

Faculté de Pharmacie

Année 2018-2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1 Octobre 2019

Par William FOLLY-ADJON

Né(e) le 18 septembre 1993 à Limoges

Potentiel thérapeutique de la sérotonine et ses substances relatives dans les principales pathologies neurodégénératives

Thèse dirigée par Nicolas PICARD et Jean-Pierre CLEMENT , co-encadrée par
Roland LAWSON

Examineurs :

M. le Professeur Nicolas PICARD.....Président du jury
M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT.....Juge
M. le Docteur Roland LAWSON.....Juge
Mme. le Docteur Dominique CLEDAT.....Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1er octobre 2019

Par William FOLLY-ADJON

Né(e) le 18 septembre 1993 à Limoges

Potentiel thérapeutique de la sérotonine et ses substances relatives dans les principales pathologies neurodégénératives

Thèse dirigée par Nicolas PICARD et Jean-Pierre CLEMENT , co-encadrée par
Roland LAWSON

Examineurs :

M. le Professeur Nicolas PICARD.....Président du jury
M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT.....Juge
M. le Docteur Roland LAWSON.....Juge
Mme. le Docteur Dominique CLEDAT.....Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien PHARMACOLOGIE
(01.10.2016 au 31.08.2018)

LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian (1^{er} janvier 2017 - 1^{er} janvier 2019)

Remerciements

A mon président de jury et directeur de thèse

Monsieur le professeur Nicolas PICARD

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Limoges et Praticien hospitalier des disciplines pharmaceutiques, Pharmacologie.

Pour avoir accepté de m'encadrer durant ce travail de thèse, et d'avoir pris de votre temps pour relire et corriger mon travail. Pour m'avoir fait prendre goût à la pharmacologie neurologique lors de la troisième année. Pour votre gentillesse et votre bienveillance envers les étudiants. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes co-directeurs de thèse et membres du jury

Monsieur le professeur Jean-Pierre CLEMENT

Professeur à la Faculté de Médecine de Limoges et Praticien Hospitalier des disciplines psychiatriques.

Pour avoir rendu les cours de PACES plus vivants avec vos imitations des Inconnus. Pour m'avoir encadré lors de mon master et m'avoir permis de commencer ce travail sur la sérotonine que vous avez eu la gentillesse de bien vouloir poursuivre et conclure avec moi. Pour vos corrections rapides et complètes à l'approche de la soutenance. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le docteur Roland LAWSON

Post-doctorant pharmacologue à la Faculté de Pharmacie de Limoges.

Pour votre grande gentillesse votre calme et votre disponibilité. Pour m'avoir reçu à plusieurs reprises afin de m'aiguiller dans ma rédaction et de m'avoir transmis votre savoir au sujet de la sérotonine. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au membre de mon jury

Madame le Professeur Dominique CLEDAT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Limoges, Chimie Analytique et Bromatologie

Vous avez été mon premier contact avec la faculté de Pharmacie lors de ma soutenance de rapport de stage en deuxième année, vous étiez aussi présente pendant la soutenance de mon mémoire de master et vous serez également à mes côtés pour clôturer ces études. Je vous adresse donc un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie également pour le sourire, la gentillesse et la bonne humeur dont vous avez toujours fait preuve que ce soit en travaux pratiques, lors de mes soutenances ou tout simplement en me croisant dans les couloirs de la faculté. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes parents pour leur soutien et leur amour indéfectibles. Ma scolarité n'aura pas été de tout repos mais nous avons toujours tout traversé ensemble. Encore une étape achevée avant la prochaine échéance dans quelques années. Merci de m'avoir transmis cette persévérance.

« Mais le père fut sage de leur montrer avant sa mort que le travail est un trésor. »

A mes deux frères, avec qui j'ai la grande chance de m'entendre à la perfection. Merci pour ces années de complicité, ces sorties entre frères, ces rires, cette joie de vivre. Nous finirons ensemble ce chemin des études et nous rendrons fiers nos parents.

« T'as pas d'argent ?! Tu t'fous d'ma ... »

A ma famille de sang les Folly-Adjon, les Nore, les Junca, les Guichons ainsi qu'à ma famille de cœur les Sodji, les Hegbé, les Nubukpo, les N'danou, les Agbakou; merci pour votre amour votre soutien et pour tous les beaux souvenirs passés et à venir.

« L'union fait la force »

A la Meute et au Four, pour ces myriades de rires, ces souvenirs et vidéos et photos innombrables qui rendent les moments ensemble si particuliers, hors du temps. Mais également pour leur soutien car les vrais amis ne sont pas là que dans les bons moments. Promis je vais essayer de finir médecine avant quarante ans.

« La vida loca », « Yaya-Yayayaya-Yaya...Touré »

Aux deux promotions qui m'ont accompagné dans la joie des soirées étudiantes, comme dans la douleur des rattrapages (coucou Youssef).

« Les prions ça tombera pas » S.R

A Julie, pour son soutien, son amour, son sourire, son rire, ses yeux (plutôt merci à Bruno et Sylvie François). L'amour se trouve parfois là où on ne l'attend pas paraît-il, nous en sommes la très belle preuve. Ensemble nous atteindrons ce dont nous rêvons.

Je t'ai aimée, je t'aime et je t'aimerai

*Je dédie cette thèse à tous mes Grands-Parents,
ainsi qu'à Alain, Dominique, Jacques et Charlotte.*

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	17
I. Le système sérotoninergique	22
I.1. Structure, métabolisme et stockage de la sérotonine.....	22
I.1.1. Structure	22
I.1.2. Métabolisme.....	23
I.1.3. Stockage.....	25
I.2. Voies sérotoninergiques	26
I.3. Récepteurs sérotoninergiques	29
I.3.1. Les récepteurs 5-HT ₁	29
I.3.1.1. Les récepteurs 5-HT _{1A}	29
I.3.1.2. Les récepteurs 5-HT _{1B}	30
I.3.1.3. Les récepteurs 5-HT _{1D}	31
I.3.1.4. Les récepteurs 5-HT _{1E}	31
I.3.1.5. Les récepteurs 5-HT _{1F}	31
I.3.2. Les récepteurs 5-HT ₂	32
I.3.2.1. Les récepteurs 5-HT _{2A}	32
I.3.2.2. Les récepteurs 5-HT _{2B}	33
I.3.2.3. Les récepteurs 5-HT _{2C}	33
I.3.3. Les récepteurs 5-HT ₃	34
I.3.3.1. Les récepteurs 5-HT _{3A} et 5-HT _{3B}	34
I.3.4. Les récepteurs couplés à la protéine G _s	35
I.3.4.1. Les récepteurs 5-HT ₄	35
I.3.4.2. Les récepteurs 5-HT ₅	36
I.3.4.3. Les récepteurs 5-HT ₆	37
I.3.4.4. Les récepteurs 5-HT ₇	37
I.4. Fonctions de la sérotonine.....	41
I.4.1. Fonctions périphériques.....	41
I.4.2. Fonctions centrales.....	42
II. Implication de la sérotonine dans les maladies neurodégénératives	43
II.1. Maladies de Parkinson et Alzheimer : leurs mécanismes et traitements associés	44
II.1.1. La Maladie de Parkinson.....	44
II.1.1.1. Généralités	44
II.1.1.2. Symptômes	44
II.1.1.3. Physiopathologie	45
II.1.1.3.1. Dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale.....	46
II.1.1.3.2. Excitotoxicité	46
II.1.1.3.3. Les dépôts d'alpha-synucléine	47
II.1.1.3.4. Le stress oxydatif	48
II.1.1.3.5. La neuroinflammation.....	49
II.1.1.4. Conséquences finales	49
II.1.1.5. Les traitements médicamenteux actuels	51
II.1.2. La maladie d'Alzheimer.....	53
II.1.2.1. Symptômes	53
II.1.2.1.1. Troubles mnésiques.....	53
II.1.2.1.1.1. La mémoire sémantique	53

II.1.2.1.1.2. La mémoire épisodique.....	54
II.1.2.1.2. Troubles des fonctions instrumentales	54
II.1.2.1.2.1. Praxies	54
II.1.2.1.2.2. Capacités visuo-spatiales	54
II.1.2.1.2.3. Langage	55
II.1.2.1.3. Troubles des fonctions exécutives et attentionnelles.....	55
II.1.2.2. Physiopathologie	56
II.1.2.2.1. Dégénérescence macroscopique	56
II.1.2.2.2. Dégénérescence microscopique	57
II.1.2.2.2.1. Les plaques amyloïdes	57
II.1.2.2.2.2. Les dégénérescence neurofibrillaires.....	59
II.1.2.3. Les traitements médicamenteux actuels	62
II.2. L'atteinte de la sphère sérotoninergique lors de ces maladies neurodégénératives...	63
II.2.1. Dans le cas d'Alzheimer.....	63
II.2.1.1. Atteinte des récepteurs sérotoninergiques.....	63
II.2.1.2. Atteinte des neurones et des concentrations sérotoninergiques	67
II.2.2. Dans le cas de Parkinson.....	71
II.2.2.1. Atteinte des récepteurs.....	71
II.2.2.2. Atteinte des neurones et de leurs axones	73
II.2.2.3. Atteinte du transporteur SERT et des concentrations en 5-HT.....	75
III. Le rôle de la sphère sérotoninergique dans les processus neuroprotecteurs et neuroplastiques	77
III.1. Propriétés neuroprotectrices et neuroplastiques de la sérotonine	77
III.1.1. Les caractéristiques anti-oxydantes de la sérotonine	77
III.1.2. Les caractéristiques protectrices de la sérotonine face aux fibres amyloïdes.....	79
III.1.3. Les caractéristiques neuroplastiques de la sérotonine	81
III.2. Les propriétés neuroprotectrices et neuroplastiques de la N-acétyl sérotonine.....	83
III.2.1. Les caractéristiques anti-oxydantes de la N-acétyl sérotonine	83
III.2.2. Les caractéristiques protectrices de la N-acétyl sérotonine face à l'excitotoxicité	85
III.2.3. Les caractéristiques neuroplastiques de la N-acétyl sérotonine	86
III.3. Les propriétés neuroprotectrices et neuroplastiques de BDNF	87
III.3.1. La relation entre BDNF et le système sérotoninergique	87
III.3.2. Les caractéristiques anti amyloïdiennes du BDNF	88
III.3.3. Les propriétés neuroplastiques réparatrices du BDNF	91
IV. Discussion-Conclusion	95
IV.1. Discussion.....	95
IV.2. Conclusion	98
Références bibliographiques.....	99
Serment De Galien	105

Table des illustrations

Figure 1 : Structure de la sérotonine	22
Figure 2 : Métabolisme de la sérotonine	24
Figure 3 : Synapse sérotoninergique.....	26
Figure 4 : Noyaux et projections du raphé.....	27
Figure 5 : Voies sérotoninergiques.....	28
Figure 6 : Variants du récepteur 5-HT ₄	36
Figure 7 : Répartition cérébrale des différents récepteurs sérotoninergiques	39
Figure 8 : Schéma récapitulatif étiologique de la maladie de Parkinson.....	45
Figure 9 : Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale	46
Figure 10 : Mécanisme excitotoxique du glutamate.....	47
Figure 11 : Aspect microscopique des corps de Lewy.....	48
Figure 12 : Dérégulation du système dopaminergique lors de la Maladie de Parkinson	50
Figure 13 : Dégénérescence dopaminergique et stades de la maladie.....	51
Figure 14 : IRM comparatif du cerveau d'une personne saine et d'un patient Alzheimer.....	56
Figure 15 : Cascade cellulaire du peptide A β	58
Figure 16 : Progression des dépôts amyloïdes	59
Figure 17 : Évolution des DNF lors de la MA	60
Figure 18 : Evolution des troubles cognitifs de la MA par rapport à l'évolution des DNF.....	61
Figure 19 : liaison du ligand radiomarqué aux récepteurs 5-HT ₁ au niveau du cortex temporal.....	64
Figure 20 : liaison du ligand radiomarqué aux récepteurs 5-HT ₂ au niveau du cortex temporal.....	64
Figure 21 : coupes immunohistochimique de cortex préfrontal de sujets témoins et de patients Alzheimer	66
Figure 22 : coupes immunohistochimiques de Raphé Dorsal sujets sains et patients alzheimer	68
Figure 23 : Répartition des neurones 5-HT dans le raphé dorsal chez un sujet témoin et un patient Alzheimer	69
Figure 24 : Images du PET scan d'un sujet sain, d'un patient Alzheimer non dépressif et patient Alzheimer dépressif.....	70
Figure 25 : liaison du radiotracer aux récepteurs 5-HT _{1A} chez un sujet sain et un patient Parkinsonien	71
Figure 26 : diagramme de corrélation entre le nombre de tremblements et le nombre de récepteurs 5-HT _{1A}	72

Figure 27 : Coupes immunohistochimiques des neurones présent dans le raphé d'un sujet sain (a) et un patient Parkinsonien (b).....	73
Figure 28 : Coupes immunohistochimiques représentant le réseau axonal sérotoninergique d'un sujet sain à gauche, et d'un patient Parkinsonien à droite	74
Figure 29 : différences de liaison du radioligand de SERT dans le noyau caudé, le putamen et le raphé de sujets contrôles et de patients Parkinsoniens	76
Figure 30 : évolution du 2-nitro-5-thiobenzoate consommé en fonction des concentrations de HOCl et de sérotonine.....	78
Figure 31 : Pourcentage de survie cellulaire en fonction des concentrations de 5-HT et HOCL	78
Figure 32 : Coupes immunohistochimiques de cerveaux de souris transgéniques ayant été traitées par eau (A) ou citalopram (B)	80
Figure 33 : Images TEM des cultures cellulaires exprimant le gène de l' α -synucléine, exposées(A) ou non (B) à la 5-HT.....	80
Figure 34 : Amplitude des potentiels moteurs évoqués (MEP), après stimulation dépolarisante (A) et hyperpolarisante (B).....	82
Figure 35 : Taux de fluorescence en fonction des concentrations de NAS dans le milieu de culture.....	83
Figure 36 : Pourcentage de survie cellulaire en fonction des concentrations de N-acétyl sérotonine (NAS) et mélatonine (MEL).....	84
Figure 37 : Pourcentage de cellules vivantes ou mortes en fonction des quantités de N-acétyl sérotonine par rapport à une concentration fixe de glutamate	85
Figure 38 : Coupes immunohistochimiques d'hippocampes de souris traitées par de l'eau (vehicule) ou de la N-acétyl sérotonine (NAS).....	86
Figure 39 : Schéma récapitulatif du rapport entre le BDNF et la sérotonine	88
Figure 40 : Coupes immunofluorescentes montrant les ratio Akt/AEP dans l'hippocampe d'un sujet contrôle et un patient Alzheimer (B), et dans la substance noire d'un sujet contrôle et d'un patient Parkinson (D).....	89
Figure 41 : Observation immunofluorescente de neurones corticaux de rats (B) et de leurs ratios en Akt/AEP en fonction de la présence ou non de BDNF	90
Figure 42 : Coupes représentant les réseaux synaptiques (A) axonaux (B) et neuronaux (D) dans l'hippocampe de rats après lésions et traitement par GFP ou BDNF. (C) Cultures cellulaires de neurones hippocampiques exposées au peptide A β et BDNF	92
Figure 43 : Schéma général du mécanisme d'action à l'origine de l'activation des phénomènes de neuroprotection et neuroplasticité par la 5-HT, la NAS et le BDNF	93
Figure 44 : Courbe d'évolution des maladies neurodégénératives et effet des différents types de traitements sur cette évolution	96
Figure 45 : Schéma représentant le mécanisme d'évolution des MND et les stades d'intervention des principaux traitements en cours d'essai.....	96

Table des tableaux

Tableau 1 : Localisation, mécanismes et effets des récepteurs sérotoninergiques.....	40
Tableau 2 : concentrations de radio-ligand fixées aux 5-HT4 dans le cerveau de sujets témoins et de patients Alzheimer	65
Tableau 3 : Marqueurs sérotoninergiques de la maladie d'Alzheimer.....	67
Tableau 4 : concentrations des différentes substances liées à la sérotonine dans le liquide céphalo rachidien de sujets contrôles et sujets parkinsoniens.....	75

Liste des abréviations :

ACh	Acétylcholine
AEP	Asparagyl EndoPeptidase
ALDH	Aldéhyde déshydrogénase
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
APP	Amyloid Protein Precursor
ARNm	Acide ribonucléique messenger
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BHE	Barrière hémato-encéphalique
Ca²⁺	Calcium
DA	Dopamine
DAG	Diacyl glycerol
DNF	Dégénérescence Neuro Fibrillaire
ERK	Extracellular Regulated Kinase
GFP	Green Fluorescent Protein
HOCl	Acide hypochloreux
IACHÉ	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase
IP₃	Inositol triphosphate
MA	Maladie d'Alzheimer
MAO	Monoamine oxydase
MND	Maladie neurodégénératives
MP	Maladie de Parkinson
NAS	N-Acétyl Sérotonin
ND	Neurodégénérescence
TPH	Tryptophane hydroxylase
PA	Patient Alzheimer
PAPS	Phospho-3'-adénosine-5'-phosphosulfate
PI3K-AKT	Phosphoinositide 3-kinase – protéine kinase B
RCPG	Récepteurs couplés aux protéines G
SERT	Transporteur de la sérotonine
SNC	Système Nerveux Central
SNA	Système Nerveux Autonome
SNE	Système Nerveux Entérique
TAU	Tubulin Associated Unit
VMAT	Transporteur vésiculaire des monoamines
5-HT	Sérotonine
5-HTP	5-hydroxytryptophane
5-HIAA	Acide 5-hydroxyindolique acétique
5-HIAC	Hydroxyindole acétaldéhyde
5-HTOL	5-hydroxytryptophol

Introduction

- Généralités

En France et dans les pays occidentaux, l'espérance de vie n'a cessé d'augmenter au cours de ces dernières années pour atteindre en France (en 2017) 85,3 ans pour les femmes et 79,5 ans pour les hommes. Ceci est dû à l'amélioration des conditions de vie à plusieurs niveaux :

- Sur le plan sanitaire, cette amélioration s'est opérée par l'évolution de la prise en charge des maladies transmissibles (traitements antibiotiques, vaccins), et non transmissibles (techniques chirurgicales et évolution des pratiques médicales en général).
- D'importants changements sociaux, avec la réduction de la pénibilité et du temps de travail, la facilitation de l'accès aux soins, la hausse générale du niveau de vie et du confort domestique et la réduction de la pauvreté extrême.
- Les prises de conscience collectives renforcées par des campagnes de prévention pour diminuer les comportements à risques tels que la consommation de tabac et/ou d'alcool ainsi que l'insécurité routière ou améliorer l'hygiène de vie par le biais de la promotion de l'activité physique et un meilleur équilibre alimentaire.

Tous ces facteurs génèrent un vieillissement de la population, caractérisée par un accroissement du nombre de personnes âgées de 65 ans ou plus. Certaines projections prévoient une inversion d'ici 5 ans, de la pyramide des âges. La proportion des personnes âgées dépasserait ainsi pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, le nombre d'enfants de moins de 5 ans.

En France en 2020, la population des plus de 75 ans devrait atteindre 6 millions, soit 9% de la population française totale ¹.

- La neurodégénérescence

L'augmentation de l'espérance de vie à la naissance, s'accompagne malheureusement d'une augmentation de la prévalence des maladies chroniques telles que les cancers, le diabète, les pathologies cardiovasculaires et neurodégénératives².

La neurodégénérescence (ND) est un processus progressif physiologique qui a pour conséquence la mort des neurones. Celui-ci est normal lorsqu'il intervient petit à petit en débutant à un âge avancé. Il peut cependant devenir pathologique lorsqu'il s'intensifie anormalement et détruit de façon trop importante et rapide certains groupes de neurones. C'est ce qui se passe lors des maladies neurodégénératives (MND) qui sont d'installation progressive et se déclarent dans la grande majorité des cas à un âge avancé.

La mort physiologique des neurones est due à divers processus physiques ou physiologiques³ similaires à ceux intervenant dans les MND.

Parmi ces mécanismes on retrouve : les stress oxydatifs, le stress chronique et les adaptations neurohormonales, l'hyperexcitabilité, la production et l'accumulation de protéines anormales, les dysfonctionnements mitochondriaux, les phénomènes apoptotiques non contrôlés ou encore les dégradations structurales des divers éléments des structures neuronales.

Cependant, chaque MND a ses particularités et ses processus pathologiques qui font que la ND s'accélère et devient pathologique.

Parmi les principales maladies neurodégénératives, on compte la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), la maladie de Huntington (MH) puis la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), classées par ordre de prévalence dans le monde.

Celles-ci se caractérisent par la dégradation de populations particulières de cellules nerveuses. Dans la MA l'atteinte principale concerne des neurones cholinergiques (et de façon plus faible sérotoninergiques, GABAergiques, glutamatergiques, noradrénergiques). Dans la MP, les neurones atteints sont dopaminergiques alors que dans la MH ce sont les neurones centraux du putamen et du noyau caudé. Enfin dans la SLA, ce sont les motoneurones qui vont dégénérer.

- La maladie d'Alzheimer

La MA est l'une des maladies neurodégénératives (MND) la plus répandue dans le monde avec actuellement 35 millions⁴ de personnes atteintes.

Ce chiffre s'élève à près d'un million en France et va continuer de croître au cours des prochaines années du fait l'augmentation de l'espérance de vie⁴.

Cette maladie est également la première cause de troubles neurocognitifs majeurs chez le sujet âgé dans le monde⁴.

Elle se caractérise par une perte progressive de la mémoire à court et à long terme, un déclin des fonctions exécutives et instrumentales, menant à une baisse de l'autonomie et une dégradation des relations sociales.

Ces symptômes sont dus, comme exprimé ci-dessus, à l'atteinte des neurones cholinergiques en majeure partie, puis sérotoninergiques glutamatergiques et GABAergiques de façon moindre. Cette atteinte est liée au dépôt des protéines β -amyloïdes et l'hyperphosphorylation de protéines Tubulin Associated Unit (TAU).

En revanche, aucune étiologie précise n'a été définie concernant la MA. Néanmoins, plusieurs facteurs de risques ont été identifiés comme : l'hypertension artérielle et autres troubles vasculaires, le diabète et les dyslipidémies, la consommation excessive d'alcool et de tabac, les traumatismes crâniens, ainsi que l'âge et le sexe : les femmes de plus de 80 ans étant les plus touchées⁴.

- La maladie de Parkinson

La MP fait également partie des MND les plus fréquentes, en deuxième position derrière la MA, avec 160000 personnes atteintes en France et 6,3 millions dans le monde⁵.

Elle est connue pour ses trois principaux symptômes qui sont la bradykinésie, la rigidité musculaire et les tremblements.

Ces derniers sont le résultat de l'atteinte des neurones dopaminergiques suite à l'accumulation de corps de Lewy dans le cerveau et plus particulièrement dans la substance noire.

Comme pour la MA, aucune étiologie précise n'a été mise en avant quant à la déclaration de la pathologie.

Mais il y a tout de même certains facteurs de risque évoqués parmi lesquels : l'âge avancé, l'exposition à certains pesticides, les traumatismes crâniens^[6].

- La maladie de Huntington

Cette pathologie dégénérative touche le système nerveux central, avec une déperdition des neurones dans le putamen et le noyau caudé principalement puis de façon moindre dans le thalamus et le cortex.

Ces aires sont impliquées dans le contrôle des mouvements, des émotions, des comportements, des perceptions et de la pensée.

C'est une pathologie héréditaire qui se transmet en suivant un schéma autosomique dominant. Elle peut se déclarer de façon juvénile entre 3 et 20 ans, de façon classique entre 30 et 40 ans ou de manière plus tardive après 50 ans. Le gène muté IT15 responsable se situe sur le bras court du chromosome 4⁶.

Cette pathologie est caractérisée par les symptômes suivants : troubles moteurs, démence d'installation progressive et troubles cognitifs.

On peut différencier trois phases dans l'évolution de cette maladie : phase pré-symptomatique, phase faiblement symptomatique avec signes moteurs et cognitifs puis la phase symptomatique de gravité progressive avec tous les troubles cités précédemment. Les signes moteurs se manifestent premièrement par des mouvements oculaires saccadés puis vient la dite chorée, mouvements involontaires brusques imprévisibles avec une prédominance au niveau du visage, du cou, une dystonie, une bradykinésie, et une hyper-réflexie.

Les troubles cognitifs apparaissent avant les troubles moteurs et on note des pertes de mémoire immédiate et à court terme, auxquelles s'associent des perturbations de la vigilance et de l'attention⁶.

Les patients présentent également des troubles du langage dus à des problèmes de prononciation des mots, conséquence de la déformation du visage. Sur le plan psychiatrique on relève des crises de colère, d'indifférence, de dépression, d'installation progressive⁶.

- La sclérose latérale amyotrophique

Également connue sous le nom de maladie de Charcot, la SLA est une maladie neurodégénérative qui touche les motoneurones.

