



HAL
open science

Etude de l'influence des mécanismes infectieux sur les processus neurodégénératifs de la maladie de Parkinson : nouvel enjeu des anti-infectieux ?

Thomas Schiestel

► To cite this version:

Thomas Schiestel. Etude de l'influence des mécanismes infectieux sur les processus neurodégénératifs de la maladie de Parkinson : nouvel enjeu des anti-infectieux?. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932072

HAL Id: hal-01932072

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932072>

Submitted on 23 Nov 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 janvier 2017

SUJET :

Etude de l'influence des mécanismes infectieux sur les processus neurodégénératifs de la maladie de Parkinson. Nouvel enjeu des anti-infectieux ?

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Thomas SCHIESTEL

né le 11 avril 1991

Membres du Jury

Dr Julien SCALA-BERTOLA (MCU-PH) : Directeur de Thèse

Dr François DUPUIS (MCU) : Co-directeur de Thèse

Pr Christophe GANTZER (PU) : Président du jury

Dr Lucie HOPES (PH) : Juge

Dr Alexandre CHARMILLON (PH) : Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

*Section
CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>

Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU* Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
-----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des 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 ; 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

« LE BUT DE LA VIE EST LE DEVELOPPEMENT PERSONNEL.
PARVENIR A UNE PARFAITE REALISATION DE SA NATURE,
C'EST POUR CELA QUE NOUS SOMMES TOUS ICI ».

Oscar WILDE

Remerciements

A mon président de jury,

Monsieur Christophe Gantzer,

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy,

Vous me faites l'immense honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie très sincèrement.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur Julien Scala-Bertola,

***Maître de conférences des Universités, faculté de Médecine de Nancy,
Praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique et toxicologie, CHRU Nancy,***

Tu me fais l'immense honneur d'encadrer ce travail.

*Je tiens à te remercier pour ton soutien, tes précieux conseils, ta disponibilité à mon égard,
ton accompagnement tout au long de mes études de pharmacie.*

*Je te suis infiniment reconnaissant pour l'intérêt que tu as porté à mon stage Hospitalo-
universitaire au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine et pour avoir suscité en
moi cette inclination pour la sécurité du médicament.*

*Veuille trouver dans cette thèse l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon
profond respect.*

A mon co-directeur de thèse,

François Dupuis,

Maître de Conférences des Universités, faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour votre réponse positive à encadrer ce travail.

Pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse et à votre accompagnement tout au long de sa rédaction.

Veillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

A mon juge,

Madame Lucie Hopes,

Neurologue, CHU de Nancy,

Vous avez accepté avec enthousiasme de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de ma plus vive reconnaissance.

A mon juge,

Monsieur Alexandre Charmillon,

Infectiologue, CHU de Nancy,

C'est un honneur de te compter parmi mes examinateurs. Je te suis reconnaissant pour ta participation à mon stage hospitalo-universitaire (projet de recherche sur la pharmacocinétique intraveineuse de l'isoniazide) ainsi qu'à ce travail.

Veuille trouver avec ce manuscrit mes plus sincères remerciements

A Madame Nadine Petitpain,

Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout le soutien que vous m'avez apporté, aussi bien durant mon stage hospitalo-universitaire que durant le cadre de mes études de pharmacie.

Veillez recevoir le témoignage de ma sincère gratitude.

A toute l'équipe du CRPV de Lorraine,

Pour l'intérêt que vous avez témoigné à mon stage au sein de votre département et à mon parcours professionnel.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Progrès,

Pour m'avoir accompagné durant mes stages officinaux et pour tous vos conseils.

A ma famille, à mes amis

Table des matières

Introduction Générale.....	7
1 La maladie de Parkinson.....	9
1.1 Définition et épidémiologie	9
1.2 Symptomatologie	9
1.2.1 Troubles moteurs.....	9
1.2.2 Troubles non-moteurs.....	10
1.3 Physiopathologie	10
1.3.1 Description anatomo-physiologique des ganglions de la base	10
1.3.1.1 Description anatomique des ganglions de la base	10
1.3.1.2 Description fonctionnelle des ganglions de la base.....	11
1.3.2 Voies dopaminergiques dans le système nerveux central.....	14
1.3.2.1 Projections et récepteurs	14
1.3.2.2 Vers une plasticité des voies dopaminergiques	14
1.3.3 Physiopathologie de la maladie de Parkinson.....	18
1.3.3.1 Aspects anatomiques	18
1.3.3.2 Altération des voies dopaminergiques	19
1.4 Etiologies de la maladie de Parkinson.....	19
1.4.1 Facteurs génétiques	20
1.4.2 Facteurs environnementaux	23
1.5 Traitements	23
1.5.1 Principes de la prise en charge.....	23
1.5.2 Les médicaments utilisés.....	25
1.5.3 La levodopa	25
1.5.4 Les agonistes dopaminergiques	25
1.5.5 Les inhibiteurs enzymatiques.....	26
1.5.5.1 Inhibiteurs de la MAO-B (IMAO-B).....	26
1.5.5.2 Inhibiteurs de la COMT (ICOMT)	26
1.5.6 Les Anticholinergiques.....	27

2	Inflammation, Pathologies infectieuses et Maladie de Parkinson	28
2.1	Méthodologie de la Recherche bibliographique	28
2.2	Description du système immunitaire au sein du système nerveux central	29
2.3	Impact de la neuroinflammation et des mécanismes oxydatifs sur le processus de neurodégénération	30
2.3.1	Inflammation et maladie de Parkinson	30
2.3.2	Stress oxydatif et maladie de Parkinson	32
2.4	Infection et maladie de Parkinson.....	34
2.4.1	Hypothèse	34
2.4.2	Intestin et maladie de Parkinson	35
2.4.3	Causes bactériennes	37
2.4.3.1	Helicobacter Pylori.....	37
2.4.3.2	Mycobacterium avium paratuberculosis	39
2.4.3.3	Les relations causales entre tuberculose et maladie de Parkinson	39
2.4.3.4	Autres bactéries.....	41
2.4.4	Causes virales	42
2.4.4.1	Myxovirus Influenzae	42
2.4.4.2	Virus de l'Hépatite C	42
2.4.4.3	Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).....	44
2.4.4.4	Autres causes virales.....	44
2.4.5	Autres causes infectieuses	45
2.5	Résumé du Chapitre	45
3	Vers un usage thérapeutique des anti-infectieux dans la maladie de Parkinson	47
3.1	Méthodologie de la recherche bibliographique	47
3.2	Traitements anti-infectieux et Maladie de Parkinson.....	48
3.2.1	Amantadine	48
3.2.2	Ceftriaxone	49
3.2.3	Tétracyclines	50
3.2.4	Geldanamycine.....	51

3.3	Modulation des processus physiopathologiques neurodégénératifs par les antituberculeux.....	51
3.3.1	L'isoniazide.....	51
3.3.2	La rifampicine.....	53
3.3.2.1	Mécanismes anti-alpha-synucléine de la rifampicine.....	53
3.3.2.2	Actions anti-inflammatoires de la rifampicine.....	55
3.4	De l'intérêt de la bithérapie antituberculeuse dans le traitement de la maladie de Parkinson.....	55
4	Discussion.....	57
5	Conclusion.....	64

Liste des Figures

Figure 1 : Principaux composants des ganglions de la base observés sur une coupe sagittale d'un cerveau de singe.	11
Figure 2 : Organisation fonctionnelle des ganglions de la base selon le système à double circuit	12
Figure 3 : Importance des voies de la motricité au sein des ganglions de la base	13
Figure 4 : Plasticité des voies dopaminergiques	17
Figure 5 : Aspects macroscopiques de la substance noire chez un patient atteint de la maladie de Parkinson (A) par rapport au témoin (B)	18
Figure 6 : Corps de Lewy inclus dans un neurone dopaminergique de la substance noire pars compacta.	21
Figure 7 : Rôle de l'alpha-synucléine et de la protéine Parkin dans le mécanisme de neurodégénération cellulaire	22
Figure 8 : Description de la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson.....	24
Figure 9 : Schéma représentant la méthodologie bibliographique employée	28
Figure 10 : Représentation graphique des publications relatives à notre thématique agent infectieux et maladie de Parkinson à partir de la base de données PUBMED.....	29
Figure 11 : Modèle inflammatoire de la maladie de Parkinson.	31
Figure 12 : Mécanismes oxydatifs intervenant dans les mécanismes de neurodégénération.....	33
Figure 13 : L'axe intestin-système nerveux central impliqué dans les maladies neurodégénératives.	36
Figure 14 : Représentation schématique du modèle infectieux de la maladie de Parkinson	Error!
Bookmark not defined.	
Figure 15 : Représentation graphique des publications relatives à notre thématique médicament anti-infectieux et maladie de Parkinson à partir de la base de données PUBMED	47
Figure 16 : Inhibition de l'agrégation des protéines d'α-synucléine par la rifampicine à travers les diverses voies de formation des fibrilles.....	54

Liste des acronymes

AC : Adénylate Cyclase
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AG : Appareil de Golgi
AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
Akt : Protéine Kinase B
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN : Acide Ribonucléique
ASC : Aire Sous la Courbe
ATV : Aire Tegmentaire Ventrale
BCG : Bacille de Camette et Guérin
CaM-kinasell : « calmomodulin dependent protein kinase »
C_{max} : Concentration maximale
CMV : Cytomégalovirus
COMT : Catécho-O-Méthyl-Transférerase
DCL : Démence à Corps de Lewy
DJ1 : « protein deglycase »
EBV : Virus Epstein Barr
ERAs : Espèces Reactives de l'Azote
EROs : Espèces Réactives de l'Oxygène
GPe : Globus Palidus externe
GPi : Globus Palidus interne
HNE : 4-Hydroxynonenal
HSV-1 : Virus de l'Herpès 1
IDDC : Inhibiteur de dopa-décarboxylase
IL : Interleukine
INF-γ : Interféron Gamma
LPS : Lipopolysaccharide
LRKK2 : "Leucine-Rich repeat Kinase 2"
MA : Maladie d'Alzheimer
MAOB : Monoamine Oxydase B
MAP : Mycobacterium Avium Paratuberculosis
MAPT : « Microtubule-Associated Protein Tau »
MP : Maladie de Parkinson
MPTP : 1-Méthyl-4-Phényl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine

mTOR : « mammalian Target Of Rapamycin »
NACC : Noyau Accumbens
NAT2 : Gène de la N-acétyltransférase 2
NF2L2 : « Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 »
NFκB : Facteur Nucléaire Kappa B
NO : Monoxyde d'Azote
NST : Noyau Sous-Thalamique
PGE : Prostaglandine E
PGE2 : Prostaglandine E2
PINK1 : « PTEN induced kinase 1 »
PKA : Protéine Kinase A
PKC : Protéine kinase C
PP2A : « Protein Phosphatase 2 »
RE : Réticulum Endoplasmique
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise
SNA : Système Nerveux Autonome
SNC : Système Nerveux Central
SNE : Système Nerveux Entérique
SNpc : Substance Noire pars compacta
SNpr : Substance Noire pars reticulata
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
TNFα : « Tumor Necrosis Factor »
UCH-L1 : Ubiquitine Carboxy-terminale Hydrolase
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine
VMAT2 : Vesicular monoamine transporter 2

Introduction Générale

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative du système nerveux central (SNC) entraînant une perte progressive des neurones dopaminergiques dans la substance nigro-striée. La destruction des corps dopaminergiques dans la substance noire et de leurs terminaisons dans le *striatum* est à l'origine de troubles moteurs handicapants caractérisés par la triade parkinsonienne (tremblements de repos, rigidité et bradykinésie) (Fernandez, 2015). En plus de cette perte neuronale, l'observation *post-mortem* de cerveaux de patients atteints de la MP révèle une accumulation dans les régions précédemment citées d'inclusions cytoplasmiques que sont les corps de Lewy. Ces derniers sont d'une importance capitale pour le diagnostic de la MP et sont composés d'agrégats de protéines nommées α -synucléine. Une accumulation de ces protéines dans les régions nigro-striées est néfaste et participe activement au développement de la MP. Ainsi, parmi les hypothèses les plus probables de la maladie, une mutation des gènes codant pour l' α -synucléine semble tout à fait acceptable. D'autres causes de la maladie ont été évoquées et suggèrent l'intervention d'agents extérieurs comme les pesticides par exemple. Les mécanismes neurodégénératifs impliqués dans cette maladie sont complexes et sont caractérisés par : un dysfonctionnement mitochondrial, des agrégats d' α -synucléine, une altération de la dégradation des protéines ou une altération du matériel génétique.

Cependant, les recherches de cette dernière décennie ont dépassé cette simple vision de prédisposition génétique et/ou d'intoxication environnementale comme causes de la maladie. En effet, beaucoup d'auteurs accordent au terrain inflammatoire présent dans la MP une importance considérable. Dans ces conditions pathologiques, la microglie et les astrocytes, anormalement activés, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, contribuent à l'accentuation du stress oxydatif et sont impliqués dans la mort cellulaire programmée des neurones dopaminergiques (Liu *et al.*, 2003).

Parmi les différents terrains inflammatoires évoqués dans la littérature, certains auteurs ont exploré la piste d'une neuroinflammation induite par une exposition à un agent toxique (pesticide) ou infectieux (Bu *et al.*, 2015). En effet, des études épidémiologiques sont parvenues à mettre en relation la MP et l'exposition à un agent infectieux. Par exemple, sur les 160 000 patients atteints par la maladie de Parkinson, un grand nombre est infecté par *Helicobacter pylori* ou le virus de l'hépatite C. Il semblerait dans ce contexte que l'agent infectieux puisse se déplacer via le système nerveux autonome jusqu'au système nerveux central. Les infections gastro-intestinales pourraient ainsi participer au processus de formation

des agrégats d' α -synucléine à l'origine de la MP. Par ailleurs, force est de constater que beaucoup d'agents infectieux (i.e. : typhus, tuberculose) ont un tropisme neuronal et, même s'ils ne sont pas associés à la MP proprement dite, peuvent être responsables de syndromes parkinsoniens.

Les thérapeutiques de la MP s'inscrivent pour la plupart dans une logique de restauration de la fonction dopaminergique. La levodopa est le médicament le plus utilisé de nos jours et est également celui ayant présenté la plus grande efficacité. Néanmoins, il demeure, comme tous les médicaments antiparkinsoniens, un traitement symptomatique et ne soigne donc pas la maladie. Des formes résistantes à la levodopa sont courantes et les effets indésirables de cette dernière sont nombreux et très contraignants. Si l'existence d'un modèle infectieux de la MP était démontrée, l'utilisation d'anti-infectieux pourrait alors être envisagée pour prévenir ou mieux, traiter la MP. Certaines études menées sur quelques agents anti-infectieux semblent aller dans ce sens et corroborer un tel modèle. En effet, l'utilisation de ces anti-infectieux a déjà pu faire la preuve de leur capacité à atténuer la perte dopaminergique au sein de la substance nigro-striée ou à soulager certains symptômes de la maladie de Parkinson. L'amantadine, médicament initialement antiviral, est utilisé dans l'arsenal thérapeutique de la MP pour ses propriétés dopaminergiques connues depuis près de 50 ans. De même, la rifampicine et l'isoniazide, agents antituberculeux, ont montré leur action sur les processus neurodégénératifs de la maladie : la rifampicine limite la formation des agrégats d' α -synucléine et l'isoniazide inhibe la DOPA-décarboxylase périphérique permettant ainsi de prévenir l'apparition des dyskinésies levodopa-induites. La connaissance de ces mécanismes est intéressante, notamment lors de la prise en charge de patients parkinsoniens infectés par la tuberculose.

Nous nous proposons dans ce travail d'analyser les données de la littérature médicale et scientifique afin d'évaluer l'existence d'une association entre l'exposition à un agent infectieux et le développement de la MP. Toute description de la littérature évoquant un symptôme parkinsonien sera prise en compte. Aussi après une brève présentation de la MP, nous analyserons de façon la plus exhaustive possible les données de la littérature afin d'évaluer dans un premier temps si une exposition à un agent infectieux peut favoriser ou non la survenue de la MP ; puis dans un second temps, nous évaluerons si le recours à un agent anti-infectieux peut avoir un impact sur la MP. Enfin, nous discuterons d'une manière plus large la place des anti-infectieux dans le traitement des maladies neurodégénératives, tenterons d'exposer les mécanismes possiblement impliqués et évoquerons d'autres alternatives de traitement basé sur le modèle infectieux de la MP.

1 La maladie de Parkinson

1.1 Définition et épidémiologie

La MP a été décrite pour la première fois par le médecin britannique James Parkinson en 1817 dans ses travaux « *An Essay on the Shaking Palsy* » lequel avait peint un tableau de « paralysie agitante » lors de l'observation clinique de plusieurs patients atteints de la maladie (Parkinson, 1817). Depuis près de deux siècles, les médecins et chercheurs n'ont eu de cesse d'étudier cette maladie complexe, dont l'étiologie reste encore mal connue aujourd'hui. La MP est une affection neurodégénérative se caractérisant par une perte progressive des neurones du système nerveux central (SNC), plus particulièrement les neurones dopaminergiques. De nos jours, la MP, deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (MA), est très largement considérée comme un enjeu majeur de santé publique. Aujourd'hui en France, la maladie de Parkinson touche 160 000 patients mais ce chiffre est en constante augmentation puisque 25 000 nouveaux cas sont déclarés chaque année (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé). Cette pathologie présente un risque équivalent dans les 2 sexes et concerne préférentiellement les patients de plus de 55 ans mais peut néanmoins, dans sa forme précoce, toucher des patients plus jeunes (10% des malades ont moins de 40 ans). Face à cette forte incidence, à la répercussion néfaste de la maladie sur la vie du patient (développement des troubles moteurs et non moteurs) et à la prise en charge symptomatique de cette pathologie, la MP fait partie intégrante des principaux axes de recherche actuels de la médecine.

1.2 Symptomatologie

1.2.1 Troubles moteurs

La MP se manifeste à travers 4 signes moteurs cardinaux (Weintraub *et al.*, 2008) :

- 1) **Le tremblement de repos (paralysie agitante)** : signe le plus caractéristique de la maladie et le plus facile à évaluer. Il s'agit du symptôme apparaissant généralement en premier.
- 2) **La bradykinésie** : lenteur du mouvement, difficulté à effectuer le mouvement voire privation du mouvement. Davantage retrouvée chez les sujets âgés.

- 3) **La rigidité (hypertonie musculaire généralisée)** : résistance au mouvement de la part de la totalité des muscles du corps. Elle touche 90% des patients atteints de la MP.
- 4) **Instabilité posturale** : elle est le reflet de l'évolution de la maladie et arrive de façon tardive (10-12 ans après les premiers symptômes de la maladie) (Sheehan, 2000).

Le diagnostic de cette maladie repose essentiellement sur l'observation clinique d'au moins deux de ces signes mais incluant obligatoirement soit le tremblement de repos, soit la rigidité (Fernandez, 2015).

1.2.2 Troubles non-moteurs

Il s'agit de troubles souvent sous-estimés chez les patients parkinsoniens et probablement insuffisamment pris en charge à l'heure actuelle. Touchant près de 90% des malades (Weintraub *et al.*, 2008), ces troubles peuvent diminuer considérablement la qualité de vie du patient, notamment lorsqu'ils sont d'ordre psychiatrique (anxiété, dépression, psychose...). Les manifestations non-motrices peuvent également affecter le système nerveux autonome (SNA) : constipation, hypotension orthostatique, hypersialorrhée, ainsi que la cognition : confusion, bradyphrénie, démence (Sheehan, 2000). Concernant ces perturbations de la cognition et de l'humeur, ils aboutissent, dans 20 à 40% des cas et dans la phase la plus tardive de la maladie à des démences, parfois elles-mêmes accompagnées de psychoses et d'hallucinations (Goetz et Stebbins, 1995). A noter également les retentissements des perturbations du sommeil sur la qualité de vie des patients parkinsoniens.

1.3 Physiopathologie

1.3.1 Description anatomo-physiologique des ganglions de la base

1.3.1.1 Description anatomique des ganglions de la base

Les ganglions de la base, également appelés noyaux gris centraux, sont des structures ayant une relation étroite avec le cortex cérébral et le mésencéphale. Ils sont constitués du striatum (formé du noyau caudé et d'une partie du putamen), du pallidum, et de structures annexes composées du noyau sous-thalamique (STN) et de la substance noire (divisée en pars

compacta (SNc) et pars reticulata (SNr)). Le globus pallidus ou pallidum se divise en 2 composants qui sont le segment interne GPi et le segment externe GPe. Toutes ces structures sont en étroite relation avec une structure constituée essentiellement de substance grise : le thalamus (Lanciego *et al.*, 2012 ; DeLong et Wichmann, 2010) (Figure 1).

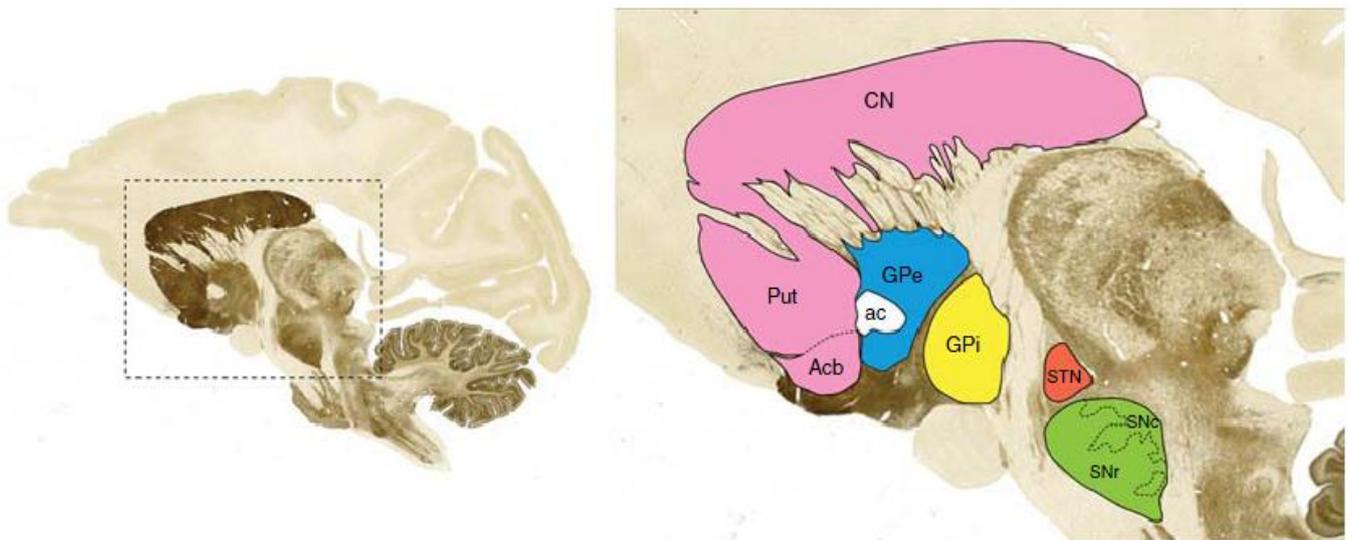


Figure 1 : Principaux composants des ganglions de la base observés sur une coupe sagittale d'un cerveau de singe (d'après Lanciego *et al.*, 2012). SNr : substance noire pars reticulata, SNc : substance noire pars compacta, STN : noyau sous-thalamique, GPi : globus pallidus interne, GPe : globus pallidus externe, Acb : noyau accumbens, Put : putamen, CN : noyau caudé.

1.3.1.2 Description fonctionnelle des ganglions de la base

La première description fonctionnelle des ganglions de la base et de leur rôle dans la régulation et le contrôle du mouvement a été réalisée dans les années 80 (Albin *et al.*, 1989 ; Alexander *et al.*, 1990). Ce modèle tient compte du fonctionnement normal des ganglions de la base ainsi que des altérations présentes dans les cas de syndrome hypo- ou hyperkinétique. Le schéma comprend plusieurs circuits « branchés » en parallèle ou chacun détient une fonction bien définie : motrice, associative ou limbique. Ces circuits sont constitués des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales qui relient les aires corticales et les ganglions de la base. Il existe à l'intérieur de cette boucle deux voies en fonction de la population de neurones du striatum concernée : la voie directe et la voie indirecte (Figure 2). La voie directe fait intervenir les neurones synthétisant la substance P qui se projettent sur les deux noyaux de sortie (le GPi et la SNr). La voie indirecte, quant à elle, est constituée des neurones à enképhaline et

dynorphine qui se jettent sur le GPe, lequel cible le STN puis le GPi et la SNr. Ainsi, la première voie sera plutôt excitatrice et facilitera le mouvement. En effet, le striatum émet une projection gabaergique inhibitrice sur le GPi et la SNr qui n'exercent de ce fait plus leur blocage de l'activité du thalamus qui pourra agir sur le cortex et donc sur l'initiation du mouvement. La deuxième voie sera plutôt liée à une perturbation du mouvement car elle cible négativement (via des neurones gabaergiques inhibiteurs) le GPe puis le STN. Le STN émet un neurone au glutamate qui pourra exciter les deux noyaux de sortie (SNr et GPi) qui exerceront à leur tour une inhibition sur les voies thalamocorticales. Ces deux voies ainsi décrites ont donc un rôle fonctionnel opposé et assurent donc le juste équilibre nécessaire à l'exécution du mouvement normal (CHUPS Jussieu ; DeLong et Wichmann, 2010).

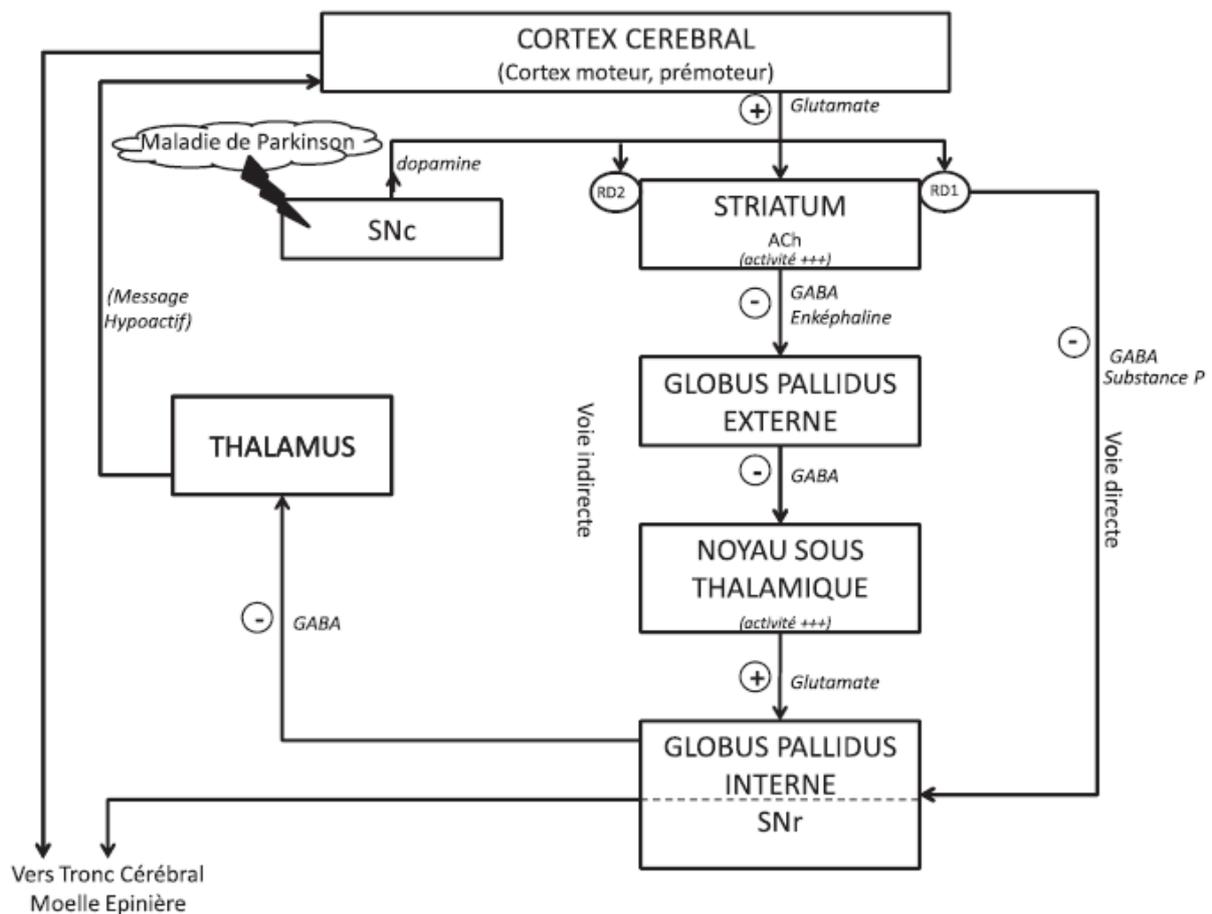


Figure 2 : Organisation fonctionnelle des ganglions de la base selon le système à double circuit (d'après Poivert et coll., 2012)

Depuis quelques années, l'avancée de la recherche a impliqué le recours à un nouveau modèle d'organisation des ganglions de la base : le modèle à cinq circuits. Celui-ci fait intervenir d'autres voies dont une « hyperdirecte », rapide et excitatrice qui relie le cortex moteur au STN. Ce noyau émet des projections vers le GPe qui cible à son tour le complexe SNr/GPi (DeLong et Wichmann, 2010). Le rôle des ganglions de la base dans les activités cognitives, l'humeur et les comportements non-moteurs a permis d'identifier trois autres circuits (CHUPS Jussieu) : le circuit préfrontal dorsolatéral, le circuit orbitofrontal latéral et le circuit cingulaire antérieur (Figure 3).

