elle inhibe la libération de la prolactine par l'hypophyse antérieure.

**Figure 10**



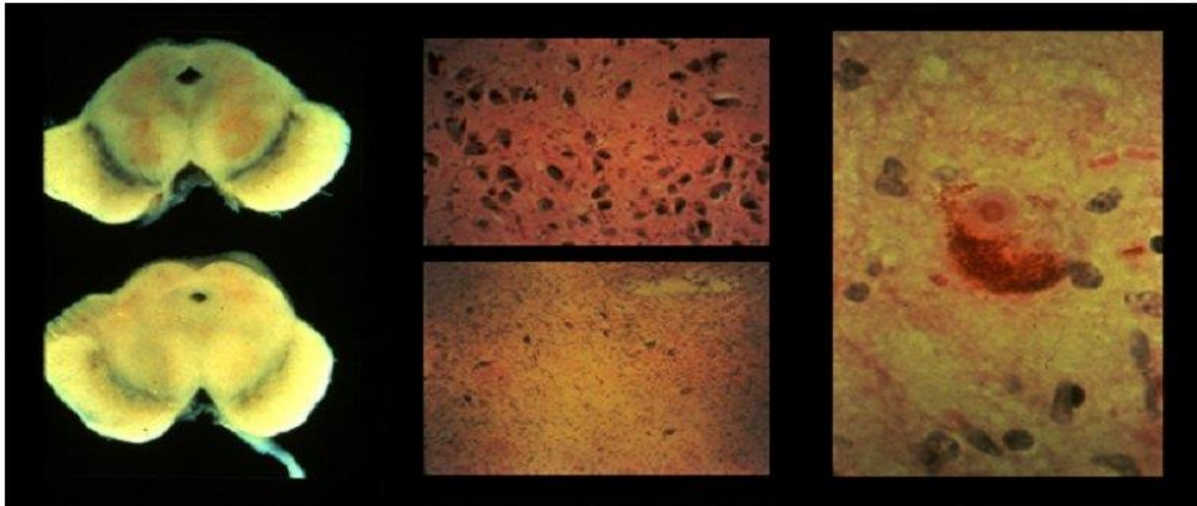
*Légende : Représentation schématique du parcours des voies dopaminergiques dans les différentes régions cérébrales.*

*Source : PHARMACOmedicale.org*

La dégradation neuronale dans ces différentes structures cérébrales entraîne une diminution des concentrations de cette catécholamine, ceci étant directement corrélé avec la sévérité des symptômes moteurs.

Une mise en évidence des lésions chez des patients parkinsoniens décédés a pu être effectuée grâce à un pigment, la neuromélanine, proche de la mélanine que l'on trouve dans les cellules de la peau et responsable de la pigmentation. Cette neuromélanine contenue dans les neurones dopaminergiques leur confère une coloration noire, permettant ainsi de corrélérer la dépigmentation de la substance noire et la raréfaction des neurones dopaminergiques (**Figure 11**).

**Figure 11**



**Légende :**

**A gauche** : coupe transversale montrant la pigmentation de la substance noire chez un individu sain (image du haut) et chez un individu atteint de la maladie de Parkinson (image du bas).

**Au centre** : observation au microscope optique des neurones de la substance noire chez un individu sain (image du haut) et chez un individu atteint de la maladie de parkinson, raréfaction des neurones à dopamine (image du bas)

**A droite** : observation au microscope optique montrant les corps de Lewy dans les neurones d'un patient parkinsonien.

(photo Marc Savasta : INSERM Grenoble) (51)

### 3.1.2.3. Causes de la mort neuronale

#### 3.1.2.3.1. Cause génétique

L'étude de grandes cohortes de patients parkinsoniens a permis d'identifier 21 variants génétiques. L'Inserm a participé à ces travaux dans le cadre du consortium international [GEOPD](#) (*Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease*) ou IPDGC (*International Parkinson's Disease Genomics Consortium*) (47). Néanmoins, la présence d'un de ces variants dans le génome ne permet pas d'affirmer le diagnostic de la maladie de Parkinson. En effet, le risque relatif de développer une maladie de Parkinson pour un individu avec un profil génétique défavorable est de 2.5 (48).

Seules les formes précoces de la maladie de Parkinson sont expliquées par des facteurs génétiques. En effet, au moins 5 à 15% des cas ont pour origine une mutation dans l'un des gènes spécifiques, transmises soit selon un mode autosomique dominant, soit autosomique récessif. Une dizaine de gènes ont été identifiés, et classés de PARK1 à PARK11 (52). Ils sont reliés à des caractéristiques propres de la maladie de Parkinson. Parmi eux, sept sont directement liés à cette pathologie, et codent pour l'alpha-synucléine, l'ubiquitine, la parkine, la dardarine, NURR-1... *etc.* Ces mutations sont pour la plupart en lien direct avec la formation de corps de Lewy.

#### 3.1.2.3.2. Cause environnementale

Du côté des facteurs de risque environnementaux, le rôle de l'exposition aux pesticides est bien établi. Des études de cohorte ont notamment été conduites par des chercheurs de l'Inserm, en collaboration avec la Mutualité sociale agricole (47). Elles ont montré l'existence d'un risque accru de maladie de Parkinson chez les agriculteurs exposés aux herbicides (paraquat), pesticides et les insecticides de type organochlorés. Le décret du 4 mai 2012 valide désormais la reconnaissance officielle de la maladie de Parkinson en tant que maladie professionnelle pour les assurés du régime agricole exposés aux pesticides.

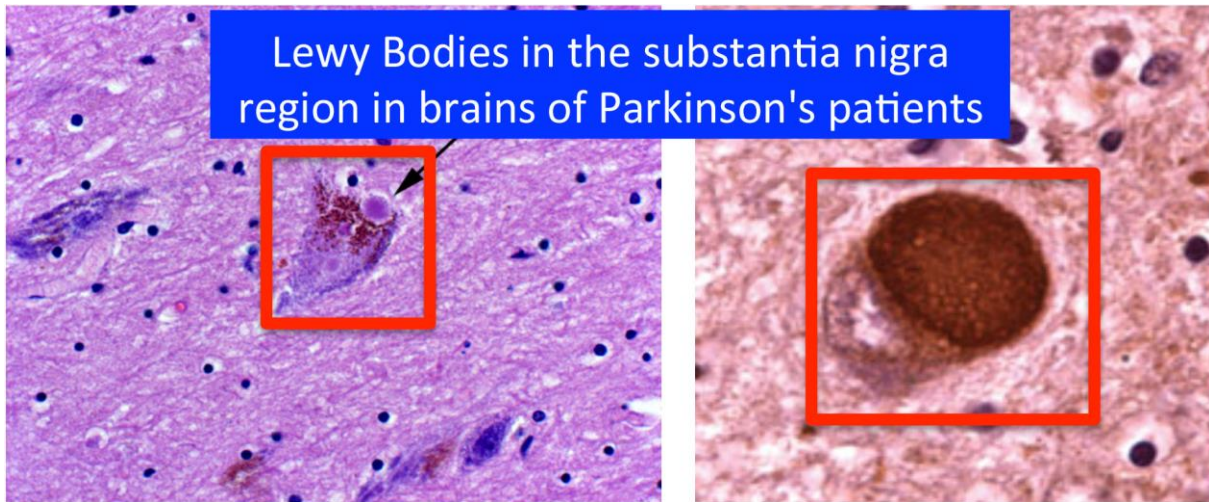
Il existe aussi des facteurs environnementaux qui semblent protecteurs, et ce de façon dose-dépendante. C'est le cas du tabac ou encore du café, peut être en raison de leur effet stimulant sur les neurones à dopamine. Dès lors, un fumeur verrait son risque relatif de développer la maladie de Parkinson diminué de 40% (48) (47).

#### 3.1.2.3.3. Cause moléculaire : rôle de l'alpha-synucléine

La dégradation des neurones à dopamine est causée en partie par la présence intracellulaire de corps de Lewy.

### **Figure 12**





*Légende : Corps de Lewy*

*Source : (53)*

Les corps de Lewy ont été décrits pour la première fois par le Dr Friederich Heinrich Lewy en 1912, dans le cerveau de patients souffrant de la maladie de Parkinson au moment de leur décès.

Ils sont aspécifiques de la maladie de Parkinson, et sont présents dans d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la démence à corps de Lewy. Ces structures se caractérisent par l'agglomération intra-neuronale de protéines nommées alpha-synucléines (protéines qui jouent un rôle dans l'élaboration des synapses au court du développement) **(Figure 12)**.

Dans la maladie de Parkinson, les alpha-synucléines sont présentes sous forme insoluble et dans une configuration anormale. Elles forment des agglomérats et deviennent ainsi les principales constituantes des corps de Lewy.

La présence intracellulaire de corps de Lewy provoque une lente dégradation des neurones dopaminergiques au niveau de la substance noire ; il s'en suit un suicide cellulaire par apoptose.

### 3.1.3. Clinique

La maladie de Parkinson est une maladie chronique, d'évolution lente et progressive, dont les premiers symptômes sont généralement peu évocateurs (fatigabilité, crampes, douleurs diverses, constipation, hyposmie...etc.). Cette phase préclinique, avant l'apparition des premiers symptômes moteurs, dure plusieurs années. Pendant cette période, le cerveau compense la perte de dopamine grâce à sa plasticité, permettant un fonctionnement normal. Dès lors, les patients deviennent symptomatiques au-delà de 50 à 80% de perte de neurones dopaminergiques (48). A ce stade, le cerveau n'est plus capable de compenser.