Elle va aboutir à une paralysie progressive des muscles recevant des afférences spinales et bulbaires. Cette paralysie est due à une dégradation progressive des motoneurones aussi bien centraux que périphériques. L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 60 ans et se manifeste de façon différente selon le type de neurones le plus atteint. Lorsque ce sont les motoneurones dits supérieurs qui sont les plus atteints, les patients vont présenter des raideurs musculaires, une hyperréflexie ou encore une labilité émotionnelle qui correspond à une difficulté à contrôler les rires ou les pleurs. C'est l'atteinte des motoneurones inférieurs qui représente l'atteinte symptomatologique la plus grave. Elle peut être à l'origine de faiblesses musculaires, d'une amyotrophie, de tremblements, de crampes, ou d'une modification de la déglutition, ou de la capacité respiratoire⁷.

Comme pour les pathologies précédentes, la dégénérescence provient d'anomalies mitochondriales, d'accumulations d'agrégats, d'hyperexcitabilité toxique en liens avec une forte concentration en radicaux libres, et d'une façon générale du stress oxydatif.

- Neurodégénérescence et traitements

Les MND ont beau être d'installation progressive, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement qui soit capable de stopper et ou faire régresser les lésions à l'origine de la ND.

Pour chacune de ces pathologies, diverses spécialités ont été commercialisées mais elles permettent seulement de diminuer les symptômes, rendant le quotidien des patients plus acceptable.

Cependant les MND évoluant dans le temps, les effets de ces traitements finissent vite par être insuffisants voire totalement absents, nécessitant souvent des associations de médicaments multiples pour améliorer le confort des patients au prix d'effets indésirables progressivement délétères.

Le but de ce travail de thèse est donc de mettre en avant, à l'appui de la littérature existante, l'étroite implication entre le système sérotoninergique et la survenue de ces pathologies. Bien que ce système ne soit pas directement impliqué dans le déclenchement des symptômes principaux que présentent ces maladies, nous verrons qu'il s'y retrouve pourtant systématiquement lésé. L'une des principales caractéristiques de celui-ci est qu'il joue un rôle prédominant dans la genèse, la survie ou la réparation des structures neuronales, phénomènes que l'on peut regrouper sous le nom de neuroplasticité. De ce fait lorsque le système sérotoninergique est dégradé lors des MND, cela va accélérer la neurodégénérescence qui aurait au préalable débuté sans que la 5-HT puisse la contrer. Il y a donc ici une nouvelle perspective thérapeutique représentée par la modulation de ce système. En effet la stimulation de ce système pourrait être capable d'arrêter et d'inverser la ND, et donner lieu dans un futur plus ou moins proche à des thérapies curatives et non plus seulement palliatives.

Les mécanismes neurodégénératifs et neuroplastiques, ainsi que les méthodes d'études étant les mêmes pour ces pathologies neurodégénératives, nous illustrerons leur description en se focalisant (chapitres II et III) sur les maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Celles-ci étant les plus répandues, et les plus documentées.

I. Le système sérotoninergique

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5HT) a été découverte en 1937 par Erspamer et Vialli, alors nommée entéramine car elle a d'abord été identifiée dans les cellules entérochromaffines, lieu de sa synthèse en périphérie.

Leur emboitant le pas, Rapport et Green en 1948 identifient une substance aux propriétés vasoconstrictrices, à laquelle ils donnent le nom de sérotonine.

Quelques temps après sérotonine et entéramine seront reconnues comme une seule et même molécule.

I.1. Structure, métabolisme et stockage de la sérotonine

I.1.1. Structure

La sérotonine est une indolamine se comportant comme un acide polyprotique, doté de deux sites d'ionisation sur son noyau indole.

La conformation de la chaîne latérale de la sérotonine dépend de l'état de protonation des sites d'ionisation et joue un rôle dans sa liaison aux récepteurs, son interaction avec ses transporteurs et ses enzymes⁸.

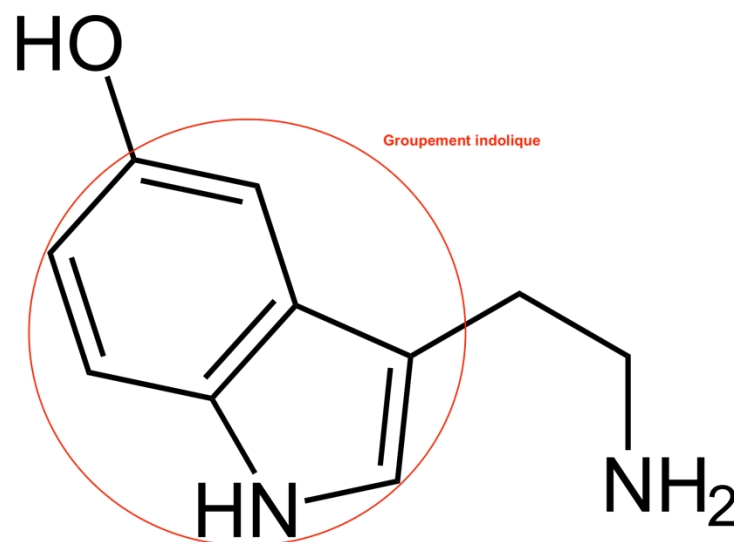


Figure 1 : Structure de la sérotonine (d'après PubChem⁹)

I.1.2. Métabolisme

La majeure partie de la 5-HT se situe en périphérie (c'est-à-dire hors du système nerveux central). En périphérie, elle est donc synthétisée par les cellules entérochromaffines. Cette synthèse commence via la transformation du tryptophane, qui est un acide aminé essentiel (présent dans l'alimentation).⁹

Celui-ci est dans un premier temps hydroxylé, aboutissant au 5-hydroxytryptophane (5-HTP) via l'action de la tryptophane hydroxylase (TPH), qui est présente dans l'organisme sous deux formes TPH-1 périphérique et TPH-2 centrale¹¹.

Ces enzymes ont besoin de ptéridine réduite et d'oxygène, et cette première étape de la synthèse est considérée comme étant l'étape limitante du fait qu'elle va dépendre des taux plasmatiques de tryptophane et du rétrocontrôle de l'activité de la TPH.

La deuxième étape de cette synthèse est la décarboxylation de 5-HTP en 5-HT, catalysée par la AADC (Aromatic L-amino Acide DeCarboxylase) ou décarboxylase des acides aminés aromatiques.

La quantité de 5-HT produite en une journée correspond plus ou moins à celle déjà présente dans l'organisme. Les neurones sérotoninergiques mettent une heure pour terminer un cycle entier de synthèse contre dix-sept pour les cellules entérochromaffines¹².

La sérotonine produite en périphérie ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). La synthèse centrale suit exactement le même schéma mais est assurée par les noyaux du raphé situés au niveau du tronc cérébral.

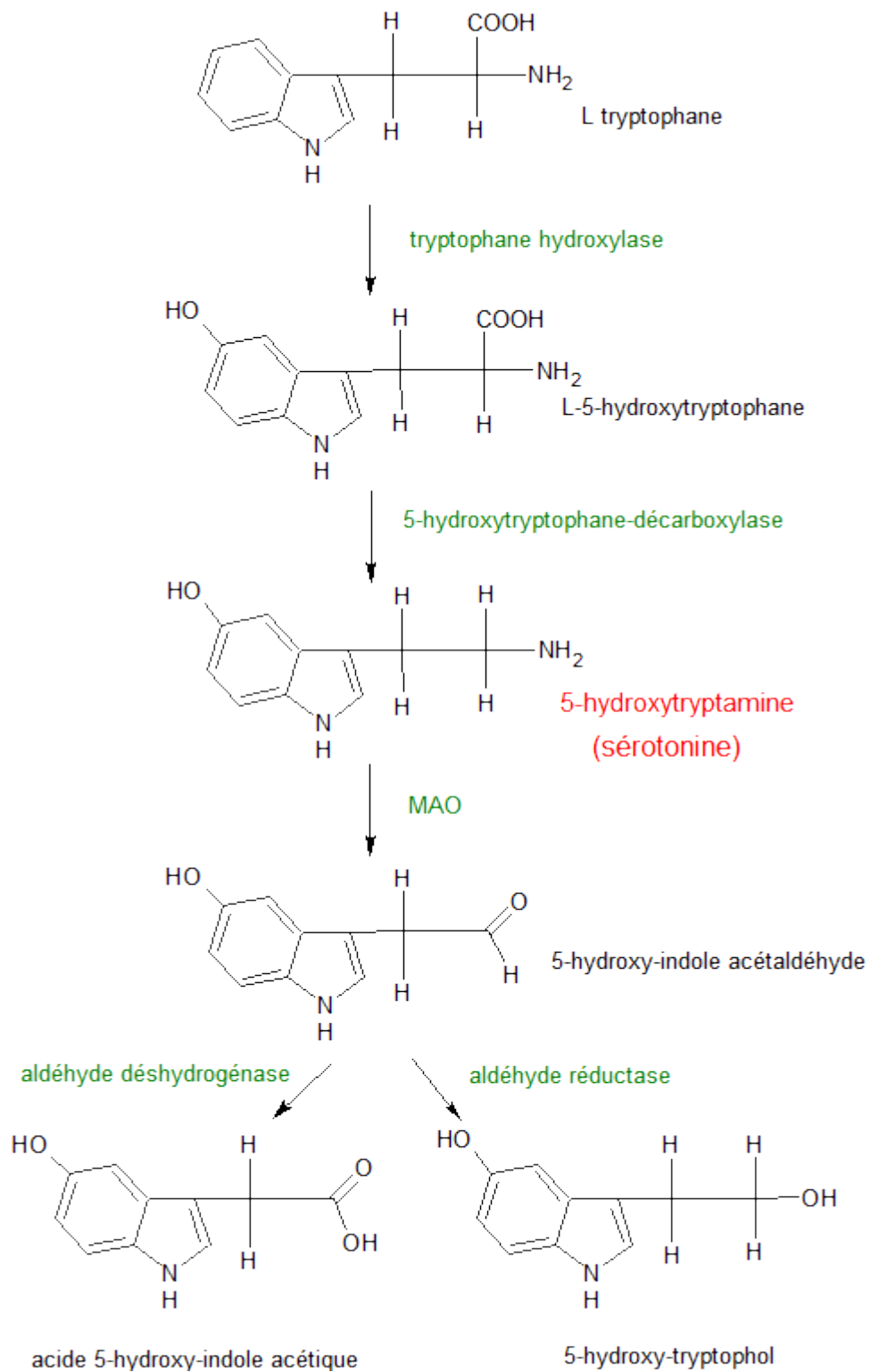


Figure 2 : Métabolisme de la sérotonine (d'après Spreux-Varoquaux¹²)

Pour ce qui est de la dégradation de la sérotonine, celle-ci peut prendre 3 principales voies :

- La première est la voie des monoamines oxydases (MAO) qui via l'aldéhyde déshydrogénase va cataboliser la 5-HT en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA). La 5-HT devient d'abord l'hydroxy-5-indole acétaldéhyde (5-HIAC) par le biais de la MAO-A, puis la 5-HIAA après action d'une aldéhyde déshydrogénase (ALDH). La 5-HIAC peut aussi être catabolisée en 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) via une alcool déshydrogénase.
- La seconde fait intervenir une réaction de conjugaison, et plus précisément de sulfo-conjugaison catalysée par une sulfo transférase ayant pour substrat le phospho-3'-adénosine-5'-phosphosulfate (PAPS).
- Enfin, la dégradation de la 5-HT peut se manifester par la métabolisation en mélatonine. Cette dernière est une neurohormone jouant un rôle important dans la régulation des rythmes circadiens. Elle possède également des facultés anti-oxydantes, immunitaires et vaso-régulatrices. Sa synthèse se déroule en deux étapes, d'abord par une acétylation sur la chaîne latérale de la 5-HT (sur le groupement amine primaire), donnant la N-acétylsérotonine (NAS), puis par la méthylation de cette dernière ayant pour résultat la méthoxy-5,N-acétyltryptamine encore appelée mélatonine¹².

I.1.3. Stockage

Comme il a été dit précédemment, la sérotonine se situe à 90% en périphérie où elle est donc synthétisée par les cellules entérochromaffines puis stockée dans les plaquettes sanguines. Ce stockage de la sérotonine est relativement important, en effet, plus de 90% de la sérotonine circulante est plaquettaire. Le reste se situe dans les cellules mononuclées et le plasma¹³.

La 5-HT plasmatique est associée à l'albumine, où elle est en compétition avec le tryptophane, son précurseur. Par ailleurs, le rapport tryptophane libre/total influence le taux de tryptophane qui passe la barrière hémato-méningée (BHE). Ce ratio régule la synthèse de 5-HT au niveau central car la 5-HT périphérique ne traverse pas la BHE.

Cette fonction de stockage de 5-HT par les plaquettes a été découverte en 1951 par Rand et Reid. En dehors de la 5-HT, les plaquettes sanguines peuvent également accumuler de l'histamine, des catécholamines et divers neuromédiateurs.

La sérotonine présente dans les plaquettes va permettre d'amorcer les processus d'activation plaquettaire, en recrutant d'autres agents pro-thrombotiques au moment de sa libération.

Dans un premier temps, la 5-HT passe la membrane plasmique des plaquettes grâce au transporteur de la sérotonine (SERT), et pénètre dans les granules denses à l'aide du transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT-2).

Une fois dans les plaquettes, la 5-HT est en grande partie internalisée dans ces granules denses.

Une petite partie de la 5-HT extérieure aux granules denses va être métabolisée en 5-HIAA par le système enzymatique des MAO ou en mélatonine via l'Aralkylamine N-acetyltransferase (AANAT)¹¹.

I.2. Voies sérotoninergiques

En périphérie, la sérotonine agit comme une hormone, se déplaçant dans le sang et se fixant à ses divers récepteurs. Pour ce qui est du niveau central, la 5-HT a un rôle de neuromédiateur. La 5-HT est souvent qualifiée de neurohormone pour ces raisons.

Elle est stockée dans les neurones sérotoninergiques au niveau des vésicules pré-synaptiques via le transporteur VMAT.

En étant libérée, la sérotonine passe dans la fente synaptique où elle se fixera sur des récepteurs pré et/ou post-synaptiques avant d'être en partie recaptée par le transporteur SERT.

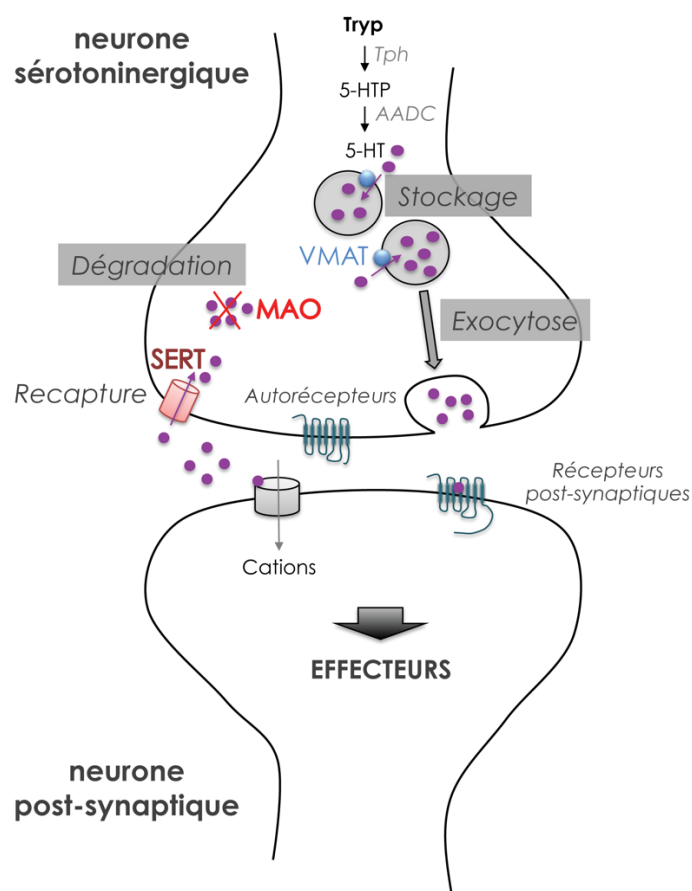


Figure 3 : Synapse sérotoninergique (d'après voies de signalisation associées au récepteur 5-HT₆, Fanny Dhur¹⁴)

Les neurones sérotoninergiques, prennent leur origine dans les noyaux du raphé, présents dans le tronc cérébral. Ils sont répartis en plusieurs groupes que l'on note de B1 à B9.

De B1 à B4 les neurones sérotoninergiques constituent le raphé caudal, émettant des axones à destination de la moelle épinière et du cervelet.

De B5 à B9 nous avons le raphé rostral qui se divise lui-même en raphé dorsal B6-B7 et raphé médian B8-B9. Ces derniers se projetant tous en direction de l'encéphale¹⁵.

Il est donc possible de faire une distinction entre deux voies :

- La voie descendante, prenant son départ du raphé caudal et qui va cheminer dans le tronc cérébral pour se terminer dans la corne postérieure de la moelle épinière, jouant ici un rôle de freination de la douleur.
- La voie ascendante allant du raphé rostral à de nombreuses structures telles que le thalamus, le système limbique, le striatum, l'hippocampe, l'hypothalamus ou encore le cortex frontal

Ces nombreuses projections expliquent la diversité et l'importance des actions de la sérotonine.

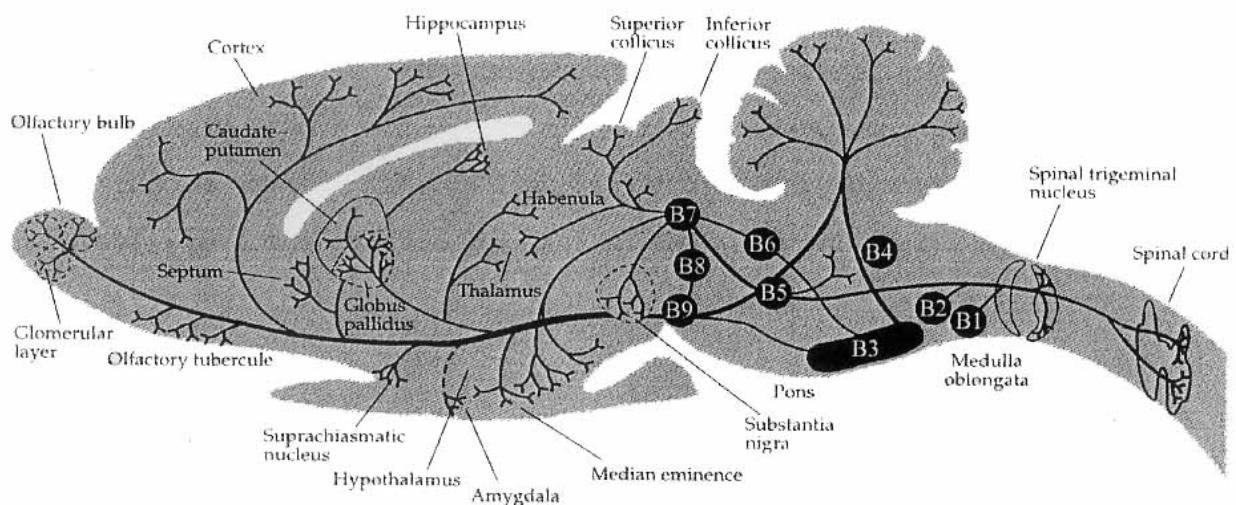


Figure 4 : Noyaux et projections du raphé (d'après Dahlstrom et Fuxe¹⁶, 1964)

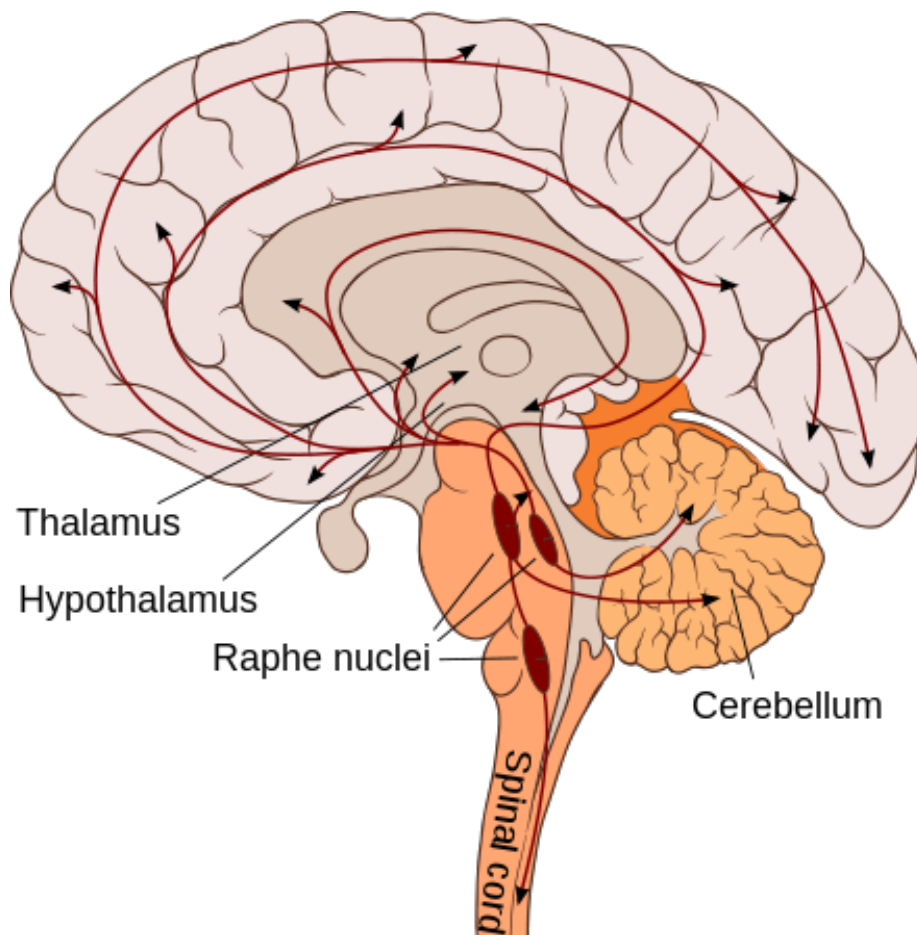


Figure 5 : Voies sérotoninergiques (d'après Benoit Denis)

I.3. Récepteurs sérotoninergiques

Les récepteurs sérotoninergiques sont vraisemblablement apparus il y a des centaines de millions d'années et ont été conservés tout au long de l'évolution.

Il en résulte une très grande variété de récepteurs que l'on peut déjà classer en fonction de leurs mécanismes d'activation : ionotropes ou métabotropes couplés aux protéines G. Ceux couplés aux protéines G (RCPG) avec lesquels la 5-HT interagit sont de classe A.

A ce jour, il a été décrit une quinzaine de récepteurs répartis en 7 familles.

I.3.1. Les récepteurs 5-HT1

Cette catégorie se subdivise en 5 sous-types qui sont les suivants : 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F}.

Ces récepteurs sont couplés à une protéine G_{i/o}, qui inhibe l'adénylate cyclase. Ainsi son activation entraîne donc une diminution de synthèse d'adénylate monophosphate cyclique (AMPc) favorisant une dépolarisation membranaire et l'inhibition de cascades cellulaires.

Ces 5 sous-types de récepteurs partagent 40 à 60% de leur séquence en acide aminés.

Le récepteur 5-HT_{1C} a été renommé 5-HT_{2C} du fait sa plus grande ressemblance structurale et fonctionnelle avec les récepteurs 5-HT₂.

Concernant 5-HT_{1E}, son rôle physiologique exact chez l'Homme n'a pas encore été défini au niveau endogène bien qu'il ait pu être identifié.

I.3.1.1. Les récepteurs 5-HT_{1A}

Les 5-HT_{1A} sont très largement répandus dans le système nerveux central (SNC) mais aussi en périphérie dans le système nerveux entérique (SNE).

Ils ont été découverts, comme tous les autres grâce à l'utilisation de radioligands sélectifs de ces récepteurs, qui seront ensuite détectés par autoradiographie¹⁷.

Cette technique permet de cartographier la répartition des récepteurs. On retrouve une densité importante de 5-HT_{1A} au niveau des aires limbiques, corticales et dans les noyaux du raphé. Les récepteurs sont post-synaptiques dans le prosencéphale et somato-dendritiques au niveau du mésencéphale et de la moëlle.

En périphérie, les 5-HT_{1A} sont situés dans le tractus gastro-intestinal où ils vont réguler la libération d'acétylcholine.

Avec l'évolution des techniques de marquage, il a été possible d'approfondir les études sur ces récepteurs, avec notamment l'utilisation d'anticorps anti-5-HT_{1A}. Les récepteurs situés dans le raphé se comportent comme des autorécepteurs. Ils vont inhiber l'influx neuronal via une hyperpolarisation des membranes et vont donc empêcher la libération de 5-HT.

Au niveau intestinal, la stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} y inhibe les potentiels post-synaptiques.

Ce récepteur est couplé à la protéine G_{i/o} qui, comme mentionné plus haut, inhibe l'adénylate cyclase, diminuant donc les concentrations d'AMPc.

