



Impact du microbiote intestinal sur la prévention et l'évolution de la maladie de Parkinson

Leïla Tissot

► To cite this version:

Leïla Tissot. Impact du microbiote intestinal sur la prévention et l'évolution de la maladie de Parkinson. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04608631

HAL Id: dumas-04608631

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04608631>

Submitted on 11 Jun 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE VENDREDI 7 JUIN 2024.

PAR

Mlle TISSOT Leïla

Née le 23 avril 1998 à Dakar.

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Impact du microbiote intestinal sur la prévention et
l'évolution de la maladie de Parkinson.**

JURY :

Président : Pr. DUBOIS Christophe.

Membres : Dr. TELLIER Edwige.
Dr. BOSCHI Joëlle.
Dr. LACARELLE Julien.

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Sclolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

**PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE**

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE
Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Dujé BURIC
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

Mme Haïfa LAYACHI RAHABI
M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Bruno LACARELLE

M. Joseph CICCOLINI

TOXICOLOGIE GENERALE

Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

Mme Marie-Anne ESTEVE

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE

Mme Ahlem BOUHLEL

M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE

Mme Anaïs MOYON

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

Mme Raphaëlle FANCIULLINO

Mme Florence GATTACECCA

Mme Anne RODALLEC

M. Nicolas FABRESSE

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE

M. Vincent NAIL

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Maeva MONTALEYTANG

Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien- Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien
hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien
hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

REMERCIEMENTS

À mon jury,

Je souhaite, tout d'abord, adresser mes vifs remerciements à monsieur Christophe Dubois qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je remercie madame Edwige Tellier qui a bien voulu être ma directrice de thèse. Je vous exprime ma plus profonde gratitude pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour le temps que vous y avez consacré. Travailler sous votre direction a été, pour moi, un privilège.

Ma reconnaissance va aussi à madame Joëlle Boschi. Vous m'avez fait confiance et m'avez accompagnée dès notre première rencontre à la faculté. Votre implication, votre dynamisme et votre passion pour le métier sont des valeurs dont je m'inspirerai dans mon exercice professionnel futur. Merci pour votre aide précieuse, votre disponibilité, votre écoute et votre engagement sans faille. J'ajoute à mes remerciements l'expression de ma considération.

Enfin, j'exprime ma sincère gratitude à monsieur Julien Lacarelle qui a accepté d'intégrer le jury. Je vous remercie infiniment de la bienveillance avec laquelle vous m'avez accueillie dans votre pharmacie pour mes derniers mois en tant qu'étudiante. Vos conseils et votre soutien me sont très précieux. C'est un plaisir et une chance de travailler et d'être formée à vos côtés.

À ma famille,

À ma mère et mon père pour m'avoir appris ce qu'est l'amour inconditionnel.

Papa, merci du fond du cœur pour ton amour et ton soutien chaque jour. Je suis infiniment reconnaissante d'avoir un père aussi aimant et attentionné que toi. Merci pour toutes les choses que tu as faites pour moi. Merci d'avoir été présent à chaque petite et grande étape de ma vie. Je t'aime de tout mon cœur.

Maman, merci pour ton amour infini, pour ton ouverture d'esprit, ton humour, les voyages, les allers-retours à Lauris tous les étés, les plateaux télé, les soirées révisions, toutes ces années passées toutes les deux à Cucuron. Merci d'avoir toujours fait passer mon bonheur en priorité, même lorsque cela n'était pas facile pour toi. Je t'aime plus que les mots ne peuvent le dire.

À Mamie Yaya, il n'existe aucune forêt dans laquelle je ne puisse te retrouver. Merci d'avoir été la grand-mère si exceptionnelle que tu étais. Merci pour l'amour, les joies, les fous rires, les sorties à la rivière, les balades aux escoussous, les marrons grillés, les dominos, la cabane, le chocolat noir, la confiture de fraise, ta lettre et tous les signes que tu envoies. Tu manques à nos vies. J'espère que tu continues à admirer les levers de soleil de là où tu es.

À papy Alain et Tina, merci pour votre soutien, pour tous ces voyages et pour l'amour depuis toujours.

À Mamie Colette, merci pour tous ces repas mais surtout les moments en famille que tu nous as offerts pendant notre enfance. Merci pour les gratins, les tartes aux pommes, les jeux de sociétés, les rires. Merci pour ta gentillesse et ton amour.

À Claire, ma sœur, merci d'avoir toujours été présente pour moi malgré la distance. Tu as toujours été un modèle pour moi. Merci d'avoir fait rentrer Alex, Paul et Manon dans nos vies. Je vous aime.

À Christophe, merci pour ta présence et ton amour durant toutes ces années, merci d'avoir été aussi présent pour maman. Je suis très heureuse que tu fasses partie de nos vies.

To my Australian family Ritu, Shehnaya, Chris, Aita and uncle Dom. Words can't express how thankful I am for you. I love you.

À ma famille lyonnaise Romane, Arthur, Xavier, Nathalie, Emilie, Yassine et tata Noëlle merci d'avoir toujours été présents.

Romane, un mot tout particulier pour toi. Merci d'être une cousine si exceptionnelle, merci pour toutes ces vacances d'été, pour les rires et les souvenirs. Je suis tellement heureuse de t'avoir dans ma vie. Les mots me manquent. Je t'aime.

À ceux qui sont partis trop tôt. Papy Georges et tonton Marcel, je pense beaucoup à vous.

À mes amis d'enfance,

Carla et Juliette, mes plus vieilles copines. J'espère retourner au Sénégal un jour avec vous. Merci pour toutes ces supers années.

Hélène, ton rire raisonne encore dans mes oreilles. Merci pour ces moments de vie que je n'oublierai jamais. Tu nous manques toujours autant.

Zélie, merci pour les souvenirs, pour notre enfance, pour nos fous rires. Tu fais partie de ma famille pour toujours. Plus de 20 ans d'amitié et pas une seule fois nous n'avons oublié... la nuit. Je t'aime.

Clarisse, merci pour ta présence sans faille dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci d'être toi, tu sais déjà tout.

Manon, merci pour les rires, les pleurs, les discussions tard le soir, les moments de folie et les couchers de soleil. Merci d'être toujours présente.

Jeanne, merci pour ces années remplies de joie et pour les prochaines qui nous attendent.

Vous êtes les rayons de soleil de ma vie. Je vous aime à l'infini.

Mes amis du Luberon Charlotte, Amélie, Cécé, Léa, Théo, Jeanne, Manon, Juliette merci pour les fous rires, les soirées arrosées, les vacances, les après-midis à Lourm, les journées piscine et tout ce que je ne peux pas écrire ici. À ces magnifiques années et aux nombreuses autres qui nous attendent.

À mes amis de pharmacie,

Tiffani, à nos anciennes et futures escapades à l'autre bout du monde ou aux Goudes. Merci d'avoir toujours été présente dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour tous les fous rires, merci d'être toi. Tu sais déjà tout. Depuis toujours et pour toujours.

Asma, à notre collocation, à nos fous rires, à nos balades. Je suis tellement chanceuse de t'avoir dans ma vie. Merci pour toutes ces années.

Elyas, à nos discussions sur la vie et surtout sur la cuisine végétalienne que tu affectionnes particulièrement. J'espère encore passer de nombreux réveillons à tes côtés. Kan brik

Lisa, Amandine, Louna merci pour ces années de fous rires. Merci pour les joies, les pleurs et les souvenirs. À nos week-ends, nos vacances, nos escapades marseillaises et nos soirées perles sans perles. À nos nuits blanches pendant les révisions mais aussi au Florida ou en short léopard chez Emanouel. Les mots me manquent. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous. Merci pour ces 6 ans et pour les années qui nous attendent.

Estelle et Lola merci pour votre soutien sans faille pendant ces six années. Merci pour votre présence constante, vos conseils, les fous rires, les heures de révisions, les soirées au Florida en compagnie de Natacha. Je vous aime.

À Nico,

Merci pour toi et pour tout ce qui va avec. Merci pour ta douceur, merci de sublimer ma vie. Je t'aime.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Introduction.....	15
I. Le microbiote intestinal	16
1) Définition.....	16
2) Méthodes d'analyse	16
A. La technique dite "culturomique"	17
B. Le séquençage du gène codant pour l'ADNr (acide désoxyribonucléique ribosomique) 16S	17
C. L'approche dite "métagénomique" ou "shotgun"	17
3) Composition.....	18
A. Noyau commun	18
B. Évolution et variabilité interindividuelle	20
4) Rôles du microbiote dans la physiologie de l'hôte	25
A. Fonctions métaboliques	26
B. Fonctions immunitaires	30
C. Fonctions de barrière	31
5) Dysbioses : causes, conséquences et perspectives	33
A. Causes et conséquences.....	33
B. Perspectives.....	34
II. La maladie de Parkinson	34
1) Découverte	34
2) Épidémiologie	35
3) Étiologie.....	36
A. Hypothèse d'une origine génétique	36
B. Hypothèse d'une origine environnementale.	37
4) Physiopathologie.....	38
5) Diagnostic et signes cliniques.....	40
A. Diagnostic	40
B. Signes cliniques de la maladie	43
6) Stratégies thérapeutiques.....	49
A. Les traitements médicamenteux.....	49
B. Les traitements chirurgicaux	54
C. La rééducation orthophonique	55
D. La rééducation de la déglutition.....	55
E. Soutien psychologique	56
F. La rééducation physique	56
7) Évolution de la maladie sous traitement	57
A. La phase d'équilibre thérapeutique, aussi appelée « lune de miel »	57
B. La phase de déclin moteur	57
C. La phase avancée de la maladie.	57
III. Le microbiote intestinal et la maladie de Parkinson.	58
1) L'axe intestin-cerveau.....	58
A. Le système nerveux entérique (SNE) : notre deuxième cerveau	58
B. Intestin et cerveau : une influence mutuelle.	60
C. Les différentes voies de communication entre le cerveau et l'intestin	60
2) L'axe intestin-microbiote-cerveau.....	62

3) Atteintes du microbiote dans la maladie de Parkinson	65
A. Hypothèse d'une origine intestinale dans la MP	65
B. Ecosystème intestinal : la relation entre l'hôte et le microbiote.....	68
4) De nouvelles approches thérapeutiques pour l'Homme.....	79
A. Les antibiotiques	79
B. La prise de pré et de probiotiques	80
C. L'alimentation.....	84
D. La transplantation du microbiote fécal (TMF).....	87
IV. Application à l'officine	87
Conclusion	101
Bibliographie :	102

Tables des illustrations

<i>Figure 1 : schéma représentant les bactéries les plus communément trouvées dans les diverses parties du tractus gastro-intestinal. Les principales fonctions intestinales et les valeurs de pH trouvées le long du tractus gastro-intestinal sont également indiquées. (Unité formant colonie ufc). (6)</i>	<i>19</i>
<i>Figure 2 : arbre phylogénétique représentant les différents sous-ensembles (phyla) des groupes bactériens composant le microbiote intestinal. (7).....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3 : évolution de la composition du microbiote en fonction de l'âge, avec des changements de population bactérienne. (17).....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 4 : chaîne trophique de dégradation et de fermentation des polysides dans le côlon humain. AGCC : acides gras à chaîne courte (19).</i>	<i>27</i>
<i>Figure 5 : métabolisme microbien des protéines dans le côlon humain. Relation entre protéolyse et protéosynthèse bactérienne (19).....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 6 : principaux acteurs qui empêchent les bactéries de pénétrer (21).....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 7 : histoire naturelle de la maladie de Parkinson idiopathique. (25).....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 8 : représentation de la progression des lésions (synucléinopathie avec corps et neurites de Lewy) des régions bulbaire et olfactive jusqu'au néocortex. (25)</i>	<i>39</i>
<i>Figure 9 : scintigraphie cérébrale au DaTSCAN.</i>	<i>43</i>
<i>Figure 10 : maladie de Parkinson : initiation du traitement (42).</i>	<i>50</i>
<i>Figure 11 : mise en place de la sonde gastroduodénale percutanée par voie endoscopique (44).</i>	<i>54</i>
<i>Figure 12 : place du kinésithérapeute dans le suivi de la MP (45).....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 13 : organisation du système nerveux. (47).....</i>	<i>59</i>
<i>Figure 14 : innervations afférente et efférente des cellules entéro-endocrines et connexion avec la glie.</i>	<i>62</i>
<i>Figure 15 : voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau. (51).....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 16 : progression de la maladie de Parkinson selon la classification de Braak. (56)</i>	<i>66</i>
<i>Figure 17 : évolution de la MP chez les souris après injection de fibrilles préformées d'alpha-synucléine. (57) ...</i>	<i>67</i>
<i>Figure 18 : résultats expérimentaux concernant le rôle du microbiote intestinal dans la régulation des troubles moteurs et gastro-intestinaux chez des modèles murins (58).....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 19 : Le microbiote des patients atteints par la MP induit une augmentation des déficits moteurs médiés par l'alpha-synucléine. (58)</i>	<i>73</i>
<i>Figure 20 : représentation 3D des microglies résidant dans le cerveau des souris SPF-WT, SPF-ASO, GF-WT, GF-ASO (59).</i>	<i>75</i>
<i>Figure 21 : Les signaux microbiens après la naissance favorisent les dysfonctionnements moteurs et gastro-intestinaux (58).</i>	<i>78</i>
<i>Figure 22 : Caractéristiques des souches probiotiques (68).</i>	<i>83</i>

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est l'affection neurodégénérative la plus courante en France après la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une pathologie chronique qui affecte principalement le système nerveux central. Elle est la source de symptômes moteurs et non moteurs gravement handicapants, en particulier chez les sujets âgés. Les causes exactes de la maladie demeurent encore incertaines. Cependant, il est reconnu qu'elles résultent de l'interaction complexe entre plusieurs facteurs génétiques et environnementaux. Parmi eux, l'exploration d'un facteur prédisposant demeure encore limitée : le microbiote intestinal. Pourtant, Hippocrate, faisant figure de précurseur, déclarait déjà : « *Toute maladie commence par l'intestin* ». Ces propos, vieux de près de 2500 ans, sont plus que jamais d'actualité, et confortent la nécessité de la recherche sur le rôle du microbiote intestinal dans différentes pathologies et, en particulier, pour ce qui concerne cette thèse, dans la maladie de Parkinson.

Le microbiote intestinal, également connu sous le nom de flore intestinale, désigne l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, ...) vivant en symbiose dans notre tube digestif. Comprendre les interrelations entre le microbiote intestinal et le système nerveux ainsi que leur influence sur le développement de la maladie de Parkinson pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques prometteuses visant à prévenir, ralentir ou traiter cette maladie.

L'objectif de cette thèse est de recenser les connaissances actuelles sur trois aspects clés : la physiologie du microbiote intestinal, la maladie de Parkinson, et l'impact qu'exerce le microbiote intestinal sur la MP et réciproquement. Afin d'illustrer cela, une dernière partie portera sur l'élaboration d'un livret d'accompagnement en nutrition et micronutrition pour les patients atteints de la MP accompagné de l'étude d'un cas de comptoir.

I. Le microbiote intestinal

1) Définition

Le microbiote est caractérisé par un ensemble de micro-organismes (bactéries, virus, champignons, levures) vivant dans un environnement spécifique. Notre organisme abrite ainsi une multitude d'écosystèmes différents : au niveau cutané, vaginal, oro-pharyngé, pulmonaire, etc. Le microbiote intestinal, en particulier celui qui constitue la lumière colique, est le plus dense de tous et, par conséquent, le plus étudié. (1)

Le microbiote intestinal a, pendant longtemps, été négligé. Aujourd'hui, grâce au développement de nouveaux outils d'analyse, les scientifiques commencent peu à peu à apprivoiser l'importance quantitative et les nombreux rôles de ce « monde microbiologique » à part entière. Le microbiote intestinal et son environnement représentent un écosystème assurant l'homéostasie et la santé de l'hôte. C'est pourquoi un microbiote déséquilibré, ou dysbiose, est associé à un nombre grandissant de pathologies.

Communément appelé flore intestinale, le microbiote intestinal est majoritairement composé de bactéries. En effet, chez un individu sain à l'âge adulte, on estime qu'il y aurait environ 10^{12-14} bactéries soit dix à vingt fois le nombre de cellules composant le corps humain. A cela s'ajoutent d'autres micro-organismes tels que les levures, champignons, virus etc. (2).

2) Méthodes d'analyse

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe dont la composition est restée vague pendant un long moment. En effet, la mise en culture classique a longtemps été la seule méthode d'analyse possible. Cette technique, basée sur la culture des selles dans des milieux et atmosphères variés, est encore très largement utilisée dans les laboratoires puisqu'elle présente de nombreux avantages tels que son coût, sa facilité d'utilisation et sa bonne sensibilité (seuil de détection estimé 10^2 UFC/g de selles). Cependant, cette dernière ne permet d'analyser qu'une infime partie de cette niche écologique puisqu'elle n'est pas adaptée à la culture de bactéries anaérobies strictes, qu'on estime représenter environ 80% de la population bactérienne intestinale totale.

Il a fallu attendre la fin du 20^{ème} siècle pour que les progrès scientifiques permettent l'avènement de nouvelles techniques d'exploration. Aujourd'hui, plusieurs méthodes d'analyse sont recensées. Chacune présentant ses qualités et ses défauts.

A. La technique dite “culturomique”

Elle consiste à cultiver des selles dans une grande étendue de conditions différentes en modulant, encore une fois, les milieux et les atmosphères. A cela s'ajoute l'isolement de toutes les colonies par spectrométrie de masse (MALDI-TOF), puis leur identification. Cette méthode possède une bonne sensibilité avec un seuil de détection semblable à celui de la culture classique (10^2 UFC/g de selles) et a permis de détecter de nouvelles souches bactériennes. En dépit de ses aspects positifs, elle reste limitée par le travail colossal de culture et d'identification qu'elle demande. De plus, un grand nombre de bactéries anaérobies strictes restent incultivables.

B. Le séquençage du gène codant pour l'ADNr (acide désoxyribonucléique ribosomique) 16S

Aussi connue sous le nom de ou le “16S profiling”, cette méthode permet de dresser un profil plus précis de la composition du microbiote que les méthodes décrites précédemment. Elle se base sur une amplification par polymérase chain reaction (PCR) couplée à un séquençage du gène de l'ADNr 16S provenant d'un extrait d'ADN total d'un échantillon de selles. Cette technique présente tout de même quelques inconvénients : une sensibilité médiocre (seuil de détection de 10^6 UFC/g de selles), des erreurs de résultats liées à la préparation pré analytique (amplification, préparation des librairies) et une identification qui reste souvent restreinte au genre.

C. L'approche dite “métagénomique” ou “shotgun”.

Elle va séquencer directement l'ensemble de l'ADN d'un échantillon de selle sans passer par l'étape d'amplification, et donc, limiter le risque de biais. Elle permet d'aller encore plus loin et de définir certaines fonctions des microorganismes présents en comparant les séquences d'ADN générées à une base de données. Cependant, cette technique reste coûteuse et, comme

toutes méthodes indépendantes de la culture, souffre d'un manque de sensibilité important (seuil de détection de 10^6 UFC/g de selles). (3)

L'utilisation récente de l'ensemble de ces méthodes a conduit à une nouvelle vision de la complexité microbienne de l'intestin humain. Elles ont permis de mieux l'identifier, le quantifier et le comprendre.

3) Composition

A. Noyau commun

Le tractus digestif est un milieu complexe qui se divise en plusieurs compartiments dont les caractéristiques physicochimiques varient (pH, vitesse du transit, teneur en oxygène, nutriments disponibles, humidité, etc.). La composition tant quantitative que qualitative se modifie tout au long de ces différentes niches écologiques (Figure 1), il est important de distinguer les différentes populations qui s'y trouvent et leurs fonctions. (4)

Par exemple, l'intestin grêle détient une acidité ainsi qu'une teneur en oxygène et antimicrobiens plus importante que le côlon. La population bactérienne que l'on retrouve se limite globalement à des bactéries anaérobies facultatives à croissance rapide tolérantes aux différentes contraintes imposées par le milieu. En effet les acides biliaires, sécrétés au niveau de l'extrémité proximale de l'intestin grêle, sont bactéricides pour certaines espèces. A cela s'ajoute la présence de peptides antimicrobiens contribuant à limiter la croissance bactérienne. Ce n'est qu'au niveau de l'extrémité distale de l'intestin grêle, dans l'iléon terminal, que la densité bactérienne atteint un niveau semblable à celle trouvée au niveau du gros intestin. (5)

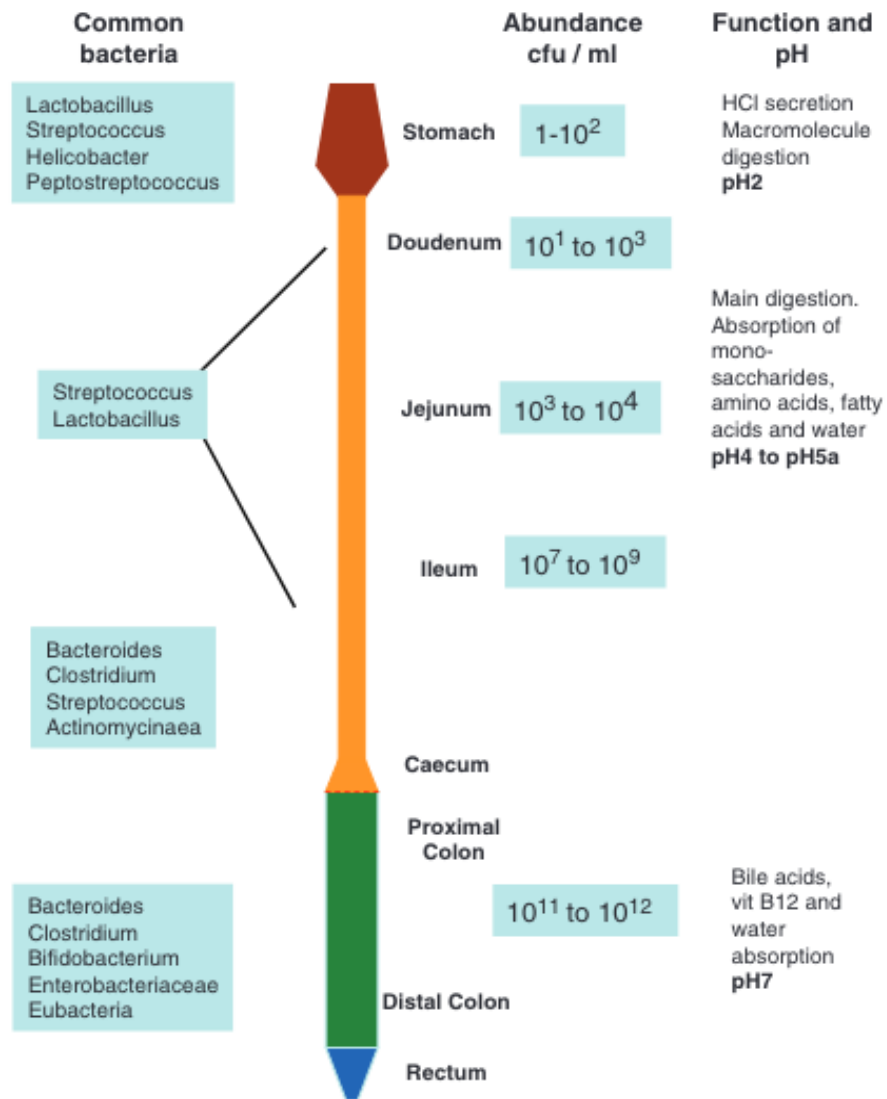


Figure 1 : schéma représentant les bactéries **les plus communément** trouvées dans les diverses parties du tractus gastro-intestinal. Les principales fonctions intestinales et les valeurs de pH trouvées le long du tractus gastro-intestinal sont également indiquées. (Unité formant colonie ufc). (6)

Malgré la présence de virus, archaea ou de levures vivant en équilibre, le microbiote intestinal reste principalement formé de bactéries. La densité de micro-organismes augmente tout au long du tube digestif car les conditions deviennent de plus en plus propices à leur installation (Figure 1).

La concentration et diversité bactérienne sont maximales au niveau du côlon distal avec 10^{11-12} bactéries par gramme de contenu. Cette population est la plus connue et détaillée car les échantillons fécaux sont facilement accessibles.

Même si sa composition n'est pas transposable d'un individu à l'autre, l'utilisation de nouveaux outils moléculaires et de séquençages au cours de ces dernières années a rendu possible la comparaison de bactéries présentes au niveau du tractus digestif d'un nombre important de

sujets différents. Ces études ont fait ressortir l'existence d'un noyau commun retrouvé chez tous les individus sains (Figure 2).

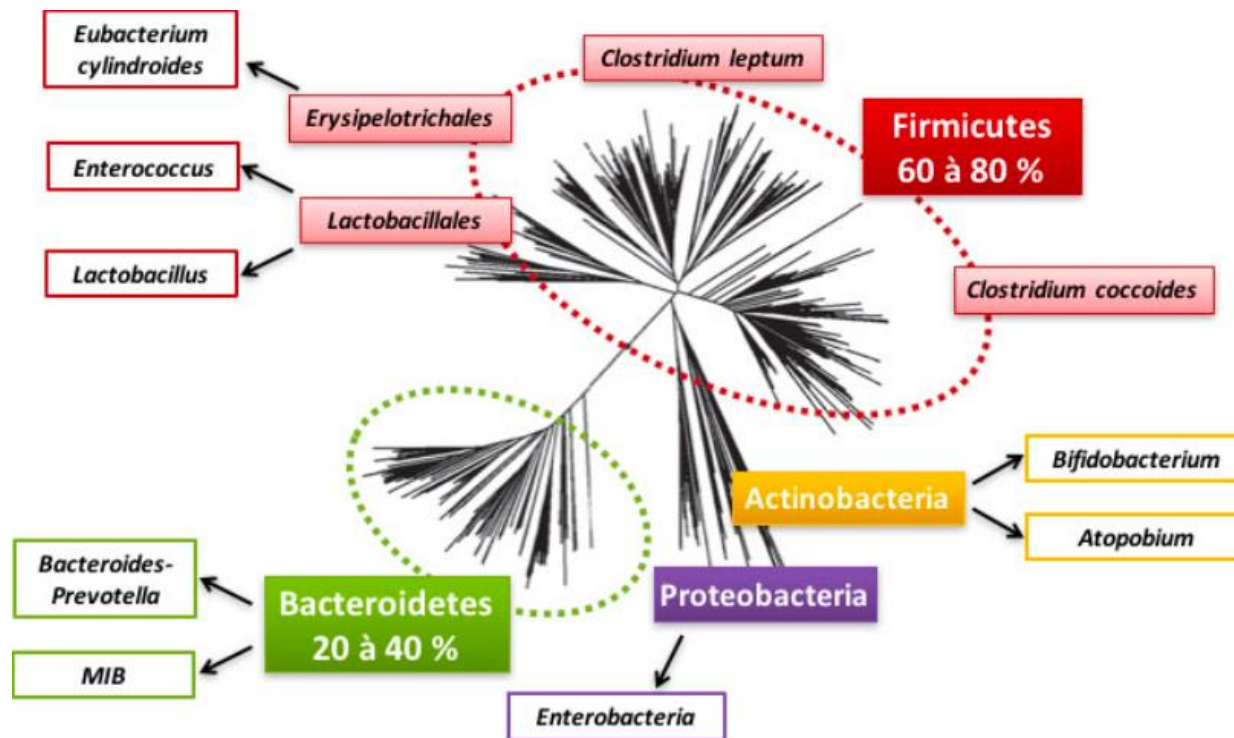


Figure 2 : arbre phylogénétique représentant les différents sous-ensembles (phyla) des groupes bactériens composant le microbiote intestinal. (7)

Plus de 95% des bactéries composant le microbiote intestinal sont ainsi distribuées en 4 grands groupes, ou phyla, dominants (Figure 2) : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria et Proteobacteria. Avec une forte prédominance pour les Firmicutes et les Bacteroidetes (8). Il semblerait qu'à ce gradient longitudinal ou oral-aboral (de la bouche à l'anus) s'ajoute un gradient radial, en strates, avec une variation entre la flore intraluminaire et celle présente au niveau du mucus. (9)

B. Évolution et variabilité interindividuelle

Bien qu'il existe un noyau commun, il apparaît que le microbiote de chaque individu, à l'instar d'une empreinte digitale, est unique tant au niveau quantitatif que qualitatif. En effet, l'association de divers facteurs génétiques et environnementaux génère de fortes divergences d'un individu à l'autre.

a) Naissance :

lors de la grossesse, le fœtus évolue dans un milieu stérile, son tractus digestif est alors dénué de bactéries. C'est au moment de l'accouchement que s'entame la colonisation par les micro-organismes présents dans l'environnement proche. Lors d'un accouchement par voie basse, le nouveau-né rentre directement en contact avec la flore vaginale et fécale de la mère. A contrario, en cas de naissance par césarienne il sera plutôt exposé aux microorganismes de l'environnement. Le mode d'accouchement et les contacts mère-enfant vont ainsi influencer les types de bactéries colonisatrices.

b) Petite enfance :

des études ont démontré que certaines bactéries issues du microbiote maternel étaient apportées par l'intermédiaire du lait. Les modalités d'allaitement, au sein ou biberon, ainsi que l'état de santé de la mère et ses habitudes alimentaires sont aussi le foyer de différents types de colonisation. Lors d'un allaitement au sein, les bactéries apportées à l'enfant se trouvent au niveau du lait maternel mais aussi sur la mère par la pratique du « peau contre peau ».