#### 3.1.3.1. Signes précliniques

##### 3.1.3.1.1. Constipation chronique

Elle concerne environ 60% de la population parkinsonienne, alors qu'elle est présente dans 20 à 30% de la population générale (48). Elle apparaît précocement (entre 4 et 10 ans avant les premiers signes moteurs). La récurrence de signes gastro-intestinaux chez les patients parkinsoniens a rapidement amené à penser qu'il existait un lien entre le cerveau et l'intestin. Une première hypothèse expliquerait la constipation par la présence de corps de Lewy – et donc la réduction de neurones dopaminergiques – au sein de la sous muqueuse et du plexus mésentérique du côlon. Les corps de Lewy se propageraient ensuite jusqu'au cerveau via le nerf vague. Une étude plus approfondie montre que l'agrégation d' $\alpha$ -synucléine dans la muqueuse du côlon serait due à une dysbiose pro-inflammatoire (37).

##### 3.1.3.1.2. Perte d'odorat

Un déficit de l'odorat peut apparaître précocement chez les patients parkinsoniens par atteinte du noyau du nerf olfactif. L'hyposmie peut s'aggraver avec

l'évolution de la maladie, ou rester stable. Elle se traduit par une perturbation du seuil de détection et de la discrimination des odeurs.

#### 3.1.3.1.3. Agitation nocturne

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal apparaissent plusieurs années avant les premiers symptômes moteurs, et se décrivent par des rêves animés, avec agitation verbale et/ou motrice.

#### 3.1.3.1.4. Dépression

La dysthymie est présente dans 40% des cas, et les réels syndromes dépressifs le sont dans 20% des cas (48).

#### 3.1.3.1.5. Syndrome algique

Dans les formes précoces, le syndrome algique débute par une crampe dite de l'écrivain sans micrographie associée, caractérisée par une contracture de l'avant-bras. Une dystonie de la main ou du pied peuvent également apparaître, survenant le plus souvent après un effort. Par la suite, on peut caractériser ce syndrome algique de douleurs mécaniques pseudo-rhumatismales, généralement localisées dans l'épaule. Ces douleurs résistent aux anti-inflammatoires et aux antalgiques classiques, mais répondent cependant bien à la dopa-thérapie.

#### 3.1.3.1.6. Amaigrissement

C'est un signe non spécifique qui apparaît dans un contexte d'asthénie. Il est par la suite compensé de par la dopa-thérapie, et par la boulimie induite par des

troubles du contrôle des impulsions. Le poids doit donc être surveillé de façon régulière chez le patient parkinsonien.

### 3.1.3.2. Signes moteurs

#### 3.1.3.2.1. Signes cardinaux

##### 3.1.3.2.1.1. Tremblement de repos

Le tremblement de repos est d'abord ressenti comme une vibration interne, et est initialement localisé dans les extrémités distales des membres supérieures. Il peut être unilatéral ou symétrique. Lorsqu'il devient visible, il est souvent décrit comme un mouvement d'émiettement ; pour le pied un mouvement sous forme de pédalage. Il peut aussi concerner la langue, les lèvres, la mâchoire, de sorte qu'à des stades plus avancés, les risques de fausse route sont importants. Les tremblements de repos augmentent en situation de stress, de fatigue, et à l'émotion. Ils diminuent voire disparaissent lors de l'exécution volontaire d'un mouvement, au maintien postural et au cours du sommeil.

##### 3.1.3.2.1.2. Instabilité posturale

L'instabilité posturale se caractérise principalement par une flexion de 45° du buste, aggravée par la station debout et la marche. Elle stoppe au décubitus dorsal. Ces difformités posturales peuvent s'aggraver en scoliose.

##### 3.1.3.2.1.3. Bradykinésie

La bradykinésie désigne le ralentissement du temps d'exécution d'un mouvement. Elle est associée à une diminution de l'amplitude des mouvements automatiques volontaires (hypokinésie voire akinésie).

#### 3.1.3.2.1.4. Rigidité plastique

Elle se traduit par la résistance constante à la mobilisation passive. Lorsqu'un praticien mobilise un membre, l'articulation reste figée dès lors que le praticien lâche ce membre. Ce test diagnostique s'appelle la manœuvre de Froment, et ce phénomène de rigidité plastique porte le nom de la « roue dentée ».

#### 3.1.3.2.2. Autres symptômes moteurs

##### 3.1.3.2.2.1. Micrographie

La micrographie désigne un trouble de l'écriture, fréquemment observé dans la maladie de Parkinson. Elle se caractérise par une écriture devenant de plus en plus petite au fur et à mesure que la main progresse vers la fin d'un mot ou d'une ligne. On parle d'« écriture en patte de mouche ».

Bien souvent, elle apparaît quelques années avant l'apparition des premiers symptômes moteurs.

##### 3.1.3.2.2.2. Troubles de la marche

Discrets au stade initial de la maladie, ils deviennent de plus en plus visibles chez le patient âgé. L'amplitude du pas est réduite, donnant l'impression d'un pied qui traîne. Ces troubles peuvent s'accompagner de signes axiaux tels que la dysarthrie, l'instabilité posturale, les enrayages cinétiques...

##### 3.1.3.2.2.3. Dystonie

La forme la plus classique est la dystonie du petit matin, caractérisée par une extension du gros orteil, un pied en varus équin, ainsi qu'une flexion des orteils. Plus sévères et plus rarement bien heureusement, les dystonies *off* peuvent accaparer l'hémicorps, le tronc, le cou et les membres supérieurs.

#### 3.1.3.2.2.4. Troubles du comportement

- Les troubles psychotiques

Il peut s'agir d'hallucinations (visuelles ou auditives), d'idées délirantes, de confusion suite à un stress...

- Les troubles du contrôle des impulsions

Ils se manifestent dans la maladie de Parkinson par des achats compulsifs, jeux pathologiques, troubles du comportement alimentaire (boulimie), hypersexualité, ou encore du bricolage exacerbé.

- Le syndrome de dysrégulation dopaminergique

Il peut amener à une frustration constante et une intolérance à celle-ci, une hypomanie, une irritabilité, et des idées paranoïdes.

- Les troubles du contrôle des émotions

Ils se caractérisent essentiellement par un syndrome dépressif diagnostiqué, s'accompagnant d'anxiété. Il peut aussi s'agir d'une hyperréactivité émotionnelle aux stimuli positifs et négatifs.

#### 3.1.3.3. Signes tardifs

##### 3.1.3.3.1. Dysautonomie

Son polymorphisme clinique s'explique par l'extension des lésions anatomopathologiques à des structures variées, telles que le noyau dorsal du vague,

les noyaux latéraux de l'hypothalamus, le *locus coeruleus*... Ces lésions peuvent atteindre les fonctions digestives, cardiovasculaires, vésico-sphinctériennes, respiratoires, et leur intensité est patient-dépendant.

#### 3.1.3.3.2. Démence

La démence s'explique à différents niveaux. D'une part par l'aggravation du syndrome dysexécutif ; les opérations intellectuelles deviennent laborieuses, et le patient peut avoir du mal à s'exprimer. Cette atteinte cognitive subit, tout comme les effets moteurs, des fluctuations ON-OFF. D'autre part, les corps de Lewy présents dans les neurones dopaminergiques peuvent migrer pour donner la démence à corps de Lewy. Ce trouble se caractérise par une affection cognitive d'évolution progressive et fluctuante, associés à des hallucinations visuelles et à un syndrome extrapyramidal.

#### 3.1.3.3.3. Festination et Freezing

Il s'agit là de troubles de la marche caractéristiques de la maladie de Parkinson. Progressivement, l'amplitude des pas se réduit et la vitesse de marche diminue.

La festination se décrit comme une augmentation brutale de la vitesse de marche, avec réduction des pas.

Le freezing désigne un arrêt brutal et involontaire de la marche malgré l'intention d'avancer.

#### 3.1.4. Stratégie thérapeutique

Depuis quelques années, la prise en charge de la maladie de Parkinson a évolué, non pas grâce à la découverte de la molécule, mais à une meilleure compréhension de sa physiopathologie.

### 3.1.4.1. Les principaux médicaments disponibles en France

#### 3.1.4.1.1. La dopathérapie

##### 3.1.4.1.1.1. L-Dopa

La L-Dopa est un précurseur de la dopamine absorbé au niveau duodéno-jéjunal, et capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Elle est métabolisée dans le SNC en DA par la DDC pour être ensuite stockée à l'intérieur des neurones. Il s'agit là de la molécule la plus utilisée, de par son efficacité. La L-Dopa est toujours associée un inhibiteur de dopadécarboxylase périphérique, comme le benserazide (présent dans la spécialité MODOPAR®) ou le carbidopa (SINEMET®). En effet, la présence de dopamine au niveau périphérique est responsable d'effets indésirables tels que l'hypotension orthostatique, les nausées et vomissements.

L'administration de L-Dopa augmente la concentration dopaminergique dans le striatum, améliorant ainsi les symptômes cardinaux parkinsoniens. Les systèmes méso-limbique et méso-cortical sont eux aussi stimulés, donnant lieu à certains troubles comportementaux (hallucinations, comportement addictif, hypersexualité...)