Si le gène de ce récepteur est altéré et qu'il y a une modification de conformation, ce récepteur devient insensible à la sérotonine¹⁵. Ceci peut entraîner des modifications comportementales et favoriser l'anxiété¹⁹.

I.3.1.2. Les récepteurs 5-HT_{1B}

Ce sous-type de récepteur est particulier du fait de sa localisation au niveau des synapses. En effet, cette localisation est à la fois pré-synaptique en grande majorité et post-synaptique. La stimulation pré-synaptique ayant pour effet d'inhiber la libération de 5-HT au niveau des synapses en question ainsi qu'une recapture par son transporteur (SERT)²⁰.

Les 5-HT_{1B} ont longtemps été confondus avec les 5-HT_{1D} du fait de leur homologie structurale et de leurs propriétés pharmacologiques. Cependant ils ont pu être distingués l'un de l'autre avec l'apparition de nouvelles méthodes d'autoradiographie et le développement de nouveaux ligands radiomarqués très sélectifs²¹.

Ce récepteur est lié à la protéine G_{i/o}, comme tous les récepteurs 5-HT₁ et va donc également aboutir à la diminution d'AMPc. Par ailleurs la stimulation de 5-HT_{1B} induit une inhibition du GABA, du glutamate, de la dopamine ainsi que de l'acétylcholine.

Concernant la localisation de ces récepteurs, on retrouve dans le SNC une forte densité de 5-HT_{1B} dans les ganglions de la base et notamment dans la substance noire. Ils sont aussi présents dans les noyaux du raphé dorsal et médian, puis au niveau du prosencéphale ou encore dans le ganglion trigéminal ainsi que dans les artères cérébrales. En périphérie, ces récepteurs sont situés dans le thymus, la rate, la prostate ainsi que dans le cœur.

Ce récepteur a une autre particularité. Il se comporte en effet à la fois comme un autorécepteur et un hétérorécepteur. Sa stimulation va être intéressante au plan thérapeutique car il provoque une vasoconstriction des artères cérébrales et une diminution de l'extravasation plasmatique, permettant ainsi de calmer les phénomènes migraineux. Il s'agit de la cible pharmacologique des triptans.

Il est également visé pour traiter les pathologies psychiatriques.

Lorsque ce récepteur est lésé on observera l'apparition de troubles variés pouvant être favorisés tels que l'alcoolisme, les troubles de l'attention, la dépression, l'agressivité ou encore la toxicomanie.

I.3.1.3. Les récepteurs 5-HT_{1D}

Comme il a été mentionné précédemment, le récepteur 5-HT_{1D} est très proche du 5-HT_{1B}, mais il est faiblement exprimé. Il demeura donc inconnu pendant un certain temps avant de pouvoir être identifié grâce aux progrès de la biologie permettant de nouvelles méthodes de surexpression et l'identification de ligands sélectifs.

Tout comme son quasi homologue, le récepteur 5-HT_{1D} déclenche lorsqu'il est stimulé, une diminution de la production d'AMPc²⁰.

La localisation des 5-HT_{1D} est assez disséminée mais on note surtout leur présence en grande partie au niveau des noyaux dorsaux du raphé, où ils agissent en tant qu'autorécepteurs.

Ces récepteurs se situent aussi sur le nerf trijumeau, le tronc cérébral ou encore le cœur.

Dans le domaine pharmacologique, les triptans se fixent aussi bien sur les 5-HT_{1B} que 5-HT_{1D}.

Le blocage pharmacologique de ces deux récepteurs est nécessaire à l'atténuation des crises migraineuses.

I.3.1.4. Les récepteurs 5-HT_{1E}

Cette catégorie de récepteurs a été découverte à la suite d'une étude de liaison autoradiographique qui définissait une fixation de sérotonine radiomarquée à des récepteurs alors que tous les autres connus avaient été antagonisés. Ses principales zones d'expression se situent au niveau du cortex frontal et enthorinal ainsi qu'au niveau du noyau caudé.

Cependant il n'existe à ce jour aucun ligand sélectif de ce récepteur ce qui rend impossible l'étude de son rôle physiologique

I.3.1.5. Les récepteurs 5-HT_{1F}

Dans un premier temps, du fait de sa ressemblance avec le 5-HT_{1E}, le récepteur 5-HT_{1F} était nommé 5-HT_{1Eβ}. Les deux ayant une homologie dépassant les 70%.

On retrouve les ARN messagers de ce récepteur en de multiples localisations cérébrales, celles l'exprimant le plus fortement étant le cortex et les noyaux olfactifs, le gyrus denté, le putamen et les noyaux caudés. Ce récepteur est largement répandu et va être trouvé à de nombreux autres endroits, en quantité plus faible mais tout de même significative²².

Comme les autres récepteurs de sa classe, il est couplé négativement à l'AMPc.

Le 5-HT_{1F} représente également une cible pour les triptans, du fait de sa forte affinité pour ces derniers. La stimulation du récepteur entraîne une inhibition de la réponse trigéminal, qui joue un rôle dans l'inflammation neurogénique²³.

Cependant l'exactitude de son rôle physiologique n'a pas encore été définie.

I.3.2. Les récepteurs 5-HT₂

Cette catégorie est représentée par trois sous-types qui sont 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}.

Ils présentent tous les trois une homologie proche des 50%.

Ils sont couplés à une protéine G qui peut être de deux types G_{αq} ou G_{α11}. La stimulation de ces récepteurs provoque la synthèse intracellulaire d'inositol triphosphate (IP₃), de calcium (Ca²⁺), puis de diacyl glycérol (DAG). La suite de la cascade cellulaire pouvant activer diverses voies de signalisation comme la voie ERK (Extracellular Regulated Kinase) ou PI3K-AKT (phosphoinositide 3-kinase – protéine kinase B).

L'effet de leur stimulation a été identifiée comme étant la contraction muscles lisses, y compris vasculaires. La liaison de la sérotonine à ces récepteurs entraîne aussi une stimulation cérébrale.

I.3.2.1. Les récepteurs 5-HT_{2A}

La localisation de ces récepteurs a été permise via l'utilisation de radioligands et par l'analyse de la répartition de leurs ARN messagers dans le cerveau.

Les localisations suivantes ont donc été mises en avant : répartition importante dans le cortex cérébral, le cortex entorhinal ou encore le cortex piriforme ; puis en quantité plus faible au niveau des nerfs trigéminal moteur, facial, hypoglossal ou encore dans le système limbique et les ganglions de la base.

Pour ce qui est de la distribution périphérique, on peut relever : les vaisseaux sanguins, le tractus digestif où ces récepteurs vont jouer un rôle dans la contraction des muscles lisses. La stimulation des 5-HT_{2A} permet aussi l'activation des plaquettes sanguines lors des réactions d'hémostase primaire.

Au niveau central, la liaison à ces récepteurs va aboutir lors de certaines pathologies, à l'apparition d'hallucinations et ou de psychoses.

De ce fait, ces récepteurs sont une importante cible thérapeutique dans le traitement des pathologies psychiatriques telles que la dépression, la schizophrénie, et de certains autres troubles du comportement.

Lorsque les gènes associés à ce récepteur sont invalidés chez la souris, il est remarqué un défaut de contraction des muscles lisses et des modifications comportementales ainsi qu'une modification des cycles nyctéméraux²⁴.

I.3.2.2. Les récepteurs 5-HT_{2B}

Ce récepteur est longtemps resté « orphelin », sa classification ayant été compliquée.

Ce n'est qu'après son clonage qu'il fut donc classé et nommé 5-HT_{2B}.

Ce dernier est surtout exprimé en périphérie et notamment dans le système digestif. Mais on le retrouve aussi au niveau des reins, des poumons, de la rate ou encore dans les muscles squelettiques. Pour ce qui est des localisations cérébrales, on notera le cervelet, l'hypothalamus et l'amygdale, où les récepteurs se trouvent uniquement au niveau des neurones.

La stimulation des 5-HT_{2B} dans le SNC favorise l'anxiolyse. En périphérie la liaison de la 5-HT à ces récepteurs a pour effets la contraction des cellules lisses du système digestif et la vasorelaxation des muscles lisses vasculaires.

En cas de délétion des gènes d'expression des récepteur- 5-HT_{2B} chez la souris, celle-ci développera des troubles du comportement comme l'impulsivité, ainsi que des troubles du comportement alimentaires. Ces souris présentent en plus une cardiomyopathie dilatée.

Au contraire, la surexpression mènera à une hypertrophie ventriculaire s'accompagnant d'une altération des mitochondries^{25,26}.

Ce récepteur lie divers molécules développées dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, des troubles du sommeil ou encore de la migraine.

I.3.2.3. Les récepteurs 5-HT_{2C}

Ces récepteurs sont les premiers de leur famille à avoir été clonés. Ils comportent de nombreuses similarités avec le récepteur 5-HT_{2A}.

Les 5-HT_{2C} sont situés dans les plexus choroïdes ainsi que dans les structures limbiques telles que l'hippocampe, l'amygdale et le cortex cingulaire. Son ARNm est également présent dans les noyaux gris centraux, les noyaux thalamiques et sous-thalamiques et de façon plus importante dans la substance noire.

Au niveau de la physiologie, la liaison de la 5-HT à ce récepteur aboutit à une diminution de l'appétit, une analgésie et une anxiété accrue²⁷. Il va aussi intervenir dans les troubles affectifs.

Les souris invalidées pour ce récepteur présentent un comportement hyperactif et sont stressées. De plus, il a été noté une consommation de nourriture plus élevée ainsi que l'apparition de troubles obsessionnels²⁸⁻²⁹.

Pour ce qui est de l'aspect pharmacologique, de nombreux antipsychotiques ont pour cible les 5-HT_{2C} (ils se comportent comme des agonistes inverses).

I.3.3. Les récepteurs 5-HT₃

Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs ionotropiques à boucle cystéine. Ils sont organisés sous forme pentamérique, avec donc 5 sous-unités entourant un canal central du même type que les récepteurs GABA ou encore les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine.

Les récepteurs 5-HT₃ sont exprimés par les neurones centraux et périphériques. Leur liaison à la sérotonine va induire une dépolarisation brève via une ouverture de canaux cationiques qui vont laisser passer un influx de Na⁺ et Ca²⁺ puis un efflux de K⁺.

Cette dépolarisation est associée à une libération de neuromédiateurs comme le GABA, le glutamate, l'acétylcholine, la dopamine, la noradrénaline ou encore la sérotonine elle-même.

I.3.3.1. Les récepteurs 5-HT_{3A} et 5-HT_{3B}

Comme la plupart des récepteurs sérotoninergiques décrits précédemment, les 5-HT₃ ont pu être localisés grâce à l'autoradiographie et des ligands spécifiques, ou bien par étude de la distribution de leur ARNm.

Ils ont ici été identifiés dans le SNC à divers emplacements mais, de façon plus importante, dans le complexe vagal dorsal qui est représenté par les noyaux du tractus solitaire, l'area postrema et les noyaux dorsaux du nerf vague.

Ce complexe a un rôle prédominant dans la chaîne du réflexe émétique.

L'antagonisme de ces récepteurs inhibe donc les vomissements. Les sétrons (granisétron, ondansétron) représentent la catégorie de molécules qui bloquent les récepteurs 5-HT₃³⁰.

On retrouve également ces récepteurs en quantités non négligeables dans le prosencéphale, l'hippocampe, l'amygdale et les couches sous-corticales.

Au niveau de l'hippocampe, l'ARNm des 5-HT₃ est localisé sur des interneurones.

Ici le récepteur a un rôle d'inhibition des neurones excitateurs par activation d'interneurones GABAergiques^{31 32}.

En périphérie, les 5-HT₃ sont retrouvés de façon pré et post ganglionnaires sur le système nerveux autonome (SNA) et notamment au niveau des structures régulant les sécrétions et la motilité intestinale³³.

Ce récepteur possède une particularité supplémentaire en plus du fait d'être ionotropique, en effet il est composé de deux sous-unités hétéromériques A et B qui ont besoin d'être combinées afin que le récepteur en lui-même (5-HT₃) fonctionne pleinement.

I.3.4. Les récepteurs couplés à la protéine G_s

Cette catégorie de récepteurs est composée des 5-HT₄, 5-HT₆ et 5-HT₇. Ils sont donc comme mentionné ci-dessus, liés à la protéine G_s. L'activation des récepteurs et donc de la protéine en question, aboutit à la production d'AMPc. Cette dernière permet la sécrétion de protéine kinase A (PKA), qui va contrôler plusieurs fonctions cellulaires comme l'excitabilité membranaire liée à l'influx calcique, ou l'activation des voies de signalisation telles que JAK/STAT ou MAPKK qui sont impliquées dans le contrôle de la transcription des gènes spécifiques et la survie cellulaire.

I.3.4.1. Les récepteurs 5-HT₄

Comme pour tous les récepteurs en général, celui-ci a pu être étudié suite à l'identification de radioligands spécifiques. On a donc pu caractériser leur distribution suivante dans le cerveau : substance noire, striatum, hippocampe, amygdale, ilots de Calleja. On note également une présence dans les systèmes mésolimbique et nigrostriatal. Au niveau de l'hippocampe, les 5-HT₄ sont localisés sur les terminaisons cholinergiques.

En périphérie, ce récepteur est largement retrouvé dans le tractus gastro-intestinal ainsi que dans le cœur en quantité moindre.

Du fait de sa présence sur les terminaisons cholinergiques de l'hippocampe, ce récepteur va avoir un rôle important dans les processus de mémorisation ³⁴.

En effet, sa stimulation permet une amélioration mnésique.

Ce récepteur a la particularité d'avoir de nombreux variants en fonction de la façon dont le gène est transcrit. En effet, la partie C terminale du récepteur va différer suite à un épissage alternatif, et les isoformes ont chacun une spécificité de localisation tissulaire.

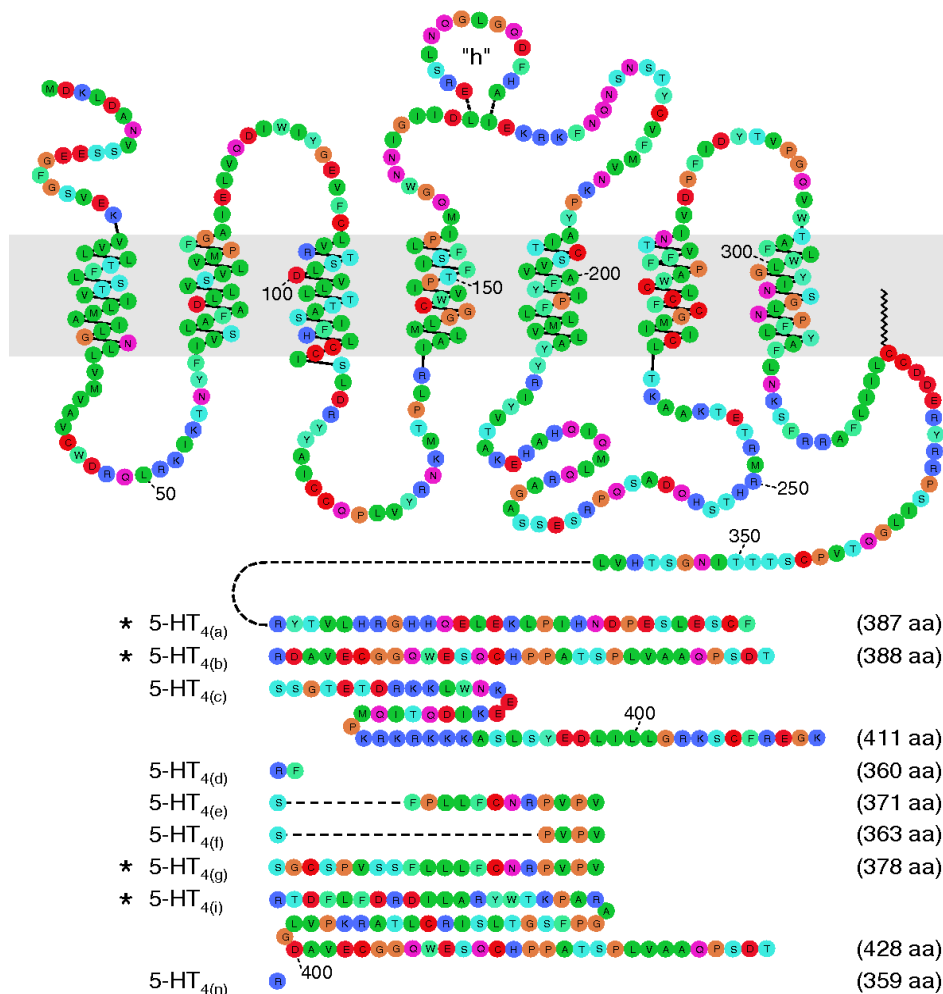


Figure 6 : Variants du récepteur 5-HT₄³⁵

I.3.4.2. Les récepteurs 5-ht₅

Ces récepteurs sont notés en minuscule du fait du manque de connaissances à leur sujet. A ce jour, on ne connaît pas encore leurs fonctions exactes, ni leur mode de liaison aux protéines G. Il est supposé que les 5-ht₅ sont associés principalement aux protéines G_{i/o}, mais ils peuvent également activer d'autres voies de signalisation secondaires. C'est cette incertitude qui est à l'origine de l'appellation en minuscule donnée à ces récepteurs.

Il y a chez les 5-ht₅, deux sous-types, 5-ht_{5A} et 5-ht_{5B}, qui sont identiques à environ 70%.

Autre point sombre concernant ces récepteurs, leurs voies de transduction ne sont pas caractérisées non plus.

On sait toutefois que la liaison au 5-ht_{5A} inhibe la production d'AMPC, cependant, certaines investigations ont permis de mettre en évidence, un couplage à la synthèse d'IP₃, parfois même d'AMPC ou encore à un courant potassique sans qu'on puisse observer de retentissements physiologiques¹.

5-HT_{5B} quant à lui, est présent dans le corps humain mais non fonctionnel du fait de l'arrêt prématuré de sa transcription, due à un codon stop.

Du fait de l'absence de rôle physiologique, il n'a pas encore été déterminé de distribution spécifiques de ces récepteurs, mais on sait qu'ils se localisent en partie dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet.

Pour les souris chez lesquelles les gènes de 5-HT₅ sont supprimés, un comportement d'exploration en milieu inconnu apparaît. Ce qui laisse à penser que ce récepteur serait impliqué dans les réactions comportementales et l'adaptation aux situations de stress³⁶.

I.3.4.3. Les récepteurs 5-HT₆

Ce récepteur est codé par le chromosome 1. Il est long de 440 acides aminés, et il est couplé négativement à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire de la protéine G_s (sa stimulation inhibe donc la production d'AMPc).

Les 5-HT₆ sont absents en périphérie mais présents en plusieurs endroits dans le SNC. Ils sont en effet retrouvés dans l'hippocampe, les noyaux accumbens, l'amygdale, le striatum ou encore le cortex, au niveau dendritique post-synaptique majoritairement.

Ces récepteurs entrent en jeu dans les processus de mémorisation spatiale et d'apprentissage³⁴, et modulent également les transmissions cholinergiques, glutamatergiques et dopaminergiques.

De ce fait, ils pourraient être une cible potentielle dans le traitement de la MA si des ligands agonistes sélectifs venaient à voir le jour.

Mais ces récepteurs sont d'ores et déjà ciblés par des antagonistes dans les pathologies psychotiques et dépressives.

I.3.4.4. Les récepteurs 5-HT₇

Ce récepteur est longtemps resté sans classe distincte, bien que son action physiologique principale de vasorelaxation avait été déterminée, notamment au niveau des muscles lisses.

Il a pu être cloné et étudié du fait de sa forte homologie avec les autres 5-HT₇ inter-espèces. Mais en parallèle, ce récepteur présente une homologie de moins de 50% avec les autres récepteurs 5-HT humains.

Il est fortement représenté en périphérie dans les muscles lisses vasculaires, mais aussi non vasculaires au niveau du côlon, puis dans le cerveau dans des localisations comme les régions limbiques, les noyaux thalamiques, la substance noire, l'hypothalamus ou encore les noyaux gris centraux.

La plus forte densité de récepteurs est concentrée dans les aires limbiques. On estime que son principal rôle est de moduler les processus affectifs et sensoriels. Il entre également en jeu dans les rythmes circadiens ainsi que dans la régulation de l'humeur et de la température centrale.

La famille des récepteurs sérotoninergiques est donc relativement vaste et complexe, avec des localisations réparties dans tout le corps et un carrousel d'effets physiologiques tout aussi vaste.

Cependant, cette famille continue de garder quelques secrets notamment avec les récepteurs 5-HT_{1E} et 5-HT₅ dont les rôles demeurent seulement partiellement élucidés.

Les récepteurs sérotoninergiques sont relativement importants sur les plans physiologiques, pathologiques et thérapeutiques du fait de leur implication dans les processus pathologiques comme dépression, l'anxiété, les psychoses où ils sont des cibles de premier choix en thérapeutique.

Mais ces récepteurs peuvent aussi être impliqués indirectement dans d'autres processus importants comme la mémorisation ou la plasticité neuronale.

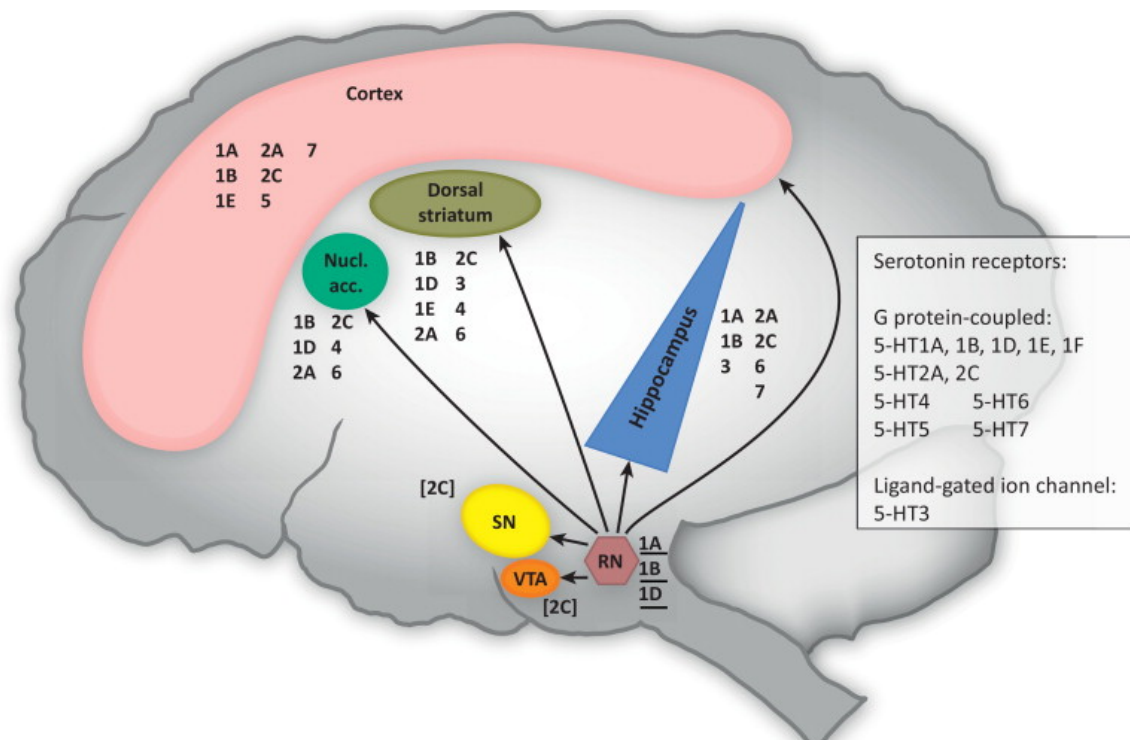


Figure 7 : Répartition cérébrale des différents récepteurs sérotoninergiques (d'après Lars Brichta³⁷ 2013). RN = Noyaux du Raphé, Nucl acc = Noyau Accumbens, SN = Substance Noire, VTA = Aire Tegmentaire Ventrale

Sous-types de récepteurs	Mécanisme de signalisation	Distribution	Effets
5-HT _{1A}	G _i , ↓AMPc	Noyaux du raphé, aires limbiques, intestins	Régulation de l'anxiété, de la faim
5-HT _{1B}	G _i , ↓AMPc	Ganglions de la base (substance noire++), cœur, artères cérébrales	Régulation de l'humeur, du comportement, vasoconstriction
5-HT _{1D}	G _i , ↓AMPc	Multiples localisations cérébrales, cœur	Vasoconstriction
5-HT _{1e}	G _i , ↓AMPc	Cortex, ganglions de la base, hippocampe	Possible action sur la mémorisation
5-HT _{1F}	G _i , ↓AMPc	Multiples localisations cérébrales	Inflammation neurogénique, régulation humeur
5-HT _{2A}	G _q , ↑IP ₃	Cortex cérébral, aires limbiques, plaquettes, muscles lisses, intestins	Régulation de l'humeur, agrégation plaquettaire, contraction muscles lisses, hallucinations/psychoses
5-HT _{2B}	G _q , ↑IP ₃	Muscles lisses intestinaux, vaisseaux sanguins, hypothalamus, amygdale	Motilité intestinale, régulation de l'humeur, vasodilatation
5-HT _{2C}	G _q , ↑IP ₃	Substance noire, aires limbiques	Régulation de l'humeur, de l'anxiété
5-HT ₃	Canal ionique Na ⁺ /K ⁺	Area postrema, système nerveux entérique	Contrôle réflexe émétique, motilité intestinale
5-HT ₄	G _s , ↑AMPc	Aires limbiques, substance noire, muscles lisses intestinaux	Mobilité intestinale, mémorisation
5-HT _{5A,B}	G _i , ↓AMPc	Multiples localisations cérébrales	Mal connus, possible rôle dans les modifications comportementales
5-HT ₆	G _s , ↑AMPc	Striatum, cortex, noyaux accumbens et diverses localisations cérébrales	Mémorisation, apprentissage
5-HT ₇	G _s , ↑AMPc	Muscles lisses vasculaires, aires limbiques	Vasodilatation, relaxation musculaire, régulation humeur, rythme circadien

Tableau 1 : Localisation, mécanismes et effets des récepteurs sérotoninergiques

I.4. Fonctions de la sérotonine

Nous venons de voir que les récepteurs sérotoninergiques sont très répandus dans notre organisme, ce qui implique donc de nombreuses fonctions régulées par la sérotonine, tant au niveau périphérique, qu'au niveau central.

