



HAL
open science

Troubles respiratoires et olfactifs dans la maladie de Parkinson : une implication dans l'altération des fonctions cognitives?

Estelle Meunier

► **To cite this version:**

Estelle Meunier. Troubles respiratoires et olfactifs dans la maladie de Parkinson : une implication dans l'altération des fonctions cognitives?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03659909

HAL Id: dumas-03659909

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03659909>

Submitted on 5 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 29 janvier 2021
par
Estelle MEUNIER

TROUBLES RESPIRATOIRES ET OLFACTIFS DANS LA MALADIE DE PARKINSON : UNE IMPLICATION DANS L'ALTERATION DES FONCTIONS COGNITIVES ?

Directeur de thèse : **Dr. David BALAYSSAC**

Jury

Président : **Dr. David BALAYSSAC**

Maître de conférences, Praticien hospitalier
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Dr. Aurore COLLIN**

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Dr. Marie-Ange CIVIALE

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Dr. Emmanuelle COURTIOL

Chargée de recherche,
Codage et Mémoire Olfactive (CMO), CRNL



THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 29 janvier 2021
par
Estelle MEUNIER

TROUBLES RESPIRATOIRES ET OLFACTIFS DANS LA MALADIE DE PARKINSON : UNE IMPLICATION DANS L'ALTERATION DES FONCTIONS COGNITIVES ?

Directeur de thèse : **Dr. David BALAYSSAC**

Jury

Président : **Dr. David BALAYSSAC**

Maître de conférences, Praticien hospitalier
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Dr. Aurore COLLIN**

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Dr. Marie-Ange CIVIALE

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Dr. Emmanuelle COURTIOL

Chargée de recherche,
Codage et Mémoire Olfactive (CMO), CRNL

Remerciements

A mon directeur et président de jury de thèse, **Dr. David BALAYSSAC**

Maître de Conférences Universitaires à l'UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand, Praticien hospitalier au CHU de Clermont-Ferrand

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger et présider le jury de cette thèse. Merci de m'avoir donné goût à la recherche scientifique et de m'avoir aidée pour la rédaction de ce manifeste. Je tiens à vous exprimer ma plus profonde reconnaissance.

Aux membres de mon jury de thèse,

Dr. Aurore COLLIN et Dr. Marie-Ange CIVIALE

Maîtres de Conférences Universitaires à l'UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je tiens aussi à vous témoigner mes plus sincères remerciements pour votre encadrement et vos conseils tout au long de mes années d'études.

Dr. Emmanuelle COURTIOL

Chargée de recherche au sein de l'équipe CMO (UMR 5292 – INSERM U1028 – UCBL1)

A ma tutrice, je souhaite t'exprimer ma plus grande gratitude pour avoir été d'une aide précieuse pendant ces 6 mois de stage. Je te remercie pour ton soutien inconditionnel, ton investissement dans ce projet, ta patience et ta gentillesse. Tu es un véritable modèle de persévérance, de rigueur et de volonté. J'espère un jour pouvoir suivre tes pas, autant dans le monde de la recherche que dans ma vie personnelle. Peut-être un jour te dédicacerai-je ma thèse de sciences... Encore merci pour cette expérience formidable, ce fut un honneur d'être ton étudiante.

A l'équipe Codage et Mémoire Olfactive (CMO),

Un énorme merci à CMO, particulièrement **Dr. Nathalie BUONVISO** et **Dr. Nadine RAVEL** pour m'avoir accueillie au sein de leur équipe. Ma gratitude et ma reconnaissance vont à tous les chercheurs, ingénieurs, techniciens et étudiants de l'équipe CMO pour leurs conseils et leur gentillesse. Ce fut une expérience très enrichissante, aussi bien dans le domaine professionnel qu'humain.

A tous mes enseignants et à l'administration de l'UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand et du Master 2 NFC de l'Université de Lyon, qui m'ont accompagnée tout au long de ma scolarité.

Aux médecins, infirmières, attachées de recherche clinique, et étudiants du service de Neurologie du CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand, qui m'ont accompagnée pendant mon externat, en particulier **Dr. Xavier MOISSET** et **Pr. Pierre CLAVELOU**, qui m'ont encouragée dans mon amour pour la recherche.

A mon fiancé, **James**, qui partage ma vie depuis plus de 3 ans. Aucun mot ne pourra exprimer à quel point je te suis reconnaissante de t'avoir à mes côtés. Ces dernières années ont été merveilleuses grâce à ta présence et ton soutien sans fin. Merci pour tout, avec tout mon amour.

A mes parents, **Patrick** et **Nathalie**, et à ma sœur, **Gaëlle**, qui ont été présents depuis le début. Merci d'avoir réussi à me supporter pendant ces dernières années (et celles d'avant aussi). Je vous remercie pour votre patience et votre soutien indéfectible. J'espère vous rendre fiers.

A ma famille et ma future belle famille,

A mes amis, **Laura**, **Etienne**, **Benoit**, **Charlotte**, **Florian**, **Diane**, **Damien**, **Mathilde**, **Guillaume**, **Alexandre**, **Valentin**, **Anne-Claire**, et à tous les autres. Merci d'avoir partagé les meilleurs moments de ma vie.

A mon chat **Byron**,

A mes rats, sans qui cette étude n'aurait été possible.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	4
Liste des tableaux et figures.....	5
Liste des abréviations.....	6
1. Introduction	9
2. Rappels bibliographiques.....	11
2.1. La MP idiopathique : une vue d'ensemble	11
2.2. La MP idiopathique, une implication du nez ?	15
2.3. MP, troubles respiratoires et défaillances cognitives	16
2.4. Présentation de l'étude visant à caractériser les fonctions respiratoires et olfactives lors du stade prodromal de la MP.....	17
3. Matériel et méthodes	18
3.1. Animaux.....	18
3.2. Modèle expérimental de la MP	18
3.2.1. Procédure chirurgicale : injection bilatérale de 6-OHDA	19
3.2.2. Suivi post-opératoire	20
3.3. Fonctions respiratoires et olfactives.....	20
3.3.1. Design de l'étude expérimentale	20
3.3.2. Enregistrements respiratoires	21
3.3.3. Analyse des datas.....	23
4. Résultats.....	27
4.1. Caractérisation des fonctions respiratoires.....	27
4.1.1. Analyse globale	27
4.1.2. Fonctions respiratoires pendant le sommeil.....	30
4.1.3. Fonctions respiratoires pendant l'état d'éveil.....	31
4.2. Caractérisation des fonctions olfactives.....	34
5. Discussion des résultats	37
5.1. Fonctions respiratoires	38
5.2. Fonctions olfactives	41
6. Prise en charge et perspectives thérapeutiques.....	42
6.1. Traitements antiparkinsoniens classiques.....	42
6.2. Rééducation.....	43
6.3. Approches traditionnelles	43
7. Conclusion.....	45
Références bibliographiques.....	47

Liste des tableaux et figures

TABLES

Table I. Structures atteintes par la propagation des neurites ou corps de Lewy en fonction des stades de Braak.....	14
---	----

FIGURES

Figure 1. Représentation schématique simplifiée de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base en condition normale et dans la MP	12
Figure 2. Coupes histologiques de la SNpc chez un patient sain et un patient parkinsonien	13
Figure 3. Représentation schématique des stades de Braak	14
Figure 4. Schéma explicatif des injections intracérébrales bilatérales de 6-OHDA dans la SNpc d'après l'atlas de Watson et Paxinos	19
Figure 5. Timeline de l'étude expérimentale	20
Figure 6. Représentation schématique du pléthysmographe.....	21
Figure 7. Design de la tâche d'habituation / cross-habituation.....	23
Figure 8. Paramètres respiratoires.....	24
Figure 9. Arbre de décision pour l'analyse respiratoire liée au comportement.....	26
Figure 10. L'analyse globale de la séance de 90 minutes ne montre aucun effet du traitement.....	28
Figure 11. Évolution différentielle de la durée d'inspiration et d'expiration entre les rats Sham et 6-OHDA.....	29
Figure 12. Le traitement n'a pas d'incidence sur la respiration pendant le sommeil.....	31
Figure 13. Les rats 6-OHDA présentent une durée d'inspiration plus courte à l'état d'éveil < 5Hz...	33
Figure 14. Exemples de tracés respiratoires bruts pendant la tâche d'habituation / cross-habituation avant chirurgie.....	34
Figure 15. Avant la chirurgie, les rats peuvent détecter, s'habituer à une odeur et discriminer les odeurs	35
Figure 16. Aucune différence globale n'est constatée dans les performances olfactives des rats 6-OHDA à PostC_2, mais ils ont tendance à présenter une réponse olfactive diminuée (OD1.2, 1.3, 1.4) par rapport aux rats Sham	36
Figure 17. Représentation schématique de l'organisation fonctionnelle des noyaux respiratoires centraux	40

Liste des abréviations

ANOVA : Analyse de la variance

AP : Antéro-postérieur

ATV : Aire tegmentale ventrale

BötC : Complexe de Bötzinger

cm : Centimètre

CM : Noyau centromédian du thalamus

CMA : Aire motrice cingulaire

CMO : Codage et Mémoire Olfactive

CO₂ : Dioxyde de carbone

COVID-19 : Maladie du coronavirus

cVRG : Groupe respiratoire ventral caudal

D1/D2 (récepteurs) : Récepteurs dopaminergiques de type 1 ou 2

DV : Dorso-ventral

DVN : Noyau vague dorsal

e.g. : Exempli gratia, par exemple

E6 : Hexanoate d'éthyle

E7 : Heptanoate d'éthyle

ED : Durée d'expiration

F : F-value (test de Fisher)

g : Gramme

Gpe : Globus pallidus externe

Gpi : Globus pallidus interne

h : Heure

H⁺ : Ion hydrogène

Hz : Hertz (unité de fréquence)

i.c. : Intracérébrale

i.e. : Id est

ID : Durée d'inspiration

IHC : Immunohistochimie

J : Jour

KF : Noyau de Kölliker-Fuse ou noyau sous-parabrachial

LB : Corps de Lewy

LC : Locus coeruleus

LN : Neurites de Lewy

M1 : Cortex moteur primaire

MAD : Déviation absolue de la médiane

mg/kg : Milligramme par kilo

min : Minute

ML : Médian-latéral

mL : Millilitre

mL/min : Millilitre par minute

mL/s : Millilitre par seconde

mm : Millimètre

MP : Maladie de Parkinson

MPI : Maladie de Parkinson idiopathique

NaCl : Chlorure de sodium

NK1R : Récepteur à la neurokinine 1

NTS : Noyau du tractus solitaire

O₂ : Dioxygène

OD1.1/1.2/1.3/1.4 : Présentation 1, 2, 3 ou 4 de l'OD1

OD1/2 : Odeurs 1 et 2

p : p-value

PB : Noyaux parabrachiaux

PCO₂ : Pression partielle de gaz carbonique

pH : Potentiel hydrogène (indicateur d'acidité)

Phox2b : Facteur de transcription dit « paired-like homeobox 2B »

PMC : Cortex prémoteur

Post_C1/2/3/4 : Sessions post-chirurgie 1, 2, 3 et 4

PPN : Noyau pédonculopontin

PreBötC : Complexe de Pre-Bötzing

PreC : Session pré-chirurgie

PRG : Groupe respiratoire pontin
Rf : Fréquence respiratoire
RN : Noyau du raphé caudal
RTN : Noyau rétrotrapézoïde
rVRG : Groupe respiratoire ventral rostral
s : Seconde
s.c. : Sous cutané
SEM : Erreur standard de la moyenne
SMA : Aire motrice supplémentaire
SN : Substantia nigra ou substance noire
SNM : Symptômes non moteurs
SNpc/SNc : Substance noire pars compacta
SNpr : Substance noire pars reticulata
STN : Noyau subthalamique
TH : Tyrosine hydroxylase
Tot ampl : Amplitude totale
UMP : UltraMicroPompe
UPSIT : University of Pennsylvania Smell Identification Test ou test d'identification des odeurs
VA-VL : Complexe des noyaux antéro-ventral et latéro-ventral du thalamus
VRC : Colonne respiratoire ventrale
% : Pour cent
°C : Degré Celsius
µL : Microlitre
µL/min : Microlitre par minute
3R : Réduire, raffiner, remplacer
6-OHDA : 6-hydroxydopamine
V : Nerf trigéminal
VII : Nerf facial
X : Nerf vague

1. Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est une pathologie neurodégénérative insidieuse et progressive affectant près de 3% de la population âgée de plus de 65 ans. Elle se caractérise par la présence d'inclusions cytoplasmiques intraneuronales, appelées corps de Lewy, qui sont principalement composées d'agrégats d' α -synucléine (1). Leur accumulation entraîne une perte importante de neurones dopaminergiques dans la substantia nigra (SN) suivie des années plus tard, et dans une moindre mesure, par ceux de l'aire tegmentale ventrale (ATV) (2). La dégénérescence de ce système dopaminergique conduit à une perte massive des efférences striatales et par conséquent, entraîne l'apparition de troubles du mouvement bien caractérisés comme un tremblement au repos, une bradykinésie, une rigidité (raideur) ainsi qu'une instabilité posturale. Outre la destruction de la SN et de l'ATV, de multiples évidences laissent à penser que la MP affecte également d'autres aires cérébrales telles que le locus coeruleus (LC), le système olfactif, le cortex limbique (3) et le système nerveux périphérique (4–6). Ainsi, il n'est pas surprenant que les patients atteints de MP présentent des symptômes non moteurs (SNM) associés, comme par exemple des douleurs, des troubles du sommeil, des déficits autonomiques et sensoriels, ainsi que des désordres cognitifs et émotionnels (7,8). La plupart du temps, ces SNM surviennent de nombreuses années avant l'apparition des symptômes moteurs, et sont susceptibles de contribuer grandement à la dégradation de la qualité de vie des patients (9,10). Pourtant, en dépit de leur caractère débilitant, ils ont longtemps été écartés du tableau clinique de la MP du fait de leur faible spécificité. Récemment, l'importance des SNM dans le diagnostic de la MP et dans la prise en charge médicale des patients a suscité un intérêt accru de la part de la communauté scientifique et représente aujourd'hui un vaste domaine pour explorer davantage les mécanismes qui sous-tendent cette pathologie.

Parmi les SNM les plus prévalents, des déficits olfactifs tels que l'hyposmie et l'anosmie, i.e. la perte partielle ou complète de l'odorat respectivement, ont été rapportés chez plus de 90% des patients parkinsoniens (11,12). Chez l'homme comme chez l'animal, ces déficits olfactifs ont tendance à survenir durant le stade prodromal de la MP (8,13), bien avant l'apparition des signes moteurs cardinaux. Ces observations sont cohérentes avec l'hypothèse d'une progression neuropathologique ascendante, qui avance que des agrégats d' α -synucléine se déposeraient d'abord dans des structures olfactives et le tronc cérébral, pour ensuite progresser rostralement jusqu'à la

SN et l'ATV (3). Cette hypothèse, connue sous le nom de théorie de Braak, a permis d'envisager l'implication de l'olfaction dans la physiopathologie de la maladie (14). Récemment, plusieurs études conduites chez l'homme ont révélé une étroite connexion entre la dégradation des performances olfactives et l'apparition de symptômes neuropsychiatriques, de même que l'émergence de déficits cognitifs. Par exemple, des manifestations psychotiques (15,16), une altération des fonctions exécutives ainsi qu'une dégradation de la mémoire verbale et de l'attention (16,17) ont été reportées chez des patients présentant un score olfactif (UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test) diminué. Il est à noter qu'une apparition de troubles olfactifs chez le patient pourrait potentiellement prédire un déclin cognitif et des troubles neurodégénératifs (18), notamment un futur développement de la MP (19,20). En dépit de ces éléments, l'implication du système olfactif dans l'étiologie de la MP et des troubles associés reste très largement incomprise.

Une des pistes de recherche à explorer est celle de la relation entre l'olfaction et la respiration. La respiration est en effet un acte indissociable de l'olfaction, agissant non seulement comme vecteur mécanique des molécules odorantes (21), mais aussi comme modulateur de l'activité neurale du système olfactif. En plus des troubles olfactifs, les complications respiratoires ont depuis longtemps été associées au tableau clinique de la MP, dès sa première description en 1817 par Sir James Parkinson (22). Elles peuvent se décliner en obstruction des voies respiratoires supérieures, en troubles respiratoires restrictifs et en perturbation du contrôle ventilatoire central, et constituent la première cause de décès chez les patients parkinsoniens (23). Bien qu'elles soient principalement associées à un stade avancé de la MP, plusieurs rapports mettent en évidence une survenue hâtive de ces manifestations (24,25), laissant alors à penser qu'elles puissent être engagées dans le processus neuropathologique. Conformément à la théorie d'une progression neuropathologique ascendante (3) et compte-tenu de la physiologie du contrôle ventilatoire, la dégénérescence prématurée de structures du tronc cérébral est susceptible d'affecter précocement le processus respiratoire. En plus d'être une fonction vitale strictement nécessaire à l'approvisionnement en oxygène de l'organisme, la respiration régule de multiples processus physiologiques et neuronaux. En raison de sa périodicité, la respiration est désormais désignée comme un rythme global (26) jouant un rôle clé dans la coordination des interactions neuronales indispensables à l'orchestration des fonctions cognitives, sensorielles et émotionnelles. Par conséquent, il est à supposer que des dysfonctions respiratoires puissent entraîner une désynchronisation neurale et donner lieu à des troubles associés.

Notre hypothèse de recherche consiste donc à déterminer si les déficits respiratoires, constatés au cours du stade prodromique de la MP, pourraient être l'une des origines des perturbations des rythmes cérébraux et être l'une des sources des troubles olfactifs, cognitifs et émotionnels.

2. Rappels bibliographiques

2.1. La MP idiopathique : une vue d'ensemble

Actuellement, la MP est la deuxième affection neurodégénérative la plus répandue en France, après la maladie d'Alzheimer. Elle représente la première cause de syndrome parkinsonien et la seconde cause la plus fréquente d'handicap moteur d'origine neurologique chez les personnes âgées. Fin 2015, le nombre de patients souffrant de MP en France a été estimé à plus de 160 000, avec une recrudescence de 25 000 nouveaux cas par an (27). Au niveau mondial, le nombre de cas de MP dans le monde a plus que doublé en 25 ans, la positionnant en 1^{ère} pathologie ayant la croissance la plus rapide parmi les maladies neurodégénératives (28). Selon des projections statistiques, le nombre de cas de MP est susceptible de poursuivre son augmentation exponentielle dans les années à venir, pour atteindre près de 12 millions de patients dans le monde en 2050 (28,29). Compte-tenu de ces données alarmantes, la recherche autour de la MP est devenue un véritable enjeu de santé publique.

Depuis sa première description en 1817 par Sir James Parkinson (22), de nombreux chercheurs se sont penchés sur la MP, sans pour autant apporter une description complète de cette affection neurodégénérative. Originellement, la MP a été décrite comme un trouble du mouvement (22), avec pour symptômes principaux le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité des membres inférieurs, caractérisant la triade motrice parkinsonienne. Ces troubles moteurs sont la conséquence de la perturbation de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base (i.e. le striatum, le globus pallidus externe [Gpe] et interne [Gpi], le noyau subthalamique [STN], et la substance noire pars compacta [SNpc] et pars reticulata [SNpr]), résultant de la dégradation exponentielle des neurones dopaminergiques de la SNpc (**Fig. 1**). Bien que le diagnostic de la MP repose à ce jour uniquement sur la présence de manifestations motrices associées au déficit dopaminergique, il n'est pas rare de retrouver chez les patients parkinsoniens des SNM, tels que des douleurs, des troubles du sommeil, des dysfonctions autonomiques et sensorielles, ainsi que des

déficits cognitifs et émotionnels (7,8). Ces SNM, dont l'apparition précède souvent celle des troubles moteurs de plusieurs années, peuvent constituer un véritable fardeau handicapant pour les patients (9,10). En revanche, à cause de leur faible spécificité, ils ont longtemps été écartés du tableau clinique de la MP et leurs bases neuroanatomiques sont encore largement méconnues.