Pendant l'enfance, la composition des micro-organismes continuera d'évoluer graduellement sous l'influence de la diversification alimentaire jusqu'à devenir stable vers l'âge de 3 ans. D'autres éléments entrent en jeu lors de l'enfance tels que le degré d'hygiène du nourrisson, les traitements médicamenteux ingérés, la génétique, le milieu de vie, l'état de santé, l'origine ethnique etc. Cette période précoce d'acquisition de la flore intestinale est un tournant considérable puisqu'elle conditionnera le développement des fonctions futures du microbiote et impactera postérieurement la santé de l'hôte. (10) Même si la composition du microbiote reste globalement équilibrée chez les individus sains après cette période, l'influence de certains facteurs physiologiques comme pathologiques peuvent l'influencer de façon plus ou moins durable au cours de la vie. (11)

c) Âge adulte :

- les médicaments : la prise de médicaments, en particulier lors d'une administration par voie orale, a un effet significatif sur l'homéostasie intestinale (activité antibactérienne, modification des fonctions régulatrices de la muqueuse intestinale, etc.) (Tableau 1).

Trois grandes classes thérapeutiques exercent une influence fondamentale : les antibiotiques, les modificateurs du transit et les antisécrétoires gastriques (ou IPP). (12) Par exemple, la prise d'antibiotique réduit de façon considérable la composition quantitative et qualitative du microbiote sur une durée de plusieurs jours voire plusieurs semaines. En général ces modifications sont brèves mais elles peuvent parfois subsister. Ainsi, des antibiothérapies fréquentes au cours de la vie peuvent potentiellement avoir des effets néfastes sur la santé de l'hôte.

Antibiotic	Effect on the microbiota
Amoxicillin	<i>Lactobacillus</i> spp. depletion in SI ↓ aerobic and anaerobic bacterial numbers in the colon
Metronidazole, neomycin and vancomycin	↓ bacterial numbers in SI and LI Multiple effects on composition, including: ↓ Bacteroidetes ↑ Enterobacteriaceae
Metronidazole	Bacteroidales and <i>Clostridium coccoides</i> depletion ↑ Lactobacilli
Colistin	ND (Gram-negative spectrum) ^a
Ampicillin, neomycin, metronidazole, vancomycin	Microbiota depletion ↓ peptidoglycan levels in serum
Amoxicillin/clavulanate	ND
Ampicillin, gentamicin, metronidazole, neomycin, vancomycin	↓ bacterial numbers in LI Multiple effects on composition, including: ↓ luminal Firmicutes in LI ↓ mucosal associate <i>Lactobacillus</i> in LI
Vancomycin	↓ Gram-positive bacteria ↑ Enterobacteriaceae

Tableau 1 : modifications du microbiote induites par les antibiotiques.

LI : Intestin large ; ND : Non déterminé ; SI : Petit intestin. (12)

- Les hormones : la variation des hormones sexuelles (testostérone et œstrogènes) pourra avoir une influence sur la composition du microbiote intestinal. (11)

- Le mode de vie : l'activité sportive (son intensité et sa régularité), la qualité du sommeil, l'exposition à certains toxiques (tabac, alcool), la santé buccodentaire, le stress, etc. sont autant de facteurs impliqués dans la composition du microbiote.
- Le régime alimentaire : le microbiote intestinal est organisé sous la forme d'une chaîne alimentaire qui évolue en fonction de la flore environnante (13). Un changement d'alimentation peut modifier la composition du microbiote et tout ce qui en découle (fonctionnalité, métabolites, etc.) en une quinzaine de jours. Une alimentation déséquilibrée entraîne une rupture de l'équilibre du microbiote avec un accroissement du nombre de *Bacteroidetes* et une diminution de *Firmicutes* chez les personnes concernées. Ce déséquilibre contribue au développement du tissu graisseux, à la diminution de la couche protectrice de mucus et à l'augmentation de la perméabilité intestinale et du stockage lipidique au niveau du foie. À l'inverse, une alimentation saine, riche en fibres, polyphénols et glucides fermentescibles, aura un impact positif sur le microbiote. La consommation d'aliments fermentés, comme le yaourt, aura aussi un effet favorable. Ainsi, le bol alimentaire est un outil considérable permettant de charpenter la composition des différentes niches écologiques microbiennes présentes au niveau du tractus intestinal. (14)

d) Sénescence :

suite à une longue phase de stabilité, le microbiote intestinal va subir de nombreux bouleversements à partir de l'âge de 65 ans (Figure 3). De nombreux facteurs physiologiques et pathologiques vont entraîner une variabilité inter individuelle importante chez les personnes âgées. Parmi ces facteurs, on peut inclure :

- Le lieu de vie : une étude a été menée sur 178 séniors, en prenant en compte plusieurs paramètres tels que les facteurs psychologiques ou immunologiques, afin d'évaluer la corrélation entre l'alimentation, le lieu de résidence et la composition du microbiote. Des divergences notables ont pu être mises en évidence entre les séniors hospitalisés au long cours, ou vivants dans des maisons de repos, et ceux conservant une certaine forme d'autonomie. En effet, plus les personnes âgées sont indépendantes et ont une alimentation équilibrée, plus leur microbiote est similaire à celui des jeunes adultes. A contrario, on observe des altérations plus marquées chez les seniors institutionnalisés ayant, en général, un régime alimentaire moins diversifié. (15) De plus, le manque

d'exercice physique et les longues périodes d'alitement entraînent une augmentation du temps de transit intestinal et contribuent également à des variations de la constitution microbienne. A cela s'ajoute d'autres éléments comme l'état de santé général, les fonctions salivaires, etc. Au-delà de tout cela, divers travaux ont démontré qu'il existait un lien entre le vieillissement et la modification de la structure bactérienne intestinale, quel que soit le mode de vie des séniors. (16) En effet, on observe une diminution quantitative et qualitative de certaines espèces telles que les *Bactéroïdes* et *Bifidobacteria* accompagnée de l'accroissement de bactéries anaérobies facultatives telles que *Clostridia*. (17) Les *Bactéroïdes* permettent la digestion des polysaccharides et les bifidobactéries sont considérées comme des espèces protectrices au niveau du gros intestin.

- La poly médication et la prise d'antibiotiques : ces deux actions vont venir perturber l'homéostasie intestinale et, par conséquent, la composition du microbiote. Au fil du temps, la reconstruction de cet équilibre est ralentie et peut rester inachevée. Les sujets âgés ont une santé affaiblie et ont souvent recours à une prise plus importante de médicaments et d'antibiotiques que les jeunes adultes.

Les modifications des proportions bactériennes décrites précédemment sont alors exacerbées chez ces patients.

Dans tous les cas, la réduction d'espèces jugées bénéfiques accompagnée de l'augmentation du nombre d'entérobactéries potentiellement nocives vont engendrer des changements au niveau de l'activité métabolique du microbiote des séniors comparée à celle d'un jeune adulte. (16)

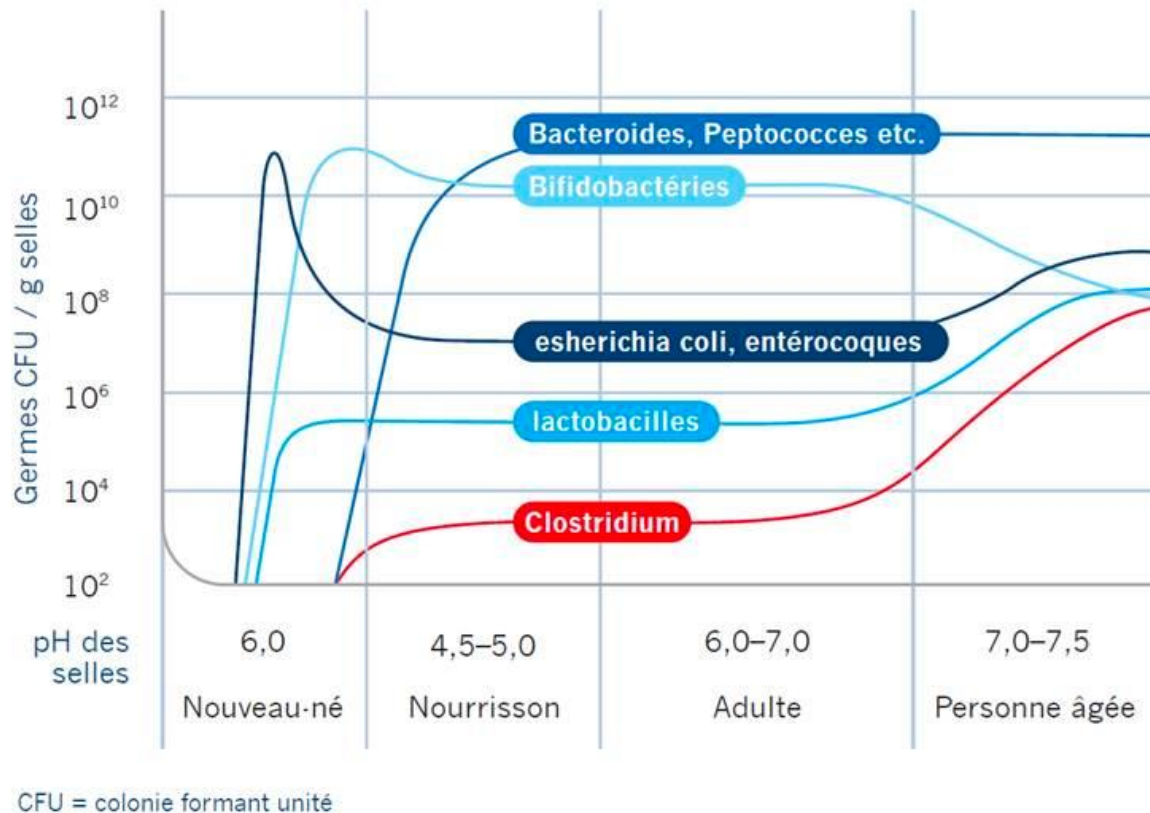


Figure 3 : évolution de la composition du microbiote en fonction de l'âge, avec des changements de population bactérienne. (17)

Tous ces facteurs mettent en évidence la difficulté de définir la composition idéale d'un microbiote adulte. Néanmoins, les fonctions menées par la flore bactérienne varient d'un individu à l'autre, ce qui peut suggérer que les fluctuations observées sont liées à la variété de la composition microbienne. Il peut en être conclu qu'un microbiote sain comporte une grande variété microbienne et que toute diminution est associée à des perturbations fonctionnelles. (18)

4) Rôles du microbiote dans la physiologie de l'hôte

La recherche sur l'abondance et la diversité microbienne a rapidement dérivé vers l'étude de ses aspects fonctionnels car elle est à l'origine de nombreux effets, principalement bénéfiques pour l'organisme de l'hôte.

A. Fonctions métaboliques

La communauté bactérienne intestinale puise principalement son énergie des glucides et des protéines présents dans les fibres alimentaires non digérées au sein du tractus digestif supérieur de l'hôte, permettant ainsi leur arrivée au niveau du microbiote colique.

La constitution quantitative et qualitative de ces substances peut varier d'un individu à l'autre en fonction de leurs habitudes alimentaires. La flore colique est capable de métaboliser ces substrats, ce qui permet de fournir l'énergie nécessaire à la croissance bactérienne mais surtout de produire une variété d'éléments biotransformés, pouvant ainsi être assimilés par l'hôte et essentiels pour sa santé.

a) Le métabolisme des glucides :

les glucides fermentescibles qui constituent les fibres alimentaires sont principalement présents dans les céréales, les légumineuses, les fruits à coques, les fruits et les légumes. Selon le régime alimentaire adopté par les individus, la quantité de glucides parvenant au côlon peut varier significativement, se situant généralement entre 10 et 60 grammes par jour.

La dégradation anaérobie de ces substrats nécessite une collaboration entre différents groupes bactériens du microbiote colique, formant un processus de dégradation en chaîne qui conduit à la transformation de macromolécules, tels que les polysides, en métabolites fermentaires (acide gras à chaîne courte et gaz, majoritairement), (Figure 4).

Tout d'abord, des bactéries dites « fibrolytiques » appartenant principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* synthétisent des enzymes fibrolytiques qui vont se charger de la dégradation de différents polymères en fragments plus petits (oses, oligosides, etc.).

La seconde étape est la fermentation des glucides : des bactéries vont convertir les glucides produits en pyruvate. Ce pyruvate sera alors lui-même métabolisé en acides gras à chaînes courtes (AGCC) tels que l'acétate, le propionate et le butyrate, produits finaux de la fermentation. Cette transformation aura lieu de manière plus ou moins directe car certains groupes bactériens devront dans un premier temps produire des métabolites intermédiaires qui seront ensuite transformés par d'autres espèces en produits finaux de la fermentation. Ces acides gras à chaînes courtes sont rapidement absorbés au sein de l'intestin puis métabolisés

localement mais aussi dans différents organes distants comme le foie, le cœur ou encore les muscles afin d'apporter de l'énergie et de stimuler l'absorption colique de sodium et les propriétés d'immunomodulation locale (7,19).

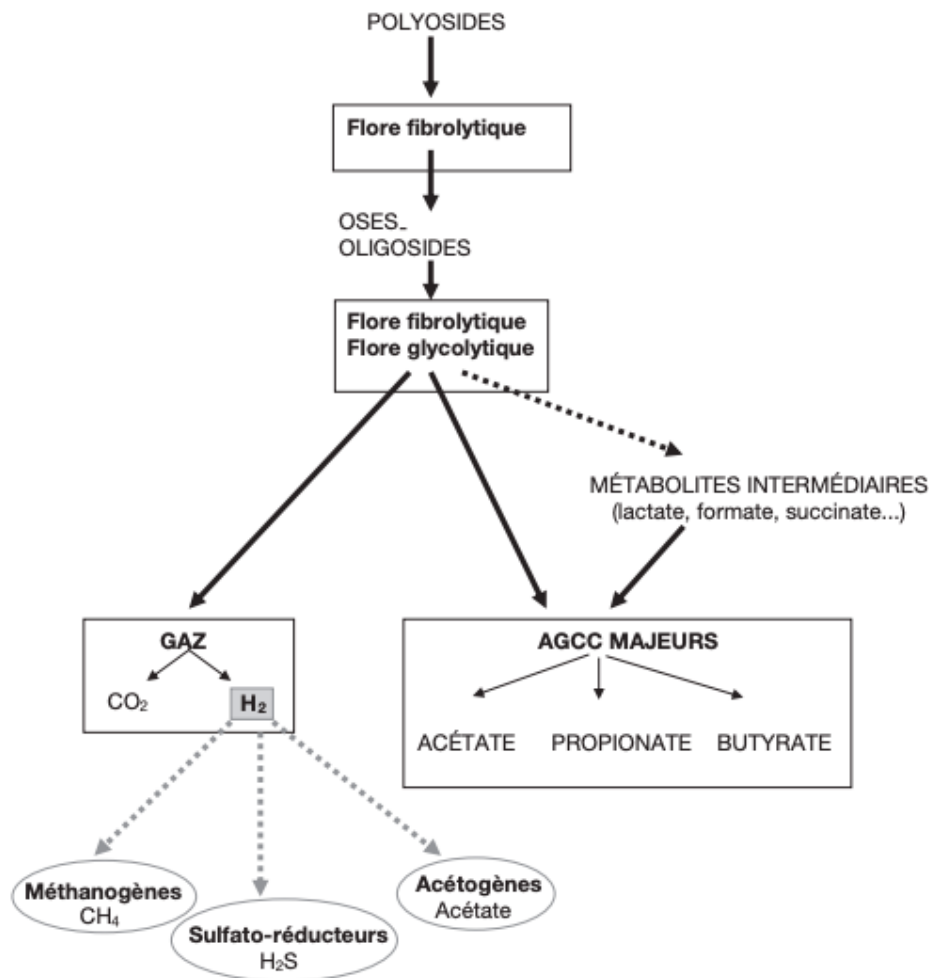


Figure 4 : chaîne trophique de dégradation et de fermentation des polyosides dans le côlon humain. AGCC : acides gras à chaîne courte (19).

b) Le métabolisme des gaz :

le cycle de fermentation est à l'origine d'une production journalière considérable d'hydrogène (H_2) au niveau du côlon (fig.4). Son élimination est fondamentale à la pérennisation du processus fermentaire. Plusieurs mécanismes se chevauchent : une petite partie sera évacuée par voie pulmonaire ou lors de l'émission de gaz rectaux, néanmoins, la grande fraction restante sera transformée *in situ* par des bactéries, dites hydrogénotrophes, présentes au sein du microbiote colique et appartenant à des genres variés.

Trois grands types de changements peuvent se produire : premièrement, une transformation de l' H_2 en méthane est possible. Cependant, seulement 30 à 50% des adultes hébergent des bactéries méthanogènes dans leur microbiote, on parle alors de sujets méthano-excréteurs. Chez les individus non-méthano-excréteurs, des voies alternatives à la méthanogenèse existent : l'acétogenèse réductrice qui permet de convertir de l'hydrogène (H_2) et du dioxyde de carbone (CO_2) en acétate ou encore la sulfato-réduction (la réduction du sulfate en sulfures par l' H_2). Ce dernier circuit est dépendant de la quantité de sulfate disponible. Il est ainsi variable en fonction des sécrétions endogènes et de l'alimentation de chaque individu. Il faut noter que les sulfures sont potentiellement nocifs pour les cellules de la paroi colique. (19)

c) Le métabolisme des protéines :

même si la biodégradation des protéines est plus faible quantitativement que celle des glucides son importance reste fondamentale car ces protéines constituent la source majeure d'azote pour les bactéries coliques. De plus, certaines d'entre elles utilisent les acides aminés comme source principale d'énergie, ne pouvant fermenter les glucides.

Une fois encore, l'intervention de plusieurs espèces complémentaires est nécessaire au bon fonctionnement de ce mécanisme. Tout d'abord, des bactéries ayant une activité protéasique vont hydrolyser les protéines en fragments plus petits, ou peptides. Ces peptides pourront par la suite être assimilés par d'autres bactéries qui vont, pour la plupart, libérer des acides aminés. Ces derniers seront ensuite utilisés par d'autres espèces ne pouvant pas exploiter les peptides tel quel. Enfin, la fermentation de ces acides aminés va conduire à la production de nombreux composés différents tels que : des acides gras à chaînes courtes comme l'acétate, le propionate, et le butyrate (comme pour la fermentation des glucides), mais également de l'ammoniac ou encore des phénols, des acides dicarboxyliques, ou des acides gras ramifiés. L'ammoniac (NH_3) produit est également exploité par les bactéries coliques en tant que source d'azote, permettant la synthèse d'acides aminés par le biais de leur activité aminotransférase. Néanmoins, la fermentation des protéines peut entraîner la production de composés susceptibles d'être nocifs pour l'hôte, comme par exemple les phénols, indoles, l'ammoniac ou les sulfures (Figure 5), (8).

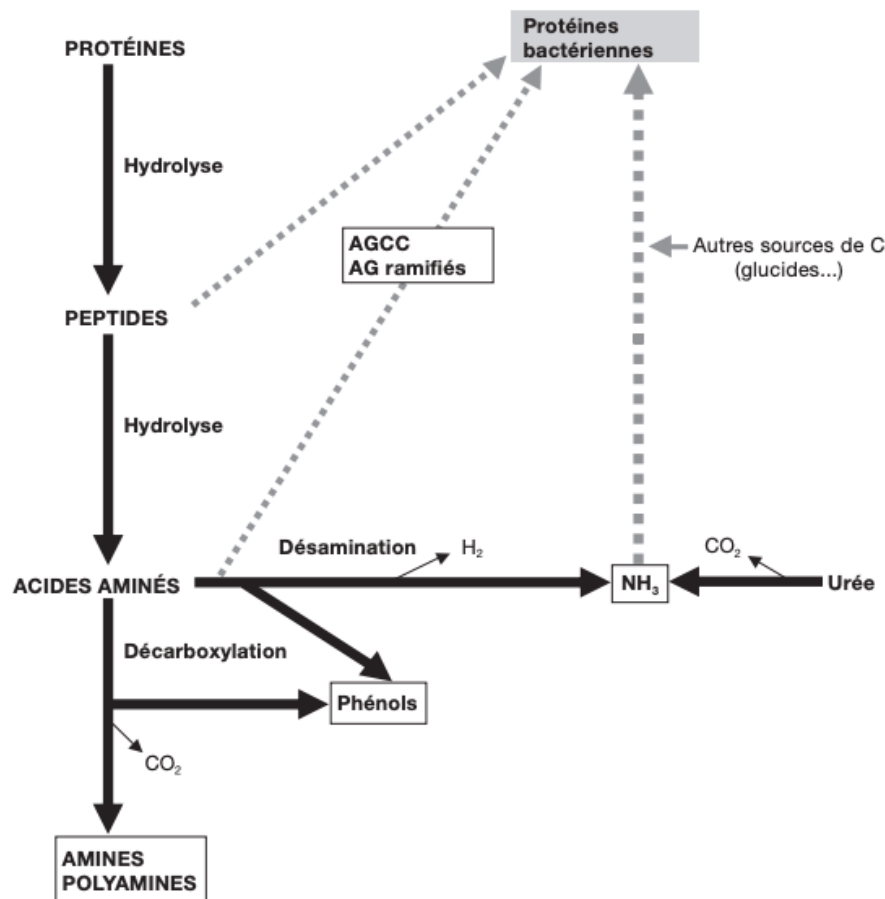


Figure 5 : métabolisme microbien des protéines dans le côlon humain. Relation entre protéolyse et protéosynthèse bactérienne (19).

d) Le métabolisme des lipides :

les lipides présents au niveau du côlon proviennent de trois sources distinctes : les lipides n'ayant pas été absorbés dans la partie supérieure de l'intestin, les lipides provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens.

e) Le métabolisme des acides gras :

les acides gras n'ayant pas été absorbés au niveau de l'intestin grêle subissent de nombreuses modifications (hydrolyse, oxydation, réduction etc.) suite à l'action des bactéries présentes au niveau du côlon.

f) Le métabolisme des stérols : cholestérol, acides biliaires, hormones stéroïdiennes

Le côlon reçoit chaque jour du cholestérol dont environ 70% de la quantité totale provient de la bile. 20% de la fraction restante est apportée par l'alimentation tandis que les autres 10 % proviennent de la desquamation des cellules intestinales.

La flore microbienne colique va transformer le cholestérol en coprostanol. Celui-ci, ne pouvant être absorbé, sera ensuite éliminé dans les selles. Une étude récente a montré que l'efficacité de ce processus varie d'un individu à l'autre selon le taux de bactéries coprostanoligènes présentes au niveau du tube digestif : plus la population est grande, plus la conversion est efficace. Une conversion totale du cholestérol en coprostanol ne nécessite pas moins de 10^8 bactéries coprostanoligènes par gramme de contenu digestif. Ce processus métabolique permet l'élimination d'une partie du cholestérol. Il est, en conséquence, associé à une diminution du risque de maladies cardiovasculaires.

Le foie a la capacité de synthétiser des acides biliaires à partir du cholestérol. Seuls 5% de ces acides biliaires échappent au cycle entéro-hépatique et atteignent le côlon où ils seront métabolisés par les bactéries microbiennes en acides biliaires secondaires par diverses transformations (oxydation, désulfatation, déconjugaison, épimerisation, etc.).

Concernant les hormones stéroïdiennes, elles subissent également un cycle entéro-hépatique et sont soumises aux mêmes voies métaboliques comprenant la conjugaison hépatique et la déconjugaison par le microbiote colique. (7,20)

B. Fonctions immunitaires

Le système immunitaire permet de lutter contre tous types d'agressions qu'elles soient causées par des virus, champignons ou bactéries. Dès la naissance, la colonisation de l'intestin par des bactéries commensales occupe une place essentielle dans le développement des fonctions immunitaires de l'hôte et sa capacité à se défendre contre les infections.

Le système immunitaire joue également un rôle dans la régulation de l'homéostasie intestinale puisqu'il a la capacité de produire des anticorps spécifiques de type IgA. Ces derniers seront déversés dans le tube digestif afin de piéger puis d'éliminer les bactéries dans les selles.

Cette interrelation permet de sculpter une réponse immunitaire adaptée, spécifique contre les antigènes tout en préservant une tolérance vis-à-vis de l'hôte (21).

Les études comparatives du système immunitaire de souris axéniques (dépourvues de microbiote, évoluant depuis leur naissance dans un environnement stérile) par rapport à celui de souris élevées classiquement sont une illustration frappante de cette dynamique. Ces recherches ont permis de mettre en lumière la contribution majeure du microbiote intestinal dans le développement du système immunitaire, et par conséquent, de ses fonctions.

Comparativement à leurs homologues élevés de manière classique, le système immunitaire des animaux axéniques présente de nombreuses perturbations intestinales telles qu'une sécrétion d'immunoglobines A réduite, une hypoplasie des plaques de Peyer, un déficit en lymphocytes et en cytokine, etc.

Ces dysfonctionnements apparaissent aussi au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques qui présentent des zones lymphocytaires atrophiées.

Tous ces désordres chez les souris axéniques soulignent le rôle crucial qu'exerce le microbiote dans le bon fonctionnement du système immunitaire (7).

C. Fonctions de barrière

Au niveau du tractus digestif, le microbiote et les cellules coopèrent via différents mécanismes afin de créer une barrière protectrice empêchant l'entrée et le développement de pathogènes. Ainsi, les micro-organismes peuvent exercer une influence directe sur l'intestin ou indirecte en envoyant des signaux aux cellules afin de réguler leurs fonctions (Figure 6).

a) Effet direct :

en conditions physiologiques, les bactéries présentes au niveau de l'intestin occupent des habitats écologiques spécifiques et se nourrissent des nutriments présents. Les micro-organismes pathogènes auront des difficultés à trouver leur place et à proliférer dans une niche écologique déjà occupée. La concentration bactérienne joue donc un rôle essentiel dans le maintien de ce bouclier. Cet équilibre sera rompu par l'antibiothérapie capable de détruire les

bactéries responsables de l'infection mais aussi une partie de la flore intestinale. Certaines niches écologiques seront alors libérées, permettant l'implantation de bactéries potentiellement pathogènes. La flore intestinale sera d'autant plus touchée que l'antibiotique aura un spectre large, c'est-à-dire sera capable d'impacter plusieurs familles de bactéries différentes (10,21).

b) Effet indirect :

l'épithélium intestinal fait la liaison entre la lumière intestinale, où l'on retrouve le microbiote, et le milieu intérieur de l'hôte. Il se compose de cellules souches qui se multiplient et de cellules différenciées qui contribuent à l'absorption des nutriments et à la sécrétion de molécules.

Ces cellules exercent diverses fonctions protectrices contre les agents pathogènes via leurs capacités d'hyper prolifération et de production de mucus. Le mucus est une substance gélatineuse composé de glycoprotéines complexes (cf figure 6). Il permet de maintenir une distance entre les bactéries et les cellules de l'épithélium mais aussi de nourrir la flore intestinale. Cette barrière de mucus peut être modulée par les bactéries elles-mêmes, capables de générer des signaux stimulant sa production. Ceci est un exemple remarquable de la communication étroite entre les cellules épithéliales et les bactéries commensales composant la paroi intestinale.