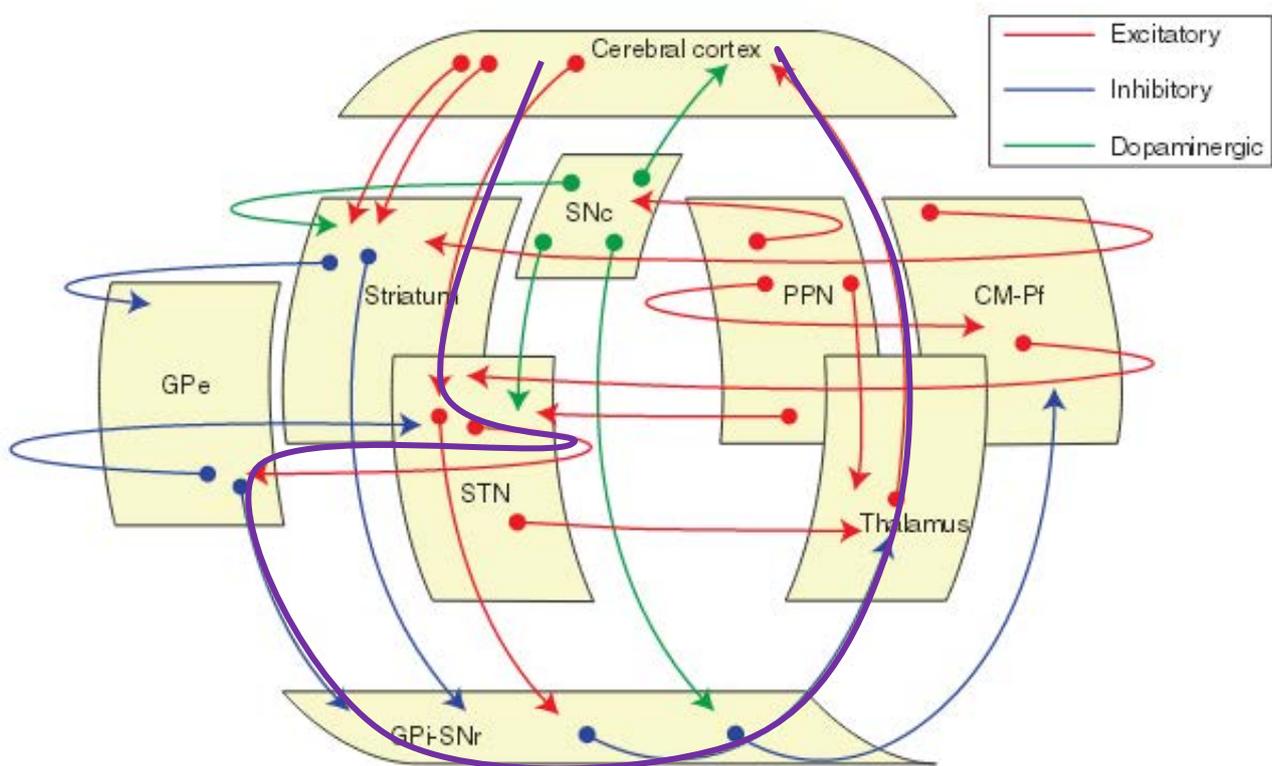


Figure 3 : Importance des voies de la motricité au sein des ganglions de la base (d'après Lanciegot *et al.*, 2012). Description : Ligne mauve = voie hyperdirecte, Lignes rouges = transmission glutamatergique, lignes bleues = transmission gabaergique, lignes vertes = transmission dopaminergique. Cerebral cortex = cortex cérébral, GPe = Pallidum externe, SNc = Substance noire compactée, PPN = Noyau pédiculo-pontin, CM-Pf = Noyaux thalamiques centromédian et parafasciculaire, STN = Noyau sous-thalamique, GPi-SNr = Pallidum interne-substance noire réticulée

A noter également l'activité modulatrice de la dopamine sécrétée par le SNc sur le striatum. Selon le modèle à deux circuits, la voie directe fait intervenir des récepteurs dopaminergiques de type D1 tandis que la voie indirecte fait intervenir des récepteurs dopaminergiques de type D2.

1.3.2 Voies dopaminergiques dans le système nerveux central

1.3.2.1 Projections et récepteurs

Des études ont pu mettre en évidence trois grandes voies de projection de la dopamine : la voie nigro-striée, la voie mésocorticolimbique et la voie tubéro-infundibulaire (Rangel-Barajas *et al.*, 2015).

- **La voie nigro-striée** : elle émet ses projections du SNc vers le striatum dorsal et permet le contrôle du mouvement.
- **La voie mésocorticolimbique** : l'aire tegmentale ventrale (ATV) se projette sur le striatum ventral ou le noyau accumbens (Acb), l'amygdale, les bulbes olfactifs, l'hippocampe, le gyrus cingulaire et le cortex préfrontal médian et orbital. Cette voie est impliquée dans le système de la récompense.
- **la voie tubéro-infundibulaire** : le noyau arqué de l'hypothalamus se projette sur l'hypophyse. La sécrétion consécutive de dopamine par l'hypophyse régule alors des fonctions endocrines comme la production de prolactine par exemple.

Les effets physiologiques de la dopamine sont médiés par les récepteurs de la dopamine. Les récepteurs de la dopamine appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Il existe 5 sous-types de ces récepteurs à la dopamine répartis en 2 familles distinctes : la famille D1 qui regroupe les récepteurs D1 et D5 et la famille D2 contenant les récepteurs D2, D3 et D4. La famille D1 est capable d'activer l'adénylate cyclase (AC) via une protéine Gs tandis que la famille D2 inhibe l'AC par une protéine Gi/Go. L'activité de l'AC module quant à elle les concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et indirectement celle de la protéine kinase A (PKA) (Thibault *et al.*, 2010 ; Sokoloff *et al.*, 1993). Point important : l'activation du Récepteur D2 n'est pas simplement liée à une inhibition de l'AC mais aussi à l'activation de la phospholipase C et donc à une augmentation des taux intracellulaires de calcium (Ca^{2+}) dans certaines cellules (Sokoloff *et al.*, 1993). Les caractéristiques détaillées des récepteurs de la dopamine sont répertoriées dans les annexes I, II et III.

1.3.2.2 Vers une plasticité des voies dopaminergiques

Depuis les modèles classiques de signalisation liée à l'activation des récepteurs dopaminergiques, bien d'autres voies ont été élucidées (Thibault *et al.*, 2010). En particulier, les récepteurs D2 peuvent inhiber la voie Akt (Protéine Kinase B) en recrutant dans un seul et

même complexe les protéines bêta-arrestine 2 (β Arr2), la protéine phosphatase 2 (PP2A) et Akt (Figure 4). Le dérèglement de cette voie est extrêmement important dans la mesure où elle engendre une diminution de la réponse à l'amphétamine et à l'apomorphine, ce dernier étant un agoniste dopaminergique potentiellement bénéfique dans la MP.

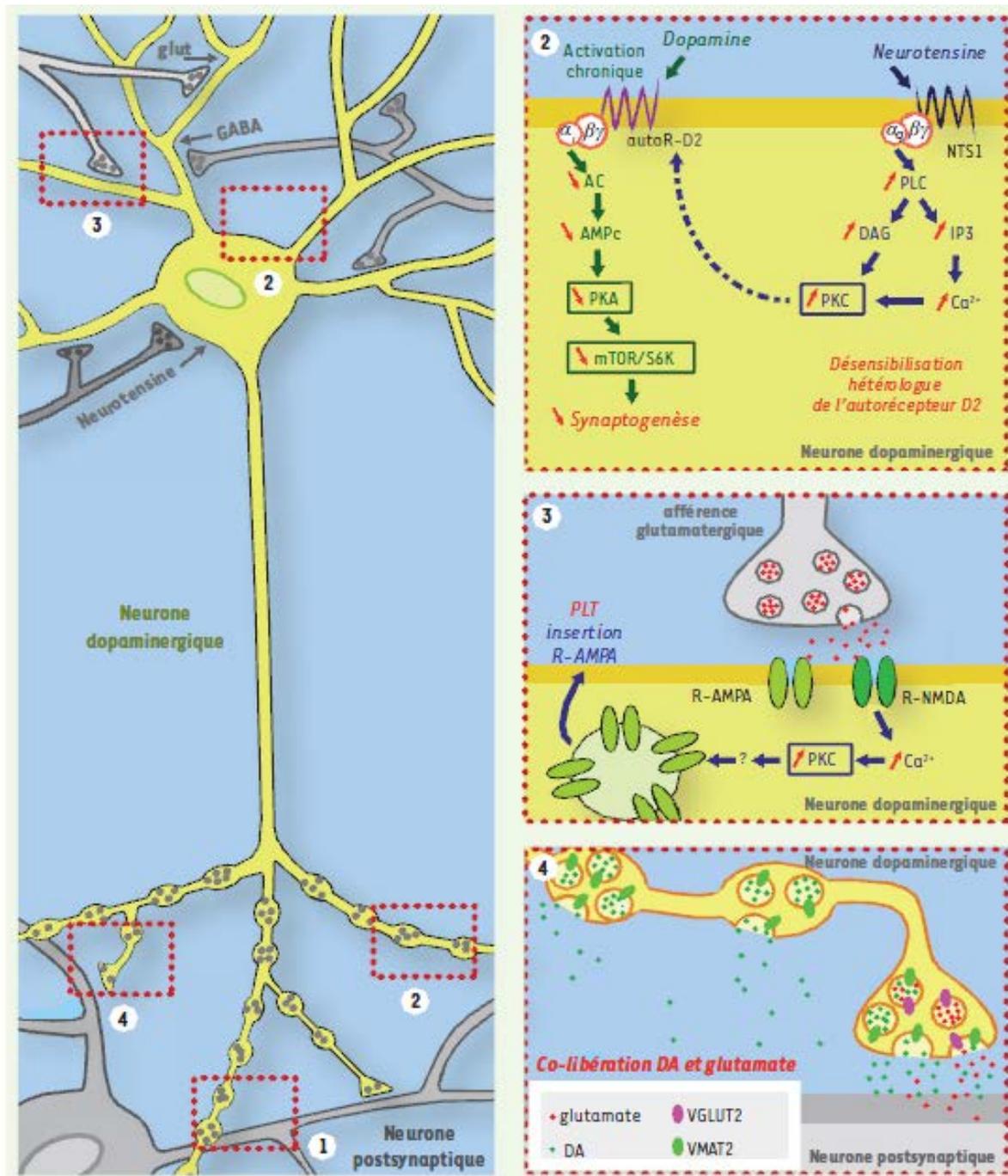
Une autre voie de signalisation a été découverte. Celle-ci met en œuvre la formation de dimères entre un récepteur D1 et un récepteur D2. Ce dimère observé dans les striatums murins est couplé à une protéine Gq et entraîne, lorsqu'il est activé, une mobilisation du calcium intracellulaire, induisant ainsi une activation de la protéine kinase dépendante du complexe calmoduline- Ca^{2+} (CaMKII) dans le striatum ventral (Figure 4, encadré 1).

De même que pour n'importe quel récepteur couplé aux protéines G, l'activation d'un récepteur dopaminergique provoque une désensibilisation de celui-ci par phosphorylation. Concernant le récepteur D2, cette phosphorylation s'effectue de manière hétérologue par la protéine kinase C (PKC). Ainsi, il est possible de diminuer les fonctions des récepteurs D2 simplement en régulant les taux de PKC intracellulaire. La neurotensine est capable d'activer ses récepteurs (NTS1) et d'induire une désensibilisation des récepteurs D2 hétérologues de par son action sur les taux de PKC intracellulaire (Figure 4, encadré 2).

La plasticité structurale est définie par le fait que les récepteurs D2 se situent aussi bien au niveau post-synaptique que sur les neurones dopaminergiques eux-mêmes (autorécepteurs). La stimulation de ces récepteurs pré-synaptiques permet ainsi la régulation de la sécrétion de dopamine. Lors d'administrations répétées d'agonistes ou d'antagonistes D2, une modification structurale peut également s'opérer et se traduit respectivement par une diminution ou une augmentation de l'arborisation axonale des neurones dopaminergiques des voies nigro-striées. Ce phénomène ferait intervenir la voie de signalisation mTOR p70-S6 kinase. Il est à noter que ces modifications structurales peuvent également intervenir au niveau post-synaptique. En effet, dans la MP, la diminution de l'innervation du striatum par les neurones dopaminergiques conduit à une baisse du nombre d'épines dendritiques sur les neurones striataux.

La plasticité fonctionnelle de la dopamine, quant à elle, a été observée au niveau des voies mésocorticolimbiques. Dans cette région, l'administration de drogues telles que la cocaïne a permis de visualiser une potentialisation du système glutamatergique, lequel possède des afférences sur les neurones dopaminergiques (Figure 4, encadré 3). L'action du glutamate sur les récepteurs NMDA permet de mobiliser le calcium intracellulaire et d'activer la PKC

(protéine kinase C) qui augmente le rapport des courants AMPA/NMDA et entraîne une plus grande force synaptique. Les neurones dopaminergiques possèdent la capacité à produire et sécréter la dopamine mais aussi le glutamate (Figure 4, encadré 4) mais également d'autres neurotransmetteurs comme la neurotensine ou la cholécystokinine, et ce, de façon concomitante. Ce phénomène prend toute son importance dans la MP car le glutamate co-libéré avec la dopamine pourrait jouer un rôle sur le développement de la maladie.



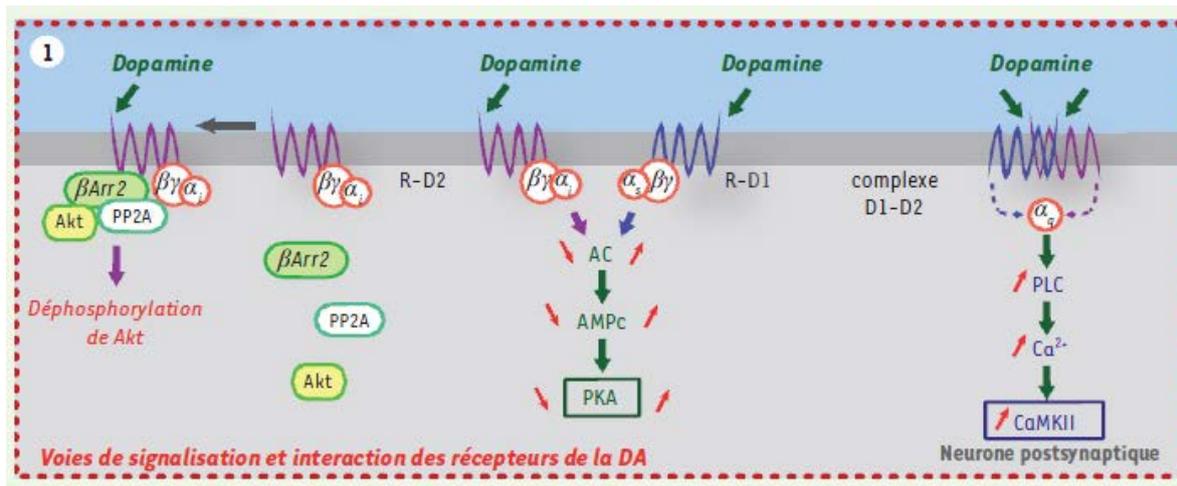


Figure 4 : Plasticité des voies dopaminergiques (d'après Thilbault *et al.*, 2010). Encadré 1 : Au centre, les voies de signalisation classiques de la dopamine *via* les récepteurs D1 et D2 qui augmentent et diminuent respectivement les taux intracellulaire de PKA. A gauche, le recrutement de la bêta-arrestine 2 (β Arr2) permet la déphosphorylation de la protéine kinase B (Akt). A droite, la fusion entre le récepteur D1 et le récepteur D2 forme le complexe D1-D2 associé à une protéine G_q et pouvant induire une mobilisation du calcium intracellulaire par activation de la protéine kinase dépendante du complexe calmoduline- Ca^{2+} (CaMKII). Encadré 2 : Activation de l'auto-récepteur-D2 par la protéine kinase C (PKC) mobilisée après activation du récepteur à la neurotensine (NST1) et permettant une diminution de la synaptogénèse. Encadré 3 : L'action du glutamate sur ses récepteurs post-synaptiques peut engendrer une croissance des taux en PKC et ainsi induire de manière indirecte une plus grande réponse au glutamate. Encadré 4 : Co-libération de dopamine et de glutamate par le neurone dopaminergique.

1.3.3 Physiopathologie de la maladie de Parkinson

1.3.3.1 Aspects anatomiques

Les symptômes moteurs (tremblements de repos, bradykinésie et rigidité) sont proportionnellement corrélés à la perte dopaminergique de la substance noire. Mais l'atrophie cérébrale n'atteint pas uniquement les ganglions de la base. La quasi-totalité de l'encéphale peut être atteinte par ces lésions comme les noyaux du mésencéphale, le thalamus et le cortex (Figure 5). Il en est de même pour les corps de Lewy (agrégats d' α -synucléine, protéine anormalement phosphorylée dans la MP) qui sont présents dans le tronc cérébral, le noyau dorsal du nerf vague et la zone réticulée qui l'entoure, le complexe coeruleus-subcoeruleus, le bulbe olfactif, le noyau basal de Meynert, les noyaux du septum, l'amygdale temporale, les noyaux limbiques du thalamus, l'hypothalamus et le cortex cérébral (Duyckaerts *et al.*, 2010) (Figure 5).

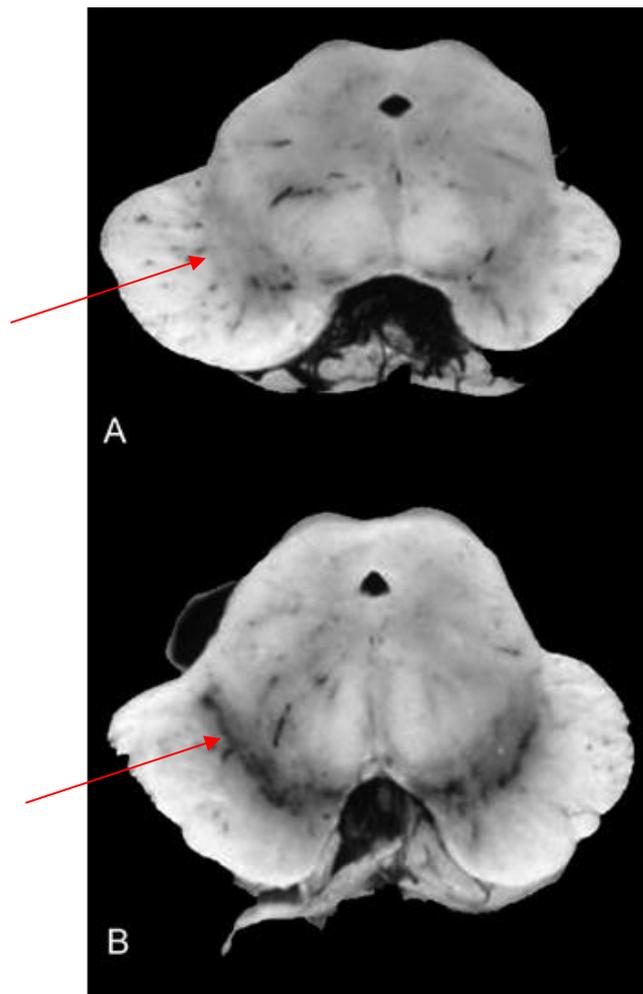


Figure 5 : Aspects macroscopiques de la substance noire chez un patient atteint de la maladie de Parkinson (A) par rapport au témoin (B) (d'après Duyckaerts *et al.*, 2010). Les flèches rouges indiquent l'emplacement de la substance noire.

1.3.3.2 Altération des voies dopaminergiques

Les troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson sont le résultat de la perte des neurones dopaminergiques dans la région nigro-striée. Cette altération des voies dopaminergiques possède des répercussions sur la voie directe et la voie indirecte des ganglions de la base. Dans la voie indirecte en particulier, une sur-activation du STN est observée et est à l'origine de la stimulation du complexe SNr/GPi, délétère pour l'activité des aires cortico-thalamiques résultant en une inhibition du mouvement (Lanciego *et al.*, 2012). En parallèle à cette perte dopaminergique, il est possible de constater une activité accrue des projections cholinergiques sur le striatum ainsi qu'un nombre élevé de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine sur les neurones du striatum. Le basculement de la balance dopamine-acétylcholine au profit de l'acétylcholine est à l'origine des perturbations motrices et cognitives de la MP (Isaias *et al.*, 2014). Par ailleurs, une étude *post-mortem* des neurotransmetteurs sur des cerveaux de patients parkinsoniens au stade avancé (avec démence) révèlent une diminution de la transmission dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique dans le néocortex, le système limbique et les ganglions de la base. Les taux de transporteurs de ces monoamines sont également abaissés (Buddhala *et al.*, 2015). La perte des neurones dopaminergiques a également des conséquences néfastes sur les neurones post-synaptiques striataux de type gabaergique. L'atteinte des neurones gabaergiques dans la MP est communément associée à la rigidité et aux tremblements de repos observés dans la MP (Chen et Yung, 2004).

1.4 Etiologies de la maladie de Parkinson

Plusieurs hypothèses ont été avancées concernant les causes possibles de la MP. Néanmoins, l'origine du dysfonctionnement neuronal et les processus impliqués dans la neurodégénération restent encore mal connus. L'explication retenue à l'heure actuelle par les experts est celle d'une étiologie multifactorielle de la maladie. Plusieurs causes seraient donc réunies simultanément parmi les suivantes : altération des mécanismes de contrôle du stress oxydatif et de production des radicaux libres, vieillissement accéléré des cellules neuronales, processus auto-immun (via la microglie), infection virale ou bactérienne et mécanismes inflammatoires, prédisposition génétique, exposition à des xénobiotiques (pesticides), contexte environnemental, habitudes de vie (alimentation).

1.4.1 Facteurs génétiques

La MP est d'origine sporadique dans près de 90% des cas et d'origine génétique dans les 10% restants (Weintraub *et al.*, 2008). Tandis que 6 mutations génétiques ont été identifiées à ce jour, 11 gènes présenteraient un rôle majeur dans la survenue de la MP : les gènes PARK 1 à PARK 11 (Gasser, 2004 ; Leung *et al.*, 2005) (Annexe IV). Les protéines codées par ces gènes sont de 5 natures différentes : alpha-synucléine, protéine parkin, protéine DJ1 (« protein deglycase »), protéine PINK1 (« PTEN induced Kinase 1 »), et la protéine UCH-L1 (l'Ubiquitine Carboxy-terminale Hydrolase). A noter l'importance du gène codant pour la protéine LRRK-2 (« Leucine-Rich repeat Kinase 2 ») et le gène MAPT (« Microtubule-Associated Protein Tau ») codant la protéine tau dans le développement de la MP.

Des mutations des gènes codant pour l'alpha-synucléine (PARK 1 et PARK 4) ont été retrouvées chez des patients italiens, espagnols et allemands atteints de la MP de façon autosomique dominant (Leug *et al.*, 2005). Ces patients se voient atteints d'une forme typique de MP (avec destruction des voies nigro-striées et accumulation de corps de Lewy) mais d'apparition nettement plus précoce (moyenne de 44 ans) avec une progression très rapide de la maladie (Gasser, 2004). Ainsi, la surexpression des gènes codant pour l'alpha-synucléine provoque une accumulation de celle-ci dans le SNC et la formation de corps de Lewy, agrégats d'alpha-synucléine présents dans la maladie de Lewy proprement dite (aussi appelée démence à corps de Lewy (DCL), la MA (avec prédominance des corps dans les amygdales) et la MP (prédominance dans le tronc cérébral) (Litvan *et al.*, 2007) (Figure 6). Il semblerait que les agrégats d'alpha-synucléine aient une action cytotoxique en plusieurs étapes : altération des prolongements terminaux des neurones (axonopathie), puis dysfonctionnement des corps cellulaires entraînant la mort neuronale (alpha-synucleinopathies) (Sekigawa *et al.*, 2015).

Les mécanismes impliqués dans la mort neuronale induite par les alpha-synucleinopathies sont complexes et de nombreuses hypothèses ont été émises : altération du transport membranaire, des voies du stress oxydant, de l'exocytose, de l'endocytose, de l'autophagie et/ou du transport du réticulum endoplasmique (RE) – appareil de Golgi (AG), de l'homéostasie de l'AG (Wang et Hay, 2015).

La deuxième mutation génétique la plus étudiée est probablement celle du gène PARK 2 codant pour la protéine Parkin. Elle se transmet par un mode autosomique récessif et est souvent associée à une MP précoce (à 20-30 ans) (Gasser, 2004). Les patients atteints d'une mutation de PARK 2 seraient sujets à une progression plus lente de la maladie et une meilleure

réponse à la dopathérapie. Aussi, il a été démontré que la protéine Parkin possède un rôle dans les systèmes d'ubiquitination des protéines en agissant comme une ubiquitine ligase. Ainsi, la perte de fonction du gène PARK 2 serait à l'origine de l'accumulation de substrats « non-ubiquitinés », potentiellement toxiques pour les neurones dopaminergiques (Gasser, 2004). A noter également une synergie d'action de l'alpha-synucléine (et également des corps de Lewy directement) et de la protéine Parkin sur la surproduction de protéines n'ayant pas subi de réaction d'ubiquitination telle que le montre la figure 7. Ainsi, une pluralité de mutations génétiques est tout à fait envisageable dans le cadre de la MP ; plusieurs auteurs ont d'ailleurs supposé le rôle de la triade de mutations : **gène de l'alpha-synucléine – gène de la protéine LRRK-2 – gène MAPT** (Cookson, 2010 ; Liu *et al.*, 2012 ; Sekigawa *et al.*, 2015).

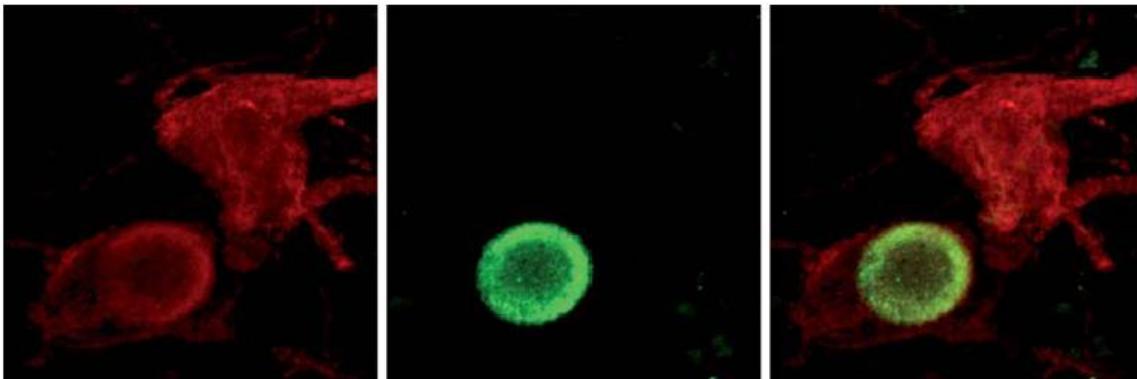


Figure 6 : Corps de Lewy inclus dans un neurone dopaminergique de la substance noire pars compacta (d'après Lanciegot *et al.*, 2012). L'immunofluorescence révèle l'inclusion d'un corps de Lewy en vert sur l'image.