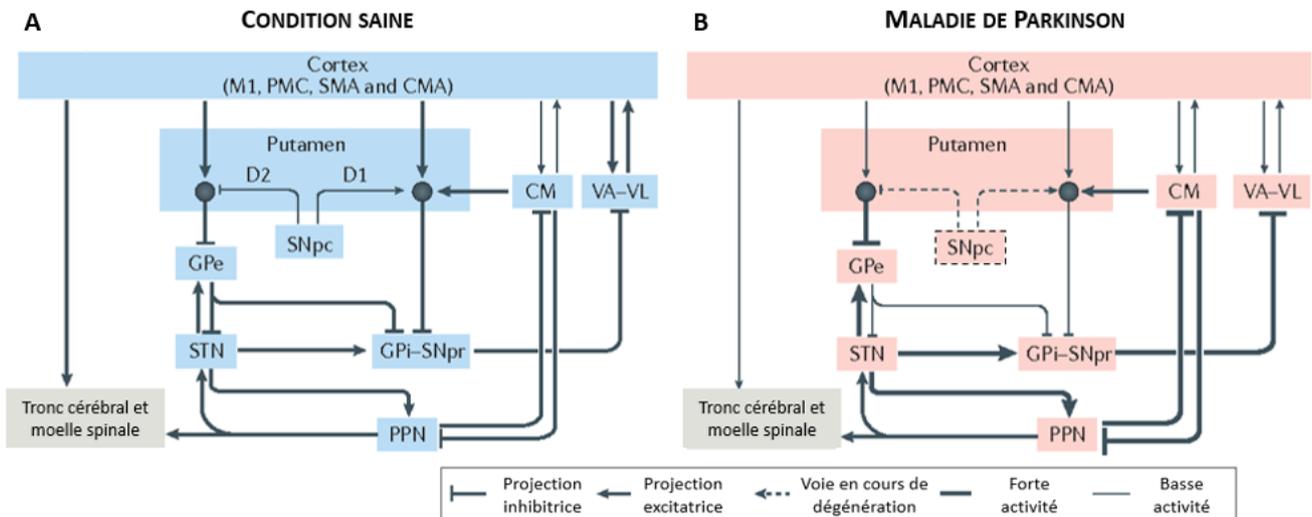


Figure 1. Représentation schématique simplifiée de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base en condition normale et dans la MP

Les ganglions de la base sont organisés de manière complexe en plusieurs boucles parallèles sensorimotrices, associatives/cognitives et limbiques (non représentées dans cette illustration), intégrant des informations provenant du cortex et du thalamus.

(A) Les neurones dopaminergiques de la SNpc envoient des projections au striatum (composé du noyau caudé, du putamen et du striatum ventral). Les neurones striataux engagés de la voie directe (exprimant le récepteur D1) sont alors excités tandis que ceux engagés dans la voie indirecte (exprimant le récepteur D2) sont inhibés. En condition physiologique, un équilibre est instauré entre la voie directe favorisant l'activité motrice, et la voie indirecte la réduisant, permettant alors une régulation fine de l'instauration des mouvements.

(B) Dans la MP, la dénervation du striatum conduit à la diminution de l'activation de la voie directe et de l'inhibition de la voie indirecte. La dégénérescence de la SNpc provoque un déséquilibre des projections striatales au profit de la voie indirecte entraînant alors une réduction finale de l'activité motrice.

CM, noyau centromédian (thalamus) ; CMA, aire motrice cingulaire ; Gpe, globus pallidus externe ; Gpi, globus pallidus interne ; M1, cortex moteur primaire ; PMC, cortex prémoteur ; PPN, noyau pédonculopontin ; SMA, aire motrice supplémentaire ; SNpc, substance noire pars compacta ; SNpr, substance noire pars reticulata ; STN, noyau subthalamique ; VA-VL, noyau antéro-ventral / latéro-ventral (thalamus). Représentation adaptée de (30).

D'un point de vue moléculaire, la MP appartient à la catégorie des maladies neurodégénératives appelées synucléinopathies. Celles-ci sont définies par l'accumulation anormale d'agrégats d' α -synucléine au sein du système nerveux central (31). L' α -synucléine est une protéine cytoplasmique présente de manière constitutive et ubiquitaire chez le sujet sain, notamment trouvée en très grande abondance au niveau du cerveau. Sous certaines conditions, cette protéine peut se replier de manière anormale et devenir insoluble. Lorsque les mécanismes de régulation de

cette protéine repliée anormalement sont défaillants, celle-ci va s'accumuler et s'agréger pour participer à la formation d'inclusions intracellulaires éosinophiles toxiques, appelées neurites (LN) et corps de Lewy (LB, 31). Elles se déposent dans les processus neuronaux, les astrocytes et les oligodendrocytes, entravant entre autres les fonctions mitochondriales, lysosomales et le transport tubulaire et entraînant une neuroinflammation (33). L'analyse immunohistochimique de cerveaux de patients parkinsoniens (3,34) a révélé la présence de ces LB au sein de la SNpc (**Fig. 2E**), qui semblent alors participer à sa dégénérescence.

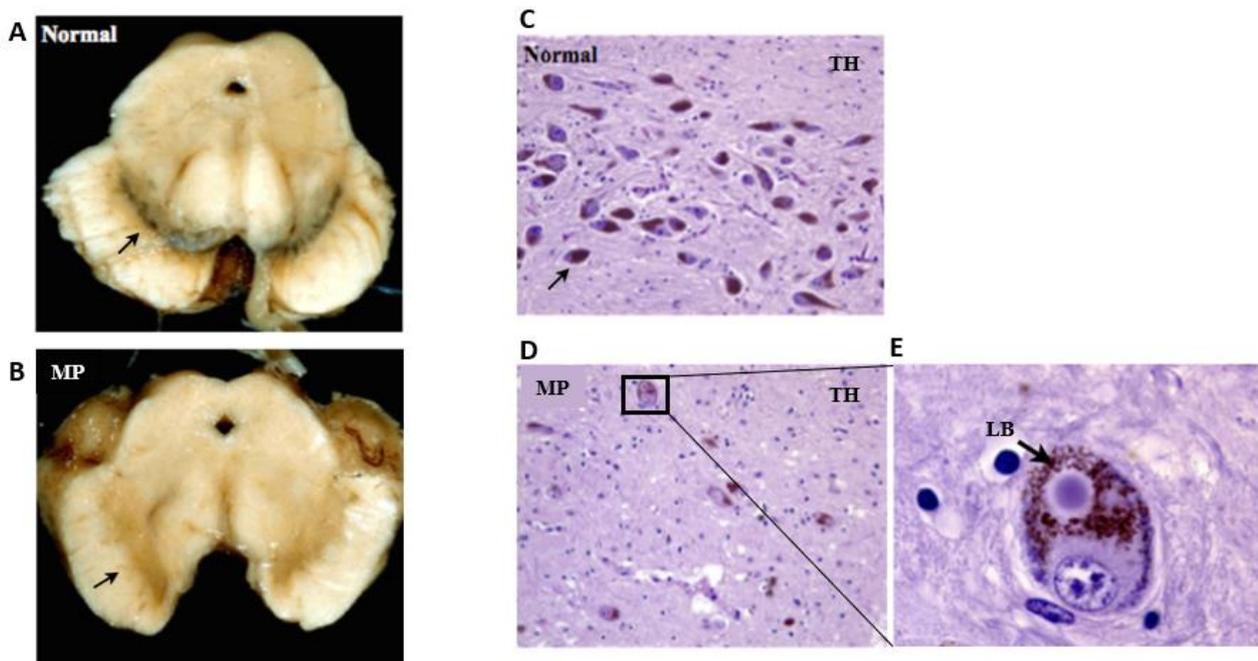


Figure 2. Coupes histologiques de la SNpc chez un patient sain et un patient parkinsonien

Les flèches représentent la SNpc ou substance noire dans le mésencéphale d'un patient sain (A) et d'un patient parkinsonien (B). La dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la MP a pour conséquence une dépigmentation de la structure (B). Le marquage immunohistochimique des tissus de la SNpc à la tyrosine hydroxylase (TH) permet de mettre en évidence les neurones dopaminergiques (C, D). Une perte de neurones dopaminergiques (D) ainsi que la présence de corps de Lewy intraneuronaux (LB, D et E) est observée dans la MP. Adapté de (34).

Alors que les toutes premières observations neuroanatomiques soutenaient une progression pathologique de la MP débutant de la SNpc jusqu'au cortex, un modèle séquentiel d' α -synucléinopathie débutant au sein du tronc cérébral et du système olfactif a plus tard été proposé. Cette hypothèse, connue sous le nom de théorie de Braak, stipule que l' α -synucléinopathie débiterait simultanément dans le noyau moteur dorsal du nerf vague (X) et les structures olfactives puis se propagerait rostralement pour affecter différentes structures neurales, dont la SNpc et lors des stades plus avancés, le cortex. En accord avec cette hypothèse, il a été démontré que l' α -synucléine anormalement repliée se comporte comme une protéine prion-like se propageant de

structure en structure (35). Ainsi, une caractérisation de la progression de la MP reposant sur la propagation de l' α -synucléine a été proposée. Ce modèle séquentiel est subdivisé en six stades, chaque stade correspondant à l'altération de structures spécifiques associée au type et à la gravité des symptômes cliniques (**Fig. 3, Table I**). Au cours de l'évolution de la maladie, les symptômes cliniques, absents initialement, apparaissent et s'accroissent parallèlement à l'extension topographique des lésions.

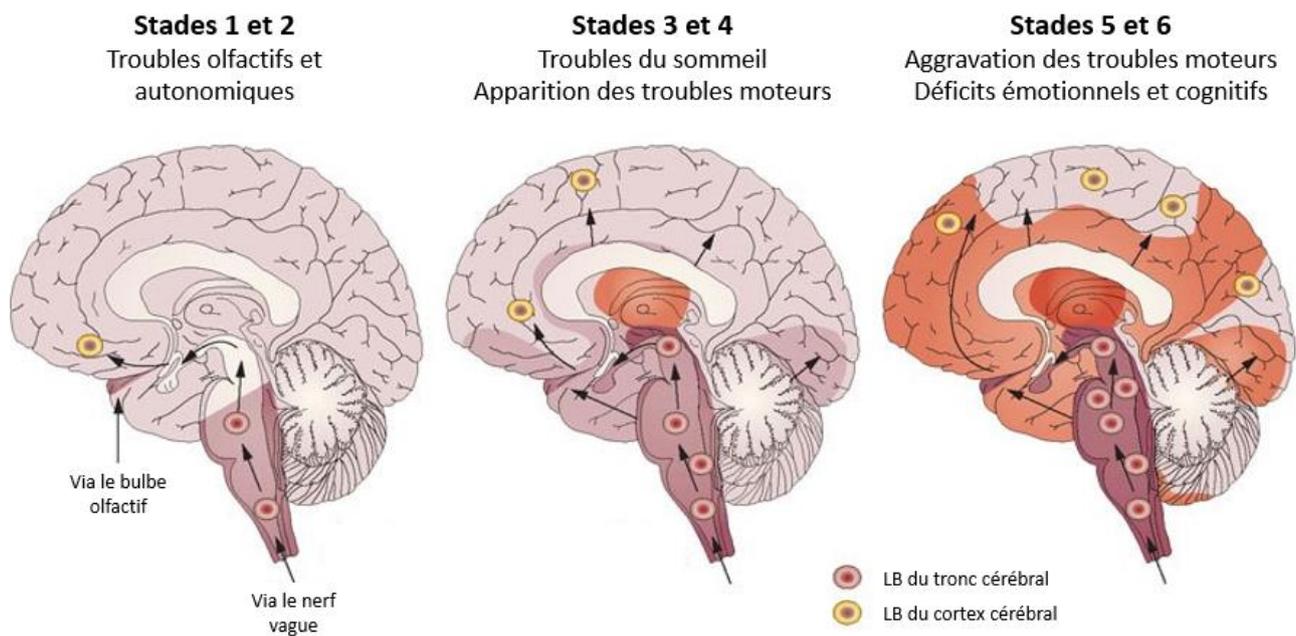


Figure 3. Représentation schématique des stades de Braak

Les premiers stades (1 et 2) sont caractérisés par des symptômes non moteurs, tels qu'une diminution de l'odorat et des dysfonctions autonomiques comme une constipation. Les symptômes moteurs se manifestent souvent vers les stades intermédiaires (3 et 4), tandis que les déficits cognitifs et émotionnels apparaissent lorsque les derniers stades de Braak (5 et 6) sont atteints. Les flèches et la coloration progressive en rouge et en orange foncé représentent la progression et l'intensité de la maladie. Représentation adaptée de (36).

Table I. Structures atteintes par la propagation des neurites ou corps de Lewy en fonction des stades de Braak (3)

STADE 1	LN ++, au niveau du tronc cérébral inférieur (noyau X), système olfactif (noyau olfactif antérieur et bulbe olfactif)	STADE 4	Destruction sévère de la SNpc, atteinte du mésocortex et de l'allocortex, de l'amygdale et des noyaux subthalamiques
STADE 2	LN ++, lésions supplémentaires dans les noyaux de raphé, le noyau réticulaire gigantocellulaire du bulbe rachidien et le LC	STADE 5	Atteinte du néocortex : lobes temporal, pariétal et frontal
STADE 3	Apparition des LB, atteinte de la SNpc et du noyau basal de Meynert	STADE 6	Envahissement complet du néocortex, affectant les zones motrices et sensorielles du cerveau.

LB, corps de Lewy ; LC, locus coeruleus ; LN, neurites de Lewy ; SNpc, substance noire pars compacta ; X, nerf vague

2.2. La MP idiopathique, une implication du nez ?

En dépit des 200 dernières années de recherche sur la pathologie, l'étiologie de la MP idiopathique (MPI) est encore toujours incertaine. Suite aux observations de Braak, Hawkes et al. (14) ont suggéré que le processus neuropathologique de la MPI pourrait trouver son origine au sein de deux sites, le système olfactif et le système nerveux entérique. Cette théorie appelée « dual-hit » avance qu'un agent pathogène neurotrope pourrait être responsable de l'instauration du processus neuropathologique, en affectant le système nerveux central de manière antérograde via le bulbe olfactif ainsi que le plexus myentérique du système nerveux entérique. La présence d'agrégats d' α -synucléine au sein du tractus olfactif (3), ainsi qu'au niveau des plexus de Meissner et d'Auerbach (37) supportent ces suppositions. L'hypothèse d'une progression neuropathologique ascendante, initiée au moins en partie au niveau du système olfactif, est également appuyée par la récente découverte d'une projection dopaminergique directe entre la SN et le bulbe olfactif (38). D'un point de vue clinique, l'apparition précoce d'une constipation et de troubles de l'odorat chez les patients parkinsoniens (8) correspondent à ces observations neuroanatomiques (**Fig. 3, Table I**).

Désormais, le lien entre la dysfonction olfactive et la MP est largement établi, avec plus de 90% des patients parkinsoniens reportant une hyposmie ou une anosmie (11,12). Les troubles se manifestent par une diminution des capacités de détection et une difficulté d'identification des odeurs sans nécessairement atteindre un degré de totale anosmie. A titre de comparaison, la prévalence des dysosmies au sein de la population générale varie entre 2.7 et 24.5% en fonction des échantillons sélectionnés (39). Ces dysosmies précèdent les troubles moteurs d'au moins 4 ans (20), faisant d'elles l'un des tous premiers symptômes de la MP. Il est intéressant de noter que des études prospectives ont démontré que l'apparition de troubles olfactifs était associée avec un risque plus important de développer la maladie (19,20). De ce fait, la dysosmie se positionne comme un biomarqueur de choix pour le diagnostic de la MP (40). De manière surprenante, une altération des capacités olfactives a aussi été associée à des performances réduites lors de tests cognitifs. Plus particulièrement, un dysfonctionnement exécutif, attentionnel, des problèmes de mémoire verbale (16,17) et l'apparition de troubles neuropsychiatriques ont été décrits chez les patients hyposmiques. En revanche, les mécanismes qui sous-tendent cette association n'ont pas été extensivement explorés.

Au début des années 2000, Sobel et al. (41) ont mis en évidence le fait que les patients parkinsoniens hyposmiques (i.e. troubles de l'identification et de la détection des odeurs) présentaient également des capacités respiratoires réduites. En effet, la respiration est un processus actif essentiel pour la fonction olfactive, influençant notamment l'identité de l'odeur et la perception de l'intensité (42). Plusieurs études ont démontré l'importance de la respiration dans le traitement olfactif, non seulement en agissant comme vecteur mécanique pour la diffusion des odeurs (25), mais aussi en influençant directement l'activité neurale du système olfactif. Chez l'homme, des études par IRM fonctionnelle ont révélé que le fait de sentir induit l'activation du cortex piriforme (i.e. olfactif) (43) et du cervelet (44) indépendamment de la présence d'une substance odorante. Chez le rongeur, la perception olfactive de l'environnement passe par un acte respiratoire très rapide appelé sniff. Des études électrophysiologiques sur des rats ont démontré que les variations des flux d'air dans la cavité nasale peuvent directement influencer les réponses des principales cellules du bulbe olfactif, suggérant que l'encodage des odeurs est directement affecté par les paramètres de la respiration (28). Au vu de l'inextricable relation entre l'olfaction et la respiration, il est probable que l'altération des capacités respiratoires puisse contribuer à l'émergence des déficits olfactifs, tels que ceux rapportés chez les patients parkinsoniens.

2.3. MP, troubles respiratoires et défaillances cognitives

En ce qui concerne cette hypothèse, des études menées chez l'homme ont fait état de troubles respiratoires chez les patients atteints de la MP. Le spectre des manifestations respiratoires dans la MP est particulièrement large, allant des troubles périphériques restrictifs et obstructifs à l'altération du contrôle central de la respiration (voir revue, 53). Elles ont d'ailleurs été estimées être une des premières causes de décès chez les patients parkinsoniens (45,46). Ces affections respiratoires sont notamment décrites par des patients présentant un stade avancé de la maladie. Cependant, un rapport de 1989 souligne que d'importantes anomalies de la fonction pulmonaire, comme une obstruction subclinique des voies aériennes supérieures et une diminution de la force musculaire, étaient retrouvées chez des patients asymptomatiques (47). Dès lors, il est possible que des anomalies ventilatoires non perceptibles sur le plan symptomatologique ne soient pas rapportées par les patients parkinsoniens, notamment lors d'un stade précoce de la maladie. A ce jour, les fonctions respiratoires ont été peu explorées lors du stade initial de la MP chez l'homme, mais quelques études ont fait état d'une atteinte de la musculature inspiratoire (24,25) et d'une

augmentation de l'activité respiratoire centrale (25). De manière cohérente, plusieurs études menées sur des modèles de MP chez le rat ont rapporté des déficiences respiratoires avec une fréquence respiratoire inférieure au repos et dans des conditions normocapniques (30) et hypercapniques (30, 31).

La respiration, en plus de son rôle vital dans l'approvisionnement en oxygène de l'organisme, est désormais reconnue pour moduler les oscillations neurales, un phénomène cérébral omniprésent et critique pour la synchronisation des assemblages cellulaires (48). La respiration peut en effet entraîner l'activité neurale du cerveau à sa fréquence, connue sous le nom de rythme entraîné par la respiration. Cette association a d'abord été découverte chez les hérissons (49), puis chez les rongeurs, chez lesquels il a été démontré que l'activité unitaire et oscillatoire était fortement couplée sur les cycles respiratoires, à la fois dans le cortex piriforme (i.e. olfactif) (50) et le bulbe olfactif (50,51). Au-delà de son implication dans le système olfactif, la respiration synchronise également l'activité neurale dans différentes aires cérébrales non olfactives, telles que le cortex à barils (52), l'hippocampe (53,54) ou bien le cortex préfrontal (55,56). De façon similaire, l'utilisation de l'électroencéphalographie intracrânienne chez l'homme a démontré la cohérence (c'est-à-dire la synchronisation entre deux signaux) entre les cycles respiratoires et les rythmes du potentiel de champ local dans le cortex piriforme, l'amygdale et l'hippocampe (57) ainsi que dans un large éventail de zones corticales et limbiques (58). Nombre de ces structures sont indispensables à l'exécution des fonctions cognitives, de la perception et des émotions, qui reposent sur la communication synchrone de différents groupes neuronaux, dite cohérence neuronale (59). La respiration est donc désormais désignée comme un chef d'orchestre (26) indispensable au bon déroulement de ces processus. Par conséquent, une altération des capacités respiratoires pourrait être susceptible d'interférer avec une synchronisation adéquate des oscillations cérébrales et conduire à l'apparition de troubles associés.