En complément de la séparation physique créée par le mucus, il existe également une barrière chimique. En effet, le microbiote intestinal va stimuler la production d'immunoglobulines A (IgA) et de peptides anti microbiens par les cellules épithéliales. Les bactéries du microbiote sont également capables de produire des bactériocines, aux propriétés antibiotiques. Enfin, le microbiote va renforcer les jonctions serrées entre les cellules épithéliales, ce qui participe fortement à cet effet barrière (7,21).

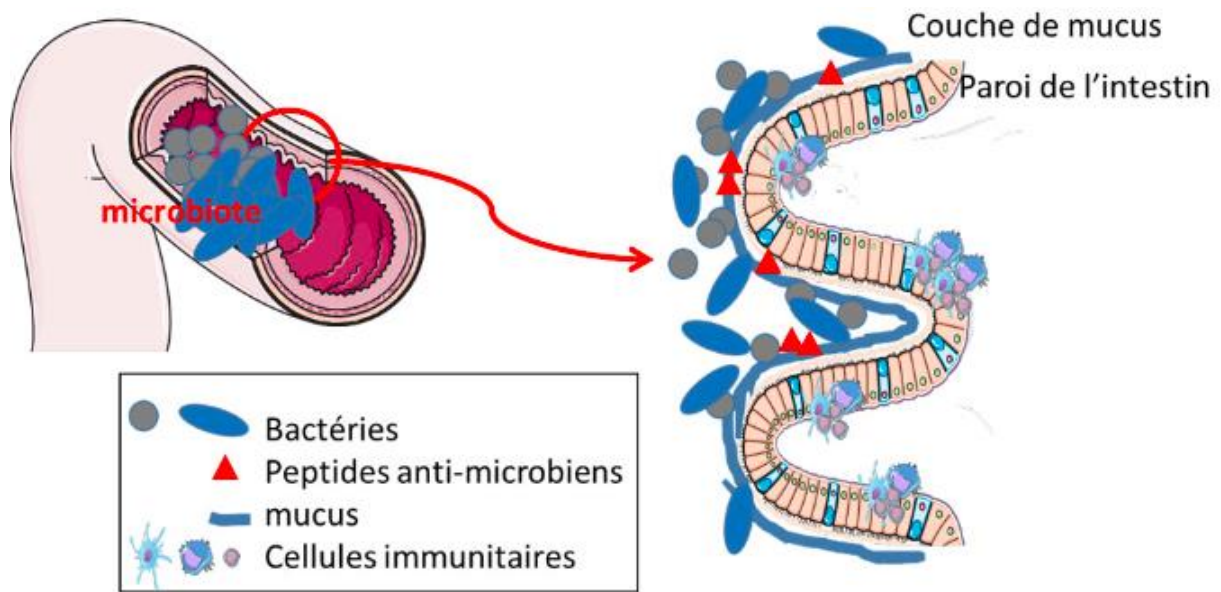


Figure 6 : principaux acteurs qui empêchent les bactéries de pénétrer (21).

5) Dysbioses : causes, conséquences et perspectives

A. Causes et conséquences

L'existence de micro-organismes dans le corps humain est un fait admis depuis plus d'un siècle. Les avancées scientifiques au cours des dernières années, de plus en plus poussées et documentées ont permis aux scientifiques d'approfondir leurs connaissances sur la nature des interactions entre hôte et microbiote, sur les micro-organismes entre eux et sur leur influence sur le fonctionnement de l'organisme. Il est désormais reconnu que l'hôte et son microbiote entretiennent une interrelation symbiotique. Ainsi, des désordres dans la composition et/ou l'abondance de la flore intestinale, ou dysbiose, peuvent perturber cet équilibre et entraîner l'apparition de différents troubles. On peut notamment citer les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, les maladies cardio- et cérébrovasculaires telles que l'hypertension, l'athérosclérose ou encore les maladies cardiométaboliques comme le diabète et l'obésité etc.

De plus, bien que le système nerveux entérique ait pour fonction première d'assurer la motricité intestinale, des explorations récentes suggèrent qu'une dysbiose pourrait altérer l'information transmise au système nerveux central (SNC) et perturber le fonctionnement des deux organes. Ces découvertes soutiennent l'existence d'une interconnexion microbiote-intestin-cerveau.

Par conséquent, les dysbioses peuvent non seulement entraîner des troubles digestifs chez les sujets atteints de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie

d'Alzheimer, mais ils peuvent surtout contribuer aux symptômes neurologiques de ces patients. De plus, des études récentes suggèrent qu'une dysbiose pourrait être un élément précoce impliqué dans l'apparition de certaines maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson (11,22).

B. Perspectives

Ainsi, la dysbiose représente une piste de recherche pertinente pour pouvoir expliquer et soigner certaines maladies. Dans un futur proche, les chercheurs aspirent à corriger les dysbioses grâce à des stratégies de traitements personnalisés (apport de prébiotiques, probiotiques, greffes fécales, etc.). A plus long terme, ces techniques pourraient être utiles pour diminuer l'évolution voire prévenir l'apparition de ces maladies (11).

C'est sur les interrelations entre dysbiose et maladie de Parkinson que notre travail sera concentré.

II. La maladie de Parkinson

1) Découverte

Les premières descriptions des syndromes parkinsoniens ont été retrouvées dans des textes datant de l'Antiquité, témoignant ainsi de l'existence de cette maladie depuis des périodes très anciennes.

Dès 1817, James Parkinson évoque l'évolutivité de la maladie et émet l'hypothèse que le problème réside au niveau de la moelle épinière. En 1877, Charcot nomme la maladie Parkinson et décrit ses symptômes caractéristiques tels que la rigidité musculaire, l'akinésie et la bradykinésie. Cependant, il range la maladie de Parkinson (MP) au rang de névrose, n'observant rien de particulier sur les coupes de cerveaux. C'est Brissaud en 1892 qui va déterminer que le problème de la MP réside au niveau du tronc cérébral. En 1913, Lewy complète cette théorie en décrivant les inclusions qui portent désormais son nom (cf physiopathologie). Enfin, en 1919 Tretiakoff constate que les corps de Lewy se situent dans la substance noire du cerveau.

En 1997, une avancée significative dans la compréhension de la maladie est réalisée lors de la découverte d'une mutation de l'alpha synucléine chez des familles atteintes de la MP. Un lien entre la MP et cette protéine est donc établi. (23)

2) Épidémiologie

La MP est la seconde maladie neurodégénérative la plus répandue en France, immédiatement après la maladie d'Alzheimer.

En France, on compte environ 200 000 sujets atteints, avec une légère prédominance chez les hommes (ratio homme/femme=1,5), dans une population âgée de plus de 60 ans. On estime que sa prévalence est d'environ 1% chez les individus de plus de 65 ans et 4% chez les plus de 80 ans. (23,24)

Son incidence augmente également avec l'âge. En général, la MP se caractérise par un départ tardif puisque seulement 10% des cas débutent avant 40 ans. Les cas survenant avant l'âge de 20 ans sont exclusivement liés à des formes héréditaires et demeurent exceptionnels (Figure 7).

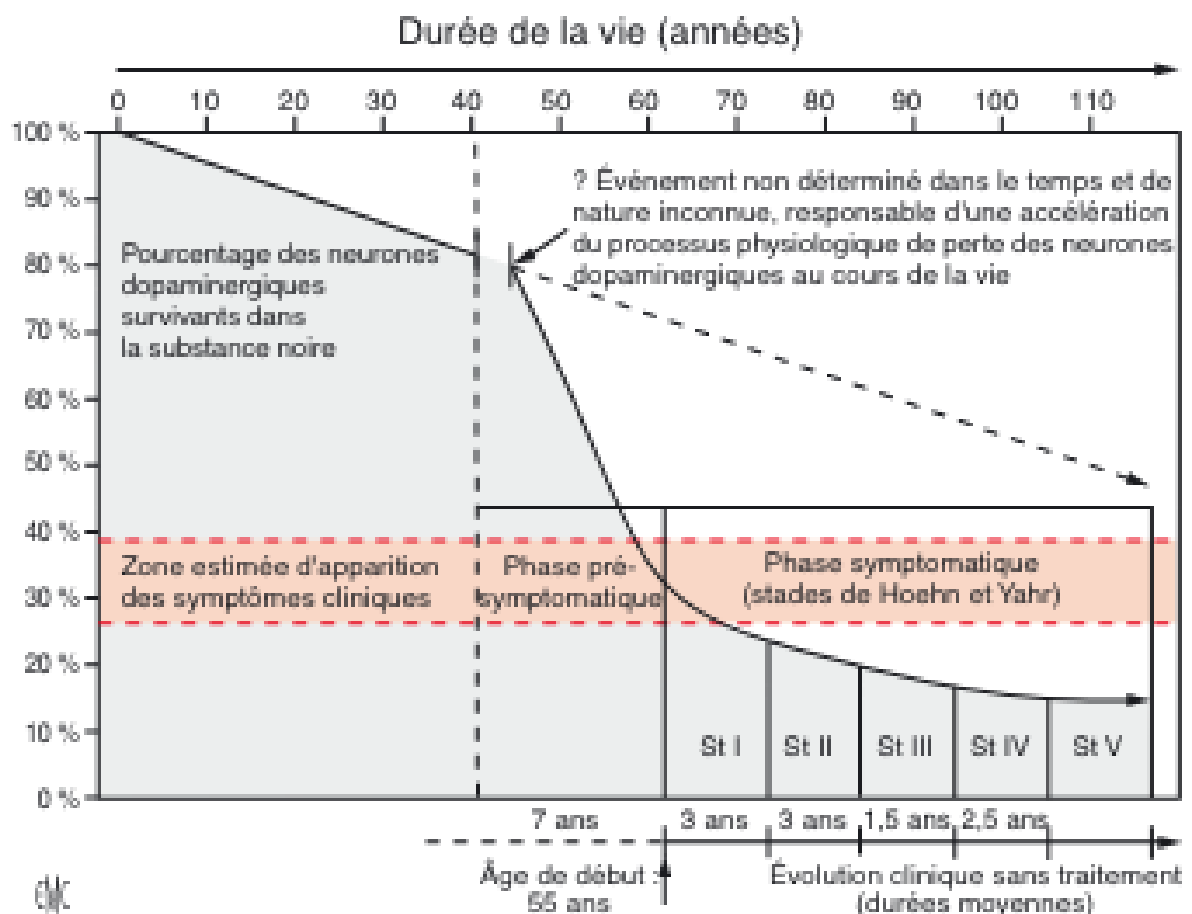


Figure 7 : histoire naturelle de la maladie de Parkinson idiopathique. (25)

3) Étiologie

L'apparition prédominante de la maladie chez les sujets âgés suggère une corrélation entre la MP et le vieillissement cellulaire. (26) Cependant, la cause exacte de la maladie n'a pas encore été identifiée de manière précise. Plusieurs hypothèses se côtoient, tentant d'expliquer l'origine et l'évolution de la maladie. Elles se basent sur des études génétiques, épidémiologiques, neuro-immunologiques et neuropathologies.

Les données actuelles suggèrent une causalité multifactorielle de la MP comprenant à la fois l'âge, une prédisposition génétique et une exposition à des neurotoxiques environnementaux. (24,27)

A. Hypothèse d'une origine génétique

Au cours de ces dernières années, plusieurs gènes impliqués dans la MP ont été découverts. En effet, une centaine de variations génétiques augmentant le risque de développer la MP ont déjà été identifiés. De plus, dans le cas des formes mono géniques, la dégradation d'une vingtaine de gènes a été relevé comme pouvant directement causer la maladie.

Cependant, les différents gènes impliqués n'ont pas tous un impact similaire sur le risque de développer la maladie. En effet, les produits de ces différents gènes interviennent dans de multiples voies biologiques différentes telles que le contrôle de la qualité des mitochondries, la gestion du stress oxydatif, le transport et le recyclage des protéines, etc. Ainsi, les formes cliniques associées se distinguent par l'âge d'apparition, la progression de la maladie, les symptômes présentés ou encore le mode de transmission génétique, pouvant être récessif ou dominant. (28)

Ainsi, un individu ayant un parent atteint aura plus de chance de développer la maladie à son tour. Cette contribution génétique serait surtout observée chez les individus développant la maladie à un jeune âge. (29) En revanche, il est estimé que seulement 15% des patients atteints par la maladie auraient des antécédents familiaux. De plus, une origine génétique attribuable à un seul gène causal n'est retrouvée que dans 5% des cas. La MP a donc plus fréquemment une forme sporadique. (28,30)

B. Hypothèse d'une origine environnementale.

En parallèle, plusieurs facteurs de risques environnementaux susceptibles de favoriser l'apparition de la maladie ont été décrits au fil du temps.

L'hypothèse environnementale a été évoquée suite à l'apparition d'un syndrome Parkinsonien chez des usagers de drogues suite à l'injection du 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), ayant une ressemblance structurale avec divers composés présents dans l'environnement industriel. Cet événement a permis de mettre en évidence la possibilité que l'exposition à certains produits de l'environnement puisse favoriser l'apparition de la maladie. Plusieurs scientifiques ont appuyé cette hypothèse en décrivant une corrélation entre l'apparition de la MP et l'exposition à de l'eau provenant de puits situés dans des zones rurales, à certains pesticides et herbicides, à des produits chimiques industriels, etc. (26).

Ainsi, le travail en scierie, dans un magasin de jardinage ou encore les travaux de ferme pourraient augmenter les chances de développer la MP. La reconnaissance du caractère professionnel de la MP a d'ailleurs été admise en France depuis 2012.

Plus récemment, des études ont démontré un risque accru de développer la MP suite à l'exposition à des résines de plastiques ou d'époxy, des colles, des peintures ou encore des produits pétroliers. Cette hypothèse, bien que suscitant un grand intérêt, demeure controversée de nos jours. Cela peut s'expliquer par les difficultés inhérentes à ce type d'étude environnementale, notamment les nombreux biais potentiels. De plus, certaines recherches suggèrent une prévalence similaire de la MP entre les différents niveaux socio-éducatifs qui, en principe, jouent un rôle sur les risques d'exposition. Enfin, aucune substance toxique n'a clairement été identifiée pour le moment (31).

Les résultats peu concluants des études environnementales ont incité à explorer d'autres pistes afin de comprendre le rôle potentiel de l'environnement dans la MP.

Ainsi, il est possible que l'alimentation joue un rôle en tant que véhicule des toxiques potentiels. Une alimentation caractérisée par une consommation plus fréquente d'épices, de radis, de jus de pomme, d'abats ou d'aliments crus a été relevée comme susceptible de jouer ce rôle. Des données récoltées auprès de jumeaux identiques ont permis de mettre en évidence que les individus arborant une consommation accrue de produits laitiers (hormis les fromages et les yaourts) augmentent leur chance de développer la maladie, peut-être à cause des neurotoxines qu'ils contiennent. Il en est de même pour les individus ayant subi des traumatismes crâniens.

La prise de bêtabloquants pourrait être associée à un risque 2,2 fois plus élevé de développer la MP. (23) (31)

En revanche, Bien que l'alimentation puisse être associée à une augmentation du risque de développer la maladie, elle pourrait tout aussi bien être impliquée dans les processus de défense. Il a été observé que les personnes atteintes de la MP consomment moins d'acide ascorbique, de niacine et de cofacteurs enzymatiques, impliqués dans les processus de défense. (31)

La consommation de tabac et de café semble protéger contre l'apparition de la maladie.

A cela, s'ajoutent certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anticalciques, les statines et les bêta-stimulants. (23)

4) Physiopathologie

La dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans la régulation de diverses fonctions, notamment les mouvements volontaires, la pensée, la motivation et les émotions.

En termes simplifiés, la physiopathologie de la MP peut être résumée par le lien entre la perte progressive des neurones dopaminergiques et l'apparition de symptômes cliniques (lorsque le nombre de neurones restants est d'environ 30%).

Cette dégénérescence affecte majoritairement la substance noire, une région du cerveau aussi connue sous le nom de région nigrostriatale, qui est responsable de la coordination et des mouvements. C'est pourquoi les symptômes moteurs sont souvent les premiers à apparaître dans la MP (Figure 8).

Cependant, cette perte neuronale s'observe également dans d'autres régions cérébrales qui hébergent des neurones dopaminergiques, comme le bulbe olfactif et les voies cortico-mésolimbiques (Figure 8), ainsi qu'au niveau de l'intestin (système nerveux entérique).

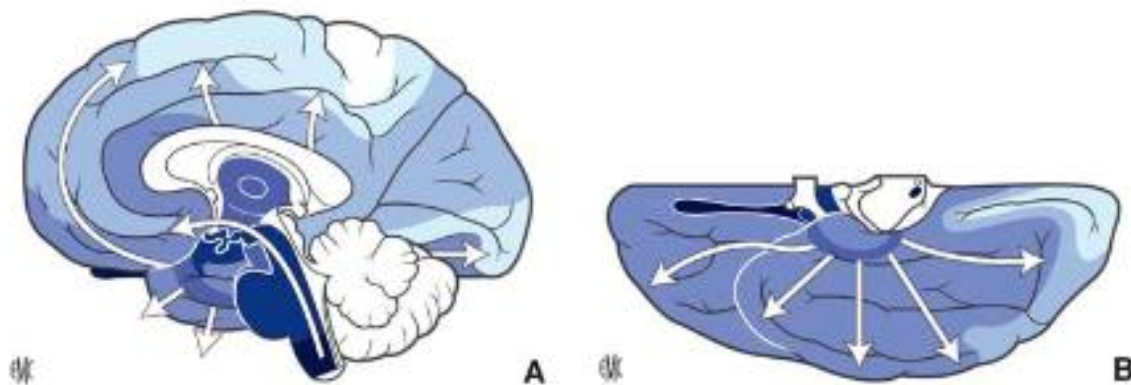


Figure 8 : représentation de la progression des lésions (synucléinopathie avec corps et neurites de Lewy) des régions bulbaire et olfactive jusqu'au néocortex. (25)

- a. Vue sagittale de l'encéphale.
- b. Vue inférieure d'un hémisphère cérébral.

Ces évènements sont consécutifs à diverses anomalies telles que :

- La présence de corps de Lewy : il s'agit d'une accumulation d'agrégats intra-neuronaux, majoritairement composés par la protéine α -synucléine présentant un défaut d'ubiquitination (voie de dégradation des protéines) et un dysfonctionnement de la protéolyse. Cette dernière présente de manière physiologique chez l'Homme adopte une structure anormale chez les patients atteints par la MP, favorisant son agrégation, phénomène néfaste au bon fonctionnement cellulaire. Des recherches sur des modèles animaux ont montré qu'une forme anormale d' α -synucléine contient l'information nécessaire pour déclencher la propagation de l'anomalie de proche en proche au sein d'un même neurone, puis d'un neurone à l'autre ; causant ainsi la progression de la maladie. La présence intracellulaire de corps de Lewy est à l'origine d'une dégradation progressive des neurones dopaminergiques, conduisant à une mort neuronale par apoptose. Les synucléinopathies, ou accumulation anormale de protéines α -synucléine, sont caractéristiques de la MP mais aspécifiques, c'est-à-dire qu'on peut les retrouver dans d'autres pathologies neurodégénératives telles que la démence à corps de Lewy ou encore l'atrophie multisystématisée.
- un dysfonctionnement mitochondrial.
- une inflammation du tissu cérébral, impliquant plusieurs types de cellules immunitaires : les cellules microgliales de l'immunité innée et les lymphocytes T de l'immunité adaptative,

- une synthèse accrue de radicaux libres,
- une augmentation de la teneur en fer.

De plus, à mesure que la maladie progresse, d'autres populations neuronales associées à d'autres neurotransmetteurs (sérotonine, acétylcholine ou noradrénaline) sont également affectées par cette dégénérescence neuronale. (28,32)

5) Diagnostic et signes cliniques

A. Diagnostic

Le diagnostic est généralement établi suite à l'émergence de symptômes moteurs, incitant à consulter un professionnel de santé. L'identification de la MP est complexe en raison de l'apparition insidieuse et de l'évolution discontinue des manifestations cliniques.

a) L'examen clinique :

le diagnostic de la MP s'appuie principalement sur des éléments cliniques.

Il repose sur la présence de symptômes moteurs, fréquemment observés d'un seul côté en début de maladie, mais qui deviennent bilatéraux à mesure que la maladie progresse.

Le diagnostic sera confirmé cliniquement au bout de plusieurs années devant une progression lente de la maladie et une amélioration de la symptomatologie après la mise en place d'un traitement dopaminergique (30).

b) Le diagnostic différentiel :

néanmoins, la présence de raideurs et de ralentissements ne constitue pas systématiquement une indication de la MP (Tableau 2). Les cliniciens doivent tenir compte de la spécificité limitée d'un diagnostic clinique à un stade précoce.

En effet, de nombreux troubles partagent des caractéristiques communes et sont regroupés sous le terme de syndrome parkinsonien ou parkinsonisme. Parmi ces troubles, on retrouve entre autres : le syndrome parkinsonien des neuroleptiques, l'état dépressif sévère, la paralysie supra nucléaire de Steele-Richardson, la maladie à corps de Lewy, les accidents vasculaires, les autres maladies neuro-évolutives, le syndrome Parkinsonien traumatique, ...

Il est impératif de procéder à un diagnostic différentiel puisque l'évolution et les modalités de prise en charge de ces maladies diffèrent.

Causes	Caractéristiques
Fréquemment observées en cas de syndrome parkinsonien à début tardif	
Syndrome parkinsonien iatrogène	Exposition aux neuroleptiques (ou autres médicaments) avant le début du syndrome parkinsonien. La dyskinésie est fréquente. Pas de tremblements, SPECT loflurane normal
Démence à corps de Lewy	Troubles cognitifs survenant quelques mois avant ou après l'apparition du syndrome parkinsonien, hallucinations, réactions indésirables graves aux neuroleptiques
Maladie d'Alzheimer	Le syndrome parkinsonien est peu fréquent dans la maladie d'Alzheimer et est observé à des stades modérés ou sévères. Atrophie de l'hippocampe sur IRM. SPECT loflurane normal
Paralysie supranucléaire progressive	Instabilité posturale et chutes répétées survenant au début de la maladie, rigidité axiale, limitation du regard vertical, dystonie du cou, anomalies de l'électrophysiologie oculaire. Pas de tremblements. IRM : atrophie du mésencéphale
Maladies cérébrovasculaires	Syndrome parkinsonien associé à plusieurs infarctus cérébraux en IRM et aggravation des signes de syndrome parkinsonien après les infarctus. Généralement avec un état multilacunaire, un syndrome pseudobulbaire, une labilité émotionnelle, des signes pyramidaux et/ou une démence vasculaire
Hydrocéphalie à pression normale	Troubles de la marche, incontinence urinaire, lenteur cognitive. Imagerie cérébrale : élargissement marqué des ventricules cérébraux non expliqué par une atrophie cérébrale
Rarement observées en cas de syndrome parkinsonien à début tardif	
Atrophie multi-systémique	Dysautonomie sévère (hypotension orthostatique, troubles urinaires, dysfonctionnement sexuel, symptômes gastro-intestinaux) au début de la maladie de Parkinson. Syndrome pyramidal ou cérébelleux
Dégénérescence corticobasale	Dystonie, myoclonie et troubles sensoriels, syndrome de la main étrangère
Maladie de Huntington	Chorée et cas familiaux
Maladie de Wilson	Maladie du foie, signes neurologiques complexes dont le syndrome parkinsonien, symptômes psychiatriques, cas familiaux, anneau de Kayser-Fleischer autour de l'iris
Causes diverses	Toxique, post-encéphalite, traumatismes crâniens répétés

Tableau 2 : principales causes de syndrome parkinsonien non lié à la maladie de Parkinson et leurs principales caractéristiques. (24)

c) Les examens complémentaires :

ils sont facultatifs et peu parlants dans le contexte de la MP. Leur objectif réside dans l'élimination de l'une des maladies mentionnées précédemment lorsque les examens cliniques ou l'histoire du patient présentent des caractéristiques atypiques et ne permettent pas d'établir le diagnostic de la MP.

- Les biopsies : elles ne sont pas utilisées en pratique clinique. Ce sont des procédures invasives et qui ne présentent pas, pour le moment, une sensibilité suffisante pour contribuer au diagnostic. En revanche, elles peuvent être employées dans le cadre de

protocoles de recherches étant donné les similitudes existantes entre l'alpha synucleine du nerf périphérique et celle des neurones du cerveau.

- La biologie : les taux de dopamine sanguins ou urinaires ne reflètent pas précisément les niveaux cérébraux de dopamine et n'ont aucune pertinence clinique dans le diagnostic de la MP.
- La recherche génétique : cette dernière n'est utilisée que dans le cas de formes jeunes de la maladie, lorsque la probabilité de détecter la mutation d'un gène est élevée.
- Imagerie, activité et métabolisme cérébraux : l'imagerie cérébrale peut s'avérer utile pour identifier des maladies cérébro-vasculaires car elle révèle des petites lésions réparties dans le tronc cérébral et les ganglions de la base ainsi qu'une dilatation autour des vaisseaux des ganglions de la base. L'activité électrique cérébrale (Électroencéphalogramme, EEG) : permet de révéler un ralentissement progressif dès lors qu'il existe une altération intellectuelle. Cependant, en l'absence de traits distinctifs particuliers, l'EEG reste peu spécifique de la MP puisqu'il est anormal dans d'autres situations tels que les traumatismes crâniens répétés, les encéphalites, la dégénérescence corticobasale et la maladie à corps de Lewy. Le DAT scan (tomographie par émission de photons simples) offre un aperçu du métabolisme cérébral de la dopamine (Figure 9). Il repose sur l'utilisation d'une molécule marquée par un radio-isotope qui, une fois administrée, se fixe aux transporteurs de la dopamine (DAT) au niveau des neurones dopaminergiques. Une diminution de la densité de DAT dans le striatum s'interprète par une diminution de fixation du traceur. Ainsi, la perte de neurones dopaminergiques peut être observée bien avant l'apparition des premiers symptômes de la MP. Toutefois, cette méthode ne permet pas de distinguer la MP de la paralysie supranucléaire ni de la maladie à corps de Lewy. (33)

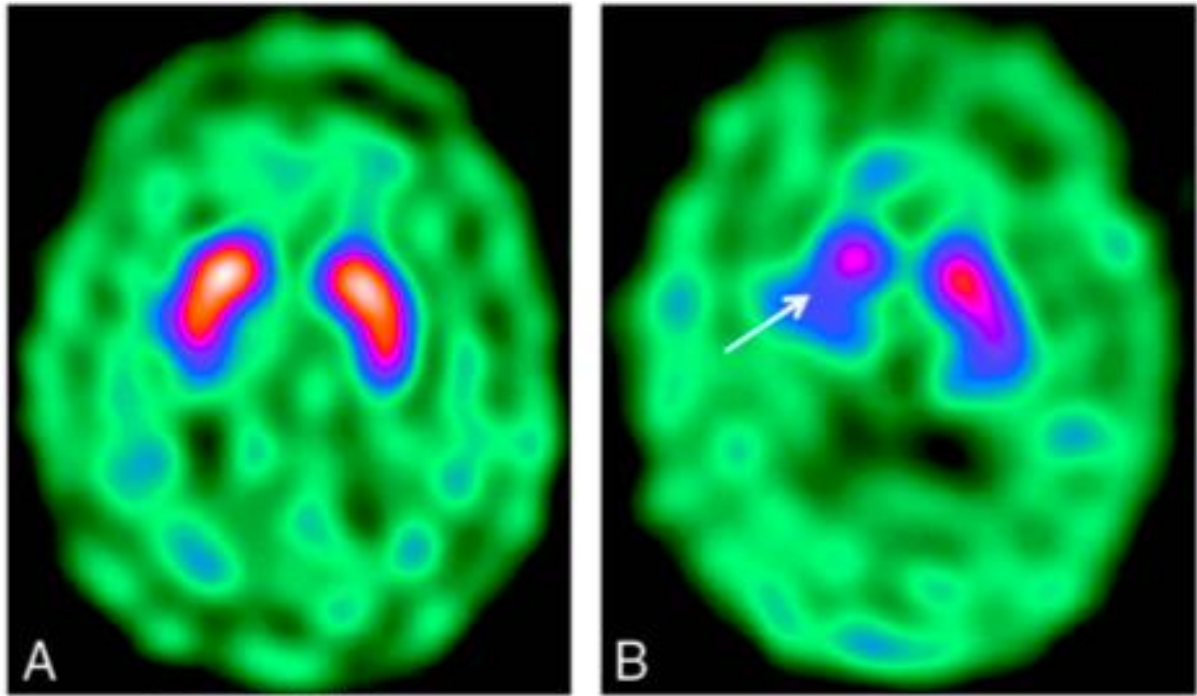


Figure 9 : scintigraphie cérébrale au DaTSCAN.