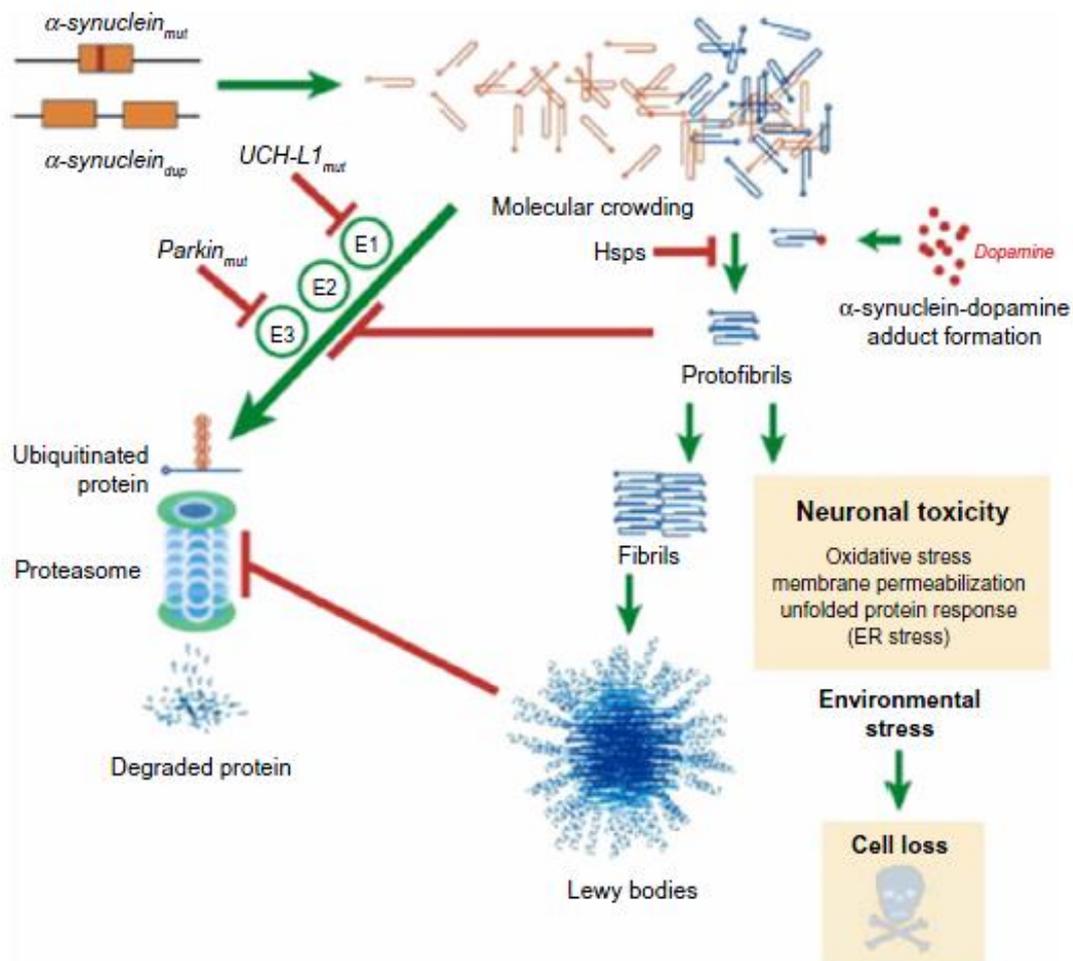


Figure 7 : Rôle de l'alpha-synucléine et de la protéine Parkin dans le mécanisme de neurodégénération cellulaire (d'après Ma *et al.*, 2013)

Enfin, le rôle de PINK1 dans le processus de neurodégénération possède son importance. Il s'agit d'une protéine mitochondriale possédant une certaine action contre le stress oxydant. Une mutation du gène de PINK1 est susceptible d'engendrer une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (EROs) directement neurotoxiques (Gasser, 2004). De même, une mutation des gènes codant pour l'alpha-synucléine ou la protéine Parkin est liée à une surproduction d'EROs (Kim *et al.*, 2015).

1.4.2 Facteurs environnementaux

Après la découverte de ses propriétés néfastes sur les fonctions dopaminergiques (et donc motrices), le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) est devenu le candidat par excellence pour montrer le lien entre survenue de MP et exposition à des agents environnementaux. Cette substance hallucinogène dérivée de l'héroïne a été décrite comme pouvant provoquer un parkinsonisme sur les modèles murins. Il a été montré que le MPTP pouvait traverser la barrière hémato-encéphalique du fait de sa nature lipophile pour être ensuite transformé en un métabolite toxique, le MPP (1-méthyl-4-phenylpyridinium), par la monoamine-oxydase B. Ce dernier peut ainsi être importé dans les neurones dopaminergiques grâce au transporteur de la dopamine puis, une fois dans le neurone, atteindre les mitochondries via le transporteur des monoamines VMAT2 (« Vesicular monoamine transporter 2 ») (Machado *et al.*, 2016). Plus précisément, il semblerait que le MPTP puisse engendrer un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale ainsi qu'une accumulation d'EROs dans les neurones dopaminergiques, une réponse inflammatoire et un phénomène d'apoptose. D'autres pesticides peuvent jouer un rôle dans la neurodégénération de la MP (Leung *et al.*, 2005 ; Weintraub *et al.*, 2008). Concernant les autres facteurs environnementaux étudiés dans la MP, il est difficile d'évaluer avec précision leur impact sur le déclenchement ou la progression de la MP. Si certaines études épidémiologiques parviennent à montrer un effet bénéfique de la consommation de café, de thé ou du tabac sur la maladie, d'autres présentent en revanche des données parfaitement contradictoires (Leung *et al.*, 2005).

1.5 Traitements

1.5.1 Principes de la prise en charge

L'amélioration des troubles moteurs est bien-entendu la priorité de la prise en charge de la MP. Les troubles non-moteurs (dépression, troubles du sommeil, troubles cognitifs) très fréquents dans la maladie doivent également faire l'objet d'une thérapeutique adéquate. La prise en charge du patient parkinsonien s'inscrit dans une volonté d'amélioration de la qualité de vie du malade reposant sur une meilleure acceptation du vécu de la maladie par le patient et ses proches et sur une optimisation du maintien à domicile. Tout au long du traitement, il convient également d'évaluer le rapport bénéfice/risque de chaque médicament.

L'initiation du traitement dépendra essentiellement de l'âge du patient. Ainsi, le traitement de référence (levodopa) sera réservé au sujet âgé (plus de 70 ans) alors que le patient jeune sera traité préférentiellement par les agonistes dopaminergiques ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (Figure 8). La continuité ou l'arrêt d'un traitement sera fonction de la tolérance à celui-ci.

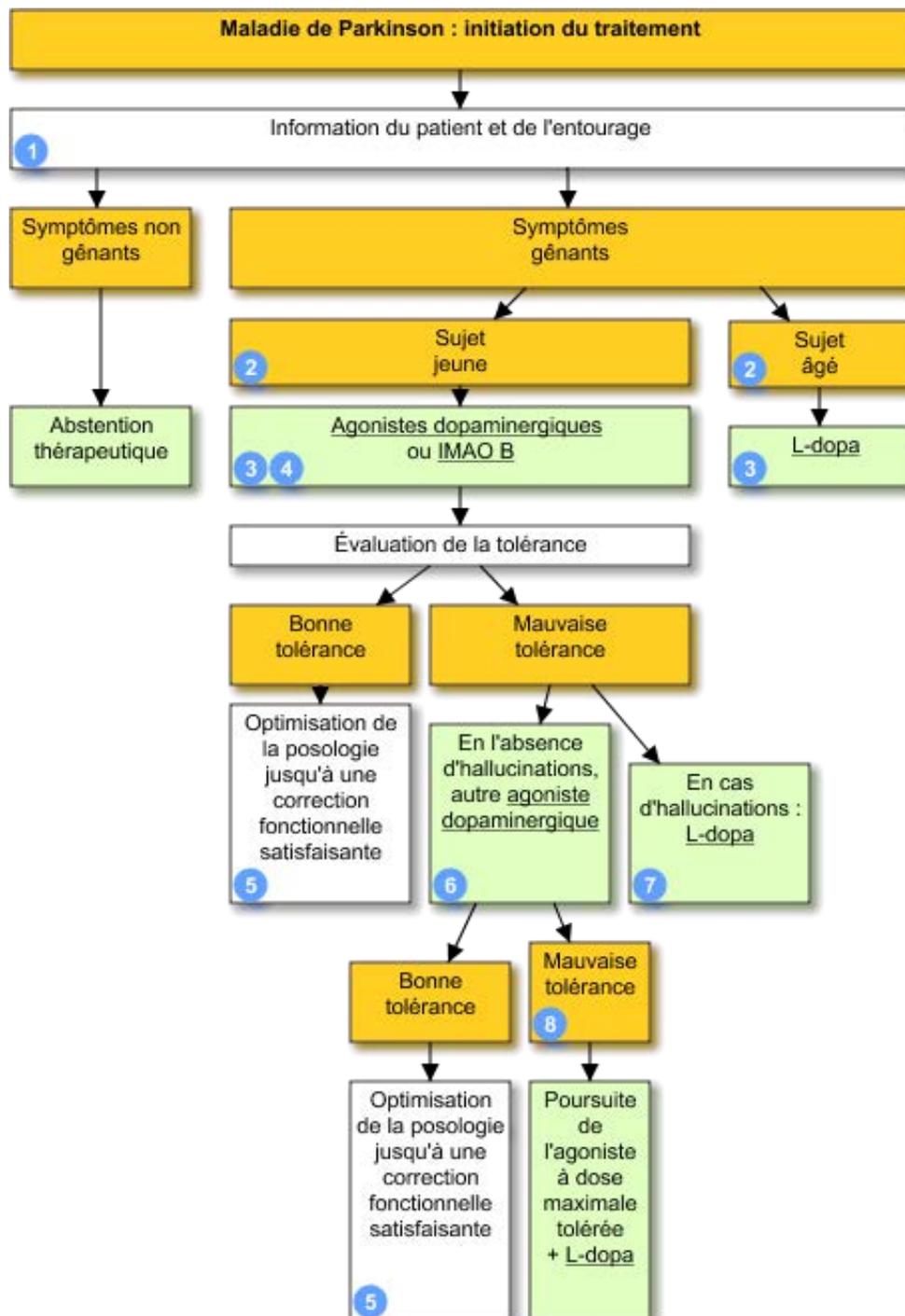


Figure 8 : Description de la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson (d'après le site Vidal)

1.5.2 Les médicaments utilisés

Les médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson sont nombreux et la liste qui suit est loin d'être exhaustive et a pour but de rendre compte des diverses classes pharmacologiques potentiellement disponibles. Les données pharmacologiques de ces médicaments sont disponibles dans leur résumé des caractéristiques du produit. Un résumé de ces classes pharmacologiques est disponible en annexe (Annexe V).

1.5.3 La levodopa

Précurseur de la dopamine, la levodopa s'administre par voie orale et toujours en association à un inhibiteur de dopa-décarboxylase (IDDC) (Modopar® (Levodopa + Bensérazide) et Sinemet® (Levodopa + Carbidopa)). En effet, la coadministration d'un IDDC permet d'augmenter la biodisponibilité de la levodopa au niveau central en limitant sa dégradation au niveau périphérique par les dopa-décarboxylases retrouvées au niveau de la paroi intestinale mais aussi d'autres tissus périphériques. La dégradation de la levodopa en dopamine au niveau périphérique est par ailleurs responsable des effets indésirables de cette molécule. Ces effets sont majoritairement d'ordre digestif (nausées, vomissements) et vasculaire avec une hypotension ou hypertension artérielle. Aussi, une administration concomitante d'IDDC tels que le bensérazide ou la carbidopa permet de diminuer et de limiter la survenue de ces effets. Concernant la pharmacocinétique, la levodopa présente une résorption orale d'environ 50 à 75%, un Tmax de 1 à 2 heures et une demi-vie d'élimination courte de l'ordre de 1,5 heure. La levodopa est contre-indiquée en cas de troubles psychotiques et de phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

1.5.4 Les agonistes dopaminergiques

D'un point de vue pharmacologique, ces médicaments, à l'exception de l'apomorphine (agoniste non sélectif), présentent une grande affinité pour les récepteurs de type D2. Les agonistes dopaminergiques sélectifs des récepteurs D2 peuvent être classés en 2 familles selon leur structure chimique : les dérivés ergotés, agonistes dopaminergiques de 1^{ère} génération tels que la bromocriptine, le lisuride ou la cabergoline et les dérivés non ergotés, agonistes dopaminergiques de 2^{nde} génération tels que le piribedil, le ropinirole ou le pramipexole. Tout comme la dopamine, les agonistes dopaminergiques stimulent les

récepteurs dopaminergiques pré- ou post-synaptiques, mais à l'inverse de la levodopa, ces molécules ne nécessitent aucune biotransformation pour agir. En revanche et à l'instar de la levodopa, les effets indésirables rencontrés avec ces molécules sont des nausées, vomissements, hypotension orthostatique, collapsus, confusion et hallucinations. Il est également important de noter le risque particulier de valvulopathie décrit pour certains dérivés ergotés tels que la cabergoline. Les agonistes dopaminergiques sont contre-indiqués en cas d'hypotension orthostatique, de démence, de troubles cognitifs ou d'hallucinations.

1.5.5 Les inhibiteurs enzymatiques

L'objectif de ces médicaments est d'accroître l'effet thérapeutique de la dopamine en inhibant les enzymes impliquées dans sa dégradation.

1.5.5.1 Inhibiteurs de la MAO-B (IMAO-B)

La sélégiline ou la rasagiline sont des inhibiteurs non compétitifs sélectifs de la monoamine oxydase B (MAO-B) qui permettent de prolonger la durée d'action de la dopamine. L'inhibition de la MAO-B induite par ces molécules est irréversible, permettant à ces dernières d'être éventuellement utilisées en monothérapie. Les effets indésirables sont une élévation des transaminases ainsi que des troubles du rythme supra-ventriculaire. D'un point de vue pharmacocinétique, ce médicament présente une résorption rapide, d'environ 30 minutes et une demi-vie plasmatique d'environ 40 heures. Les IMAO-B sont contre-indiqués chez le patient parkinsonien en cas d'hypersensibilité à ces médicaments, d'insuffisance rénale ou d'ulcère gastrique.

1.5.5.2 Inhibiteurs de la COMT (ICOMT)

L'entacapone ou la tolcapone sont des inhibiteurs compétitifs sélectifs de la catéchol-o-méthyl-transférase (COMT) qui limitent la dégradation périphérique de la levodopa et prolongent la durée d'action de la dopamine. Les effets indésirables rencontrés avec ces molécules sont des nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales et constipation. Contrairement aux IMAO-B, les ICOMT induisent une inhibition réversible de la COMT et doivent être utilisés

en association à d'autres médicaments antiparkinsoniens. Les ICOMT présentent un pic plasmatique 0,5 à 1 heure après leur administration et une demi-vie d'élimination comprise entre 0,5 et 3 heures. Ces molécules sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à la substance active, d'insuffisance hépatique ou de phéochromocytome.

1.5.6 Les Anticholinergiques

Le trihexyphénidyle, le bipéridène et la tropatépine sont principalement actifs sur les tremblements et l'hypertonie mais présentent peu d'effet sur la bradykinésie (Destee, 2005). Ce sont des antagonistes des récepteurs muscariniques centraux et périphériques possédant des effets centraux (diminution de l'hyperactivité cholinergique striatale provoquée par la réduction du tonus inhibiteur dopaminergique, troubles de la mémoire et syndromes confusionnels provoqués par l'effet au niveau des récepteurs cortico-hypocampiques) et des effets périphériques responsables de leurs principaux effets secondaires (réduction des sécrétions salivaires, digestives et lacrymales, du péristaltisme digestif et des capacités d'accommodation, se traduisant par une sécheresse oculaire, une sécheresse buccale, des troubles de l'accommodation, des troubles mictionnels et de la constipation). Ces médicaments ont une résorption courte (Tmax=1h) et une demi-vie d'élimination de l'ordre de 3 heures. Les anticholinergiques sont contre-indiqués chez les patients présentant un adénome prostatique ou atteints de glaucome par fermeture de l'angle.

A retenir :

- ✓ *Seconde maladie neurodégénérative en France*
- ✓ *Maladie génétique et synucléinopathie*
- ✓ *Physiopathologie complexe en lien avec les circuits de la dopamine*
- ✓ *Panel thérapeutique considérable mais symptomatique*

2 Inflammation, Pathologies infectieuses et Maladie de Parkinson

Ce chapitre a pour objectif de mener une recherche bibliographique afin d'évaluer l'existence ou non d'une possible association entre les infections et la maladie Parkinson à partir des données de la littérature médicale et scientifique.

2.1 Méthodologie de la Recherche bibliographique

La recherche dans la littérature s'est faite essentiellement à partir de la base américaine de données médicales « PubMed ». Cette recherche a été souhaité la plus large possible afin d'en améliorer l'exhaustivité. Aussi, nous avons utilisé des mots-clés génériques afin d'isoler tous les articles et travaux disponibles sur la base « PubMed » possédant un lien de près ou de loin avec l'aspect infectieux et/ou inflammatoire et MP. Les mots-clés utilisés étaient les suivants : « infections » « Parkinson » « Parkinson disease », « infectious disease », « inflammation », et « oxydative stress ». Une attention toute particulière aux mots-clés « infections » et « Parkinson » a permis d'isoler 882 articles (Figure 9). Parmi ces 882 articles, nous avons écarté dans un premier temps tous les articles non accompagnés de résumé (n=656) ou portant sur une autre maladie que la MP (Maladie de Wolff Parkinson White) (n=174). Au final, 52 articles publiés entre 1906 et 2016 ont été retenus. (Figure 10).

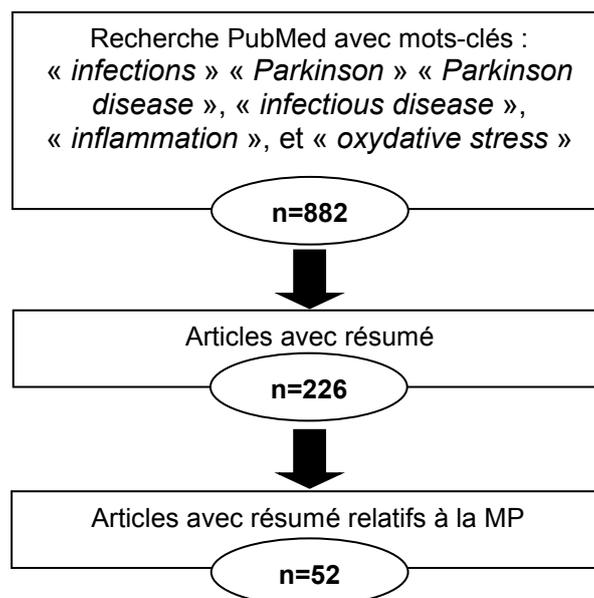


Figure 9 : Schéma représentant la méthodologie bibliographique employée

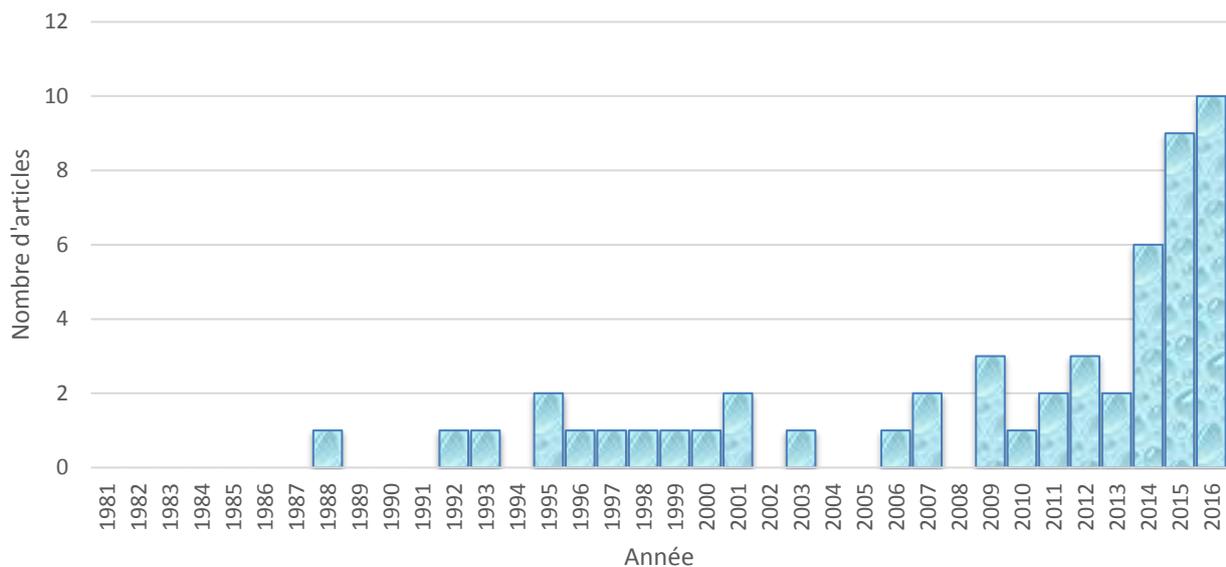


Figure 10 : Evolution du nombre des publications relatives à notre thématique « Agents infectieux et Maladie de Parkinson » référencées dans la base de données PUBMED au cours du temps

2.2 Description du système immunitaire au sein du système nerveux central

L'ensemble des cellules gliales constitue le système immunitaire neuronal. Ces cellules possèdent le complexe majeur d'histocompatibilité et sont capables de s'activer sous les *stimuli* portant atteinte au SNC (comme les infections neuronales). Parmi la population de la microglie, les astrocytes sont des cellules essentielles au fonctionnement du SNC. Dans des conditions physiologiques, elles assurent un rôle de soutien aux neurones, contribuent à l'homéostasie ionique, garantissent une régulation de la production des neurotransmetteurs par les neurones et secrètent des facteurs neurotrophiques. La microglie pourrait être anormalement activée dans les cas de MP. En effet, les auteurs s'accordent à dire que les dysfonctionnements pathologiques de la MP comme la surproduction d'agrégats d' α -synucléine permettrait l'activation de la microglie. Les agents infectieux pourraient également activer de façon directe ou indirecte les cellules de la microglie (Liu *et al.*, 2003).

2.3 Impact de la neuroinflammation et des mécanismes oxydatifs sur le processus de neurodégénération

2.3.1 Inflammation et maladie de Parkinson

A l'heure actuelle, si les étiologies de la MP ne sont pas entièrement élucidées, plusieurs auteurs s'accordent toutefois sur un rôle non négligeable de la microglie du SNC dans la perte des neurones dopaminergiques (Whitton, 2007, Liu *et al.*, 2003,). L'hypothèse inflammatoire de la MP évoque l'intervention de la microglie et des astrocytes comme acteurs directs de la neurodégénérescence dopaminergique. Les affections du SNC telles que l'agression par un agent infectieux ou la formation anormale d' α -synucléine pourraient déclencher l'activation de la microglie et du réseau astrocytaire, activation à l'origine d'une expression accrue de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , l'IL-1 β , IL-6 et l'interféron- γ . Ces cytokines seraient alors responsables de la destruction des neurones dopaminergiques soit par une action cytotoxique directe soit indirectement par recrutement de leucocytes sécrétant d'autres molécules pro-inflammatoires ou par stimulation des cellules gliales entretenant ainsi ce processus délétère (Hong *et al.*, 2016 ; Rocha *et al.*, 2015 ; Whitton, 2007 ; Chen *et al.*, 2007 ; Liu *et al.*, 2003) (Figure 11).

L'implication des cytokines pro-inflammatoires dans la destruction neuronale semble confortée par des études menées sur des analyses *post-mortem* de la substance noire qui ont pu montrer une augmentation des taux des médiateurs inflammatoires activateurs de la microglie chez les patients atteints de la MP (TNF- α , l'IL-1 β , NO et PGE2) (Liu *et al.*, 2003). Néanmoins, l'implication de chacune des cytokines pro-inflammatoires dans ce processus destructif est cependant à relativiser. En effet, une étude prospective menée chez 84 patients atteints de la MP suivis entre 1993 et 2002 et analysant l'existence d'un lien entre les concentrations plasmatiques des marqueurs de l'inflammation et le diagnostic ultérieur de la MP a pu montrer que seul le taux d'interleukine 6 (IL-6) était significativement plus élevé chez les patients atteints de MP. Les taux plasmatiques de protéine C réactive, de fibrinogène et de TNF- α n'ont, quant à eux, pas été corrélés à un risque accru de survenue de la MP. Si cette étude clinique n'est pas concluante pour tous les médiateurs inflammatoires, les essais précliniques menés sur le rat tendent à montrer un effet néfaste du TNF- α et de l'IL-1 β entre autres sur les neurones (Rocha *et al.*, 2015). Enfin, Les cytokines pro-inflammatoires ne sont pas les seuls agents responsables de la destruction des neurones dopaminergiques. En effet, d'autres médiateurs produits par la microglie et les astrocytes s'avèrent eux-aussi neurotoxiques : le monoxyde d'azote (NO), les espèces réactives de l'oxygène (EROs) et les prostaglandines E (PGE). Le rôle des PGE dans les processus neurodégénératifs n'est par ailleurs plus à

démontrer étant donné le rôle protecteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) contre la MP (Gao *et al.*, 2011 ; Chen *et al.*, 2005).

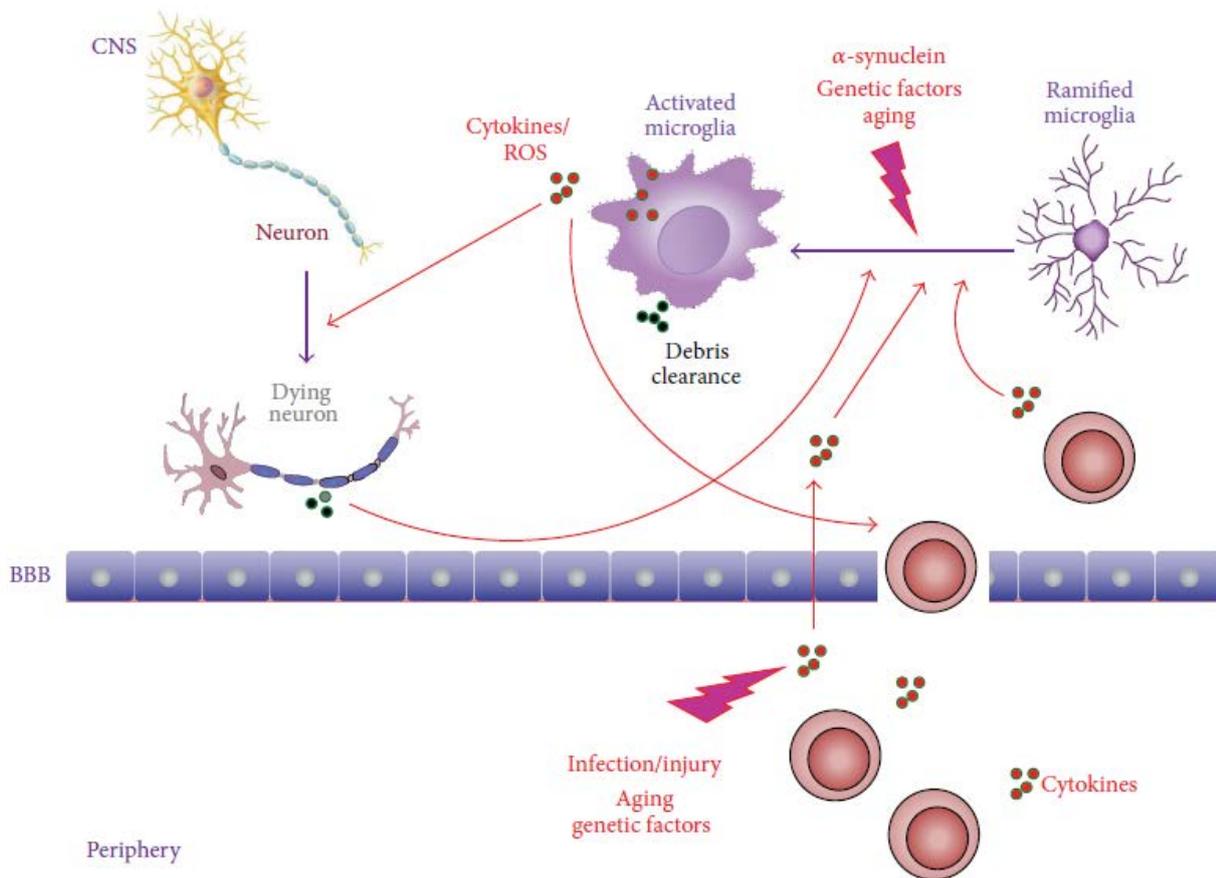


Figure 11 : Modèle inflammatoire de la maladie de Parkinson (d'après Rocha *et al.*, 2015). Une altération du système nerveux central par les agrégats d' α -synucléine, un agent infectieux ou des médiateurs inflammatoires peut engendrer l'activation du système gliale. La microglie activée possède de nouvelles caractéristiques morphologiques ainsi qu'une capacité de prolifération augmentée. Elle secrète des molécules inflammatoires qui vont activer et recruter d'autres cellules du système immunitaire entraînant un processus cyclique d'activation. Les médiateurs inflammatoires et les espèces réactives de l'oxygène sont tous deux responsable de la perte neuronale. La mort des neurones est associée à une activation des mécanismes inflammatoires. BBB : barrière hémato-encéphalique, CNS : système nerveux central, ROS : espèces réactives de l'oxygène.