2.4. Présentation de l'étude visant à caractériser les fonctions respiratoires et olfactives lors du stade prodromal de la MP

Dans le cadre de mon master 2 (M2 Neurosciences Fondamentales et Cognitives, UCBL1), nous avons mené avec l'équipe CMO (Codage et Mémoire Olfactive, UMR 5292 – INSERM U1028 – UCBL1) une étude visant à caractériser l'évolution des fonctions respiratoires et olfactives dans un

modèle murin de MP précoce, induit par l'injection d'une neurotoxine. Le modèle consiste à produire une lésion partielle et sélective de la SNc en injectant bilatéralement une substance appelée 6-hydroxydopamine (6-OHDA), permettant d'imiter au mieux le processus pathogénique de la MP humaine. Comme décrit par Carnicella (60), ce modèle permet non seulement de reproduire la dégénérescence de la SNc, mais aussi de contourner les troubles moteurs qui pourraient constituer un biais dans notre analyse. Il est important de noter que ce même modèle présente également des déficits motivationnels et affectifs (61). Il constitue ainsi une représentation pertinente de la symptomatologie du stade prodromal de la MP. La mise en évidence d'une altération des fonctions respiratoires en plus des troubles olfactifs, cognitifs et émotionnels pourrait conduire à des recherches plus approfondies pour comprendre la contribution de la respiration dans ces déficits associés à la MP.

3. Matériel et méthodes

3.1. Animaux

Des rats Sprague-Dawley mâles adultes ($n = 14$, Charles River, L'Arbresle, France) pesant entre 200 et 250 g à leur arrivée dans l'animalerie (âgés de 6 semaines) ont été utilisés. Les animaux ont été logés par groupes de 2 par cage, avec des conditions optimales contrôlées, notamment une température de $22 \pm 1^\circ\text{C}$, une hygrométrie de $50 \pm 10\%$, un cycle lumière/obscurité constant de 7 h à 19 h avec un accès libre à la nourriture et à l'eau *ad libitum*. Les expériences ont été réalisées conformément aux réglementations éthiques de la directive 2010/63/UE du Conseil de la Communauté européenne, ainsi qu'à l'agrément n°16979 du comité d'éthique de l'Université Lyon 1 CEEA-55 et du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Tous les efforts ont été mis en place pour réduire la souffrance animale. Chaque expérience a été conçue en accord avec les règles des "3R", avec une conception permettant de réduire au minimum le nombre d'animaux utilisés pour des démonstrations statistiques fiables.

3.2. Modèle expérimental de la MP

Afin de faciliter les manipulations et de diminuer le stress des animaux, les rats ont été habitués au contact humain avant l'expérimentation. Pendant 8 jours, tous les rats ont été portés par l'expérimentateur et confrontés à son odeur et à sa voix, pendant un minimum de 15 minutes par jour.

3.2.1. Procédure chirurgicale : injection bilatérale de 6-OHDA

Les interventions chirurgicales ont été effectuées 5 semaines après l'arrivée des rats dans l'animalerie (439 ± 26 g). Les animaux ont été subdivisés en deux groupes, 6-OHDA ($n = 8$) et Sham ($n = 6$). Tous ont d'abord été anesthésiés avec du gaz isoflurane dans une chambre d'induction (4%, combiné avec de l'O₂, module d'anesthésie Compact Minerve, Esternay France) pendant quelques minutes. Une fois endormis, les rats ont été tondus et placés dans un appareil stéréotaxique sur une couverture chauffante, avec le museau maintenu dans un masque délivrant un flux constant d'isoflurane. Chaque rat a reçu une injection de Carprofen (5 mg/kg, s.c., ZOETIS France SAS), un anti-inflammatoire non stéroïdien permettant d'induire l'analgésie. En outre, ils ont tous reçu une injection de désipramine (15 mg/kg, s.c., Sigma Aldrich) 30 minutes avant les injections intracérébrales afin de protéger les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques de l'effet neurotoxique de la 6-OHDA, ainsi que pour augmenter sa sélectivité et son efficacité. Après avoir exposé la surface crânienne, deux trous ont été percés au-dessus de la SNc selon les coordonnées stéréotaxiques suivantes par rapport au Bregma : antéro-postérieur (AP) : -5.4 mm ; médian-latéral (ML) : +1.8 mm et -1.8 mm; dorso-ventral (DV) : -8.1 mm d'après l'atlas de Watson et Paxinos (62).

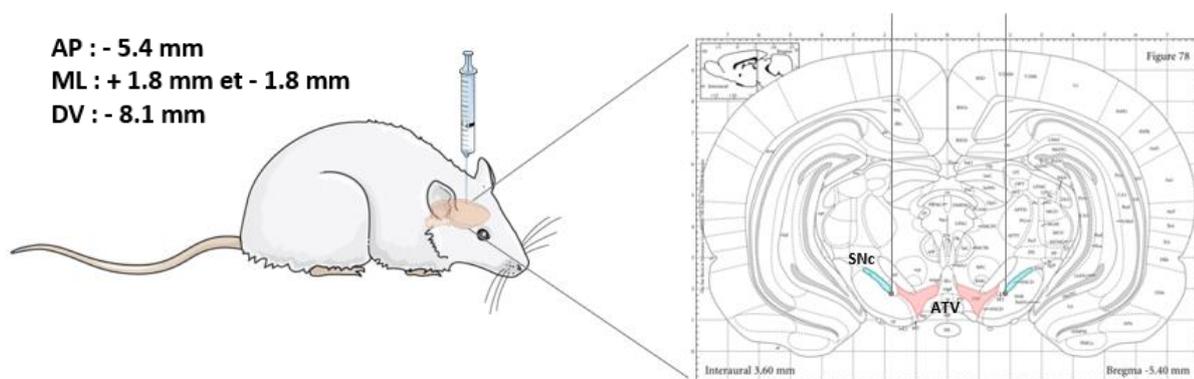


Figure 4. Schéma explicatif des injections intracérébrales bilatérales de 6-OHDA dans la SNpc d'après l'atlas de Watson et Paxinos (62)

Les deux barres verticales représentent les seringues Hamilton remplies de solution de 6-OHDA. Les zones en bleues représentent la SNc, tandis que la zone médiane rose correspond à l'aire tegmentale ventrale (ATV).

À l'aide d'une seringue Hamilton de 10 μ L placée sur un injecteur micropompe (UMP3 UltraMicroPump, WPI), les rats MP ont été injectés avec un total 2.3 μ L de 6-OHDA (combinée à de l'acide ascorbique, 6 μ g de 6-OHDA dissous dans 2.3 μ L de NaCl 0.9% stérile, i.c., Sigma Aldrich) avec un débit de 0.5 μ L/min, dans la SNc de chaque hémisphère cérébral. En parallèle, les rats Sham ont reçu uniquement du sérum physiologique (NaCl, 0.9 %). Une fois l'administration de la 6-OHDA ou

du véhicule terminée, l'aiguille a été laissée en place pendant 10 minutes supplémentaires pour permettre la diffusion de la solution dans la structure. Après avoir retiré l'aiguille, un adhésif de silicone biocompatible, non toxique et à durcissement rapide (Kwik-Cast™) a été utilisé pour sceller les deux trous restants. Des points de suture ont été réalisés tous les 0.5 cm à l'aide d'un fil antibactérien Vicryl*Plus (diamètre de l'aiguille : 16 mm, 3/8 c, longueur du fil : 45 cm, Ethicon®).

3.2.2. Suivi post-opératoire

Après s'être remis de l'anesthésie, les rats ont été renvoyés dans l'animalerie et ont été suivis quotidiennement pendant 3 semaines, ce qui a permis d'étendre la lésion dopaminergique (**Fig. 5**). Leur poids, leur posture, l'état de leur pelage, leurs capacités motrices et leur état général ont été examinés au moins une fois par jour. La littérature a mis en évidence que la dégénérescence bilatérale de la voie nigrostriatale induite par la 6-OHDA pouvait provoquer une adipsie, une aphagie et une mortalité plus élevée en raison d'une perte de poids importante (63–65). Par conséquent, après l'opération, les rats ont reçu une nourriture appétente et hypercalorique (e.g. fruits secs, sucreries, blédine) ainsi que de l'eau, et ont reçu des soins appropriés. Les rats présentant un comportement hypodipsique ou hypophagique ainsi qu'une perte de poids importante ont été nourris par sonde et, si nécessaire, ont été injectés avec une solution saline jusqu'à ce qu'ils puissent se nourrir seuls.

3.3. Fonctions respiratoires et olfactives

3.3.1. Design de l'étude expérimentale

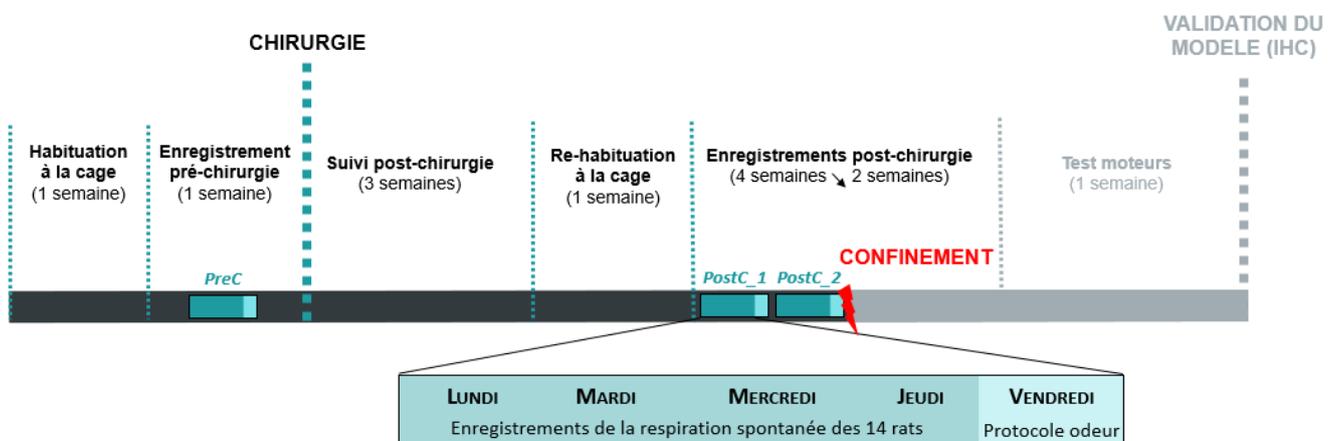


Figure 5. Timeline de l'étude expérimentale

Les expériences ont été menées jusqu'à l'annonce du confinement le 16/03/2020. Seulement 2 semaines post-chirurgie ont pu être enregistrées. Les tests de motricité et la vérification de la lésion dopaminergique par immunohistochimie n'ont pas pu être effectués.

Le but de cette étude préliminaire était de caractériser les fonctions respiratoires et olfactives d'un rat modèle de la MP. Pour ce faire, la respiration spontanée ainsi que la performance olfactive des rats Sham et 6-OHDA ont été évaluées longitudinalement une fois par semaine (PostC_1, PostC_2), puis comparées aux fonctions observées en pré-chirurgie (baseline, PreC). La réalisation de tests moteurs ainsi qu'une étude immunohistochimique (IHC) des cerveaux auraient permis de valider ou non la bonne exécution des chirurgies pour induire ce modèle spécifique de MP.

3.3.2. Enregistrements respiratoires

3.3.2.1. Pléthysmographie

Les paramètres respiratoires ont été mesurés à l'aide d'une méthode d'enregistrement non invasive appelée pléthysmographie. Le pléthysmographe (diamètre : 20 cm, hauteur : 30 cm, EMKA Technologies, France, **Fig. 6**) est composé d'une cage en plexiglas subdivisée en deux chambres indépendantes : celle d'enregistrement où se trouve le rat et la chambre de référence. Un débit d'air constant est délivré par le haut ainsi que par un port latéral à 1500 mL/min (respectivement 1100 + 400 mL/min ; **Fig. 6**) et l'air est aspiré par le bas à 1500 mL/min. Pendant le test olfactif, le port d'odeur est utilisé pour diffuser un flux d'air saturé en vapeurs odorantes dans la chambre d'enregistrement, via un olfactomètre.

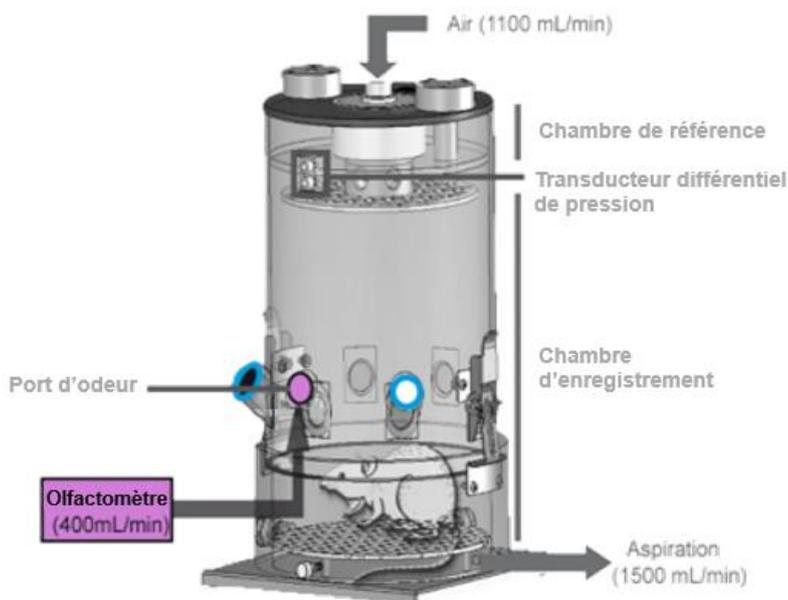


Figure 6. Représentation schématique du pléthysmographe

Le pléthysmographe a été conçu par l'équipe CMO avec 3 ports additionnels (diamètre interne : 2 cm, profondeur : 2,5 cm) séparés de ± 6 cm. Le port central est relié à un olfactomètre fait maison, destiné à contrôler de manière informatisée le débit d'air dans la cage, la concentration d'odeur ainsi que la durée de déclenchement. La cage est placée dans une enceinte insonorisée sur mesure (longueur : 60 cm, largeur : 60 cm, hauteur : 70 cm), équipée d'une lumière et d'une caméra USB (Webcam HD C930e).

Représentation schématique adaptée de (66).

L'appareil est placé dans une enceinte insonorisée éclairée artificiellement, isolant le rat du milieu environnant. Lorsqu'il respire, le rat crée par ses inspirations et ses expirations des changements de pression d'air, qui sont proportionnels à son débit respiratoire. La différence entre la pression dans la chambre d'enregistrement et la pression établie dans la chambre de référence

est mesurée par un transducteur de pression différentielle. Les signaux électriques qui en résultent sont ensuite amplifiés (Amplipower, EMKA Technologies) et enregistrés à l'aide du logiciel Idephyx (développé en code Python par un ingénieur de l'équipe CMO). En parallèle, l'expérience a été enregistrée sur vidéo (Webcam HD C930e) pour une analyse comportementale plus poussée.

3.3.2.2. Fonctions respiratoires spontanées

Le calibrage de l'appareil a été effectué en injectant 1 mL d'air dans la chambre expérimentale avant chaque session d'enregistrement, afin de tenir compte des variations de température ambiante. Les animaux ont d'abord été progressivement habitués à l'appareil avant les sessions d'enregistrement (**Fig. 5**). Chaque rat a ensuite été placé dans la chambre expérimentale pendant 90 minutes pour la session d'enregistrement pré-chirurgicale (baseline, PreC) ainsi que pour les 4 sessions d'enregistrement post-chirurgicales (PostC_1, 2, 3, 4, après récupération), une fois par semaine. Quatre jours par semaine ont été consacrés à l'enregistrement de la respiration spontanée de tous les rats (**Fig. 5**). Pendant 90 minutes, chaque rat a été laissé sans contrainte dans la chambre d'enregistrement dans laquelle il pouvait se déplacer librement. Plusieurs comportements, tels que le toilettage, l'élévation ainsi que le repos ont été observés.

3.3.2.3. Fonctions olfactives : tâche d'habituation / cross-habituation

Une fois par semaine (**Fig. 5**), chaque rat a été placé dans la chambre expérimentale pendant 30 minutes pour effectuer une tâche d'habituation / cross-habituation (66). Cette tâche consiste à présenter la même odeur spécifique 4 fois (67), suivie de la présentation d'une nouvelle odeur lors du 5^{ème} essai (**Fig. 7**). Pour notre étude, les odeurs étaient peu familières et une nouvelle paire d'odeurs a été sélectionnée chaque semaine. Pour chaque session, PreC, PostC_1 et PostC_2, la première odeur était l'heptanoate d'éthyle, la carvone, le limonène, tandis que la seconde était l'hexanoate d'éthyle, le citral et l'anéthol, respectivement. Toutes les paires d'odeurs ont été considérées comme étant facilement discriminables. L'air était saturé en molécules odorantes (pression de vapeur saturée) après avoir été flushé dans des granules parfumées et délivré pour chaque présentation d'odeur pendant 5 secondes avec un intervalle de 5 minutes entre les essais, à un débit d'air de 400 mL/min grâce à une installation semi-automatique (67). La concentration de l'odeur et la durée de déclenchement ont été contrôlées à l'aide de l'olfactomètre et envoyées au logiciel d'acquisition (Idephyx).

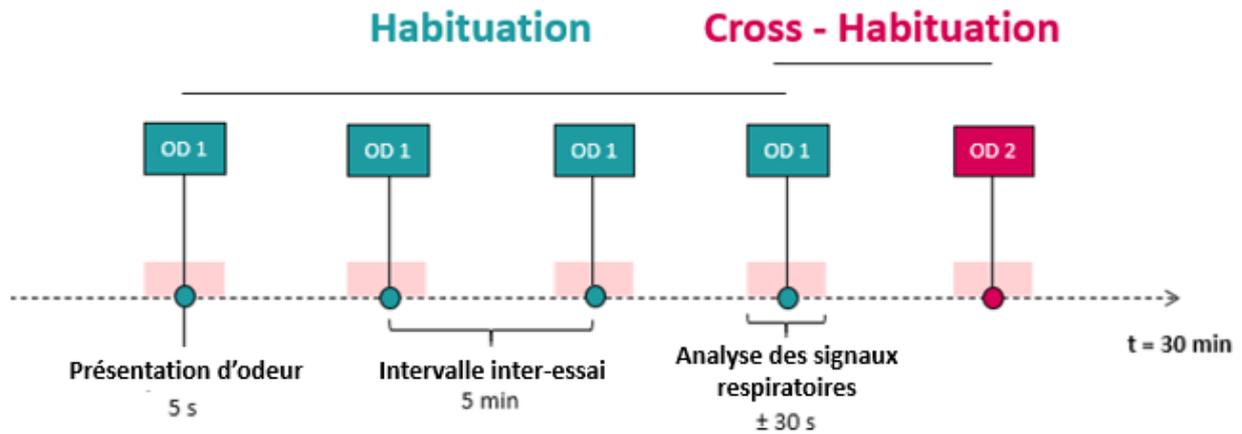


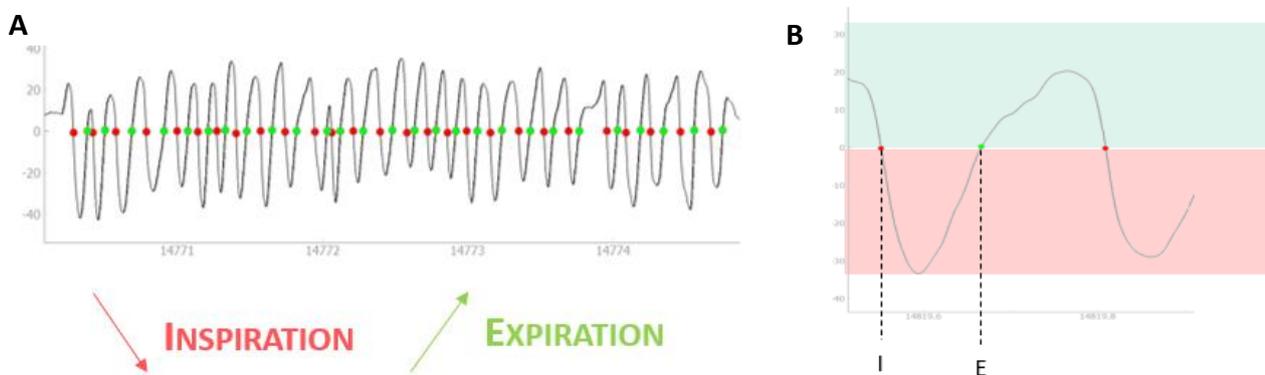
Figure 7. Design de la tâche d'habituation / cross-habituation

OD1 et OD2 représentent les présentations (5 s) de la 1^{ère} et 2^{ème} odeur respectivement, séparées d'un intervalle de 5 min. L'analyse du signal respiratoire (représentée par un rectangle rose, présentation de l'odeur incluse) est effectuée sur les 30 s précédant et faisant suite à l'introduction de l'odeur.