La posologie est personne-dépendante, car fonction de la durée d'évolution de la maladie, mais aussi du métabolisme du patient.

Bien que la L-Dopa puisse présenter le meilleur rapport efficacité/effets indésirables, elle expose néanmoins plus précocement que les agonistes aux dyskinésies, d'où son utilisation en 2e ligne chez le sujet jeune (54).

##### 3.1.4.1.1.2. Agonistes dopaminergiques



Ils ont une structure analogue à la dopamine, et stimulent directement les récepteurs dopaminergiques, sans subir de transformation métabolique. Les agonistes dopaminergiques ont une demi-vie et une durée d'action plus intéressantes comparées à la L-Dopa, leur conférant une capacité moindre d'induire des dyskinésies sur le long terme. Cependant, la L-dopa semble plus efficace, et provoque moins d'effets indésirables.

#### 3.1.4.1.1.2.1. Les dérivés de l'ergot de seigle

A ce jour, il ne reste que la bromocriptine (PARLODEL®) encore disponible sur le marché. En effet, les dérivés ergotés présentent de nombreux risques de fibrose pulmonaire, d'atteinte valvulaire cardiaque, de syndrome de Raynaud, si bien que la plupart ont été retiré du marché.

#### 3.1.4.1.1.2.2. Les agonistes dopaminergiques non ergotés

Les agonistes dopaminergiques non ergotés sont préférés aux dérivés ergotés car ils ne présentent pas de risque de fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale, ni de valvulopathie cardiaque. Parmi eux on retrouve le ropinirole (REQUIP®), le pramipexole (SIFROL®), l'amantadine (MANTADIX®) et l'apomorphine (APOKINON®).

Les effets indésirables sont sensiblement les mêmes que sous lévodopa, mais d'intensité différente. En raison d'une demi-vie plus longue, ils entraînent moins de dyskinésies. En revanche, les troubles du contrôle des impulsions (jeu pathologique, pulsions d'achat, hypersexualité), les troubles digestifs, et la somnolence sont plus marqués. Ils sont aussi à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs. L'amantadine possède en plus des effets indésirables atropiniques.

#### 3.1.4.1.2. Les inhibiteurs enzymatiques

La dopamine est métabolisée en DOPAC par la MAO, puis en HVA par la COMT (cf partie 3.1.2.1.2. Catabolisme de la dopamine, p 47).

##### 3.1.4.1.2.1. IMAO-B

Ils prolongent l'effet thérapeutique de la levodopa en inhibant le catabolisme de la dopamine. On trouve sur le marché deux molécules : la sélégiline (DEPRENYL®, OTRASEL®), et la rasagiline (AZILECT®), la plus prescrite. Ces IMAO-B sont le plus souvent indiquées seules au stade précoce de la maladie, ou en association à la lévodopa au stade des fluctuations motrices.

Parmi les effets indésirables, on note des céphalées, des troubles digestifs, des hypotensions et des troubles neuropsychiques (confusion).

##### 3.1.4.1.2.2. ICOMT

L'entacapone (COMTAN®, STALEVO®) et la tolcapone (TASMAR®) sont indiqués au stade des fluctuations motrices. L'entacapone ne passe pas la BHE, elle n'agit donc qu'en augmentant la biodisponibilité de la levodopa. La tolcapone est un inhibiteur de la COMT périphérique et central, ce qui lui confère une meilleure activité. Soupçonnée d'hépatotoxicité, elle a été retirée du marché en 1995 pour être réintroduite en 2005. La tolcapone est donc prescrite en 2<sup>ème</sup> intention, dans le cadre de règles strictes de prescription et d'indication.

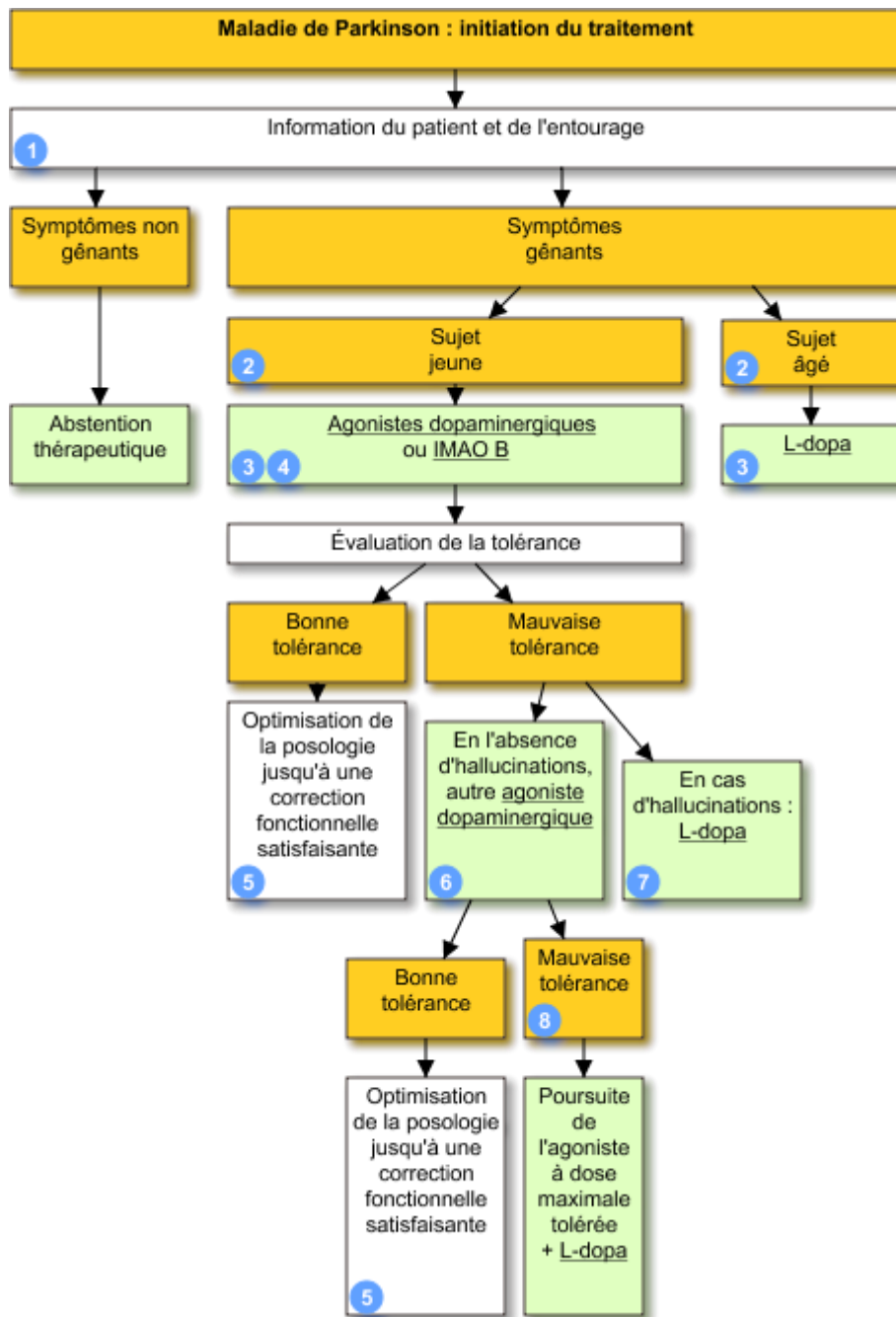
Leurs principaux effets indésirables sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées pouvant nécessiter l'arrêt du traitement), la coloration des urines en brun rouge pour l'entacapone et en jaune intense pour la tolcapone.

### 3.1.4.1.3. Les anticholinergiques

Les anticholinergiques comme le bipéridène (AKINETON®), le trihexyphenidyle chlorhydrate (ARTANE® ou PARKINANE®) ou la tropatépine (LEPTICUR®), ne sont que très peu utilisés en raison de leurs nombreux effets indésirables atropiniques : sécheresse buccale, constipation, sécheresse lacrymale, vision floue... Leur utilisation a été majoritaire depuis les années 1950 jusqu'à l'apparition de la dopathérapie.

### 3.1.4.2. Stratégies médicamenteuses

**Figure 13**



*Légende : algorithme de prise en charge de la maladie de Parkinson. Un patient est considéré comme jeune avant 60 ans et âgé au-delà de 70 ans. Lorsqu'il se situe dans cette tranche d'âge charnière, la décision thérapeutique dépend de la clinique du patient.*

Source : Vidal recos (54)

On utilise les IMAO-B en monothérapie lorsque le patient n'est que très peu symptomatique, c'est-à-dire à la phase initiale de la pathologie. Chez le sujet jeune,

on pourra également utiliser la dopathérapie (levodopa ou agonistes dopaminergiques), à doses croissantes jusqu'à la dose maximale tolérée. Si le patient présente une intolérance à un agoniste dopaminergique, se traduisant par une hypotension sévère, d'hallucinations ou d'une somnolence diurne importante, le praticien devra alors changer de molécule avant de passer à une autre classe médicamenteuse. Si la tolérance est mauvaise, on poursuivra l'agoniste dopaminergique à dose maximale tolérée, en association à la levodopa (**Figure 13**).

Chez le sujet âgé de plus de 70 ans, on préférera la levodopa, car elle présente un meilleur rapport efficacité/effets indésirables.