- a. Fixation dopaminergique nigro-striatale normale.
- b. Dénervation dopaminergique nigro-striatale avec hypofixation bilatérale prédominant à droite (flèche) du DaT dans la maladie de Parkinson. (34)

B. Signes cliniques de la maladie

- a) Signes non moteurs avant-coureurs.

Certains symptômes, très précoces, peuvent apparaître plusieurs années avant le début des troubles moteurs, et donc, plusieurs années avant la pose du diagnostic. Ils sont souvent discrets et peu évocateurs de la MP.

Les principaux signes sont :

- Une constipation chronique.
- Des douleurs musculaires « pseudo rhumatologiques ».
- Une perte d'odorat.
- Des troubles du sommeil paradoxal, se traduisant par des rêves ou cauchemars animés pouvant engendrer des actes auto- ou hétéro- agressifs.
- Des troubles de l'humeur : anxiété et dépression.
- Une perturbation de l'appétit.

→ Une perte de motivation qui s'accompagne souvent d'une bradyphrénie (diminution de l'attention et ralentissement de la pensée).
(35),(36,37).

b) Signes cliniques de la maladie installée.

➤ Troubles moteurs : la triade parkinsonienne.

La phase symptomatique se caractérise par la présence de trois principaux signes moteurs regroupés sous le terme de « triade parkinsonienne ».

→ La rigidité plastique ou hypertonie : elle se manifeste par une raideur, des douleurs et une diminution, voire une impossibilité d'effectuer un mouvement avec une articulation d'ordinaire mobile. La souplesse du sujet diminue progressivement. Ce phénomène est dû à une activité musculaire plus prononcée au niveau de la colonne vertébrale et de la base des membres. La rigidité peut être source de douleur et conduire à des déformations posturales, telles que la camptocormie, trouble postural où le tronc semble plié en deux (38). La sévérité de ce phénomène varie d'un individu à l'autre. Lors d'un examen médical, la résistance va céder par à-coups. C'est ce que l'on appelle le phénomène de roue dentée, caractéristique de la maladie.

→ L'akinésie, bradykinésie, hypokinésie : ce phénomène se traduit par une altération de la gestuelle automatique du sujet. Les mouvements spontanés seront alors moins fréquents (akinésie), plus lents (bradykinésie) et avec une amplitude réduite (hypokinésie). (39) Ces événements fluctuent dans le temps, amplifiés par l'émotion la fatigue ou encore par un obstacle visuel et se manifestent principalement lors de l'exécution de mouvements automatiques. Il en découle par exemple, des difficultés d'écriture avec une calligraphie de plus en plus petite (micrographie), des troubles de la marche pouvant aller jusqu'au freezing ou abasie trépidante (blocage bref et soudain de la marche malgré l'intention d'avancer), ou encore un faciès figé, c'est-à-dire une perte des mouvements automatiques de la face généralement observés lors de l'expression des émotions ou de l'expression orale. Ainsi, le malade aura de plus en plus de mal à réaliser des activités de la vie quotidienne telles que se raser, couper la viande, marcher, etc. (38),(37).

→ Le tremblement de repos : ce tremblement lent se manifeste lorsque le membre en question se trouve en position de relâchement musculaire complet. Il est toujours asymétrique, plus marqué du côté où la rigidité est moindre. Il est exacerbé en situation de stress émotionnel, ou d'effort intellectuel. Il est atténué lors d'un mouvement volontaire, en particulier au début de la maladie et pendant le sommeil. (38,39) Ce tremblement apparaît en premier chez plus de la moitié des patients et justifie la première consultation chez le neurologue. C'est sûrement le signe le plus connu de la triade.

Cependant, il faut noter qu'environ un tiers des parkinsoniens ne tremblent pas. Ainsi, en l'absence de tremblement de repos, la rigidité plastique peut présenter des aspects trompeurs, semblables à des problèmes rhumatologiques. De plus, le ralentissement des mouvements peut, en premier lieu, être confondu avec une dépression. (37)

➤ Les troubles non moteurs :

ils sont fréquents dans la MP, en particulier lorsque la pathologie atteint des stades avancés. Ils sont facultatifs et présentent un ordre d'apparition très fluctuant selon les individus (activité physique, prise de médicaments, etc.). En identifiant ces symptômes il devient possible de chercher des solutions adaptées et ainsi d'améliorer la qualité de vie du patient.

→ Les manifestations dysautonomiques :

les symptômes gastro-intestinaux :

➤ la gastro parésie : au cours de la progression de la maladie, la mobilité de l'œsophage diminue et la pression du bol alimentaire augmente, entraînant des douleurs au niveau du sternum. L'estomac quant à lui, devient paresseux ce qui peut générer une gêne épigastrique après le repas, une impression de satiété précoce, un reflux gastro-oesophagien ou encore des nausées, des vomissements et une peur de s'alimenter ;

➤ la constipation : c'est un phénomène qui se manifeste de façon très précoce. Il peut résulter de diverses causes telles que la réduction de l'activité physique, des apports alimentaires et hydriques, la gastro parésie, etc.

Environ $\frac{3}{4}$ des patients présentent un temps de transit deux fois plus important que la normale (40 heures au lieu de 20 heures) ;

La constipation peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients et provoquer de nombreuses complications lorsqu'elle n'est pas traitée (mégacôlon, pseudo obstructions, occlusions mécaniques, ...) ;

- les troubles de la déglutition : une altération de la déglutition se manifeste chez certains patients, entraînant des difficultés à avaler la nourriture, voire des fausses routes. Les fausses routes peuvent entraîner des complications graves, telles que l'obstruction des voies respiratoires supérieures ou une pneumopathie de déglutition. À un stade avancé de la maladie, elles constituent la principale cause de décès.

La salive peut, elle aussi, s'accumuler dans la bouche et entraîner un problème d'hyper salivation, causée non pas par une surproduction mais plutôt par une ingestion inadéquate (35).

L'hypotension artérielle orthostatique :

elle est assez fréquente dans le cadre de la MP et peut provoquer des épisodes de lipothymie c'est-à-dire un malaise progressif avec une sensation d'asthénie, des vertiges et des chutes accompagnées ou pas, d'une perte de connaissance.

Les troubles vésiculo-sphinctériens :

les désordres urinaires sont fréquents au cours de la MP en raison de l'âge moyen élevé des individus. Ces troubles peuvent affecter jusqu'à 70% des patients après 5 ans d'évolution de la maladie. Leur origine peut être neurologique ou non. Une échographie des voies urinaires incluant une évaluation du résidu post mictionnel peut aider à comprendre la nature des troubles et orienter leur prise en charge.

Les signes irritatifs sont fréquents chez les patients. En effet, environ 60% d'entre eux présentent des envies fréquentes d'uriner la nuit (nycturie), 30-50% ont des envies pressantes au cours de la journée (urgenterie) et 16-36% vont souvent uriner (pollakiurie). L'incontinence, quant à elle, concerne principalement les patients présentant d'importants troubles moteurs à un stade très évolué de la maladie.

Les troubles sexuels :

bien qu'ils contribuent de manière significative à la perte de la qualité de vie, ces troubles ne sont pas abordés systématiquement au cours d'une consultation. La fonction

sexuelle est altérée dans plus de la moitié des cas. Chez l'homme, cela se traduit généralement par une dysfonction érectile qui se détériore progressivement et qui peut aboutir à une impuissance, un trouble de l'éjaculation ou encore une diminution de la sensation orgasmique. Tandis que chez la femme, il y aura le plus souvent la présence d'un vaginisme, exacerbé par la perte de lubrification, ainsi qu'une dyspareunie et une anorgasmie à l'origine de comportements d'évitements fréquents. Ainsi, une diminution de la libido est fréquemment observée mais, dans certains cas, une hypersexualité peut être déclenchée par le traitement dopaminergique.

Les troubles respiratoires :

ils sont nombreux et d'intensité variable. Souvent minimisés ou mal compris, ces symptômes peuvent faire suspecter une maladie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente.

Les troubles de la thermorégulation :

les patients présentent souvent des sensations de froid ou de chaud ainsi que des troubles de la sudation (-hyper ou hypo hydrose). Ces anomalies ont le plus souvent une répartition asymétrique au niveau de la tête, du cou, du tronc et des mains mais peuvent parfois se localiser sur l'ensemble du corps et sont causées par des dysfonctionnements des systèmes dopaminergiques. (40)

→ Troubles du sommeil et de la vigilance :

les troubles du sommeil touchent tous les malades. Ils ont une origine multiple : douleurs musculo-squelettiques, syndrome des jambes sans repos, apnée du sommeil, épuisement des neurotransmetteurs stimulants au niveau du cerveau (la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline), anxiété, dépression, crampes nocturnes, hallucinations etc.

Ils se manifestent sous différentes formes, comme une insomnie ou encore une impression de sommeil non-récupérateur, avec pour répercussions une diminution de la vigilance, une fatigue constante, une baisse d'attention et un risque de provoquer plus d'accidents qu'en temps normal. Des symptômes physiques peuvent également se manifester comme des étourdissements, des bouffées de chaleur, des maux de tête, etc.

→ Troubles psychiques :

les symptômes anxio-dépressifs : il est probable que ces symptômes soient influencés par une multitude de facteurs, notamment les déséquilibres de neurotransmetteurs et les complications motrices et non motrices causées par la maladie.

Les troubles du contrôle des impulsions (TCI) et des addictions : ils peuvent avoir une origine multiple, les facteurs de risques principaux comprennent : l'atteinte des circuits dopaminergiques ainsi que le traitement dopaminergique utilisé pour la réguler, le sexe masculin, un âge jeune, la présence d'autres addictions telles que le tabac, l'alcool, et les drogues. Ces troubles se manifestent majoritairement par des achats compulsifs, des comportements de jeu pathologique, une hypersexualité et une boulimie.

La psychose : connue sous le nom de psychose parkinsonienne ou psychose dopaminergique, elle touche plus de la moitié des patients et présente une incidence croissante à mesure que la maladie progresse. Elle se définit par la présence d'hallucinations, majoritairement visuelles mais parfois auditives ou kinesthésiques, ainsi que par des délires (41).

Les troubles cognitifs : ces troubles intellectuels peuvent se manifester de manière précoce. Néanmoins, leur incidence sur la vie individuelle des individus reste minime. On parle d'atteinte cognitive légère, dominée par deux sections : les troubles du rappel mnésique et les troubles de la fonctions exécutives. Les malades présentent une baisse de l'attention, de la concentration, des difficultés à initier une nouvelle tâche ou faire plusieurs choses à la fois, et une notion du temps perturbée, etc. Ces troubles n'influencent pas de manière significative le comportement du patient et peuvent être détectés avec des tests psychométriques adaptés : Le test de Grober et de Buschke. Un trouble intellectuel qualifié de sévère ou « démence » peut apparaître tardivement mais concerne seulement une minorité de patients et peut être rattaché à leur âge élevé (25).

→ Les douleurs :

souvent liées à l'hypertonie musculaire localisée, ces douleurs peuvent se manifester sous la forme de paresthésies, de sensations d'oppression, de « tremblements internes », ou encore de douleurs musculaires pouvant être paroxystiques et localisées similaires à des crampes, ou diffuses et continues. Elles touchent le plus souvent les membres inférieurs, contribuant ainsi à

une présentation initiale de la maladie similaire à des symptômes rhumatismaux, rendant le diagnostic d'autant plus difficile (25).

6) Stratégies thérapeutiques.

A. Les traitements médicamenteux

L'objectif principal de la thérapie est de compenser le déficit en dopamine chez les patients. Les médicaments ne freinent pas la progression de la maladie mais visent à soulager les symptômes et ainsi améliorer la qualité de vie des patients.

Divers traitements interviennent via différents mécanismes : précurseur de la dopamine (L-dopa), inhibiteurs de la dégradation de la dopamine par la mono-amine-oxydase-B (MAO-B), réduction de la transformation de la L-dopa par l'enzyme COMT (COMT) et agonistes des récepteurs dopaminergiques (Figure 10).

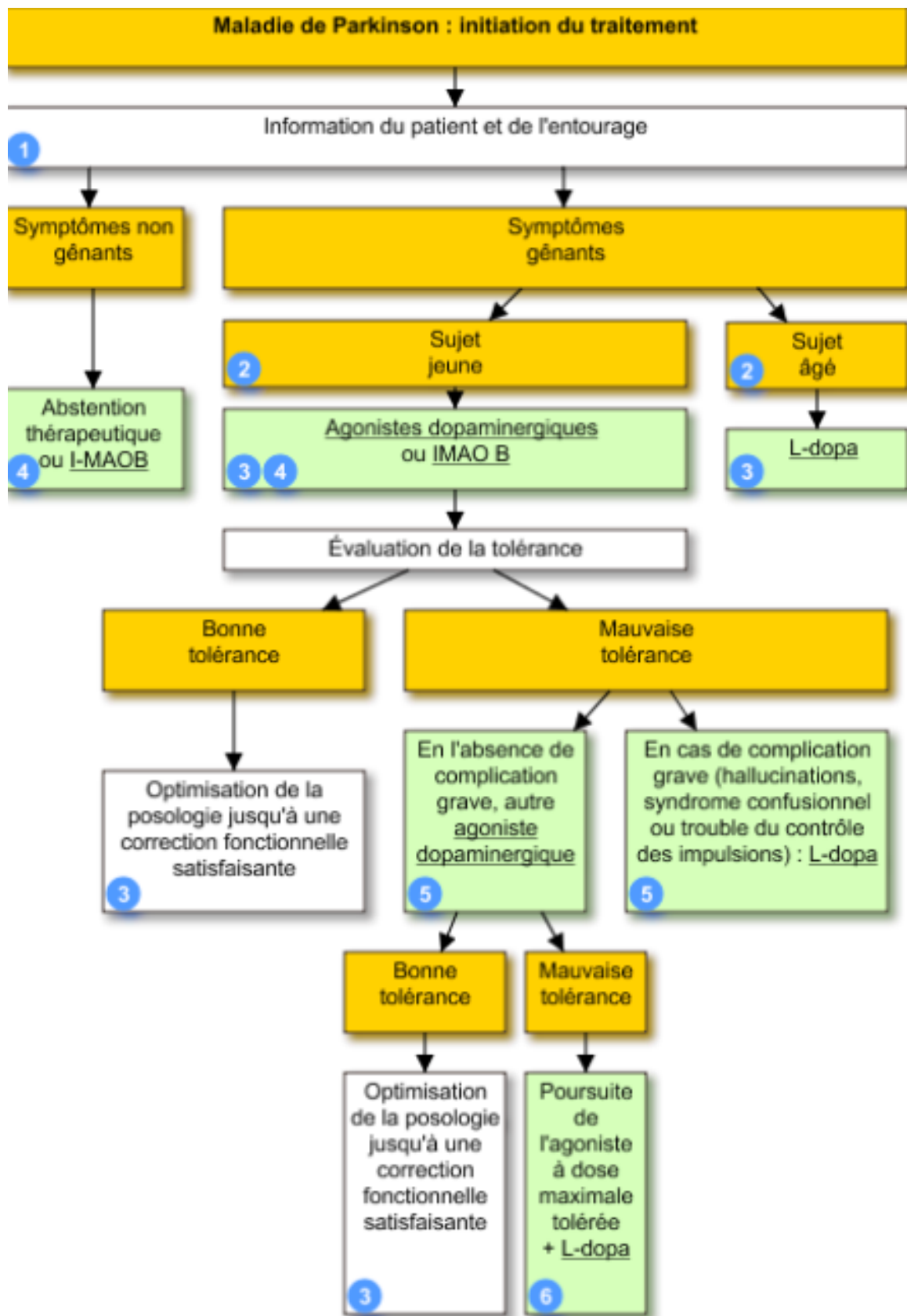


Figure 10 : maladie de Parkinson : initiation du traitement (42).

a) Substitution dopaminergique : la L-dopa ou Lévodopa.

L'administration directe de dopamine ne suffit pas à pallier ce déficit car elle est incapable de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) afin d'exercer son action.

Pour remédier à cela, il est nécessaire d'administrer la dopamine sous la forme d'une prodrogue, la L-dopa. Cette molécule est toujours associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase afin d'empêcher sa dégradation, et ainsi d'améliorer son efficacité et sa tolérance.

Ces médicaments sont commercialisés sous les noms de Modopar ® (L-dopa et bensérazide), de Sinemet ® (L-dopa et carbidopa) ou de Stalevo ® qui contient également de l'entacapone qui est un inhibiteur de COMT (L-dopa + carbidopa + entacapone).

La L-dopa est le traitement présentant le meilleur rapport efficacité / effets indésirables. Cependant, son utilisation est réservée en seconde intention chez les sujets jeunes en raison du risque accru de complications motrices (dyskinésies) précoces.

De plus, dès l'initiation du traitement certains effets indésirables peuvent apparaître tels que des nausées, une altération du goût, une hypotension orthostatique, des troubles du comportement à type de comportements répétitifs ou, plus rarement, des pulsions (achats compulsifs, dépendance aux jeux, hypersexualité).

Ces troubles sont en général réversibles lors de la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement.

b) Les inhibiteurs de la dégradation de la dopamine.

Ces molécules contribuent à diminuer la dégradation centrale et périphérique de la dopamine en bloquant les enzymes responsables de son catabolisme (MAO-B et COMT). Elles peuvent aussi être combinées à la L-dopa afin d'améliorer sa biodisponibilité dans l'organisme et de potentialiser ses effets thérapeutiques.

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) : bien que ces médicaments présentent un effet dopaminergique moindre par rapport à celui de la L-dopa, les IMAO-B sont souvent prescrits en première intention lorsque les patients présentent des symptômes peu gênants. En effet, l'efficacité de la L-dopa fluctue après quelques années d'utilisation tandis que l'effet des IMAO-B seraient neuro protecteurs et donc capables de ralentir l'évolution de la maladie. Il existe trois molécules disponibles sur

le marché : la rasagiline (Azilect®), la sélégiline (Deprenyl®) et le safinamide (Xadago®).

La rasagiline et la sélégiline peuvent être utilisées en monothérapie lorsque les symptômes sont peu gênants. Le safinamide ne peut pas être utilisé seul et doit forcément être associé à la L-Dopa ou un autre médicament antiparkinsonien.

Comme tous les médicaments dopaminergiques, les IMAO-B peuvent induire des troubles du comportement. Cependant, leur principal effet secondaire reste le risque de syndrome confusionnel.

- Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) : ces molécules possèdent une AMM pour les patients traités par L-dopa associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase (IDDC) et souffrant de fluctuations motrices en fin de dose.

Les molécules disponibles sont l'entacapone (Comtan®) et la tolcapone (Tasmar®). Elles permettent de prévenir la dégradation de la dopamine et, ainsi, d'augmenter les concentrations plasmatiques et l'effet de la lévodopa.

Elles peuvent entraîner des diarrhées et des dyskinésies. De plus, en raison de potentiels effets indésirables hépatiques graves, la tolcapone n'est prescrite qu'en dernier recours pour les patients n'ayant pas réagi aux autres inhibiteurs de la COMT. Un suivi régulier de la fonction hépatique est nécessaire avant et pendant le traitement.

c) Les agonistes dopaminergiques.

Ils agissent en activant les récepteurs à la dopamine. Bien que moins puissants que la L-dopa, l'avantage de ces molécules est de présenter une demie-vie supérieure permettant une seule prise quotidienne pour les formes à libération prolongée ainsi que moins de risques de complications graves. Ces médicaments sont indiqués en première intention chez le sujet jeune, en association ou non à la L-Dopa. Les effets indésirables se rapprochent de ceux présents lors de la prise de L-Dopa : nausées ou vomissements, hypotension, hallucinations, délires, somnolences, troubles du comportement, etc.

Les agonistes dopaminergiques comprennent :

- les agonistes dopaminergiques oraux, dérivés de l'ergot de seigle : bromocriptine (Parlodel®). Lors de l'instauration de ce traitement, il est nécessaire d'effectuer un bilan

pré-thérapeutique et un suivi régulier car il y a un risque d'ischémie distale, de fibrose retro péritonéale, de valvulopathie et rougeur des jambes,

- les agonistes dopaminergiques oraux non ergotés : piribédil (Trivastal®), pramipexole (Sifrol®), ropinirole (Requip®),
- les agonistes dopaminergiques non ergotés administrés par voie transdermique : rotigotine (Neupro®),
- les agonistes dopaminergiques non ergotés administrés par voie sous-cutanée : apomorphine (Apokinon®).

L'utilisation de cette molécule par voie sous cutanée permet une correction rapide des symptômes. Elle n'est proposée qu'en cas d'urgence dans le but de limiter les fluctuations motrices dites phases « OFF » liées à l'utilisation de la L-dopa. Il est nécessaire de changer de site d'injection lors de chaque administration en raison de la possibilité de formation de nodules sous cutanés. De plus, les personnes traitées à la fois par L-dopa et apomorphine doivent réaliser un suivi hématologiques régulier dû au risque d'anémie hémolytique que peut déclencher l'association de ces deux molécules dans de rares cas.

d) Les anticholinergiques.

Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou associés aux traitements dopaminergiques : bipéridène (Akineton®), trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®), tropatépine (Lepticur®). Introduits par Charcot en 1867, ils étaient les seuls médicaments disponibles pour réduire les symptômes induits par la MP. Aujourd'hui, les anticholinergiques sont peu utilisés du fait de leurs effets indésirables fréquents (confusions, rétention urinaire, troubles de la vue, sécheresse buccale, constipation, etc.).

e) L'amantadine.

L'amantadine (Mantadix®) a une place limitée dans la stratégie thérapeutique de la MP du fait de son fonctionnement encore mal connu et de son faible niveau de preuve d'efficacité (42), (43).

f) La DuoDOPA®.

Elle peut être utilisée lors d'un stade avancé de la maladie suite à l'échec de tous les autres médicaments. Il s'agit d'une L-Dopa gélifiée administrée en continue grâce à une gastrostomie au niveau de l'intestin (Figure 11). Ses effets indésirables sont similaires à ceux de la L-dopa avec, de surcroît, un risque chirurgical (déconnexion, extraction de la sonde, occlusion, infection locale, fuites...).

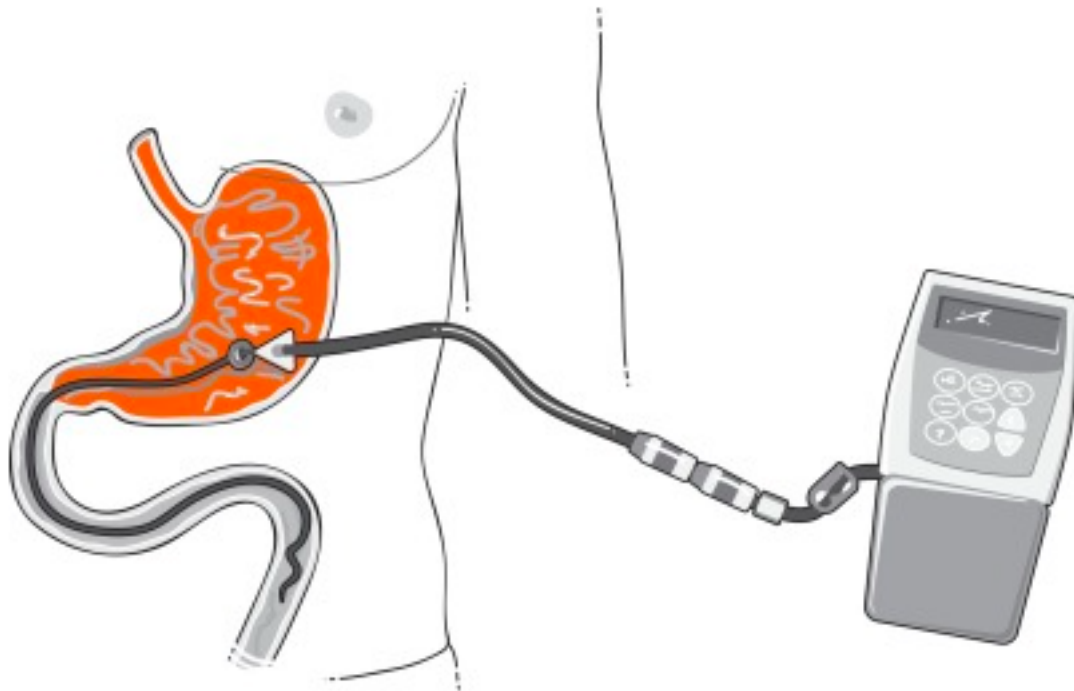


Figure 11 : mise en place de la sonde gastroduodénale percutanée par voie endoscopique (44).

B. Les traitements chirurgicaux

Ces approches s'appliquent à un nombre limité de patients, la majorité gardant un contrôle convenable des symptômes grâce aux traitements médicamenteux ou présentant des signes non dopaminergiques qui contre-indiquent ce type de traitement.

a) La technique lésionnelle classique par électrocoagulation :

c'est une approche peu coûteuse puisqu'elle consiste en un simple geste opératoire sans implantation de matériel. En revanche, elle est irréversible et unilatérale et présente la difficulté de définir l'étendue de la lésion.

b) La technique de neurostimulation à haute fréquence :

elle repose sur l'application d'une stimulation électrique continue au niveau des noyaux subthalamiques par le biais d'électrodes implantées.

Bien que plus onéreuse du fait de l'utilisation de matériel implantable, cette méthode présente les avantages d'être réversible, adaptable, bien tolérée et bilatérale grâce aux réglages des paramètres de stimulation.

c) Autre technique : la greffe de neurones dopaminergiques embryonnaires :

elle reste pour le moment expérimentale et présente des résultats symptomatiques moindres, malgré la viabilité et l'efficacité prouvées des cellules greffées.

C. La rééducation orthophonique

Elle a pour objectif de travailler sur la tonalité de la voix en renforçant les muscles du larynx et repose également sur une rééducation de la respiration chez les patients afin de mieux contrôler leur élocution. Diverses techniques peuvent être envisagées. L'approche principale est la méthode de Lee-Silverman qui met l'accent sur la phonation.

D. La rééducation de la déglutition

Elle s'appuie sur des recommandations diététiques telles que le fractionnement des repas, et l'adaptation de la texture des aliments, ainsi que sur l'apprentissage des postures afin de réduire le risque de fausses routes, notamment en adoptant une position assise et la tête légèrement inclinée vers l'avant au moment du repas (25).

E. Soutien psychologique

Il est utile dans la plupart des cas, en cas d'anxiété ou de syndrome dépressifs chez les patients.

F. La rééducation physique

En début de maladie, il est recommandé d'adopter une pratique régulière d'activité physique, notamment des exercices axés sur l'assouplissement, l'étirement, la respiration et l'équilibre. La kinésithérapie est également recommandée en prévention de l'aggravation des symptômes lors du début de maladie, ainsi que lors de stades plus avancés dans le but de favoriser la motricité volontaire (Figure 12) (42).