2.3.2 Stress oxydatif et maladie de Parkinson

Les EROs (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyl) et les ERAs (Espèces Réactives de l'Azote) sont connus pour être des molécules dotées d'une grande réactivité chimique et tout particulièrement avec les biomolécules telles que les protéines, les lipides, les sucres, l'ADN (acide désoxyribonucléique) ou l'ARN (acide ribonucléique). Le NO, plus particulièrement, est capable d'altérer les fonctions protéiques par nitrosylation, d'accentuer la toxicité du glutamate, d'inhiber les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, de fragmenter les différents organites présents dans le cytoplasme des cellules ou de contribuer à la mobilisation du zinc dans les neurones. Tous ces mécanismes participent à la neurodégénération retrouvée dans la MP et la MA (Limongi et Baldelli, 2016).

Parallèlement à la surproduction de dérivés oxydatifs et azotés dans les maladies neurodégénératives, une défaillance du système antioxydant des neurones résultant en une diminution de l'activité de plusieurs enzymes comme la catalase et la glutathion réductase peut être observée dans la MA et SLA. Dans la MP, des taux réduits de glutathion ont pu être observés de façon *post-mortem* dans des cerveaux de patients parkinsoniens. Par ailleurs, les facteurs de transcription NFκB (facteur nucléaire kappa B) et NFE2L2 (« Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 ») jouant un rôle important dans les mécanismes antioxydants ont pu également être retrouvés en quantité augmentée. Au final, le stress oxydatif altère le SNC et induit une neurodégénération favorisée par plusieurs facteurs identifiés : la grande demande en oxygène des neurones, l'abondance des métaux ayant un rôle dans la balance redox (fer et cuivre), le taux élevé d'acides gras polyinsaturés oxydables et la faible quantité d'antioxydants (Limongi et Baldelli, 2016) (Figure 12).

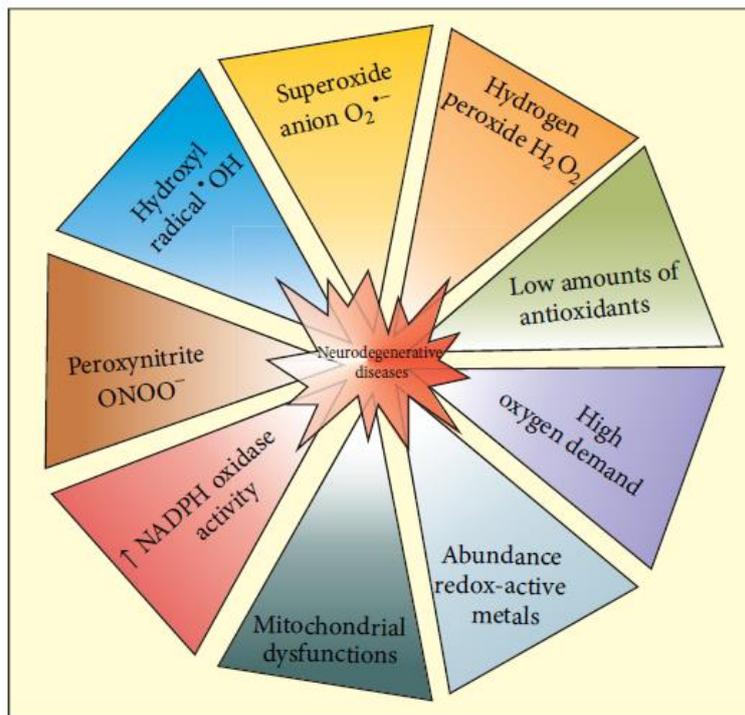


Figure 12 : Mécanismes oxydatifs intervenant dans les mécanismes de neurodégénération (d'après Limongi et Baldelli, 2016)

La toxicité des EROs fait également intervenir le 4-hydroxynonanal (HNE), produit de la peroxydation lipidique, impliqué dans la fragmentation de l'ADN, la stimulation des caspases (caspase-3, caspase-8 et caspase-9), et ainsi de l'apoptose des neurones dopaminergiques. Enfin, le HNE inhibe la voie de NF κ B, diminue les taux de glutathion et bloque la chaîne respiratoire mitochondriale au niveau des complexes I et II, contribuant ainsi à la progression de la maladie (Limongi et Baldelli, 2016).

La production des EROs peut également provenir du catabolisme de la dopamine lors de son oxydation par la monoamine oxydase dans le neurone pré-synaptique. Trois dérivés oxydés instables sont ainsi générés : la dopamine o-quinone, l'aminochrome et la 5,6-indolequinone (Annexe VI). L'aminochrome en particulier est à l'origine d'une dysfonction mitochondriale, d'une accumulation des agrégats d' α -synucléine, d'une dysfonction des fonctions de dégradation des protéines et d'une activation du stress oxydatif. Ces mécanismes sont associés à une activation de la microglie avec ses conséquences néfastes sur la substance noire (Segura-Aguilar *et al.*, 2014) (Annexe VII).

2.4 Infection et maladie de Parkinson

2.4.1 Hypothèse

Il est bien établi aujourd'hui que la neuroinflammation induite par l'activation microgliale joue un rôle dans la survenue et/ou l'aggravation de la MP. Plusieurs facteurs semblent directement intervenir sur l'inflammation ou la sur-activation microgliale. En effet, certains auteurs ont pu, par exemple, mettre en évidence une correspondance entre la quantité d' α -synucléine et l'activation microgliale lors d'autopsies de cerveaux de patients atteints de la MP (Rocha *et al.*, 2015). Si les mécanismes d'altération des fonctions de la glie par ces agrégats de protéine sont encore mal connus, il semblerait cependant qu'ils fassent intervenir le NF κ B (Reynolds *et al.*, 2008). Une autre piste évoquée quant à l'activation microgliale pourrait résider dans l'atteinte de la microglie par les pesticides ou les agents infectieux (Liu *et al.*, 2003). L'hypothèse infectieuse est d'autant plus soutenue par les experts que les cas de MP induite par des bactéries, virus ou prions sont de plus en plus observés dans la littérature (Bu *et al.*, 2015).

Par ailleurs, des études suggèrent qu'une exposition à des pathogènes tels que *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex virus de type 1* (HSV-1), *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) et *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) peut être associée à un risque de maladie neurodégénérative (Bu *et al.*, 2015). La neuroinflammation semble être aussi ici mise en jeu : les infections du SNC sont liées à la présence de marqueurs inflammatoires dans le SNC (TNF- α , l'IL-1 β , IL-6 et protéine C-réactive), l'exposition chronique à l'IL-6 étant à l'origine d'une augmentation *in vivo* de l'expression de l' α -synucléine (Bu *et al.*, 2015). Aussi, il a pu être mis en évidence qu'une simple injection de lipopolysaccharide (LPS), une endotoxine bactérienne, sur des modèles *in vitro* et *in vivo* chez la souris, pouvait induire une activation des cellules de la glie ainsi qu'une destruction des neurones dopaminergiques (Fang *et al.*, 2012 ; Qin *et al.*, 2007). Le LPS est en effet capable d'augmenter la production de molécules inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 β , l'INF- γ et le NO dans des cultures d'astrocytes et de cellules microgliales. Par ailleurs, une injection dans la substance noire de cette endotoxine a conduit à la formation d'agrégats d' α -synucléine sur des modèles animaux (Bu *et al.*, 2015). Enfin, il a également été montré un lien entre les antécédents d'hospitalisation pour une infection du SNC et la MP (Fang *et al.*, 2012). Les patients parkinsoniens ont un risque deux fois plus important d'expérimenter au cours de leur vie une hospitalisation pour une infection du SNC que les patients non parkinsoniens. Les infections auraient donc un rôle non négligeable dans la MP, qu'il soit direct, par mécanisme cytotoxique, ou indirect par activation de la glie.

2.4.2 Intestin et maladie de Parkinson

Dans la Maladie de Parkinson, il a pu être retrouvé une incidence élevée de constipation (Mulak et Bonaz, 2015 ; Xu *et al.*, 2015) mais également la présence de bien d'autres troubles digestifs tels que salivation anormale, dysphagie, nausée, constipation et dysfonction défécatoire retrouvés respectivement chez 70%, 52%, 24%, 29% et 66% des sujets étudiés (n=98). Une analyse rétrospective a pu montrer une augmentation du risque de survenue de MP chez les patients masculins présentant une faible fréquence des mouvements de l'intestin (Mulak et Bonaz, 2015). Une atteinte de la perméabilité intestinale a également été observée, avec pour conséquence une réponse immunitaire ainsi que la production de cytokines inflammatoires. Les études montrent que les facteurs pro-inflammatoires associés aux maladies intestinales chroniques sont également à l'origine d'une neuroinflammation, pouvant conduire à la détérioration des neurones dopaminergiques (Mulak et Bonaz, 2015).

Dans la MP, le point commun entre tractus intestinal et substance noire est les agrégats d' α -synucléine. Une hypothèse, l'hypothèse de Braak, propose une formation des agrégats d' α -synucléine au niveau du plexus sous muqueux puis leur propagation vers le SNC via le système nerveux entérique (Fasano *et al.*, 2015 ; Mulak et Bonaz, 2015). La synucléopathie pourrait ainsi tout à fait débuter dans le système digestif et diffuser vers le SNC et vice-versa. La transmission se ferait de manière antérograde (cerveau vers l'intestin) à partir du noyau du tractus solitaire ou de manière rétrograde (intestin vers le cerveau) à partir du noyau moteur dorsal du nerf vague (Natale *et al.*, 2011) (Figure 13).

Le tractus intestinal humain contient 10^{14} agents microbiens (Xu *et al.*, 2015). Ce microbiote est indispensable pour assurer le métabolisme des nutriments, apporter une défense contre les agents pathogènes opportunistes et participer à la régulation du système immunitaire et de la fonction de la barrière intestinale. Plusieurs études suggèrent une atteinte de ce système microbien intestinal dans de nombreuses pathologies, notamment les maladies métaboliques, les maladies auto-immunes et les maladies neuropsychiatriques. Le microbiote intestinal pourrait également jouer un rôle dans la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). En effet, certains auteurs ont pu montrer une augmentation de la perméabilité de la BHE chez des souris privées d'un microbiote intestinal normal ; intégrité de la BHE renforcée par ailleurs après transplantation fécale (Braniste *et al.*, 2014).

L'hypothèse du rôle de l'axe SNC-intestin-microbiote sur la MP a pu être cliniquement vérifiée chez certains patients atteints de la MP. En effet, la littérature mentionne par exemple le cas d'un homme atteint de la MP et de constipation chronique. Après suspicion d'une infection du

colon (*Clostridium difficile*) responsable de sa diarrhée, le patient fut traité par vancomycine, colchicine et métronidazole et une disparition de ses troubles digestifs fut constatée. Après 10 mois de traitement, les symptômes neurologiques disparaissaient, suggérant ainsi l'implication du microbiote intestinal dans les processus physiopathologiques neurodégénératifs de la MP (Xu *et al.*, 2015).

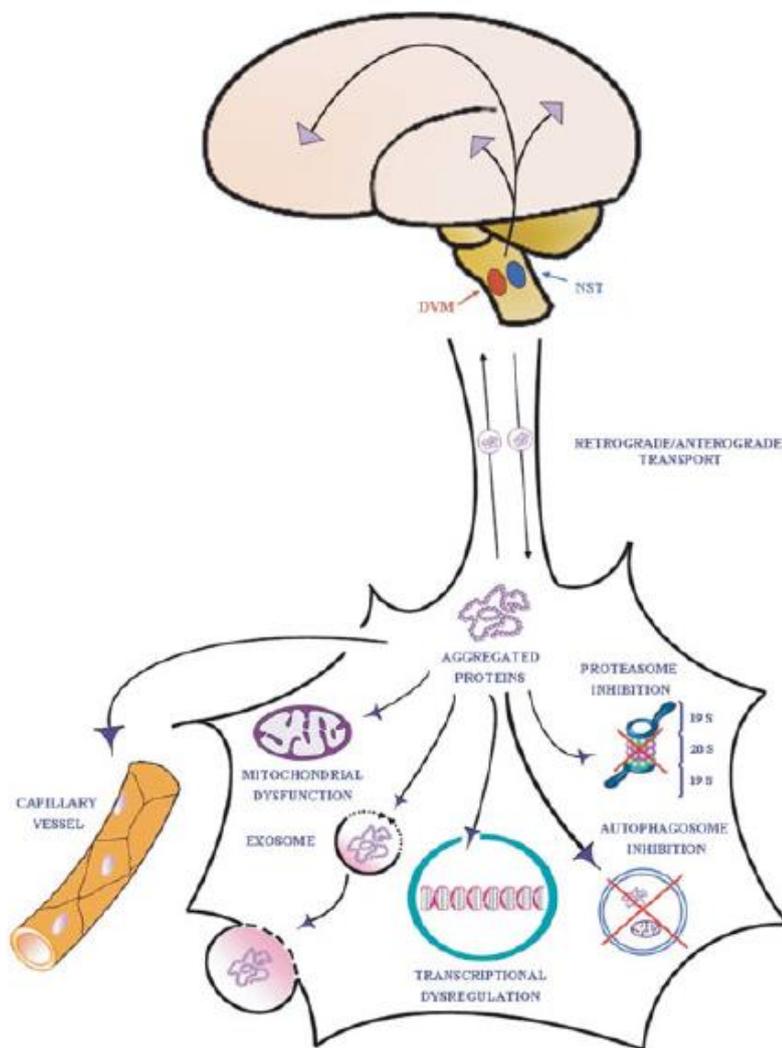


Figure 13 : L'axe intestin-système nerveux central impliqué dans les maladies neurodégénératives (d'après Natale *et al.*, 2011). Le système nerveux entérique (SNE) est la voie de diffusion des agrégats protéiques vers le système nerveux central (SNC) et via une transmission antérograde à partir du noyau du tractus solitaire (NST) ou de manière rétrograde à partir du noyau moteur dorsal du nerf vague (DVM). Les protéines agrégées sont délétères pour les fonctions mitochondriales, la transcription, les processus d'autophagie.

2.4.3 Causes bactériennes

Face à l'activation microgliale à la production de médiateurs inflammatoires dans le SNC, l'infection à un agent pathogène paraît être une cause plus que vraisemblable. Nous verrons dans ce chapitre que les bactéries sont les agents infectieux pour lesquels les données de la littérature sont les plus abondantes.

2.4.3.1 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H.pylori*) est une bactérie gram-négative présente à la surface de l'épithélium gastrique de plus de 50 % de la population mondiale (Camci et Oguz, 2016 ; Alvarez-Arellano et Maldonado-Bernal, 2014 ; Lahner *et al.*, 2014). *H.pylori* est connu pour provoquer chez l'homme des gastrites, des ulcères et des cancers de l'estomac. Plusieurs études montrent un rôle de la bactérie dans le développement de nombreuses maladies qu'elles soient hématologiques, cardiovasculaires ou neurologiques (Camci et Oguz, 2016). Parmi les maladies neurologiques provoquées par *H.pylori*, Altschuler évoque 2 maladies encore jusqu'à présent non liées à cette bactérie : la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique et la maladie de Parkinson idiopathique (Altschuler, 1996).

D'autres auteurs ont évalué la prévalence de *H.pylori* chez les patients parkinsoniens. Il semblerait que les patients atteints de la MP et âgés de plus de 80 ans ont 5 fois plus de risque de présenter des anticorps anti-*H.pylori*. Hashim et ses collaborateurs (2014) trouvent une prévalence de 32,9 % de positivité à *H.pylori* chez des patients atteints de la MP. Une étude rétrospective danoise a pu mettre en évidence chez des patients traités depuis 5 ans ou plus avant diagnostic de la MP par antibiothérapie anti-*H.pylori* (amoxicilline, clarithromycine, amoxicilline + clarithromycine et métronidazole) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) une augmentation du risque de survenue de MP respectivement de 45 % et 23 %, laissant à penser que la présence d'*H.pylori* pouvait être associée à un risque accru de MP (Nielsen *et al.*, 2012). Par ailleurs, il a aussi pu être observé une nette amélioration des symptômes moteurs de la MP après l'éradication de *H.pylori* (Tan *et al.*, 2015 ; Lahner *et al.*, 2014 ; Hashim *et al.*, 2014). Non seulement l'éradication de *H.pylori* est associée à une réduction des cytokines inflammatoires circulantes (IL-6 et TNF- α) mais également à une amélioration du score de sévérité des troubles moteurs de 15 % avant 6 semaines suivant l'éradication de la bactérie et de 25 % après 6 semaines. De plus, les patients mentionnent également une nette amélioration de leur qualité de vie (Hashim *et al.*, 2014). Un essai clinique randomisé montre

que l'éradication de *H.pylori* réduisait l'hypokinésie chez les patients parkinsoniens (Dobbs *et al.*, 2016).

Deux explications sont données afin d'expliquer ces observations. La première concerne une toxicité directe de la bactérie sur le plan neuronal par la production de divers médiateurs inflammatoires (IL-8, IL-1 β , TNF- α) à l'origine d'une activation gliale et de la mort cellulaire. *H.pylori* serait également capable de recruter les cellules du système immunitaire (neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T et B) dans la muqueuse gastrique lesquelles produisent des molécules neurotoxiques : cytokines pro-inflammatoires, EROs et espèces dérivées du NO (Alvarez-Arellano et Maldonado-Bernal, 2014). Il a été également évoqué un rôle possible de *H.pylori* dans la biosynthèse de MPTP toxique pour les neurones (Hashim *et al.*, 2014). La seconde explication vient du fait que *H.pylori* interférerait avec l'absorption du levodopa (principal médicament utilisé dans la MP) via l'altération de la muqueuse gastrique et la production d'acide gastrique (Camci et Oguz, 2016 ; Fiorini *et al.*, 2015 ; Tan *et al.*, 2015 ; Alvarez-Arellano et Maldonado-Bernal, 2014 ; Lahner *et al.*, 2014 ; Hashim *et al.*, 2014 ; Pierantozzi *et al.*, 2001). L'altération de la biodisponibilité du levodopa serait à l'origine des fluctuations motrices observées chez les patients parkinsoniens positifs à *H.pylori*. En effet, l'absorption du levodopa a pu être retrouvée augmentée après éradication de *H.pylori* de l'ordre de 21 à 54 % (Lahner *et al.*, 2009 ; Hashim *et al.*, 2014).

Enfin, il semblerait également que *H.pylori* puisse d'une part interagir avec le métabolisme du levodopa en produisant des EROs susceptibles d'inactiver le médicament et d'autre part, utiliser les sources de monoamines environnantes (noradrénaline et dopamine) nécessaires à son développement (Hashim *et al.*, 2014).

Face à ces constats, étudier la présence de *H.pylori* chez certains patients pourrait peut-être permettre de prédire la survenue d'une MP une dizaine d'années avant son diagnostic. Cependant, si la toxicité directe de *H.pylori* semble évidente pour certains auteurs, d'autres semblent plutôt évoquer un rôle de l'aluminium contenu dans les médicaments anti-acides et potentiellement toxique pour les neurones dopaminergiques (Richy et Mégraud, 2003 ; Włodarek *et al.*, 2001).

2.4.3.2 *Mycobacterium avium paratuberculosis*

Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP) est une bactérie endocellulaire impliquée chez les bovins dans la maladie de Johne et chez l'homme dans la maladie de Crohn (Arru *et al.*, 2016 ; Davis, 2015 ; Dow, 2014 ; Cardoso *et al.*, 2011). Récemment, il a été étudié les liens possibles entre la MP et la susceptibilité aux infections par les bactéries du genre *Mycobacterium*. En effet, la présence d'un polymorphisme des gènes LRRK2 et PARK, impliqués dans la MP, a été retrouvée associée à un risque accru de pathologies d'origine mycobactérienne : la lèpre, la maladie de Crohn (elle-même possiblement liée à une infection par MAP) (Sauer *et al.*, 2015 ; Dow, 2014). MAP serait plus particulièrement capable d'engendrer une production d' α -synucléine dans le tube digestif ainsi qu'une agrégation de celles-ci. Ces protéines se comporteraient dans les intestins comme un prion, et pourraient intégrer le SNE et le SNC via le nerf vague (Tarutani *et al.*, 2016 ; Dow, 2014). Mais le nerf vague n'est pas forcément le seul nerf impliqué dans les mécanismes de neuroinvasion des bactéries. En effet, le nerf olfactif (nerf crânien n°1) est considéré comme une structure impliquée dans le passage de certains agents pathogènes, comme *Neisseria meningitidis*, vers le cerveau (Sjölander et Jonsson, 2010).

2.4.3.3 *Les relations causales entre tuberculose et maladie de Parkinson*

La tuberculose n'est pas la cause principale de mortalité chez les patients infectés par *Mycobacterium tuberculosis*. En effet, s'agissant d'une maladie infectieuse chronique, il est établi que les complications de la maladie à long terme sont très nombreuses et sont à l'origine d'une mortalité plus élevée. Ces complications sont majoritairement d'ordre neurologique. Une étude épidémiologique menée à Taïwan sur 609 751 sujets dont le diagnostic de MP avait été posé a évalué le rôle possible de la tuberculose sur le développement de la MP à partir de la base nationale de l'assurance maladie entre 1996 et 2011 (Shen *et al.*, 2016). Ces patients ont été divisés en 2 groupes : un groupe atteint de la tuberculose (121 951 patients) dont le diagnostic était antérieur à celui de la MP et un groupe non atteint de la tuberculose (487 800 patients). Cette étude a également pris en compte les multiples comorbidités telles que les maladies métaboliques (diabète, hypertension) ou les maladies psychiatriques (dépression). Parmi les résultats obtenus, nous noterons que les femmes présentent un risque 1,25 fois plus élevé d'être atteintes de la MP que les hommes, que le risque de MP augmente avec l'âge et les comorbidités et que la prévalence des comorbidités est plus grande dans le groupe des patients atteints de la tuberculose que dans celui des patients non atteints de la tuberculose.

Concernant la MP, cette étude souligne un risque 1,38 fois plus grand pour les patients atteints de la tuberculose de développer la MP en comparaison à la population générale. L'auteur relève également une diminution du risque de MP avec la période de suivi suggérant ainsi que le traitement antituberculeux utilisé dans le cadre de la tuberculose pourrait avoir un rôle protecteur de la MP (Shen *et al.*, 2016).

Il s'agit ici de la première étude tentant d'établir une association entre la tuberculose et la MP. Mais d'autres éléments nous confortent dans l'idée d'un lien possible entre ces deux maladies :

- 1) La neuroinflammation observée dans la MP n'est pas systématiquement provoquée par des infections du SNC. Bien au contraire, comme nous l'avons vu précédemment, le mécanisme inflammatoire semble plutôt débiter à distance, notamment dans le système digestif (avec *H.pylori* par exemple). Le poumon pourrait de façon toute vraisemblable être l'un de ces lieux périphériques concernés par le déclenchement de l'inflammation.
- 2) Plusieurs études ont prouvé le rôle crucial de certaines protéines (de la famille des ubiquitines) dans la défense immunitaire contre *Mycobacterium tuberculosis* (Sakowski *et al.*, 2015 ; Manzanillo *et al.*, 2013). Or, il s'agit justement des gènes codant pour ces protéines qui sont mutés dans certaines formes de la MP (en particulier le gène PARK 2), ce qui pourrait expliquer une possible sensibilité simultanée pour les deux maladies chez certains patients.
- 3) La vaccination au BCG (bacille de Calmette et Guérin), constituée de souches atténuées de *Mycobacterium bovis*, induit chez les modèles animaux une réponse des lymphocytes T régulateurs ainsi qu'une modification de l'environnement glial (Laćan *et al.*, 2013). L'injection de BCG pour le traitement du cancer de la vessie d'un patient parkinsonien de 75 ans a provoqué une pancytopenie ainsi qu'une aggravation des troubles parkinsoniens 9 ans après son administration (Westhovens *et al.*, 2016). Cependant, d'autres études suggèrent plutôt un rôle protecteur du BCG dans la MP (Yang *et al.*, 2016 ; Yong *et al.*, 2011).
- 4) Le rôle bénéfique de la rifampicine, un antibiotique antituberculeux, dans les maladies neurodégénératives suppose lui aussi un possible lien entre la tuberculose et la MP ou la MA. La rifampicine aurait ainsi une action inhibitrice de l'agrégation des protéines d' α -synucléine, réductrice du stress oxydant et de l'activation microgliale et promotrice de la survie neuronale dans un milieu inflammatoire (Shen *et al.*, 2016).

Si toutes ces hypothèses vont dans le sens d'un lien de causalité entre la tuberculose et la MP, il est indéniable que d'autres études et en particulier des essais cliniques sur l'homme seraient nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer cette relation qui aujourd'hui apparaît encore bien floue même si les rôles protecteurs de la rifampicine dans la MP semblent tout à fait crédibles.

2.4.3.4 Autres bactéries

D'autres bactéries peuvent être citées comme ayant un lien faiblement ou clairement identifié avec la MP. La plupart appartiennent à l'ordre des actinomycètes comme *Mycobacterium tuberculosis* ou les bactéries du genre *Streptomyces*. A noter, la présence accentuée des lactobacilles dans l'intestin des patients parkinsoniens. Il a également été relevé la présence d'anticorps dirigés contre *Nocardia asteroides* dans le sérum d'autres patients parkinsoniens (Kohbata et Shimokawa, 1993). Beaucoup d'autres agents pathogènes ont une influence sur les fonctions mitochondriales des neurones ou l'altération de la mitophagie (dégradation des mitochondries défectueuses) ayant été identifiée comme un facteur aggravant la MP (Pellegrino et Haynes, 2015). Par exemple, les espèces du genre *Streptomyces* produisent l'antimycine A, un agent inhibiteur de la chaîne respiratoire des mitochondries au niveau du complexe III, ainsi que l'oligomycine, un inhibiteur de l'ATP synthase. *Pseudomonas aeruginosa* produit quant à lui des dérivés du cyanure, inhibiteurs puissants du complexe IV de la chaîne respiratoire et de nombreux chélateurs du fer, perturbant également le fonctionnement normal des mitochondries (Pellegrino et Haynes, 2015). Dans d'autres cas, des manifestations neurologiques de type parkinsonisme (mais qui diffèrent de la MP) peuvent être retrouvées avec des infections du SNC. La littérature rapporte à titre d'exemple 3 cas de parkinsonisme induit par *Orientia tsutsugamushi* (bactérie provoquant le typhus des broussailles) (Premaratna *et al.*, 2014), *Mycobacterium tuberculosis* (Ren *et al.*, 2014) et *Mycoplasma pneumoniae* (Kim *et al.*, 1995).