I.4.1. Fonctions périphériques

Bien que la sérotonine soit un neuromodulateur central important, rappelons que sa quasi-totalité se trouve en périphérie.

L'une des principales activités périphériques de la sérotonine qui ne peut être ignorée, est celle dont la sérotonine tire son nom. L'étymologie « contraction du sérum », laissant paraître l'action vasculaire périphérique de la sérotonine.

La sérotonine permet donc une coagulation sanguine via les plaquettes, mais entraîne aussi une vasoconstriction vasculaire. Elle va donc jouer un rôle dans la régulation de la pression artérielle.

La 5-HT est également à l'origine du remodelage de l'endothélium vasculaire lorsque celui-ci subit des lésions. Elle est également très importante pour le développement cardiaque, et des déficits en 5-HT peuvent pendant l'organogénèse provoquer des malformations cardiaques ²⁵

Au niveau intestinal, la sérotonine régule le péristaltisme intestinal, mais intervient aussi dans le développement, puis la communication du système nerveux entérique.

Elle agit également dans les processus de fabrication de la muqueuse intestinale, ainsi que dans les phénomènes de régénérescence des cellules hépatiques via les récepteurs 5-HT₂ qui s'y situent.

Toujours à la périphérie, une autre fonction physiologique importante dans laquelle entre en jeu la sérotonine, est la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire.

Sa présence dans les plaquettes permet lors du processus inflammatoire, une libération de 5-HT, cette dernière permettant le recrutement de diverses cellules de l'immunité innée et adaptative, comme les lymphocytes B et T, les mastocytes ou encore les macrophages. En plus de pouvoir être recrutées par la sérotonine, ces cellules peuvent aussi la stocker, via des récepteurs présents à leur surface. On compte parmi ces récepteurs, les 5-HT₁ et 5-HT₂ qui sont les plus exprimés à ce niveau.

La sérotonine permet de plus la modulation de l'activité phagocytaire des macrophages, du déplacement des cellules immunitaires, la prolifération des lymphocytes T ainsi que la synthèse des cytokines^{38 39}.

On retrouve également la sérotonine au niveau de plusieurs principaux organes lymphoïdes tels que le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques.

I.4.2. Fonctions centrales

Au niveau central, la sérotonine est un important neuromédiateur du fait de la très vaste distribution et diversité de ses récepteurs et donc de ses fonctions.

Cette grande distribution de récepteurs va de consort avec un tout aussi grand territoire d'innervation des neurones sérotoninergiques, les deux ayant une prédominance au niveau du cortex, de l'hippocampe, de l'amygdale, du striatum, de la substance noire et de l'hypothalamus (figures 5 et 7).

Les corps cellulaires des neurones sont regroupés dans les noyaux du raphé au sein du tronc cérébral (figure 4). Les raphés dorsaux et médians projettent des axones dans tout le cerveau, tandis que le raphé magnus va lui innerver la moelle épinière (contrôle des muscles lisses et nociception).

Cette multitude de récepteurs et leurs diverses localisations sont à l'origine de la régulation de nombreuses fonctions parmi lesquelles on retrouve le rythme nyctéméral, l'anxiété, la nociception, la prise alimentaire, le comportement sexuel et général, la thermorégulation ou encore le réflexe émétique.

Mais les deux plus importantes fonctions dans lesquelles la sérotonine est impliquée, demeurent la cognition et l'humeur.

Pour ce qui est de la cognition, le rôle de la 5-HT est à la fois direct en fonction de la localisation des récepteurs sérotoninergiques dans le SNC, et indirect lorsque la sérotonine module la libération des autres neuromédiateurs comme la dopamine, la noradrénaline ou encore le GABA qui eux vont aussi agir sur les processus de cognition ³⁴.

En conclusion, cette première partie nous permet de mettre en avant la grande répartition du système sérotoninergique dans le corps humain avec notamment un vaste réseau au niveau central. En effet dans l'encéphale, la sérotonine permet de maintenir de nombreuses fonctions et une déplétion de ce système peut être à l'origine de nombreuses pathologies, comme entre autres, la dépression et l'anxiété qui sont directement liées à une baisse de sérotonine.

Cependant, il est un fait concernant la sérotonine qui est moins connu des chercheurs, du monde médical, ainsi que du grand public. Celui-ci est l'implication de la sérotonine dans l'apparition des maladies ND.

En effet, comme nous le montrerons dans la seconde partie, la sérotonine et plus particulièrement une baisse de ses concentrations cérébrales peut être à l'origine d'une altération physiques de certaines structures neurologiques et donc entraîner le phénomène de neurodégénérescence.

II. Implication de la sérotonine dans les maladies neurodégénératives

Comme il a été dit précédemment, l'espérance de vie n'a cessé d'augmenter, accroissant ainsi l'âge de la population et donc l'incidence des maladies neurodégénératives.

Mais jusqu'alors, pour ce type de pathologies, les cibles thérapeutiques n'ont toujours été que les systèmes et neurotransmetteurs directement impliqués dans ces maladies afin d'en pallier les symptômes, c'est-à-dire l'acétylcholine pour la maladie d'Alzheimer, la dopamine dans le cadre des maladies de Parkinson et Huntington, ou encore le glutamate dans la Sclérose Latérale Amyotrophique.

Bien que le système sérotoninergique ne soit pas celui à l'origine des principaux symptômes que présentent les patients atteints de ces pathologies, nous verrons qu'il se retrouve pourtant toujours dégradé.

Nous le précisons en introduction, les mécanismes neurodégénératifs ainsi que leurs méthodes d'études sont semblables pour toutes les maladies neurodégénératives. Afin d'éviter une redondance des faits, nous généraliserons la recherche aux maladies de Parkinson et Alzheimer qui sont à l'heure actuelle les plus répandues et les plus documentées. Dans ce chapitre nous ferons un rappel sur les mécanismes aboutissant aux pathologies de Parkinson et Alzheimer, et nous rappellerons leurs thérapies associées avant de finalement mettre en avant l'implication du système sérotoninergique.

II.1. Maladies de Parkinson et Alzheimer : leurs mécanismes et traitements associés

II.1.1. La Maladie de Parkinson

II.1.1.1. Généralités

Caractérisée en 1817 par le docteur Parkinson, cette maladie est aujourd'hui la deuxième pathologie neurodégénérative la plus répandue après Alzheimer. Elle est à l'époque décrite comme un tremblement involontaire ayant lieu uniquement au repos. Ces tremblements s'accompagnent d'une rigidité des membres et une akinésie. Au début dénommée paralysie agitante, c'est en 1872 qu'elle prend le nom de Maladie de Parkinson, attribué par le neurologue Charcot. Au fil des années de plus en plus d'éléments viennent s'ajouter aux découvertes de base, telles que la région du cerveau atteinte, qui est la substance noire, puis la physiopathologie de cette atteinte, représentée par la déplétion en dopamine à ce niveau⁴⁰.

Suite à cela, les premiers traitements ont vu le jour, tous permettant de palier les symptômes sans pour autant stopper ou faire régresser la maladie.

Comme il a été dit précédemment, la MP fait partie des MND les plus fréquentes, en deuxième position derrière la MA, avec 160000 personnes atteintes en France et 6,3 millions dans le monde¹.

II.1.1.2. Symptômes

Atteignant majoritairement la substance noire, impliquée dans le contrôle moteur, la MP apparaît dans un premier temps comme un tremblement léger et rythmé d'un membre isolé. En se développant, la maladie provoque la triade de symptômes caractéristique citée précédemment : akinésie/bradykinésie, rigidité, tremblements de repos⁴⁰.

Cependant tous les patients ne présentent pas la totalité de ces symptômes et souvent de façon différente.

La bradykinésie/akinésie est cependant le signe que l'on retrouve le plus souvent chez les patients, le tremblement n'étant présent que deux fois sur trois, bien que l'on pense automatiquement à lui lorsque la MP est évoquée.

La bradykinésie s'exprime par une difficulté du patient à entamer un mouvement et une lenteur de ce dernier, notamment pour les mouvements précis. La marche est souvent lente avec des pas saccadés. L'atteinte peut aussi toucher le visage avec une diminution des expressions faciales⁴⁰.

Le tremblement se manifeste au repos et s'atténue lors d'un mouvement volontaire. Il débute généralement au niveau d'un seul bras puis s'élargit aux deux bras, pouvant également toucher les membres inférieurs.

La rigidité est une augmentation du tonus musculaire avec une plus forte atteinte des muscles dorsaux, ce qui entraîne une posture crispée et voutée. On caractérise souvent cette rigidité de « rigidité en roue dentée » qui se débloque de façon saccadée.

En dehors des symptômes moteurs, lorsque la MP se répand et élargit ses atteintes, les patients peuvent contracter des atteintes psychiques, cognitives, végétatives : dépression, troubles psychotiques, confusion, hypersudation, hypotension⁴⁰.

Si on s'intéresse à l'évolution de cette pathologie, on peut distinguer divers stades allant de 0 à 5.

0 : pas de symptômes ; **1** : manifestations unilatérales avec 2 symptômes sur 3 au moins ; **1,5** : manifestations se répandent au tronc donc posture courbée ; **2** : léger début d'atteinte bilatérale ; **2,5** : atteinte bilatérale et équilibre perturbé ; **3** : aggravation des symptômes, gêne fonctionnelle ; **4** : handicap sévère, posture debout et marche préservées avec difficulté, perte d'autonomie ; **5** : perte totale d'autonomie, plus de déplacements sans chaise roulante.

II.1.1.3. Physiopathologie

Les causes exactes à l'origine du déclenchement de cette maladie demeurent inconnues.

Dans certains cas il existe une origine héréditaire. Mais on sait néanmoins que la MP découle d'une neurodégénérescence des neurones dopaminergiques, altération qui peut être due à de multiples facteurs⁴⁰.

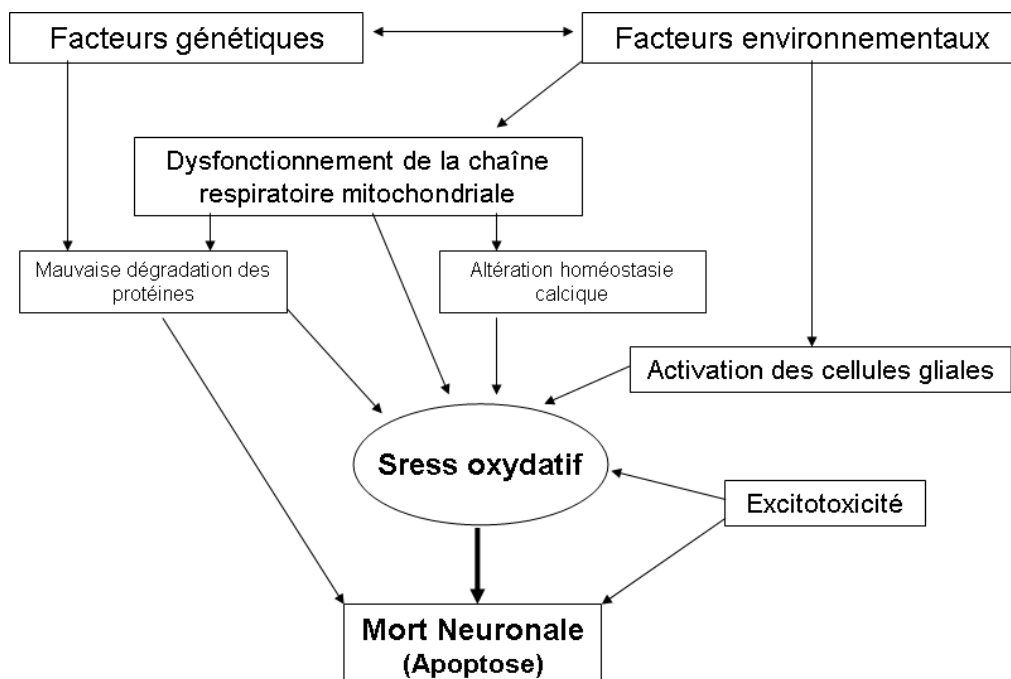


Figure 8 : Schéma récapitulatif étiologique de la maladie de Parkinson (d'après Serge Maia⁴⁰, 2012).

II.1.1.3.1. Dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale

La mitochondrie est le lieu de synthèse de l'ATP, forme d'énergie utilisée par les neurones. Ce dernier est produit via la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette chaîne est composée de différents complexes protéiques, enclavés dans la membrane mitochondriale interne. Cette chaîne permet aussi l'oxydation des coenzymes NADH et CoQ, ce qui produit un gradient sortant de protons, qui servent ensuite à la formation d'ATP⁴⁰.

Ces complexes sont numérotés de I à V et ont tous une fonction qui leur est propre.

Lors des phénomènes aboutissant au déclenchement de la MP, on constate un défaut au niveau du complexe I, qui se traduit par une diminution de l'oxydation, aboutissant à une baisse de la production d'ATP, impactant les pompes Na/K ATPase. Ces pompes ne fonctionnant alors plus correctement, il se produit une dépolarisation membranaire à l'origine d'un influx de Ca²⁺, et d'une hyperexcitabilité elle-même découlant de la formation de radicaux libres.

L'altération du complexe I provoque aussi une baisse de la consommation d'électrons, favorisant là aussi la production de radicaux libres, et donc l'endommagement des neurones et leur apoptose⁴⁰.

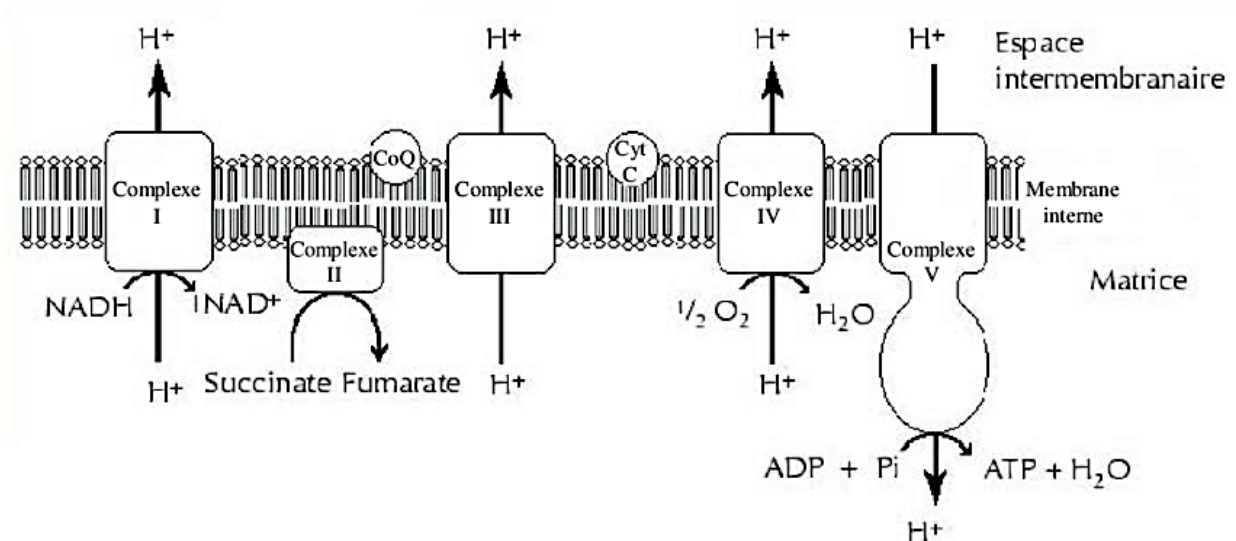


Figure 9 : Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale (d'après Jan³⁵, 2018)

II.1.1.3.2. Excitotoxicité

Faisant elle aussi partie de processus en amont de la dégradation des neurones dopaminergiques, l'excitotoxicité est due à une hyperstimulation des récepteurs excitateurs NMDA et AMPA par le glutamate et ses analogues. La liaison à ces récepteurs induit un fort afflux de Ca²⁺ qui va à son tour activer protéases, phospholipases et endonucléases qui sont nocives pour les structures cellulaires telles que le cytosquelette, les membranes ou encore l'ADN⁴¹.

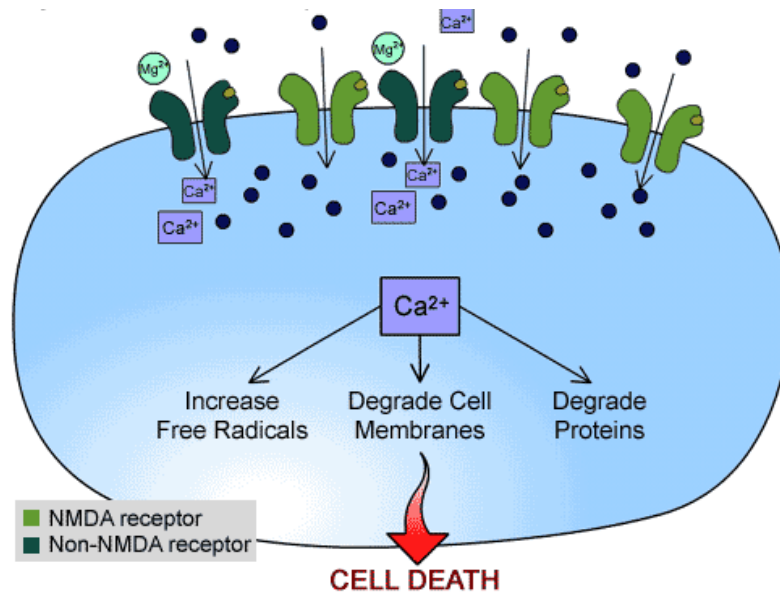


Figure 10 : Mécanisme excitotoxique du glutamate (d'après Liou³⁶, 2011)

Cette excitotoxicité est, au cours de la MP, provoquée par la baisse en ATP découlant du dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale respiratoire ⁴¹.

II.1.1.3.3. Les dépôts d'alpha-synucléine

L'α-synucléine est une protéine qui se situe en conditions physiologiques, dans la substance noire centrale ainsi que dans le thalamus. Elle y joue un rôle dans la synthèse de la dopamine, la régulation des transporteurs de la dopamine, la transmission synaptique et autres voies de signalisation intracellulaire.

Cependant, cette même protéine peut être exprimée de façon pathologique au cours de la MP. Elle devient alors insoluble et s'agrège sous forme de fibrilles puis de fibres amyloïdes, composant des corps de Lewy. Ces derniers sont des inclusions éosinophiles rondes toxiques pour les neurones et fréquemment retrouvées en post-mortem dans les analyses anatomo-pathologiques des patients atteints de la MP⁴².

Ces fibres amyloïdes d'α-synucléine vont avoir des effets délétères à plusieurs niveaux du fait de leur toxicité neuronale. Elles induisent une inhibition de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire, diminuent l'exocytose au niveau synaptique, impacte l'efficacité d'action des protéasomes et lysosomes ayant pour effet une accumulation de protéines défectueuses.

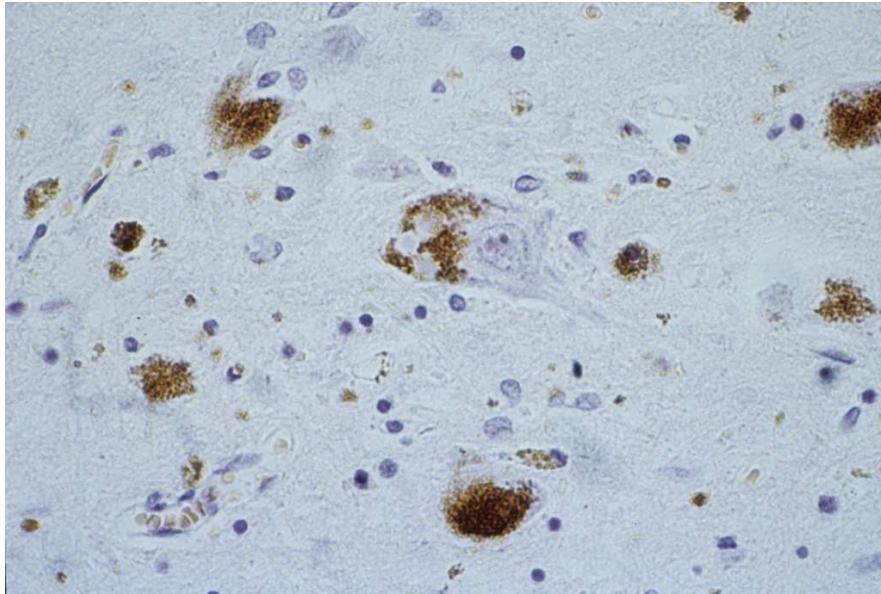


Figure 11 : Aspect microscopique des corps de Lewy (d'après Hirsch³⁷)

II.1.1.3.4. Le stress oxydatif

Le stress oxydatif correspond à une lésion des composants cellulaires par des radicaux libres oxygénés et azotés. On compte parmi eux l'anion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyle OH, le monoxyde d'azote NO puis le nitro-peroxyde ONOOH.

Ces radicaux existent en situation physiologique et ne sont pas nocifs pour les cellules car ils sont alors pris en charge par des systèmes antioxydants. Mais en conditions pathologiques, ces radicaux sont exprimés en quantités trop importantes pour que les systèmes antioxydants puissent tous les métaboliser et un déséquilibre s'installe. Les radicaux libres circulent dans les cellules et peuvent alors interagir avec leurs constituants, et entament alors des réactions en chaîne qui peuvent modifier négativement le métabolisme intracellulaire avec entre autres, des atteintes de l'ADN, des protéines cytoplasmiques, des acides gras et phospholipides. Le tout aboutit à des phénomènes apoptotiques⁴³.

Les neurones possèdent de nombreuses mitochondries, ils sont donc un terrain favorable au stress oxydatif du fait la forte présence de radicaux libres. Qui plus est lors de la MP, les neurones dopaminergiques ont une sensibilité accrue au stress oxydatif, ce qui augmente le terrain neurodégénératif en plus des facteurs précédemment décrits.

II.1.1.3.5. La neuroinflammation

Ce phénomène correspond comme son nom l'indique à l'inflammation d'un ou plusieurs nerfs. Celle-ci peut être due à une activité anormale des cellules immunitaires telles que les lymphocytes, les monocytes ou encore les macrophages, ou bien due aux cellules gliales via le processus d'activation gliale. Cette dernière résulte de la libération par les cellules gliales de facteurs pro-inflammatoires telles que les cytokines⁴⁴. Les cellules gliales servent en temps normal de support aux neurones. Elles sont relativement nombreuses autour des neurones dopaminergiques de la substance noire.

Là aussi, cette inflammation qui peut être chronique ou aiguë, va accroître la ND qui caractérise la maladie de Parkinson.

II.1.1.4. Conséquences finales

Lors de l'évolution de la MP, les neurones dopaminergiques au sein de la voie nigrostriée sont de plus en plus dégradés, ayant pour conséquence un déficit en dopamine (DA).

Ce déficit de DA dans la substance noire, empêche la stimulation normale des voies motrices descendantes. De ce fait, la voie indirecte prend le dessus sur la voie directe, menant à l'inhibition du contrôle du cortex sur les muscles squelettiques, et aux symptômes précédemment cités.