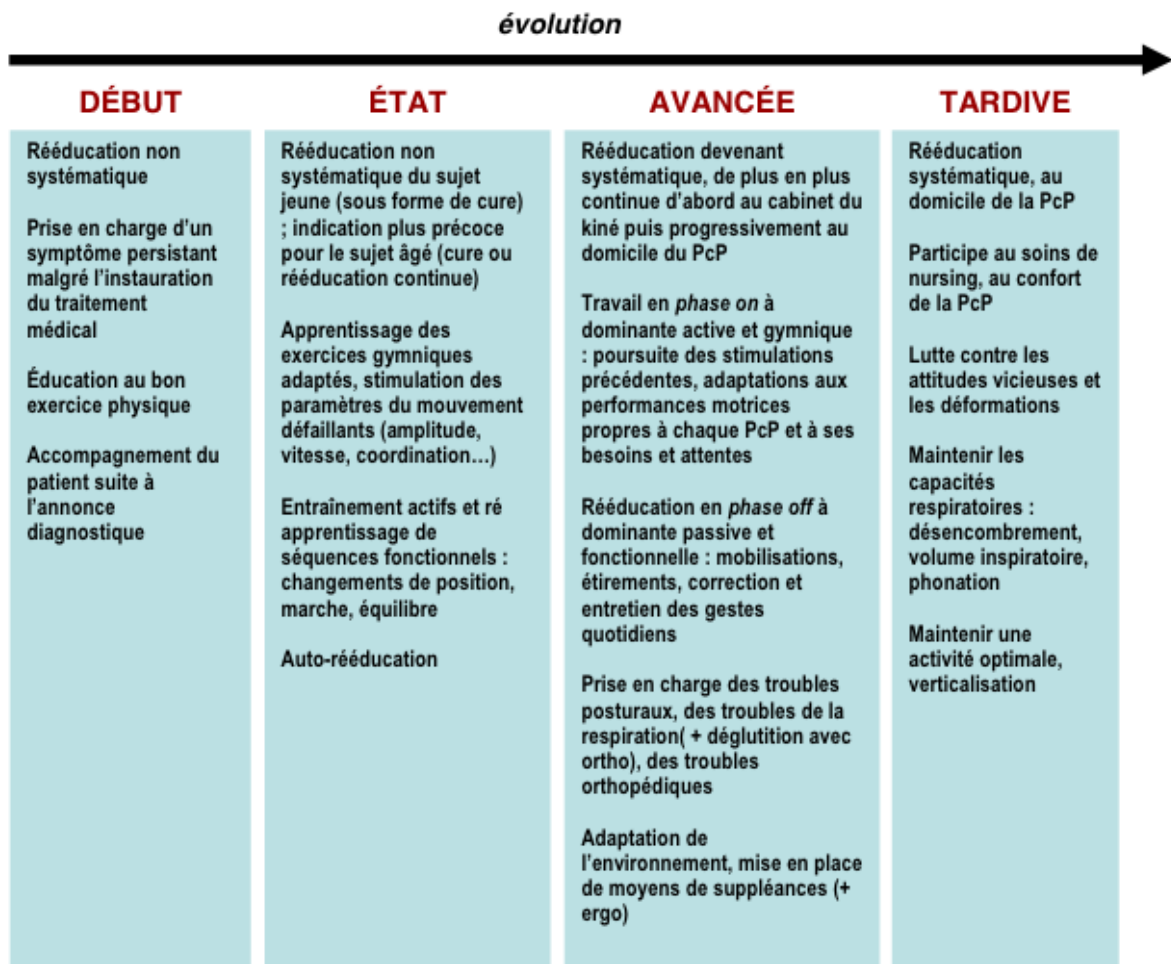


Figure 12 : place du kinésithérapeute dans le suivi de la MP (45).

7) Évolution de la maladie sous traitement

La MP est généralement divisée en 3 grandes phases successives :

A. La phase d'équilibre thérapeutique, aussi appelée « lune de miel »

Elle correspond à une période plus ou moins longue pendant laquelle l'efficacité du traitement est maximale, avec peu de prises de L-dopa nécessaires en raison de sa longue durée d'action. Les symptômes se stabilisent et les patients constatent une nette amélioration de leur état.

B. La phase de déclin moteur

Cette étape se traduit par une diminution de la réponse thérapeutique à la L-dopa, entraînant l'émergence progressive de complications motrices. Elle se manifeste après cinq ans de traitement chez la moitié des patients, et les mécanismes sous-jacents à cette détérioration sont encore controversés.

Ces troubles se traduisent par :

→ des fluctuations motrices (variations de la fonction motrice au cours de la journée). Elles se présentent sous deux formes :

- anticipées, comme pour l'akinésie de fin de dose ou phénomène de « wearing off » qui se caractérise par la réapparition des symptômes de la maladie vers la fin de l'effet de la L-dopa,
- imprévisibles, avec des variations brutales, aussi appelées phénomènes « on-off »,

→ des dyskinésies (mouvements anormaux involontaires) L-dopa induites. Elles peuvent être :

- monophasiques et apparaître en milieu de dose,
- diphasiques et se manifester à la fois au début et à la fin de la prise.

C. La phase avancée de la maladie.

Elle regroupe à la fois un déclin moteur, cognitif et psychologique.

Les signes axiaux sont prédominants. Ils incluent des troubles posturaux et de l'équilibre associés à des difficultés de marche souvent accompagnées de blocages moteurs (freezing), ce qui accroît le risque de chutes. Le freezing peut survenir lors de l'amorce de la marche, pendant la marche elle-même ou au moment des demi-tours. Il est accentué lors de la présence d'obstacles tels que le bord d'un tapis ou un changement d'éclairage.

Les troubles cognitifs sont divers, le plus courant étant une démence. Elle est le plus souvent modérée et peut se traduire par des troubles mnésiques ou un ralentissement intellectuel.

La dépression est courante, peu importe le stade de la maladie. Elle peut s'exprimer sous différentes formes telles qu'une irritabilité, une anxiété ou une tristesse persistante. D'autres troubles psychiques peuvent aussi apparaître, incluant des cauchemars, des hallucinations, une confusion mentale ou encore une psychose. Ils sont souvent liés aux traitements dopaminergiques, dont les effets secondaires sont d'autant plus prononcés chez les personnes âgées.

Ainsi, la symptomatologie de la MP se transforme au fil des années. À un stade avancé de la maladie, il devient nécessaire de choisir entre la gestion du handicap moteur et faire face aux effets secondaires liés à la thérapie, tels que les troubles psychiques. (25,46)

Ces descriptions nous conduisent à élargir notre réflexion et explorer en quoi les altérations du microbiote intestinal pourraient affecter le développement et la progression de la MP, et inversement.

Ce dernier axe nous permettra de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de cette interaction bi directionnelle complexe et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour la gestion de la MP.

III. Le microbiote intestinal et la maladie de Parkinson.

1) L'axe intestin-cerveau

A. Le système nerveux entérique (SNE) : notre deuxième cerveau

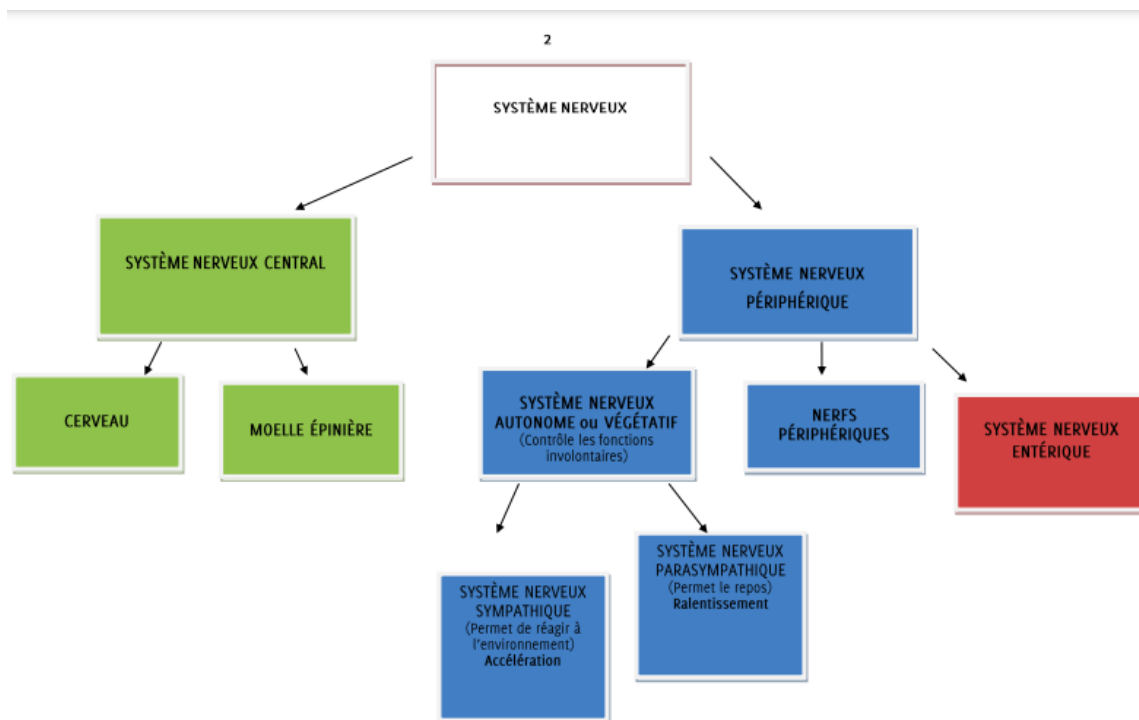


Figure 13 : organisation du système nerveux. (47)

Le SNE fait partie intégrante du système nerveux périphérique, il s'étend le long du tractus gastro intestinal et permet d'assurer son innervation intrinsèque (Figure 13). Il est constitué d'environ cent millions de cellules nerveuses, ou neurones, et se divise en deux réseaux complexes : le plexus myentérique également connu sous le nom de plexus d'Auerbach et le plexus sous muqueux, ou plexus de Meissner.

Ces deux plexus forment un réseau cellulaire complexe, capable d'intervenir dans diverses fonctions intestinales, notamment dans :

- la régulation de la motricité digestive, comprenant le péristaltisme intestinal, essentiel à la digestion des aliments,
- la modulation des sécrétions hydroélectriques et de la micro-circulation sanguine de la muqueuse digestive,
- le contrôle de la barrière épithéliale intestinale en régulant le passage de divers éléments comme les nutriments, les agents toxiques ou les pathogènes,
- un rôle crucial dans le processus de défense de l'organisme suggéré par la concentration élevée du SNE en cellules immunitaires (70 à 80%).

B. Intestin et cerveau : une influence mutuelle.

Bien qu'il puisse fonctionner en autonomie grâce à son innervation intrinsèque, le SNE ne se limite pas uniquement à son action locale mais entretient également une étroite relation avec le système nerveux central (SNC). En effet, l'axe intestin-cerveau se caractérise par une intime connexion : les cellules nerveuses présentes au niveau SNE et du SNC sont très similaires du fait de leur origine embryonnaire partagée. Une vingtaine de neurotransmetteurs communs ont été répertoriés tels que la sérotonine, l'acétylcholine ou encore la noradrénaline.

De plus, ces voies sont capables d'entretenir une communication continue et bidirectionnelle : les signaux viscéraux en provenance de l'intestin sont transmis au SNC. Une fois dans le cerveau, ces informations sont traitées de manière à générer une réponse adaptée, et inversement. Cet équilibre est maintenu grâce à la coopération entre diverses voies de communication. (48)

C. Les différentes voies de communication entre le cerveau et l'intestin

Le système nerveux autonome englobe à la fois le système nerveux sympathique (nerf splanchnique) et parasympathique (nerf vague). Dans des conditions physiologiques, ils agissent de manière antagoniste et synergique afin de maintenir une balance équilibrée. Cette communication s'opère via des voies efférentes, qui transportent les informations du SNC vers le tube digestif et afférentes qui véhiculent l'information du TD vers le SNC.

Nous allons détailler les principaux acteurs intervenant lors de cet échange.

a) Le nerf vague

Également appelé nerf pneumogastrique, il est le dixième nerf crânien et possède un territoire d'innervation très étendu, capable de recueillir des informations au niveau de nombreux organes. Il innerve tout le tractus digestif jusqu'au côlon transverse. Le nerf vague est majoritairement composé de fibres afférentes, ce qui lui permet de transmettre les informations de l'intestin vers le cerveau. Ses fibres terminales innervent la muqueuse intestinale avec des récepteurs polymodaux capables de détecter une immense variété de signaux de nature mécanique, hormonale ou encore chimique. Ainsi le nerf vague joue un rôle majeur dans le contrôle des fonctions parasympathiques qui régulent les activités involontaires du système digestif. (48)

b) Les organes circumventriculaires

Situés en périphérie de la barrière hématoencéphalique, ils sont sensibles aux substances circulant dans le système vasculaire, tels que les interleukines et les électrolytes. Une fois activés, ils vont transmettre des signaux à des neurones voisins notamment par la libération de prostaglandine et permettre une réaction adaptée afin d'assurer l'homéostasie. (47)

c) Les cellules entéro-endocrines (EEC)

Le système endocrinien permet d'assurer le contrôle constant des fonctions physiologiques en sécrétant des hormones agissant sur différentes cibles cellulaires. Il se répartit dans tout le corps humain mais est plus important quantitativement au niveau du tractus gastro-intestinal.

Les EEC sont des cellules épithéliales chimiosensorielles spécialisées. Retrouvées au niveau de la muqueuse intestinale (Figure 14), elles sont sensibles à de nombreux stimuli tels que les produits de dégradation alimentaires, les microorganismes ou encore les éléments toxiques. Elles produisent des hormones ou des molécules de signalisation capables de toucher des cellules voisines ou des cibles distantes via la circulation sanguine et les voies neuronales afin d'orchestrer des réponses appropriées. Récemment, il a été prouvé que les EEC participent à la communication bidirectionnelle de l'axe cerveau-intestin. En effet, une connexion structurelle et fonctionnelle entre les EEC et les neurones entériques a été démontrée. Elles sont capables de communiquer par le biais de processus s'apparentant à des axones et formant ainsi des circuits neuro épithéliaux permettant une communication bidirectionnelle. (49)

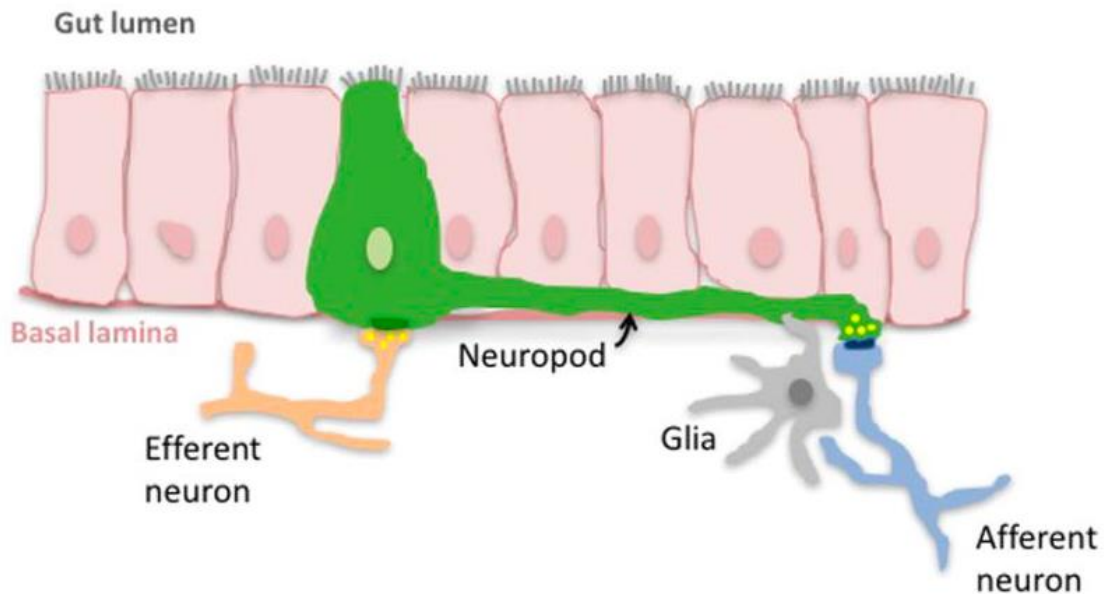


Figure 14 : innervations afférente et efférente des cellules entéro-endocrines et connexion avec la glie.
(50)

d) Le microbiote intestinal

Il exerce une fonction majeure dans la communication de l'axe intestin-cerveau. Ce rôle sera décrit dans la prochaine partie.

2) L'axe intestin-microbiote-cerveau

Bien que le concept de l'axe intestin-cerveau soit reconnu depuis plusieurs années maintenant, des données de plus en plus convaincantes mettent en évidence l'influence du microbiote, en particulier du microbiote intestinal, dans divers aspects physiologiques, y compris dans la communication intestin-cerveau, amenant ainsi à l'émergence d'un nouveau concept : l'axe intestin-microbiote-cerveau.

Le microbiote gastro-intestinal, le SNE et le SNC sont capables de communiquer par l'intermédiaire de nombreuses voies (Figure 15). Parmi elles, on retrouve :

- la voie endocrinienne, via le cortisol,
- le système immunitaire, grâce aux cytokines,
- les voies nerveuses, par l'action du nerf vague et du SNE,

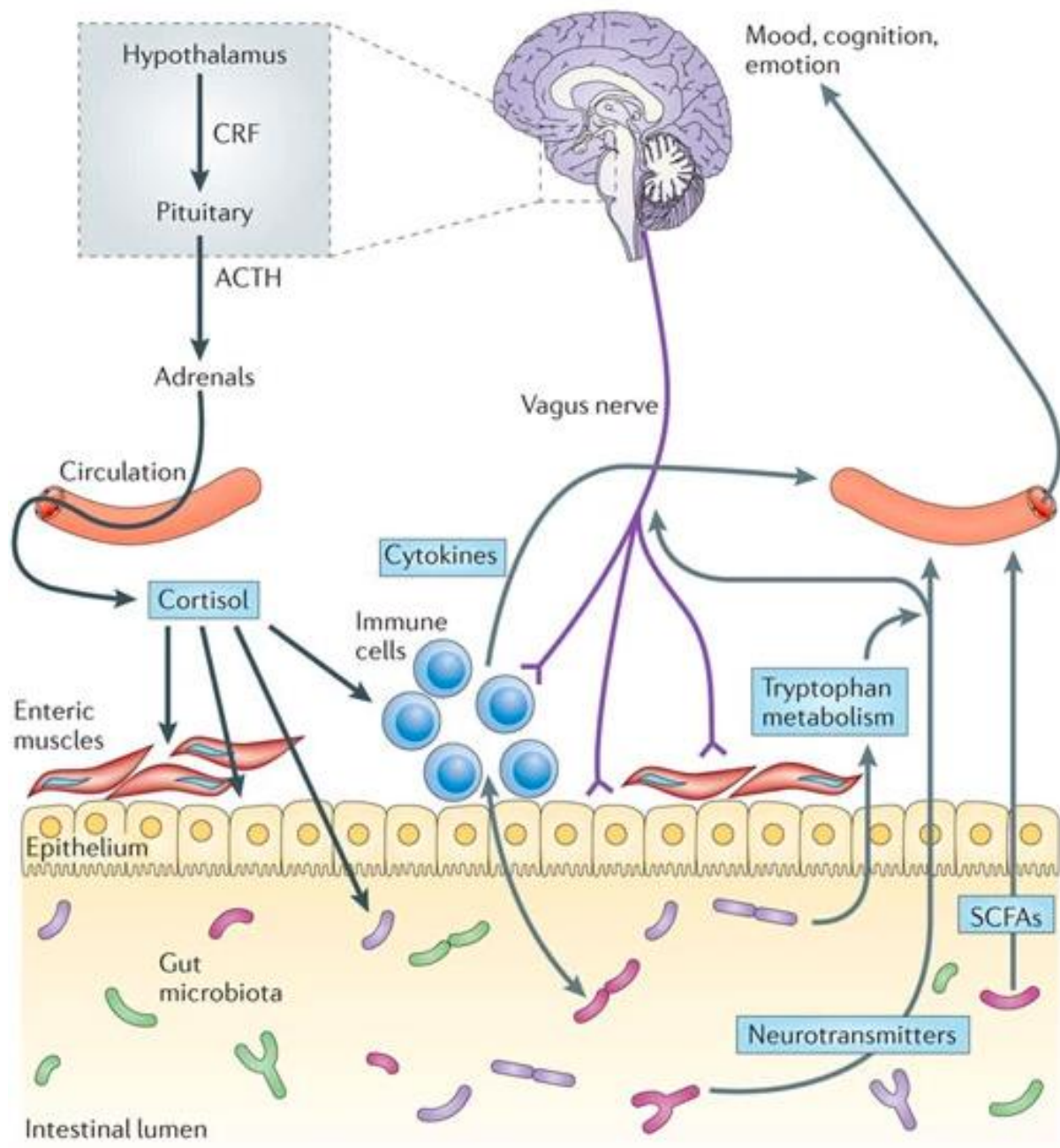


Figure 15 : voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau. (51)

Les bactéries intestinales ont la capacité de synthétiser de nombreux neurotransmetteurs et neuromodulateurs (figure 15) comme l'acide γ -aminobutyrique, la sérotonine, la dopamine, les acides gras à chaîne courte, etc. mais aussi des métabolites neurotoxiques tels que l'acide D-lactique et l'ammoniaque. (52)

Le cerveau peut, lui aussi, avoir un impact sur la flore intestinale en mobilisant les différentes voies de communication citées plus haut (figure 15). Il existerait donc bien une influence mutuelle entre ces deux entités, jouant un rôle déterminant dans la régulation de l'organisme. Par exemple, certaines conditions de stress ont été associées à des changements dans la composition du microbiote intestinal : une des expériences clés qui a nourri ce constat est l'étude de la séparation maternelle chez les singes rhésus âgés de 6 à 9 mois. Les experts de l'équipe de Bailey, M.T et Coe, C.L. ont dénombré les espèces bactériennes Gram-négatives aérobies et anaérobies-facultatives à partir de coprocultures prélevées avant et après la séparation maternelle. Il a été observé une diminution significative des bactéries fécales, en particulier des Lactobacilles, seulement trois jours après la séparation avec un retour à la normale au bout du septième jour (53). De plus, l'analyse de la diversité de l'ARNr 16S dans les selles de souris adultes ayant subi une séparation maternelle trois heures par jour pendant 12 jours dès leur deuxième jour postnatal par les experts de l'équipe de O'Mahony, S. M. et *al.* a révélé des fluctuations dans la présence de certaines espèces bactériennes par rapport à des souris témoins. Ces résultats renforcent l'idée qu'un facteur de stress précoce dans la vie peut affecter la composition du microbiote intestinal sur le court et le long terme (54). Un stress chronique à l'âge adulte peut également avoir une influence sur la composition du microbiote intestinal. L'équipe de Bailey, M.T. et *al.* a placé des souris dans des dispositifs de contention conçus afin de limiter leurs mouvements pendant une période prolongée (plusieurs heures par jour) pendant plusieurs semaines. Cette méthode a pour but de reproduire certaines situations de stress psychosocial pouvant être observées chez les humains. Des modifications ont pu être observées dans la composition du microbiote des souris stressées par rapport aux témoins, notamment avec une diminution de Bacteroides et une augmentation de Clostridium. De plus, une augmentation des niveaux circulants de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6) et la chimiokine CCL2, a pu être observée suggérant une activation inflammatoire. Ainsi, cette expérience démontre qu'un stress chronique peut altérer la composition du microbiote intestinal et activer une réponse inflammatoire systémique. Enfin, en plus d'altérer la composition du microbiote intestinal, le stress chronique peut aussi perturber la barrière intestinale en la rendant plus perméable et ainsi modifier les niveaux circulants d'espèces bactériennes (55).

Cela s'explique par le fait que certaines conditions de stress vont déclencher une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La stimulation de cet axe aboutit à une sécrétion accrue de cortisol dont un des sites d'action est l'intestin (Figure 15).

Le cortisol affecte la sécrétion de cellules immunitaires intestinales, y compris les cytokines ce qui va influencer l'état inflammatoire de l'intestin. Il est aussi capable de moduler la perméabilité intestinale et la composition du microbiote (Figure 15). Ainsi, le stress peut avoir un effet sur la composition du microbiote intestinal. À l'inverse, le microbiote intestinal peut modifier le taux de cytokines circulantes et impacter la fonction cérébrale (Figure 15). De plus, les acides gras à chaîne courte (AGCC) provenant du métabolisme des fibres alimentaires, sont des molécules intervenant dans la maturation de la microglie (macrophages du SNC dont on parlera plus tard). (51)

La découverte de ces différents moyens de communication impliquant un réseau complexe, conduit à penser que les dysbioses peuvent contribuer à la physiopathologie de maladies neurologiques, comme dans le cas de la MP.

3) Atteintes du microbiote dans la maladie de Parkinson

A. Hypothèse d'une origine intestinale dans la MP

Comme évoqué précédemment, presque tous les patients atteints par la MP souffrent de troubles gastro-intestinaux, en particulier de constipation, 5 à 10 ans avant l'apparition des premiers signes de la triade symptomatique.

Suite à ces observations, Braak a réalisé une analyse post-mortem des cerveaux de patients atteints par la MP. Cette étude a permis de mettre en évidence la présence de corps de Lewy au niveau du SNE ayant une composition similaire à ceux retrouvés dans le SNC avec des agrégats d'alpha synucléine (cf partie physiopathologie). Braak fut ainsi le premier à émettre l'hypothèse selon laquelle la MP débiterait au niveau du tube digestif avant de progresser vers le SNC par l'intermédiaire du nerf vague, en touchant d'abord le tronc cérébral et s'étendant par la suite vers d'autres régions du cerveau. Il a ensuite suggéré une progression topographique de l'alpha synucléine dans l'organisme des patients touchés par la MP en développant une classification en 6 stades distincts (Figure 16). La classification de Braak permet ainsi d'associer la symptomatologie à l'évolution de la MP.

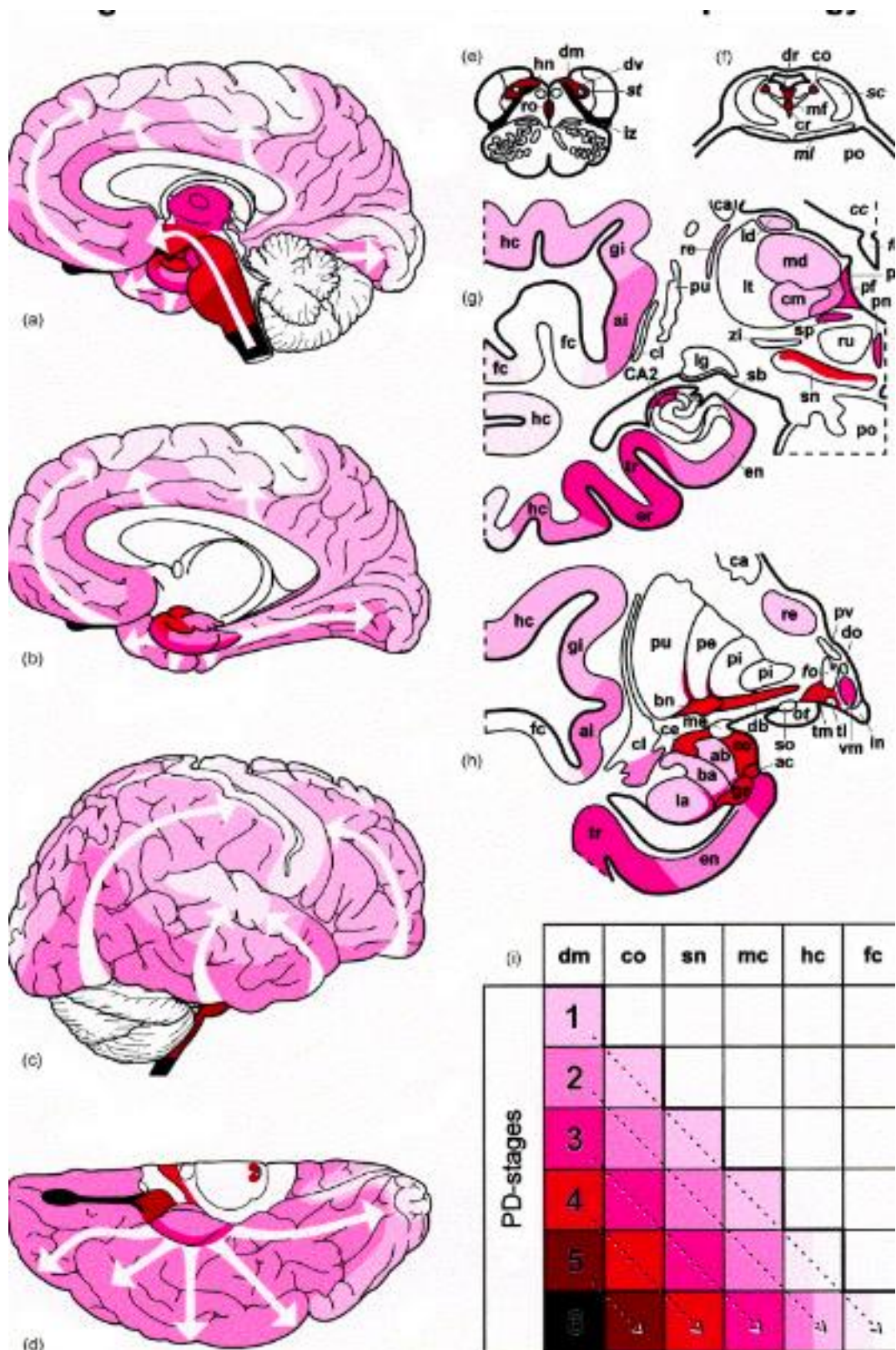


Figure 16 : progression de la maladie de Parkinson selon la classification de Braak. (56)

Cette découverte datant de 2003 fut un tournant décisif dans la compréhension de la MP et a ouvert la voie à de nouvelles recherches visant à élucider les mécanismes sous-jacents à cette propagation de la maladie.