La maladie de Parkinson est donc un trouble neurodégénératif multicentrique caractérisé par l'accumulation et l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine dans la substance noire du système nerveux central, ainsi que dans d'autres structures neurales. Les symptômes moteurs classiques tels que la bradykinésie, le tremblement au repos, la rigidité et l'instabilité posturale tardive résultent de la mort de cellules dopaminergiques dans la substance noire. Il existe également un large spectre de manifestations non motrices impliquant par exemple les systèmes olfactif (perte de l'odorat), gastro-intestinal, cardiovasculaire et urogénital. Il est devenu évident que les différents niveaux de l'axe cerveau-intestin-microbiote, y compris le système nerveux autonome (SNA) et le système nerveux entérique (SNE) peuvent être affectés dans la maladie de Parkinson. Récemment, il a également été reconnu que les interactions de l'axe cerveau-intestin peuvent être essentiellement influencées par le microbiote intestinal. D'une part, la dysbiose parkinsonienne peut entraîner un dysfonctionnement gastro-intestinal, qui est présent chez plus de 80% des patients parkinsoniens. D'autre part, la dérégulation de cet axe cerveau-intestin-microbiote peut également contribuer de manière significative à la pathogenèse de la maladie de Parkinson elle-même, confortant l'hypothèse de Braak selon laquelle le processus pathologique se propage de l'intestin vers le cerveau. Beaucoup d'auteurs se sont penchés sur la question de l'impact du microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson. C'est le cas de Sampson et al, qui ont alors étudié le microbiote intestinal dans un modèle murin de

la maladie de Parkinson, et tenté de décrypter les processus de neuro-inflammation alpha-synucléine dépendant.

### 3.2. Mise en évidence sur le modèle murin : travaux de T.R.Sampson et al.

Comme précisé précédemment, le microbiote intestinal influence le neurodéveloppement, module le comportement, et contribue aux troubles neurologiques. Une étude américaine, dont les résultats ont été publiés en 2016, s'est intéressée à la régulation des déficits moteurs et de la neuro-inflammation par le microbiote intestinal dans un modèle préclinique de la maladie de Parkinson.

#### 3.2.1. Principe de l'étude

L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact du microbiote sur les déficits moteurs et gastro-intestinaux, ainsi que son rôle dans le processus de neuro-inflammation  $\alpha$ Syn-dépendante à l'origine de déficits moteurs parkinsoniens, chez plusieurs souches de souris.

Les différents types de souris :

#### Deux statuts microbiologiques :

- GF (germ-free), stériles, ne possédant aucun microbiote.
- SPF (specific pathogen free) ou conventionnelles. Ce sont des souris élevées dans un environnement contrôlé, de sorte à ce qu'il n'y ait aucun pathogène murin présent dans leur environnement.

#### Deux statuts génétiques :

- ASO (alpha-synuclein-overexpressing) : souris qui surexpriment le gène codant pour l'alpha-synucléine. L' $\alpha$ -synucléine est une protéine qui, sous

forme insoluble, s'agglomère pour former les corps de Lewy. Ce groupe transgénique permet d'induire un modèle parkinsonien chez la souris.

- WT (Wild Type) : souris avec un génotype normal

GF		SPF	
GF-WT	GF-ASO	SPF-WT	SPF-ASO

- SPF-ASO : souris non stériles qui surexpriment le gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine.
- SPF-WT : souris non stériles avec génotype « normal ».
- GF-ASO : souris stériles surexprimant le gène codant pour l' $\alpha$ -Syn.
- GF-WT : souris stériles ne surexprimant pas le gène codant pour l' $\alpha$ -Syn.

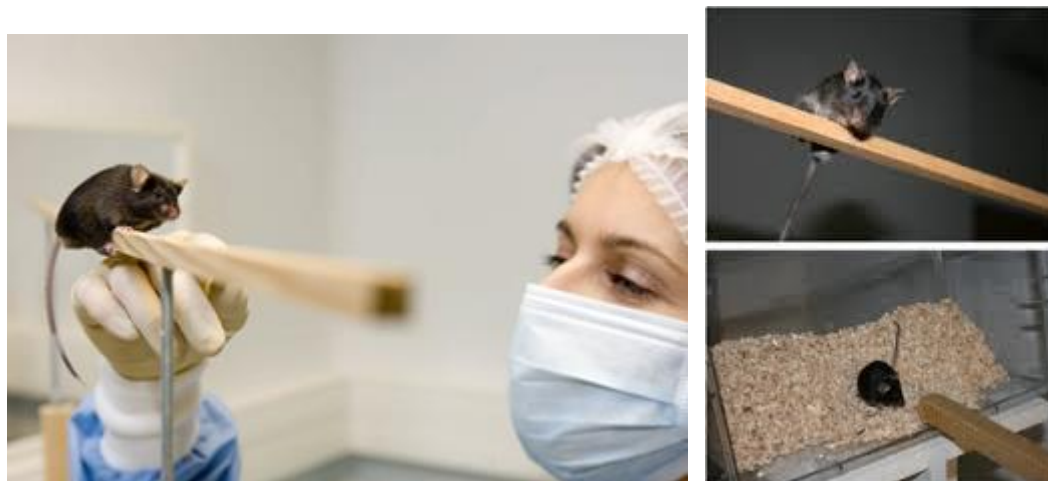
#### 3.2.1.1. Description des tests

Dans cette expérience, quatre tests validés pour le modèle murin ont été utilisés, afin d'évaluer les fonctions motrices grossières et fines.

### 3.2.1.1.1. Evaluation des capacités motrices grossières

#### 3.2.1.1.1.1. Traversée de la poutre

**Figure 14**



*Légende : évaluation des fonctions motrices d'une souris traversant une poutre surélevée*

Source : <http://gpsneuro.com/wp-content/uploads/Beam-walk-img-222x300.png>

Pour ce test, on mesure le temps que met la souris à traverser une poutre. Une souris présentant des déficits moteurs mettra plus de temps à effectuer cette tâche comparé à une souris saine.



### 3.2.1.1.1.2. Descente d'une barre

**Figure 15**



*Légende : évaluation des fonctions motrices de la souris descendant une barre*

Source : <http://gpsneuro.com/wp-content/uploads/pole.jpg>

Une barre est placée dans la cage de la souris. Ce test consiste à placer la souris en haut de la barre, et mesurer le temps que met celle-ci pour arriver dans la cage. Une souris saine mettra moins de temps qu'une souris avec troubles de la coordination motrice.

### 3.2.1.1.1.3. Reflexe des pattes arrière

**Figure 16**



*Légende : position des pattes arrière de la souris en fonction de son statut neurologique*

*Source : <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad160347>*

Chez la souris saine, lorsqu'on la soulève délicatement en la prenant par la queue, ses pattes arrière vont s'écarter naturellement (**figure 16, image A**). La souris malade aura tendance à garder les pattes arrière serrées comme le montre l'image D. Un score allant de 0 à 3 est attribué à la souris pour en évaluer la coordination motrice.

### 3.2.1.1.2. Evaluation des capacités motrices fines

#### 3.2.1.1.2.1. Retrait d'un adhésif collé sur le museau

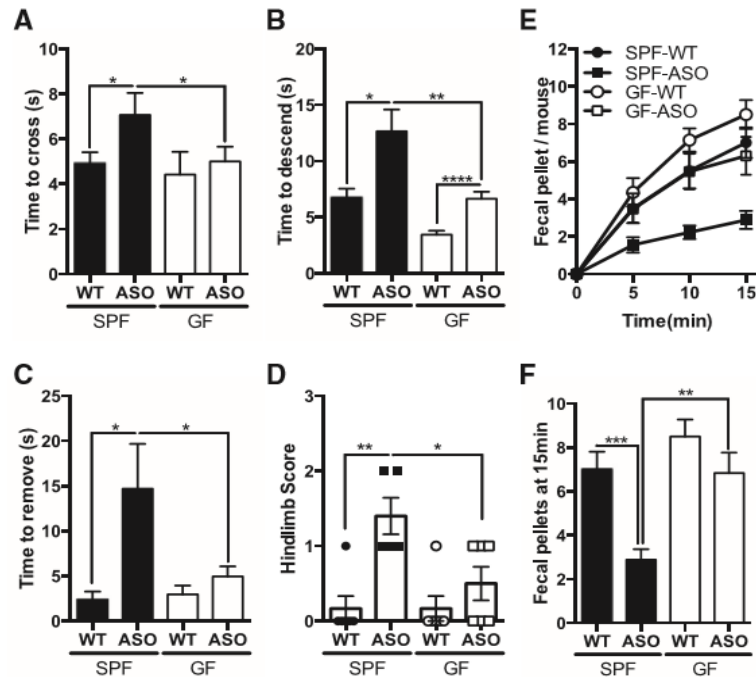
Pour ce test, un adhésif est placé sur le museau de la souris. On mesure ensuite le temps que met la souris pour l'enlever. Une souris qui présente des troubles de la fonction motrice mettra plus de temps à le retirer qu'une souris dite « *wild-type* ».

#### 3.2.1.2. Le microbiote intestinal nécessaire à l'apparition de troubles moteurs et gastro-intestinaux

Cette expérience consiste à confronter les souris SPF-ASO (souris possédant un microbiote intestinal et surexprimant le gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine), SPF-WT (souris possédant un microbiote intestinal avec un génotype non modifié), GF-ASO (souris stériles surexprimant le gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine) et GF-WT (souris stériles avec un génotype non modifié), sur les quatre tests précédemment décrits.