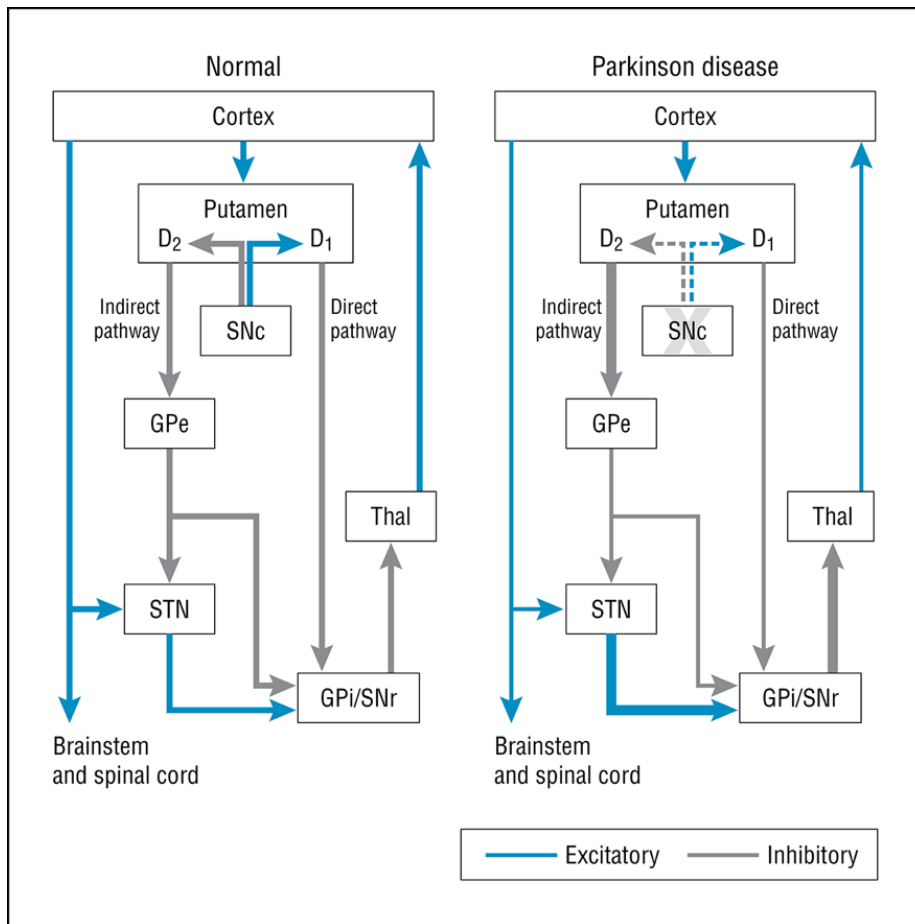


Figure 12 : Dérégulation du système dopaminergique lors de la Maladie de Parkinson

Dans le processus physiologique de mort neuronale, la perte des neurones dopaminergiques est linéaire. Mais lors de la MP cette baisse est exponentielle avec plus de trois quarts des neurones dopaminergiques disparus en une vingtaine d'années. On constate également qu'au moment où les symptômes apparaissent, la maladie est déjà relativement avancée d'un point de vue neurologique avec environ 60% des neurones dopaminergiques perdus allant de concert avec la baisse du taux général de dopamine.

Si ces symptômes n'apparaissent pas tout de suite après le début de la baisse en dopamine, c'est qu'il existe des mécanismes qui compensent cette baisse pendant un certain temps, avant d'arriver à un épuisement de ces systèmes et une décompensation brutale⁴⁵.

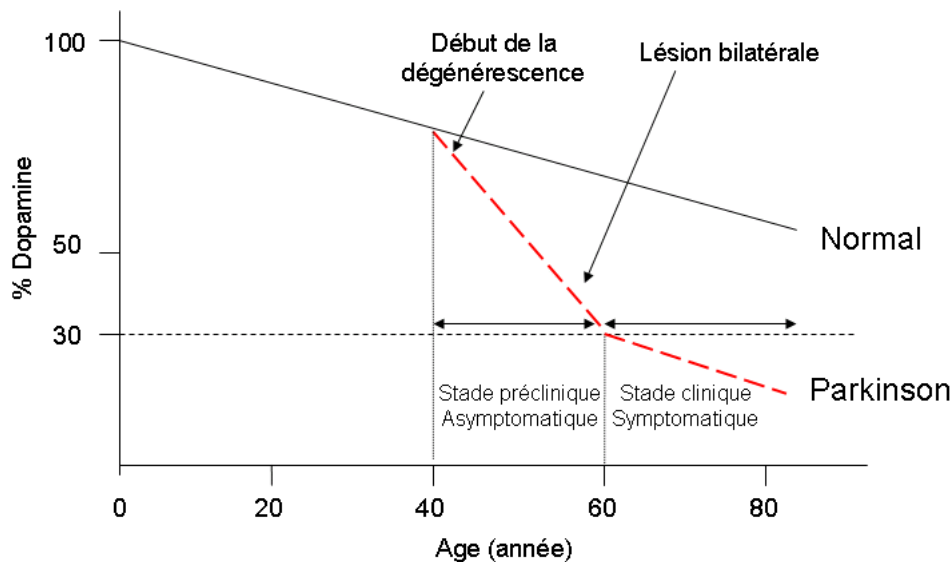


Figure 13 : Dégénérescence dopaminergique et stades de la maladie (d'après Langstone⁴⁰, 1985)

II.1.1.5. Les traitements médicamenteux actuels

Comme nous l'avons souligné précédemment, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement qui puisse traiter de manière définitive et curative la MP.

Tous ceux qui sont aujourd'hui présents sur le marché permettent uniquement de limiter et soulager les symptômes des patients.

La L-Dopa représente le traitement phare en première intention chez les sujets âgés, mais elle peut induire des effets secondaires importants après plusieurs années de traitement.

- La lévodopa, représente l'atout le plus puissant de l'arsenal thérapeutique de la MP. Elle est la molécule la plus efficace dans l'amélioration des troubles moteurs. Son utilisation n'est néanmoins non sans risque puisque des complications peuvent s'installer, comme les fluctuations « on-off » où les symptômes réapparaissent par accoups ou encore l'apparition de mouvements anormaux involontaires qu'on appelle dyskinésies. Ceci est dû au fait que le stock naturel de DA continue de diminuer et que la DA provenant de la lévodopa n'est pas diffusée en continue dans le cerveau.
- Les autres médicaments agonistes dopaminergiques qui sont le ropinorole, la bromocriptine, le lisuride ou encore le piribédil, sont des agonistes des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Leur effet sur la motricité est moins marqué que pour la lévodopa mais sont à l'origine d'effets secondaires moteurs plus rares. Ils causent cependant d'autres effets dopaminergiques indésirables tels que les nausées, les troubles du comportement, les troubles addictifs ou encore les hallucinations.

- Une autre catégorie de médicaments, et celle des inhibiteurs de la dégradation de la dopamine avec les COMT et les MAO-B. Ces derniers empêchent surtout la dégradation périphérique de la lévodopa et ont à eux seuls peu d'effet sur les symptômes moteurs de la MP. C'est pour cette raison qu'ils sont surtout utilisés en associations avec la lévodopa afin de maximiser son action, diminuer ses doses administrées et limiter les fluctuations on-off

- La dernière catégorie de médicaments dédiée au traitement de la MP, regroupe ceux qui n'agissent pas sur la dopamine. En effet d'autres voies neurotransmettrices peuvent être atteintes pendant la MP ou peuvent servir à limiter les effets indésirables des traitements vu ci-dessus.

L'amantadine et les anticholinergiques sont souvent utilisés pour éviter les dyskinésies et palier les fluctuations on-off lorsque celles-ci sont résistantes.

II.1.2. La maladie d'Alzheimer

Dénommée pour la première fois en 1907, la maladie d'Alzheimer est une pathologie qui aboutit au déclin progressif et irréversible de plusieurs fonctions cognitives et plus particulièrement de la mémoire. Les autres fonctions touchées sont l'attention puis les fonctions instrumentales et exécutives⁴⁶. Ces atteintes vont alors avoir un impact sur les relations sociales et l'autonomie des patients.

La MA représente la cause la plus répandue de troubles neurocognitifs chez le sujet âgé⁴ et les chiffres concernant cette pathologie ne cessent d'augmenter.

Malgré un nombre de patients important et en perpétuelle augmentation, il n'a pour l'instant été découvert aucune réelle étiologie qui puisse permettre de comprendre et prévenir le déclenchement de la maladie.

Cependant, divers facteurs de risques sont identifiés tels que : l'âge et le sexe (femme de plus de 80 ans), les troubles vasculaires, le diabète, les troubles lipidiques, l'hypertension artérielle ou encore la consommation excessive de tabac et d'alcool.

II.1.2.1. Symptômes

II.1.2.1.1. Troubles mnésiques

II.1.2.1.1.1. La mémoire sémantique

Il existe plusieurs types de mémoire chez l'Homme. La mémoire dite sémantique représente les connaissances culturelles générales et la compréhension des mots.

Lors de la MA, on observe chez les patients un déficit dans la récupération de la mémoire sémantique stockée mais également par une diminution de ce même stock⁴⁷. Cette dégradation a lieu de manière progressive et se manifeste au quotidien par une difficulté à se souvenir du nom des objets ou des personnalités.

On note également l'apparition d'un discours approximatif, une diminution de la fluence verbale, des paraphrasies (chat au lieu de chien) ou encore des réponses dites supra-ordonnées (animal au lieu de chat ou chien)⁴⁸.

Avec l'évolution de la maladie, les patients perdent aussi des notions de concept comme le temps (plus de différenciation entre aujourd'hui et demain), ceci mettant en avant une atteinte corticale des régions frontales, temporales et pariétales associatives, qui permettent normalement le stockage de cette mémoire sémantique⁴⁷.

II.1.2.1.1.2. La mémoire épisodique

La perte de la mémoire épisodique est le caractère clinique le plus répandu et le plus connu de la MA. C'est cette mémoire qui permet au quotidien de stocker et de faire appel aux événements personnels⁴⁷. De ce fait, les patients auront du mal à se souvenir d'événements personnels passés mais ne pourront pas non plus en créer de nouveaux. Ces troubles étant principalement dus à une difficulté du cerveau des patients à consolider et stocker des nouvelles informations. Il résulte aussi de façon moindre à la baisse de la capacité de récupération de ces informations lorsqu'elles peuvent être enregistrées⁴⁷.

Au niveau anatomique, ces symptômes sont le signe de l'atrophie hippocampique.

Cette atteinte se traduit au quotidien par l'oubli quasi immédiat d'une information donnée, par exemple un patient hospitalisé ne se souviendra plus que sa famille est passée le voir, seulement quelques minutes après que celle-ci soit partie.

Ces pertes de mémoire sont courantes lors du vieillissement normal, notamment la perte de la mémoire épisodique mais qui peut dans ce cas être compensée par les souvenirs sémantiques chez les personnes saines. Cette diminution de la mémoire est bien plus précoce et rapide chez les patients atteints de la MA.

II.1.2.1.2. Troubles des fonctions instrumentales

II.1.2.1.2.1. Praxies

Lors des stades plus avancés de la MA peuvent survenir des troubles praxiques qui représentent l'exécution des mouvements volontaires⁴⁹. Ceux-ci sont à l'origine d'une défaillance dans la réalisation des tâches quotidiennes comme l'alimentation, les déplacements, l'habillage ou encore l'hygiène. Les patients perdent alors toute forme d'autonomie.

II.1.2.1.2.2. Capacités visuo-spatiales

Au fur et à mesure de l'évolution de la MA, des altérations des aptitudes visuo-spatiales vont apparaître, suite à la dégénérescence des connexions reliant les structures corticales attachées au traitement de l'information⁵⁰. Ceci conduit à des perturbations lors de simples exercices de reconnaissance de formes/couleurs, car cela nécessite la connexion de diverses zones corticales. Par exemple, le patient mettra plus de temps à identifier un rond rouge qu'un simple rond.

Cette perturbation visuelle peut également s'étendre vers une agnosie visuelle qui se caractérise par la non reconnaissance d'objets ou de visages qui étaient connus avant la maladie⁵⁰.

II.1.2.1.2.3. Langage

Les derniers types de troubles instrumentaux pouvant apparaître lors de la MA sont les troubles du langage. Ces derniers peuvent se manifester des différentes façons : phrases qui n'ont pas de sens, périphrases, manques du mot⁵¹ ou encore paraphasies.

Le patient va par exemple dire le mot « fleur » pour décrire une rose ou « insecte » pour une mouche, mais peut également remplacer certains mots comme chat à la place de chien.

Dans certains cas les patients peuvent aussi présenter des difficultés dans les compréhensions orale comme écrite ainsi que de production écrite⁵¹.

II.1.2.1.3. Troubles des fonctions exécutives et attentionnelles

On appelle fonctions exécutives, tous les processus qui permettent la mise en place de tâches futures, la manipulation mentale de l'information, la flexibilité cognitive, la résolution de problèmes ou encore l'élaboration de stratégies⁵².

Ces altérations proviennent plus particulièrement de la dégénérescence des neurofibrilles des cortex préfrontaux des patients⁵².

Ce qui se traduit par une baisse de capacité des patients à : prévoir un événement futur comme se souvenir d'un rendez-vous, à passer d'une activité cognitive à une autre comme de la lecture à l'écriture.

La mémoire de travail, celle qui nous permet de retenir une information sur un court laps de temps (comme un numéro de téléphone) peut elle aussi être altérée dans certains cas.

Les tâches nécessitant de l'attention peuvent également devenir déficitaires⁵².

La maladie d'Alzheimer peut donc induire un large panel de symptômes cognitifs variés, symptômes qui sont souvent sous-estimés par les patients eux-mêmes, l'entourage ainsi que par le personnel soignant. Ceux-ci sont légers au début de la maladie, et étant mis sur le compte du vieillissement, ce qui laisse le temps à la maladie se développer, aboutissant à des symptômes plus sévères.

Bien que ces symptômes ne soient pas directement imputés au décès des patients Alzheimer (PA), les autres pathologies qui en découlent le sont : les pneumonies (causées par les problèmes de déglutition), les maladies neuro-végétatives ou tout autre affection sous-jacente dont le patient ne se plaint pas du fait de sa MA et qui aboutiront au décès.

II.1.2.2. Physiopathologie

II.1.2.2.1. Dégénérescence macroscopique

Macroscopiquement parlant, la MA débute par une atrophie cérébrale de l'hippocampe ainsi que du lobe temporal, de l'amygdale et des ventricules⁴⁸, comme le montre la figure 14.

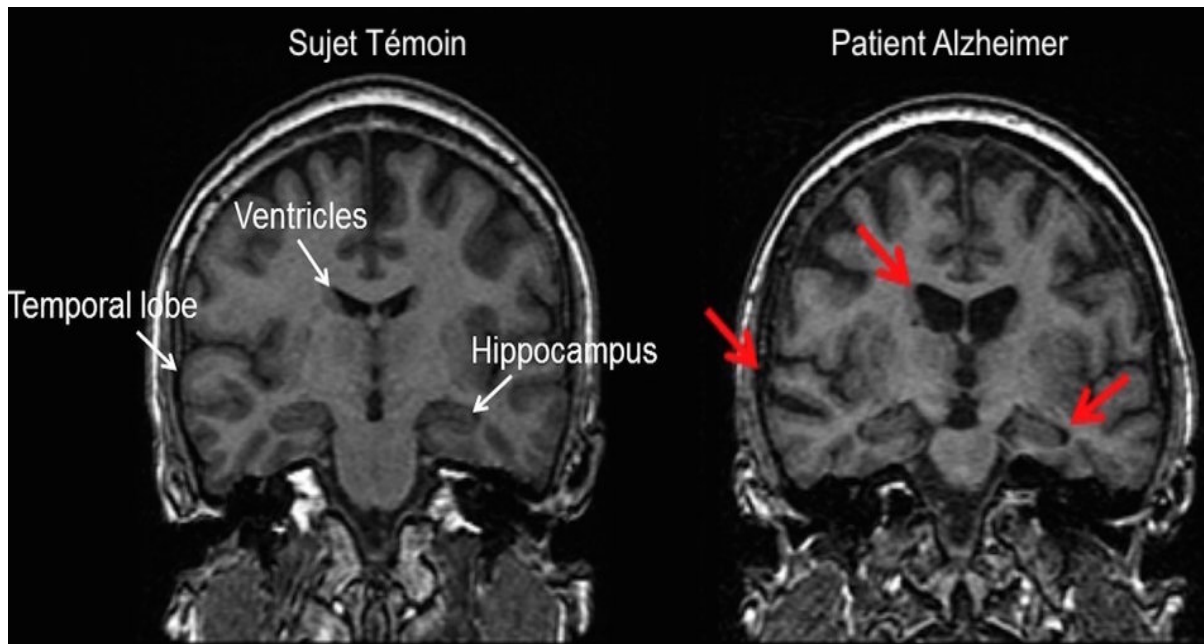


Figure 14 : IRM comparatif du cerveau d'une personne saine et d'un patient Alzheimer

Les méthodes de neuro-imagerie permettent de mettre en avant l'atteinte atrophique du cerveau mais n'est que rarement utilisée pour diagnostiquer la maladie, du fait que l'atrophie n'est réellement observable qu'une fois que la MA est à un stade déjà bien avancé. Cependant ces examens peuvent permettre un diagnostic différentiel quant à d'autres démences.

Cette atrophie peut parfois être confirmée en post-mortem lors de l'examen anatomopathologique. Celle-ci est plus prononcée lorsque la MA débute à un plus jeune âge.

II.1.2.2.2. Dégénérescence microscopique

Les altérations macroscopiques précédemment décrites proviennent de dégénérescences à un niveau microscopique. Celles-ci peuvent être séparées en deux types de lésions qui sont alors intra et extracellulaires.

Les lésions intracellulaires sont dues à une accumulation anormale de protéines TAU, ces dernières formant alors des agrégats fibrillaires à l'intérieur des neurones. Ces lésions prennent le nom de dégénérescences neurofibrillaires (DNF).

Pour ce qui est du milieu extracellulaire, il est affecté par une accumulation également anormale, de peptide amyloïde bêta ($A\beta$) qui vont former des plaques amyloïdes (aussi appelées plaques séniles).

Pour l'une comme pour l'autre, il n'a pas encore été identifié d'étiologie quant au début de leurs formations.

II.1.2.2.2.1. Les plaques amyloïdes

Le peptide $A\beta$ provient du mauvais clivage d'une protéine transmembranaire précurseur de l'amyloïde ou Amyloid Protein Precursor (APP). C'est donc ce peptide qui compose les plaques amyloïdes⁵⁴. Comme on peut le voir sur la figure 15, le précurseur peut être clivé selon deux voies différentes :

- La voie non amyloïdogénique qui n'est pas pathologique, se faisant via l'action de l' α -sécrétase puis de la γ -sécrétase, résultant en la production d'un peptide simple
- La voie amyloïdogénique qui est pathologique, du fait de l'action anormale d'une β -sécrétase, donnant alors les peptides $A\beta$ qui vont s'agréger, s'oligomériser, formant alors des fibres puis des plaques qui perturberont l'activité des neurones ayant pour finalité la mort de ces derniers.

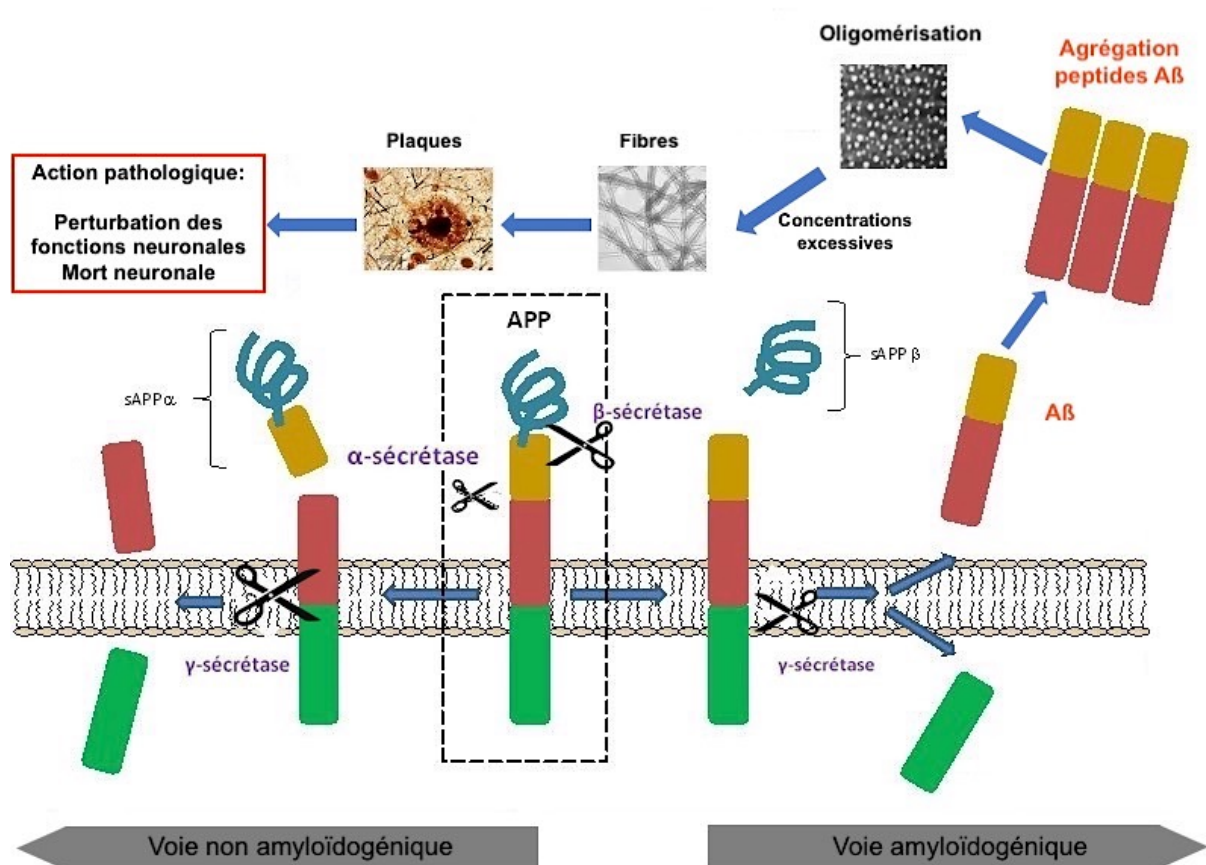


Figure 15 : Cascade cellulaire du peptide Aβ (adaptée de Cardenas-Aguayo⁵⁴, 2014)

L'APP fait donc également partie des protéines responsables du déclenchement de la MA, tout comme le peptide Aβ dont la toxicité sur les neurones est maintenant prouvée⁵⁴.

De plus ce même peptide serait à l'origine de l'hyperphosphorylation des protéines TAU et donc de la formation des DNF qui sont elles aussi toxiques pour les neurones. Ces dépôts amyloïdes se font selon trois étapes. Dans un premier temps, les dépôts se localisent dans les parties basales des cortex occipitaux, pariétaux et temporaux. Vient ensuite l'atteinte des aires iso-corticales et de l'hippocampe. Enfin l'ensemble du cortex est atteint ainsi que le thalamus, l'hypothalamus, le striatum et les noyaux profonds⁵⁵.

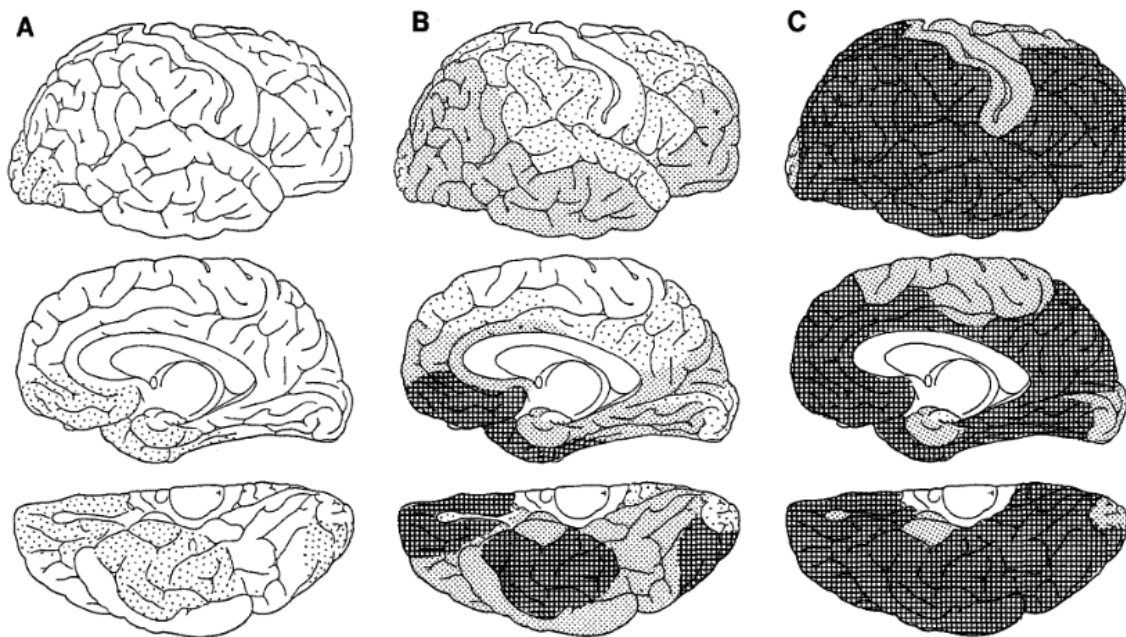


Figure 16 : Progression des dépôts amyloïdes (d'après Braak et Braak⁵⁰, 1991)

Malgré ce que l'on pourrait penser, il n'existe pas de lien entre la progression des dépôts amyloïdes et l'évolution de la MA. Ces dépôts apparaissant relativement tard au niveau de l'hippocampe alors les symptômes liés à la perte de mémoire qui témoignent d'une atteinte hippocampique, surviennent eux assez tôt lors de la MA.