Suite à l'expérience de H.Braak, une étude a été menée sur des modèles murins afin de comprendre la progression de la MP et d'explorer le rôle du nerf vague. Les chercheurs de l'équipe de Kim et al. ont administré des précurseurs d'alpha synucléine (mPFFs) dans les couches musculaires du pylore et du duodénum, zones fortement innervées par le nerf vague, chez trois groupes de souris différentes (Figure 17) : un groupe de souris en bonne santé, un groupe de souris ayant subi une vagotomie (section du nerf vague) et enfin un groupe composé de souris génétiquement modifiées avec inactivation du gène codant pour l'alpha-synucléine (*Snca* ^{-/-}). Ils ont observé les résultats à 1,3,7 et 10 mois après l'injection.

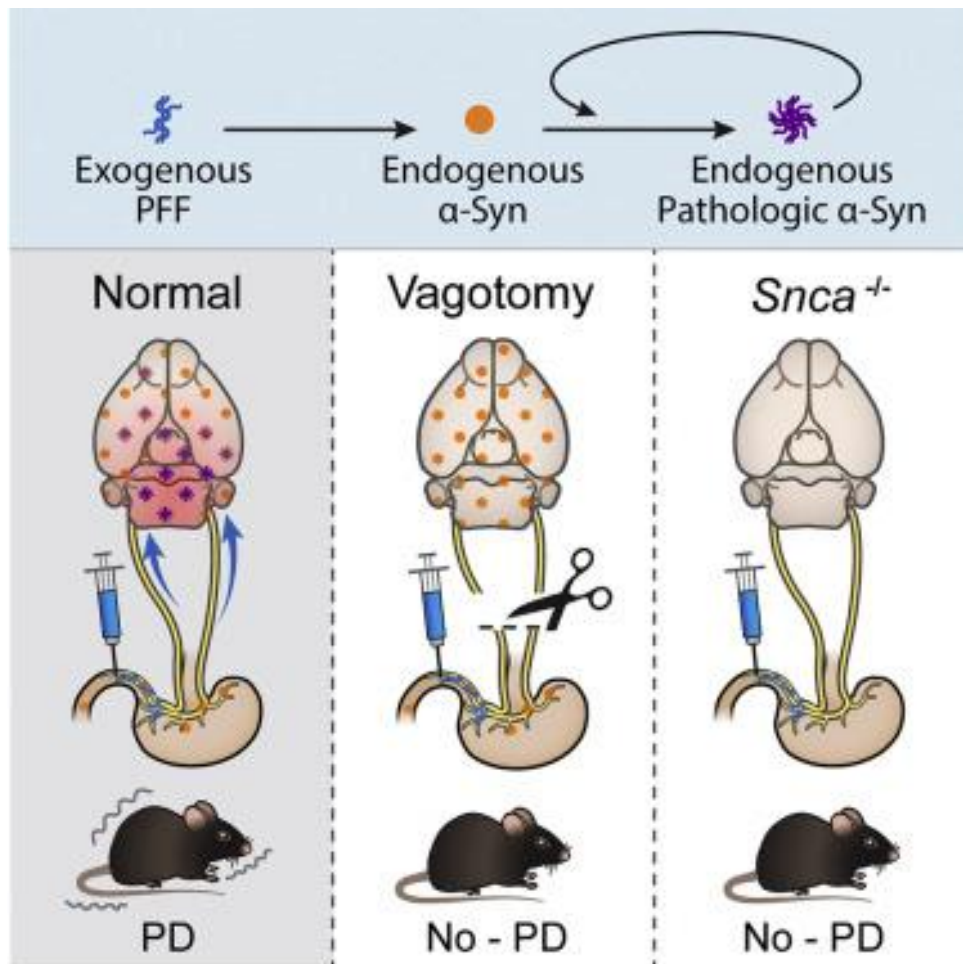


Figure 17 : évolution de la MP chez les souris après injection de fibrilles préformées d'alpha-synucléine. (57)

PD: parkinson disease.

No-PD: no Parkinson disease.

Dans le premier modèle à gauche de la figure 17, les chercheurs injectent des précurseurs de l'alpha-synucléine dans les couches musculaires du pylore et du duodénum de souris en bonne santé. Un mois après l'injection, les souris présentent des inclusions de type LB (corps de Lewy) au niveau du site d'injection mais aussi dans les zones cérébrales étroitement connectées avec le nerf vague. Au fil des mois, ces agrégats anormaux de protéines se propagent dans les différentes zones du cerveau. Au bout de sept mois, des déficits moteurs, cognitifs et psychiatriques tels que de la dépression et de l'anxiété ont pu être observés chez ces souris. Ces déficits comportementaux sont similaires à ceux rencontrés lors de tests murins chez des souris touchées par la MP.

Sur le modèle central de la figure 17, les chercheurs ont réalisé la même expérience mais sur des souris ayant subi une vagotomie (section du nerf vague). Aucune formation de type LB n'a été observée dans le cerveau de ces souris après l'injection. Ce qui permet de confirmer l'importance du nerf vague dans la propagation de la maladie.

Enfin, sur le dernier modèle, les chercheurs ont réitéré l'expérience mais sur des souris modifiées génétiquement avec inactivation du gène codant pour l'alpha-synucléine (souris snca^{-/-}). Aucune pathologie de type LB n'a pu être observée. Ceci confirme que la présence d'alpha synucléine endogène est nécessaire pour l'agrégation et la propagation de l'alpha synucléine pathologique.

Cette expérience permet ainsi de renforcer la théorie de H.Braak sur la propagation topographique de la MP dans le corps, mettant en lumière l'importance du nerf vague dans ce processus. (57)

L'hypothèse d'une origine intestinale de la MP a ainsi suscité un intérêt croissant. Cette nouvelle piste, conjuguée à l'émergence des connaissances sur l'axe intestin-microbiote-cerveau a ouvert la voie à une exploration approfondie des interactions entre le microbiote intestinal et le développement de la MP.

B. Ecosystème intestinal : la relation entre l'hôte et le microbiote

Afin de documenter et d'illustrer notre analyse à propos de la relation entre l'hôte et le microbiote, nous nous référerons au travail de Sampson et *al.*, décrit ci-après. Cette étude est l'une des plus pertinentes concernant l'influence du microbiote intestinal sur les synucléinopathies, et principalement au niveau de la MP. Les chercheurs de l'équipe de Sampson et *al.* ont comparé plusieurs groupes de souris aux caractéristiques distinctes et ont réalisé plusieurs expériences, décrites en partie ci-dessous.

Ces expériences ont été réalisées sur un total de 59 souris se distinguant par leur statut microbiologique et génétique. En effet, les souris GF (*germ free*) sont élevées dans des conditions stériles, c'est-à-dire dépourvues de toute flore microbienne tandis que les souris SPF (*specific pathogen free*) sont élevées dans des conditions contrôlées pour être exemptes de certains pathogènes spécifiques, tels que les virus, bactéries ou parasites qui pourraient entraîner des infections et fausser les résultats de l'expérience mais en conditions non contrôlées d'un point de vue microbiologique ce qui leur permet d'avoir une flore intestinale diversifiée, contrairement aux souris GF.

Concernant leur statut génétique, le groupe de souris ASO (*alpha-synuclein overexpressing*) comprend des souris transgéniques surexprimant le gène codant pour l'alpha synucléine, protéine impliquée dans les synucléinopathies telles que la MP tandis que le groupe WT (*wild type*) est composée de souris avec un génotype normal, utilisées comme contrôle dans l'étude.

Les quatre groupes sont ainsi constitués par des souris :

- GF-ASO, souris stériles qui surexpriment le gène codant pour l'alpha-synucléine.
- GF-WT, souris stériles avec un génotype « normal ».
- SPF-ASO, c'est-à-dire de souris non stériles qui surexpriment le gène codant pour l'alpha-synucléine.
- SPF-WT, des souris non stériles ayant un génotype « normal ».

a) Évaluation des capacités motrices.

Les fonctions motrices de ces groupes de souris ont été évaluées par l'intermédiaire de quatre tests différents :

→ Évaluation des capacités motrices grossières des souris :

- la traversée d'une poutre (graphique A, figure 18) : cette expérience vise à comparer l'équilibre et la coordination entre les différents modèles murins. Les souris sont placées sur une poutre horizontale étroite et instable. Leur capacité à se déplacer pour atteindre une plateforme est enregistrée,
- descente d'une barre (graphique B, figure 18): ce test consiste à mesurer la force musculaire et l'habileté des souris. Ces dernières sont placées en haut d'un poteau vertical et doivent descendre jusqu'au sol en maintenant leur équilibre.

→ Évaluation des capacités motrices fines :

- temps de retrait d'un adhésif collé au niveau de leur museau (graphique C, figure 18) : ce test permet d'évaluer les capacités motrices fines des membres antérieurs des souris ainsi que leur fonction sensori-motrice. Un petit morceau de scotch est posé sur leur museau, le temps que mettent les souris à le retirer avec leurs pattes avant est enregistré,
- réflexe de saisie au niveau de leurs pattes arrières (graphique D, figure 18) : cette expérience vise à observer la fonction motrice des membres postérieurs de souris. Les souris sont suspendues par la queue, une souris saine aura tendance à écarter naturellement ses pattes arrière tandis que si elle est malade elle gardera ses pattes arrière serrées. Les résultats de ce test sont mesurés à l'aide d'un score allant de 0 (fonction motrice normale) à 3 (paralysie totale des membres).

Ces tests visent à comparer les performances des quatre groupes de souris SPF-ASO, SPF-WT, GF-ASO et GF-WT cités ci-dessus, afin d'évaluer divers aspects de leurs capacités motrices comme leur équilibre, leur coordination, leur force ou leur fonction motrice fine.

La figure 18 permet d'illustrer les résultats de ces différentes expériences.

Sur le graphique A, les souris ASO (SPF-ASO et GF-ASO) mettent plus de temps à traverser la poutre que les souris WT (SPF-WT et GF-WT). Ce temps est significativement plus élevé chez les souris SPF-ASO par rapport aux souris SPF-WT alors que chez les souris GF-ASO, il est seulement légèrement supérieur à celui des souris GF-WT. Ces mêmes tendances peuvent être observées au niveau des autres tests : graphique B (descente d'une barre), C (retrait d'un adhésif collé sur le museau) et D (réflexe des pattes arrière). Ainsi, ces tests sont plus longs et laborieux pour les souris ASO ce qui permet de confirmer le rôle de l'alpha synucléine dans le développement des troubles moteurs de la MP. Cependant, les souris ASO-GF, dépourvues de microbiote intestinal, ont présenté de meilleurs résultats que les souris ASO-SPF ayant une flore intestinale variée, ce qui suggère un lien entre le microbiote intestinal et la sévérité des déficits moteurs présents dans la MP.

Afin d'approfondir cette analyse, l'équipe de Sampson et *al.* a évalué les fonctions gastro-intestinales chez ces quatre groupes de souris afin d'apporter un éclairage supplémentaire sur les corrélations entre le microbiote intestinal et les manifestations de la MP.

b) Évaluation des troubles gastro-intestinaux

Les fonctions intestinales de ces quatre groupes de souris ont aussi été évaluées par l'intermédiaire de deux tests : la mesure du temps de production de matière fécale dans un

nouvel environnement en quinze minutes (graphique E) et la quantification du nombre d'excréments produits en quinze minutes (graphique F).

Chez les souris ASO-SPF on peut observer une diminution de production de matière fécale par rapport aux autres groupes (graphiques E et F) ce qui peut évoquer des troubles du transit comme de la constipation, souvent présente chez les patients atteints par la MP. Les souris ASO-GF quant à elles, ne présentent pas de signe de constipation malgré une surexpression du gène codant pour l'alpha-synucléine (Figure 18).

Ainsi, des troubles gastro-intestinaux sont uniquement observés chez les souris du groupe SPF-ASO (graphiques E et F). Ces souris sont également celles qui présentent des capacités motrices diminuées (graphiques A, B, C, D) pouvant évoquer des symptômes caractéristiques de la MP, ce qui souligne l'importance de la présence simultanée de l'alpha-synucléine et du microbiote intestinal dans la pathogenèse de cette maladie.

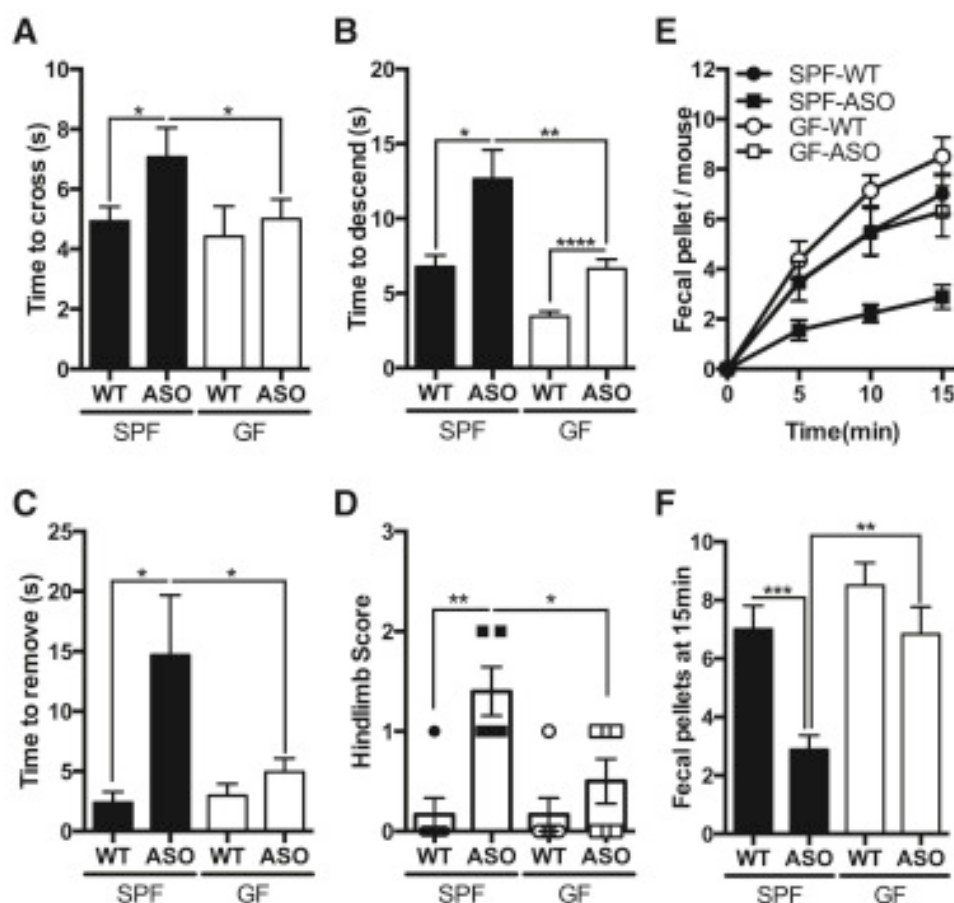


Figure 18 : résultats expérimentaux concernant le rôle du microbiote intestinal dans la régulation des troubles moteurs et gastro-intestinaux chez des modèles murins (58).

Légende :

- (A) Temps de traversée d'une poutre.*
- (B) Temps pour descendre une barre.*
- (C) Temps mis pour enlever un adhésif collé sur le museau.*
- (D) Score du réflexe de saisie au niveau de leurs pattes arrière.*
- (E) Mesure du temps de production de matière fécale dans un nouvel environnement en quinze minutes.*
- (F) Quantification du nombre d'excréments produits en quinze minutes.*

Afin d'évaluer l'impact des altérations du microbiote intestinal sur le développement de la maladie, des souris dépourvues de microbiote (GF) de type ASO et WT ont été transplantées par gavage oral, via une sonde, avec des échantillons fécaux humains provenant de patients atteints par la MP et de patients sains servant de témoins.

Les souris WT et ASO ont été regroupées par paires (figure 19), chaque paire étant composée d'un échantillon ayant reçu le microbiote fécal d'un patient parkinsonien (PD) et d'un échantillon ayant reçu le microbiote d'un sujet en bonne santé (HC), (A à F de la figure 19). Les chercheurs ont ensuite reproduit les quatre tests évoqués précédemment pour chaque paire : le temps de traversée d'une poutre (graphique gauche des paires A à F de la figure 19), puis le temps de descente d'une barre, suivi du temps de retrait d'un adhésif collé sur le museau et enfin le réflexe de saisie au niveau de leurs pattes arrière (graphique droit des groupes A à F de la figure 19).

Les résultats compilés de ces tests (G, figure 19) montrent que les souris colonisées par le microbiote de patients atteints par la MP (PD) ont développé des déficits moteurs plus importants que celles colonisées avec le microbiote de donneurs sains (HC).

Ces résultats mettent en lumière l'importance du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la MP. De plus, les groupes ASO-PD présentent des résultats significativement moins bons que les autres groupes de souris, ce qui souligne une fois de plus l'importance de la présence simultanée de l'alpha-synucléine et du microbiote intestinal dans la pathogenèse de cette maladie.

Cependant, lorsque l'on regarde plus en détails les résultats on peut observer que dans la deuxième paire (B) de la figure 19, le microbiote intestinal des patients parkinsoniens n'a pas induit de diminution des capacités motrices dans les tests de traversée de la poutre et de descente de la barre. Ce résultat souligne une hétérogénéité de la population qu'il est important de prendre en compte lors des différentes études cohortes. (58)

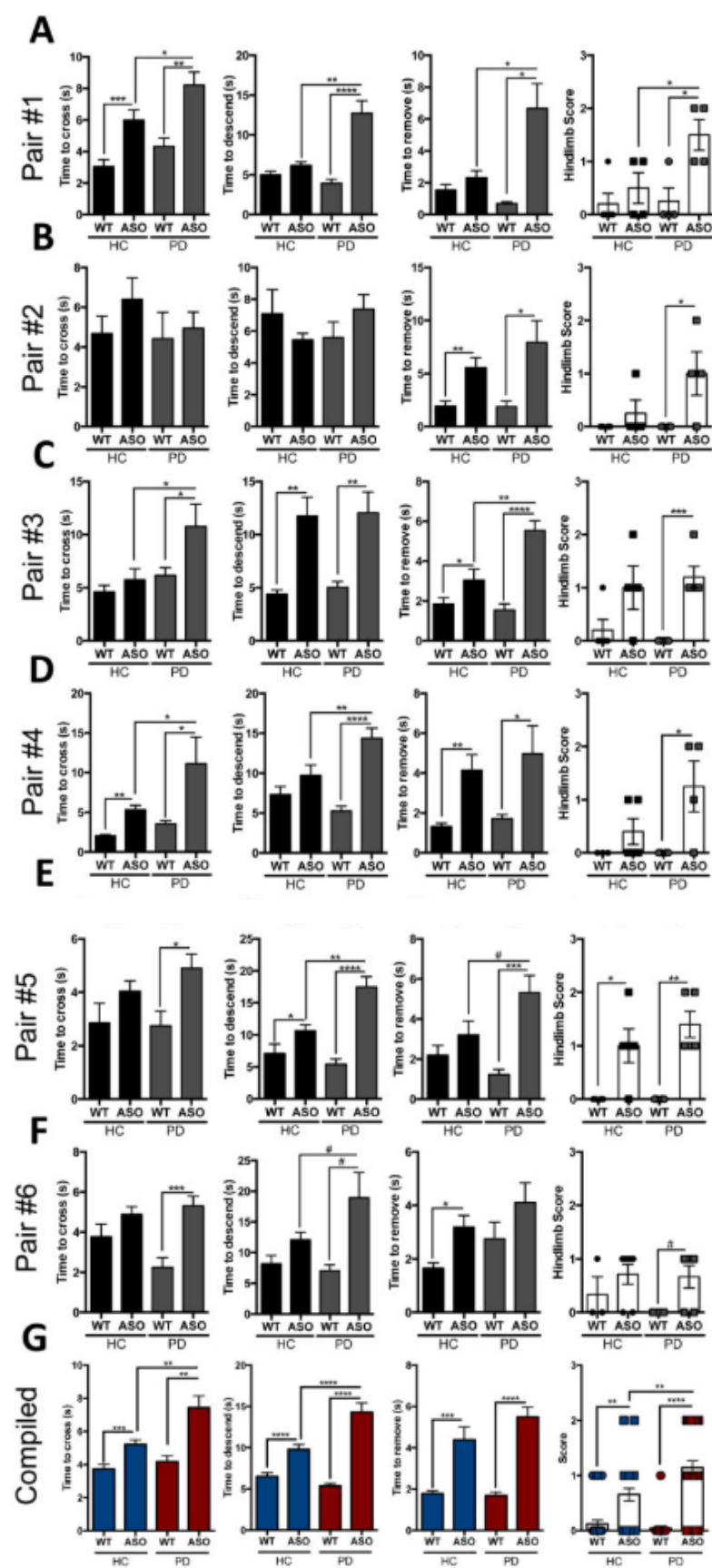


Figure 19 : Le microbiote des patients atteints par la MP induit une augmentation des déficits moteurs médiés par l'alpha-synucléine. (58)

c) Le rôle du microbiote dans l'activation du système immunitaire

Suite à ces études, Sampson s'est penché sur l'implication probable du microbiote intestinal dans l'activation de la microglie. La microglie est un ensemble de cellules immunitaires, ou cellules microgliales, présentes au niveau du cerveau et jouant un rôle majeur dans la défense immunitaire du SNC. Une des caractéristiques des cellules microgliales est la capacité qu'elles ont à modifier leur morphologie afin de s'adapter à leur environnement :

- en conditions physiologiques, on les retrouve sous forme quiescente c'est-à-dire des corps cellulaires fins et des nombreuses ramifications,
- en conditions pathologiques, les cellules microgliales s'activent et présentent un corps cellulaire plus dense et peu de ramifications.

Les chercheurs se sont alors demandé si cette activation des microglies pourrait être en lien avec la neuro-inflammation observée chez les patients atteints par la maladie.

Lors de cette expérience, les mêmes modèles murins précédemment décrits ont été utilisés dans le but d'observer les différents niveaux d'activation de la microglie chez les souris à l'aide d'un microscope confocal à fluorescence après avoir réalisé un marquage par immunofluorescence. Les résultats de cette expérience ont tout d'abord permis de constater que les microglies étaient région-dépendantes c'est-à-dire que, pour des conditions similaires, elles offraient une réponse différente selon la zone du cerveau observée.

De plus, il a été observé chez les différents modèles murins :

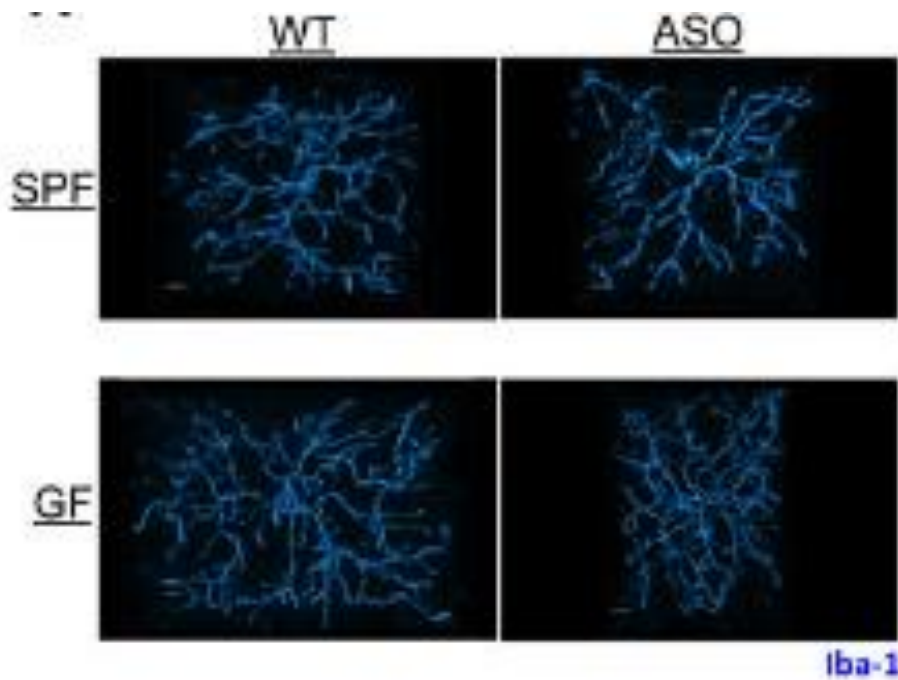


Figure 20 : représentation 3D des microglies résidant dans le cerveau des souris SPF-WT, SPF-ASO, GF-WT, GF-ASO (59).

- Pour les souris du groupe WT : les souris WT-SPF ont une microglie moins ramifiée que les souris WT-GF (Figure 20).
- Concernant les groupes ASO : les souris ASO-SPF présentent un diamètre de corps cellulaire plus dense ainsi qu'un nombre de ramifications moins élevé comparé au groupe GF (Figure 20).

En conclusion, les résultats de l'expérience confirment l'hypothèse selon laquelle le microbiote intestinal favoriserait une activation microgliale et pourrait être en lien avec la neuro-inflammation observée chez les patients parkinsoniens (59).

d) Observation d'une dysbiose chez les patients parkinsoniens

De nombreuses études ont permis de mettre en exergue l'existence d'une dysbiose chez presque tous les patients atteints par la maladie de parkinson. Parmi elles, une étude cas-témoins réalisée par des chercheurs finlandais a permis de mettre en évidence des différences notables entre le microbiote fécal d'individus sains et celui de patients parkinsoniens. La sélection de ces sujets a été réalisée selon des critères stricts afin d'assurer la comparabilité entre le groupe témoin et le groupe malade et de minimiser les variables pouvant impacter le résultat final. Parmi ces critères on retrouve, par exemple, l'absence de symptômes moteurs ou pré-moteurs potentiels

chez les sujets sains, l'absence de prise de certains médicaments pouvant modifier la composition du microbiote fécal ou encore l'âge (+/- 5 ans) et le sexe des patients car ces paramètres influencent la composition du microbiote. 72 patients atteints par la MP et 72 sujets sains ont été inclus dans l'analyse finale. Les résultats de l'étude ont révélé de nombreuses divergences entre la composition du microbiote fécal des sujets sains et des parkinsoniens ce qui suggère une nouvelle fois une association entre la composition du microbiote intestinal et la symptomatologie de la MP.

En effet, chez les patients parkinsoniens, il a été observé un nombre réduit de certaines bactéries bénéfiques telles que la famille *Prevotellaceae* qui sont des bactéries impliquées dans la synthèse de la mucine et des AGCC. Cette diminution entraîne donc une altération de la barrière épithéliale intestinale et rend les patients plus vulnérables face aux antigènes bactériens et aux endotoxines. À contrario, ces patients présentaient un nombre plus élevé de certaines bactéries potentiellement pathogènes telles que celles appartenant à la famille *Enterobacteriaceae*, positivement corrélée aux troubles de la marche et à l'instabilité.