Au premier test de la traversée de la poutre, le temps de traversée est significativement plus long chez la souris SPF-ASO par rapport aux souris SPF-WT, tandis que le temps des souris GF-ASO n'est que légèrement plus long comparé aux souris GF-WT. Les mêmes tendances sont observées pour les autres tests. Les souris SPF-ASO mettent le plus de temps à descendre la barre, à retirer un adhésif de leur museau, et le *Hindlimb score* est le plus élevé pour ce groupe.

#### **Figure 17**



## Gut microbes promote motor and gastrointestinal dysfunction

Légende : Le microbiote intestinal induit des troubles moteurs et gastro-intestinaux.

(A) Time to traverse beam apparatus.

(B) Time to descend pole.

(C) Time to remove adhesive from nasal bridge.

(D) Hindlimb clasping reflex score.

(E) Time to course of fecal output in a novel environment over 15 min.

(F) Total fecal pellets produced in 15 min.

Source : (55)

D'une manière générale, les souris SPF-ASO présentent incontestablement plus de déficits moteurs que les souris WT. Cependant, ce même groupe montre également des troubles moteurs plus importants que chez le groupe GF-ASO.

La surexpression du gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine induit un modèle parkinsonien pour ces souris transgéniques (sous-groupes ASO). Or, les souris stériles du sous-groupe GF-ASO ne développent pas de troubles moteurs parkinsoniens ; tandis que les souris transgéniques avec microbiote intestinal (SPF-ASO) développent des symptômes moteurs de type parkinsonien. Ceci révèle bien que le microbiote intestinal

est nécessaire au processus d'apparition de la maladie de Parkinson dans ce modèle murin.

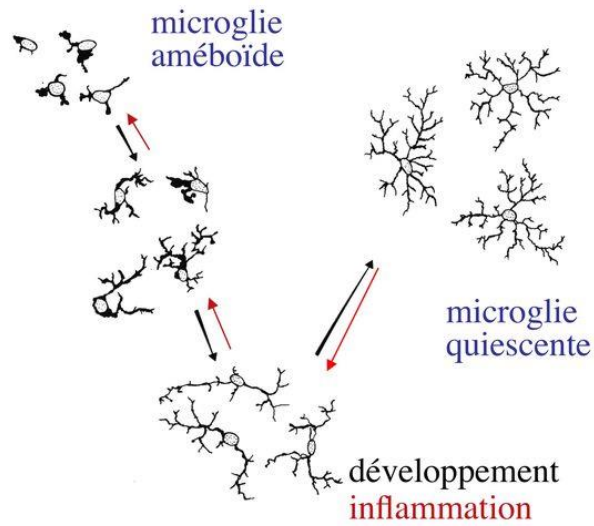
Deux autres tests ont permis d'évaluer les fonctions intestinales : la mesure du temps de production fécale dans un nouvel environnement de plus de 15 minutes (**figure 17, image E**), et la quantification du nombre d'excréments produits sur 15 minutes (**figure 17, image F**). Les souris SPF-ASO présentent des signes de constipation, en émettant nettement moins de déjections en comparaison des autres groupes. Les souris GF-ASO, quant à elles, ne présentent pas de troubles du transit, bien que surexprimant le gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine.

Ces données mettent en évidence des troubles gastro-intestinaux chez les souris SPF-ASO, et, ensembles, ces résultats nous montrent que le microbiote intestinal et la surexpression du gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine sont deux conditions nécessaires à l'apparition de dysfonctionnements moteurs et gastro-intestinaux, dans un modèle préclinique de la maladie de Parkinson.

#### 3.2.1.3. Le rôle du microbiote dans l'activation de la microglie $\alpha$ Syn dépendante

Le microbiote intestinal joue un rôle dans l'activation du système immunitaire dans le SNC. La cellule microgliale subit des changements morphologiques importants dépendant de son état activé ou quiescent. La cellule microgliale subit ces changements morphologiques lors du processus de neuro-inflammation impliqué dans la maladie de Parkinson. Elle transite d'une forme quiescente, c'est-à-dire avec un corps cellulaire fin et de nombreuses ramifications, pour ensuite se présenter sous la forme amiboïde, ronde, avec peu de ramification (état activé) (**Figure 18**).

### **Figure 18**

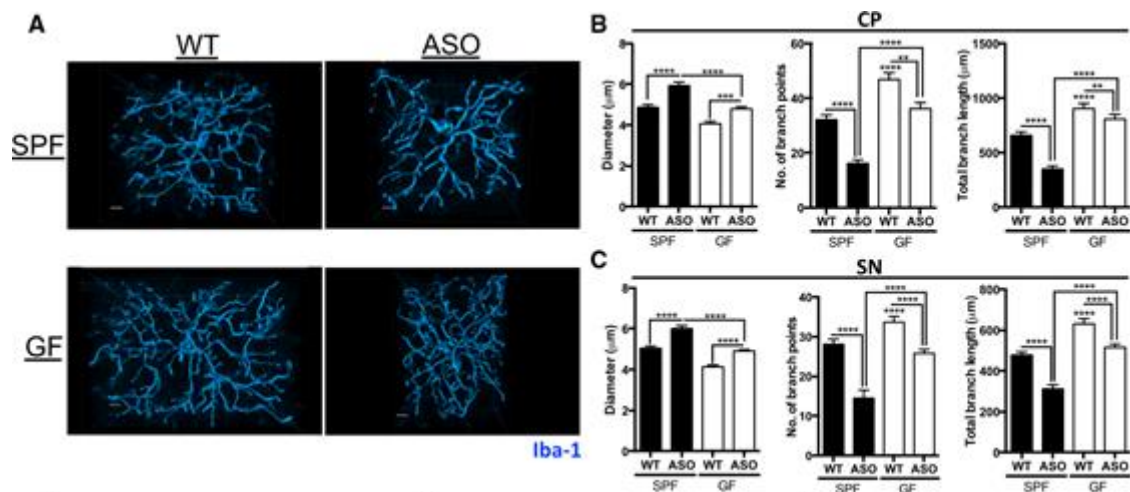


Légende : conformation de la cellule microgliale aux états quiescent et activé.

Source : [http://histoblog.viabloga.com/images/Diapositive8\\_3\\_t.800.jpg](http://histoblog.viabloga.com/images/Diapositive8_3_t.800.jpg)

Afin d'évaluer le niveau d'activation de la microglie chez les différents modèles de souris, les expérimentateurs ont utilisé un microscope confocal à fluorescence, pour ensuite faire une reconstruction 3D des cellules microgliales.

**Figure 19**



## **$\alpha$ Syn-Dependent Microglia Activation by the Microbiota**

*Légende : Microbiote intestinal et activation microgliale*

(A) *Representative 3D reconstructions of Iba1-stained microglia residing in the caudoputamen (CP) of SPF-WT, SPF-ASO, GF-WT, and GF-ASO animals.*

(B) *CP-resident microglia parameters diameter, number of branch points, and total branch length.*

(C) *Substantia nigra (SN)-resident microglia parameters diameter, number of branch points, and total branch length.*

Source : (55)

Tout d'abord, ces résultats montrent que la microglie ne répond pas de la même manière selon les différentes régions cérébrales. La réponse immunitaire est dite région-spécifique.

De plus, les souris GF-WT arborent une microglie plus ramifiée que celle des souris SPF-WT. Ces différences morphologiques mettent en exergue un arrêt de la maturation microgliale et/ou une diminution de l'état activé chez les souris GF, car le microbiote intestinal module le système immunitaire du SNC. En ce qui concerne les souris ASO, on observe chez les SPF-ASO une augmentation du diamètre du corps cellulaire, ainsi qu'une diminution du nombre et de la taille des ramifications par rapport aux souris GF-ASO (**Figure 19, images A et C**).