2.4.4 Causes virales

2.4.4.1 *Myxovirus Influenzae*

Myxovirus influenzae est un agent pathogène respiratoire à ARN de la famille des *Orthomyxoviridae* dont l'implication dans les mécanismes neurodégénératifs de la MP est discutée depuis plusieurs dizaines d'années. En effet, des cas de parkinsonisme associés au *myxovirus influenzae* de type A ont été décrits (Harris *et al.*, 2012) et plusieurs spéculations sur un risque accru de MP chez les patients nés durant une pandémie de grippe ont été soutenues (Liu *et al.*, 2016 ; Takahashi et Yamada, 1999). En fait, il a été suggéré que *myxovirus influenzae* pouvait, au niveau intra-utérin, induire des anomalies de développement de la substance noire foétale (Mattock *et al.*, 1988).

Une analyse immunohistochimique a révélé la présence de *myxovirus influenzae* dans la SNpc de cerveaux parkinsoniens après analyse post-mortem. L'aspect inflammatoire est accentué par la présence de lymphocytes T et de macrophages. Ces cellules sont co-localisées dans la SNC avec Beclin-1, une protéine ayant un rôle majeur dans les mécanismes d'apoptose et d'autophagie (Rohn et Catlin, 2011).

Il a été montré que le virus pouvait cibler sélectivement la substance noire chez les modèles animaux (Takahashi *et al.*, 1995). Le mécanisme possible identifié impliqué dans la neurodégénérescence dopaminergique induite par *myxovirus influenzae* serait sensiblement le même que celui retrouvé avec les bactéries : un acheminement vers le SNC via le SNA (nerf vague) (Jang *et al.*, 2009 (a)). Le virus infecterait tout d'abord le noyau moteur dorsal du nerf vague puis diffuserait vers les régions hautes du SNC. Il s'ensuivrait une activation microgliale et une aggrégation des protéines d' α -synucléine. Jang et coll. observent même la perte dopaminergique 60 jours après le début de l'infection. Mais d'autres voies de dissémination du virus *influenza* ont été évoquées : la pénétration dans le SNC à partir de l'épithélium olfactif ainsi que la transmission par le nerf trijumeau (Zhou *et al.*, 2013).

2.4.4.2 *Virus de l'Hépatite C*

Le virus de l'hépatite C (VHC) appartient à la famille des *Flaviviridae* laquelle comprend des virus neurotropiques comme le virus de l'encéphalite japonaise, le virus de la fièvre jaune, la dengue et le virus de l'encéphalite à tiques. Il s'agit d'un virus pouvant intégrer le SNC (Tsai

et al., 2016 ; Wu *et al.*, 2015). Les effets neurologiques et psychiatriques du virus sont parfaitement connus et incluent une grande fatigue, une dépression caractérisée et une altération des fonctions cognitives. Etant donné l'altération du ratio choline/créatine (marqueur de l'inflammation) dans la substance noire et la substance blanche suite à la neuroinvasion de VHC, il semblerait que le virus puisse être un facteur de risque de la MP. De plus, chez les patients positifs à VHC, l'autopsie des cerveaux a retrouvé de l'ARN de HCV ainsi qu'une activation macrophagique et macrogliale. VHC a d'ailleurs montré son habilité à inciter les macrophages et monocytes à sécréter des molécules pro-inflammatoires (Wu *et al.*, 2015).

Une étude rétrospective menée à la clinique neurologique de Hanovre analyse la capacité de liaison des transporteurs de la dopamine et de la sérotonine chez 20 patients atteints de VHC et ayant présenté une atteinte des fonctions cognitives. L'étude a fait intervenir un examen clinique, psychométrique ainsi que d'autres tests (électroencéphalogramme, imagerie par résonance magnétique...). Une diminution significative du taux de liaison des transporteurs de la dopamine et de la sérotonine a été observée chez 60% et 50% des patients respectivement prouvant ainsi une véritable atteinte monoaminergique induite par le VHC chez ces patients (Weissenborn *et al.*, 2006). De même, Wu *et al.* ont réalisé une étude épidémiologique sur une cohorte de plus de 60 000 patients « screenés » entre 2000 et 2004. Sur les 887 patients diagnostiqués atteints de la MP, les auteurs trouvent une association significative avec VHC (Wu *et al.*, 2015).

Si de nombreuses études évoquent une association entre VHC et MP, il est important néanmoins d'évoquer également l'existence d'un possible biais de confusion entre cette implication de VHC et les effets indésirables liés à l'utilisation des interférons, médicaments largement utilisés dans le traitement de l'hépatite C. En effet, plusieurs cas de parkinsonisme induit par les interférons ont été décrits ces dernières années (Wangensteen *et al.*, 2016). Par ailleurs, une implication plus importante des voies de signalisation de l'interféron de type 1 a pu être mise en évidence après analyse d'échantillons *post-mortem* de patients atteints de la MP mais également dans des modèles murins traités par MPTP. Afin de valider cette observation, l'utilisation d'un anticorps monoclonal permettant de bloquer le récepteur de l'interféron alpha/bêta de type 1 (IFNAR1) chez des souris préalablement traitées par MPTP a permis une réduction de la neuroinflammation, une diminution de la destruction des neurones dopaminergiques, une augmentation du taux de dopamine striatal et une amélioration des résultats comportementaux (Main *et al.*, 2016). Ainsi, il n'est pas impossible que l'utilisation thérapeutique des interférons lors d'une exposition à VHC engendre une réponse neuroinflammatoire accentuée par rapport à celle induite par l'infection du VHC elle-même (Wangensteen *et al.*, 2016).

2.4.4.3 *Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)*

Lenteur des mouvements, apathie, bradykinésie, altération de la posture sont des symptômes retrouvés dans l'infection au VIH et relativement bien connus aujourd'hui. Si l'aspect clinique de ces symptômes évoque un début de parkinsonisme, il est cependant difficile d'établir avec certitude l'ampleur de l'atteinte physiopathologique chez les patients infectés par le VIH (Mirsattari *et al.*, 1998). Il semblerait que le VIH, tout comme dans la MP, soit capable d'induire une destruction dopaminergique dans les régions nigro-striées. En effet, les patients parkinsoniens atteints du VIH sont plus sensibles aux médicaments dopaminergiques que les patients non atteints. Les investigations radiologiques ou biologiques semblent par ailleurs aller dans le sens d'une atteinte des ganglions de la base par le VIH (Berger et Arendt, 2000).

Dans le cas des maladies neurocognitives associées à une infection au VIH, il est possible d'observer les caractéristiques typiques d'une activation immunitaire et gliale. Ces signes sont : une infiltration macrophagique périvasculaire, la présence de cellules géantes multinuclées, des cellules de la microglie activée ainsi que des nodules de la microglie, une astrocytose prononcée, une pâleur de la myéline sur les sections microscopiques et une perte neuronale. Près de 90% des protéines caractérisées dans les cerveaux de patients atteints du VIH et de démence sont également impliquées dans les maladies neurologiques telles que la MP, la MA, la schizophrénie ou la DCL. Ainsi, les enzymes de la voie du glutathion sont aussi bien altérées chez les patients atteints de VIH et de démence que chez les patients atteints de la MP (Zhou *et al.*, 2013).

2.4.4.4 *Autres causes virales*

Les infections virales du SNC sont à l'origine d'un grand nombre de décès à travers le monde. Parmi les virus identifiés comme ayant un rôle possible dans ces infections, les virus de la famille des herpès comme HSV-1 (*herpes simplex virus 1*) ou EBV (virus Epstein-Barr) sont susceptibles de provoquer des symptômes proches de ceux observés dans la MP (Beatman *et al.*, 2015). Chez le rat, le virus de l'encéphalite japonaise a provoqué après 13 jours des symptômes proches de ceux observés dans la MP, avec destruction de la SNc. L'analyse immunohistochimique par anti-tyrosine-hydroxylases marquées a révélé une diminution du nombre de neurones positifs à ce marquage suggérant ainsi une destruction des neurones dopaminergiques (Ogata *et al.*, 1997). Chez d'autres patients parkinsoniens, c'est une

présence significative d'anticorps dirigés contre le coronavirus qui a été observée (Fazzini *et al.*, 1992).

A ceux-ci peuvent s'ajouter le virus coxsackie, le virus de l'encéphalite de St-Louis et le virus du Nil occidental (« West Nile virus ») (Jang *et al.*, 2009 (b)). A l'instar de tous les autres virus, le mécanisme impliqué dans la perte neuronale est encore mal compris mais ferait intervenir le système de la glie neuronale (Zhou *et al.*, 2013).

2.4.5 Autres causes infectieuses

Alors que les bactéries et virus sont les principaux agents infectieux identifiés comme étant possiblement liés à la survenue d'une MP, les parasites peuvent également constituer un risque éventuel pour la survenue de la maladie qui doit être évoqué. Il n'existe quasiment pas d'études sur ce sujet et le parasite à avoir éveillé des soupçons est *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*). Il s'agit d'un protozoaire intracellulaire, responsable de la toxoplasmose et à l'origine de symptômes parkinsoniens, notamment chez les patients infectés par le VIH (Miman *et al.*, 2010 ; Noël *et al.*, 1992). Miman *et al.* ont analysé la prévalence des IgG anti-*T.gondii* dans le sérum de patients parkinsoniens (séropositivité : 42,3%) par rapport à un groupe contrôle (séropositivité : 22,5%) et ont conclu à une possible implication de *T. gondii* dans le développement de la MP (Miman *et al.*, 2010).

2.5 Résumé du Chapitre

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative liée à une destruction des neurones de la substance noire. Les causes de cette maladie sont encore incertaines même si le facteur génétique est mis en avant. Concernant les processus physiopathologiques impliqués, une évidence persiste : la MP est une maladie inflammatoire. Les phénomènes observés dans la maladie justifient à eux seuls cet aspect neuroinflammatoire de la MP : microglie et astrocytes suractivés, production accrue de cytokines pro-inflammatoires et d'EROs, accumulation de protéines d' α -synucléine, dysfonctionnement des fonctions de dégradation des protéines et d'autophagie, altération de l'activité mitochondriale et de la chaîne respiratoire. A ces mécanismes s'ajoutent clairement des facteurs externes tels que l'intoxication aux pesticides ou la contamination par un agent infectieux. Les études épidémiologiques témoignent en effet d'un lien significatif entre la présence d'une infection

chez les patients et la survenue de la MP. Néanmoins, ces résultats sont le fruit d'observations en vie réelle, et ne permettent pas de rendre compte du processus moléculaire associé aux infections. Plusieurs hypothèses ont été données à ce sujet : activation du système immunitaire par l'agent infectieux avec production de molécules inflammatoires, action sur la formation de protéines d' α -synucléine ou toxicité directe sur les neurones dopaminergiques. Une autre question persiste : la localisation du déclenchement de la neurodégénération par le germe ? La réponse à cette question ne va pas de soi. En effet, plusieurs bactéries ou virus pouvant être à l'origine de processus neurodégénératifs ne sont pas forcément à tropisme neuronal. C'est le cas par exemple de *Mycobacterium paratuberculosis*, bactérie du tractus digestif impliquée dans la formation de protéines d' α -synucléine au niveau de l'intestin. Enfin, une dernière question est à formuler et celle-ci concerne le rôle exact de l'appareil digestif dans la MP. En effet, le système digestif semble étroitement lié à la MP et toute la question réside dans le fait de déterminer si les effets digestifs sont un effet collatéral de la MP ou si la survenue de la MP est une conséquence de pathologies gastro-intestinales et notamment infectieuses.

En tout état de cause, si les infections peuvent être à l'origine ou favoriser la MP, le corollaire à cette assertion serait une influence des traitements anti-infectieux sur la MP. Ce point sera étudié dans le chapitre suivant.

A retenir :

- ✓ *Aspect inflammatoire de la maladie de Parkinson caractérisé par une glie suractivée et la production de médiateurs inflammatoires*
- ✓ *En parallèle, altération des systèmes antioxydants et stress oxydatif important*
- ✓ *Certaines infections sont associées à cet aspect inflammatoire présent dans la maladie de Parkinson*
- ✓ *Possible association entre facteurs génétiques, prédisposition aux infections et susceptibilité à la maladie de Parkinson*
- ✓ *Ces éléments suggèrent un rôle potentiellement bénéfique des anti-infectieux dans la maladie de Parkinson*

3 Vers un usage thérapeutique des anti-infectieux dans la maladie de Parkinson

Nous avons effectué, pour cette dernière partie, une analyse de la littérature concernant l'impact que pourrait avoir les médicaments anti-infectieux sur la MP.

3.1 Méthodologie de la recherche bibliographique

A l'instar de la recherche bibliographique relative à l'évaluation du lien entre infections et MP, cette étude porte sur la base de données PubMed. L'analyse des publications portant sur l'usage d'anti-infectieux dans la MP est réalisée à partir de la combinaison des termes « anti-infective drug » et « Parkinson disease ». Les mêmes critères de sélection ont été appliqués à savoir une exclusion des publications traitant d'une autre maladie que la MP et une exclusion des publications pour lesquelles aucun résumé n'était disponible. Pas moins de 53 publications ont été retenues. Le graphique ci-dessous présente les résultats de cette recherche (Figure 15).

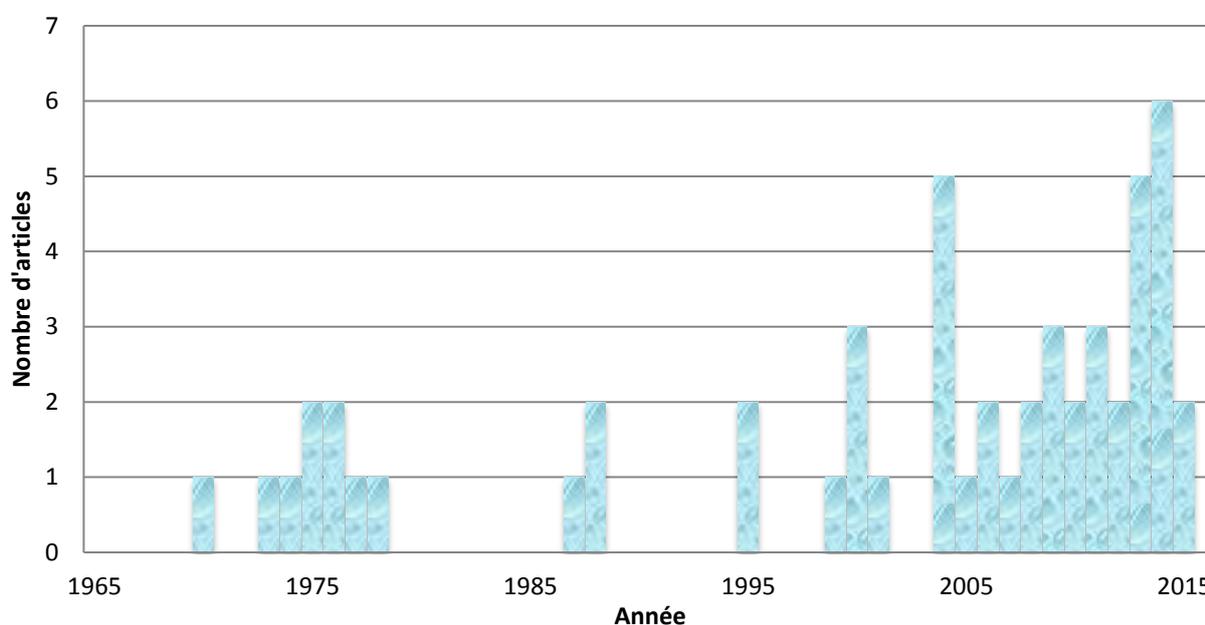


Figure 14 : Représentation graphique des publications relatives à notre thématique médicament anti-infectieux et maladie de Parkinson à partir de la base de données PUBMED

Si quelques publications ont pu être retrouvées avant l'an 2000, la grande majorité des études relatives à l'utilisation de molécules anti-infectieuses, telles que la ceftriaxone ou la doxycycline, dans le traitement de maladies neurodégénératives et la MP ont été publiées à partir de 2000. En effet, entre les années 70 et 90, seule l'amantadine, médicament anti-viral, a suscité l'attention des chercheurs pour traiter les symptômes de la MP ou les dyskinésies provoquées par la levodopa.

3.2 Traitements anti-infectieux et Maladie de Parkinson

3.2.1 Amantadine

Il s'agit de l'une des molécules les plus anciennement utilisées dans la MP. Utilisée à l'origine comme antiviral contre la grippe, l'amantadine a vu son indication pour la grippe disparaître au profit de la MP du fait de la découverte de son effet positif sur le parkinsonisme induit par les neuroleptiques et ce, dès 1969 (Pacifci *et al.*, 1976). Il est à noter que l'amantadine est le seul médicament à avoir une indication dans le traitement des dyskinésies levodopa-induites, ce qui en fait une alternative thérapeutique intéressante dans la prise en charge de la MP (Hubsher *et al.*, 2012, Bido *et al.*, 2011). Le Résumé des Caractéristique du Produit de l'amantadine mentionne une utilisation seule du médicament dans le traitement de la MP ou associé à d'autres médicaments anti-parkinsoniens.

De nombreux essais cliniques évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'amantadine dans le traitement des dyskinésies levodopa-induites se sont succédés depuis la commercialisation du médicament dans cette indication. Une étude récente portant sur 83 patients atteints de la MP compare l'amélioration du score de dyskinésie des sujets traités par 260 mg, 340 mg, ou 420 mg d'amantadine une fois par jour pendant 8 semaines par rapport à un groupe témoin constitué de la même population de sujets (patients atteints de la MP avec une dyskinésie levodopa-induite). Les investigateurs observent une réduction du score de 27% parmi le groupe « 340 mg ». Du point de vue de la sécurité, des effets indésirables apparaissent à hauteur de 82%, 80%, 95% et 90% dans les groupes placebo, 260 mg, 340 mg et 420 mg respectivement (Pahwa *et al.*, 2015). D'autres essais contrôlés randomisés trouvent une amélioration du score de dyskinésie dans 64% des cas (Sawada *et al.*, 2010), ou bien, sur le score global, une réduction approximative des dyskinésies de 45% (Thomas *et al.*, 2004 (a)), 38% (Paci *et al.*, 2001) et de 70% (Cersósimo *et al.*, 2000). Toutes ces données

justifient l'utilisation de cet agent dans la MP, au moins pour la prise en charge des dyskinésies dopa-induites.

3.2.2 Ceftriaxone

Les effets neuroprotecteurs de la ceftriaxone ont commencé à susciter de l'intérêt depuis la découverte de son action positive sur l'expression du transporteur du glutamate, lequel détient un rôle déterminant dans la recapture pré-synaptique du glutamate et donc contre l'excitotoxicité de ce neurotransmetteur (Chotibut *et al.*, 2014 ; Rothstein *et al.*, 2005). Cet aspect pharmacologique de la ceftriaxone a permis de se rendre compte du potentiel de cet antibiotique dans le traitement de plusieurs maladies neurodégénératives telles que la démence d'origine ischémique ou la SLA (Ruzza *et al.*, 2014). Cette action aurait aussi un effet bénéfique dans la MP où le système glutamatergique se trouve en hyperactivité (Hsu *et al.*, 2015 ; Chotibut *et al.*, 2014 ; Ho *et al.*, 2014 ; Leung *et al.*, 2012). La cause serait une anomalie de l'expression du transporteur du glutamate dans la MP (Hsu *et al.*, 2015 ; Chotibut *et al.*, 2014).

Dans les modèles animaux, l'action de la ceftriaxone sur les transporteurs glutamatergiques s'accompagne d'une diminution de la perte en tyrosine hydroxylase, signe d'une restauration de la fonction dopaminergique. Par exemple, chez les rats (modèles de la MP - lésions du striatum induites par 6-hydroxydopamine neurotoxique), l'injection de ceftriaxone (200 mg/kg) est associée à une plus grande expression du transporteur du glutamate ainsi qu'à une perte en tyrosine hydroxylase de 57% (témoin : 85%) 9 jours après son administration (Chotibut *et al.*, 2014). Les modèles « MPTP » de la MP aboutissent aux mêmes résultats (Hsu *et al.*, 2015 ; Ho *et al.*, 2014). Parmi ces derniers, d'autres observations sont faites en plus de la restauration du système dopaminergique dans l'aire nigro-striée comme une diminution de la perte neuronale dans l'hippocampe et une inhibition de l'activation microgliale dans la SNc. Dans une autre étude portant toujours sur les mêmes modèles MPTP ce sont les paramètres du stress oxydatif et de l'inflammation qui sont mesurés. Ces observations sont les suivantes : diminution de la production d'espèces réactives, restauration du stock en enzymes anti-oxydantes (glutathion, catalase, superoxyde dismutase) et diminution de la production de cytokines inflammatoires (TNF α , IL- β) (Bisht *et al.*, 2014). A cette action sur le système glutamatergique s'ajoute aussi une capacité de la ceftriaxone à inhiber la polymérisation des fibrilles d' α -synucléine *in vitro* (Ruzza *et al.*, 2014). Ainsi, cibler ces deux éléments dans la MP

pourrait avoir des conséquences cliniques significatives sur la réduction des symptômes moteurs.

3.2.3 Tétracyclines

La minocycline est probablement l'une des tétracyclines les plus étudiées en termes de potentiel neuroprotecteur dans les maladies neurodégénératives. Les modèles utilisés pour étudier cet effet sont des modèles d'inflammation et d'apoptose de la MP, la SLA, l'accident vasculaire cérébral et la maladie de Huntington (Blum *et al.*, 2004 ; Zemke et Majid, 2004). Dans le cadre de la MP, ces modèles témoignent d'une possible action anti-activation microgliale de la minocycline. D'autres mécanismes ont été décrits : inhibition de l'action des métalloprotéinases matricielles, de la production d'oxyde nitrique, de l'apoptose (Blum *et al.*, 2004 ; Thomas et Le WD, 2004 (b) ; Zemke et Majid, 2004). Sur des modèles MPTP, l'expression de gènes codant pour des protéines mitochondriales a pu être restaurée après administration de minocycline (Dixit *et al.*, 2013). Concernant l'évaluation thérapeutique de l'action neuroprotectrice de la minocycline chez l'homme, il existe actuellement que très peu d'essais cliniques et notamment de phase III. Des essais de phase II conduits aux Etats-Unis conjointement par l'institut national des maladies neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux et les instituts nationaux de la santé ont testé l'action de la créatine et de la minocycline chez des sujets atteints de la MP. Ces études n'ont pas permis de mettre en évidence une action bénéfique significative de l'antibiotique sur la progression de la maladie (NINDS NET-PD Investigators, 2008 ; NINDS NET-PD Investigators, 2006).

La deuxième tétracycline à faire l'objet d'études en lien avec la MP est la doxycycline. Les modèles sont les mêmes que pour la minocycline à savoir : culture cellulaire de neurones dopaminergiques, modèles LPS de rats, modèles 6-hydroxydopamine de souris. Les observations arguent une diminution de l'activation microgliale et astrocytaire et une diminution des médiateurs inflammatoires associés (Lazzarini *et al.*, 2013 ; Wang *et al.*, 2009 ; Cho *et al.*, 2009). Les données récoltées sur cet antibiotique ainsi que sur la minocycline invitent à de plus amples études, notamment des essais cliniques randomisés qui pourront éventuellement conduire à l'affirmation de ces précédentes hypothèses sur les mécanismes neuroprotecteurs des tétracyclines.

3.2.4 Geldanamycine

La geldanamycine est un antibiotique de la famille des ansamycines (famille regroupant également les rifamycines comme la rifampicine). Les études qui ont eu lieu dans le cadre de la découverte de mécanismes neuroprotecteurs de la geldanamycine sont encore qu'aux phases *in vitro* mais semblent mettre en évidence une action anti- α -synucléine via une interaction avec les protéines chaperonnes (Auluk *et al.*, 2005). Ces découvertes sur la geldanamycine n'ont que peu d'importance si elles sont considérées de manière isolée. Il convient de rapprocher ces données avec celles obtenues pour la rifampicine, un antibiotique proche de la geldanamycine et également pourvu d'effets bénéfiques dans la MP.

3.3 Modulation des processus physiopathologiques neurodégénératifs par les antituberculeux

3.3.1 L'isoniazide

La toxicité neurologique de l'isoniazide est relativement bien connue depuis plus de 50 ans. Néanmoins, des cas d'effets indésirables neurologiques sont constamment observés à travers le monde. La prise en compte de nombreux paramètres s'avère nécessaire lors du traitement par isoniazide tels que les paramètres classiques (âge, poids, fonction rénale et hépatique), mais aussi de paramètres moins habituels comme le génotype de la N-acétyltransférase ou encore la consommation alcoolique éventuelle du patient.

Le mécanisme impliqué dans la toxicité neurologique de l'antibiotique fait intervenir une inhibition de la pyridoxine (vitamine B6), induisant une perturbation de la transmission gabaergique. Mais un point positif transparait dans l'action neurologique de l'isoniazide : l'inhibition de l'enzyme DOPA-décarboxylase laquelle permet une conversion de la levodopa en dopamine (Wenning *et al.*, 1995 ; Braham, 1970). Il est bien connu que cette enzyme, présente aussi bien en périphérie que dans le SNC, est un obstacle à l'efficacité de la levodopa. En effet, la levodopa est, une fois absorbé par l'organisme, transformé en dopamine par la DOPA-décarboxylase, laquelle ne peut traverser la barrière hémato-encéphalique. La dopamine au niveau périphérique est associée à de nombreux effets indésirables (nausées, vomissement, hypotension,...). Ainsi, des inhibiteurs de DOPA-décarboxylase sont disponibles sur le marché et sont utilisés en association avec la levodopa (cf. 1.5.3. La levodopa).

Braham a proposé l'utilisation de l'isoniazide en tant qu'inhibiteur de cette enzyme afin de pouvoir limiter les effets indésirables de la dopamine en périphérie et d'augmenter l'efficacité de la levodopa au niveau du SNC. Une ancienne étude a en effet révélé l'intérêt de l'isoniazide dans cette indication : l'isoniazide a été administré à raison de 5 mg/kg/jour (posologie usuelle) chez 5 patients parkinsoniens traités par levodopa pendant 10 jours. Aucun changement clinique n'a été observé par rapport au traitement par levodopa seule chez ces patients, ce qui suggérerait la sécurité d'emploi de l'isoniazide dans ces conditions ainsi que son efficacité (Braham, 1970). Cependant, il est à noter que l'auteur ne tient pas compte des variabilités individuelles (phénotype d'acétylation de l'isoniazide) qui auraient pu, chez d'autres patients, engendrer des effets indésirables neurologiques et hépatiques potentiellement graves.

L'autre versant de l'action de l'isoniazide au niveau du SNC doit également être considéré dans le traitement hypothétique de la MP. En effet, l'administration de pyridoxine a souvent eu des effets néfastes chez les patients parkinsoniens. La pyridoxine étant un cofacteur de la DOPA-décarboxylase, elle est impliquée dans la conversion périphérique et centrale de la levodopa en dopamine. Ainsi, l'action anti-B6 de l'isoniazide peut-elle être bénéfique chez les patients parkinsoniens ? Probablement que la réponse à cette question est à moduler selon le patient à traiter. Certains patients ont une sensibilité accrue à la neurotoxicité de l'isoniazide du fait notamment de leur polymorphisme génétique pour la N-acétyltransférase ou d'une dépendance alcoolique. Il est évident que chez ce type de patient une utilisation de l'isoniazide pour traiter seulement la MP (donc dans le cas où ces patients ne nécessitent pas de traitements antituberculeux) est à proscrire.

Le dernier point à évoquer est celui des cas de dyskinésie dopa-induites. Une étude observationnelle menée chez 20 patients parkinsoniens atteints de tuberculose décrit les effets de l'isoniazide sur les dyskinésies dopa-induites retrouvées chez ces patients. La posologie moyenne d'isoniazide administrée est de 290 mg/jour et les posologies de levodopa n'ont pas été modifiées. Une atténuation des dyskinésies choréiques est observée chez 18 patients au bout d'une semaine de traitement. En parallèle, cette action bénéfique sur les dyskinésies s'est accompagnée d'une aggravation des signes parkinsoniens (Gershanik *et al.*, 1988). Plusieurs explications sont discutées quant au mécanisme impliqué ici. Les dyskinésies dopa-induites sont dépendantes de la quantité de dopamine dans le SNC. Ainsi, il est possible que l'action anti-DOPA-carboxylase de l'isoniazide ait pu avoir un impact sur ces taux de dopamine. La contrepartie serait une efficacité insuffisante de la dopamine et donc des complications des symptômes parkinsoniens.