3.3.3. Analyse des datas

3.3.3.1. Paramètres respiratoires

La respiration est une fonction périodique associant des déflexions négatives (inspiration) et positives (expiration) formant des cycles respiratoires. Le traitement des données s'est donc appuyé sur l'analyse des paramètres de ces cycles respiratoires, pour laquelle un algorithme Python permettant de détecter le point de transition entre l'inspiration et l'expiration (68) a été utilisé. L'inspiration commençait au point de passage par zéro de la phase descendante et se terminait au point de passage par zéro de la phase ascendante, tandis que la phase expiratoire commençait au point de passage par zéro de la phase ascendante et se terminait au point de passage par zéro de la phase descendante (**Fig. 8A et 8B**).



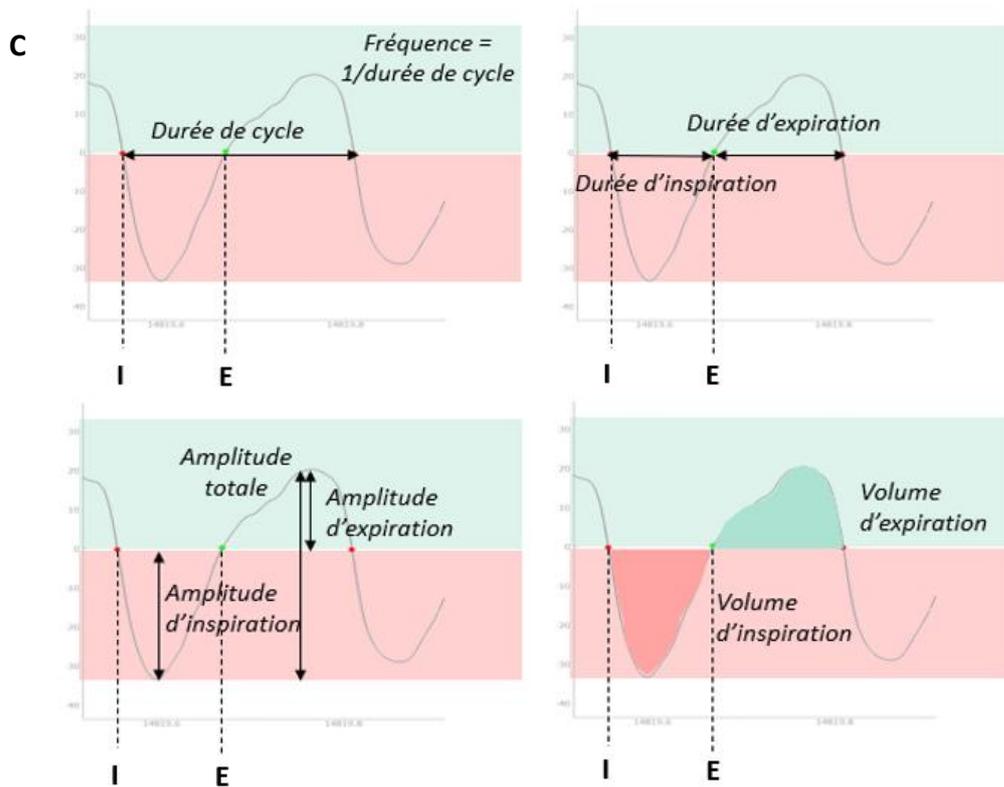


Figure 8. Paramètres respiratoires

(A) Exemple de tracé respiratoire

(B) Détection du point de passage par 0 avec I, Inspiration en rouge ; E, Expiration en vert.

(C) Présentation des différents paramètres respiratoires : fréquence du cycle ; durée d'inspiration et d'expiration ; amplitude d'inspiration, d'expiration et totale ; le volume d'inspiration et d'expiration. Chaque paramètre a été quantifié pour chaque rat et à chaque session.

Afin de réduire les bruits de fond et d'éliminer les artefacts potentiels, les données brutes ont été inspectées visuellement, et les paramètres de détection optimale ont été affinés à la main. Un script Python automatique conçu par un ingénieur de l'équipe a ensuite été utilisé pour éliminer les données aberrantes de la database. Les valeurs seuils ont été déterminées lors des 5 premières minutes d'enregistrement, pendant lesquelles tous les rats étaient actifs. La médiane et la déviation absolue de la médiane (MAD) de l'amplitude de l'inspiration ont été estimées pour chaque rat et chaque session au cours de cette période de 5 minutes. Chaque cycle dont la valeur était supérieure au seuil de la médiane + 8x MAD a été écarté. Lorsque les valeurs aberrantes étaient séparées d'une période de moins de 10 secondes, les cycles intermédiaires ont été agglomérés et également rejetés. Suite à cette détection, les valeurs de 8 paramètres respiratoires différents (**Fig. 8C**) ont été enregistrées et extraites dans un fichier Excel pour chaque rat et chaque session. Nous avons analysé et calculé la moyenne des valeurs des paramètres respiratoires recueillies pendant l'enregistrement de 90 minutes pour chaque rat et chaque session (PreC, PostC_1 et PostC_2).

3.3.3.2. Respiration spontanée sous conditions comportementales : encodage de la vidéo

Chaque expérience a été enregistrée avec une caméra USB fixée sur la paroi latérale de l'enceinte d'insonorisation. Les signaux vidéo ont été recueillis avec le même logiciel que celui utilisé pour l'acquisition des signaux respiratoires (Idephyx) et ont été observés à l'aide du logiciel Visio codé en Python. L'analyse visuelle des signaux respiratoires a montré des variations dans les fréquences et dans la forme des signaux respiratoires, correspondant aux différents comportements observés sur les bandes vidéo, tels que le sommeil, le toilettage et l'exploration (69,70). Il est désormais établi que le comportement peut influencer les fonctions respiratoires. En effet, chaque comportement (e.g. la peur ou freezing, l'échantillonnage d'odeurs, ou bien encore le sommeil) peut être associé à une configuration de rythmes respiratoires distinctive, notamment via une distribution et une valeur moyenne de fréquences respiratoires spécifiques (69). Les signaux respiratoires ont alors été examinés séparément sous deux conditions comportementales, à savoir le sommeil et l'état d'éveil. Toutes les vidéos ont été encodées à l'aide d'un script Python, afin d'assigner des séquences de signaux respiratoires aux états de sommeil ou d'éveil. Le sommeil a été encodé lorsque le rat avait les yeux fermés, avec son corps allongé sur le sol de la cage ou en position recroquevillée, alors que l'état d'éveil a été encodé lorsque le rat avait les yeux ouverts et qu'il bougeait légèrement ou explorait son environnement (**Fig. 9A**). Les comportements tels que le toilettage, la transition sommeil / éveil et les activités non définies ont été écartés de l'analyse.

Lors de la phase d'éveil, nous avons pu observer une distribution bimodale des fréquences respiratoires (non observée durant la phase de sommeil ; **Fig. 9B**). De ce fait, les données en état d'éveil ont été analysées séparément en fonction de la fréquence respiratoire, qu'elle soit inférieure (<5 Hz) ou supérieure (>5 Hz) à 5 Hz, comme précédemment décrit dans l'article de Girin (70). La durée de l'état de vigilance (éveil ou sommeil), et le nombre de cycles respiratoires peuvent sensiblement varier pour chaque rat et chaque condition. Nous avons alors décidé de sous-échantillonner nos signaux respiratoires afin d'avoir un nombre similaire de cycles pour chaque animal, session et condition, résultant en un total de six cents cycles respiratoires pour chaque analyse. Lorsque moins de six cents cycles ont été enregistrés dans une certaine condition au cours d'une session, les rats ont été écartés de l'analyse. Les valeurs moyennes de chaque paramètre ont été mesurées par animal, par session et par condition.

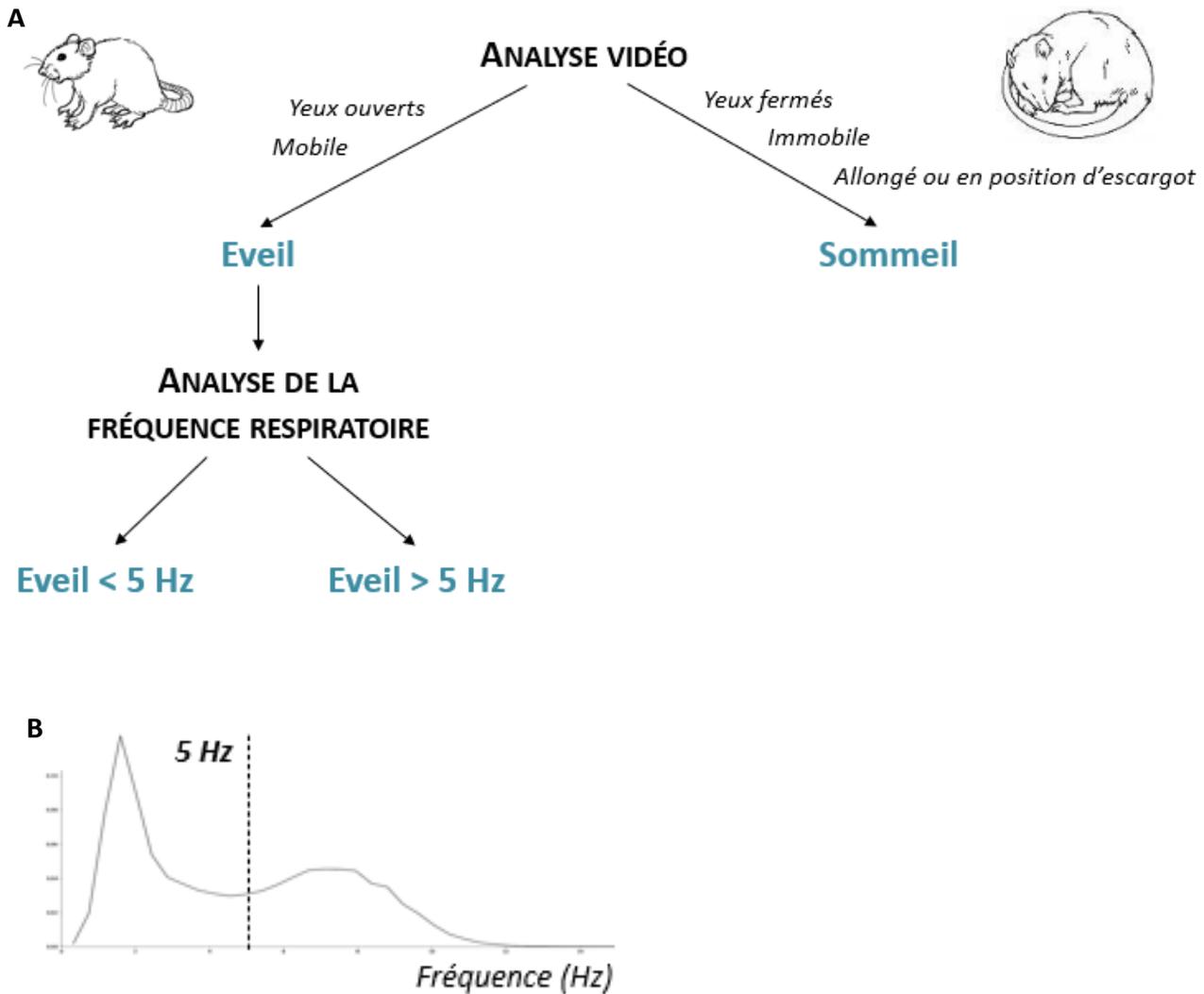


Figure 9. Arbre de décision pour l'analyse respiratoire liée au comportement

(A) Les états d'éveil et de sommeil ont été discernés à l'aide de l'analyse vidéo. Les données recueillies lors de l'éveil ont ensuite été analysées séparément en fonction des fréquences respiratoires (<5 ou >5 Hz).

(B) La distribution moyenne des fréquences respiratoires sur l'ensemble des sessions a été calculée pour les rats Sham [k-means = 2,71 et 8,01] et 6-OHDA [k-means = 2,57 et 7,68]. Seules les valeurs des rats 6-OHDA ont été représentées dans le graphique pour plus de clarté.

3.3.3.3. Tâche d'évaluation de la performance olfactive

La performance olfactive a été évaluée à l'aide d'une méthode semi-automatique sensible basée sur l'analyse du sniff lors de la tâche d'habituation / cross-habituation (66). Le dispositif a été décrit précédemment dans Johnson et al. (67). Les signaux respiratoires ont été analysés pendant 30 s précédant et suivant la période olfactive (**Fig. 7**). La moyenne de la fréquence respiratoire a été calculée pour chaque animal, pendant les périodes pré- et post-odeur pour chaque essai.

3.3.3.4. Analyse statistique

Les paramètres respiratoires dans des conditions de respiration spontanée recueillis lors des sessions de 90 min ont été comparés entre les rats Sham et 6-OHDA en utilisant une ANOVA à 2 facteurs avec mesures répétées, suivie par des tests post hoc de Tukey Kramer lorsqu'elle était significative. En ce qui concerne les fonctions olfactives, la détection, l'habituation et la discrimination des odeurs ont été comparées entre les deux groupes en utilisant une ANOVA à trois facteurs avec mesures répétées, suivie d'une ANOVA à deux facteurs avec mesures répétées et de tests post hoc de Tukey Kramer quand significative. Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne \pm SEM. Les p-values inférieures à 0.05 ont été considérées comme significatives. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de GraphPad Prism 5.01 et Statview 5.01.

4. Résultats

4.1. Caractérisation des fonctions respiratoires

Le premier objectif de ce projet était de déterminer si les rats 6-OHDA présentent des déficits respiratoires par rapport aux rats Sham. Nous avons enregistré la respiration spontanée (i.e. en l'absence de toute participation à une tâche ou exercice) de rats non restreints pendant une période de 90 minutes, une semaine avant l'opération (PreC) et 2 semaines après (PostC_1, PostC_2, **Fig. 5**). 8 paramètres respiratoires ont été mesurés, et leur valeur moyenne a été calculée par rat et par session. Nous avons commencé notre analyse en examinant la fréquence respiratoire (Rf) et l'amplitude respiratoire totale (Tot ampl), deux paramètres qui caractérisent globalement le schéma respiratoire des rongeurs. Par la suite, l'analyse a été affinée vers des paramètres plus spécifiques, notamment la durée d'inspiration et d'expiration (ID et ED, respectivement).

4.1.1. Analyse globale

Dans un premier temps, les signaux respiratoires ont été analysés pour chaque rat et chaque session pendant la période de 90 minutes (i.e. sans distinction des états de vigilance). Nous avons utilisé une ANOVA à deux facteurs avec mesures répétées pour tester l'effet de la session (i.e. PreC, PostC_1, PostC_2), du traitement (6-OHDA vs Sham) et de leur interaction.

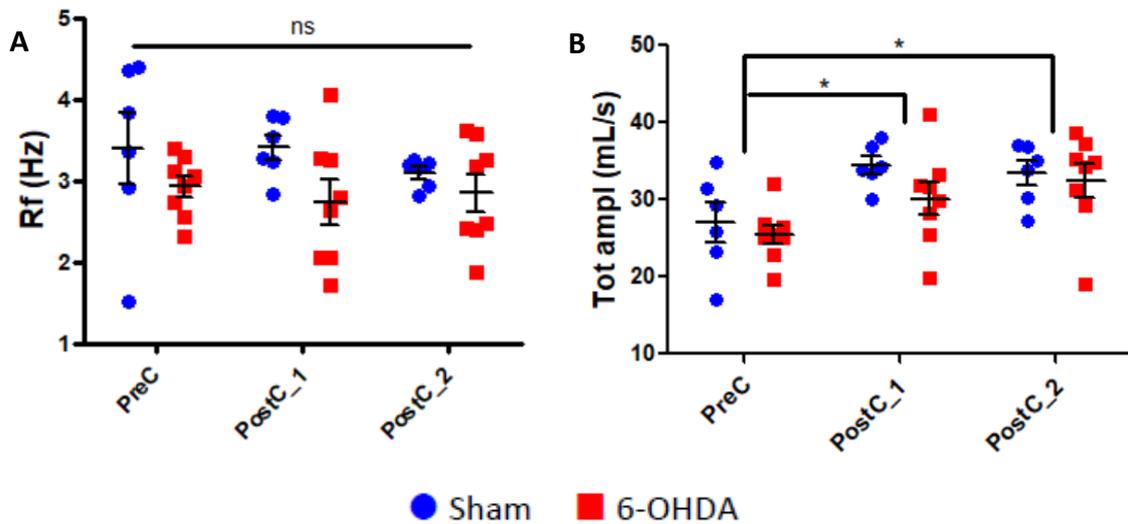


Figure 10. L'analyse globale de la séance de 90 minutes ne montre aucun effet du traitement

Les valeurs moyennes de la fréquence respiratoire (A) et de l'amplitude totale (B) sont indiquées pour chaque rat et chaque session. Les rats Sham (n = 6) sont représentés par des points bleus et le 6-OHDA (n = 8) par des carrés rouges. Une ANOVA à deux facteurs (traitement, séance) avec mesures répétées a été effectuée pour les deux paramètres, suivie de tests post-hoc Tukey-Kramer lorsqu'elle était significative. Les résultats sont donnés sous forme de moyenne ± SEM, *p < 0,05, ns non significatif.

Nous avons d'abord examiné nos deux principaux paramètres. Pour la fréquence respiratoire (Rf), l'analyse statistique n'a pas montré d'effet significatif pour le traitement (Sham vs 6-OHDA, $F_{(1,24)} = 3.402$, $p = 0.0899$), la session (PreC, PostC_1, PostC_2, $F_{(2,24)} = 0.4267$, $p = 0.6575$), ni l'interaction session × traitement ($F_{(2,24)} = 0.5436$, $p = 0.5877$). Concernant l'amplitude totale (Tot ampl), nos résultats montrent un effet session ($F_{(2,24)} = 19.43$, $p < 0.001$) avec une augmentation significative de l'amplitude respiratoire post-chirurgie par rapport à la pré-chirurgie (test de comparaison Tukey-Kramer, *p < 0.05). Cependant, aucun effet du traitement ($F_{(1,24)} = 0.8800$, $p = 0.3667$) ou de la session × traitement ($F_{(2,24)} = 1.155$, $p = 0.3319$) n'a été observé. Dans l'ensemble, ces résultats montrent que tout effet de session ne dépend pas du traitement, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de rats pour les deux paramètres. Il est important de noter que les figures 10A et 10B indiquent une forte variabilité inter-individuelle au sein de chaque groupe, même avant l'acte chirurgical, ce qui est susceptible d'avoir un impact sur nos résultats. Pour tenir compte de cette variabilité inter-individuelle, nous avons décidé de normaliser les valeurs post-chirurgie par les valeurs pré-chirurgie pour chaque rat et chaque session.