II.1.2.2.2. Les dégénérescence neurofibrillaires

Dans un contexte physiologique, la protéine TAU joue un rôle important dans la polymérisation et la stabilité des microtubules qui sont l'un des constituants majeurs du cytosquelette des neurones. On la retrouve en grandes concentrations au niveau des axones⁵⁶.

Lors de la MA, les protéines TAU vont être hyperphosphorylées et agrégées suite à l'action des peptides A β . Ce qui aura pour conséquence la désagrégation des protéines TAU et la formation des DNF, qui empêcheront alors le passage des éléments cellulaires essentiels à la survie des neurones⁵⁶.

Ces agrégats des TAU ne sont pas spécifiques à la MA et peuvent être retrouvés dans certains syndromes parkinsoniens ainsi qu'au cours du vieillissement normal. Cependant, le fait que les DNF soient retrouvées dans les mêmes zones que les dépôts amyloïdes, est un aspect spécifique de la MA⁵⁶.

Au niveau anatomique comme le montre la figure 17, les lésions commencent à se répandre au niveau de l'hippocampe dans la région enthorinale, avant de se propager au cortex transenthorinal puis à l'hippocampe, aux cortex temporaux et associatifs avant d'atteindre en dernier lieu les aires primaires sensorielles et motrices⁵⁶.

Ces atteintes anatomiques se traduisent par les symptômes précédemment cités de la MA. A chaque stade d'atteinte anatomique apparaît un symptôme. L'atteinte de la zone hippocampique pour les troubles de la mémoire épisodique ; puis le cortex associatif pour les troubles phasiques et sémantiques pour finir avec les régions corticales pour les troubles comportementaux, praxiques et gnosiques⁵⁶.

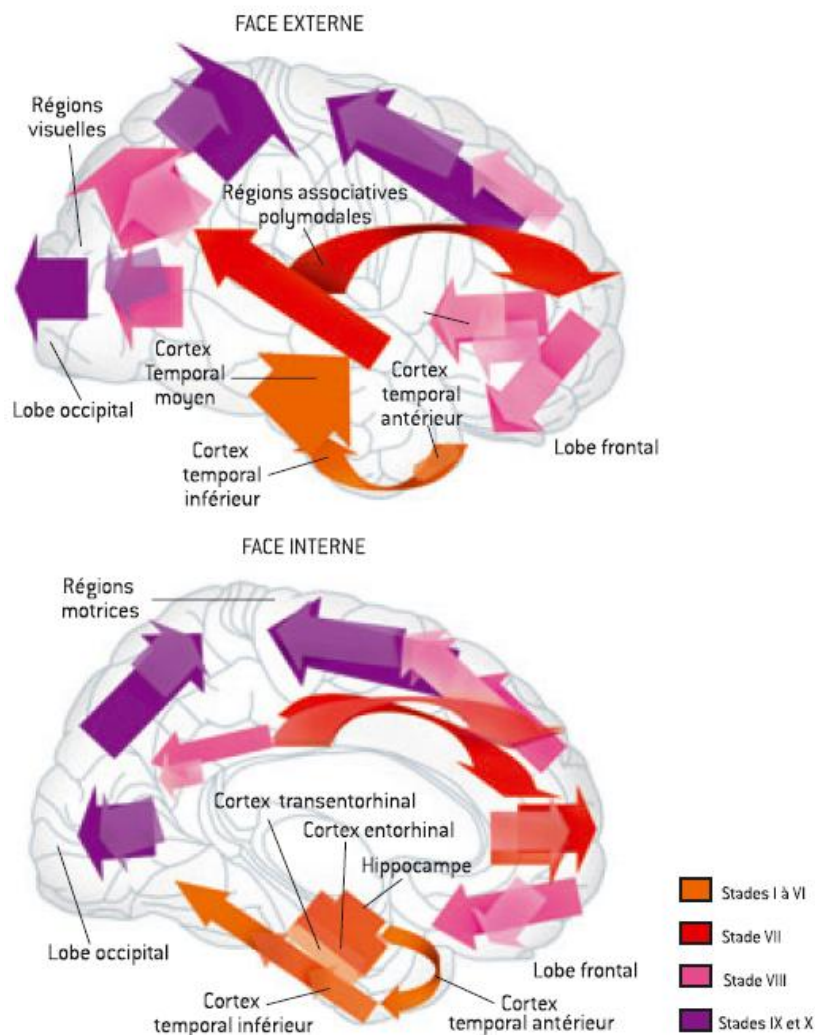


Figure 17 : Évolution des DNF lors de la MA (Delacourte⁵⁶, 2006)

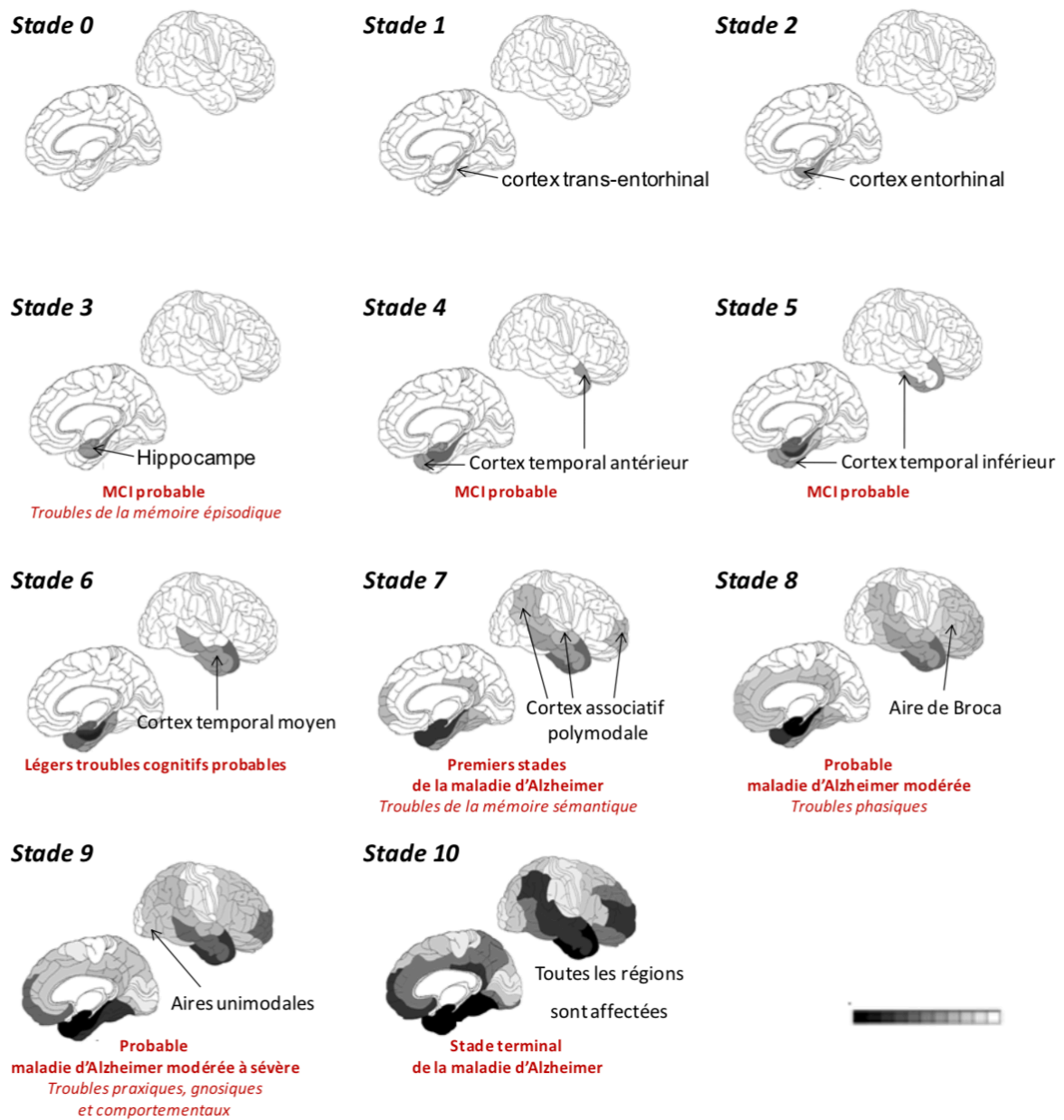


Figure 18 : Evolution des troubles cognitifs de la MA par rapport à l'évolution des DNF (Delacourte⁵⁶, 2006)

II.1.2.3. Les traitements médicamenteux actuels

Tout comme pour la maladie de Parkinson, il n'existe pour l'instant aucun traitement qui soit curatif pour la maladie d'Alzheimer. Les spécialités qui sont sur le marché permettent uniquement un traitement symptomatique.

Quatre médicaments ont été développés dans ce but. Trois ont pour cible l'acétylcholinestérase : le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) et la galantamine (Reminyl®).

Le dernier est un antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA : la mémantine (Ebixa®).

Des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) ont été utilisés car les processus de neurodégénérescence touchent comme nous l'avons vu précédemment, des zones telles que le cortex entorhinal et l'hippocampe qui sont des régions cérébrales utilisant de nombreux neurones cholinergiques qui se projettent dans tout le cerveau. L'altération de ces structures est alors à l'origine d'une déperdition en acétylcholine (ACh)⁵⁷.

L'ACh étant un neuromédiateur central dans les processus d'apprentissage, de mémorisation et attentionnels⁵⁸, la baisse de ses concentrations aboutira à des déficits cognitifs. C'est pourquoi des IACHÉ ont été utilisés pour contrebalancer les conséquences de cette baisse d'ACh. Ils inhibent l'enzyme acétylcholinestérase, qui normalement dégrade l'ACh, permettant ainsi de faire augmenter le taux d'ACh dans les fentes synaptiques des neurones cholinergiques.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur et malgré le fait qu'il soit impliqué dans plusieurs processus physiologiques, il est également neurotoxique lorsqu'il est en trop grandes concentrations. Ce qui est le cas lors de la MA, avec une hyperstimulation des récepteurs au glutamate NMDA, aboutissant à l'activation de diverses enzymes cataboliques qui dégraderont alors les structures neuronales⁵⁹.

Dans ce cadre, la mémantine va inhiber l'hyperactivité pathologique des récepteurs NMDA tout en leur permettant de garder une activité physiologique normale.

Ces traitements devaient donc permettre de diminuer les symptômes quotidiens liés à la MA mais ils n'empêchent pas la progression de celle-ci. Tout comme pour la MP, ces médicaments agissent en aval des phénomènes neurodégénératifs qui sont à l'origine de ces maladies.

C'est pourquoi nous allons démontrer dans le chapitre suivant, que le système sérotoninergique est atteint de façon récurrente lors des maladies de Parkinson et Alzheimer. Celui-ci est directement lié à l'intégrité des structures cérébrales comme nous le verrons dans le chapitre III, mais ne fait pourtant pas partie des cibles thérapeutiques.

II.2. L'atteinte de la sphère sérotoninergique lors de ces maladies neurodégénératives

Bien que les maladies de Parkinson et Alzheimer soient principalement connues pour une dégénérescence respective des neurones dopaminergiques et cholinergiques, ceux-ci ne sont pas les seuls à connaître une défaillance anormale comme le montre la littérature.

Ce chapitre va permettre une mise en avant du travail de diverses équipes de recherche via des articles démontrant que le système sérotoninergique, que ce soient ses récepteurs, ses neurones, ses projections ou directement ses concentrations en 5-HT, est toujours impacté lors de ces pathologies. Ce système n'est pas directement lié aux symptômes majeurs que provoquent ces maladies mais son atteinte est omniprésente et n'en demeure pas moins importante malgré le fait qu'il ne soit pas la cible des thérapies actuelles.

Les articles existant sur le sujet sont nombreux et il a donc été retenu ceux ayant les résultats les plus probants et explicites. Ces derniers seront détaillés dans le présent chapitre.

II.2.1. Dans le cas de la MA

II.2.1.1. Atteinte des récepteurs sérotoninergiques

De nombreuses études se sont attelées à démontrer que les récepteurs sérotoninergiques étaient impactés durant l'évolution de la MA. La plupart de ces études sont réalisées en utilisant des rats génétiquement modifiés, mais quelques-unes sont faites en post-mortem sur des cerveaux humains. Et bien que ces dernières restent plus difficiles à réaliser elles demeurent les plus explicites et plus proches des conditions ante-mortem.

- 5-HT₁/5-HT₂

Plusieurs études ont eu pour sujet l'évolution des récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂ au cours de la maladie dont celle de A.J Cross⁶⁰ en 1988, qui a été réalisée sur plusieurs sujets en post-mortem.

Pour réaliser cette expérience des coupes de tissus ont été réalisées sur des cerveaux de 5 patients atteints de la MA et 5 sujets sains pour le groupe contrôle. Ces coupes sont ensuite imprégnées de ligands radiomarqués spécifiques qui vont se fixer sur les récepteurs en question avant que ceux-ci soient mis en évidence par des techniques de radio-imagerie.

Sur la figure 19 ci-dessous, de la sérotonine radiomarquée est utilisée pour révéler la densité des récepteurs 5-HT₁ au niveau du cortex temporal des sujets. On peut observer une nette différence entre la coupe E d'un sujet contrôle et la G d'un PA. En effet la zone noire en périphérie représente l'intensité de liaison du ligand, et celle-ci est beaucoup plus faible chez le PA.

Le même principe de manipulation a été utilisé pour révéler les récepteurs 5-HT₂, cette fois-ci avec de la kétansérine radiomarquée. Le constat final est le même que

précédemment, avec une bien moins nette fixation du ligand chez le sujet Alzheimer que chez le témoin.

Ces résultats permettent de conclure qu'il existe une importante atteinte des récepteurs 5-HT_{1,2} lors de la MA. Ces derniers étant largement impliqués dans les phénomènes liés à l'humeur, la mémorisation et les hallucinations.

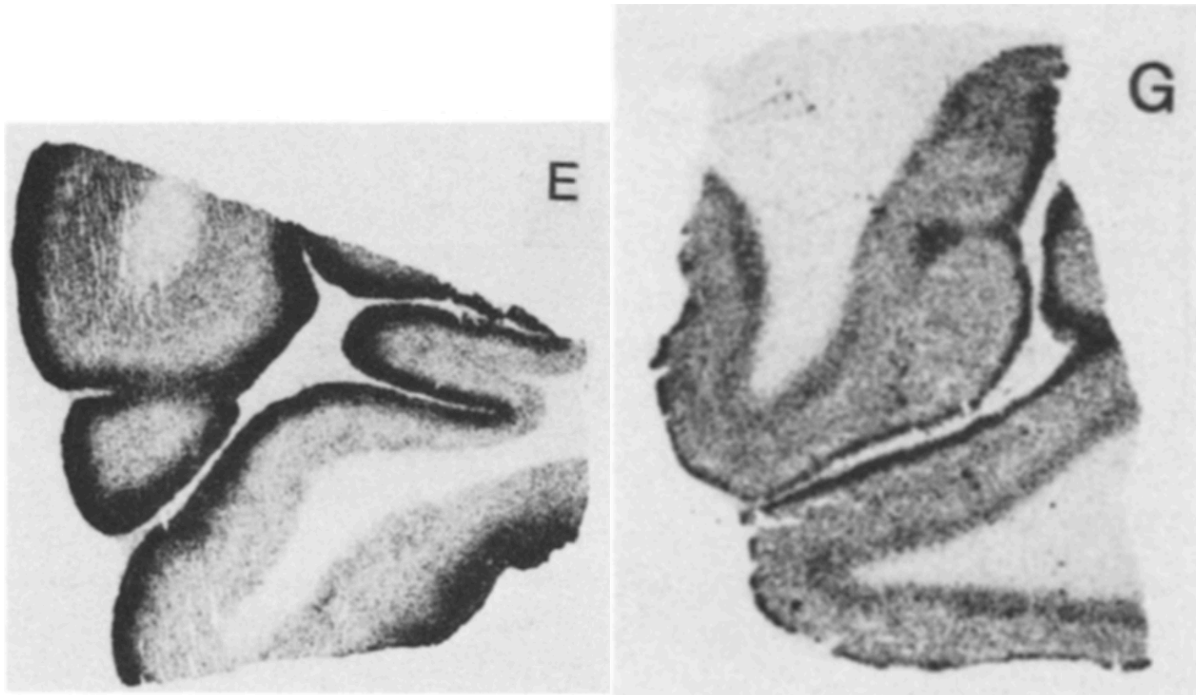


Figure 19 : liaison du ligand radiomarqué aux récepteurs 5-HT1 au niveau du cortex temporal, (E) sujet contrôlé (G) sujet Alzheimer (d'après A.J Cross⁶⁰, 1988)

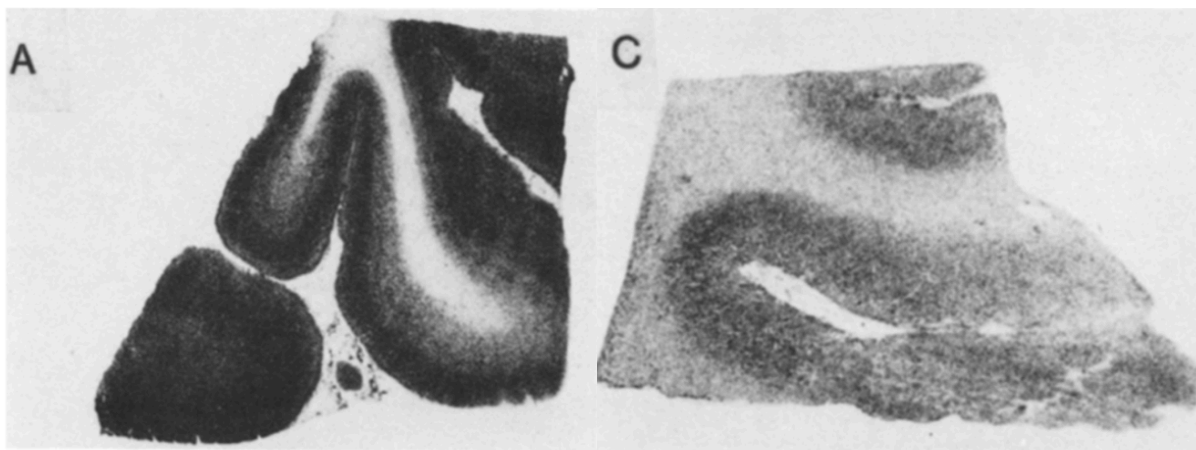


Figure 20 : liaison du ligand radiomarqué aux récepteurs 5-HT2 au niveau du cortex temporal, (A) sujet contrôlé (C) sujet Alzheimer (d'après A.J Cross⁶⁰, 1988)

- 5-HT₄

Les récepteurs 5-HT_{1,2} ne sont pas les seuls atteints puisque comme le montre cette autre étude, les 5-HT₄ sont aussi lésés au cours de la MA. Et ces derniers sont fortement corrélés aux processus de mémorisation.

Lors de cette expérience des coupes de différentes régions du cerveau ont été effectuées en post-mortem chez un groupe de sujets témoins et chez des patients Alzheimer. Ces coupes ont ensuite été mises en contact avec un radio-ligand spécifique des récepteurs 5-HT₄ révélé après-coup via radio-imagerie⁶¹.

G.P. Reynolds *et al* 5-HT₄ receptors in human brain

Table 3 Levels of [³H]-GR 113808 binding in *post mortem* brain tissue in various neurodegenerative diseases

<i>Alzheimer's disease</i>	<i>Binding</i> (fmol mg ⁻¹ tissue)	<i>Ratio^a</i>	<i>Age</i> (yrs)	<i>Sex</i>	<i>I</i>
Hippocampus					
Controls	2.34 ± 0.62	0.68 ± 0.25	75 ± 10	4F/4M	
Patients	0.78 ± 0.61***	0.64 ± 0.25	82 ± 8	6F/4M	
Temporal cortex (area 22)					
Controls	2.06 ± 0.21	0.71 ± 0.09	79 ± 5	3F/3M	
Patients	1.44 ± 0.64	0.66 ± 0.17	82 ± 10	3F/3M	
Frontal cortex (area 11)					
Controls	1.76 ± 0.19	0.71 ± 0.06	77 ± 6	3F/3M	
Patients	1.30 ± 0.22**	0.69 ± 0.06	81 ± 9	5F/3M	
Frontal cortex (area 4)					
Controls	1.43 ± 0.25	0.71 ± 0.06	84 ± 3	3F/3M	
Patients	1.18 ± 0.20	0.82 ± 0.10	82 ± 7	3F/2M	

Tableau 2 : concentrations de radio-ligand fixées aux 5-HT₄ dans le cerveau de sujets témoins et de patients Alzheimer (D'après Reynolds⁶¹, 1995)

Il apparaît alors dans le tableau 2 que, quelle que soit la zone du cerveau étudiée, hippocampe ou cortex temporaux, frontaux et occipitaux, le ligand a été bien moins fixé chez les patients. Ceci démontre une plus faible présence des récepteurs 5-HT₄ chez ces derniers.

- 5-HT₆

Les 5-HT₆ sont la dernière catégorie de récepteurs sérotoninergiques atteinte lors de la MA. Comme les 5-HT₄, ils jouent un rôle important lors des processus de mémorisation et leur atteinte entraîne donc les symptômes connus de perte de mémoire.

Cette atteinte a été démontrée par Lorke⁶² en 2006 par des méthodes d'immunohistochimie étudiant la différence de densité des récepteurs dans des coupes de cerveau post-mortem chez un groupe témoin et un groupe de PA.

Les coupes de cortex préfrontal ont été baignées dans une solution d'antigènes anti-5-HT₆ qui vont se fixer sur les récepteurs, puis colorées permettant alors l'observation de leur répartition sur ces coupes.

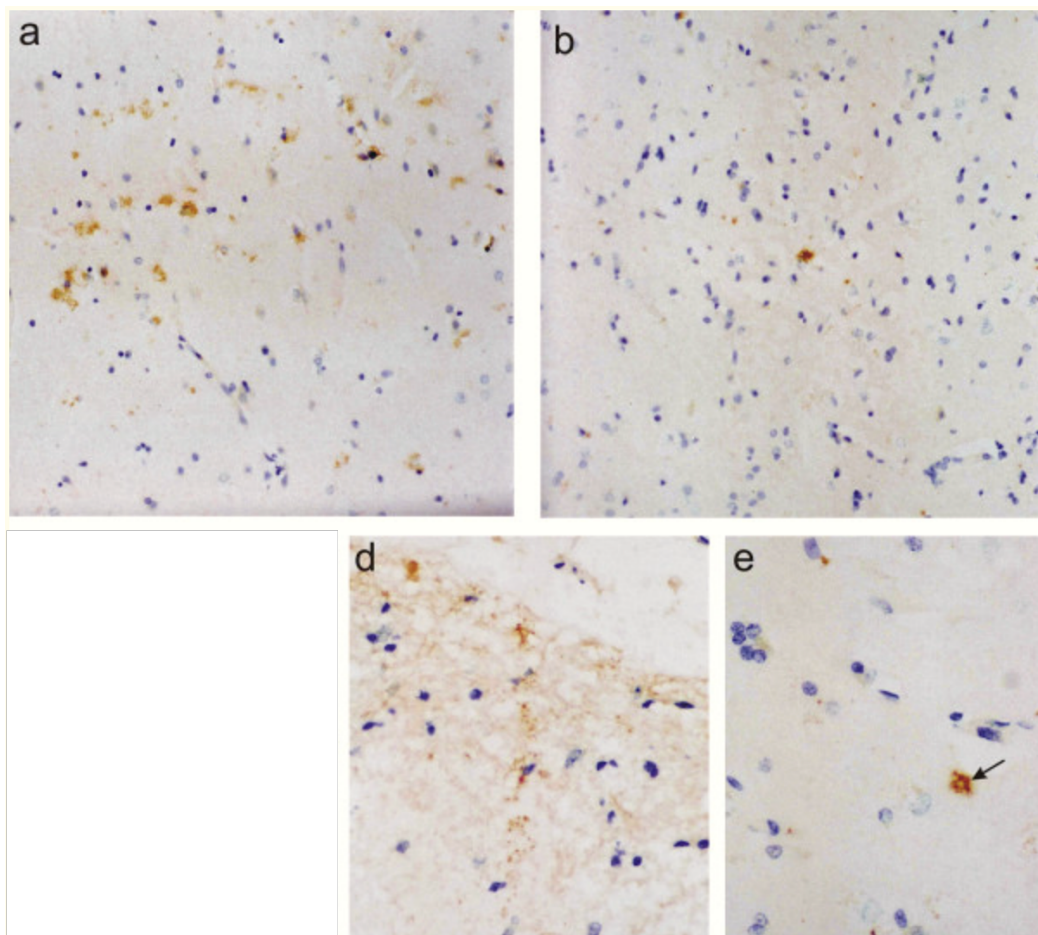


Figure 21 : coupes immunohistochimique de cortex préfrontal de sujets témoins (a)(d) et de patients Alzheimer (b)(e) (d'après Lorke⁶², 2006)

Les coupes observées proviennent des mêmes zones du cerveau chez les témoins (coupes a et d) et les patients (coupes b et e).