Les résultats de cette étude soulignent que la MP est associée à des altérations spécifiques dans la composition du microbiote intestinal avec une augmentation de bactéries potentiellement pathogènes et une diminution de bactéries bénéfiques. (60)

Helicobacter Pylori est une bactérie présente à la surface luminale de l'épithélium gastrique chez plus de la moitié de la population. Dans la plupart des cas, cette bactérie est inoffensive pour les individus. Néanmoins, elle est aussi capable d'induire une inflammation de la muqueuse associée à des troubles gastriques importants chez certaines personnes. Dès 1960, une prévalence accrue d'ulcères gastriques et d'infections à *Helicobacter Pylori* a été repérée chez les patients atteints de la MP. Suite à cela, plusieurs études cas-témoins ont montré que l'anticorps anti-*Helicobacter Pylori* était plus présent chez les patients parkinsoniens de plus de 80 ans.

Différentes hypothèses ont été proposées, suggérant que la bactérie pourrait être à l'origine du développement de la MP ou y contribuer. De plus, il a été observé que l'infection à *Helicobacter Pylori* diminuerait l'absorption de certains médicaments, dont la L-Dopa. Ainsi la prescription d'antibiotiques visant à éliminer la bactérie permettrait d'améliorer la pharmacocinétique de la L-dopa et diminuerait les fluctuations motrices dues au traitement. Néanmoins, des études plus approfondies sont nécessaires pour confirmer le rôle potentiel d'*Helicobacter Pylori* dans la

pathogénèse de la MP. La position de cette bactérie en tant que facteur de risque ou comme complication de la maladie reste encore à être prouvée. (61)

Les recherches sur les dysbioses se sont également intéressées aux cyanobactéries. Présentes en faibles quantités au niveau de l'intestin, ces bactéries sont capables de produire de la β -N-méthyl-amino-L-alanine (BMAA). La BMAA est un acide aminé non-protéinogène capable d'activer le récepteur métabotrope du glutamate 5, ce qui va générer une diminution du glutathion, antioxydant puissant. Ces bactéries sont retrouvées en quantité plus élevée dans le cerveau des patients atteints par la MP, la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique. Elles vont diminuer la capacité du cerveau à neutraliser les espèces réactives à l'oxygène (ROS) et à l'azote (RNS) pouvant ainsi perturber les voies cellulaires et contribuer à la progression des maladies neurodégénératives. La BMAA joue également un rôle dans le repliement et l'agrégation des protéines et a été identifiée comme une neurotoxine. (62)

Dans l'optique d'approfondir la compréhension de la dysbiose et de son impact sur les symptômes de la maladie de Parkinson, Sampson et *al.* ont eu l'idée d'explorer la réversibilité des symptômes de la maladie en ciblant spécifiquement ce déséquilibre de la flore intestinale chez les patients parkinsoniens (58). Pour se faire, des souris SPF ont été soumises à un traitement composé de plusieurs antibiotiques comprenant :

- l'ampicilline qui est un antibiotique à spectre large appartenant à la famille des bêta-lactamines, du groupe A des pénicillines. Il agit sur les bactéries Gram-positives et certaines bactéries Gram-négatives (63),
- la vancomycine qui est un antibiotique appartenant au groupe des glycopeptides. Il est capable d'inhiber la synthèse de la paroi des bactéries Gram-positives (64),
- la néomycine, antibiotique de la famille des aminosides efficace surtout contre les bactéries Gram-négatives (65),
- le métronidazole, antibiotique de la famille des nitro-5-imidazolés ciblant les bactéries anaérobies (66).

Ce traitement a été administré pendant plusieurs semaines dans le but de cibler un large spectre de bactéries et ainsi diminuer au maximum la diversité bactérienne dans le microbiote de ces animaux. Ces souris ont été désignées sous le nom de « Abx ». À l'inverse, les souris GF ont été colonisées avec un microbiote complexe provenant de souris SPF-WT, formant le groupe « Ex-GF » (Figure 21 A). Les scientifiques ont aussi gardé des souris SPF et GF servant de témoins. Ces quatre nouveaux groupes de souris (SPF, GF, Abx et Ex-GF) ont ensuite passé les

tests d'évaluation des capacités motrices (Figure 21 B, C, D, E) et intestinales (Figure 21 F, G) mentionnés plus tôt. Une étude de la microglie de ces nouveaux groupes murins a également été réalisée (Figure 21 H, I).

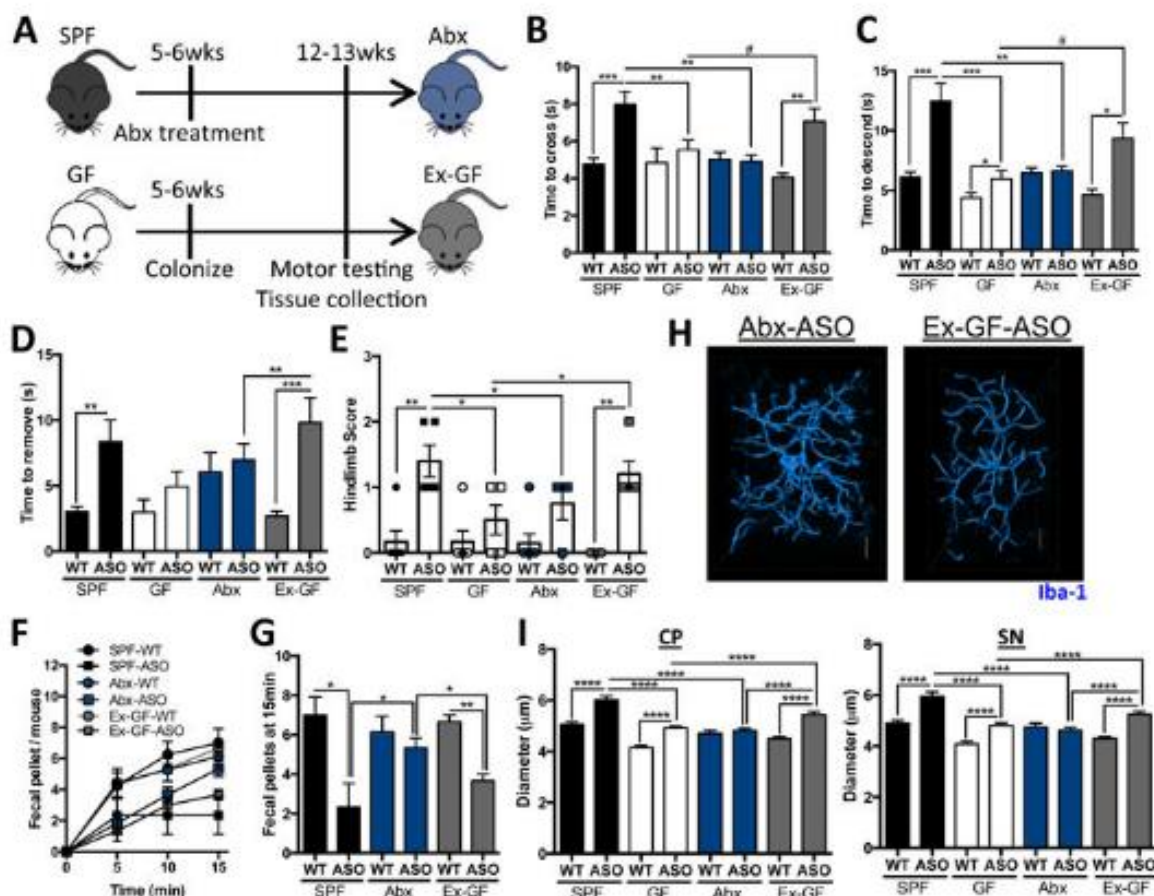


Figure 21 : Les signaux microbiens après la naissance favorisent les dysfonctionnements moteurs et gastro-intestinaux (58).

Légende :

- (A) Schéma temporel des tests sur les animaux.
- (B) Temps de traversée d'une poutre.
- (C) Temps pour descendre une barre.
- (D) Temps mis pour enlever un adhésif collé sur le museau.
- (E) Score du réflexe de saisie au niveau de leurs pattes arrières.
- (F) Mesure du temps de production de matière fécale dans un nouvel environnement en quinze minutes.
- (G) Quantification du nombre d'excréments produits en quinze minutes.
- (H) Représentation 3D des microglies résidant dans le cerveau des souris Abx-ASO et Ex-GF-ASO.
- (I) Diamètre des microglies résidant dans le striatum (CP) ou dans la substance noire (SN).

Les résultats de l'expérience ont montré que les souris ASO-SPF ayant suivi une antibiothérapie pendant plusieurs semaines, ou souris ASO-Abx (Figure 21, image A), présentent une amélioration significative de leurs fonctions motrices (Figure 21, images B à E) et intestinales

(Figure 21, images F et G) en comparaison avec les souris ASO-SPF n'ayant pas été exposées à un traitement antibiotique. De plus, on remarque de faibles disparités entre les sous-groupes WT-Abx et ASO-Abx suggérant une diminution des dysfonctionnements alpha-synucléine-dépendants (Figure 21, images B à G). Enfin, les comportements de ces souris se rapprochent de ceux que l'on retrouve chez les souris GF, nées dans des conditions stériles (Figure 21, images B à G), elles présentent aussi une microglie de diamètre semblable (Figure 21, image I). À l'inverse, la colonisation post-natale des souris GF (Ex-GF, Figure 21 image A) reproduit les effets observés chez les souris SPF, avec une dysfonction motrice importante chez les souris sur-exprimant l'alpha synucléine (ASO) (Figure 21, images B à E) accompagnée d'un ralentissement intestinal, ou diminution de la production fécale (Figure 21 images F et G), et d'une activation microgiale (Figure 21 images H et I).

Tout en n'excluant pas l'importance de la flore prénatale, cette expérience suggère que la modulation du microbiote intestinal à l'âge adulte pourrait entraîner une certaine réversibilité des symptômes de la MP chez l'homme comme pour le modèle murin. (58)

Bien que les résultats actuels demeurent trop fragiles pour affirmer que la dysbiose est la cause ou une comorbidité de la MP, ces résultats soulignent néanmoins l'existence d'un axe microbiote-intestin-cerveau offrant ainsi un nouveau champ d'exploration et une approche thérapeutique prometteuse pour cette maladie neurodégénérative.

4) De nouvelles approches thérapeutiques pour l'Homme

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées dans le but de modifier la composition du microbiote intestinal et ainsi essayer de moduler les symptômes liés à la MP.

A. Les antibiotiques

Comme observé précédemment au cours de l'expérience de Sampson et al. (Figure 21), la diminution de la diversité de la flore intestinale après une prise prolongée d'antibiotiques à large spectre chez les souris conduit à une amélioration importante de leurs fonctions motrices et gastro-intestinales. Ainsi, l'utilisation d'antibiotiques sélectifs pourrait être une alternative intéressante afin de détruire certaines bactéries néfastes et ainsi améliorer significativement les symptômes moteurs et gastro-intestinaux présents chez les patients parkinsoniens. Bien que

cette idée soit prometteuse, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer les protocoles optimaux et pouvoir appliquer cette stratégie de façon efficace et sécurisée chez l'Homme.

B. La prise de pré et de probiotiques

Le chercheur Metchnikoff (prix Nobel en 1908) fut le premier à avoir l'idée de manipuler la flore intestinale. En effet, après avoir constaté que les populations bulgares défavorisées vivaient plus longtemps et en meilleure santé que les plus privilégiées et ce, malgré des conditions de vie beaucoup plus précaires, il a établi un lien entre leur espérance de vie plus élevée et leur consommation importante de lait fermenté.

Depuis les années 1990, de nombreuses publications ont vu le jour et les pro et prébiotiques ont gagné en reconnaissance dans le monde de la recherche.

a) L'apport de probiotiques

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les probiotiques sont : « des bactéries ou levures ingérées vivantes et qui, lorsqu'elles sont administrées dans de bonnes quantités, permettent de modifier positivement la composition de la flore intestinale ».

Le terme probiotique regroupe ainsi diverses souches dont les plus retrouvées font partie des genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*. On retrouve aussi fréquemment la levure *Saccharomyces cerevisiae*, mais il en existe beaucoup d'autres.

Les effets observés peuvent varier en fonction des souches ingérées, c'est pourquoi il est primordial d'identifier au préalable la souche utilisée et de ne pas généraliser les résultats des différentes études cliniques à toutes les souches existantes, même celles faisant partie de la même espèce.

- L'identification des souches

Pour cela, l'enregistrement des probiotiques suit une nomenclature très stricte en accord avec les règles du Code International de Nomenclature des bactéries. Une bactérie se caractérise par son genre, son espèce voire sa sous-espèce si elle existe. À cela s'ajoutent des caractères alphanumériques permettant de caractériser la souche exacte.

Les différentes souches sont identifiées grâce à des procédés de reconnaissance phénotypique et génotypique (hybridation ADN-ADN ou séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S) (67). Le tableau 3 permet d'illustrer cette nomenclature avec quelques exemples de souches retrouvées dans le commerce accompagnées de leurs noms commerciaux.

Genre	Espèce	Sous-espèce	Désignation de la souche	Désignation de la souche selon le registre international	Surnom de la souche	Nom du produit
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	sans	GG	ATTC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Yogourt Activia
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Align

ATCC, American Type Culture Collection; CNCM, National Collection of Microorganisms Cultures; NCIMB, National Collection of Industrial and Marine Bacteria.

Tableau 3 : Nomenclature pour les microorganismes probiotiques (67).

- Le dosage des souches

Même si la majorité des probiotiques disponibles contiennent entre un et dix milliards d'unités formant des colonies (CFU/UFC) par dose, certaines souches se sont révélées fonctionnelles à des doses plus faibles tandis que d'autres nécessitent d'être administrées dans de plus grandes quantités pour être performantes. Ainsi, il n'existe pas de dose optimale transposable à l'ensemble des probiotiques. Les doses efficaces fluctuent selon les souches et doivent être déterminées au cours d'essais cliniques.

- La sélection des souches

Les souches de probiotiques doivent respecter des critères précis afin de pouvoir parvenir à leur site d'action, en général l'intestin, et agir de façon bénéfique et inoffensive pour l'hôte (Figure 22). Pour cela, elles doivent :

→ supporter les procédés de fabrication industrielle (lyophilisation, centrifugation, etc.) et de stockage (variation de température, humidité, etc.). Sans cela, les souches risquent de perdre leur efficacité avant utilisation,

→ rester stables face aux différents obstacles rencontrés lors de leur ingestion (variation de pH au cours du transit gastro-intestinal (Figure 1), activité des enzymes digestives, intervention détergente des sels biliaires, etc.),

→ adhérer de façon optimale à la muqueuse intestinale. Ce paramètre peut se produire par chimiotropisme (fixation des souches aux entérocytes en réponse à des stimulus chimiques spécifiques) ou par l'interaction entre des récepteurs présents au niveau de la muqueuse intestinale et des structures à la surface des probiotiques. Ce point a une importance capitale puisque certains effets des probiotiques y sont directement liés. En effet, la présence de souches au niveau de la muqueuse intestinale peut diminuer l'implantation de certains pathogènes par mécanisme de compétition ou encore permettre de maximiser leur capacité à agir sur le système immunitaire par contact direct avec les cellules immunitaires épithéliales. En outre, plus leur capacité d'adhésion sera forte, plus le temps de rétention des souches face au péristaltisme intestinal sera important et plus leur effet durera dans le temps,

→ être sans danger pour l'hôte qui les ingère. Bien que majoritairement inoffensifs, certains effets indésirables pouvant être causés lors de la prise de probiotiques ont été rapportés : des infections (rares, touchant principalement des patients immunodéprimés ou souffrant de maladies graves), des activités métaboliques délétères, un excès d'immuno-stimulation et des transferts de gènes de résistance aux antibiotiques. Il convient alors de rester très prudents sur l'aspect sécuritaire de ces souches. Pour cela, l'agence européenne de sécurité sanitaire des aliments (EFSA) met à jour chaque année la liste QPS (qualified presumption of safety) recensant les compléments alimentaires présumés inoffensifs pour l'hôte,

→ avoir une action bénéfique prouvée. Les effets bénéfiques des probiotiques peuvent, par exemple, être liés à la modulation du microbiote de l'hôte suite à divers mécanismes tels que la synthèse de métabolites comme des AGCC, ou des bactériocines (peptides ayant une activité antibactérienne sur des bactéries étroitement apparentées à la souche productrice) mais aussi par l'apport direct d'enzymes comme la bêta-galactosidase ou de structures bactériennes (ADN, peptidoglycane, flagelline, ...) capables d'agir sur la paroi intestinale en modulant sa perméabilité ou en stimulant l'activité du système immunitaire (68).

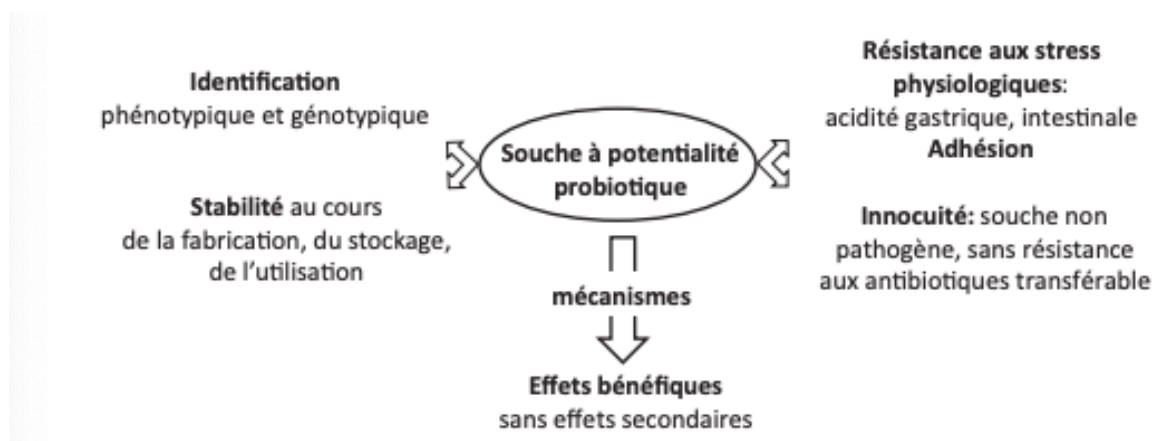


Figure 22 : Caractéristiques des souches probiotiques (68).

- Les effets cliniques des probiotiques

Les probiotiques ont une efficacité prouvée dans de nombreuses indications touchant principalement la sphère gastro-intestinale. Parmi les pathologies les plus couramment ciblées, on retrouve : l'intolérance au lactose, la prévention et le traitement des diarrhées (aiguë, associée aux antibiotiques, induite par des radiations, dues à *Clostridium difficile*, ...), le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (pouchite, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, etc.) ou encore du syndrome de l'intestin irritable.

Les effets observés au cours des différentes études sont encourageants pour la poursuite des recherches expérimentales dans le but d'améliorer la sélection des différentes souches et d'étendre leur utilisation à d'autres pathologies. Dans le cadre de la MP, les probiotiques présentent déjà un intérêt pour prendre en charge certains troubles gastro-intestinaux en lien avec la maladie telle que la constipation.

- Les différentes formes de probiotiques existantes

Les probiotiques peuvent se retrouver au niveau de l'alimentation dans des produits fermentés tels que les boissons au soja, le lait fermenté, le kefir, la choucroute, le yaourt, etc. mais aussi dans le commerce sous forme de compléments alimentaires (le plus souvent) ou de médicaments (68). Au vu de leur succès grandissant et de leur champ d'utilisation de plus en plus vaste, de nombreux laboratoires se lancent dans la commercialisation des probiotiques proposant des gammes diverses et variées.

Le guide « conseils du pharmacien en nutrition et micronutrition pour les patients atteints de la MP », élaboré lors de la réalisation de cette thèse fera mention de certains compléments alimentaires à base de probiotiques actuellement commercialisés et pouvant avoir un intérêt dans

la gestion des symptômes de la MP. Ce guide figurera plus tard dans la partie IV : « application à l'officine ». La liste qui y est présentée est exhaustive, elle ne repose sur aucune étude spécifique et a pour objectif de compléter un traitement médicamenteux mais en aucun cas de le remplacer.

b) L'apport de prébiotiques

Gibson et Roberfroid furent les premiers à évoquer ce concept en 1955. Selon eux, les prébiotiques se définissent comme étant des substances alimentaires (telles que les oligofructose, le lactulose, l'inuline, etc.) ayant pour rôle de stimuler la croissance de certaines espèces bactériennes supposées bénéfiques pour l'hôte. Ainsi, ils peuvent agir en synergie avec les probiotiques lorsqu'ils sont administrés au cours de la même période. (69)

En dehors des produits vendus en pharmacie, ces pré et probiotiques peuvent aussi se retrouver dans l'alimentation, c'est pourquoi il est crucial de considérer les choix alimentaires dans la stratégie de modulation du microbiote intestinal.

C. L'alimentation

L'apparition précoce de troubles intestinaux au cours de la maladie a entraîné diverses interrogations sur la place de l'alimentation dans la prise en charge du patient parkinsonien.

Bien que peu impliquée dans le déclenchement de la maladie, l'alimentation semble avoir un impact important sur l'évolution des symptômes parkinsoniens. Le régime alimentaire pourrait ainsi faire partie de la stratégie de prise en charge du patient.

Une étude transversale réalisée sur plus de mille personnes a démontré qu'une consommation régulière de certains aliments tels que les fruits et légumes frais, l'huile d'olive, les noix, les épices, les aromates, etc. diminuerait la progression de la maladie tandis que l'apport important d'autres aliments comme les produits en conserve, les sodas, la viande rouge ou encore les produits laitiers pourrait accélérer son évolution. (70)

Concernant les produits laitiers, une étude épidémiologique longitudinale réalisée auprès d'un panel de 71 542 femmes entre 1993 à 2018 a permis de confirmer le lien entre la consommation de produits laitiers et l'incidence de la MP. Les données de l'expérience ont été recueillies à l'aide de questionnaires validés, puis le risque de MP a été évalué à l'aide de modèles de régression de Cox afin de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels (âge,

consommation de toxiques tels que le tabac et/ou d'alcool, niveau d'activité physique au quotidien, habitudes alimentaires, antécédents familiaux, présence d'autres maladies, ...). Cette expérience a permis de montrer que l'incidence de la MP croît avec la consommation de lait. De plus, une relation en U a pu être observée chez les buveuses de café au lait ou de thé au lait c'est-à-dire que des niveaux extrêmes de consommation peuvent être associés à une balance bénéfique/risque défavorable. En effet, une très faible consommation peut provoquer une privation de nutriments ou d'antioxydants protecteurs et, à contrario, une consommation excessive peut engendrer des effets indésirables tels que du sommeil ou de l'anxiété. En revanche, une consommation modérée permettrait de maximiser les bénéfices suggérant que ces derniers seraient des facteurs protecteurs aux doses adaptées. (71)

La présence importante de neurotoxines et de polluants organiques dans les produits laitiers pourrait expliquer cette relation. (72)

En règle générale et quel que soit le type d'aliment concerné, une exposition accrue aux pesticides ou autres polluants a été corrélée à une apparition précoce de la MP. (73) Les mécanismes capables d'expliquer cette corrélation semblent être en rapport avec les altérations du microbiote intestinal et les répercussions que cela engendre au niveau du SNC via le nerf vague. (74)

Au vu des résultats de ces expériences, l'adoption d'un régime alimentaire proche de la diète méditerranéenne par les patients parkinsoniens semblerait être une option adaptée afin de limiter la progression de la maladie (cf guide de micronutrition dans la partie IV de ce travail : « application à l'officine »). Ce dernier se caractérise par une consommation élevée de céréales, d'acides gras insaturés tels que l'huile d'olive et de fruits et légumes frais. À cela, s'ajoute une consommation modérément élevée de poisson et une consommation plus faible de produits laitiers et de viande. Des études de plus en plus poussées témoignent de l'effet favorable du régime méditerranéen chez les patients parkinsoniens, permettant une atténuation des symptômes lorsqu'ils sont déjà présents voire une réduction du risque de survenue de la maladie. (75)

Dans le cas de la MP, un régime nutritionnel adapté permet par exemple :

- d'éviter les déficits protéo-caloriques dans le but de diminuer les dyskinésies et les effets on-off induits par le traitement à la L-dopa. De plus, les besoins protéiques croissent au-delà de 60 ans : les recommandations en vigueur sont de 1 voire 1,2g/kg d'apports protéiques par jour afin de limiter la fragilité des individus mais aussi de diminuer les altérations des fonctions cérébrales. (76) Cependant, il convient de rester prudent car il

existe un antagonisme entre les apports protéiques alimentaires et la L-dopa médicamenteuse. Ainsi, la prise de L-dopa doit se faire au moins 30 minutes avant un repas protéiné,

- de combler les déficits en micronutriments essentiels afin de diminuer la survenue ou retarder l'apparition et la progression de la maladie. Ces micronutriments comprennent, par exemple, des acides gras oméga 3 polyinsaturés, de nombreuses vitamines, des phyto micronutriments, des polyphénols et des phytoestrogènes.

R. Wurtman fut le premier à constater, en 1970, qu'une complémentation en L-tyrosine, précurseur de la dopamine, pouvait stimuler l'activité de la tyrosine hydroxylase et ainsi induire une production accrue de dopamine cérébrale chez tous types de sujets. Par la suite, des études complémentaires notamment celles réalisées par le professeur P.Lemoine ont permis de confirmer que l'apport en L-tyrosine par l'alimentation ou en complémentation permettrait d'améliorer un nombre important de fonctions cognitives chez les patients Parkinsoniens. (77) Une étude parallèle a révélé qu'une supplémentation en compléments alimentaires riches en huile de poisson et coenzyme Q10 était attachée à un ralentissement de la progression de la maladie tandis que la complémentation en fer pouvait accélérer son développement. (70) En effet, un déséquilibre en fer ou, iron misregulation, peut favoriser le stress oxydant et entraîner des lésions neuronales. Dans la MP, une accumulation en fer au niveau de certaines zones cérébrales pourrait empêcher sa bonne circulation sanguine. (78) Des essais cliniques in vivo associant les acides gras oméga 3, de l'huile de poissons, des vitamines ont permis de témoigner des effets positifs de ces micronutriments aux niveaux biologique et clinique dès douze semaines d'administration. (79) De plus, l'administration de Zinc, sélénium, de vitamines B, D et antioxydantes, qui exercent une fonction protectrice permettrait aussi de diminuer les symptômes moteurs et non moteurs de la maladie et d'atténuer la neurodégénérescence. Il convient tout de même de rester prudent avec le zinc car, bien qu'il soit indispensable au bon fonctionnement neuronal et à l'activité de la dopamine, une accumulation inhabituelle dans certaines zones cérébrales pourrait, tout comme le fer, être impliquée dans des processus neurodégénératifs,

- d'obtenir un équilibre optimal des acides gras polyinsaturés et des polyphénols afin de lutter contre l'inflammation, le stress oxydant et d'optimiser les fonctions

mitochondriales. Ainsi, l'apport de polyphénol par la consommation de thé par exemple, pourrait être pertinent dans la prise en charge de la MP.

Ces résultats soulignent la nécessité de continuer les recherches afin d'appréhender les mécanismes sous-jacents à l'impact de l'alimentation dans la MP. (80)

D. La transplantation du microbiote fécal (TMF)

Cette méthode repose sur l'administration de selles purifiées et concentrées provenant d'un donneur sain dans le tractus digestif d'un receveur malade. Bien que peu ordinaire, cette technique prometteuse pourrait être utilisée pour traiter les pathologies causées par une altération du microbiote intestinal. En effet, la TMF est déjà reconnue efficace lors d'infections récidivantes causées par *Clostridium difficile* et pourrait s'étendre à de nombreuses autres indications dans quelques années. (71)

De plus, l'utilisation de gélules capables de remplacer les anciennes méthodes plus archaïques est désormais possible, ce qui représente une innovation majeure et permet de faciliter la prise de traitement. (82)

IV. Application à l'officine

Dans le but d'appliquer et d'utiliser de façon pragmatique et productive les résultats des recherches effectuées lors de la réalisation de cette thèse, j'ai réalisé un livret (voir ci-après) destiné à faciliter mes conseils à l'officine. La vocation de ce guide est pédagogique : il s'agit de sensibiliser, de conseiller et d'accompagner le patient dans une meilleure compréhension de la relation entre son alimentation et sa pathologie. L'élaboration de ce guide s'inscrit dans la volonté de participer à l'éducation thérapeutique des patients. Cette démarche me tenait à cœur puisqu'elle fait partie intégrante des missions du pharmacien.