L'usage théorique de l'isoniazide dans la MP semble donc très complexe et difficile à considérer. L'antibiotique n'a aucune action bénéfique sur la maladie (contrairement à la rifampicine) (cf. chapitre suivant) mais permettrait, s'il est correctement utilisé, une optimisation du traitement par levodopa (de par son action sur les enzymes métabolisant la levodopa : DOPA-décarboxylase et pyridoxine).

3.3.2 La rifampicine

L'intérêt pour les effets anti-neurodégénératifs de la rifampicine est ancien et reste toujours d'actualité. En effet, les études épidémiologiques ont par le passé révélé une diminution du risque de démence sénile chez les sujets lépreux traités par un antibiotique anti-lépreux comme la rifampicine ou la dapsoné (antibiotique utilisé dans le traitement de la lèpre elle-même provoquée par une mycobactérie). Par exemple, sur un groupe de 1410 patients lépreux traités par anti-lépreux la prévalence de la démence sénile était de 2,9 % en comparaison au groupe de patients lépreux non traité (n=1761) où la prévalence était de 6,25 % (Li *et al.*, 2004). A la suite de ces observations, plusieurs modèles ont montré une action bénéfique de la rifampicine sur les maladies neurodégénératives. La rifampicine prévient la formation (et donc la toxicité) des peptides bêta-amyloïdes dans la MA (Tomiyama *et al.*, 1996 ; Tomiyama *et al.*, 1994). L'antibiotique exerce également une action sur l'agrégation des protéines d' α -synucléine sur des modèles *in vitro* et *in vivo* de la MP (Oida *et al.*, 2006) et un modèle *in vivo* (souris) d'atrophie multisystématisée (Ubhi *et al.*, 2008 ; Kilic *et al.*, 2004). D'autres auteurs vont même plus loin et confèrent à la rifampicine une action anti-agrégation des protéines bêta-amyloïde, des protéines tau et des protéines d' α -synucléine, laissant supposer un vif intérêt de l'antibiotique dans le traitement de la MA et la MP (Umeda *et al.*, 2016). La MP, étant une synucléinopathie, nous supposons que l'inhibition de l'agrégation de telles protéines devrait être bénéfique chez les patients souffrant de cette maladie.

3.3.2.1 Mécanismes anti-alpha-synucléine de la rifampicine

Que ce soit sur des modèles *in vitro* de culture cellulaire ou sur des modèles *in vivo* murins, la rifampicine atténue les processus neurodégénératifs induits par le MPTP sur les neurones dopaminergiques (Kilic *et al.*, 2004). Chez la souris (modèle MPTP de la MP), l'administration de 20 mg/kg de rifampicine montre une action positive sur la peroxydation lipidique 30 minutes après l'injection de l'antibiotique. Les concentrations maximales de rifampicine entre 30 et 240

minutes après l'injection étaient de 2,6 μM dans le plasma (30 minutes) et 0,77 μM (60 minutes) dans le striatum. A une concentration de 1 μM , la rifampicine inhibe significativement la peroxydation lipidique et la production d'EROs (Oida *et al.*, 2006). Ces observations coïncident avec celles de Li *et al.* qui mentionnent des concentrations anti-synucléine de la rifampicine allant de 1 à 10 μM . Le mécanisme impliqué est encore peu élucidé mais l'utilisation de la chromatographie par exclusion indique l'action inhibitrice de la rifampicine sur des intermédiaires de l'agrégation que sont les monomères d' α -synucléine et les oligomères d' α -synucléine, possiblement plus toxiques que les fibrilles mêmes d' α -synucléine (Li *et al.*, 2004 ; Kapurnotiu, 2004) (Figure 16).

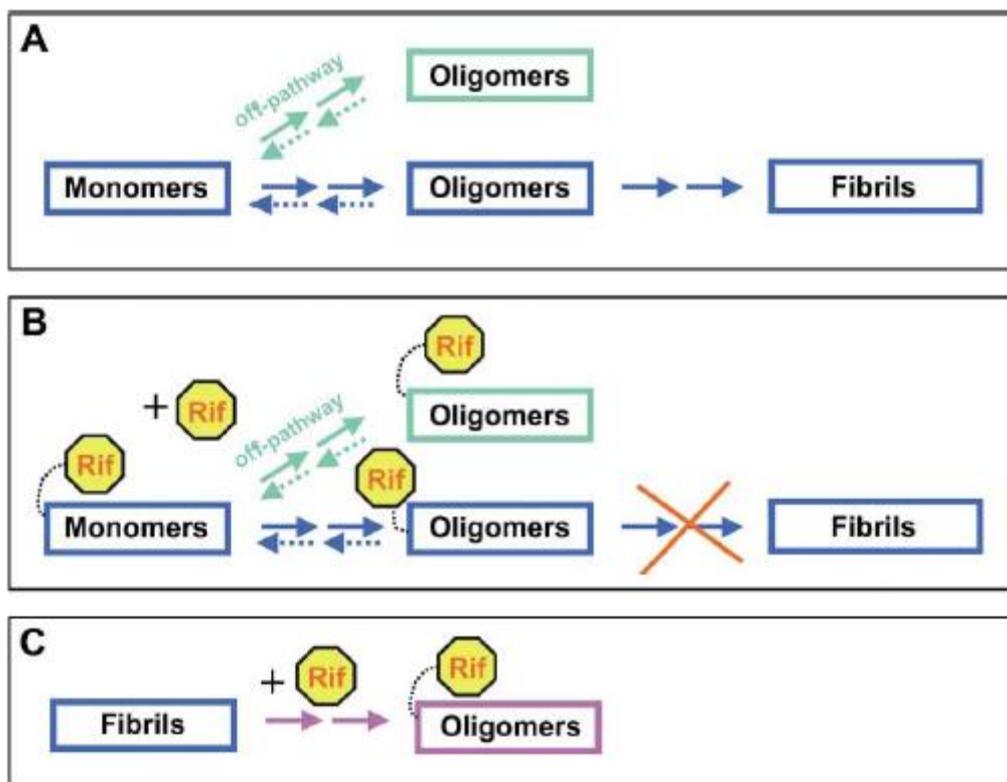


Figure 15 : Inhibition de l'agrégation des protéines d' α -synucléine par la rifampicine à travers les diverses voies de formation des fibrilles (d'après Kapurniotu, 2004). A : la formation des fibrilles d' α -synucléine passe par un état intermédiaire oligomérique ; la formation d'oligomère peut se faire en dehors de la voie de synthèse des fibrilles. B : la rifampicine peut intervenir au niveau des monomères ou des oligomères, dans la voie de formation des fibrilles ou en dehors. La liaison se fait de manière covalente. C : la rifampicine est capable de désassembler la fibrine en ses oligomères. Elle fixe ensuite les oligomères empêchant toute polymérisation en fibrille.

Les observations montrent non seulement une inhibition de la formation des fibrilles par la rifampicine mais également une habilité de l'antibiotique à désagréger les agrégats déjà formés. Les formes véritablement actives de la rifampicine dans ces réactions sont les dérivés oxygénés de celle-ci. En effet, une inhibition moindre du processus d'agrégation par la rifampicine est observée en conditions d'anaérobiose ou en présence d'antioxydants (Li *et al.*, 2004).

3.3.2.2 Actions anti-inflammatoires de la rifampicine

La neuroprotection induite par la rifampicine est un phénomène activement étudié ces dernières années. Les mécanismes sont divers : inhibition de l'agrégation de certaines protéines, diminution du stress oxydatif. Un autre champ d'étude est l'observation de l'impact de l'antibiotique sur les réponses inflammatoires et l'activation microgliale. L'hypothèse actuellement soutenue dans ce domaine est celle d'une inhibition des cytokines inflammatoires sécrétées par la glie (Bi *et al.*, 2011). Deux études successives menées par la même équipe aboutissent aux mêmes résultats. Sur des modèles de culture cellulaire de cellules microgliales, la rifampicine inhibe la production de LPS par la glie et des facteurs inflammatoires associés : NO, NO synthase, cyclo-oxygénase 2, TNF α , IL-1 β , prostaglandine E₂ et NF κ B. La rifampicine inhibe également la phosphorylation des MAP kinases (« Mitogen-Activated Protein kinase ») (Bi *et al.*, 2014). La seconde étude a pour objectif d'évaluer plus en détails les voies de l'inflammation inhibées. Il s'ensuit un blocage par la rifampicine de deux voies de signalisation : la voie du NF κ B et la voie du TLR-4 (Toll-Like Receptor-4) (Bi *et al.*, 2014). Ces découvertes prouvent l'éventuel effet bénéfique de la rifampicine dans la prévention et/ou le traitement des maladies neurodégénératives telles que la MP.

3.4 De l'intérêt de la bithérapie antituberculeuse dans le traitement de la maladie de Parkinson

En 1995, Wenning *et al.* rapportent un cas clinique d'interaction pharmacocinétique entre la levodopa et la thérapie antituberculeuse chez un patient atteint de la MP et de la tuberculose (Wenning *et al.*, 1995). Les syndromes parkinsoniens chez ce patient déjà traité par levodopa se sont détériorés suite à l'instauration d'un traitement par Rifinah® (rifampicine + isoniazide). Le profil pharmacocinétique de la levodopa s'est révélé considérablement modifié : une augmentation de 37% de l'aire sous la courbe, une augmentation de 103% de la demi-vie

d'élimination, une augmentation de 41% de la T_{max} et une diminution de 33% de la C_{max} (Wenning *et al.*, 1995). Très probablement ici l'interaction a fait intervenir l'action anti-DOPA-décarboxylase périphérique mais aussi centrale de l'isoniazide ce qui permet de mieux comprendre la diminution de l'effet de la dopathérapie. Néanmoins, l'association isoniazide-rifampicine est courante dans le traitement de la tuberculose et l'effet indésirable rencontré dans ce cas-ci (diminution de l'efficacité de la levodopa) était probablement inévitable.

L'association MP-tuberculose est, comme nous l'avons vu, pas anodine (une incidence de près de 17% a été observée par Shen *et al.*). Aussi, dans le cas de patients atteints de la MP chez qui une tuberculose pulmonaire est diagnostiquée, la chimiothérapie antituberculeuse sera de mise. Il conviendra alors de suivre de près l'évolution des symptômes parkinsoniens qui devraient être influencés par les concentrations plasmatiques d'isoniazide et de rifampicine. Néanmoins, ni le Résumé des Caractéristiques du Produit de la levodopa, ni le site Thériaque n'indiquent d'interaction médicamenteuse avec les antituberculeux (Figure 17). Si, en théorie, l'isoniazide et la rifampicine doivent avoir des effets bénéfiques sur l'évolution de la MP en provoquant une diminution du risque de dyskinésies levodopa-induites et une réduction de la perte neuronale respectivement, sur le plan clinique rien n'est moins sûr. Dans tous les cas, cette utilisation des antituberculeux chez des patients parkinsoniens non atteints de tuberculose reste à ce jour qu'hypothétique et ne pourrait être envisagée en l'absence de tout essai thérapeutique.

A retenir :

- ✓ *Intérêt possible du traitement anti-infectieux dans la maladie de Parkinson*
- ✓ *De solides études sur les propriétés bénéfiques de la rifampicine*
- ✓ *Cas particulier de la maladie de Parkinson induite par la tuberculose et sécurité de l'isoniazide remise en cause*
- ✓ *Défaut d'études cliniques*

4 Discussion

A l'issue de ce travail, nous avons pu étudier un certain nombre d'agents infectieux pouvant être retrouvés voire associés parfois à des degrés divers à la Maladie de Parkinson. Si certains d'entre eux ne semblent que faiblement associés à la MP, d'autres en revanche tels que *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium avium paratuberculosis* ou *virus influenzae*, semblent présenter un lien plus étroit avec cette maladie. Ce travail nous a ainsi conduits à explorer différentes pistes pour évaluer la réalité d'un tel lien. Certains de ces pathogènes possèdent naturellement un tropisme neuronal et sont connus pour provoquer des symptômes neurologiques et psychiatriques dans certaines conditions. C'est le cas pour le VIH ou pour la tuberculose dans sa forme méningée. Ainsi, il devient difficile dans certains cas de différencier avec certitude des symptômes parkinsoniens (troubles moteurs et troubles déments) de ceux en lien avec la véritable maladie de Parkinson. Par ailleurs, dans ces cas de parkinsonisme, il est également important de faire la part entre l'infection et le traitement utilisé dans la survenue de la symptomatologie observée. En effet, si nous prenons l'exemple des interférons ou des antituberculeux utilisés respectivement dans l'infection au virus de l'hépatite C et dans la tuberculose, il est connu que ces médicaments peuvent être responsables d'une toxicité neuronale proche de celle observée dans la maladie de Parkinson.

Les études précliniques, abondantes dans la littérature et menées sur des modèles cellulaires et animaux de la maladie de Parkinson ont permis d'isoler des mécanismes possibles associant processus infectieux et maladie de Parkinson. Une microglie suractivée, une production accrue de molécules inflammatoires, une accumulation centrale d'agrégats d' α -synucléine, un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et du stress oxydant. Tant de mécanismes impliqués aussi bien dans les cas supposés de maladie de Parkinson induite par un agent pathogène que dans les cas de maladie de Parkinson idiopathique. Si ces mécanismes semblent en faveur d'un lien possible entre infection et maladie de Parkinson, force est de constater qu'il n'existe, à l'heure actuelle, que très peu d'essais cliniques contrôlés randomisés ou d'études épidémiologiques sur ce sujet.

La principale limite de notre méthodologie de recherche bibliographique réside dans le fait d'avoir exclu les publications ne possédant pas de résumé. En effet, il ne peut être exclu la présence d'informations précieuses quant à l'association entre agents infectieux et maladie de Parkinson dans ces travaux non analysés.

Néanmoins, il est tout à fait intéressant de constater à partir de la Figure 7 que si le nombre de publications relatives à la thématique associant « Infection » et « Maladie de Parkinson »

reste encore faible, ce nombre de publications semble cependant connaître une nette augmentation depuis 2009 ; ce qui laisse présager d'un domaine de recherche probablement à son commencement et particulièrement intéressant à explorer.

Ce phénomène peut avoir plusieurs causes mais probablement lié en grande partie à une grande avancée des techniques de diagnostic qui permettent de concevoir davantage la maladie sous son aspect moléculaire qu'auparavant, ce qui permet d'observer la trace d'un agent bactérien ou viral dans le sang ou dans un tissu plus facilement.

Si la recherche thérapeutique dans la maladie de Parkinson est très active depuis plusieurs décennies, elle ne trouve malheureusement pas de traduction dans l'arsenal thérapeutique actuellement disponible. En effet, l'exceptionnelle découverte que fut la levodopa, molécule la plus efficace de l'arsenal thérapeutique dédié à la maladie de Parkinson, a certainement participé pour partie au ralentissement des recherches axées sur l'innovation thérapeutique au profit de celles axées sur la prise en charge par levodopa. Malgré les nouvelles présentations de levodopa (association à un inhibiteur de catécholamine transférase) et les nouvelles formulations du médicament comme la forme intra-nasale (Chun *et al.*, 2011), il est à rappeler qu'aucune des molécules thérapeutiques actuellement disponibles ne permet d'endiguer définitivement la maladie. Une nouvelle piste thérapeutique se présente peut être avec les médicaments anti-infectieux pour le traitement de la maladie de Parkinson mais peut être aussi par extension aux autres maladies neurodégénératives majeures que sont la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique ou la démence engendrée par les accidents vasculaires cérébraux. L'action bénéfique de la rifampicine sur la formation des plaques bêta-amyloïdes est effectivement très intéressante dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, et les propriétés anti-apoptotiques de la rapamycine sont tout aussi pertinentes et ce, pour toute maladie neurodégénérative.

L'intérêt d'une telle revue de la littérature permet également de spéculer sur de nouvelles cibles thérapeutiques dans la maladie de Parkinson. Initialement considérée comme un antibiotique de type macrolide, la rapamycine ou sirolimus est actuellement utilisée en tant qu'immunosuppresseur. La découverte de ses propriétés antiparkinsoniennes potentielles est récente et est axée autour de 3 mécanismes d'action possibles : une action anti-apoptotique induite par la voie mTOR (« mammalian Target Of Rapamycin ») (Malagelada *et al.*, 2010 ; Malagelada *et al.*, 2006), une action favorisant la dégradation des protéines agrégées (Pan *et al.*, 2003 ; Pan *et al.*, 2008) et une action anti-stress oxydatif (Jiang *et al.*, 2013). Concernant le premier de ces mécanismes, que ce soit sur des modèles cellulaires ou animaux de la MP, il est montré que la protéine RTP801 – protéine contribuant aux mécanismes apoptotiques

des neurones dopaminergiques via la déphosphorylation d'Akt (Protéine Kinase B) - est anormalement exprimée dans le cadre de la MP. La rapamycine, étant un inhibiteur de la voie mTOR, conduit à une phosphorylation d'Akt et donc à une survie cellulaire (Malagelada *et al.*, 2010 ; Malagelada *et al.*, 2006). Le deuxième effet intéressant de la rapamycine dans le cadre de la MP est sa capacité à renforcer les systèmes de dégradation des protéines défectueuses ou agrégées via une action positive sur les voies lysosomiales de dégradation des protéines et sur les voies d'ubiquitination de celles-ci (Pan *et al.*, 2009 ; Pan *et al.*, 2008). Le troisième et dernier mécanisme que nous évoquerons fait intervenir le stress oxydatif. En effet, parmi les rats conditionnés par 6-hydroxydopamine, ceux ayant été traités au préalable par la rapamycine ont présenté des taux intracellulaires de peroxyde et des capacités anti-oxydantes respectivement diminués et augmentées (Jiang *et al.*, 2013). Mais si ces trois mécanismes ont bel et bien été observés, l'impact clinique apparaît encore une fois non évalué. Dans le cas contraire, l'intérêt d'une utilisation de la rapamycine dans le traitement de la MP aurait pu être confirmé ou infirmé. Cette hypothèse pourrait être vérifiée à l'aide d'études impliquant l'utilisation d'autres médicaments inhibiteurs de la voie mTOR comme le temsirolimus ou l'évérolimus encore en essai clinique.

De manière analogue, il est tout à fait logique de penser pouvoir utiliser des antagonistes du glutamate comme la mémantine (indiquée dans la maladie d'Alzheimer) dans la maladie de Parkinson après avoir compris les effets positifs de la ceftriaxone sur les neurones dopaminergiques (laquelle augmente la recapture présynaptique du glutamate). D'ailleurs, les effets délétères du glutamate et son rôle dans la maladie de Parkinson sont connus depuis longtemps et le riluzole, un inhibiteur de la libération du glutamate ainsi qu'un antagoniste de ses récepteurs est déjà utilisé en tant que traitement symptomatique de la maladie de Parkinson. Ceci coïncide avec le modèle de la plasticité dopaminergique qui prône une libération de dopamine dans la substance nigro-striée dépendante de celle du glutamate. Mais ce qui est tout aussi pertinent et non pas pour le moins curieux, est la similarité structurale des deux molécules de rifampicine et geldanamycine lesquelles appartiennent toutes deux à la famille des ansamycines (Annexe VII). Les propriétés neuroprotectrices de ces deux antibiotiques dans la maladie de Parkinson seraient peut-être spécifiques à toutes les ansamycines.

L'ensemble de ces éléments suggèrent une réelle possibilité d'utilisation d'anti-infectieux pour traiter la maladie de Parkinson. En cas d'une association entre agent infectieux et maladie de Parkinson, le traitement médicamenteux peut éventuellement posséder une double efficacité. C'est-à-dire que les anti-infectieux peuvent avoir une efficacité sur la maladie de parkinson, mais aussi que les antiparkinsoniens peut avoir une efficacité sur l'infection elle-même. Cette

hypothèse s'est confirmée avec le cas du virus du Nil occidental. Ce virus est à l'origine de maladies neurologiques comme les méningites aseptiques et les encéphalites. Il est également connu pour provoquer des symptômes parkinsoniens induits par une perte des neurones dopaminergiques. Ainsi, il n'est pas improbable de trouver une prescription d'antiparkinsoniens chez des patients infectés par ce virus et cela d'autant plus qu'une équipe de chercheurs a montré que l'injection de 4 antiparkinsoniens (levodopa, sélégiline, isatine et amantadine) dans un tissu neuronal contaminé par le virus du Nil occidental entraînait une réduction de la détection d'ARN viral, indiquant ainsi une inhibition de la réplication virale (Blázquez *et al.*, 2016). En fait, parmi ces molécules, la sélégiline ne présentait pas d'activité antivirale, tandis que la levodopa et l'isatine étaient associées à une inhibition de la réplication virale de 50% et l'amantadine à une inhibition de plus de 90%. Il est nécessaire cependant d'évoquer deux points importants relatifs à ces observations. Tout d'abord, il a été montré une inhibition de la réplication du virus par l'expression neuronale d' α -synucléine (Blázquez *et al.*, 2016). Ainsi, le virus est lui-même son propre bourreau : il engendre une perte dopaminergique accompagnée d'une activation de la glie neuronale et de la formation d'agrégats d' α -synucléine qui inhiberont à leur tour la réplication du virus. Et quand bien même il n'y aurait pas de lien entre une infection au virus du Nil occidental et la maladie de Parkinson, il est possible que les agrégats naturellement présents dans la maladie de Parkinson puissent causer cette inhibition virale. L'autre explication d'une telle activité des antiparkinsoniens viendrait de la nature même de ces molécules. L'amantadine étant à l'origine un médicament antiviral, il ne peut être exclu qu'elle puisse faire preuve d'une activité anti-infectieuse envers certains germes. Ainsi, il est difficile d'établir une quelconque activité anti-infectieuse des antiparkinsoniens avec ces seules données. D'autres études s'avèrent nécessaires pour parvenir à valider cette hypothèse.

L'usage d'anti-infectieux dans la maladie de Parkinson est dépendant de l'existence même d'une cause infectieuse à l'origine de la neurodégénérescence. La stratégie thérapeutique étant d'éradiquer la cause infectieuse qui impliquera également le ralentissement de la progression de la maladie neurodégénérative voire même, la restauration neuronale. Néanmoins, il a été vu que des anti-infectieux auraient des effets bénéfiques sur la maladie même en l'absence de cause infectieuse. Dans le cas de *H.pylori* l'éradication de la bactérie peut provoquer une restauration de la capacité motrice, mais dans la plupart des autres cas c'est par un autre effet que l'effet anti-infectieux que le médicament s'avère être bénéfique pour les patients parkinsoniens. A titre d'exemple, l'isoniazide et la rifampicine présentent des effets bénéfiques via une neuroprotection induite par la rifampicine et une action « bensérazide-like » pour l'isoniazide.

Nous nous sommes intéressés à la problématique du rôle de la tuberculose sur le déclenchement et le développement de la maladie de Parkinson mais nous regrettons de n'avoir trouvé qu'une seule étude épidémiologique décrivant une association entre tuberculose et maladie de Parkinson (Shen *et al.*, 2016). Sur une cohorte de plusieurs centaines de milliers de patients, l'essai a conclu à une élévation du risque de développer la maladie de Parkinson de 1,38 fois chez les sujets atteints de la tuberculose par rapport à la population générale. Néanmoins, il convient d'avoir à l'esprit les éventuels biais que l'on peut rencontrer dans ce type d'étude tels que le polymorphisme génétique (l'étude se déroulant à Taiwan) ou l'aspect chronologique : le diagnostic de la MP étant parfois réalisé presque 10 ans après la survenue effective de la maladie, il n'est pas impossible que certains des patients inclus ont développé la MP avant la tuberculose. En même temps, l'étude révèle également d'autres facteurs de risque de la maladie. Nous nous rendons ainsi compte de l'importance du contexte neurologique et psychiatrique sur la survenue de la maladie de Parkinson. Les patients au terrain de dépression, démence ou d'accident vasculaire cérébral ont un risque nettement plus élevé de développer cette maladie neurodégénérative. Nous rappellerons le rôle des antécédents métaboliques comme le diabète et l'hypertension sur l'évolution de cette maladie. Aussi, la similarité des mutations génétiques retrouvées dans les deux maladies suggèrent justement cette sensibilité accrue de maladie de Parkinson chez les patients tuberculeux.

Ces données observées sur la tuberculose associées à celles recueillies avec les infections engendrées par *Mycobacterium paratuberculosis* supposent un rôle tout particulier du genre *Mycobacterium* dans la survenue et/ou la progression de la maladie de Parkinson. La mutation des gènes codant pour l' α -synucléine est aussi bien retrouvée dans la maladie de Parkinson que dans les infections à *Mycobacterium*. Les études restent toutefois limitées. Des essais (*in vitro* ou *in vivo*) évaluant le lien entre *Mycobacterium leprae* et la maladie de Parkinson auraient permis de visualiser avec un point de vue plus large cette hypothèse. Nous n'avons pas trouvé non plus d'étude portant sur l'action positive, néfaste ou nulle de la dapsonsé (antibiotique de la lèpre) dans la maladie de Parkinson. Ce médicament aurait éventuellement pu cacher un potentiel thérapeutique semblable à son voisin pharmacologique la rifampicine.

En suivant cette hypothèse de la susceptibilité à la maladie de Parkinson engendrée par la tuberculose, nous nous sommes demandés si le déclenchement d'une réponse immunitaire au niveau du système nerveux central et dirigée contre *Mycobacterium tuberculosis* pouvait diminuer la perte dopaminergique dans ces mêmes régions du cerveau. Sur des modèles MPTP de la maladie de Parkinson, des chercheurs ont injecté des souches atténuées de *Mycobacterium bovis*, (bacilles de Calmette-Guérin, BCG) (Yong *et al.*, 2011) et ont pu observer une stabilisation du taux du transporteur de la dopamine chez ces souris

contrairement aux souris non traitées par le BCG. Toutes les souris MPTP présentent une microglie activée conséquente. Cependant, les souris MPTP traitées par le BCG montrent une microglie à petits noyaux et longues ramifications, ce qui indique plutôt un état latent (Annexe VIII). Le vaccin n'agit pas uniquement au niveau de l'activation microgliale mais détient aussi une action stimulante sur les lymphocytes T régulateurs, lesquels contribuent à limiter l'inflammation et l'altération des tissus durant les infections (Laćan *et al.*, 2013 ; Yong *et al.*, 2011). Ces résultats sont les mêmes sur des modèles LPS de la maladie de Parkinson (Yang *et al.*, 2016). Si la vaccination au BCG est bénéfique sur la maladie de Parkinson, il semblerait que l'administration directe de souches atténuées de *Mycobacterium tuberculosis*, une bactérie proche de celle présente dans le BCG, soit associée à une restitution de la fonction dopaminergique (Yong *et al.*, 2011).

Nous nous sommes également heurtés à la problématique de savoir quel est le rôle exact du tractus gastro-intestinal dans le déclenchement ou la progression de la maladie de Parkinson. Les troubles digestifs rencontrés dans la maladie de Parkinson sont peut-être les conséquences de la maladie neurodégénérative laquelle est capable de se manifester en périphérie via le système nerveux autonome. Néanmoins, un dysfonctionnement physiopathologique du tractus digestif pourrait être la cause de la maladie de Parkinson. L'hypothèse de Braak consiste à affirmer une origine digestive de la formation des agrégats d' α -synucléine dans la maladie de Parkinson et une transmission au système nerveux central par le nerf vague à partir du plexus de Meissner (Braak *et al.*, 2003 ; Gray *et al.*, 2015 ; Kaufmann, 2015). Cette hypothèse est étayée par les travaux de Svensson et ses collaborateurs (2015) qui montrent le potentiel préventif de la vagotomie dans la maladie de Parkinson. Ainsi, au Danemark, les études épidémiologiques suggèrent une réduction du risque de maladie de Parkinson de 15% dans la décennie qui suit l'opération de vagotomie (Postuma, 2015 ; Svensson *et al.*, 2015). Un autre intérêt de la vagotomie peut également être trouvé sur son effet sur la sécrétion gastrique acide souvent altérée dans la maladie de Parkinson. Il n'est pas impossible qu'une telle opération chirurgicale ait des conséquences indirectes bénéfiques pour le patient atteint de la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative complexe intégrant à la fois une perturbation des systèmes dopaminergique, glutamatergique, serotoninergique, acétylcholinergique et gabaergique. Aujourd'hui, seul l'aspect dopaminergique est véritablement pris en compte dans le cadre du traitement de cette maladie (à travers l'utilisation de la levodopa et des agonistes dopaminergiques). Les médicaments anticholinergiques ne sont (presque) plus utilisés depuis longtemps pour cause de toxicité élevée, notamment chez les sujets âgés. Les médicaments agissant sur la fonction

sérotoninergique sont principalement représentés par les antidépresseurs et sont probablement trop peu présents sur les ordonnances des patients parkinsoniens. La maladie de Parkinson étant dans un cas sur deux associée à un état dépressif caractérisé, il convient d'être très attentif à tout symptôme évoquant un état dépressif chez un patient parkinsonien et d'instaurer un traitement antidépresseur si la situation l'exige.