On observe sur la coupe (a) de nombreuses taches brunâtres et un fin réseau de la même couleur sur la coupe (d), qui représentent respectivement les neurones et les axones sérotoninergiques portant les récepteurs 5-HT₆. Ces taches et ce réseau sont quasiment inexistantes sur les coupes (b) et (e) des patients.

II.2.1.2. Atteinte des neurones et des concentrations sérotoninergiques

Les récepteurs 5-HT ne sont pas les seules structures atteintes puisque les neurones sérotoninergiques eux-mêmes subissent une dégradation pendant la MA.

A.J Cross⁶³ qui a beaucoup travaillé sur la corrélation entre la dégradation du système sérotoninergique et la MA, a mis en avant la déplétion en neurones 5-HT dans les cortex temporaux des PA. Il s'est pour cela basé sur les travaux de deux chercheurs travaillant en collaboration : P. Francis⁴⁰ en 1985 qui a étudié la répartition post-mortem des marqueurs 5-HT neuronaux de groupes témoins et expérimentaux ; puis celle de A. Palmer⁶⁵ en 1987 qui a étudié les mêmes marqueurs mais sur des biopsies faites au cours d'opérations neurochirurgicales diverses.

Dans les deux cas les tissus sont traités pour que les marqueurs puissent être révélés par techniques radiographiques ou chromatographiques. Les marqueurs étudiés sont les concentrations des tissus en 5-HT et acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) puis la quantité de domaines présynaptiques de recapture 5-HT.

Comme on peut le voir sur le tableau 3, des baisses significatives sont à noter pour chacun des marqueurs que ce soit en ante ou post-mortem. Le fait que les concentrations tout comme les domaines de recapture soient diminués met un évidence une atteinte des terminaisons neuronales où la 5-HT est normalement synthétisée et recapturée.

TABLE 1. Serotonergic Markers in Alzheimer-Type Dementia^a

Neurochemical Marker	Brain Region	% Reduction in ATD	References
Serotonin concentration	Temporal (biopsy)	69	Palmer ⁹
	Cortex (autopsy)	48	Francis ¹⁰
5-HIAA concentration	Temporal (biopsy)	56	Palmer ⁹
	Cortex (autopsy)	18	Francis ¹⁰
[³ H]-5-HT uptake	Cortex (autopsy)	54	Cross ⁷
	Temporal (biopsy) Cortex	61	Palmer ⁹

Tableau 3 : Marqueurs sérotoninergiques de la maladie d'Alzheimer (d'après Cross⁶³, 1990).

Une autre étude importante a été réalisée en 1992 par G. Halliday⁶⁶ afin de montrer la corrélation entre la dégénérescence des neurones 5-HT et la présence des DNF et des plaques A β . Les tissus utilisés sont prélevés en post-mortem puis observé à l'aide de techniques immunohistochimiques. Les coupes sont faites au niveau du raphé dorsal des sujets, zone où la grande majorité des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques se situent.

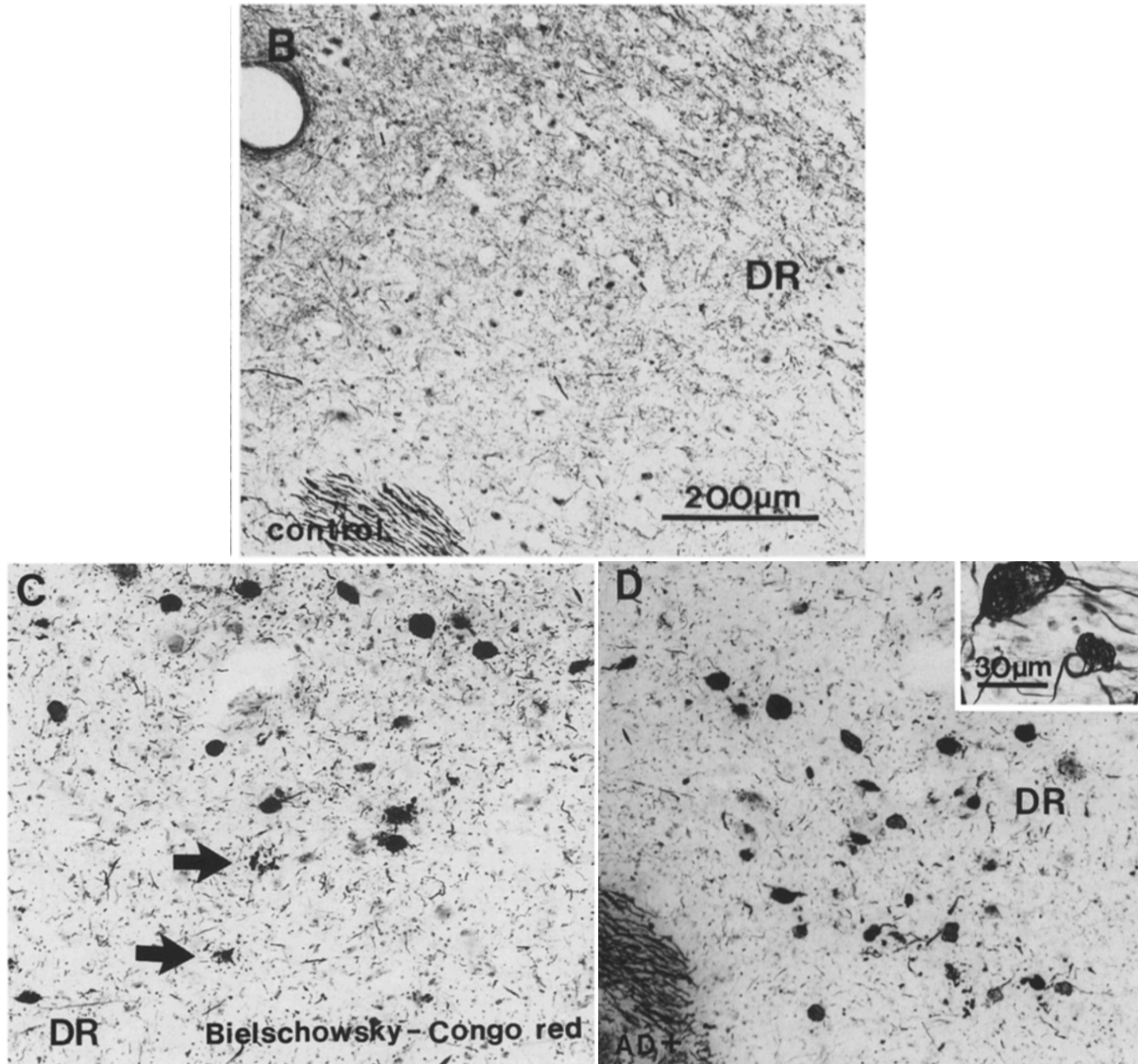


Figure 22 : coupes immunohistochimiques de Raphé Dorsal (DR), A sujet sain, C et D patients alzheimer (d'après Halliday⁶¹, 1992)

Sur la figure 22, on observe en C, au niveau des flèches des plaques A β .

Les épaisses taches noires que l'on peut voir sur les coupes C et D sont des DNF.

Les plaques A β et les DNF sont des éléments spécifiques de la MA et sont absentes de la coupe B qui provient d'un sujet sain.

Après avoir mis en lumière la présence de ces structures dans le raphé dorsal des PA, G. Halliday a ensuite réalisé sur des coupes provenant toujours du raphé dorsal, le marquage des neurones 5-HT chez le groupe témoins et chez le groupe Alzheimer dans le but de voir si les éléments précédemment identifiés pouvaient avoir un retentissement sur ces neurones.

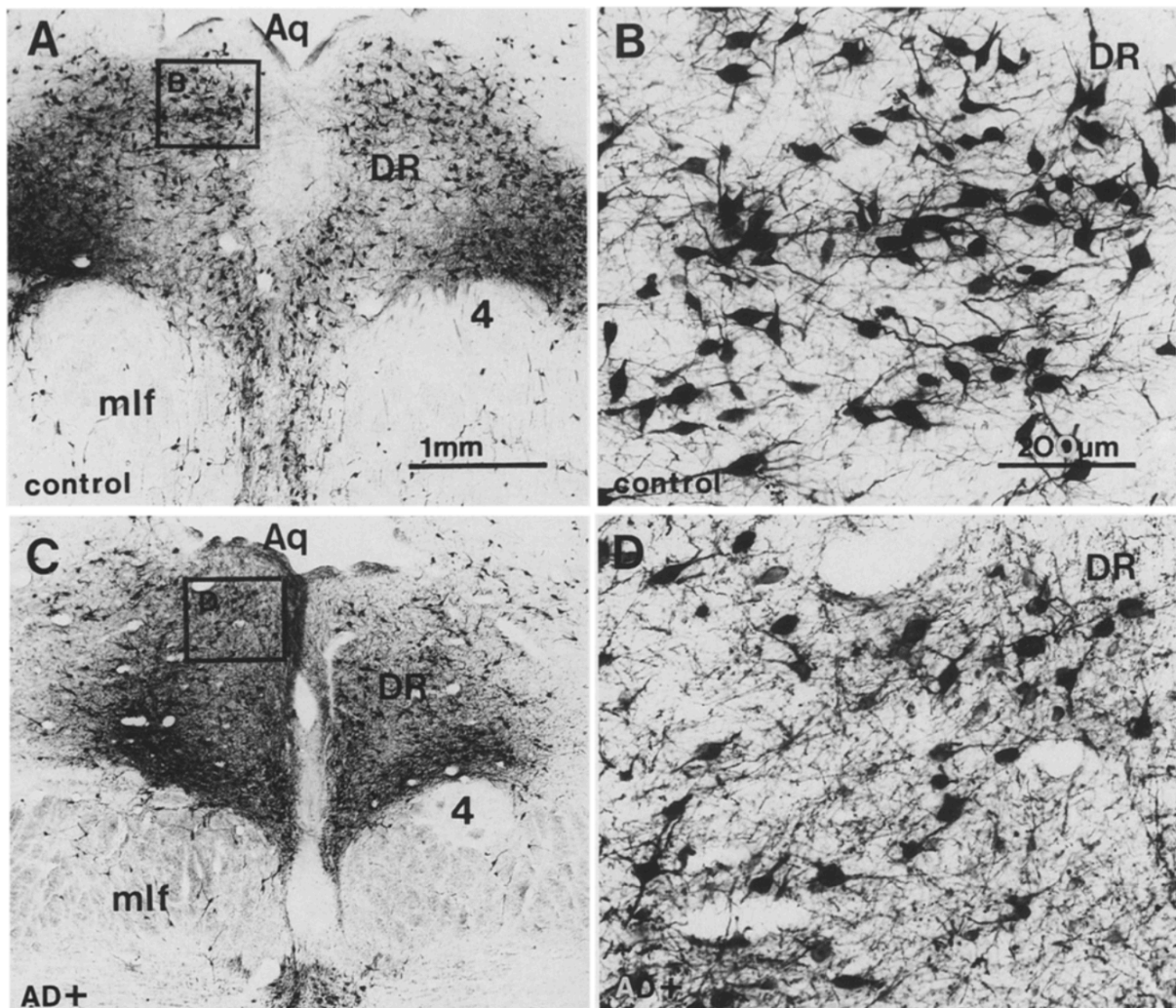


Figure 23 : Répartition des neurones 5-HT dans le raphé dorsal chez un sujet témoin et un patient Alzheimer (d'après Halliday⁶¹, 1992)

La figure 23 permet de voir en A et B, coupes contrôle, un intense réseau de neurones 5-HT. Ce réseau est bien plus faible en C et D, coupes de patient Alzheimer. Cette différence étant plus observable lorsqu'on compare B et D qui correspondent à des observations à plus fort grossissement de la même zone du raphé dorsal chez les deux sujets.

Ces deux observations permettent alors d'affirmer que les plaques A β et les DNF sont nocives pour les neurones sérotoninergiques et aboutissent à leur dégénérescence.

Dernièrement une étude plus récente ⁶⁷ de Y. Ouchi en 2009, s'est intéressée au transporteur de la sérotonine (SERT), qui est fortement exprimé au niveau des noyaux du raphé dorsal et des terminaisons de leurs projections.

Les groupes témoins et les patients passent tout d'abord par une séance d'IRM afin de cartographier les zones spécifiques auxquelles l'étude s'intéresse. Les cerveaux de l'ensemble des deux groupes est ensuite étudiée via un PET scan couplé à l'IRM pour donner de meilleurs résultats. Le PET scan nécessite l'injection d'un traceur radiomarqué, qui est dans cette étude, spécifique de SERT auquel il va se lier.

Une fois que le traceur est lié, sa répartition peut être observée informatiquement et quantifiée.

Sur les images d'un PET scan les zones jaunes et rouges correspondent à une forte intensité du traceur et donc de SERT, les zones vertes une intensité moyenne et les bleues une intensité faible voire nulle.

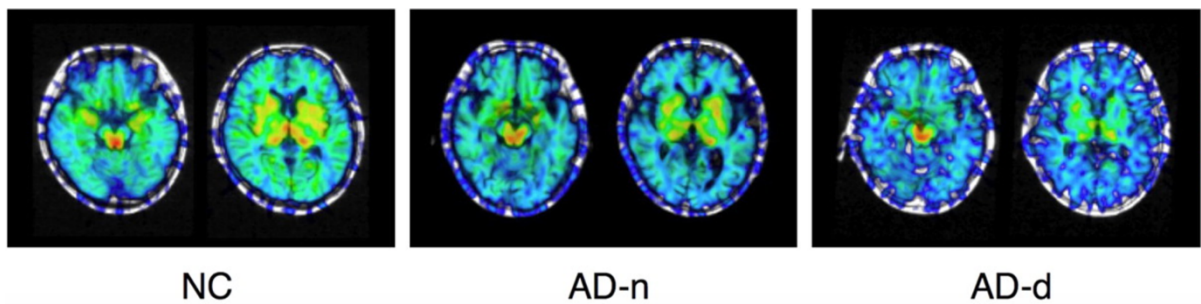


Figure 24 : Images du PET scan d'un sujet sain (NC), d'un patient Alzheimer non dépressif (AD-n) et patient Alzheimer dépressif (AD-d)

Les résultats obtenus sur la figure 24 sont nets. En effet, on remarque que par rapport au sujet témoin, il y a une intensité bien plus faible du traceur chez le patient non dépressif et encore plus faible chez le patient dépressif.

Le SERT se situant au sein des structures sérotoninergiques neuronales telles que les corps cellulaires et leurs axones, son absence témoigne d'une destruction de ces mêmes structures.

Les études exploitées font partie d'un grand ensemble d'articles du même genre mettant en avant, tout comme celles-ci, une atteinte du système sérotoninergique et une dégénérescence de celui-ci à tous les niveaux.

II.2.2. Dans le cas de Parkinson

II.2.2.1. Atteinte des récepteurs

Le système sérotoninergique entier subissant une dégénérescence progressive au cours de la MP, les récepteurs 5-HT ne sont pas épargnés. En effet leur densité est souvent vue à la baisse. Les 5-HT_{1A} sont les plus souvent utilisés lors des études, car ils sont un bon indicateur de l'intégrité générale de ce système.

Dans l'étude ici sélectionnée, l'équipe de recherche de M. Doder⁶⁸ a comparé la répartition des récepteurs 5-HT_{1A} chez un groupe de volontaires sains et chez un groupe de patients en combinant IRM et PET scan via un radio traceur se liant aux récepteurs. Les résultats sont ensuite obtenus informatiquement.

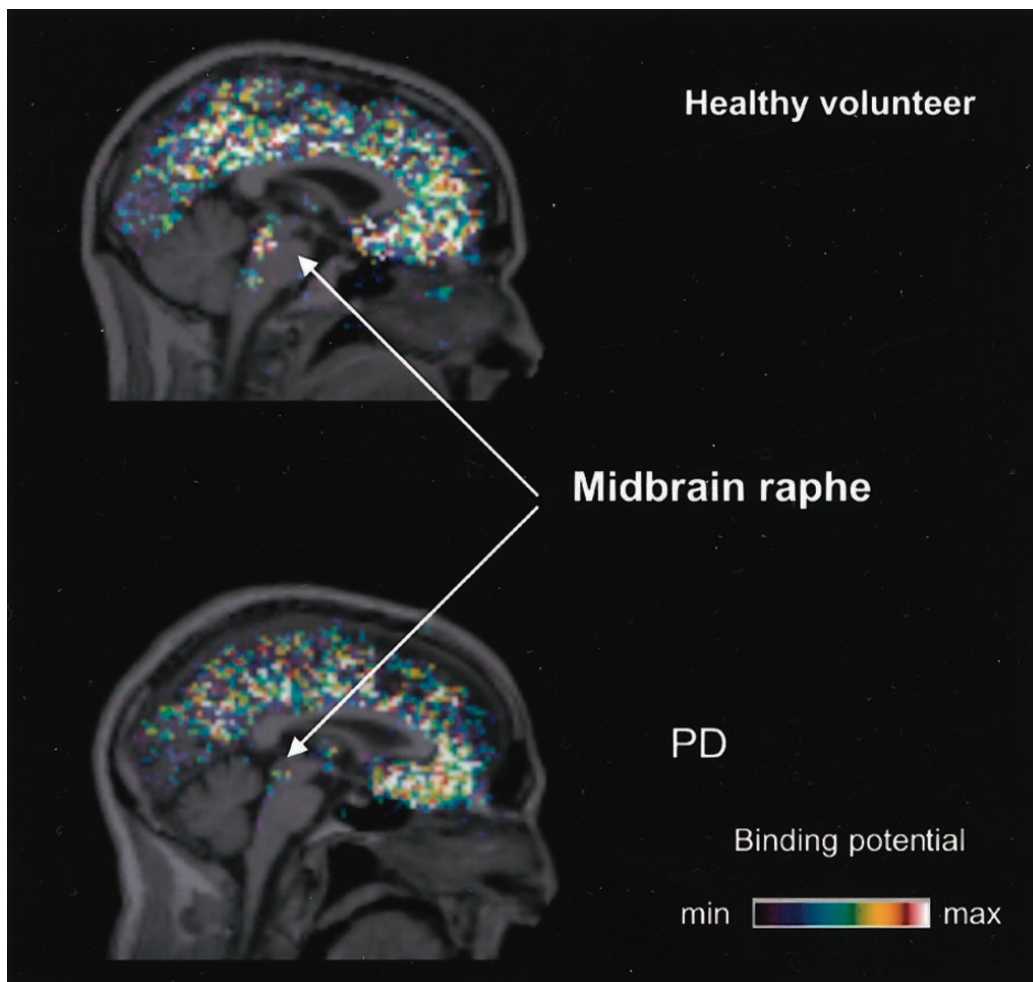


Figure 25 : liaison du radiotraceur aux récepteurs 5-HT_{1A} chez un sujet sain et un patient Parkinsonien (d'après Doder⁶⁸, 2003)

On peut noter sur la figure 25, une baisse d'intensité de la répartition des récepteurs au niveau du raphé du patient Parkinsonien. Le raphé étant la zone du cerveau où les neurones 5-HT prennent leur origine, cela montre une atteinte poussée de ce système lors de la MP.

Lors de la même étude⁶⁸, M. Doder a cherché à savoir s'il pouvait y avoir chez les patients, une corrélation entre les épisodes de tremblements et les taux de récepteurs 5-HT_{1A}. Pour ce faire, chaque patient s'est vu suspendre tout traitement antiparkinsonien sur une période de 12 heures. Il a ensuite été mesuré chez chaque patient, le nombre total de tremblements, qu'ils soient d'action ou de repos. Cette mesure a été faite à l'aide de l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) qui est une table d'évaluation de la MP. Les résultats obtenus ont été combinés avec ceux des PET scan, révélant comme nous pouvons le voir sur la figure 26, une corrélation entre un plus faible taux de récepteurs et un nombre plus élevé de tremblements. Ceci montrant une implication du système sérotoninergique dans l'évolution de la MP. Ce phénomène est encore mal compris mais certaines études récentes⁶⁹ montrent qu'au cours de la MP lorsque le nombre de neurones dopaminergiques striataux diminue, une hyper innervation de neurones sérotoninergiques survient et peut sécréter de la dopamine.

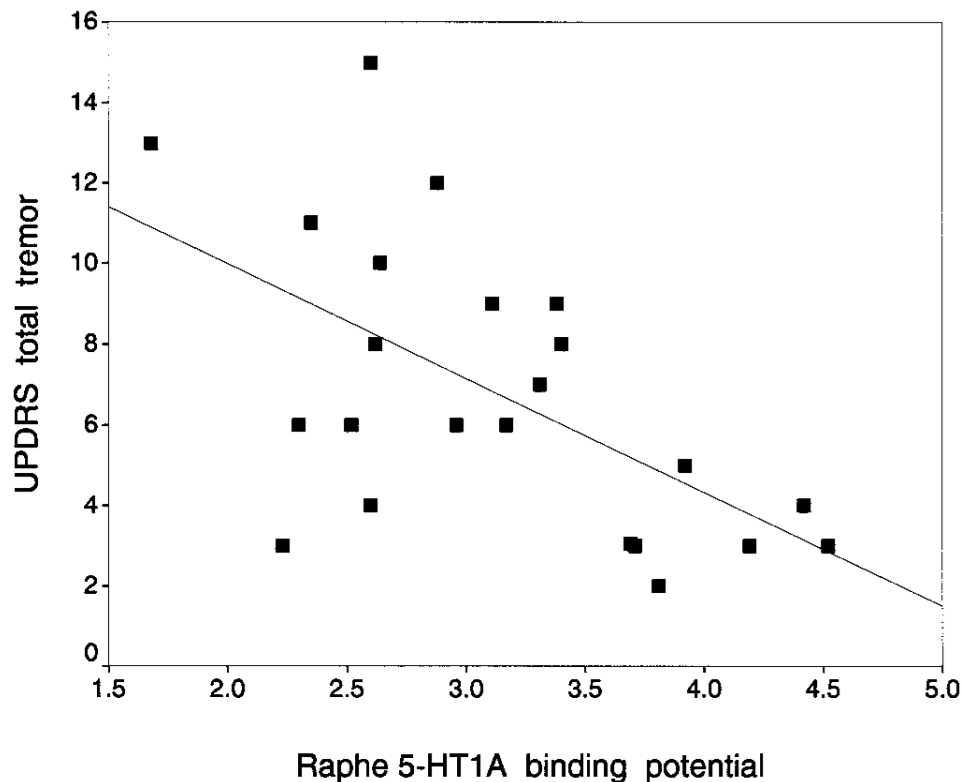


Figure 26 : diagramme de corrélation entre le nombre de tremblements et le nombre de récepteurs 5-HT1A (d'après Doder⁶³, 2003)

II.2.2.2. Atteinte des neurones et de leurs axones

Comme le laisse penser la partie précédente, le fait que la MP attaque les récepteurs 5-HT n'est pas un phénomène isolé puisque les neurones et axones sérotoninergiques pâtissent aussi de cette dégénérescence comme le montre les articles suivants.

Pour ce qui est des neurones eux-mêmes, G. Halliday dont les recherches ont été rapportées dans une partie précédente pour la maladie d'Alzheimer, réitère ici avec la maladie de Parkinson, en employant les mêmes techniques immunohistochimiques ciblant les neurones sérotoninergiques dans le raphé. Deux groupes de sujets sont comparés encore une fois : sujets sains et sujets atteints de la MP. Les coupes sont réalisées sur des cerveaux de patients décédés. Les résultats obtenus à la figure 27, montrent une évidente diminution des neurones 5-HT chez le patient (b) par rapport au sujet contrôle (a).

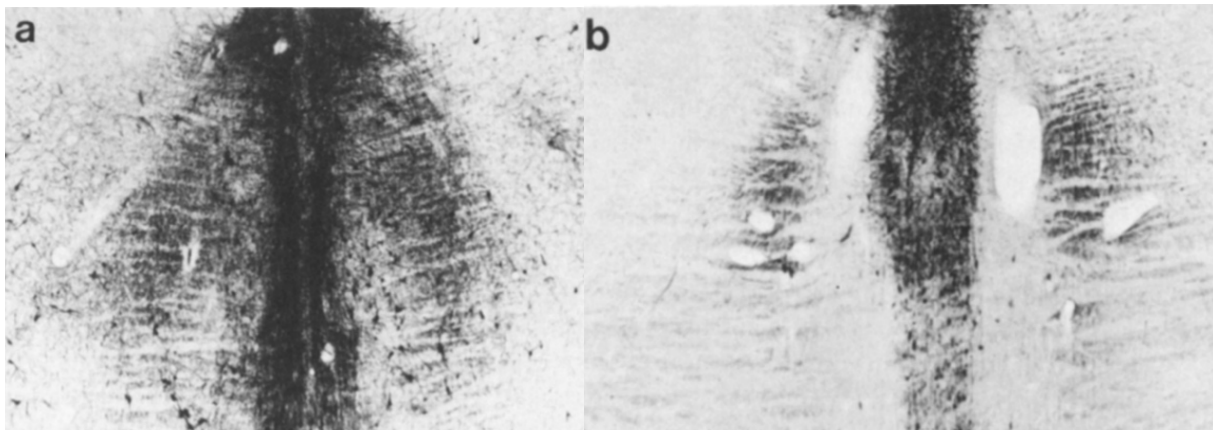


Figure 27 : Coupes immunohistochimiques des neurones sérotoninergiques présent dans le raphé d'un sujet sain (a) et un patient Parkinsonien (b) (d'après Halliday⁶⁵, 1990)

Les neurones 5-HT ne sont pas les seules structures atteintes puisque leurs axones le sont aussi comme l'a démontré E. Azmitia en 2008⁷⁰. La recherche est faite sur des coupes issues de cerveaux de personnes décédées. Les axones 5-HT sont ensuite marqués à l'aide de techniques immunohistochimiques.