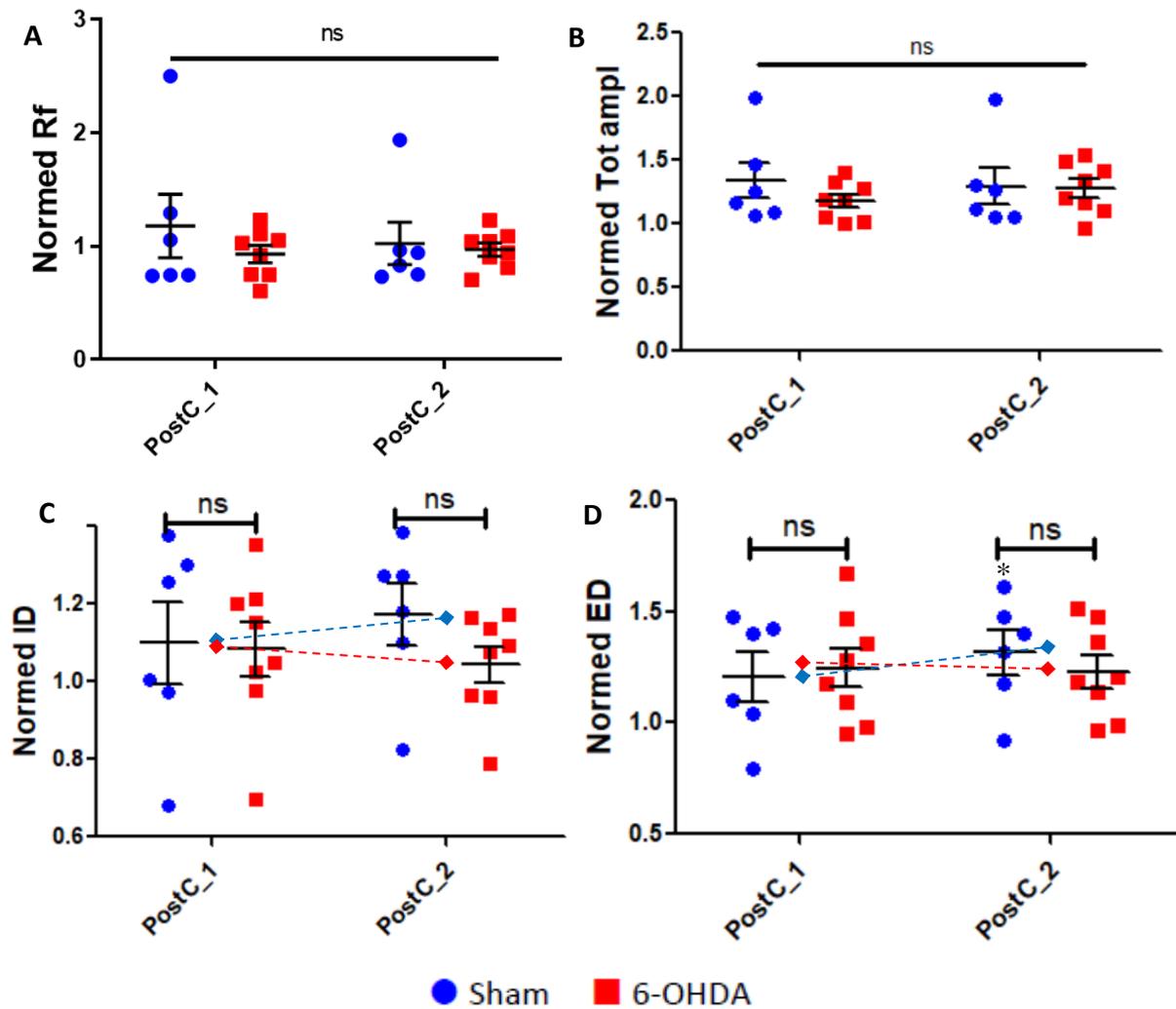


Figure 11. Évolution différentielle de la durée d'inspiration et d'expiration entre les rats Sham et 6-OHDA

Les valeurs moyennes normalisées de la fréquence respiratoire (Rf, A), de l'amplitude (B), de la durée d'inspiration (ID, C) et de la durée d'expiration (ED, D) sont indiquées par groupe et par séance. Les rats Sham ($n = 6$) sont représentés par des points bleus et les 6-OHDA ($n = 8$) par des carrés rouges. Une ANOVA à deux facteurs avec mesures répétées a été effectuée, suivie par des tests post-hoc de Tukey-Kramer lorsqu'elle était significative. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm SEM, * $p < 0.05$ vs PostC_1, ns non significatif. Les lignes en pointillés représentent l'effet significatif de l'interaction session x traitement, $p < 0,05$. ♦ représente la moyenne par séance et par traitement.

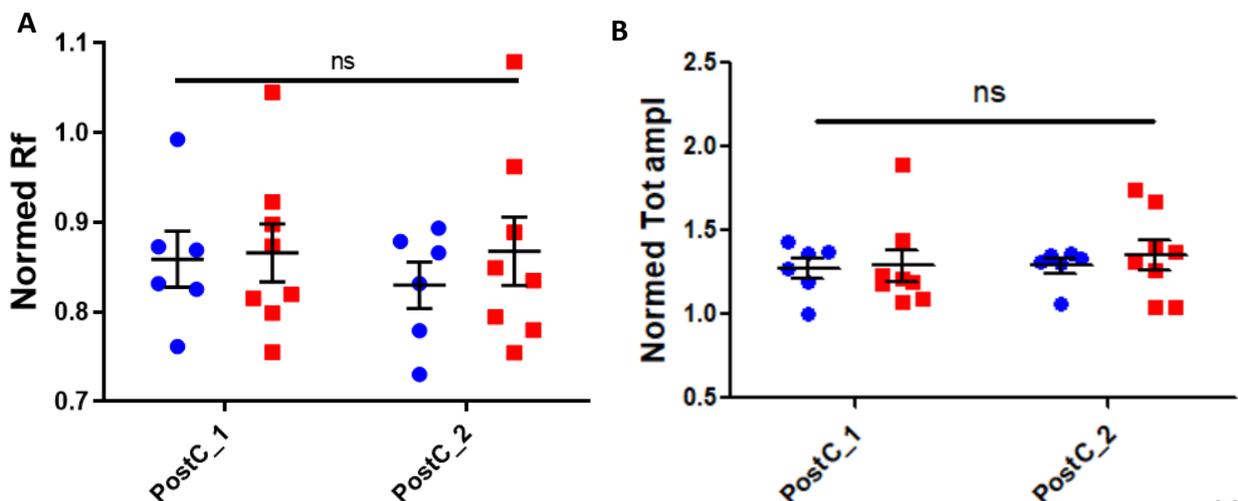
Après normalisation, nous n'avons pas trouvé de différence significative pour le traitement (Sham vs 6-OHDA, Rf : $F_{(1,12)} = 0.5113$, $p = 0.4882$; amplitude totale : $F_{(1,12)} = 0.4187$, $p = 0.5298$), session (PostC_1 vs PostC_2, Rf : $F_{(1,12)} = 1.367$, $p = 0.2650$; amplitude totale : $F_{(1,12)} = 0.5357$, $p = 0.4783$), et interaction traitement x session (Rf : $F_{(1,12)} = 4.030$, $p = 0.0678$; amplitude totale : $F_{(1,12)} = 4.062$, $p = 0.0668$) pour nos deux principaux paramètres. Néanmoins, lorsque nous avons affiné notre recherche à des paramètres plus spécifiques, i.e. la durée d'inspiration (ID) et la durée d'expiration (ED), l'analyse statistique a révélé un effet d'interaction session x traitement (ID : $F_{(1,12)} = 5.777$, $p = 0.0333$; ED : $F_{(1,12)} = 5.153$, $p = 0.0424$). Pour ces deux paramètres, on observe une

tendance à l'augmentation de la durée d'inspiration et d'expiration au cours du temps chez les rats Sham par rapport aux rats 6-OHDA (où l'ID et l'ED changent entre les sessions), mais cela n'a été confirmé significatif que pour l'ED (test de Tukey-Kramer, * $p < 0.05$ vs PostC_1). Aucun effet de session (ID : $F_{(1,12)} = 0.5306$, $p = 0.4803$; ED : $F_{(1,12)} = 2.639$, $p = 0.1302$) n'a été retrouvé. De même, aucun effet du traitement (ID : $F_{(1,12)} = 0.4817$, $p = 0.5008$; ED : $F_{(1,12)} = 0.03248$, $p = 0.8600$) n'a été décelé, signifiant qu'il n'existe pas de différence significative de manière globale entre ces deux groupes de rats.

En ce qui concerne l'analyse de l'ensemble de la session de 90 minutes, aucun effet de traitement (i.e. aucune différence significative entre Sham et 6-OHDA) n'a été trouvé pour aucun des 8 paramètres respiratoires normalisés. Cependant, l'effet d'interaction (session x traitement) trouvé dans la durée d'inspiration et la durée d'expiration normalisée indique des différences possibles entre nos 2 groupes et nécessite une étude plus approfondie. Comme il a été démontré que les comportements et les états de vigilance influencent grandement les caractéristiques respiratoires (69), il est possible qu'une telle variable puisse confondre nos résultats et masquer statistiquement des effets significatifs. Nous avons donc décidé d'étudier les signaux respiratoires dans différentes conditions comportementales, i.e. les états de sommeil et d'éveil, en utilisant la vidéo et l'analyse de signaux sous-échantillonnés (cf. Matériel et méthodes, **Fig. 9A**). Nous avons d'abord vérifié et confirmé qu'il n'y avait pas de différence significative dans la quantité de sommeil et d'éveil entre les rats Sham et les rats 6-OHDA d'une session à l'autre.

4.1.2. Fonctions respiratoires pendant le sommeil

Nous avons analysé l'évolution de la fréquence respiratoire, de l'amplitude totale, de la durée d'inspiration et d'expiration après normalisation pendant le sommeil dans les deux groupes.



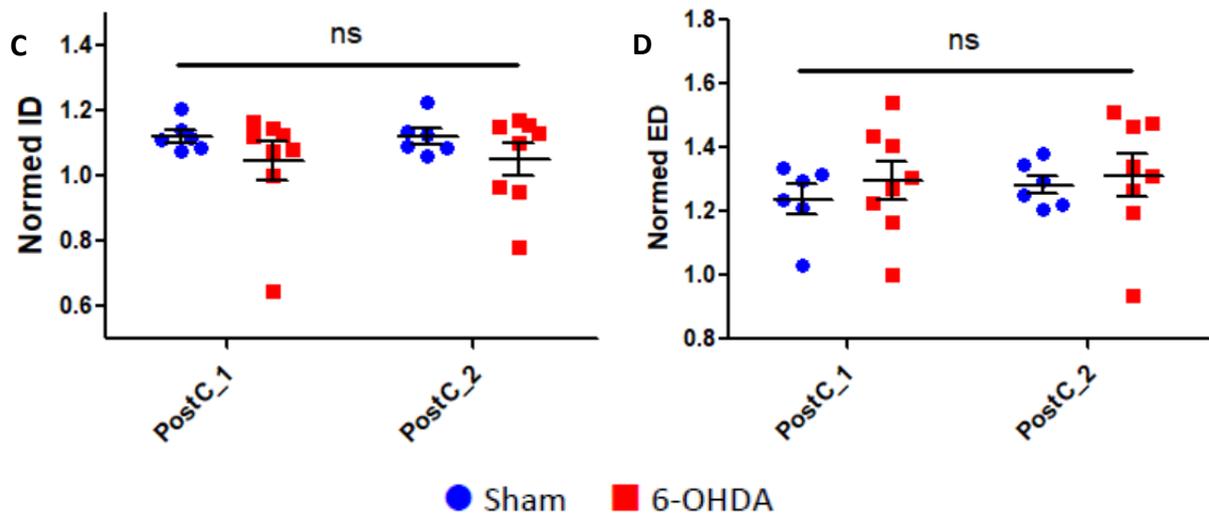


Figure 12. Le traitement n'a pas d'incidence sur la respiration pendant le sommeil

Les valeurs moyennes normalisées de la fréquence respiratoire (Rf, A), de l'amplitude totale (B), de la durée d'inspiration (ID, C) et de la durée d'expiration (ED, D) sont indiquées par groupe et par session. Les rats Sham (n = 6) sont représentés par des points bleus et les rats 6-OHDA (n = 8) par des carrés rouges. L'ANOVA à deux facteurs (traitement, session) avec mesures répétées a été effectuée pour tous les paramètres. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm SEM, ns non significatif.

L'ANOVA à deux facteurs (traitement, session) avec mesures répétées n'a révélé aucune interaction entre le traitement, la session ou la session x traitement pour aucun de ces paramètres respiratoires (Rf, session : $F_{(1,12)} = 0.3511$, $p = 0.5645$; traitement : $F_{(1,12)} = 0.2861$, $p = 0.6025$; interaction : $F_{(1,12)} = 0.4560$, $p = 0.5123$ / amplitude, traitement : $F_{(1,12)} = 0.1471$, $p = 0.7080$; session : $F_{(1,12)} = 1.610$, $p = 0.2266$; interaction : $F_{(1,12)} = 0.6178$, $p = 0.4471$ / ID, session : $F_{(1,12)} = 0.02301$, $p = 0.8819$; traitement : $F_{(1,12)} = 1.339$, $p = 0.2697$; interaction : $F_{(1,12)} = 0.02666$, $p = 0.8730$ / ED, traitement : $F_{(1,12)} = 0.3281$, $p = 0.5773$; session : $F_{(1,12)} = 1.013$, $p = 0.3340$; interaction : $F_{(1,12)} = 0.1846$, $p = 0.6751$). Dans l'ensemble, nos résultats n'ont pas montré d'évolution des paramètres respiratoires au cours des sessions post-chirurgie pour les deux groupes de rats. Par conséquent, le traitement 6-OHDA n'a pas d'impact significatif sur la respiration pendant le sommeil. Si l'on considère que les rats ont dormi pendant environ 75% de la session de 90 minutes, les résultats sont apparemment comparables à ceux de l'analyse globale. Ces résultats renforcent l'idée que les différences entre les deux groupes Sham et 6-OHDA pourraient dépendre de l'état de vigilance, et qu'elles apparaissent très probablement lorsque les rats sont éveillés.

4.1.3. Fonctions respiratoires pendant l'état d'éveil

L'analyse visuelle de la distribution des fréquences respiratoires moyennes dans les deux groupes a révélé que, lorsqu'ils sont éveillés, les rats respirent selon deux gammes de fréquences

(Cf. Matériels et méthodes, **Fig. 9B**). Sur la base de travaux antérieurs (70), le seuil de fréquence permettant de différencier les deux conditions a été fixé à 5 Hz.

4.1.3.1. Eveil > 5 Hz

Comparablement aux résultats recueillis lors de la phase de sommeil, les résultats normalisés sous l'état d'éveil > 5 Hz n'ont montré aucun effet traitement (données non présentées : Rf : $F_{(1,10)} = 0.001997$, $p = 0.9652$ / amplitude : $F_{(1,10)} = 0.07219$, $p = 0.7936$ / ID : $F_{(1,10)} = 1.246$, $p = 0.2905$ / ED : $F_{(1,10)} = 1.085$, $p = 0.3222$), session (Rf : $F_{(1,10)} = 0.1966$, $p = 0.6669$ / amplitude : $F_{(1,10)} = 1.826$, $p = 0.2064$ / ID : $F_{(1,10)} = 2.344$, $p = 0.1568$ / ED : $F_{(1,10)} = 0.1896$, $p = 0.6725$) ni d'effet d'interaction (Rf : $F_{(1,10)} = 0.1185$, $p = 0.7378$ / amplitude : $F_{(1,10)} = 1.544$, $p = 0.2424$ / ID : $F_{(1,10)} = 3.661$, $p = 0.2905$ / ED : $F_{(1,10)} = 1.414$, $p = 0.2618$). Il n'y a pas eu de différence significative (ni d'interaction significative) des paramètres respiratoires entre les deux groupes pendant l'état d'éveil > 5 Hz.

4.1.3.2. Eveil < 5 Hz

Enfin, nous avons étudié l'évolution longitudinale des paramètres respiratoires pour les rats Sham et 6-OHDA sous la condition éveillée < 5 Hz. En ce qui concerne la fréquence respiratoire, l'amplitude et la durée d'expiration, nos résultats n'ont montré aucun effet de traitement (Rf : $F_{(1,10)} = 2.711$, $p = 0.1307$ / amplitude : $F_{(1,10)} = 0.07491$, $p = 0.7899$ / ED : $F_{(1,10)} = 1.636$, $p = 0.2297$), session (Rf : $F_{(1,10)} = 1.854$, $p = 0.2033$ / amplitude : $F_{(1,10)} = 1.900$, $p = 0.1981$ / ED : $F_{(1,10)} = 0.4951$, $p = 0.4977$), ou d'effet d'interaction session x traitement (Rf : $F_{(1,10)} = 0.08016$, $p = 0.7829$ / amplitude : $F_{(1,10)} = 0.09723$, $p = 0.7616$ / ED : $F_{(1,10)} = 0.1659$, $p = 0.6923$). A l'inverse, l'analyse statistique menée sur l'ID a révélé une différence significative de traitement ($F_{(1,10)} = 5.078$, $p = 0.0479$), les rats 6-OHDA présentant en moyenne une ID plus courte que les rats Sham pour les deux sessions. Il est intéressant de noter que l'ID de Sham semble avoir augmenté par rapport à la session pré-chirurgie (ratio PostC_1/PreC = 1,15), et que celle des rats 6-OHDA n'a pas augmenté (ratio PostC_1/PreC = 0,98), ce qui suggère que les rats Sham ont subi des changements après l'opération que les rats 6-OHDA n'ont pas subis. Aucun effet de session ($F_{(1,10)} = 1.545$, $p = 0.2422$) et aucun effet d'interaction traitement x session ($F_{(1,10)} = 0.3075$, $p = 0.5914$) n'a été observé.

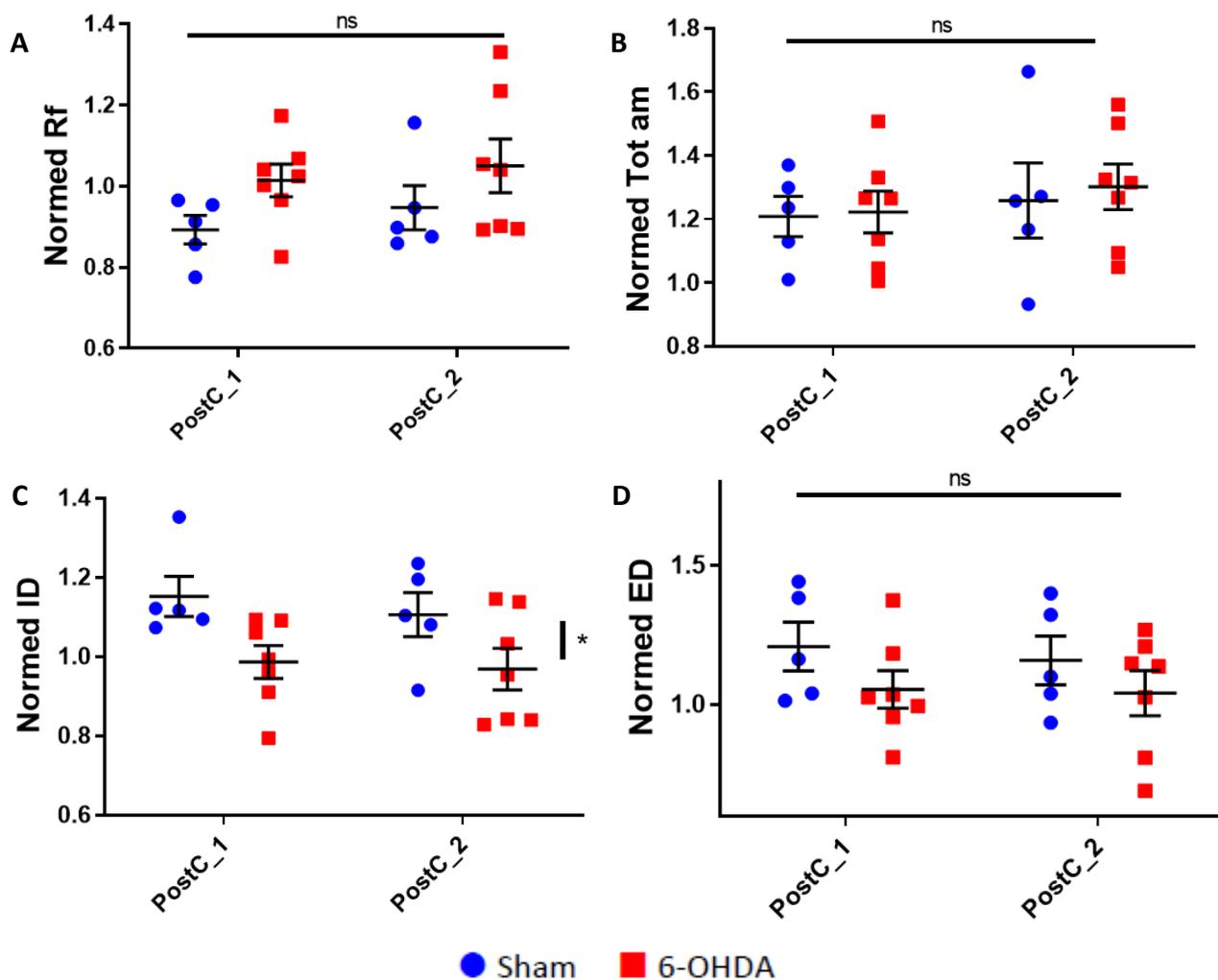


Figure 13. Les rats 6-OHDA présentent une durée d'inspiration plus courte à l'état d'éveil < 5Hz

Les valeurs moyennes normalisées de la fréquence respiratoire (Rf, A), de l'amplitude (B), de la durée d'inspiration (ID, C) et de la durée d'expiration (ED, D) sont indiquées par groupe et par session. Les rats Sham (n = 5 ; 1 des 6 rats Sham n'a pas eu assez de cycles pour être pris en compte dans l'analyse ; Cf. Matériels et méthodes) sont représentés par des points bleus et les rats 6-OHDA (n = 7 ; 1 des 8 rats 6-OHDA n'a pas eu assez de cycles pour être pris en compte dans l'analyse) sont représentés par des carrés rouges.