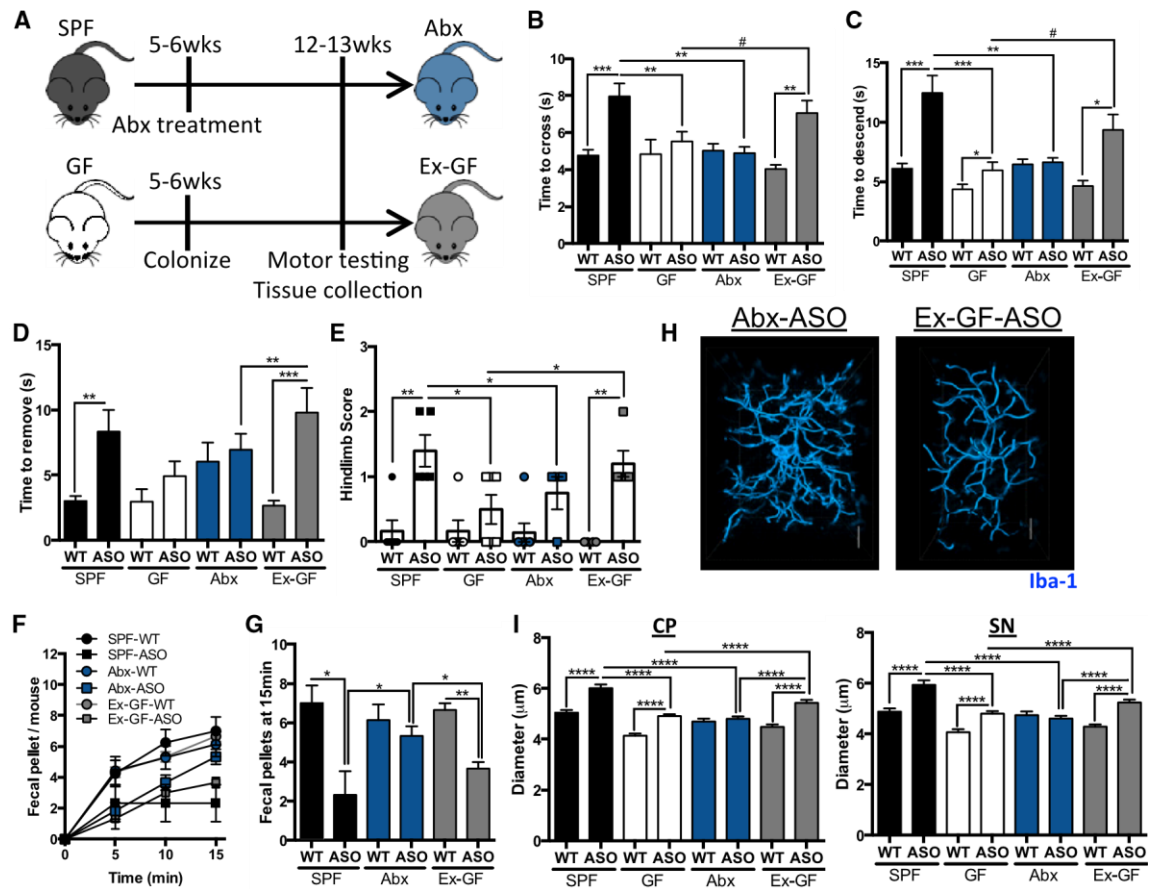
Dans l'ensemble, ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle les micro-organismes intestinaux favorisent une activation de la microglie  $\alpha$ -synucléine-dépendante, dans des régions cérébrales spécifiques impliquées dans la maladie de Parkinson.

### 3.2.1.4. La flore post-natale et les synucléopathies

L'objectif de cette expérience est de tester la réversibilité du processus d'apparition de troubles parkinsoniens. Pour ce faire, des souris SPF sont traitées pendant plusieurs semaines avec un cocktail d'antibiotiques de spectre assez large, de façon à les rendre quasiment stériles. Ces souris traitées sont notées « Abx ». L'expérience inverse a été réalisée en prenant des souris GF, qui seront re-colonisées

pendant plusieurs semaines avec le microbiote des souris SPF-WT. Ce groupe de souris est appelé Ex-GF (figure 20, image A).

**Figure 20**



## Postnal Microbial Signals Promote Motor and Gastrointestinal Dysfunction

Légende :

- (A) Time course schema for animal treatment and testing.
- (B) Time to traverse beam apparatus.
- (C) Time to descend pole.
- (D) Time to remove nasal adhesive.
- (E) Hindlimb clasping reflex score.
- (F) Time course of fecal output in a novel environment over 15 min.
- (G) Total fecal pellets produced in 15 min.
- (H) Representative 3D reconstructions of Iba1-stained microglia residing in the caudoputamen (CP) of Abx-ASO or Ex-GF-ASO animals.
- (I) Diameter of microglia residing in the CP or substantia nigra (SN).



Ces différents groupes de souris (SPF, GF, Abx, Ex-GF) subissent les quatre tests précédemment décrits pour ce modèle.

Bien que nées avec un microbiote intestinal, les souris Abx-ASO ne présentent plus de dysfonctionnement moteur lorsque celui-ci est supprimé par antibiothérapie. De même, le groupe Abx présente les mêmes scores que les souris GF aux tests de coordination motrice (**figure 20, images B, C, D et E**). En effet, dès lors que la flore intestinale s'appauvrit, les déficits moteurs diminuent fortement.

Parallèlement, le groupe Ex-GF-ASO, c'est-à-dire les souris surexprimant le gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine, anciennement stériles puis recolonisées, présente des troubles de la coordination motrice.

Donc, tout en n'excluant pas un rôle pour le microbiote pendant le développement neurologique prénatal, la modulation de l'activation microgliale à l'âge adulte contribue aux dysfonctionnements moteurs et à la neuro-inflammation, suggérant ainsi une signalisation active entre le cerveau et l'intestin. Par ailleurs, la modulation du microbiote intestinal à l'âge adulte entraîne une certaine réversibilité de la symptomatique caractéristique de la maladie de Parkinson, chez le modèle murin.

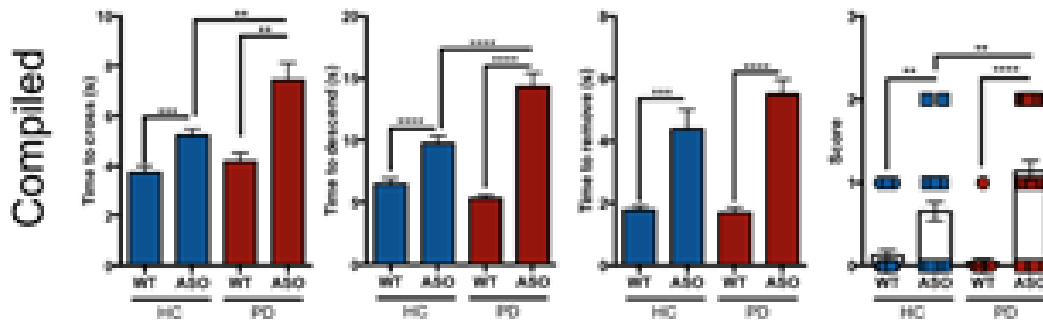
#### 3.2.1.5. La dysbiose chez les patients parkinsoniens.

Avec les données récentes montrant que les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent des microbiotes altérés (36) (37), et pour déterminer si le microbiote intestinal humain affecte les résultats de la maladie, l'équipe de Sampson a recueilli des échantillons fécaux de six sujets humains diagnostiqués parkinsoniens, ainsi que six échantillons de témoins sains. Seuls les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce, n'ayant jamais reçu de traitement et ayant une histologie intestinale saine ont été choisis. Les microbiotes fécaux provenant de patients atteints de la maladie de Parkinson ou de témoins ont été

transplantés dans des groupes individuels de souris GF par gavage oral. Les excréments ont été récoltés, et l'ADN bactérien a été extrait puis l'ARN 16S a été séquencé. Les souris « parkinsoniennes humanisées » présentent dans leur microbiote une abondance de *Proteus sp.*, *Bilophila sp.* et *Roseburia sp.*, avec une perte concomitante de *Lachnospiraceae*, *Rikenellaceae* et *Peptostreptococcaceae*, ainsi que *Butyricoccus sp.* Certains taxons ne sont altérés que chez les animaux ASO (par exemple *Proteus sp.*, *Bilophila sp.* et *Lachnospiraceae*), tandis que d'autres présentent des changements significatifs indépendants du génotype de souris (par exemple, *Rosburia sp.*, *Rikenellaceae* et *Enterococcus sp.*).

Pour évaluer la fonction du microbiote, les fonctions motrices des groupes d'animaux humanisés ont été testées. Les microbiotes provenant d'individus atteints de la maladie de Parkinson favorisent une dysfonction motrice induite par l' $\alpha$ -synucléine (**Figure 21**). La traversée de la poutre, la descente de la barre et le retrait de l'adhésif nasal sont significativement altérés chez les animaux ASO colonisés par le microbiote parkinsonien par rapport aux souris receveuses génotypées hébergeant des bactéries intestinales provenant de témoins sains. D'autre part, les scores des réflexes des membres postérieurs ne sont généralement pas différents entre les donneurs individuels.

### **Figure 21**



*Légende : Microbiota from PD Patients Induce Increased  $\alpha$ SynMediated Motor Deficits*  
*Compilation of all independent cohorts in each motor task: beam traversal, pole descent, adhesive removal, and hindlimb clasping reflex score, grouped by health status of fecal donor.*  
*HC : Healthy Control, PD : Parkinson's Disease.*

Source : (36)

Ensembles, ces données indiquent, d'une part, que les différences dans les communautés microbiennes fécales entre les patients parkinsoniens et les sujets sains peuvent être maintenues après le transfert dans les souris, et la surexpression d' $\alpha$ -synucléine engendre des altérations distinctes du profil du microbiote intestinal après la transplantation. D'autre part, ce modèle de souris préclinique soutient la notion que le microbiote parkinsonien contribue à l'expression phénotypique de la maladie de Parkinson chez les hôtes génétiquement sensibles, et induit une augmentation de la déficience motrice chez les animaux ASO, comparé aux microbiotes provenant de témoins sains. L'observation que les bactéries intestinales des patients atteints de la maladie de Parkinson comparés aux témoins sains accroissent les déficits moteurs dans un modèle murin fournit une preuve d'une contribution fonctionnelle du microbiote aux synucléopathies.

### 3.3. Quelles perspectives pour l'homme ?

Bien qu'aucune étude à ce jour n'ait étudié l'impact des thérapeutiques pouvant modifier la flore intestinale sur la maladie de Parkinson, on peut, au vu de tous ces éléments, s'interroger sur la réversibilité des symptômes parkinsoniens par la modulation du microbiote intestinal. Plusieurs méthodes permettent de moduler la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal.