Deux autres pistes thérapeutiques sont à considérer au travers le système glutamatergique et gabaergique. La première, à savoir une restauration du transporteur au glutamate, permettrait comme nous l'avons vu d'atténuer l'évolution de la maladie. La deuxième, concernant les médicaments ciblant les récepteurs gabaergiques. Il est probable que ceux-ci détiennent également un effet positif sur la maladie. L'altération des neurones gabaergiques post-synaptiques est présente dans bon nombre de maladies neurologiques comme la maladie de Parkinson ou le *delirium tremens*. Or, on soigne cette dernière justement par l'administration intraveineuse de benzodiazépines. Par ailleurs, la littérature recense quelques publications mentionnant l'effet bénéfique de ce genre de médication sur les symptômes parkinsoniens et l'importance du système gabaergique dans la maladie de Parkinson (Poivert *et al.*, 2012 ; Chen *et al.*, 2004 ; Rainier-Pope, 1979).

Le travail effectué avait pour but de tenter d'identifier de potentielles nouvelles voies thérapeutiques pour la prise en charge de la maladie de Parkinson. Nous n'avons pas cherché à être exhaustifs dans notre recherche bibliographique et sommes restés limités à la maladie de Parkinson. Il est évident que la plupart des données récoltées sont également valables pour d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, nous avons été confrontés à la quasi-absence dans la littérature d'essais cliniques et d'études épidémiologiques. Une valeur ajoutée à notre travail aurait pu être le recours aux bases de données médicales du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy qui nous aurait peut-être permis d'observer des associations entre « agent infectieux » et « maladie de Parkinson » et « médicaments anti-infectieux » et « maladie Parkinson » à partir des cas rencontrés en clinique en milieu hospitalier. Quoi qu'il en soit, nous avons consolidé l'hypothèse d'une nouvelle piste thérapeutique dans la maladie de Parkinson. Des études additionnelles devront être conduites afin d'étayer cette hypothèse.

5 Conclusion

La maladie de Parkinson est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques dans la substance noire. D'autres signes paracliniques sont révélateurs de la maladie : une activation des cellules de la glie, un stress oxydant significatif et une formation accrue d'agrégats d' α -synucléine. Tous ces phénomènes s'opèrent dans un contexte inflammatoire qui est également présent dans le cadre d'infections du système nerveux central. Il est difficile cependant d'établir avec certitude le rôle que jouent les agents infectieux dans le déclenchement et la progression de la maladie de Parkinson. Le mécanisme le plus intéressant décrit dans la littérature est sans nul doute celui concernant les germes du tractus digestif, et notamment *H.Pylori*, qui semblent présenter la capacité de se déplacer via le système nerveux entérique et d'initier un processus d'agrégation protéique au niveau de l'intestin à l'origine du déclenchement ou du développement de la maladie de Parkinson. Pour d'autres agents pathogènes (bactéries ou virus), leur implication dans la maladie de Parkinson reste beaucoup moins évidente même si un grand nombre d'entre eux sont dotés d'un tropisme neuronal et sont potentiellement capables d'engendrer des symptômes parkinsoniens. Par ailleurs, force est de constater également que dans la plupart des cas, le mécanisme protecteur des anti-infectieux ne fait pas intervenir leur action anti-infectieuse stricte, mais plutôt une action annexe comme un effet antioxydant ou anti- α -synucléine. Enfin, si des médicaments comme la rifampicine laissent supposer un potentiel thérapeutique dans la maladie de Parkinson, et plus largement dans les maladies neurodégénératives, une utilisation au long cours de ces molécules anti-infectieuses reste néanmoins très difficilement envisageable car grevée par un risque très important d'émergence de résistance à ces molécules appauvrissant d'autant l'arsenal anti-infectieux actuel.

Bibliographie

[http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies neurodegeneratives /article /la-maladie-de-parkinson](http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies%20neurodegeneratives/article/la-maladie-de-parkinson) (consultation : 07/05/2016)

<http://www.physio.chups.jussieu.fr> (consultation : 04/04/2016)

<https://www.vidal.fr/> (consultation : 04/09/2016)

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 1989; 12(10):366-75.

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. Prog Brain Res 1990; 85:119-46.

Altschuler E. Gastric Helicobacter pylori infection as a cause of idiopathic Parkinson disease and non-arteric anterior optic ischemic neuropathy. Med Hypotheses 1996; 47(5):413-4.

Alvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. Helicobacter pylori and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5(4):400-4.

Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2007; 44(1):79-86.

Arru G, Caggiu E, Paulus K, Sechi GP, Mameli G, Sechi LA. Is there a role for Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in Parkinson's disease? J Neuroimmunol 2016; 293:86-90.

Auluck PK, Meulener MC, Bonini NM. Mechanisms of Suppression of {alpha}-Synuclein Neurotoxicity by Geldanamycin in Drosophila. J Biol Chem 2005; 280(4):2873-8.

Beatman EL, Massey A, Shives KD, Burrack KS, Chamanian M, Morrison TE, Beckham JD. Alpha-Synuclein Expression Restricts RNA Viral Infections in the Brain. J Virol 2015; 90(6):2767-82.

Berger JR, Arendt G. HIV dementia: the role of the basal ganglia and dopaminergic systems. J Psychopharmacol 2000; 14(3):214-21.

Bido S, Marti M, Morari M. Amantadine attenuates levodopa-induced dyskinesia in mice and rats preventing the accompanying rise in nigral GABA levels. J Neurochem 2011; 118(6):1043-55.

Bi W, Zhu L, Jing X, Zeng Z, Liang Y, Xu A, Liu J, Xiao S, Yang L, Shi Q, Guo L, Tao E. Rifampicin improves neuronal apoptosis in LPS-stimulated co-cultured BV2 cells through inhibition of the TLR-4 pathway. Mol Med Rep 2014; 10(4):179-9.

Bi W, Zhu L, Wang C, Liang Y, Liu J, Shi Q, Tao E. Rifampicin inhibits microglial inflammation and improves neuron survival against inflammation. Brain Res 2011; 1395:12-20.

Bisht R, Kaur B, Gupta H, Prakash A. Ceftriaxone mediated rescue of nigral oxidative damage and motor deficits in MPTP model of Parkinson's disease in rats. Neurotoxicology 2014; 44:71-9.

Blázquez AB, Martín-Acebes MA, Saiz JC. Inhibition of West Nile Virus Multiplication in Cell Culture by Anti-Parkinsonian Drugs. *Front Microbiol* 2016; 7:296.

Blum D, Chtarto A, Tenenbaum L, Brotchi J, Levivier M. Clinical potential of minocycline for neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis* 2004; 17(3):359-66.

Braham J. Adjuvants to L-dopa for Parkinsonism. *Br Med J* 1970; 2(5708):540.

Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6(263):263ra158.

Bu XL, Wang X, Xiang Y, Shen LL, Wang QH, Liu YH, Jiao SS, Wang YR, Cao HY, Yi X, Liu CH, Deng B, Yao XQ, Xu ZQ, Zhou HD, Wang YJ. The association between infectious burden and Parkinson's disease: A case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21(8):877-81.

Buddhala C, Loftin SK, Kuley BM, Cairns NJ, Campbell MC, Perlmutter JS, Kotzbauer PT. Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(10):949-59.

Çamcı G, Oğuz S. Association between Parkinson's Disease and Helicobacter Pylori. *J Clin Neurol* 2016; 12(2):147-50.

Cardoso CC, Pereira AC, de Sales Marques C, Moraes MO. Leprosy susceptibility: genetic variations regulate innate and adaptive immunity, and disease outcome. *Future Microbiol* 2011; 6(5):533-49.

Cersósimo MG, Scorticati MC, Micheli FE. Amantadine for the treatment of levodopa dyskinesias in Parkinson's disease]. *Medicina (B Aires)* 2000; 60(3):321-5.

Chen L, Yung WH. GABAergic neurotransmission in globus pallidus and its involvement in neurologic disorders. *Sheng Li Xue Bao* 2004; 56(4):427-35.

Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007; 167:90-95.

Chen H, Jacobs E, Schwarzschild MA, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 58:963-67.

Cho Y, Son HJ, Kim EM, Choi JH, Kim ST, Ji IJ, Choi DH, Joh TH, Kim YS, Hwang O. Doxycycline is neuroprotective against nigral dopaminergic degeneration by a dual mechanism involving MMP-3. *Neurotox Res* 2009; 16(4):361-71.

Chotibut T, Davis RW, Arnold JC, Frenck Z, Gurwara S, Bondada V, Geddes JW, Salvatore MF. Ceftriaxone increases glutamate uptake and reduces striatal tyrosine hydroxylase loss in 6-OHDA Parkinson's model. *Mol Neurobiol* 2014; 49(3):1282-92.

Chun IK, Lee YH, Lee KE, Gwak HS. Design and evaluation of levodopa methyl ester intranasal delivery systems. *J Parkinsons Dis* 2011; 1(1):101-7.

Cookson MR. The role of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(12):791-7.

Davis WC. On deaf ears, Mycobacterium avium paratuberculosis in pathogenesis Crohn's and other diseases. *World J Gastroenterol* 2015; 21(48):13411-7.

DeLong M, Wichmann T. Changing views of basal ganglia circuits and circuit disorders. *Clin EEG Neurosci* 2010; 41(2):61-7.

Destee A. Les stratégies du traitement antiparkinsonien. *Rev Prat* 2005; 55(7):723- 731.

Dixit A, Srivastava G, Verma D, Mishra M, Singh PK, Prakash O, Singh MP. Minocycline, levodopa and MnTMPyP induced changes in the mitochondrial proteome profile of MPTP and maneb and paraquat mice models of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(8):1227-40.

Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, Charlett A, Augustin A, Taylor D, Ibrahim MA, Bjarnason I. Peripheral aetiopathogenic drivers and mediators of Parkinson's disease and co-morbidities: role of gastrointestinal microbiota. *J Neurovirol* 2016; 22(1):22-32.

Dow CT. M. paratuberculosis and Parkinson's disease--is this a trigger. *Med Hypotheses* 2014; 83(6):709-12.

Duyckaerts C, Sazdovitch V, Seilhean D. Évolution des connaissances sur le processus pathologique de la maladie de Parkinson. *Bull. Acad. Natle Méd* 2010; 194(7):1287-1304.

Fang F, Wirdefeldt K, Jacks A, Kamel F, Ye W, Chen H. CNS infections, sepsis and risk of Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 2012; 41(4):1042-9.

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

Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992; 7(2):153-8.

Fernandez HH. 2015 Update on Parkinson disease. *Cleve Clin J Med* 2015; 82(9):563-8

Fiorini G, Bland JM, Hughes E, Castelli V, Vaira D. A systematic review on drugs absorption modifications after eradication in Helicobacter pylori positive patients undergoing replacement therapy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015; 24(1):95-100.

Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76:863–69.

Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6(3):295-301.

Gershanik OS, Luquin MR, Scipioni O, Obeso JA. Isoniazid therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1988; 3(2):133-9.

Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45:669-671.

Gray MT, Munoz DG, Schlossmacher MG, Gray DA, Woulfe JM. Protective effect of vagotomy suggests source organ for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2015; 78(5):834-5.

Gumbo T, Louie A, Liu W, Brown D, Ambrose PG, Bhavnani SM. Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: integrating pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(7):2329-36.

Harris MA, Tsui JK, Marion SA, Shen H, Teschke K. Association of Parkinson's disease with infections and occupational exposure to possible vectors. *Mov Disord* 2012; 27(9):1111-7.

Hashim H, Azmin S, Razlan H, Yahya NW, Tan HJ, Manaf MR, Ibrahim NM. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 2014; 9(11):e112330.

Ho SC, Hsu CC, Pawlak CR, Tikhonova MA, Lai TJ, Amstislavskaya TG, Ho YJ. Effects of ceftriaxone on the behavioral and neuronal changes in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Behav Brain Res* 2014; 268:177-84.

Hong H, Kim BS, Im HI. Pathophysiological Role of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders. *Int Neurol J* 2016; 20(1):2-7.

Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78(14):1096-9.

Hsu CY, Hung CS, Chang HM, Liao WC, Ho SC, Ho YJ. Ceftriaxone prevents and reverses behavioral and neuronal deficits in an MPTP-induced animal model of Parkinson's disease dementia. *Neuropharmacology* 2015; 91:43-56.

Isaias IU, Spiegel J, Brumberg J, Cosgrove KP, Marotta G, Oishi N, Higuchi T, Küsters S, Schiller M, Dillmann U, van Dyck CH, Buck A, Herrmann K, Schloegl S, Volkman J, Lassmann M, Fassbender K, Lorenz R, Samnick S. Nicotinic acetylcholine receptor density in cognitively intact subjects at an early stage of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2014; 6:213.

Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, Shepherd KR, Jiao Y, Webster R, Smeyne RJ. (a) Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(33):14063-8.

Jang H, Boltz DA, Webster RG, Smeyne RJ. (b) Viral parkinsonism. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7):714-21.

Jiang J, Jiang J, Zuo Y, Gu Z. Rapamycin protects the mitochondria against oxidative stress and apoptosis in a rat model of Parkinson's disease. *Int J Mol Med* 2013; 31(4):825-32.

Kapurniotu A. Targeting alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Chem Biol* 2004; 11(11):1476-8.

Kaufmann H. Cutting the vagal highway blocks one point of entry for prion-like alpha-synuclein. *Ann Neurol* 2015; 78(4):520-1.

Kilic U, Kilic E, Lingor P, Yulug B, Bähr M. Rifampicin inhibits neurodegeneration in the optic nerve transection model in vivo and after 1-methyl-4-phenylpyridinium intoxication in vitro. *Acta Neuropathol* 2004; 108(1):65-8.

Kim JS, Choi IS, Lee MC. Reversible parkinsonism and dystonia following probable mycoplasma pneumoniae infection. *Mov Disord* 1995; 10(4):510-2.

Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol* 2015; 24(4):325-40.

Kohbata S, Shimokawa K. Circulating antibody to *Nocardia* in the serum of patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993; 60:355-7.

- Laćan G, Dang H, Middleton B, Horwitz MA, Tian J, Melega WP, Kaufman DL.** Bacillus Calmette-Guerin vaccine-mediated neuroprotection is associated with regulatory T-cell induction in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2013; 91(10):1292-302.
- Lahner E, Annibale B, Delle Fave G.** Systematic review: Helicobacter pylori infection and impaired drug absorption. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(4):379-86.
- Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M.** Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol* 2014; 20(30):10331-7.
- Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA.** Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(12):a009621.
- Lazzarini M, Martin S, Mitkovski M, Vozari RR, Stühmer W, Bel ED.** Doxycycline restrains glia and confers neuroprotection in a 6-OHDA Parkinson model. *Glia* 2013; 61(7):1084-100.
- Leung TC, Lui CN, Chen LW, Yung WH, Chan YS, Yung KK.** Ceftriaxone ameliorates motor deficits and protects dopaminergic neurons in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *ACS Chem Neurosci* 2012; 3(1):22-30.
- Leung H, Mok V.** Parkinson's disease: aetiology, diagnosis, and management. *Hong Kong Med J* 2005; 11(6):476-89.
- Li J, Zhu M, Rajamani S, Uversky VN, Fink AL.** Rifampicin inhibits alpha-synuclein fibrillation and disaggregates fibrils. *Chem Biol* 2004; 11(11):1513-21.
- Limongi D, Baldelli S.** Redox Imbalance and Viral Infections in Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016:6547248.
- Litvan I, Halliday G, Hallett M, Goetz CG, Rocca W, Duyckaerts C, Ben-Shlomo Y, Dickson DW, Lang AE, Chesselet MF, Langston WJ, Di Monte DA, Gasser T, Hagg T, Hardy J, Jenner P, Melamed E, Myers RH, Parker D Jr, Price DL.** The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part I. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66(4):251-7.
- Liu G, Aliaga L, Cai H.** α -synuclein, LRRK2 and their interplay in Parkinson's disease. *Future Neurol* 2012; 7(2):145-153.
- Liu B, Chen H, Fang F, Tillander A, Wirdefeldt K.** Early-Life Factors and Risk of Parkinson's Disease: A Register-Based Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11(4):e0152841.
- Liu B, Gao HM, Hong JS.** Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation. *Environ Health Perspect* 2003; 111(8):1065-73.
- Ma L, Wei L, Wu F, Hu Z, Liu Z, Yuan W.** Advances with microRNAs in Parkinson's disease research. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7:1103-13.
- Machado V, Zöller T, Attaai A, Spittau B.** Microglia-Mediated Neuroinflammation and Neurotrophic Factor-Induced Protection in the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease-Lessons from Transgenic Mice. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2):E151.
- Main BS, Zhang M, Brody KM, Ayton S, Frugier T, Steer D, Finkelstein D, Crack PJ, Taylor JM.** Type-1 interferons contribute to the neuroinflammatory response and disease progression of the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Glia*. 2016; 64(9):1590-604.

Malagelada C, Ryu EJ, Biswas SC, Jackson-Lewis V, Greene LA. RTP801 is elevated in Parkinson brain substantia nigral neurons and mediates death in cellular models of Parkinson's disease by a mechanism involving mammalian target of rapamycin inactivation. *J Neurosci* 2006; 26(39):9996-10005.

Malagelada C, Jin ZH, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Greene LA. Rapamycin protects against neuron death in in vitro and in vivo models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2010; 30(3):1166-75.

Manzanillo PS, Ayres JS, Watson RO, Collins AC, Souza G, Rae CS, Schneider DS, Nakamura K, Shiloh MU, Cox JS. The ubiquitin ligase parkin mediates resistance to intracellular pathogens. *Nature* 2013; 501(7468):512-6.

Mattock C, Marmot M, Stern G. Could Parkinson's disease follow intra-uterine influenza?: a speculative hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(6):753-6.

Miman O, Kusbeci OY, Aktepe OC, Cetinkaya Z. The probable relation between *Toxoplasma gondii* and Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2010; 475(3):129-31.

Mirsattari SM, Power C, Nath A. Parkinsonism with HIV infection. *Mov Disord* 1998; 13(4):684-9.

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

Natale G, Pasquali L, Paparelli A, Fornai F. Parallel manifestations of neuropathologies in the enteric and central nervous systems. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(12):1056-65.

Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol* 2012; 19(6):864-9.

NINDS NET-PD Investigators. A randomized, double-blind, futility clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66(5):664-71.

NINDS NET-PD Investigators. A pilot clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease: 18-month results. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31(3):141-50.

Noël S, Guillaume MP, Telerman-Toppet N, Cogan E. Movement disorders due to cerebral *Toxoplasma gondii* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Acta Neurol Belg* 1992; 92(3):148-56.

Ogata A, Tashiro K, Nukuzuma S, Nagashima K, Hall WW. A rat model of Parkinson's disease induced by Japanese encephalitis virus. *J Neurovirol* 1997; 3(2):141-7.

Oida Y, Kitaichi K, Nakayama H, Ito Y, Fujimoto Y, Shimazawa M, Nagai H, Hara H. Rifampicin attenuates the MPTP-induced neurotoxicity in mouse brain. *Brain Res* 2006; 1082(1):196-204.

Paci C, Thomas A, Onofri M. Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2001; 22(1):75-6.

Pacifici GM, Nardini M, Ferrari P, Latini R, Fieschi C, Morselli PL. Effect of amantadine on drug-induced parkinsonism: relationship between plasma levels and effect. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3(5):883-9.

Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Sethi K, Isaacson S, Truong D, Struck L, Ruby AE, McClure NL, Went GT, Stempien MJ. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). *Mov Disord* 2015; 30(6):788-95.

Pan T, Kondo S, Zhu W, Xie W, Jankovic J, Le W. Neuroprotection of rapamycin in lactacystin-induced neurodegeneration via autophagy enhancement. *Neurobiol Dis* 2008; 32(1):16-25.

Pan T, Rawal P, Wu Y, Xie W, Jankovic J, Le W. Rapamycin protects against rotenone-induced apoptosis through autophagy induction. *Neuroscience* 2009; 164(2):541-51.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14(2):223-36.

Pasipanodya J, Gumbo T. An oracle: antituberculosis pharmacokinetics-pharmacodynamics, clinical correlation, and clinical trial simulations to predict the future. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(1):24-34.

Pellegrino MW, Haynes CM. Mitophagy and the mitochondrial unfolded protein response in neurodegeneration and bacterial infection. *BMC Biol* 2015; 13:22.

Pierantozzi M, Pietroiusti A, Sancesario G, Lunardi G, Fedele E, Giacomini P, Frasca S, Galante A, Marciari MG, Stanzione P. Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in *Helicobacter pylori*-infected Parkinson's disease patients. *Neurol Sci* 2001; 22(1):89-91.

Poivert C, Graftieaux JP, Gomis P, Scherpereel B, Malinovsky JM. Transient improvement of extrapyramidal syndrome after general anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31(3):251-4.

Postuma RB. Can Parkinson's Disease Come From the Gut? *Mov Disord* 2015; 30(10):1325.

Premaratna R, Wijayalath SH, Miththinda JK, Bandara NK, de Silva HJ. Scrub typhus mimicking Parkinson's disease. *BMC Res Notes* 2015; 8:438.

Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, Knapp DJ, Crews FT. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 2007; 55:453-62.

Rainier-Pope CR. Treatment with diazepam of children with drug-induced extrapyramidal symptoms. *S Afr Med J* 1979; 55(9):328-30.

Rangel-Barajas C, Coronel I, Florán B. Dopamine Receptors and Neurodegeneration. *Aging Dis* 2015; 6(5):349-68.

Ren J, Shen C, Che G. A rare case of tuberculosis with motor neuron disease. *World J Surg Oncol* 2014; 12:381.

Reynolds AD, Glanzer JG, Kadiu I, Ricardo-Dukelow M, Chaudhuri A, Ciborowski P, Cerny R, Gelman B, Thomas MP, Mosley RL, Gendelman HE. Nitrated alphasynuclein-activated microglial profiling for Parkinson's disease, *Journal of Neurochemistry* 2008; 104(6):1504-1525.

Richy F, Mégraud F. *Helicobacter pylori* infection as a cause of extra-digestive diseases: myth or reality? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27(3 Pt 2):459-66.

Rocha NP, de Miranda AS, Teixeira AL. Insights into Neuroinflammation in Parkinson's Disease: From Biomarkers to Anti-Inflammatory Based Therapies. *Biomed Res Int* 2015; 2015:628192.

Rohn TT, Catlin LW. Immunolocalization of influenza A virus and markers of inflammation in the human Parkinson's disease brain. *PLoS One* 2011;6(5):e20495.

Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Dykes Hoberg M, Vidensky S, Chung DS, Toan SV, Bruijn LI, Su ZZ, Gupta P, Fisher PB. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 2005; 433(7021):73-7.

Ruzza P, Siligardi G, Hussain R, Marchiani A, Islami M, Bubacco L, Delogu G, Fabbri D, Dettori MA, Sechi M, Pala N, Spissu Y, Migheli R, Serra PA, Sechi G. Ceftriaxone blocks the polymerization of α -synuclein and exerts neuroprotective effects in vitro. *ACS Chem Neurosci* 2014; 5(1):30-8.

Sakowski ET, Koster S, Portal Celhay C, Park HS, Shrestha E, Hetzenecker SE, Maurer K, Cadwell K, Philips JA. Ubiquilin 1 Promotes IFN- γ -Induced Xenophagy of Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog* 2015; 11(7):e1005076.

Sauer ME, Salomão H, Ramos GB, D'Espindula HR, Rodrigues RS, Macedo WC, Sindeaux RH, Mira MT. Genetics of leprosy: expected and unexpected developments and perspectives. *Clin Dermatol* 2015; 33(1):99-107.

Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, Hisanaga K, Kawamura T; Amantadine Study Group. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5(12):e15298.

Segura-Aguilar J, Paris I, Muñoz P, Ferrari E, Zecca L, Zucca FA. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2014; 129(6):898-915.

Sekigawa A, Takamatsu Y, Sekiyama K, Hashimoto M. Role of α - and β -Synucleins in the Axonal Pathology of Parkinson's Disease and Related Synucleinopathies. *Biomolecules* 2015; 5(2):1000-11.

Sheehan N. La maladie de Parkinson : certitudes et controverses pharmacothérapeutiques (première partie). *Pharmactuel* 2000; 33(2):67-74.

Shen CH, Chou CH, Liu FC, Lin TY, Huang WY, Wang YC, Kao CH. Association Between Tuberculosis and Parkinson Disease: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(8):e2883.

Sjölinder H, Jonsson AB. Olfactory nerve--a novel invasion route of Neisseria meningitidis to reach the meninges. *PLoS One* 2010; 5(11):e14034.

Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. La famille des récepteurs de la dopamine. *médecine/sciences* 1993; 1(9):12-20.

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

Takahashi M, Yamada T, Nakajima S, Nakajima K, Yamamoto T, Okada H. The substantia nigra is a major target for neurovirulent influenza A virus. *J Exp Med* 1995; 181(6):2161-9.

Takahashi M, Yamada T. Viral etiology for Parkinson's disease--a possible role of influenza A virus infection. *Jpn J Infect Dis* 1999; 52(3):89-98.

Tan AH, Mahadeva S, Marras C, Thalha AM, Kiew CK, Yeat CM, Ng SW, Ang SP, Chow SK, Loke MF, Vadivelu JS, Ibrahim N, Yong HS, Tan CT, Fox SH, Lang AE, Lim SY. Helicobacter pylori infection is associated with worse severity of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21(3):221-5.

Tarutani A, Suzuki G, Shimosawa A, Nonaka T, Akiyama H, Hisanaga SI, Hasegawa M. Effect of Fragmented Pathogenic α -Synuclein Seeds on Prion-like Propagation. *J Biol Chem* 2016; 291(36):18675-88.

Thibault D, Kortleven C, Fasano C, Dal Bo G, Trudeau LE. Recent discoveries on the function and plasticity of central dopamine pathways. *Med Sci (Paris)* 2010; 26(2):165-70.

Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. (a) Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(1):141-3.

Thomas M, Le WD. (b) Minocycline: neuroprotective mechanisms in Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 2004; 10(6):679-86.

Tomiyama T, Asano S, Suwa Y, Morita T, Kataoka K, Mori H, Endo N. Rifampicin prevents the aggregation and neurotoxicity of amyloid beta protein in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 204(1):76-83.

Tomiyama T, Shoji A, Kataoka K, Suwa Y, Asano S, Kaneko H, Endo N. Inhibition of amyloid beta protein aggregation and neurotoxicity by rifampicin. Its possible function as a hydroxyl radical scavenger. *J Biol Chem* 1996; 271(12):6839-44.

Tsai HH, Liou HH, Muo CH, Lee CZ, Yen RF, Kao CH. Hepatitis C virus infection as a risk factor for Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology* 2016; 86(9):840-6.

Ubhi K, Rockenstein E, Mante M, Patrick C, Adame A, Thukral M, Shults C, Masliah E. Rifampicin reduces alpha-synuclein in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Neuroreport* 2008; 19(13):1271-6.

Umeda T, Ono K, Sakai A, Yamashita M, Mizuguchi M, Klein WL, Yamada M, Mori H, Tomiyama T. Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid- β and tau oligomers. *Brain* 2016; 139(5):1568-86.

Wang T, Hay JC. Alpha-synuclein Toxicity in the Early Secretory Pathway: How It Drives Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Front Neurosci* 2015; 9:433.

Wang PQ, Sun SG, Qiao X. Protective effects of doxycycline upon dopaminergic neuron in LPS-induced rat model of Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009; 89(19):1346-50.

Wangensteen KJ, Krawitt EL, Hamill RW, Boyd JT. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease. *J Viral Hepat* 2016; 23(7):535.

Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, Trebst C, Hecker H, Berding G. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut* 2006; 55(11):1624-30.

Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care* 2008; 14(2):40-8.

Wenning GK, O'Connell MT, Patsalos PN, Quinn NP. A clinical and pharmacokinetic case study of an interaction of levodopa and antituberculous therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995; 10(5):664-7.