L'ANOVA à deux facteurs (traitement, séance) avec mesures répétées a été effectuée pour tous les paramètres. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± SEM. Effet du traitement : *p < 0,05, ns non significatif.

Nous avons démontré que lors des sessions post-chirurgie, les rats 6-OHDA affichent une durée d'inspiration normalisée plus courte que les rats Sham à l'état éveillé < 5Hz. Compte tenu de la relation inextricable entre la respiration et l'olfaction, nous abordons l'hypothèse selon laquelle les déficits respiratoires observés ci-dessus pourraient influencer les performances olfactives des rats 6-OHDA.

4.2. Caractérisation des fonctions olfactives

Les performances olfactives ont été évaluées à l'aide d'un dispositif semi-automatique destiné à surveiller la respiration des rats lors d'une tâche olfactive. La respiration des rats a été enregistrée au cours d'un test d'habituation / cross-habituation de 30 minutes, au cours duquel une odeur non familière a été présentée quatre fois consécutives, suivie d'une nouvelle odeur lors du cinquième essai. Pour chaque essai, nous avons analysé les variations du signal respiratoire (Δ pre-odeur) lors de chaque présentation d'odeur (appelée Odeur, 30 s), par rapport à la période précédant l'odeur (appelée Pre, 30 s), pour chaque essai (5 au total). Des ANOVA à trois facteurs (traitement, Δ pre-odeur, essai) avec mesures répétées ont été effectuées. Par souci de simplicité, nous ne présentons que les résultats obtenus pendant la session PreC et la deuxième session post-chirurgie (PostC_2). La figure 14 représente les signaux respiratoires bruts avec les réponses typiques de sniff aux odeurs dans ce test. La fréquence de sniff à la première odeur (représentée par le rectangle turquoise) augmente massivement par rapport à la période pré-odeur puis cette réponse diminue au cours des essais 1 à 4 (habituation). L'introduction d'une nouvelle odeur inconnue (représentée par le rectangle rose) dans l'essai 5 provoque à nouveau un long sniff à haute fréquence, ce qui signifie que le rat a détecté et différencié la nouvelle odeur de la précédente.

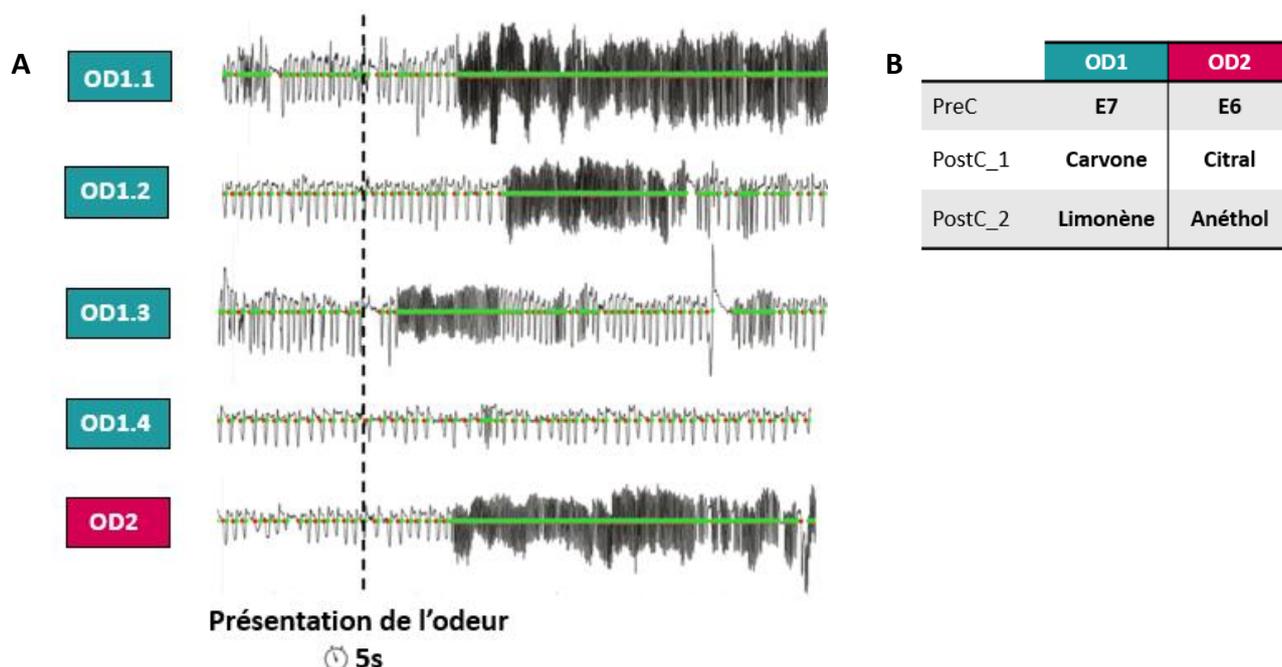


Figure 14. Exemples de tracés respiratoires bruts pendant la tâche d'habituation / cross-habituation avant chirurgie (A) Le stimulus turquoise correspond à la première présentation de l'odeur (OD1, 5s) tandis que le rose représente la deuxième présentation de l'odeur (OD2, 5s). En PreC, OD1 : heptanoate d'éthyle (E7) et OD2 : hexanoate d'éthyle (E6) (B) Paires d'odeurs présentées pendant les différentes sessions. Pour chaque session, ces odeurs ont été délivrées à une pression de vapeur saturée et ont été considérées comme étant facilement discriminables.

E6, hexanoate d'éthyle ; E7, heptanoate d'éthyle

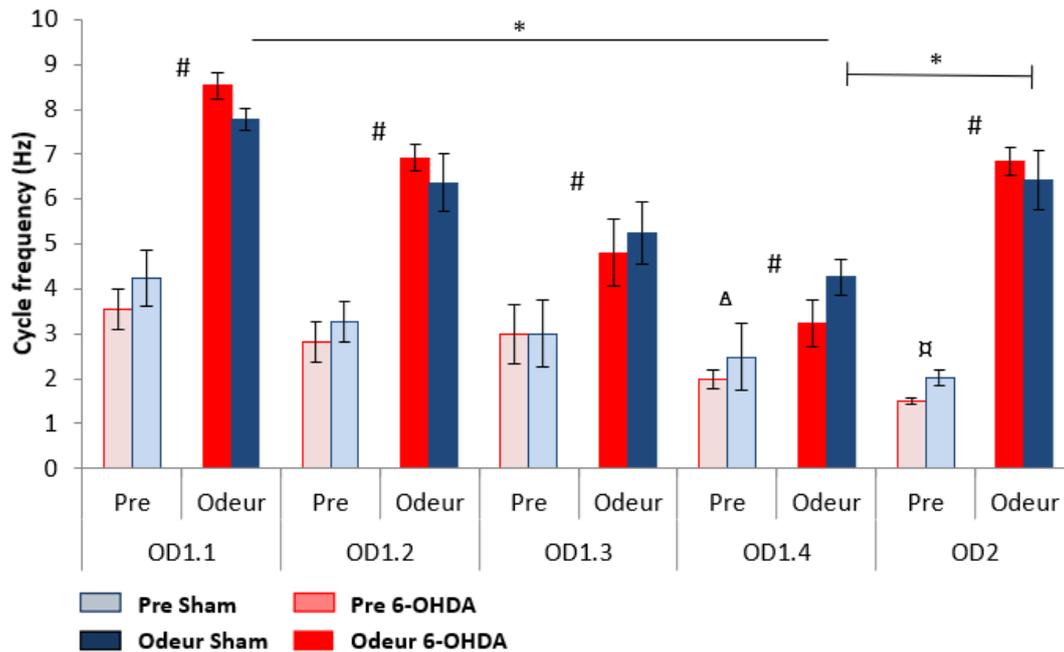


Figure 15. Avant la chirurgie, les rats peuvent détecter, s'habituer à une odeur et discriminer les odeurs

Tâche d'habituation / cross-habituation représentant la moyenne des fréquences de sniff chez les rats Sham (bleu, n = 6) et 6-OHDA (rouge, n = 8) en PreC. Des ANOVA à trois facteurs avec mesures répétées (traitement, Δ pre-odeur, essai) ont été effectuées, suivies de tests de Tukey-Kramer. Les résultats sont donnés sous forme de moyenne \pm SEM. Il n'y a pas d'effet de traitement ni d'interaction, seulement des effets d'essai et de Pre vs Odeur. Différence Pre vs Odeur : #p < 0.05. Effet d'essai pendant la présentation de l'odeur : *p < 0.05. Effet d'essai pendant la période de pré-odeur (Pre) : $\#p$ < 0.05 vs Pre_{OD1.1/OD1.2/OD1.3} ; Δp < 0,05 vs Pre_{OD1.1} ; Δp < 0,05 vs Pre_{OD1.1}

Avant la chirurgie (PreC), l'analyse a révélé une diminution significative de la fréquence respiratoire de base au cours des essais (essai : $F_{(4,48)} = 19.464$, $p = < 0.0001$; interaction essai \times Δ pre-odeur : $F_{(4,48)} = 16.542$, $p < 0.0001$; test de Tukey-Kramer, $\Delta p < 0.05$ vs Pre_{OD1.1}, $\#p < 0.05$ vs Pre_{OD1.1/OD1.2/OD1.3}), indiquant une habituation à la cage. Pour chaque essai, les rats détectent l'odeur avec une nette augmentation de la fréquence respiratoire (différence pre vs odeur ; $F_{(1,48)} = 142.834$, $p < 0.0001$, test de Tukey-Kramer, #p < 0.05). Une diminution significative de la fréquence de sniff au cours des quatre premiers essais a été trouvée, ce qui définit généralement l'habituation (essai : $F_{(4,48)} = 19.464$, $p = < 0.0001$; interaction essai \times Δ pre-odeur : $F_{(4,48)} = 16.542$, $p < 0.0001$; test de Tukey-Kramer, *p < 0.05). De plus, en comparant les essais 4 à 5 (OD1.4 à OD2), nous avons observé que les rats discriminaient la 2^{ème} odeur, avec une fréquence de sniff significativement plus élevée que l'essai 4 (test de Tukey-Kramer, *p < 0.05). En résumé, aucune différence n'a été constatée entre nos groupes avant chirurgie (traitement : $F_{(1,48)} = 0.290$, $p = 0.6002$; interaction essai \times traitement $F_{(4,48)} = 0.453$, $p = 0.7697$; interaction Δ pre-odeur \times traitement : $F_{(1,48)} = 0.792$, $p = 0.3909$; interaction essai \times Δ pre-odeur \times traitement $F_{(4,48)} = 1.604$, $p = 0.1885$). Les rats ont pu détecter les odeurs, s'y habituer et les discriminer.

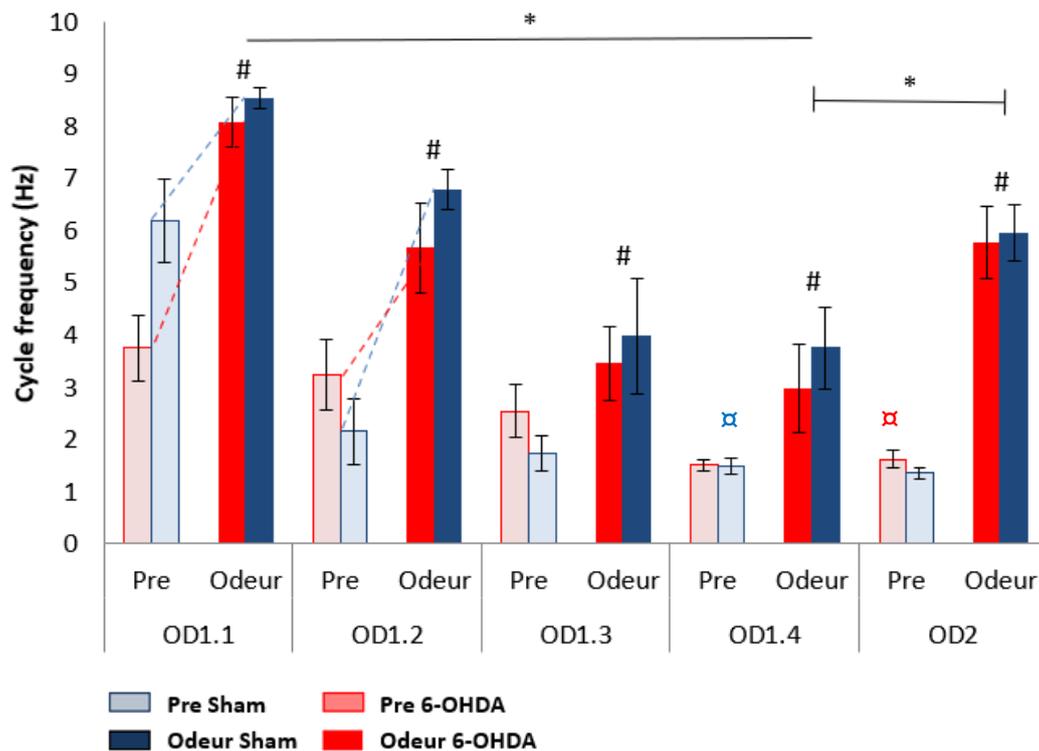


Figure 16. Aucune différence globale n'est constatée dans les performances olfactives des rats 6-OHDA à PostC_2, mais ils ont tendance à présenter une réponse olfactive diminuée (OD1.2, 1.3, 1.4) par rapport aux rats Sham

Tâche d'habituation / cross-habituation (OD1 : limonène vs OD2 : anéthol) avec les rats Sham (bleu, n = 5 ; 1 des 6 Sham avait un artefact dans ses signaux et n'a pas été utilisé pour cette session spécifique) et rats OHDA (rouge, n = 8) à PostC_2. Des ANOVA à trois facteurs avec mesures répétées (traitement, Δ pre-odeur, essai) ont été effectuées, suivies de ANOVA à mesures répétées à deux voies et de tests de Tukey-Kramer. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm SEM. Différence entre Pre et Odeur : #p < 0.05. Effet d'essai pendant la présentation de l'odeur : *p < 0.05. Effet d'essai pendant la période de pré odeur (Pre) : #x p < 0.05 vs Pre_{OD1.1}, #x p < 0.05 vs Pre_{OD1.1}. Les lignes pointillées représentent un effet significatif d'interaction entre la séance et le traitement, p < 0.05.

Nous avons ensuite analysé les données obtenues avec la même tâche en post-chirurgie (PostC_2). Aucune différence n'a été trouvée en PostC_1 (données non représentées). L'ANOVA à trois facteurs avec mesures répétées a montré une différence significative pour l'essai ($F_{(4,44)} = 26.722$, $p < 0.0001$), Δ pre-odeur ($F_{(1,44)} = 162.245$, $p < 0.0001$), essai x Δ pre-odeur interaction ($F_{(4,44)} = 6.510$, $p = 0.0003$) et interaction essai x Δ pre-odeur x traitement ($F_{(4,44)} = 2.874$, $p = 0.0337$). Pour plus de clarté, les résultats sont désormais détaillés à partir des ANOVA à deux facteurs avec mesures répétées. Comme en PreC, les animaux se sont progressivement habitués à la cage (Pre : $F_{(4,44)} = 18.634$, $p < 0.0001$; interaction Pre x traitement : $F_{(4,44)} = 4.372$, $p = 0.0046$). Cette habitude globale semble être plus rapide chez les rats Sham (test de Tukey-Kramer, #x p < 0.05 vs pre_{OD1.1SHAM}) que chez les rats 6-OHDA (test de Tukey-Kramer, #x p < 0.05 vs Pre_{OD1.16-OHDA}). Toutefois, ce résultat pourrait être dû à la fréquence de sniff élevée des rats Sham lors du premier essai (Δ pre-odeur : [$F_{(1,11)} = 63.910$, $p < 0.0001$]_{OD1.1} ; interaction Δ pre-odeur x traitement : [$F_{(1,11)} = 5.589$, $p =$

0.0375]_{OD1.1}). Globalement, l'habituation à la cage n'a pas été affectée par le traitement ($F_{(1,44)} = 0.012$, $p = 0.9143$). De plus, les deux groupes de rats ont détecté toutes les présentations d'odeurs (OD1.1, $F_{(1,11)} = 63.910$, $\#p < 0.0001$; OD1.2, $F_{(1,11)} = 88.341$, $\#p < 0.0001$; OD1.3, $F_{(1,11)} = 9.692$, $\#p = 0.0099$; OD1.4, $F_{(1,11)} = 10.001$, $\#p = 0.009$; OD2, $F_{(1,11)} = 95.919$, $\#p < 0.0001$). Il est intéressant de noter que l'interaction Δ pre-odeur x traitement a été testée significative pour OD1.2 ($F_{(1,11)} = 8.683$, $p = 0.0133$)_{OD1.2} avec une différence légère mais non significative entre Pre et Odeur étant diminuée chez les rats 6-OHDA par rapport aux rats Sham (test Tukey-Kramer, $p > 0.05$)_{OD1.2}. Les animaux se sont progressivement habitués à l'OD1 avec une diminution significative de la fréquence de sniff entre les OD1.1 et OD1.4 ($F_{(4,44)} = 20.427$, $p < 0.0001$; test de Tukey-Kramer, $*p < 0.05$). Ils ont également discriminé la OD2 lors du 5^{ème} essai (test de Tukey-Kramer, $*p < 0.05$). Le traitement ($F_{(4,44)} = 0.730$, $p = 0.4112$) et l'interaction ($F_{(4,44)} = 0.153$, $p = 0.9605$) n'ont pas eu d'incidence significative sur ce résultat. Dans l'ensemble, nos résultats ont démontré que les rats 6-OHDA présentent globalement des capacités olfactives similaires avant et après l'intervention chirurgicale. Néanmoins, nous constatons que la différence entre Pre et Odeur tend à être plus faible pour les rats 6-OHDA, notamment pour les essais OD1.2, OD1.3, OD1.4 et OD2. Des semaines supplémentaires d'enregistrements sont essentielles pour confirmer cet effet et voir si les fonctions olfactives peuvent être progressivement altérées dans notre modèle de MP précoce.