GUIDE CONSEILS DU PHARMACIEN EN NUTRITION ET MICRONUTRITION POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE PARKINSON.



AMÉLIOREZ VOTRE BIEN ÊTRE EN OPTIMISANT VOTRE MICROBIOTE INTESTINAL.

- +** POUR MIEUX COMPRENDRE.
- +** LES ALIMENTS À PRIVILÉGIER.
- +** LES ALIMENTS À ÉVITER.
- +** COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES UTILES POUR OPTIMISER VOTRE PRISE EN CHARGE.

La vocation de ce guide est pédagogique : il s'agit de sensibiliser, de conseiller et d'accompagner le patient dans une meilleure compréhension de la relation entre son alimentation et sa pathologie.

Ce livret a été élaboré au cours de la rédaction de ma thèse et ne se substitue pas aux médicaments mais vient en complément. Il ne repose sur aucune étude spécifique.

POUR MIEUX COMPRENDRE :



LE MICROBIOTE INTESTINAL, QU'EST CE QUE C'EST ?

Le microbiote intestinal (flore intestinale) est un ensemble de milliards de micro-organismes vivant dans notre système digestif, aidant à la digestion des aliments et à maintenir notre santé globale.

IMPACT DU MICROBIOTE SUR LA MALADIE DE PARKINSON :

Des recherches récentes montrent un lien étroit entre la santé de votre microbiote intestinal et la progression de la maladie de Parkinson.

Un microbiote déséquilibré peut, par exemple :

- aggraver l'inflammation et les troubles du transit, en particulier la constipation,
- altérer la fonction immunitaire,
- influencer la production de neurotransmetteurs impliqués dans les symptômes de la maladie,
- Modifier la réponse de votre corps aux différents traitements.

LA DIVERSITÉ ET LA QUALITÉ DE NOTRE ALIMENTATION SONT ESSENTIELLES POUR MAINTENIR L'ÉQUILIBRE DE NOTRE FLORE INTESTINALE, ET PAR EXTENSION, NOTRE ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL.

RÉGIME ALIMENTAIRE MEDITERRANÉEN

À PRIVILEGIER



Alimentation riche en fibres :

elles servent de prébiotiques pour les bactéries intestinales et permettent de produire des composés essentiels pour l'organisme.

Alimentation anti-oxydante et anti-inflammatoire :

contribue à maintenir une muqueuse intestinale saine, intacte et non inflammée.

Alimentation riche en glutamine :

favorise la santé intestinale en soutenant la régénération des cellules de la muqueuse intestinale et en renforçant la barrière intestinale.

Manger le « bon gras » : les acides gras insaturés

ils aident à réduire l'inflammation, à protéger la muqueuse intestinale et à maintenir l'équilibre du microbiote intestinal.

Apport de pro et de prébiotiques :

ils favorisent l'équilibre et la santé des bonnes bactéries présentes dans l'intestin.

IL EST IMPORTANT DE BIEN MASTIQUER SES ALIMENTS, LE TRAVAIL DE L'ESTOMAC COMMENCE DÈS LE PREMIER COUP DE MÂCHOIRE !

Pas d'excès dans l'alimentation, ni de frustrations.

LES ALIMENTS

À PRIVILEGIER



Légumes et fruits de saison.

HIVER : carottes, poireaux, courges, patates douces, clémentines, bananes, oranges, kiwi, poires,

ÉTÉ : concombres, courgettes, aubergines, poivrons, abricots, pêches, melons, fruits rouges (rôle antioxydant),

Produits céréaliers complets.

Épices et herbes aromatiques.

Curcuma, cannelle, clou de girofle, origan, thym, coriandre, gingembre, romarin, persil, ail, oignon, laurier,

Protéines végétales.

Haricots secs, lentilles (les plus digestes), quinoa, pois cassés, pois chiches,

Protéines animales.

Oeufs bio. **2 fois par semaine ou plus si absence de cholestérol.**

Viande rouge. **1 fois par semaine,**

Viande blanche. **2 fois par semaine.**

Poissons. **2 fois par semaine : 1 poisson blanc et un poisson gras.**

**PRIVILÉGIER LES PETITS POISSONS GRAS (ANCHOIS, SARDINES, ...)
AUX GROS POISSONS GRAS (SAUMONS, THONS, ...) POUR UNE MOINDRE
ABSORPTION DES MÉTAUX LOURDS.**

Pas d'excès dans l'alimentation, ni de frustrations.



Chocolat noir (à plus de 74% de cacao).

Les huiles.

2 à 3 cuillères à soupe par jour.

- Pour les assaisonnements : mettre de l'huile d'olive en base puis alterner entre l'ajout d'huile de colza, de noix, de cameline, de lin.
- Pour les cuissons : utiliser de l'huile d'olive ou de coco.

Avocat.

1/2 avocat = 1 cuillère à soupe d'huile d'olive.

C'est un fruit riche en acide gras de qualité et en vitamine E.

Fruits à coque.

1 poignée par jour.

Noix, amandes, noisettes, pistaches, graines de chia,

EAU :

minimum 1,5 litre par jour.

(elle peut être consommée sous forme de thé vert, de tisane, avec du jus de citron, ...).

CAFE :

maximum 2 par jour.

LES PRÉ ET PROBIOTIQUES.

- **Les probiotiques** sont des bactéries ou levures ingérées vivantes et qui, lorsqu'elles sont administrées dans de bonnes quantités, permettent de modifier positivement la composition de la flore intestinale.
- **Les prébiotiques** sont des substances alimentaires ayant pour rôle de stimuler la croissance de certaines espèces bactériennes supposées bénéfiques.

Sous quelles formes les retrouve t-on ?

- Dans l'alimentation :

ail, oignons, asperges, bananes, avoine, céréales complètes, baies (framboises, mûres, fraises), yaourt nature, kéfir, choux fermenté (choucroute), carottes, betteraves, radis, poivrons,

- À la pharmacie :

compléments alimentaires ou médicaments.

CURE DE TROIS MOIS - PAUSE D'UN MOIS- CURE DE TROIS MOIS.



Pas d'excès dans l'alimentation, ni de frustrations...

RÉGIME ALIMENTAIRE MEDITERRANÉEN

À PRIVILEGIER ✓

liste non exhaustive

Oligo éléments.

- Favorisent la croissance des bactéries bénéfiques.
- Renforcent la barrière intestinale.
- Protègent contre le stress oxydatif.

Magnésium bisglycinate.

- Action sur les crampes, les raideurs et la détente.

Probiotiques.

- Rétablissent et maintiennent l'équilibre du microbiote intestinal.
- Permettent d'agir sur les Inconforts digestifs réguliers et la constipation.

Resvératrol.

- Action anti-oxydante : Protège des radicaux libres responsables du vieillissement de nos cellules.

Oméga 3. Pas si prise d'anticoagulants !



- Assure la protection cardiovasculaire, des neurones, et l'amélioration des fonctions cognitives.



Pas d'excès dans l'alimentation, ni de frustrations...

EXEMPLE D'UN PLAN DE PRISE :

	Les 3 premiers jours.	Du 3^{ème} au 6^{ème} jour.	du 7^{ème} jour au 3^{ème} mois.
Oligomax molybdene.	1mL dans un grand verre d'eau.	2,5 mL dans un grand verre d'eau	5 mL dans un verre d'eau jusqu'à la fin de la cure.
LACTIBIANE Reference.	X	X	1 gélule le matin avec un grand verre d'eau.
ERGYPHILLUS CONFORT	X	X	2 gélules par jour.
Resvératrol.	X	X	2 gélules par jour 30 minutes avant les repas.
OMEGA 3.	X	X	2 capsules par jour au cours des repas.
Magnésium bisglycinate	X	X	2 à 3 gélules par jour.

ALTERNANCE MENSUELLE AFIN DE DIVERSIFIER LES SOUCHES.

ALTERNANCE TOUS LES 15 JOURS.

+/- laxatif doux comme de l'aloé vera (attention à l'obstruction biliaire).

Pas d'excès dans l'alimentation, ni de frustrations...

LES ALIMENTS

À ÉVITER

Arrêter l'alimentation industrielle, produits transformés.



Edulcorants.

Aspartame, saccharine, sucrettes.

Limiter à **1 fois / semaine** les gâteaux, galettes si attraction pour les sucreries .

Jus de fruits (très sucrés), sodas, ice tea.

Préférer les fruits entiers.

Légumes et fruits en provenance d'Espagne.

Car ils contiennent des pesticides.

Privilégier les produits locaux de qualité, issus de l'agriculture paysanne ou de circuits courts.

Limiter la consommation de tabac.

Car présence de métaux lourds.

Limiter les gros poissons gras : saumon, espadon, thon.

Car présence de métaux lourds.

Préferer petits poissons gras ou blancs.

Limiter le sucre blanc .

Préferer du sucre complet ou du miel en cas de pulsions sucrées.

Pas d'excès dans l'alimentation, ni de frustrations...

LES ALIMENTS

À ÉVITER

Limiter le pain blanc.

Préférer le pain complet, pain à petit épeautre (plus digeste) .
Si consommateur de sandwich : **limiter à 1 fois/semaine.**

Frites avec huile de tournesol.

limiter à 1 fois/semaine.

Limiter la consommation de sel et de poivre.

Car ils sont irritants, inflammatoires.

Limiter le lait de vache.

Préférer les fromages de chèvre et brebis aux fromages de vache .



Pas d'excès dans l'alimentation, ni de frustrations...

Conseils supplémentaires :

HYGIÈNE DE VIE :

- **OPTEZ POUR DES CUISSONS DOUCES AFIN DE PRÉSERVER LES NUTRIMENTS DES ALIMENTS.**
- **LIMITEZ LES REPAS TROP COPIEURS.**
- **VEILLEZ À BÉNÉFICIER D'UN SOMMEIL SUFFISANT.**

GESTION DU STRESS :

LE STRESS CHRONIQUE PEUT PERTURBER L'ÉQUILIBRE DE VOTRE MICROBIOTE INTESTINAL.

PRATIQUEZ DES TECHNIQUES DE GESTION DU STRESS TELLES QUE LA MÉDITATION, LE YOGA OU LA MARCHÉ EN PLEINE NATURE.

- ✓ **CONSULTEZ UN ORTHOPHONISTE POUR AMÉLIORER VOTRE DÉGLUTITION ET VOTRE COMMUNICATION, ET AINSI VOTRE QUALITÉ DE VIE.**
- ✓ **PRATIQUEZ DE LA KINÉSITHÉRAPIE POUR UNE MEILLEURE MOBILITÉ, ÉQUILIBRE ET QUALITÉ DE VIE.**
- ✓ **CONSULTEZ UN ERGOTHÉRAPEUTE AFIN D'ADAPTER VOTRE ENVIRONNEMENT ET AMÉLIORER VOTRE QUALITÉ DE VIE.**

Pas d'excès dans l'alimentation, ni de frustrations...

Étude d'un cas clinique : interview bilan d'un patient suivant les recommandations présentes dans le guide.

Par la suite, j'ai réalisé une interview dans le but d'obtenir le témoignage réel d'un patient afin de vérifier et d'illustrer les recommandations du guide. La rencontre avec cette personne s'est faite lors de mon stage de sixième année, par l'intermédiaire de l'un de mes professeurs. Il est à noter que le témoin est « acteur » de sa thérapie et coutumier de ce genre d'entretien et que notre communication a été fluide.

➤ Quelles ont été les principales étapes de votre parcours de vie depuis le diagnostic de la MP ?

La maladie est apparue il y a 15-20 ans. Le patient a découvert sa maladie suite à des tremblements inhabituels et une micrographie (écriture petite et serrée). Il ne pouvait même plus relire se relire. Son médecin généraliste lui a alors conseillé d'aller consulter un neurologue qui a pu poser le diagnostic de la MP suite à une série d'examens.

Il a pris du Modopar ® (L-dopa et bensérazide) pendant quelque temps mais il ressentait beaucoup d'effets indésirables tels que de la fatigue constante et des douleurs à la marche. Par exemple, après une petite randonnée il devait rester sur le parking deux heures pour faire la sieste alors qu'il était habitué à faire beaucoup de sport. Il a donc arrêté le Modopar ® (L-dopa et bensérazide) sur les conseils de son neurologue. Il a commencé à surveiller son alimentation et à prendre des cures de compléments alimentaires (conseillés dans le guide ci-dessus) ce qui lui a fait énormément de bien avec une quasi-disparition des tremblements. Depuis, il est par exemple capable de jardiner et de couper des branches sans aucun souci. Aujourd'hui, la MP est peu invalidante pour lui d'un point de vue moteur mais il ressent de plus en plus de problèmes de mémoire.

➤ Vous souvenez vous avoir ressenti des effets au niveau gastro-intestinal (ballonnements, constipation, etc.) ?

Au début de la maladie le patient souffrait de constipation et, depuis la prise des compléments alimentaires (cf guide) et une alimentation adaptée, tout va bien.

Il lui arrive encore parfois d'avoir mal au ventre mais les douleurs passent avec la prise de Spasfon.

➤ Quel type de régime alimentaire suivez-vous actuellement ?

Régime alimentaire de type méditerranéen, le patient fait attention aux fruits et légumes de saison, il est très raisonnable et s'accorde une entorse une fois par semaine. En revanche, il a complètement arrêté l'alcool.

- Trouvez-vous que la prise de compléments alimentaires constitue une contrainte dans votre mode de vie ?

Pour lui cela ne représente pas une contrainte, la prise de ces compléments alimentaires fait partie de son quotidien.

- Avez-vous remarqué une amélioration de vos symptômes depuis que vous utilisez les compléments alimentaires conseillés ? Si oui, quoi ? (Humeur, capacités motrices, fonctions cognitives, niveau de fatigue au cours de la journée, qualité de sommeil...).

Ces compléments alimentaires lui ont fait beaucoup de bien à tous les niveaux.

- À quelle fréquence pratiquez-vous une activité physique ou des exercices de mobilité ?

Il pratiquait le golf mais a dû arrêter à cause de douleurs au niveau du dos. Aujourd'hui, il marche beaucoup et effectue des exercices au moins deux fois par semaine chez le kinésithérapeute.

- Quels professionnels de santé consultez-vous en ce moment ? Ont-ils constaté une amélioration depuis la prise de ces compléments alimentaires ?

Il voit un kinésithérapeute deux à trois fois par semaine depuis le début de son diagnostic. Il consulte aussi un neurologue, un médecin généraliste, un pharmacien et voit un gastro-entérologue tous les 5 ans car il existe des antécédents de maladies gastro-intestinales dans sa famille (cancer du côlon).

- Comment percevez-vous le soutien et l'accompagnement de la part de vos soignants ?

Il se sent très bien entouré mais trouve qu'il y a trop d'attente pour consulter un gastro-entérologue.

- Quel(s) conseil(s) donneriez-vous à d'autres patients atteints par la MP ?

Il recommande fortement les cures de compléments alimentaires conseillées dans le guide. Le patient préconise d'être attentif à son alimentation et de bouger énormément. Pour lui, ce mode de vie a eu un fort impact sur la diminution de ses symptômes et, a amélioré sa qualité de vie. Ainsi, les résultats encourageants de ce cas de comptoir chez un patient parkinsonien soulignent l'existence d'une interrelation intestin-cerveau-microbiote.

La prise en charge personnalisée et l'éducation thérapeutique du patient font partie intégrante des missions du pharmacien. Son implication dans l'accompagnement du patient est capitale pour optimiser sa prise en charge.

Conclusion

Le microbiote intestinal représente un véritable organe à part entière du corps humain. Il exerce diverses fonctions permettant de conserver l'homéostasie intestinale et par conséquent la bonne santé de l'hôte. La rupture de cet équilibre, ou dysbiose, entre l'hôte et son microbiote peut être à l'origine de nombreux troubles.

Les différentes études évoquées lors de l'élaboration de cette thèse témoignent d'un déséquilibre de cet écosystème intestinal dans le cas de la MP. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle le microbiote intestinal pourrait faire partie intégrante de la physiopathologie de la MP prend son sens, à plus forte raison puisque les causes exactes de la maladie ne sont pas encore déterminées.

Bien que les connaissances sur le sujet restent encore majoritairement inexplorées et nécessitent des études supplémentaires afin de comprendre la totalité des mécanismes, le microbiote intestinal semble être une cible prometteuse dans la prévention et la prise en charge de cette maladie neurodégénérative. Plusieurs outils ou stratégies sont actuellement disponibles pour moduler le microbiote intestinal, dont la plupart peuvent être conseillés en pharmacie d'officine. Ainsi, le pharmacien d'officine peut jouer un rôle fondamental dans la prise en charge des patients par la mise en œuvre de ces nouvelles approches thérapeutiques basées sur le rétablissement de l'homéostasie intestinale en ayant recours à des conseils adaptés et de la micronutrition. Le microbiote intestinal étant propre à chaque individu, il est indispensable de personnaliser la prise en charge de chaque patient dans un objectif commun : rétablir l'équilibre de son microbiote intestinal dans le but de prévenir l'apparition de la MP, d'en atténuer les symptômes ou de retarder sa progression. De plus, les retombées positives suite à l'utilisation du livret de conseils et de micronutrition réalisé au cours de la thèse avec la supervision d'une pharmacienne spécialisée en micronutrition, ont permis de renforcer les différentes conclusions des études citées précédemment et d'encourager l'utilisation de la modulation du microbiote intestinal comme une piste sérieuse à explorer pour la prise en charge de la maladie.

Bibliographie :

1. Grall - Microbiote intestinal.pdf. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/api/content/pdf/51-s2.0-S2211969816756925>
2. Goulet O. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. J Pédiatrie Puériculture. mai 2009;22(3):102-6.
3. Grall N.Andremont A, Ruppé E. Microbiote intestinal. 2017-01-01, Volume 12, Issue 2, 1-9, Elsevier Masson SAS. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S2211969816756925#hl0000394>.
4. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal. Un organe à part entière. John Libbey Eurotext. Maud Thévenin; 2017. 338 p. Disponible sur : https://spo-dz.com/wp-content/uploads/youzer/file_5df350e824bf3.pdf
5. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. Nat Rev Microbiol. janv 2016;14(1):20-32.
6. Korecka A, Velmurugesan A. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator?. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.3402/jom.v4i0.9367?needAccess=true&role=button>
7. Microbiote et immunité intestinale - Les fondamentaux de la pathologie digestive - ClinicalKey Student. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000138#hl0000274>
8. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Rev Médecine Interne. juin 2016;37(6):418-23.
9. Barbut F, Joly F. Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. Hépatogastro Oncol Dig. 1 nov 2010;17(6):511-20.
10. Marteau P. Doré J. Le microbiote intestinal. Un organe à part entière. John Libbey Eurotext. Maud Thévenin; 2017. 338 p.
11. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
12. Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. Trends Immunol. sept 2012;33(9):459-66.
13. Lecerf JM, DELZENNE N. Microbiote intestinal et santé humaine. Elsevier Health Sciences; 2021. 263 p.
14. Lecerf JM. Le rôle du microbiote en santé humaine. Actual Pharm. juin 2021;60(607):S8-11.
15. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature. août 2012;488(7410):178-84.
16. Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo MET. Characterization of Bacterial Communities in Feces from Healthy Elderly Volunteers and Hospitalized Elderly Patients by Using Real-Time PCR and Effects of Antibiotic Treatment on the Fecal Microbiota. Appl Environ Microbiol. juin 2004;70(6):3575-81.
17. Evolution du microbiote avec l'âge | Science for health. 2014 Disponible sur : <https://scienceforhealth.fr/composition-en-fonction-de-lage/>
18. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. Ann Pharm Fr. janv 2014;72(1):15-21.
19. Gérard P, Bernalier-Donadille A. LES FONCTIONS MAJEURES DU MICROBIOTE

INTESTINAL. Cah Nutr Diét. 2007;

20. Gerard P. Impact of ageing on gut microbiota. Disponible sur : https://www.researchgate.net/profile/Philippe-Gerard-3/publication/283581894_Impact_of_ageing_on_gut_microbiota/links/60584a0792851cd8ce5a40d8/Impact-of-ageing-on-gut-microbiota.pdf
21. Anne-Marie C. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé. Encyclopédie de l'environnement. 2017. Disponible sur : <https://www.encyclopédie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
22. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. Tissue Barriers. 28 sept 2017;5(4):e1373208.
23. Hausser-Hauw C. Chapitre III. Ce que nous connaissons de la maladie de Parkinson. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2018. p. 48-65. (Que sais-je ?). Disponible sur : <https://www.cairn.info/la-maladie-de-parkinson--9782130795681-p-48.htm>
24. Oquendo B, Lafuente-Lafuente C, Belmin J. Maladie de Parkinson à début tardif. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 1 juin 2021;21(123):194-201.
25. Viallet et al. - 2010 - Maladie de Parkinson idiopathique aspects cliniq.pdf. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/api/content/pdf/51-s2.0-S0246037810515483>
26. Zayed et al. - 1990 - Facteurs environnementaux dans l'étiologie de la m.pdf. Disponible sur : <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/A7BD0CA377299EE19041DA5D813BA55E/S0317167100030584a.pdf/facteurs-environnementaux-dans-letiologie-de-la-maladie-de-parkinson.pdf>
27. Monin ML. Bases moléculaires de la maladie de Parkinson.
28. Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
29. Beaudet L, Beauvais C, Chouinard S, Desjardins M, Panisset M, Pourcher E, et al. LA MALADIE DE PARKINSON ET SES TRAITEMENTS.
30. guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf. Disponible sur : https://www.isere.fr/mda38/Lists/DocumentaryResources/Attachments/7030/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf
31. Destée A, Bordet R. Etiologie de la maladie de Parkinson. Médecine Thérapeutique. 10 mars 1997;3(3):177-81.
32. Defebvre - 2007 - La maladie de Parkinson et les syndromes parkinson.
33. Hausser-Hauw C. Chapitre II. Le diagnostic. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2018 [cité 11 mai 2023]. p. 39-47. (Que sais-je ?). Disponible sur : <https://www.cairn.info/la-maladie-de-parkinson--9782130795681-p-39.htm>
34. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016. Mouvements anormaux. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/mouvements-anormaux>
35. Azulay JP, Witjas T, Defebvre L. Chapitre 8 - Signes non moteurs. In: Defebvre L, Vérin M, éditeurs. La maladie de Parkinson. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 69-81.e3. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294742323000088>
36. Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi B, Renie L, Aurenty R. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. EMC - Neurol. janv 2010;7(2):1-30.
37. Item 106 – Maladie de Parkinson - Neurologie - ClinicalKey Student. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0->

B9782294774379000163#hl0000628

38. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016. Syndrome parkinsonien. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogène-myopathique/syndrome-myog%C3%A8ne-myopathique-11>
39. Hausser-Hauw C. Chapitre premier. Description clinique et témoignages. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2018. p. 9-38. (Que sais-je ?). Disponible sur : <https://www.cairn.info/la-maladie-de-parkinson--9782130795681-p-9.htm>
40. Azulay JP, Witjas T, Eusebio A. Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson. Presse Médicale. 1 mars 2017;46(2, Part 1):195-201.
41. Aubignat et al. - 2021 - Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson.pdf.
42. VIDAL. Recommandations Parkinson (maladie de). Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html>
43. Hausser-Hauw C. Chapitre IV. Le traitement. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2018 [cité 11 mai 2023]. p. 66-93. (Que sais-je ?). Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-maladie-de-parkinson--9782130795681-p-66.htm>
44. Drapier S, Vérin M. Chapitre 13 - Stratégies médicamenteuses. In: Defebvre L, Vérin M, éditeurs. La maladie de Parkinson. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 16 janv 2024]. p. 143-161.e2. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294742323000131>
45. guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf
46. Bonnet AM. Symptômes de la maladie de Parkinson. Gériatrie Société. 2001;24 / 97(2):129-38.
47. Simonetto I. Le système nerveux entérique ou deuxième cerveau. Le ventre. Disponible sur : <https://www.nellyclauzel.com/pdf/articles/Le%20ventre%20ou%20deuxi%C3%A8me%20cerveau.docx.pdf>
48. Manera S. Cerveau-Intestin. Un lien indéfectible : Le rôle du microbiote intestinal dans nos relations psychoémotionnelles, physiques et mentales. Macro Editions; 2022. 369 p.
49. Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine Cells: A Review of Their Role In Brain-Gut Communication. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. mai 2016;28(5):620-30.
50. Ye L, Liddle RA. Gastrointestinal Hormones and the Gut Connectome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. févr 2017;24(1):9-14.
51. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci. oct 2012;13(10):701-12.
52. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. World J Gastroenterol WJG. 7 oct 2015;21(37):10609-20.
53. Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. Dev Psychobiol. 1999;35(2):146-55.
54. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EMM, et al. Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats: Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. Biol Psychiatry. 1 févr 2009;65(3):263-7.
55. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. Brain Behav Immun. 1 mars 2011;25(3):397-407.
56. 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.

57. Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*. 21 août 2019;103(4):627-641.e7.
58. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 1 déc 2016;167(6):1469-1480.e12.
59. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 1 déc 2016;167(6):1469-1480.e12.
60. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30(3):350-8.
61. Çamcı G, Oğuz S. Association between Parkinson's Disease and Helicobacter Pylori. *J Clin Neurol Seoul Korea*. avr 2016;12(2):147-50.
62. Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, Antony S, Ramalingam G. Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review. *J Neurogastroenterol Motil*. janv 2018;24(1):30-42.
63. VIDAL Ampicilline : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ampicilline-315.html>
64. VIDAL. Vancomycine. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/vancomycine-sandoz-1-g-pdre-p-sol-diluer-p-perf-68348.html>
65. VIDAL. Néomycine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/neomycine-2476.html>
66. VIDAL. Métronidazole : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metronidazole-2370.html>
67. probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf
Disponible sur : <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>
68. Les probiotiques et leur place en médecine humaine - ScienceDirect. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210654514000118?fr=RR-2&ref=pdf_download&rr=886e2716edff0775
69. The Serious Gut. 2020. Quels effets ont les probiotiques sur le microbiote intestinal? Disponible sur : <https://www.theseriousgut.com/blogs/news/quels-effets-ont-les-probiotiques-sur-le-microbiote-intestinal>
70. Mischley LK, Lau RC, Bennett RD. Role of Diet and Nutritional Supplements in Parkinson's Disease Progression. *Oxid Med Cell Longev*. 10 sept 2017;2017:e6405278.
71. Hajji-Louati M, Portugal B, Emmanuelle C, Nasser L, Lee PC, Artaud F, et al. Consommation de lait et autres produits laitiers et incidence de la maladie de Parkinson : étude de cohorte prospective chez des femmes françaises. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2024;180:S15.
72. Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, Lyytinen J, Reunanen A, Laden F, et al. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 30 mars 2010;74(13):1055-61.
73. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int*. oct 2012;46:30-43.
74. Braak H, Tredici KD. Potential Pathways of Abnormal Tau and α -Synuclein Dissemination in Sporadic Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 11 janv 2016;8(11):a023630.

75. Alcalay R, Gu Y, Mejia-Santana H, Cote L, Marder K, Scarmeas N. The Association between Mediterranean Diet Adherence and Parkinson's Disease. *Mov Disord.* mai 2012;27(6):771-4.
76. Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord.* 2006;21(10):1566-77.
77. Kühn S, Düzel S, Colzato L, Norman K, Gallinat J, Brandmaier AM, et al. Food for thought: association between dietary tyrosine and cognitive performance in younger and older adults. *Psychol Res.* 1 sept 2019;83(6):1097-106.
78. Costa-Mallen P, Gatenby C, Friend S, Maravilla KR, Hu SC, Cain KC, et al. Brain iron concentrations in regions of interest and relation with serum iron levels in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 15 juill 2017;378:38-44.
79. Calon F, Cole G. Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: Evidence from animal studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1 nov 2007;77(5):287-93.
80. Maladie de Parkinson, nutrition et micronutrition. *Actual Pharm.* 1 avr 2020;59(595-596):32-6.
81. Gilbert et Schrenzel - 2019 - Transplantation de microbiote fécal état actuel .pdf. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/414197/3619975/RMS_650_976.pdf
82. M. JM. Transplantation fécale : essor d'une innovation thérapeutique majeure. *Rev Francoph Lab.* 1 sept 2017;2017(495):11.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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