#### 3.3.1. Les probiotiques

Henri Tissier fut le premier à isoler une Bifidobactérie des selles d'un enfant nourri au sein. Il considérait que l'ingestion de cette bactérie remplacerait les bactéries protéolytiques retrouvées dans les diarrhées du nourrisson. Mais c'est en 1965 que le terme de probiotique a été introduit pour la première fois. En effet, Lilly et Stillwell définissent les probiotiques comme les substances produites par des micro-organismes, stimulant la production d'autres micro-organismes. Cette définition a depuis évolué puisqu'on définit les probiotiques à ce jour comme des micro-organismes vivants (bactéries ou levures, notamment ferments lactiques) qui, ingérés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé en améliorant l'équilibre de la flore intestinale. En 1910, le Dr George Porter Philips émet l'idée de traiter certaines pathologies psychiatriques avec des probiotiques, et tente de traiter des patients atteints de mélancolie en leur administrant de la gélatine contenant des bactéries vivantes.

Concernant la maladie de Parkinson, des chercheurs finlandais ont mis en évidence une différence notable de microbiote fécal entre un sujet en bonne santé et un patient parkinsonien, par une quantité moindre de *Prevotellaceae* chez les patients parkinsoniens. De plus, l'abondance des *Enterobacteriaceae* est corrélée aux troubles de la marche et de l'équilibre (36).

### 3.3.2. Les régimes alimentaires

L'alimentation est un facteur majeur dans la composition du microbiote intestinal. Wu et al. ont décrit dans leurs travaux que la quantité de *Prevotellaceae* dans la flore intestinale était directement en lien avec un régime riche en sucre (56). Il est évident que l'on ne peut moduler la flore intestinale d'un patient atteint de la maladie de Parkinson en adoptant un régime riche en sucres ; cependant, il pourrait être décrit comme un facteur protecteur contre la maladie de Parkinson.

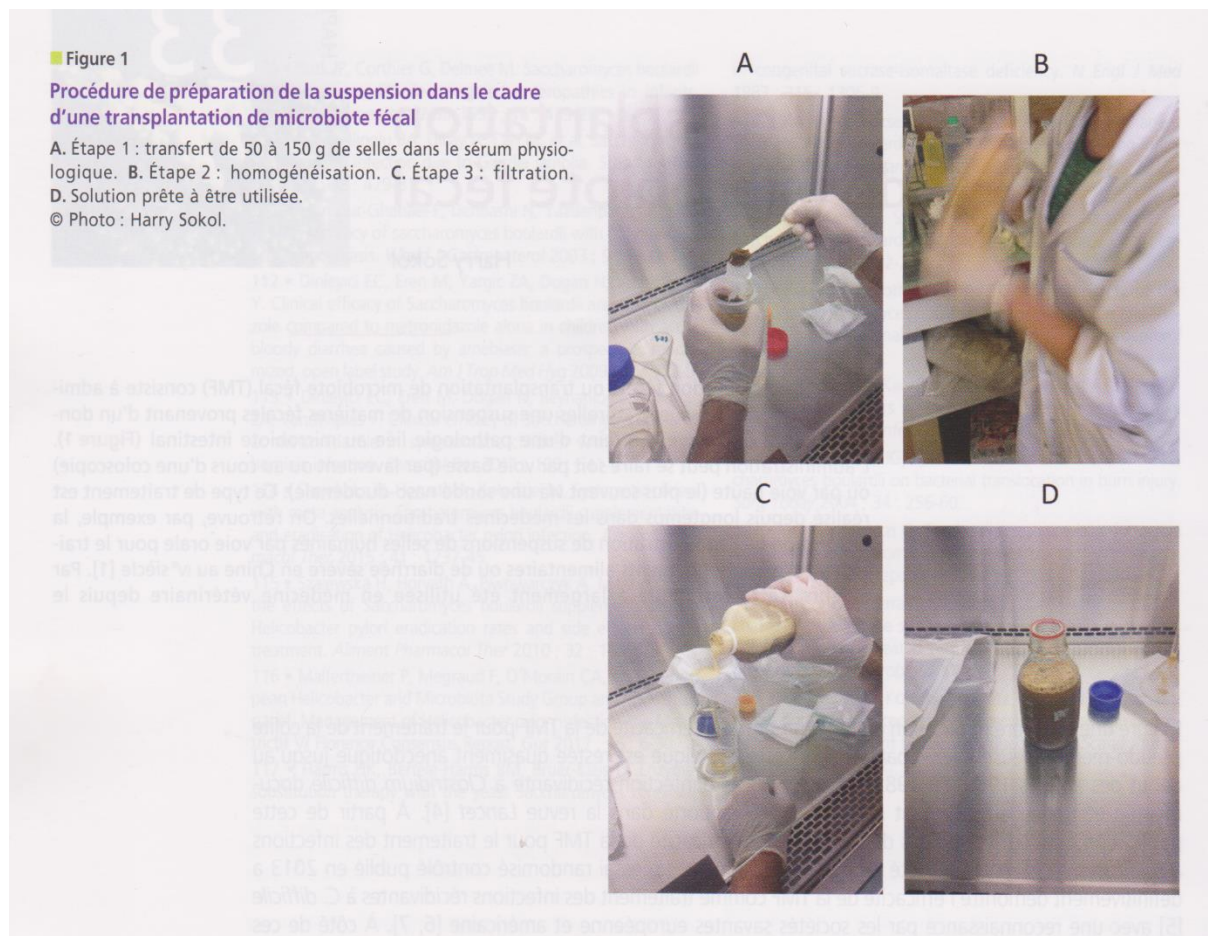
### 3.3.3. Les antibiotiques

L'utilisation d'antibiotiques a déjà été proposée dans le traitement de certaines pathologies psychiatriques. C'est le cas de la Vancomycine, utilisée chez des patients autistes, afin de réduire la prépondérance d'espèces de type *Clostridium* (32). On pourrait se poser la question d'appliquer la même méthode au cas de la maladie de Parkinson. Cependant, plusieurs inconvénients ont pu se manifester lors des essais sur l'autisme. En effet, si la flore subit des perturbations, elle se rapproche toujours, *in fine*, de sa composition initiale. C'est pourquoi des symptômes autistiques ont été constatés dès l'arrêt du traitement par Vancomycine. Par ailleurs, une antibiothérapie sur le long terme risquerait d'une part d'altérer l'homéostasie du microbiote intestinal en détruisant d'autres espèces commensales ; et d'autre part de générer une sélection de bactéries résistantes.

### 3.3.4. La transplantation fécale

L'ANSM définit la transplantation fécale comme « l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte ». L'administration peut se faire par voie basse (lavement), ou par voie haute (sonde naso-duodénale) (**Figure 22**).

**Figure 22**



*Légende : procédure de préparation de la suspension dans le cadre d'une transplantation de microbiote fécal*

*Source : (1)*

Si ce type de traitement est réalisé depuis déjà longtemps dans les médecines traditionnelles, c'est en 1958 que la première publication rapporte l'efficacité de la transplantation fécale dans le traitement de colite pseudo-membraneuse. Aujourd'hui, plusieurs essais cliniques ont été réalisés sur les patients atteints d'infection à *Clostridium difficile*. De plus, la place du microbiote intestinal étant largement mis en cause dans la pathogénèse de nombreuses maladies intestinales ou extra-

intestinales, c'est dans cette logique que cette technique est proposée (ou va être proposée) pour des essais testant son éventuelle efficacité.

## Conclusion

L'axe microbiote-intestin-cerveau joue un rôle significatif dans le bien-être de l'hôte. Les bactéries sécrètent des molécules de signalisation, participent aux mécanismes de dégradation des protéines, et ces actions comprennent des propriétés antimicrobiennes, immunomodulatrices et de neurotransmission. Inversement, les réactions de l'hôte induisent la production de cytokines et d'anticorps, la régulation de la motilité intestinale et la perception de la douleur. Ces interactions complexes modulent les profils pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Une dysbiose peut altérer la fonction de barrière intestinale, la perméabilité membranaire et la production de mucine et d'immunoglobulines, affectant non seulement les cellules épithéliales gastro-intestinales et les cellules du système immunitaire, mais aussi les neurones du système nerveux entérique et les cellules gliales. Ces modifications pourraient expliquer le mécanisme par lequel le microbiote intestinal peut contribuer au mauvais repliement de l' $\alpha$ -synucléine, composant principal des corps de Lewy et induisant le processus de mort neuronale dans la maladie de Parkinson.

Dans la phase préclinique de la maladie de Parkinson, soit environ dix ans avant les premiers symptômes moteurs, des troubles gastro-intestinaux comme une constipation chronique ou une hyposmie, ont amené à penser que la maladie trouvait son origine au niveau digestif. Des auteurs comme Scheperjans ou Keshavarzian en 2015 se sont penchés sur la composition du microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson, et ont mis en évidence une faible abondance de *Prevotellaceae* ainsi qu'une augmentation des taux d'*Enterobacteriaceae* chez le patient parkinsonien. La publication de Sampson et al dans Cell en 2016 prouve, d'une part l'implication du microbiote intestinal dans le développement cérébral prénatal, et d'autre part que l'activation microgliale par le microbiote participe aux processus de neuro-inflammation  $\alpha$ -synucléine-dépendant, contribuant donc indirectement aux dysfonctionnements moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson. Néanmoins, les faibles taux de *Prevotellaceae*, bien que très sensibles, ne sont pas spécifiques de la maladie de Parkinson, et ne permettent pas d'établir à eux seuls un diagnostic. Si l'inclusion d'autres familles pourrait augmenter la précision, l'absence de « normes » du microbiote fécal constitue un premier frein.