5. Discussion des résultats

L'objectif de cette étude était de caractériser les déficits respiratoires et olfactifs dans un modèle de MP précoce chez le rat induit par la 6-OHDA. Dans un premier temps, nous avons analysé longitudinalement la respiration spontanée des rats Sham et 6-OHDA. Nous n'avons observé aucune modification majeure des principaux paramètres respiratoires des rats 6-OHDA (i.e. la fréquence respiratoire et l'amplitude totale). Cependant, en examinant des paramètres plus spécifiques, l'effet de l'interaction entre le traitement et la session a été testé de manière significative pour les durées d'inspiration et d'expiration normalisées (**Fig. 11C et 11D**, respectivement). Étant donné que les paramètres respiratoires diffèrent en fonction de diverses conditions comportementales (69), nous avons décidé d'étudier plus en profondeur chacun de ces quatre paramètres sous différents états de vigilance, à savoir le sommeil et l'éveil. De façon générale, nos résultats ont démontré que les rats 6-OHDA ont tendance à présenter des durées d'inspiration normalisées plus courtes lorsqu'ils sont en état d'éveil avec une respiration moyenne < 5 Hz en comparaison aux rats Sham (**Fig. 13C**). Nous

avons ensuite analysé les capacités olfactives dans les deux groupes de rats en utilisant une tâche d'habituation / cross-habituation pour laquelle nous n'avons pas trouvé de différence significative (PostC_2, **Fig. 16**). Cependant, en raison de la pandémie de COVID-19, seules deux des quatre sessions post-opératoires prévues ont pu être enregistrées (**Fig. 5**). Plus important encore, la vérification immunohistochimique de l'étendue de la lésion dopaminergique n'a pas pu être effectuée (via le marquage de la tyrosine hydroxylase [TH]). Il n'a donc pas été possible de valider la mise en place de notre modèle murin de MP. Pourtant, l'étendue de la lésion nigrale est d'une importance capitale pour notre modèle, puisque une dénervation dopaminergique (indirecte) strictement inférieure à 80 % au niveau du striatum est nécessaire pour induire des symptômes non moteurs et empêcher l'altération des fonctions motrices (60). Il est important de noter que deux de nos rats 6-OHDA présentaient d'importants comportements hypophagiques et hypodipsiques, ce qui, selon la littérature, laisse à penser que la SNc était excessivement endommagée (65). Nous soupçonnons que les rats 6-OHDA ne présentaient pas tous la même étendue de lésion de la SNc, ce qui est susceptible d'impacter les résultats.

5.1. Fonctions respiratoires

En examinant la respiration spontanée des deux groupes, nous avons observé que les rats 6-OHDA présentent une durée d'inspiration normalisée plus courte lorsqu'ils sont éveillés avec une fréquence respiratoire < 5 Hz. Cela corrobore les résultats de l'analyse globale dans laquelle les rats 6-OHDA ont également tendance à présenter une durée d'inspiration plus courte, bien que l'effet du traitement ne soit pas rendu significatif. Cette variation est donc susceptible de provenir de la condition éveillée < 5 Hz. À notre connaissance, aucune autre étude n'a examiné le dysfonctionnement respiratoire dans un modèle de MP précoce induit par une injection bilatérale de 6-OHDA dans la SNc. Dans un article où la 6-OHDA a été injectée bilatéralement dans le striatum, des déficiences respiratoires ont été détectées au 40^{ème} jour post-opératoire (71). Dans cette étude, les rats 6-OHDA présentaient une fréquence respiratoire réduite au repos et dans des conditions hypercapniques ($\text{CO}_2 > 7\%$, diminution de la réponse tachypnéique). Des analyses supplémentaires chez la souris ont aussi fait état d'une augmentation de la durée d'expiration (72), contrairement à nos résultats qui ont mis en évidence une diminution de la durée d'inspiration. Des faits similaires ont été observés dans un modèle de rat hémiparkinsonien induit par l'injection unilatérale de 6-OHDA dans le faisceau médian du télencéphale, chez lequel la fréquence respiratoire était diminuée

dans des conditions hypercapniques 14 jours après l'opération chirurgicale. Cependant, aucune différence significative n'a été constatée dans la fréquence respiratoire dans des conditions normocapniques, et une augmentation du volume tidal a été constatée dans les deux conditions (73). Il est cependant important de noter le fait que ce modèle hémiparkinsonien présente une activité motrice réduite, ce qui pourrait influencer leurs résultats expérimentaux. Dans notre cas, nous avons enregistré nos groupes à partir du 28^{ème} jour jusqu'à 40 jours après l'opération et avons observé des déficits respiratoires mineurs chez les rats 6-OHDA. Les divergences entre nos résultats et ceux retrouvés dans la littérature pourraient être expliqués soit par 1) une absence de déficits respiratoires majeurs dans notre modèle particulier de MP, 2) une compensation rapide des déficits respiratoires précoces (< 28 jours) ou 3) par une apparition ultérieure de ces manifestations. L'éventuelle variabilité de l'étendue des lésions de nos rats atteints de la MP pourrait également être à l'origine de l'effacement d'un effet significatif. Il est fortement probable que les déficits mineurs observés entre J28 et J40 puissent s'aggraver au cours du temps, considérant le fait que la lésion dopaminergique induite par la neurotoxine s'étendant progressivement, affectant les centres du contrôle ventilatoire, et pouvant alors entraîner donc un changement significatif de la fréquence respiratoire.

En effet, une origine centrale est privilégiée pour expliquer les capacités respiratoires réduites dans la MP. L'étude de Tuppy a notamment mis en évidence une régulation négative (ou down-regulation) des neurones exprimant NK1R (récepteur à la neurokinine 1) et Phox2b (facteur de transcription impliqué entre autres dans la chémoréception centrale) dans le complexe de Pre-Bötzing (PreBötC), le groupe respiratoire ventral rostral (rVRG) et le noyau rétrotrapézoïde (RTN) (71). Chez l'homme, seulement deux études récentes suggèrent une implication des centres ventilatoires dans les premiers stades de la maladie (25,74). Ces structures (**Fig. 17**) sont connues pour être impliquées dans la génération des rythmes respiratoires, particulièrement le PreBötC, considéré comme un pacemaker crucial dans la génération du rythme respiratoire eupnéique (75). La découverte récente d'une projection indirecte entre la SNc et le RTN chez le rat souligne la possibilité que la dégénérescence nigrale puisse être à l'origine d'une diminution du nombre de neurones Phox2b (76). Les structures de la colonne respiratoire ventrale ont la capacité de capter les concentrations de CO₂. Ce réseau neuronal sensible au pH détecte les variations en concentration d'ions H⁺ dans l'environnement et stimule la ventilation, réduisant ainsi la PCO₂ et régulant l'équilibre acido-basique. Plusieurs articles ont démontré que différents neurotransmetteurs, dont les

catécholamines, l'acétylcholine, l'acide gamma-aminobutyrique et la glycine participent au maintien de l'homéostasie respiratoire (77). La réponse au CO₂ dépend de l'état comportemental en raison de la contribution, entre autres, des neurones orexinergiques et sérotoninergiques (78). Une perturbation des niveaux de ces neuromodulateurs vigilance-dépendants pourraient donc être responsable des dommages dans les centres respiratoires centraux. Cela pourrait expliquer pourquoi nous n'avons observé un effet sur la durée de l'inspiration que pendant l'état d'éveil < 5 Hz.

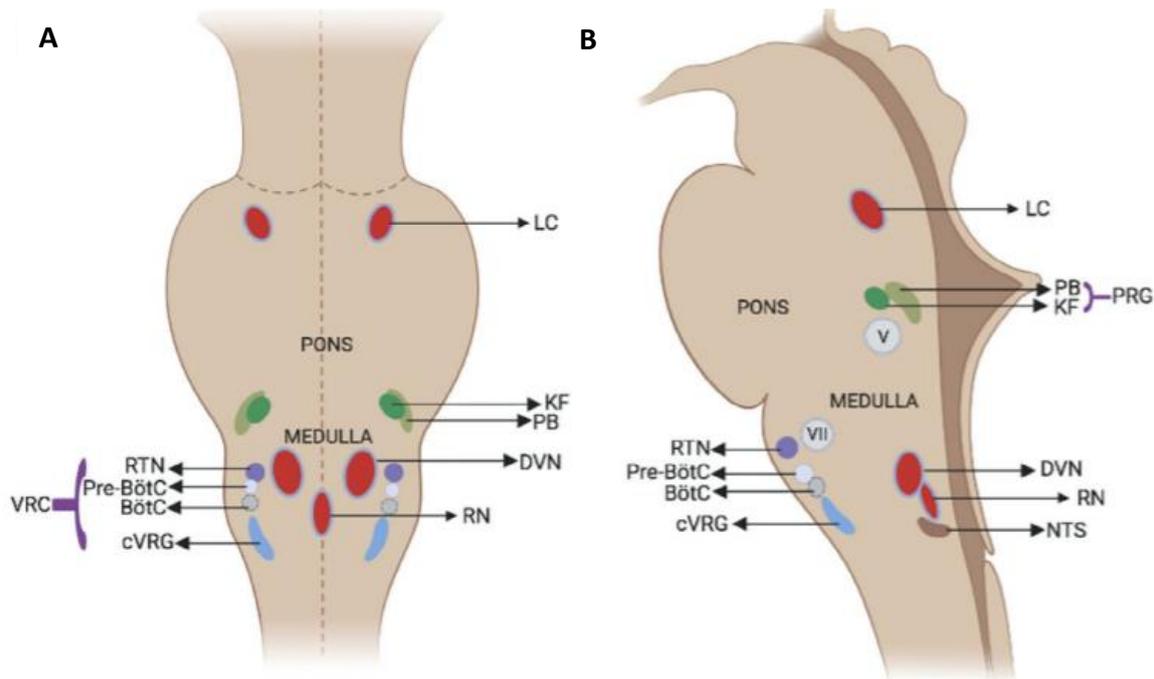


Figure 17. Représentation schématique de l'organisation fonctionnelle des noyaux respiratoires centraux

Vue coronale (A) et vue sagittale (B) du tronc cérébral représentant les principaux centres ventilatoires chez l'homme.

En rouge sont représentés les structures affectés par la MP aux stades 1 et 2 de Braak.

BötC, Complexe de Bötzinger ; *cVRG*, groupe respiratoire ventral caudal ; *DVN*, Noyau vague dorsal ; *KF*, Kölliker-Fuse ; *LC*, Locus coeruleus ; *NTS*, Noyau du tractus solitaire ; *PB*, Noyaux parabrachiaux ; *Pre-BötC*, complexe pré-Bötzinger ; *PRG*, groupe respiratoire pontine ; *RN*, Noyau du raphe caudal ; *RTN*, Noyau rétrotrapézoïde ; *VRC*, colonne respiratoire ventrale ; *V*, Nervef trigéminal ; *VII*, Nervef facial (77)

De surcroît, il existe de multiples projections périphériques impliquées dans le contrôle ventilatoire, comme celles provenant des barorécepteurs de l'artère carotide et de l'aorte, mais aussi du poumon, de la paroi thoracique et des voies aériennes supérieures (77). Concernant l'arbre respiratoire, celui-ci est innervé par le nerf vague, dont le noyau est majoritairement affecté en phase prodromale de la MP d'après les observations de Braak (3, **Fig. 17**, en rouge). Pour rappel, des troubles obstructifs des voies supérieures et des troubles respiratoires restrictifs ainsi qu'une altération du contrôle respiratoire sont retrouvés chez des patients parkinsoniens (23). Compte-tenu du rôle parasympathique du nerf vague entre autres au niveau respiratoire et de sa destruction

précoce dans la MP, il pourrait aussi faire l'objet d'un autre mécanisme potentiel de dyspnée qui n'a pas encore été exploré. En conclusion, les mécanismes de la dyspnée dans la MP impliquent une interaction complexe entre les centres respiratoires du tronc cérébral, les récepteurs périphériques, et les états comportementaux. Des études plus approfondies concernant les réponses des centres respiratoires et des récepteurs périphériques lors de différents états de vigilance lors du stade prodromal de la MP sont nécessaires.

5.2. Fonctions olfactives

Plus tard, nous avons évalué les fonctions olfactives avec une méthode sensible basée sur le sniff évoqué par la présence d'odeurs (67). Nous n'avons constaté aucun changement dans le sniff pendant l'habituation aux odeurs et la discrimination chez les rats 6-OHDA. Cependant, nous avons noté une légère réduction, quoique non significative, de la différence entre la fréquence respiratoire pré-odeur et post-odeur, ce qui pourrait indiquer un dysfonctionnement dans la détection des odeurs. Des études antérieures ont décrit une réduction de la discrimination des odeurs chez les souris (13,79) et les rats (80) ayant des lésions 6-OHDA, mais aucune d'entre elles n'a fait état d'une altération de la détection des odeurs. De façon surprenante, une capacité de discrimination réduite a été découverte 7 jours après l'injection nigrale de 6-OHDA, bilatérale chez les rats (80) et unilatérale chez les souris (13). Cependant, ces altérations pourraient être directement liées au fait que les animaux ne se sont pas correctement remis de l'opération. Dans notre étude, nous avons attendu 3 semaines après l'intervention chirurgicale avant de commencer les expériences, et nous n'avons donc pas évalué les fonctions olfactives dans les 7 premiers jours suivant l'opération. Il est possible que nous ayons manqué le moment où le modèle de MP présente des déficits olfactifs, puisque l'une de ces études a montré qu'ils ne sont plus détectés à J14. De plus, nous avons présenté des odeurs avec une pression de vapeur saturée et qui étaient considérées comme facilement discriminables. Les futures orientations de ce projet pourraient consister à utiliser des odeurs diluées et moins facilement discernables, telles que des mélanges d'odeurs pour étudier les fonctions olfactives fines chez les rats 6-OHDA, ainsi qu'une autre tâche olfactive telle que le test d'enfouissement de nourriture (buried pellet test) (13). Nous pourrions également ajouter des points d'enregistrement plus précoces (dans les 7 jours suivant l'opération) afin de déterminer si les troubles olfactifs observés au 7^{ème} jour (13,80) pourraient être liés à un déficit respiratoire.

En conclusion, nos résultats préliminaires sont encourageants pour la poursuite des recherches dans le cadre d'un protocole optimisé (e.g. jalons supplémentaires, tâches olfactives plus difficiles). Si des déficiences olfactives et respiratoires majeures sont retrouvées dans ce modèle, nous pourrions plus tard étudier leur impact sur les déficits cognitifs et émotionnels liés à la MP. En effet, au-delà de son rôle crucial d'approvisionnement en oxygène, la respiration synchroniserait les oscillations neurales à sa propre fréquence, alors connue sous le nom de rythme entraîné par la respiration. De façon surprenante, il a été démontré que l'activité unitaire et oscillatoire correspond fortement aux cycles respiratoires dans les structures olfactives (49–51), mais aussi dans les zones cérébrales non olfactives telles que l'hippocampe et l'amygdale, tant chez l'animal (53–56) que chez l'humain (58,59, voir revue 25). Il est intéressant de noter que nombre de ces structures cérébrales sont impliquées dans divers processus cérébraux, tels que la cognition, le traitement des stimuli et les émotions, qui découlent d'une activité neuronale synchrone. Le fait que nous n'ayons observé un effet sur la durée de l'inspiration que pendant l'état d'éveil < 5 Hz est extrêmement intéressant car la synchronisation à grande échelle avec le rythme respiratoire d'une majorité de structures cérébrales n'a été observée que dans un état de vigilance d'éveil considéré comme calme, associé à une faible fréquence respiratoire (< 5 Hz, 71). Cette observation est également corroborée par la récente publication d'un article démontrant un dérèglement des rythmes cérébraux survenant uniquement lors de l'état d'éveil chez un rat modèle de la MP (81). Par conséquent, une altération des fonctions respiratoires lors de l'éveil calme pourrait interférer avec une synchronisation correcte des ondes cérébrales et entraîner des troubles cognitifs et neuropsychiatriques associés à la MP.

6. Prise en charge et perspectives thérapeutiques

6.1. Traitements antiparkinsoniens classiques

La prise en charge symptomatique actuellement utilisée dans la MP se concentre essentiellement sur des stratégies d'optimisation de la neurotransmission dopaminergique, telle que la lévodopa, les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs des enzymes de dégradation des monoamines. A ce jour, la lévodopa est le traitement de référence pour la MP, dont les effets sur la fonction pulmonaire restent incertains. Alors que certains rapports soulignent que la lévodopa améliore les troubles respiratoires restrictifs et obstructifs des voies aériennes supérieures, d'autres ne décèlent soit pas d'effet, soit un effet néfaste (23). Aussi, en pic de dose, la lévodopa est susceptible d'induire des tachypnées et les dyskinésies respiratoires, qui ont été attribuées à des

altérations de la fonction des récepteurs de la dopamine dans les circuits respiratoires centraux (82). Le rôle de la lévodopa dans le dysfonctionnement respiratoire dans la MP reste largement controversé. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer son potentiel thérapeutique dans la prise en charge précoce des dyspnées chez les patients parkinsoniens. Concernant l'administration d'apomorphine, un agoniste dopaminergique non-ergoté, il a été démontré qu'elle pouvait améliorer l'activité musculaire respiratoire et la fonction pulmonaire (83). Enfin, en ce qui concerne la deep brain stimulation du noyau subthalamique, des cas de dyspnée ont été rapportés comme effets secondaires. En revanche, l'optimisation des paramètres de stimulation peut aussi permettre d'atténuer ces contraintes respiratoires (84).

6.2. Rééducation

Les programmes de rééducation des muscles respiratoires englobent un certain nombre d'interventions ciblées sur diverses composantes physiques et cognitives. Ils seraient non seulement bénéfiques pour améliorer la capacité et les performances pulmonaires et cardiovasculaires (85), mais aussi la qualité de vie. Par exemple, la rééducation globale de la posture permet d'améliorer d'une part la force des muscles respiratoires, ainsi que la mobilité, les activités journalières, la cognition et le bien-être émotionnel (86). Une autre étude menée en 2005 a démontré que la performance musculaire inspiratoire et l'endurance peuvent être améliorées par des exercices spécifiques de la musculature inspiratoire pratiqués pendant 12 semaines chez des patients parkinsoniens. Ces résultats sont associés avec une diminution de la perception de dyspnée (87). D'autres études ont rapporté des observations similaires chez des patients atteints de bronchopathie chronique obstructive (88,89). En plus des exercices de rééducation des muscles inspiratoires, Reyes a mis en évidence l'efficacité de l'entraînement des muscles expiratoires. Bien que leurs effets ne soient pas encore totalement compris, ils permettraient d'améliorer la pression expiratoire maximale, la production de toux (90) et du discours (91).

6.3. Approches traditionnelles

Des techniques traditionnelles exploitant la respiration, comme le yoga ou la méditation, ont été démontrées comme étant efficaces pour lutter contre les déficits émotionnels (92). La méditation, en particulier la méditation de pleine conscience, est un exercice mental permettant de stimuler l'activité du système nerveux parasympathique par la respiration profonde du patient,

améliorant alors la concentration et le contrôle des émotions. Une étude morphométrique permettant de mettre en évidence les changements structurels du cerveau a démontré une augmentation significative de la densité de matière grise au sein de plusieurs aires cérébrales après 8 semaines d'entraînement au yoga (93). Les structures impliquées, telles que l'hippocampe et l'amygdale, jouent entre autres un rôle crucial dans les processus émotionnels et cognitifs supérieurs. Aussi l'instauration d'un programme d'exercices basés sur la méditation de pleine conscience chez des patients parkinsoniens a permis d'améliorer les symptômes moteurs, les fonctions cognitives, et la réalisation des activités de la vie quotidienne. Les symptômes dépressifs et anxieux ainsi que les troubles du sommeil ont été également fortement diminués (94). Enfin, une étude récemment publiée a démontré que la pratique du yoga est plus efficace que la réalisation de simples exercices physiques de résistance et d'étirement dans la réduction des désordres émotionnels chez les patients parkinsoniens (95). L'ensemble de ces observations suggère ainsi qu'il est important de considérer la respiration dans la prise en charge des symptômes de la MP.