Westhovens IM, Vanden Abeele ME, Messiaen PE, van der Hilst JCh. Systemic BCG infection in a patient with pancytopenia and fever 9 years after intravesical BCG administration for bladder cancer. *BMJ Case Rep* 2016.

Whitton PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol* 2007; 150(8):963-76.

Włodarek D, Pakszys W, Barlik M. Helicobacter pylori--does it only cause gastroduodenal disease?. *Pol Merkur Lekarski* 2001; 11(65):456-9.

Wu WY, Kang KH, Chen SL, Chiu SY, Yen AM, Fann JC, Su CW, Liu HC, Lee CZ, Fu WM, Chen HH, Liou HH. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease. *J Viral Hepat* 2015; 22(10):784-91.

Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, Wang BM. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2015; 21(1):102-11.

Yang J, Qi F, Yao Z. Neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination alleviates lipopolysaccharide-induced neurobehavioral impairments and neuroinflammation in adult mice. *Mol Med Rep* 2016; 14(2):1574-86.

Yong J, Lacan G, Dang H, Hsieh T, Middleton B, Wasserfall C, Tian J, Melega WP, Kaufman DL. BCG vaccine-induced neuroprotection in a mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6(1):e16610.

Zemke D, Majid A. The potential of minocycline for neuroprotection in human neurologic disease. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27(6):293-8.

Zhou L, Miranda-Saksena M, Saksena NK. Viruses and neurodegeneration. *Virol J* 2013; 10:172.

Annexes

Annexe 1 : Synopsis des récepteurs dopaminergiques (d'après Sokoloff *et al.*, 1993)

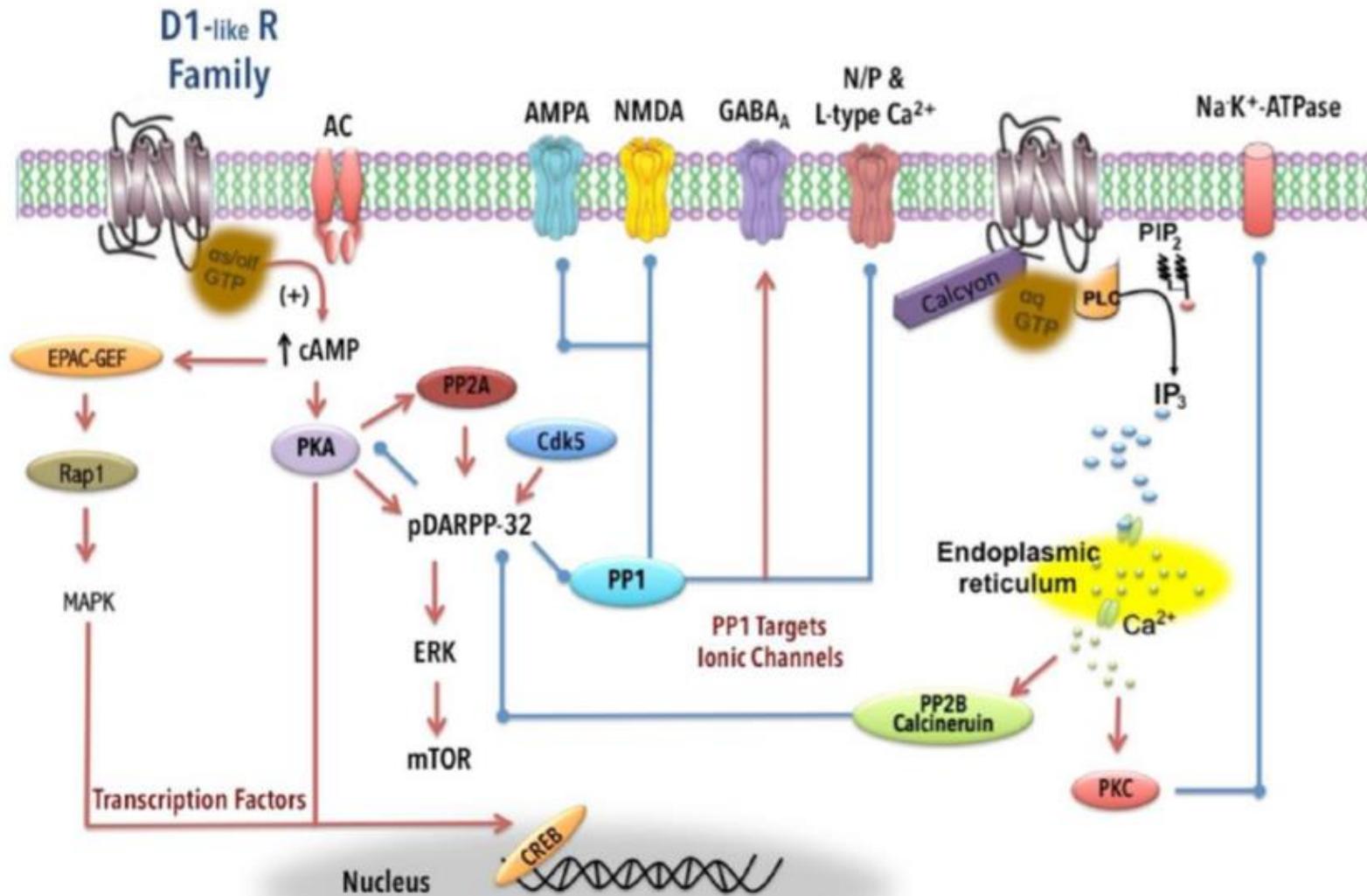
Tableau I

SYNOPSIS DES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES

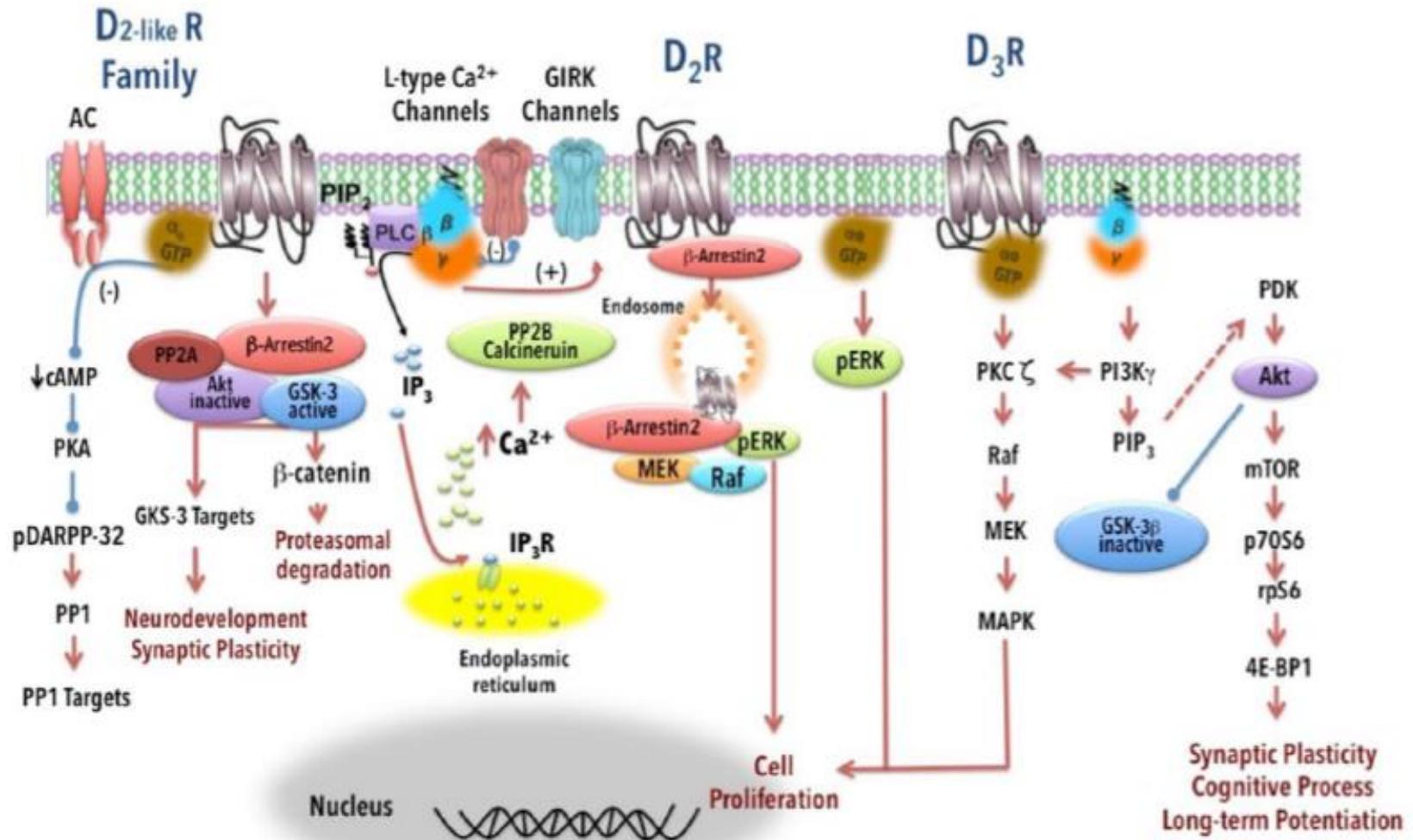
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
Séquence codante (acides aminés)*	446	D _{2A} : 443 D _{2B} : 414	400	387	477
Localisation chromosomique	5q31-34	11q22-23	3q13.3	11p	4p16.3
Plus fortes densités cérébrales	caudé-putamen	caudé-putamen	îlots de Calleja n. accumbens	cortex frontal	hippocampe
Hypophyse	absence	présence	absence	présence	absence
Affinité pour la dopamine	micromolaire	micromolaire	nanomolaire	submicromolaire	submicromolaire
Agoniste caractéristique	SKF-82526	bromocriptine	7-OH-DPAT	?	SKF-82526
Antagoniste caractéristique	SCH-23390	halopéridol	UH 232	Clozapine	SCH-23390
Adénylyl cyclase	stimule	inhibe	?	inhibe	stimule

* Chez l'homme.

Annexe 2 : Voies de signalisation intracellulaire des récepteurs dopaminergiques de la famille D1 (d'après Ranger-Barajas *et al.*, 2015)



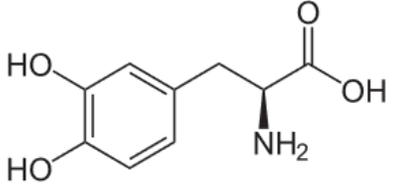
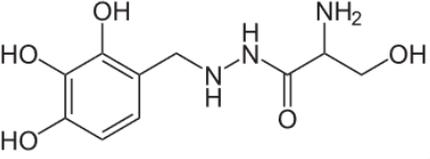
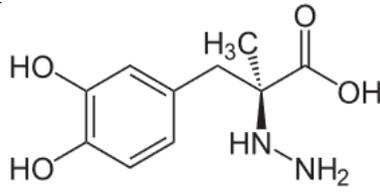
Annexe 3 : Voies de signalisation intracellulaire des récepteurs dopaminergiques de la famille D2 (d'après Ranger-Barajas *et al.*, 2015)

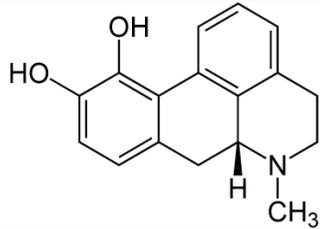
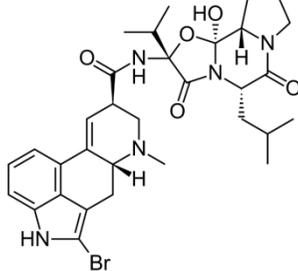
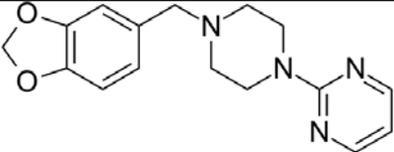
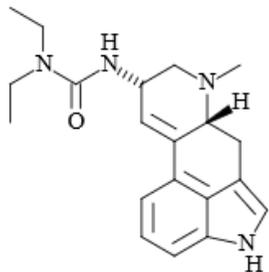
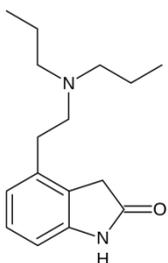


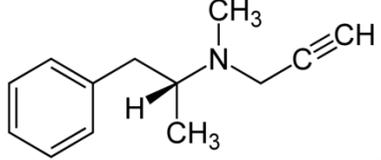
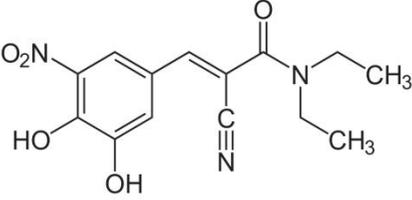
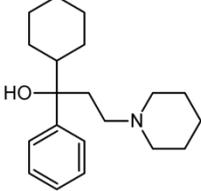
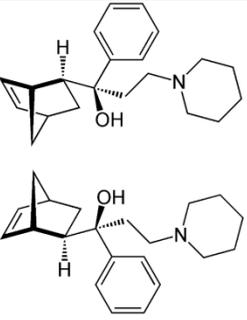
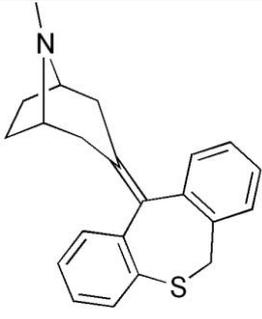
Annexe 4 : Gènes potentiellement impliqués dans la maladie de Parkinson (d'après Gasser, 2004)

Locus/gene	Inheritance	Age of onset (years)	Pathology	Map position	Gene	Reference
<i>PARK1</i>	Dominant	40-50	Nigral degeneration with LBs	4q21	α -Synuclein	4
<i>PARK2</i>	Recessive	20-30	Nigral degeneration without LBs	6q25	Parkin	5
<i>PARK3</i>	Dominant	60-70	Nigral degeneration with LBs, plaques, and tangles in some	2p13	?	6
<i>PARK4</i>	Dominant	30-40	Nigral degeneration with LBs, vacuoles in neurons of the hippocampus	4q21	α -Synuclein (triplication)	7
<i>PARK5</i>	Dominant	~50	Unknown	4p14	Ubiquitin C-terminal hydrolase L1	8
<i>PARK6</i>	Recessive	~40	Unknown	1p35-37	<i>PINK-1</i>	9
<i>PARK7</i>	Recessive	~40	Unknown	1p38	<i>DJ-1</i>	10
<i>PARK8</i>	Dominant	~50	Degeneration of dopaminergic neurons without specific inclusions	12cen	?	11
<i>PARK10</i>	?	50-60	Unknown	1p32	?	12
<i>PARK11</i>	?	Late-onset	Unknown	2q36	?	13

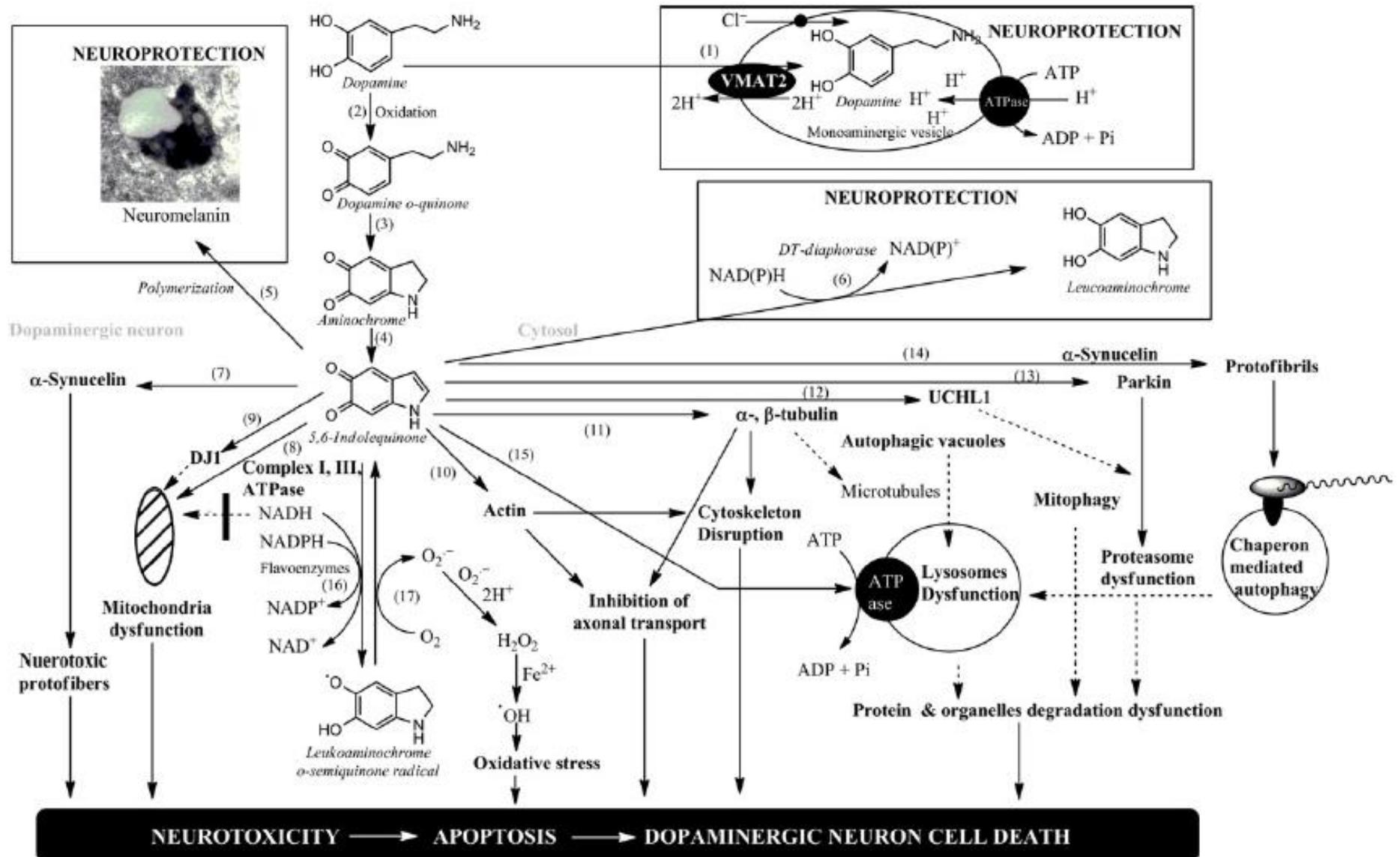
Annexe 5 : Descriptif des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson (d'après les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs)

Antibiotique	Princeps	Classe pharmacologique	Formule chimique	Mode d'action	Effets indésirables principaux
Levodopa	Larodopa®	L-Dopa		Action via les récepteurs dopaminergiques DA1 et DA2 pré et post synaptiques	Hypotension artérielle, vomissements, nausées
Levodopa + Bensérazide	Modopar®				
Levodopa + Carbidopa	Sinemet®				

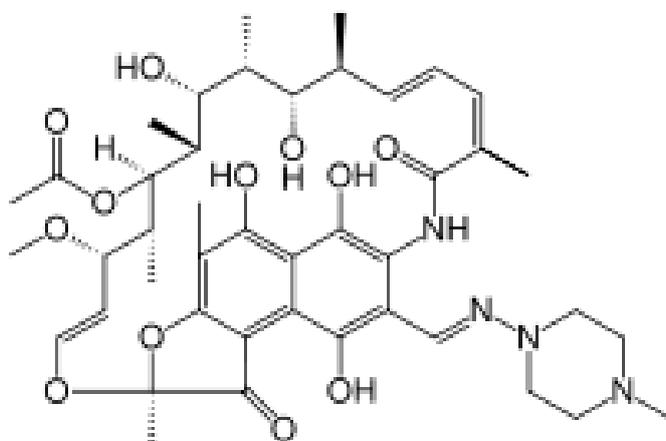
Apomorphine	Apokinin®	Agonistes dopaminergiques		Stimulation des récepteurs dopaminergiques pré ou post-synaptiques	Nausées, vomissements, hypotension orthostatique, collapsus, confusion, hallucinations
Bromocriptine	Pardorel®, Bromo-kin®				
Piribedil	Trivastal®				
Lisuride	Dopergine®, Arolac®				
Ropinirole	Requip®				

Sélégiline	Deprenyl®	Inhibiteurs enzymatiques		Inhibiteur non compétitif sélectif de la MAO-B	Elévation des transaminases, troubles du rythme supra-ventriculaire
Entacapone	Comtan®			Inhibiteur compétitif sélectif de la COMT	Nausées, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, constipation
Trihexyphénidyle	Artane®	Anticholinergiques		Action anticholinergique centrale et périphérique	Sécheresse oculaire, sécheresse buccale, trouble de l'accommodation, troubles mictionnels, constipation
Bipéridène	Akinéton®				
Tropatépine	Lepticur®				

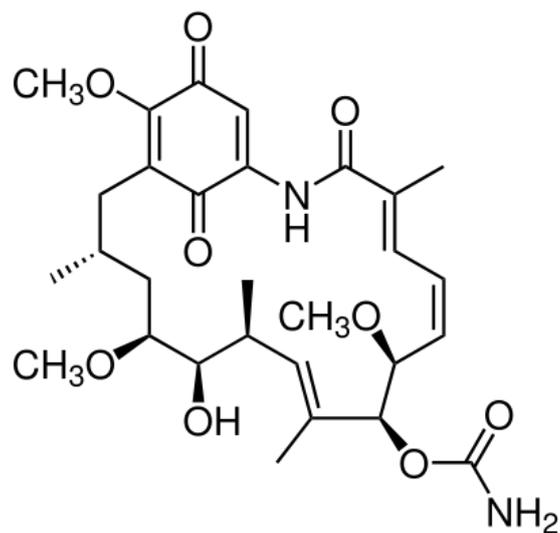
Annexe 6 : Les effets possibles des dérivés oxygénés de la dopamine sur les fonctions cellulaires (d'après Segura-Aquilar et al., 2014)



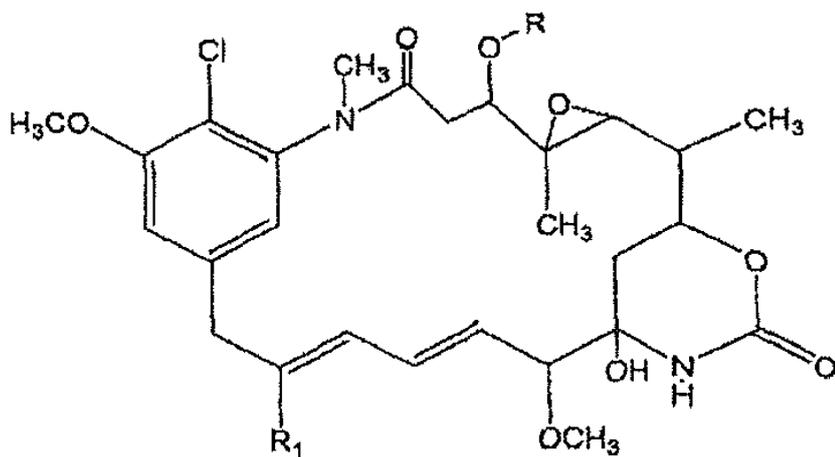
Annexe 7 : Formules chimiques de trois antibiotiques de la classe des ansamycines



Rifampicine

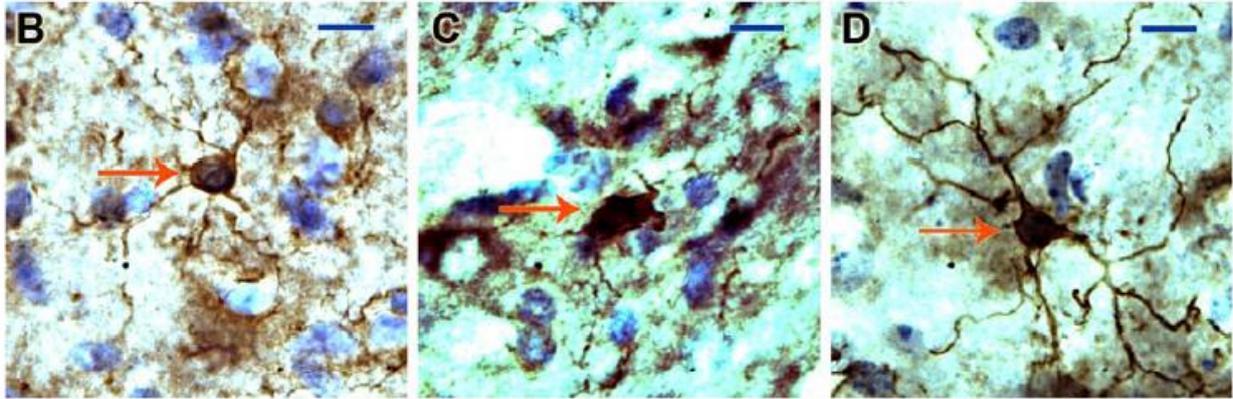


Geldanamycine



Ansamitocine

Annexe 8 : Action du BCG sur la microglie de modèles MPTP de la maladie de Parkinson (d'après Yong *et al.*, 2011)



Description : Le schéma présente des cellules microgliales présentes dans la substance noire de souris témoins (A), de souris MPTP (B) et de souris MPTP-BCG (C). Nous pouvons observer une glie activée avec gros noyau et ramifications courtes (B) et une glie non activée (avec petit noyau et ramifications longues (C).

N° d'identification :

TITRE

Etude de l'influence des mécanismes infectieux sur les processus neurodégénératifs de la maladie de Parkinson. Nouvel enjeu des anti-infectieux ?

Thèse soutenue le 24 janvier 2017

Par Thomas Schiestel

RESUME :

La maladie de Parkinson est la seconde pathologie neurodégénérative en France après la maladie d'Alzheimer. Elle est caractérisée par la triade parkinsonienne : tremblements de repos, bradykinésie, rigidité. L'atteinte physiopathologique du système nerveux central révèle une perte des neurones dopaminergiques dans la substance noire, ainsi qu'un certain nombre d'altérations cellulaires et tissulaires non spécifiques de la maladie telles que la formation d'agrégats d' α -synucléine (protéines cytotoxiques), une perturbation des fonctions mitochondriales (incluant la chaîne respiratoire), une atteinte des capacités d'autophagie par des protéines agrégées par la cellule et une surproduction de dérivés oxygénés et de cytokines pro-inflammatoires. Concernant ce dernier point, l'activation des astrocytes et de la glie dans un contexte inflammatoire et immunologique suggèrent l'importance des processus inflammatoires voire même infectieux dans le déclenchement et le développement de la maladie. Les études épidémiologiques montrent une corrélation entre la présence d'une infection et la survenue de la maladie de Parkinson et expose des éléments concordant avec l'intérêt d'un usage d'anti-infectieux dans cette maladie neurodégénérative. Nous nous proposons ainsi par ce travail d'effectuer une revue de la littérature qui nous permettrait de mieux nous positionner sur ces hypothèses et établir ce qui peut se présenter comme un nouvel enjeu des médicaments anti-infectieux.

MOTS CLES : Maladie de Parkinson, infection, anti-infectieux

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Julien Scala-Bertola (MCU-PH)	UMR7365 Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire (IMOPA) - Service de Pharmacologie clinique et Toxicologie – CHRU NANCY	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3
Dr François Dupuis (MCU)	CITHEFOR - EA 3452 « Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament »	

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Mardi 24 janvier 2017

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Thomas SCHIESTEL

Sujet : Etude de l'influence des mécanismes infectieux sur les processus neurodégénératifs de la maladie de Parkinson. Nouvel enjeu des anti-infectieux ?

Jury :

Président : M. Christophe GANTZER, Professeur des Universités
 Directeur : M. Julien SCALA-BERTOLA, Maître de Conférences, praticien hospitalier
 Co-Directeur : M. François DUPUIS, Maître de Conférences
 Juges : Mme Lucie HOPES, médecin
 M. Alexandre CHARMILLON, médecin

Vu,

Nancy,

le 05/12/2016
P. Mutzenhardt

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. GANTZER

M. SCALA-BERTOLA

M. DUPUIS

Vu et approuvé,

Nancy, le 8.12.16

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS



Vu,

Nancy, le

15 DEC. 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT



N° d'enregistrement : 9400