Ces travaux donnent l'opportunité d'envisager un avenir dans lequel les caractéristiques motrices spécifiques de la maladie de Parkinson pourraient être



modifiées en modulant le microbiote intestinal. Ils façonnent également de nouveaux paradigmes de prise en charge. L'analyse microbiotale pourrait être envisagée comme un test de dépistage de la maladie de Parkinson chez les personnes prédisposées, et permettre ainsi un dépistage précoce de la maladie. En somme, bien que ces concepts nécessitent des études plus approfondies, le microbiote intestinal nous éclaire sur la compréhension actuelle de l'étiopathogénie de la maladie de Parkinson, ainsi que sur les perspectives de prise en charge de cette pathologie.

## Références bibliographiques

1. Philippe Marteau, Joël Doré. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. 2017. 338 p.
2. Microbiote intestinal et santé [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/microbiote-intestinal-et-sante>
3. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
4. Grall N, Andremont A, Ruppé E. Microbiote intestinal. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesbioemb-75692](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1101744/resultatrecherche/1) [Internet]. 13 janv 2017 [cité 30 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1101744/resultatrecherche/1>
5. J. Doré, G. Corthier. The human intestinal microbiota. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2010;(34).
6. Ted Jost, Christophe Lacroix, Christian Braegger, Christophe Chassard. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev.* oct 2016;73(7):426-37.
7. Mathilde JAGLIN. Axe intestin-cerveau : effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central. Université Paris Sud; 2013.
8. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity.* 2013;39(2):400-12.
9. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;(150).
10. Flores R, Shi J, Fuhman B. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites : a cross-sectional study. *J Transl Med.* 2012;10:253.
11. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S. Gut microbiota composition correlates with diet and health in elderly. *Nature.* 2012;(488).
12. Hooper LV, Gordon GI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001;(292).
13. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;(7).

14. Strober W, Ehrhardt RO. Chronic intestinal inflammation : an unexpected outcome in cytokin or T cell receptor mutant mice. *Cell*. 1993;
15. Bernalier-Donadille A. Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;(34).
16. Macfarlane GT, Gibson GR. Metabolic activities of the normal colonic flora. *Hum Health*. 1994;
17. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res*. 2013;(9).
18. Walter H. Moos, Douglas V. Faller, David N. Harpp, Iphigenia Kanara, Julie Pernokas. Microbiota and Neurological Disorders: A Gut Feeling. *BioResearch Open Access*. 2016;(51).
19. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M. The short chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Common*. (5).
20. Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC. Colonic health : fermentation and short chain fatty acids. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;(40).
21. Rhee, S.H., Pothoulakis, C., Mayer, E.A. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nat Rev*. 2009;(6):306-14.
22. Sudo, N. Role of microbiome in regulating the HPA axis and its relevance to allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2012;(98).
23. Gil Sharon, T.R. Sampson, D.H. Geschwind, Sarkis K. Mazmanian. The CNS and the Gut Microbiome. *Cell*. nov 2016;(167):915-32.
24. Bercik P, Denou E, Collins J. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior mice. *Gastroenterology*. 2011;(141).
25. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci LISA*. 2011;(108).
26. Clarke G, Grenham S, Scully P. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex dependant manner. *Mol Psychiatry*. 2013;(18).
27. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;(42).

28. Desbonnet L., Clarke G., Traplin A., O'Sullivan O., Crispie F. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice. Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun.* 2015;(48).
29. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Cin Infect Dis.* 2002;(35).
30. Guillaume Fond, Grégoire Chevalier, Gerard Eberl, Marion Leboye. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. *Presse Médicale.* janv 2016;45(1):7-19.
31. de Theije CG, Wopereis H, Ramadan M, Lambert J. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2014;(37).
32. Sandler, RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol.* 2000;(15).
33. Wang D, Ho L, Faith J. Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease  $\beta$ -amyloid oligomerization. *Mol Nutr Food Res.* 2015;(59).
34. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2015;(7).
35. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for Helicobacter Pylori infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol.* 2012;(19).
36. Scheperjans F, Velma Aho, Pedro A. B. Pereira, Kaisa Koskinen, Lars Paulin. Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype. *Mov Disord.* 2015;30(3).
37. A., Stefan J. Green, Phillip A. Engen, Robin M. Voigt, Ankur Naqib, Christopher B. Forsyth, et al. Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2015;30(10).
38. de Lartigue, G., de La Serre, C.B., Raybould, H.E. Vagal afferent neurons in high fat diet-induced obesity; intestinal microflora, gut inflammation and cholecystokinin. *Physiol Behav.* 2011;105:100-5.
39. Cryan, J.F, Dinan, T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13.
40. Kunze, W.A., Mao, Y.K., Wang, B., Huizinga, J.D. Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *Cell Mol Med.* 2009;13:2261-70.

41. Mao, Y.K., Kasper, D.L., Wang, B., Forsythe, P., Bienenstock, J, Kunze, W.A. Bacteroides fragilis polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. Nat Commun. 2013;4.
42. Gonzalez-Rey E, Delgado M. Therapeutic treatment of experimental colitis with regulatory dendritic cells generated with vasoactive intestinal peptide. Gastroenterology. déc 2006;(131).
43. Velickovic K, Markelic M, Golic L, Otasevic V, Stancic A. Long-term dietary L-arginine supplementation increases endothelial nitric oxide synthase and vasoactive intestinal peptide immunoexpression in rat small intestine. Eur J Nutr. 2013;
44. Ruddick, J.P., Evans A.K., Nutt D.J., Lightman S.L., Rook G.A., Lowry C.A. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. Expert Rev Mol Med. 2006;(8).
45. Yan Wang, Lloyd H. Kasper. The role of microbiome in central nervous system disorders. Brain Behav Immun. 2014;(38):1-12.
46. Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W., Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008;9:46-56.
47. Maladie de Parkinson [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/maladie-de-parkinson>
48. Luc Defebvre, Marc Vérin. La maladie de Parkinson. 3ème édition. Elsevier Masson; 2015. 223 p.
49. Parkinson inside... version 2.0: Maladie de Parkinson : Définitions et Origines [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://parkinsoninside.blogspot.fr/2015/10/maladie-de-parkinson-definitions.html>
50. Antoine-Flavien<sup>[P]</sup><sub>[SEP]</sub> Eger, Christophe<sup>[P]</sup><sub>[SEP]</sub> Gaudet-Blavignac, Arthur<sup>[P]</sup><sub>[SEP]</sub> Hammer. La maladie de Parkinson. Université de Genève; 2009.
51. Aspects biologiques — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/parkinson/causes>
52. Sophie FILLoux. La maladie de Parkinson et les effets secondaires des principaux traitements pharmacologiques : évaluation des troubles comportementaux à partir d'un groupe de patients. [Limoges]: Université de Limoges; 2016.

53. Church F. The Alpha-Synuclein Story In Parkinson's [Internet]. Journey with Parkinson's. 2015 [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <https://journeywithparkinsons.com/2015/05/23/the-alpha-synuclein-story-in-parkinsons/>
54. eVIDAL [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showReco.html?recold=1533>
55. Timothy R. Sampson, Justine W. Debelius, Taren Thron, Pernilla Wittung-Stafshede, Rob Knight, Sarkis K. Mazmanian. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 1 déc 2016;(167):1469-80.
56. Wu GD, Chen J, Hoffman C, Bittinger K, Chen YY. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;(334).

**Nom : CHEVALIER**  
**Prénom : Joséphine**

**Titre de la thèse : Microbiote intestinal : de la physiologie à la pathologie.  
Exemple de la maladie de Parkinson.**

**Mots-clés : microbiote intestinal, axe cerveau-intestin, maladie de Parkinson**

---

**Résumé :** Au cours de la maladie de Parkinson, le système nerveux entérique et les nerfs parasympathiques font partie des structures les plus précoces et les plus fréquemment touchées par cette synucléopathie. En conséquence, les dysfonctionnements gastro-intestinaux précèdent souvent l'apparition de symptômes moteurs de plusieurs années. Des recherches récentes ont montré que le microbiote intestinal interagit avec le système nerveux autonome et le système nerveux central via diverses voies, formant ainsi l'axe cerveau-intestin-microbiote. Une meilleure compréhension des interactions axe cerveau-intestin-microbiote devrait apporter un nouvel éclairage sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson et permettre un diagnostic précoce en mettant l'accent sur les biomarqueurs périphériques dans le système nerveux entérique. De nouvelles options thérapeutiques visant à modifier la composition du microbiote intestinal et à améliorer l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale chez les patients parkinsoniens pourraient influencer l'étape initiale de la cascade suivante de neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Karim Belarbi, Pharmacien, MCU en Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Directeur de thèse :** Benjamin Bertin, MCU en Immunologie à la Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Assesseur :** Benoît Foligné, PU en Bactériologie à la Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Membre extérieur :** Elise Gleasterman, Pharmacien d'officine à Lille