7. Conclusion

L'un des plus grands défis actuels concernant la MP consiste à identifier des marqueurs précoces de la maladie et à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Depuis peu, les SNM constituent une piste de recherche importante pour améliorer le diagnostic et la prise en charge médicale des patients. De surcroît, ils permettent d'envisager de nouvelles possibilités pour explorer davantage les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la maladie. A contrario de la schématisation classique, la pathogénèse de la MP ne semble pas être le résultat d'une seule voie pathogène mais plutôt d'un ensemble d'évènements. D'après les observations de Braak, le système olfactif semble être en partie impliqué dans l'instauration du processus neuropathologique, affectant de manière séquentielle et ascendante différentes aires cérébrales. D'un point de vue clinique, la dégradation des capacités olfactives a été hautement corrélée avec une altération future des fonctions cognitives et l'apparition de troubles neuropsychiatriques. De ce fait, l'exploration des processus olfactifs pourrait ainsi constituer une approche novatrice pour appréhender l'altération des fonctions cognitives chez les patients parkinsoniens.

Compte-tenu de l'inextricable relation entre l'olfaction et la respiration, il est probable qu'une perturbation des fonctions respiratoires soit à l'origine des déficits olfactifs. Contrairement au dysfonctionnement olfactif, seulement peu d'articles décrivent un déficit respiratoire lors du stade prodromal de la MP chez l'homme. En revanche, plusieurs études récentes menées sur des modèles animaux du stade précoce de la MP font état de perturbations respiratoires associées à une dégradation de structures impliquées dans le contrôle ventilatoire. Dans notre étude, nous avons démontré une réduction de la durée d'inspiration lors de l'éveil calme dans un modèle de MP précoce présentant des troubles de l'attention et de l'émotion. D'après Girin, l'éveil calme est le seul état de vigilance permettant une synchronisation à grande échelle d'une majorité de structures cérébrales avec le rythme respiratoire. Dès lors, une altération de la respiration pourrait être à l'origine d'une désynchronisation des rythmes cérébraux, et de l'apparition des troubles cognitifs et émotionnels. Des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir observer de manière concomitante la perturbation des oscillations neurales et celle des fonctions respiratoires dans un modèle de MP.

Malgré l'avancement de la recherche médicale depuis plus de 200 ans, il n'existe à ce jour toujours pas de traitement curatif pour la MP. Les traitements symptomatiques antiparkinsoniens actuels permettent de prendre en charge les déficits moteurs attribués à la pathologie mais semblent peu efficaces sur les SNM. Etant donné leur impact hautement néfaste sur la qualité de vie des patients, il convient de proposer d'autres possibilités pour optimiser leur prise en charge en ciblant différents aspects de la maladie. Par exemple, la mise en place de techniques de travail de la respiration, telles que le yoga et la méditation constituent une alternative thérapeutique non invasive, sûre et efficace s'inscrivant dans une approche médicale plus holistique. L'intégration de ces pratiques dans l'éducation thérapeutique des patients pourrait permettre aux malades de développer leur capital santé et de mieux gérer les complications émotionnelles et cognitives liées à leur pathologie.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,
David BALAYSSAC

Références bibliographiques

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer*. 23 mars 2017;3(1):1-21.
2. Alberico SL, Cassell MD, Narayanan NS. The Vulnerable Ventral Tegmental Area in Parkinson's Disease. *Basal Ganglia*. 1 août 2015;5(2-3):51-5.
3. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 1 mars 2003;24(2):197-211.
4. Braak H, Sastre M, Bohl JRE, de Vos RAI, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol (Berl)*. avr 2007;113(4):421-9.
5. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2010;119(6):689-702.
6. Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Nyirenda T, et al. Parkinson Disease Affects Peripheral Sensory Nerves in the Pharynx. *J Neuropathol Exp Neurol*. juill 2013;72(7):614-23.
7. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. avr 2008;15 Suppl 1:14-20.
8. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. juill 2017;18(7):435-50.
9. Hinnell C, Hurt CS, Landau S, Brown RG, Samuel M, PROMS-PD Study Group. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. févr 2012;27(2):236-41.
10. Breen KC, Drutyte G. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the patient's perspective. *J Neural Transm*. avr 2013;120(4):531-5.
11. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. août 1988;38(8):1237-44.
12. Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory Loss in Parkinson's Disease. *Park Dis [Internet]*. 21 avr 2011 [cité 17 mars 2020];2011. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109349/>
13. Zhang W, Sun C, Shao Y, Zhou Z, Hou Y, Li A. Partial depletion of dopaminergic neurons in the substantia nigra impairs olfaction and alters neural activity in the olfactory bulb. *Sci Rep*. déc 2019;9(1):254.
14. Hawkes CH, Tredici KD, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33(6):599-614.

15. Stephenson R, Houghton D, Sundararajan S, Doty RL, Stern M, Xie SX, et al. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 oct 2010;25(13):2099-104.
16. Morley JF, Weintraub D, Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf AD, Duda JE. Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* sept 2011;26(11):2051-7.
17. Fullard ME, Tran B, Xie SX, Toledo JB, Scordia C, Linder C, et al. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* avr 2016;25:45-51.
18. Dintica CS, Marseglia A, Rizzuto D, Wang R, Seubert J, Arfanakis K, et al. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology.* 12 févr 2019;92(7):e700-9.
19. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* août 2004;56(2):173-81.
20. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol.* févr 2008;63(2):167-73.
21. Bocca E, Antonelli AR, Mosciaro O. Mechanical Co-Factors in Olfactory Stimulation. *Acta Otolaryngol (Stockh).* janv 1965;59(2-6):243-7.
22. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14.
23. Torsney KM, Forsyth D. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. *J R Coll Physicians Edinb.* 2017;47(1):35-9.
24. Baille G, Perez T, Devos D, Deken V, Defebvre L, Moreau C. Early occurrence of inspiratory muscle weakness in Parkinson's disease. *PLoS ONE [Internet].* 12 janv 2018 [cité 8 sept 2020];13(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766081/>
25. Zhang W, Zhang L, Zhou N, Huang E, Li Q, Wang T, et al. Dysregulation of Respiratory Center Drive (P0.1) and Muscle Strength in Patients With Early Stage Idiopathic Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2019;10:724.
26. Tort ABL, Brankačk J, Draguhn A. Respiration-Entrained Brain Rhythms Are Global but Often Overlooked. *Trends Neurosci.* avr 2018;41(4):186-97.
27. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. :69.
28. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 1 nov 2018;17(11):939-53.
29. Rocca WA. The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective. *Lancet Neurol.* 1 nov 2018;17(11):928-9.

30. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat Rev Neurosci.* avr 2017;18(4):251-9.
31. Lado S. Biologie des maladies neuro-dégénératives. *Médecine Nucl.* 2005;4.
32. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature.* août 1997;388(6645):839-40.
33. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* janv 2018;109:249-57.
34. Agamanolis D. Neuropathology [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://neuropathology-web.org/chapter9/chapter9dPD.html>
35. Ma J, Gao J, Wang J, Xie A. Prion-Like Mechanisms in Parkinson's Disease. *Front Neurosci* [Internet]. 18 juin 2019 [cité 13 oct 2020];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591488/>
36. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* juin 2012;8(6):329-39.
37. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* mars 2006;396(1):67-72.
38. Höglinger GU, Alvarez-Fischer D, Arias-Carrión O, Djufri M, Windolph A, Keber U, et al. A new dopaminergic nigro-olfactory projection. *Acta Neuropathol (Berl).* sept 2015;130(3):333-48.
39. Yang J, Pinto JM. The Epidemiology of Olfactory Disorders. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* mai 2016;4(2):130-41.
40. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull.* oct 2017;33(5):515-25.
41. Sobel N, Thomason ME, Stappen I, Tanner CM, Tetrud JW, Bower JM, et al. An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci.* 27 mars 2001;98(7):4154-9.
42. Mainland J, Sobel N. The sniff is part of the olfactory percept. *Chem Senses.* févr 2006;31(2):181-96.
43. Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature.* mars 1998;392(6673):282-6.
44. Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, et al. Odorant-Induced and Sniff-Induced Activation in the Cerebellum of the Human. *J Neurosci.* 1 nov 1998;18(21):8990-9001.
45. Hoehn MM. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. :17.

46. Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 août 2010;16(7):434-7.
47. Hovestadt A, Bogaard JM, Meerwaldt JD, van der Meché FG, Stigt J. Pulmonary function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 1989;52(3):329-33.
48. Buzsaki G. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*. 25 juin 2004;304(5679):1926-9.
49. Adrian ED. Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *J Physiol*. 31 mars 1942;100(4):459-73.
50. Fontanini A, Spano P, Bower JM. Ketamine-xylazine-induced slow (< 1.5 Hz) oscillations in the rat piriform (olfactory) cortex are functionally correlated with respiration. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 3 sept 2003;23(22):7993-8001.
51. Rojas-Líbano D, Frederick DE, Egaña JI, Kay LM. The olfactory bulb theta rhythm follows all frequencies of diaphragmatic respiration in the freely behaving rat. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2014 [cité 5 mai 2020];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2014.00214/full>
52. Ito J, Roy S, Liu Y, Cao Y, Fletcher M, Lu L, et al. Whisker barrel cortex delta oscillations and gamma power in the awake mouse are linked to respiration. *Nat Commun*. mai 2014;5(1):3572.
53. Yanovsky Y, Ciatipis M, Draguhn A, Tort ABL, Brankačk J. Slow Oscillations in the Mouse Hippocampus Entrained by Nasal Respiration. *J Neurosci*. 23 avr 2014;34(17):5949-64.
54. Chi VN, Müller C, Wolfenstetter T, Yanovsky Y, Draguhn A, Tort ABL, et al. Hippocampal Respiration-Driven Rhythm Distinct from Theta Oscillations in Awake Mice. *J Neurosci*. 6 janv 2016;36(1):162-77.
55. Biskamp J, Bartos M, Sauer J-F. Organization of prefrontal network activity by respiration-related oscillations. *Sci Rep* [Internet]. 28 mars 2017 [cité 11 mai 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368652/>
56. Zhong W, Ciatipis M, Wolfenstetter T, Jessberger J, Müller C, Ponsel S, et al. Selective entrainment of gamma subbands by different slow network oscillations. *Proc Natl Acad Sci*. 25 avr 2017;114(17):4519-24.
57. Zelano C, Jiang H, Zhou G, Arora N, Schuele S, Rosenow J, et al. Nasal Respiration Entrain Human Limbic Oscillations and Modulates Cognitive Function. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 07 2016;36(49):12448-67.
58. Herrero JL, Khuvis S, Yeagle E, Cerf M, Mehta AD. Breathing above the brain stem: volitional control and attentional modulation in humans. *J Neurophysiol*. 01 2018;119(1):145-59.
59. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. oct 2005;9(10):474-80.
60. Carnicella S, Drui G, Boulet S, Carcenac C, Favier M, Duran T, et al. Implication of dopamine D3 receptor activation in the reversion of Parkinson's disease-related motivational deficits. *Transl*

Psychiatry. 17 juin 2014;4:e401.

61. Drui G, Carnicella S, Carcenac C, Favier M, Bertrand A, Boulet S, et al. Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry*. mars 2014;19(3):358-67.
62. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates—The New Coronal Set*, 5th Edn. 2004.
63. Ungerstedt U. Adipsia and Aphagia after 6-Hydroxydopamine Induced Degeneration of the Nigro-striatal Dopamine System. *Acta Physiol Scand*. déc 1971;82(S367):95-122.
64. Marshall JF, Richardson JS, Teitelbaum P. Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. *J Comp Physiol Psychol*. 1974;87(5):808-30.
65. Sakai K, Gash DM. Effect of bilateral 6-OHDA lesions of the substantia nigra on locomotor activity in the rat. *Brain Res*. janv 1994;633(1-2):144-50.
66. Al Koborssy D, Palouzier-Paulignan B, Canova V, Thevenet M, Fadool DA, Julliard AK. Modulation of olfactory-driven behavior by metabolic signals: role of the piriform cortex. *Brain Struct Funct*. janv 2019;224(1):315-36.
67. Johnson ME, Bergkvist L, Mercado G, Stetzk L, Meyerdirk L, Wolfrum E, et al. Deficits in olfactory sensitivity in a mouse model of Parkinson's disease revealed by plethysmography of odor-evoked sniffing. *Sci Rep*. 8 juin 2020;10(1):9242.
68. Roux SG, Garcia S, Bertrand B, Cenier T, Vigouroux M, Buonviso N, et al. Respiratory cycle as time basis: An improved method for averaging olfactory neural events. *J Neurosci Methods*. avr 2006;152(1-2):173-8.
69. Hegoburu C, Shionoya K, Garcia S, Messaoudi B, Thévenet M, Mouly A-M. The RUB Cage: Respiration—Ultrasonic Vocalizations—Behavior Acquisition Setup for Assessing Emotional Memory in Rats. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 19 mai 2011 [cité 6 mai 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101376/>
70. Girin B, Garcia S, Fourcaud-Trocmé N, Lefèvre L, Buonviso N, Amat C. The deep and slow breathing characterizing rest favors brain respiratory-drive. *Prep*. 2020;
71. Tuppy M, Barna BF, Alves-Dos-Santos L, Britto LRG, Chiavegatto S, Moreira TS, et al. Respiratory deficits in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 25 juin 2015;297:194-204.
72. Oliveira LM, Oliveira MA, Moriya HT, Moreira TS, Takakura AC. Respiratory disturbances in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Physiol*. 2019;104(5):729-39.
73. Andrzejewski K, Budzińska K, Kaczyńska K. Effect of 6-OHDA on hypercapnic ventilatory response in the rat model of Parkinson's disease. *Physiol Res*. 30 avr 2019;285-93.
74. Secombe LM, Giddings HL, Rogers PG, Corbett AJ, Hayes MW, Peters MJ, et al. Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease—Further evidence for non-motor dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol*. déc 2011;179(2-3):300-4.

75. Bautista TG, Pitts TE, Pilowsky PM, Morris KF. Chapter 18 - The Brainstem Respiratory Network. In: Faingold CL, Blumenfeld H, éditeurs. *Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [cité 15 oct 2020]. p. 235-45. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124158047000186>
76. Lima JC. The involvement of the pathway connecting the substantia nigra, the periaqueductal gray matter and the retrotrapezoid nucleus in breathing control in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2018;11.
77. Vijayan S, Singh B, Ghosh S, Stell R, Mastaglia FL. Brainstem Ventilatory Dysfunction: A Plausible Mechanism for Dyspnea in Parkinson's Disease? *Mov Disord*. mars 2020;35(3):379-88.
78. Nattie E, Li A. Central Chemoreceptors: Locations and Functions. *Compr Physiol*. janv 2012;2(1):221-54.
79. Bonito-Oliva A, Masini D, Fisone G. A mouse model of non-motor symptoms in Parkinson's disease: focus on pharmacological interventions targeting affective dysfunctions. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 27 août 2014 [cité 26 mai 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4145811/>
80. Ilkiw JL, Kmita LC, Targa ADS, Nosedá ACD, Rodrigues LS, Dorieux FWC, et al. Dopaminergic Lesion in the Olfactory Bulb Restores Olfaction and Induces Depressive-Like Behaviors in a 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*. févr 2019;56(2):1082-95.
81. Cavelli M, Prunell G, Costa G, Velásquez N, Gonzalez J, Castro-Zaballa S, et al. Electrocortical high frequency activity and respiratory entrainment in 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Brain Res*. déc 2019;1724:146439.
82. Vijayan S, Singh B, Ghosh S, Stell R, Mastaglia FL. Dyspnea in Parkinson's disease: an approach to diagnosis and management. *Expert Rev Neurother*. 2 juin 2020;20(6):619-26.
83. de Bruin PF, de Bruin VM, Lees AJ, Pride NB. Effects of treatment on airway dynamics and respiratory muscle strength in Parkinson's disease. *Am Rev Respir Dis*. déc 1993;148(6 Pt 1):1576-80.
84. Komiya H, Kimura K, Kishida H, Kawasaki T, Hamada K, Koizumi H, et al. Adjustment of Subthalamic Deep Brain Stimulation Parameters Improves Wheeze and Dyspnea in Parkinson's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [cité 20 oct 2020];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.01317/full>
85. Huang C-C, Lai Y-R, Wu F-A, Kuo N-Y, Tsai Y-C, Cheng B-C, et al. Simultaneously Improved Pulmonary and Cardiovascular Autonomic Function and Short-Term Functional Outcomes in Patients with Parkinson's Disease after Respiratory Muscle Training. *J Clin Med*. 22 janv 2020;9(2):316.
86. Rocha LS de O, Mineshita LNH, Sobral LL, Magno LD, Santos MC de S, Rocha RSB. Influence of global postural reeducation method on respiratory muscle strength and parkinsonian quality of life. *Man Ther Posturology Rehabil J* [Internet]. 2018 [cité 20 oct 2020];15. Disponible sur: <http://www.mtprehabjournal.com/doi/10.17784/mtprehabjournal.2017.15.504>

87. Inzelberg R, Peleg N, Nisipeanu P, Magadle R, Carasso RL, Weiner P. Inspiratory Muscle Training and the Perception of Dyspnea in Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. mai 2005;32(2):213-7.
88. Harver A, Mahler DA, Daubenspeck JA. Targeted inspiratory muscle training improves respiratory muscle function and reduces dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 15 juill 1989;111(2):117-24.
89. Lötters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J*. sept 2002;20(3):570-6.
90. Reyes A, Castillo A, Castillo J, Cornejo I. The effects of respiratory muscle training on peak cough flow in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 1 oct 2018;32(10):1317-27.
91. Darling-White M, Huber JE. The Impact of Expiratory Muscle Strength Training on Speech Breathing in Individuals With Parkinson's Disease: A Preliminary Study. *Am J Speech Lang Pathol*. 8 nov 2017;26(4):1159-66.
92. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2010;78(2):169-83.
93. Pickut BA, Van Hecke W, Kerckhofs E, Mariën P, Vanneste S, Cras P, et al. Mindfulness based intervention in Parkinson's disease leads to structural brain changes on MRI. *Clin Neurol Neurosurg*. déc 2013;115(12):2419-25.
94. Son HG, Choi E-O. The Effects of Mindfulness Meditation-Based Complex Exercise Program on Motor and Nonmotor Symptoms and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. *Asian Nurs Res*. 1 juin 2018;12(2):145-53.
95. Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, Mok VCT, Lau CKY, Choi KC, et al. Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 juill 2019;76(7):755.

Résumé :

La maladie de Parkinson (MP) est un trouble neurodégénératif progressif et insidieux du système nerveux central. Outre des déficits moteurs, les patients présentent également des troubles sensoriels, émotionnels et cognitifs. Bien que souvent négligés, les déficits olfactifs peuvent contribuer grandement à la symptomatologie de la MP. Récemment, un lien entre les capacités olfactives réduites et l'apparition de symptômes neuropsychiatriques a été observé, mais les mécanismes sous-jacents n'ont pas été explorés. Il est intéressant de noter que l'olfaction est étroitement liée à la respiration, qui est elle aussi altérée dans la MP. Considérant le rôle crucial de la respiration dans la synchronisation des rythmes cérébraux, elle-même essentielle entre autres à l'exécution des processus cognitifs et émotionnels, nous émettons l'hypothèse que les déficits respiratoires retrouvés dans la MP pourraient être à l'origine de l'altération des fonctions cognitives. Notre étude s'est portée sur la caractérisation des fonctions respiratoires et olfactives dans un modèle de rat parkinsonien présentant des déficits motivationnels et affectifs. Nous avons mis en évidence une diminution de la durée inspiratoire pendant l'éveil calme chez les rats parkinsoniens. Des études supplémentaires sont nécessaires pour investiguer l'implication des processus respiratoires dans l'altération des fonctions cognitives dans la MP. Néanmoins, l'application de techniques exploitant la respiration chez les patients pourrait constituer une approche non invasive et novatrice pour appréhender les complications émotionnelles et cognitives relatives à la maladie.

Mots clés :

- Maladie de Parkinson
- Olfaction
- Respiration
- Fonctions cognitives
- Rythmes cérébraux