Chez une personne saine, ces axones 5-HT vont être droits, longs, répartis en paquets dans la substance noire, présenter des boutons terminaux dans l'hippocampe, ou encore avoir un aspect de collier de perles organisés de façon pyramidale dans le cortex préfrontal. Toutes ces structures sont visibles au niveau des flèches dans la colonne de gauche sur la figure 28. Cette colonne regroupe les coupes d'un sujet sain. La colonne de droite montre les coupes d'un sujet Parkinsonien. Elles laissent voir un aspect totalement désorganisé et dystrophique des axones 5-HT, en lien avec notamment l'action dégénérative des corps de Lewy.

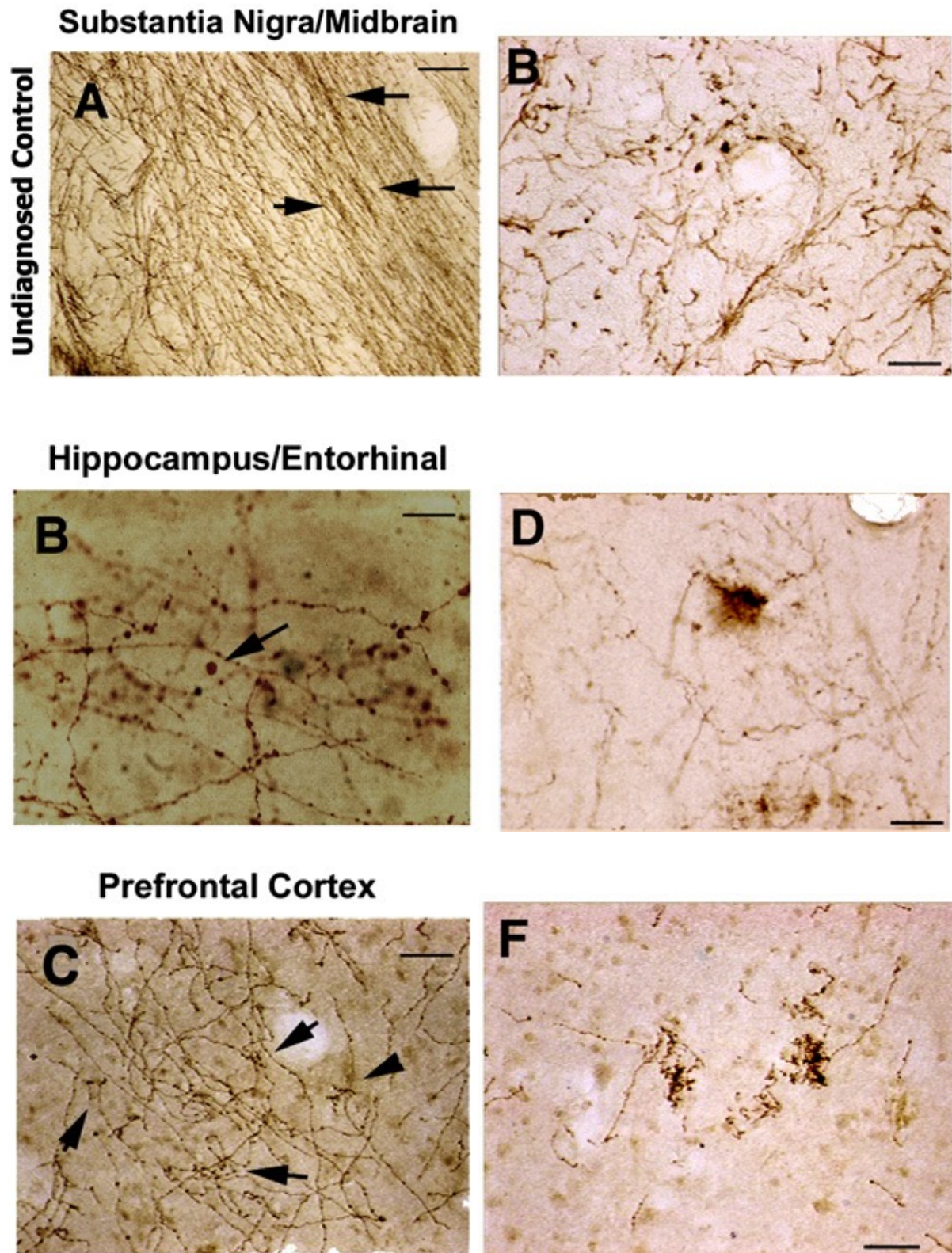


Figure 28 : Coupes immunohistochimiques représentant le réseau axonal sérotoninergique d'un sujet sain à gauche, et d'un patient Parkinsonien à droite (d'après Azmitia⁶⁵, 2008)

II.2.2.3. Atteinte du transporteur SERT et des concentrations en 5-HT

L'atteinte des récepteurs et des neurones sérotoninergiques fait qu'il en découle une diminution de SERT qui transporte la 5-HT au niveau des synapses et des concentrations de 5-HT elle-même ainsi que de ses métabolites. Là aussi, plusieurs études mettent en avant la corrélation entre ces pertes et la sévérité des symptômes de la MP.

Après avoir démontré les problèmes chez les patients Alzheimer, H. Tohogi s'est ensuite intéressé aux concentrations de la 5-HT et de ses métabolites chez les patients Parkinsoniens⁷¹. Pour ce faire, il a récupéré du liquide céphalo-rachidien de patients atteints ou non de la MP, ayant subi des ponctions lombaires. Ce liquide a ensuite été analysé par chromatographie. Les concentrations mesurées sont celles du tryptophane (précurseur de la 5-HT), du 5-hydroxytryptophane (5-HTP autre précurseur de la 5-HT), de la sérotonine libre et totale (Free 5-HT/Total 5-HT) ainsi que du 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA métabolite de la 5-HT). Les résultats figurent dans le tableau 4 et sont comparés à ceux de sujets contrôles.

Hormis pour la 5-HT libre, on constate une baisse des concentrations chez les patients Parkinsoniens.

	Controls (n=16)	Parkinson's disease (n=16)
Tryptophan	441 ± 93	410 ± 100
5-HTP	1.41 ± 0.52	0.98 ± 0.20 ^a
Total 5-HT	0.36 ± 0.03	0.30 ± 0.08 ^b
Free 5-HT	0.08 ± 0.04	0.09 ± 0.07
5-HIAA	10.8 ± 2.5	9.2 ± 2.9

Tableau 4 : concentrations des différentes substances liées à la sérotonine dans le liquide céphalo rachidien de sujets contrôles et sujets parkinsoniens

Comme il a été mentionné précédemment, le transporteur SERT ne fait pas exception puisqu'il connaît lui aussi une diminution lors de la MP. Les méthodes d'étude sont les mêmes que pour la MA, un radio-ligand spécifique du transporteur est utilisé afin de pouvoir quantifier ses proportions dans diverses structures cérébrales. Là encore une diminution est confirmée chez les patients Parkinsoniens comme le prouvent les résultats de cet article de C. Loane⁷² en figure 29. Pour ces deux derniers articles et comme dans les précédents, les études montrent une corrélation entre la dégradation du système sérotoninergique et la gravité des symptômes de la maladie.

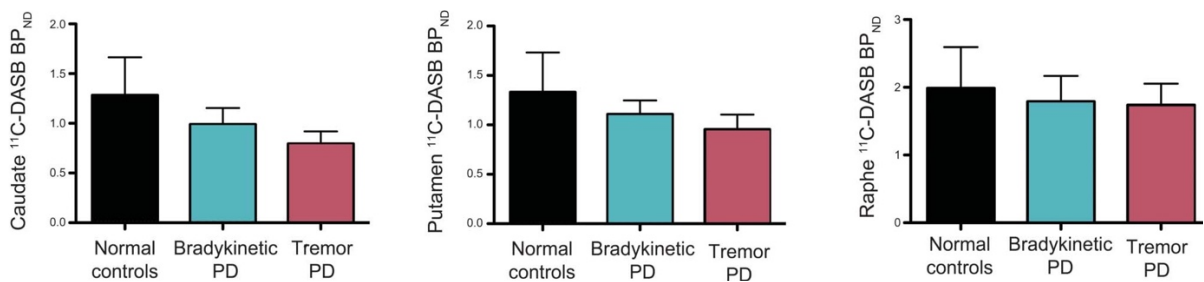


Figure 29 : différences de liaison du radioligand de SERT dans le noyau caudé, le putamen et le raphé de sujets contrôles et de patients Parkinsoniens (d'après Loane⁶⁷, 2013)

Toutes ces atteintes du système sérotoninergique au cours de la maladie Parkinson vont être à l'origine des symptômes non moteurs que certains patients peuvent contracter : dépression, démence, perte de poids, troubles du sommeil ou encore apparition des troubles obsessionnels compulsifs⁷³

Comme nous venons de le montrer aux travers de ces différentes études, que cela soit pour la maladie d'Alzheimer ou celle de Parkinson, bien que l'atteinte du système sérotoninergique ne soit pas la principale cause des symptômes majeurs que présentent les patients, il subit de façon récurrente d'importants dégâts au cours de ces pathologies neurodégénératives. Ceci impliquant donc une intime liaison entre ces processus neurodégénératifs et ce système. Le fait est que nous allons le mettre en avant dans le prochain chapitre, la sérotonine comme étant au centre des processus de survie des structures cérébrales et en particulier la neuroplasticité. Ces derniers sont à l'origine non plus de la survie mais de la création de nouvelles structures, permettant leur réparation et leur expansion. De ce fait lorsque les plaques A β ou les corps de Lewy détruisent les neurones sérotoninergiques, cela empêche la réparation des diverses structures neuronales, accélérant alors la dégénérescence dans un cercle vicieux.

Donc comme nous allons le voir, stimuler ce système sérotoninergique pourrait être une nouvelle alternative de traitement de ces pathologies neurodégénératives

III. Le rôle de la sphère sérotoninergique dans les processus de neuroprotection et de neuroplasticité

La sérotonine est bien connue pour ses principales actions sur l'humeur, l'anxiété, le comportement, le sommeil ou encore la régulation de l'appétit. Mais il y a une caractéristique très importante de la sérotonine dont on entend bien moins parler et qui pourtant pourrait bien s'avérer l'une des plus importantes et prometteuses au niveau thérapeutique. En effet comme nous le verrons au travers de la littérature, la 5-HT et ses substances relatives possèdent de nombreuses propriétés neuroprotectrices et neuroplastiques. De nombreuses molécules liées à la 5-HT ont ces propriétés, mais les principales et plus actives sont donc la 5-HT elle-même, la N-acétyl sérotonine (NAS) qui est l'un des principaux métabolites directs de la 5-HT, et le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dont la sécrétion est régulée par la 5-HT.

La neuroprotection correspond aux processus qui empêchent les neurones d'être exposés aux phénomènes oxydatifs, inflammatoires, apoptotiques, ou encore amyloïdiens.

Quant au terme de neuroplasticité, il se réfère à la capacité du cerveau à s'adapter et se moduler en fonction des stimuli. En effet il peut créer de nouvelles connexions synaptiques, de nouveaux neurones et axones.

Nous aborderons donc à l'aide de la littérature préexistante, les propriétés positives de la 5-HT dans un premier temps, puis celles de la NAS et du BDNF avant de terminer par une mise en avant du lien qui existe entre la sérotonine et les facteurs neurotrophiques. Encore une fois, pour la plupart de ces propriétés les articles sont nombreux, ceux avec les résultats les plus probants et explicites ont donc été choisis et détaillés dans les parties suivantes.

III.1. Propriétés de neuroprotectrices et de neuroplasticité de la sérotonine

III.1.1. Les caractéristiques anti-oxydantes de la sérotonine

Plusieurs processus entrent en jeu lors des phénomènes neurodégénératifs et l'un d'eux et l'oxydation des structures neuronales par les radicaux libres et autres oxydants. Parmi ceux-ci on retrouve l'acide hypochloreux (HOCl) qui lors de la MP va entraîner une inflammation de la microglie et attaquer les neurones⁷⁴. En 2016, M. Kalogiannis s'est penché sur la relation entre 5-HT et HOCl à l'aide de diverses expériences⁷⁴ dont les plus parlantes seront expliquées ci-dessous.

La première dont les résultats sont exprimés sur la figure 30, met en avant l'action bloquante de la 5-HT sur HOCl. Pour ce faire, HOCl a été mis en solution avec du 2-nitro-5-thiobenzoate. HOCl ayant une action clivante sur le 2-nitro-5-thiobenzoate, les concentrations de ce dernier sont mesurées après un temps d'exposition et des doses de HOCl croissantes. On peut voir sur la figure 30 que quelque soit la durée d'exposition, 0,4 μ mol d'HOCl suffisent à consommer 1 μ mol de 2-nitro-5-thiobenzoate (courbe noire). Cependant lorsque la 5-HT est ajoutée à la solution, on constate que HOCl ne clive plus aussi efficacement le 2-nitro-5-thiobenzoate et

ce d'autant plus que la 5-HT est laissée dans le milieu (courbes grises). En effet la 5-HT a la faculté de se lier aux espèces oxydatives et de former des agrégats inactifs⁷⁴.

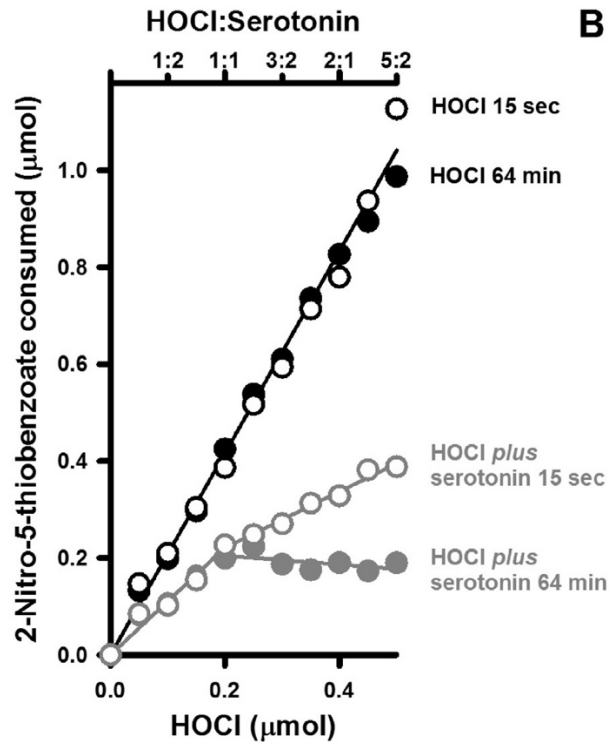


Figure 30 : évolution du 2-nitro-5-thiobenzoate consommé en fonction des concentrations de HOCl et de sérotonine (d'après Kalogiannis⁶⁹, 2016)

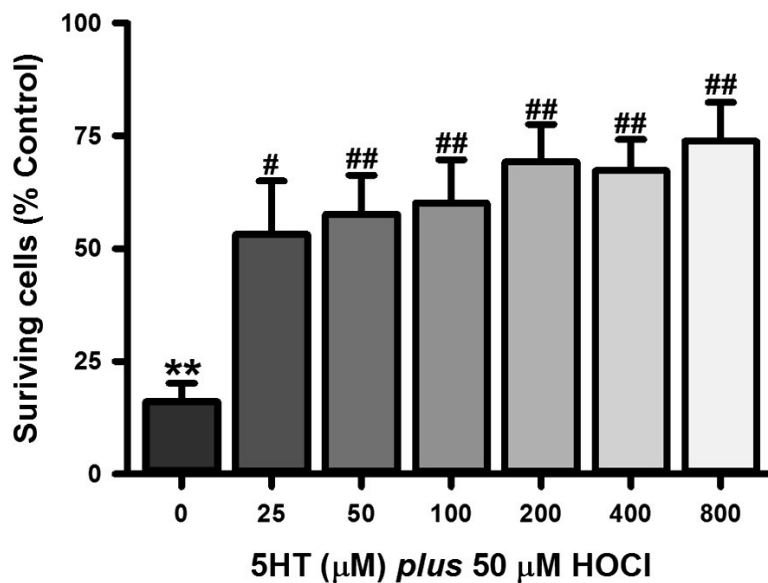


Figure 31 : Pourcentage de survie cellulaire en fonction des concentrations de 5-HT et HOCl (d'après Kalogiannis⁶⁹, 2016)

Dans une deuxième expérience, des cultures cellulaires dérivées de neuroblastomes ont été traitées afin d'avoir des caractéristiques semblables aux neurones dopaminergiques. Ces cultures ont ensuite été exposées soit à 50 μ M de HOCl pur soit à ces 50 μ M plus des concentrations croissantes en 5-HT. Le pourcentage de survie cellulaire est ensuite calculé pour chaque culture. On constate sur la figure 31 que HOCl détruit plus de 75% des cellules. Dès lors que la 5-HT est ajoutée aux cultures, le pourcentage de survie double et augmente avec les concentrations de 5-HT.

Cette étude et les autres ayant exploré le même phénomène permettent de conclure que la 5-HT a une action anti-oxydante et donc neuroprotectrice. L'action anti-oxydante de la 5-HT vient de la grande capacité de son cycle indole à lier les oxydants, les rendant alors inactifs⁷⁵.

III.1.2. Les caractéristiques protectrices de la sérotonine face aux fibres amyloïdes

L'un des mécanismes majeurs à l'origine des processus neurodégénératif est la formation de fibres amyloïdes neurotoxiques. Certaines protéines physiologiques comme le peptide A β pour la maladie d'Alzheimer ou l' α -synucléine pour la maladie de Parkinson, cessent d'être clivées normalement, s'agrègent entre elles et forment des fibres amyloïdes insolubles et toxiques pour les neurones. De ce fait des recherches ont été faites quant à l'action de la 5-HT sur ces protéines et la formation de leurs fibres.

- L'action de la 5-HT sur le peptide A β

Afin d'étudier l'action de la 5-HT sur le peptide A β et la formation pathologique de ses plaques, l'équipe de John Cirrito a ici utilisé des souris génétiquement modifiées pour exprimer le peptide A β ⁷⁶. Celles-ci ont ensuite bu pendant quatre mois, soit de l'eau soit une solution contenant du citalopram, un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (ISRS). Après ces quatre mois, des coupes histologiques ont été réalisées dans le cerveau des souris. Des méthodes immunohistochimiques permettent de visualiser les plaques et donc de comparer la différence de leur répartition chez les souris ayant bu de l'eau ou du citaloram (figure 32). On peut clairement voir que le nombre de plaques amyloïdes (taches brunâtres) est bien moins important chez les souris ayant bu la solution de citalopram et donc ayant été exposées à des taux plus importants de sérotonine.

Dans la même publication, il a été montré l'effet bénéfique de la 5-HT mais chez les humains, cette fois-ci en combinant l'utilisation d'un PETscan et d'un radiotracer spécifique des plaques amyloïdes. Il apparaît alors que les patients Alzheimer ayant été traités par ISRS au cours des cinq dernières années expriment moins le radiotracer qu'à l'inverse⁷⁶.

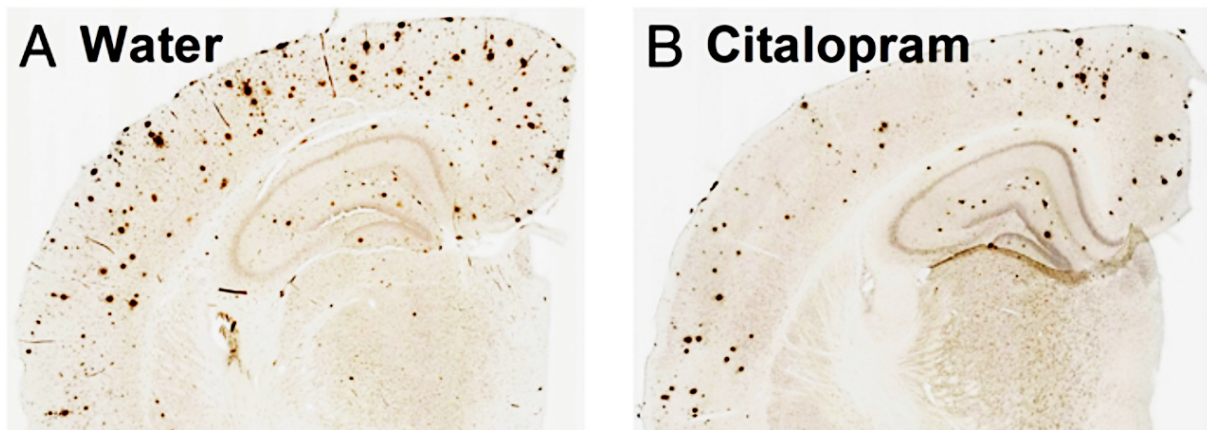


Figure 32 : Coupes immunohistochimiques de cerveaux de souris transgéniques ayant été traitées par eau (A) ou citalopram (B) (d'après Cirrito⁷¹, 2011)

- L'action de la 5-HT sur l' α -synucléine

La sérotonine n'a pas seulement une action sur les plaques fibres A β puisque comme l'a montré F. Falsone dans une étude datant de 2011, ce neurotransmetteur permet aussi d'empêcher la formation de dépôts d' α -synucléine⁷⁷. Cette dernière étant le composant majeur de corps de Lewy, structure typique de la MP entraînant la dégénérescence des neurones.

Afin de montrer cette capacité de la 5-HT à empêcher la formation d' α -synucléine, des cultures cellulaires ont été modifiées afin d'exprimer le gène humain de l' α -synucléine. Elles ont ensuite évolué soit dans un milieu de culture neutre soit dans un milieu enrichi en 5-HT avant d'être observées au microscope électronique en transmission (TEM). Les images microscopiques des cellules sont rapportées sur la figure 33 où l'on peut observer sur l'image A une culture non exposée à la 5-HT présentant de nombreuses fibres translucides qui correspondent à l'agrégation de l' α -synucléine. Sur l'image B qui est celle des cellules exposées à la 5-HT ces fibres sont absentes, leur formation ayant été empêchées par la 5-HT.

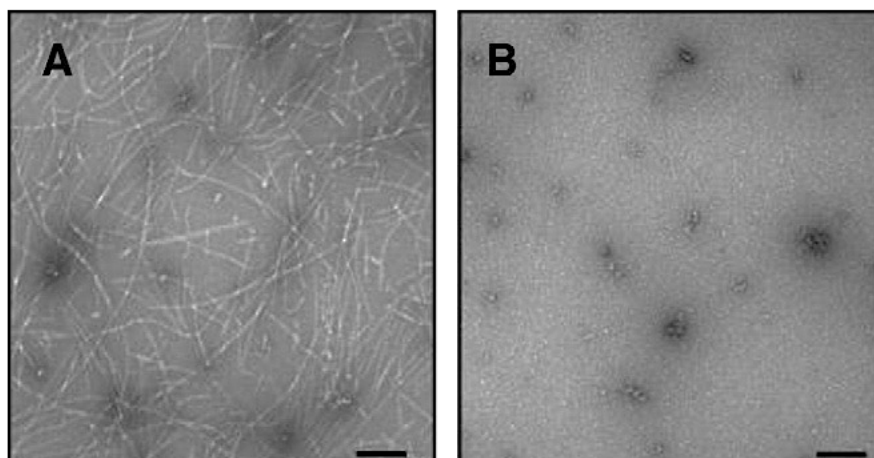


Figure 33 : Images TEM des cultures cellulaires exprimant le gène de l' α -synucléine, exposées(A) ou non (B) à la 5-HT (d'après Falsone⁷², 2011).

La 5-HT permet donc d'empêcher ces formations d'agrégats qu'elles soient composées d' α -synucléine ou de peptide A β . Les mécanismes sont encore mal connus mais les équipes de recherche estiment que la sérotonine se lie à ces protéines lorsqu'elles sont en cours d'agrégation et empêche alors leur maturation finale et leur toxicité^{77 76}.

III.1.3. Les caractéristiques neuroplastiques de la sérotonine

De nombreuses études montrent les effets neuroplastiques de la sérotonine sur le cerveau des souris, mais rares sont celles réalisées sur les humains du fait de la complexité à prouver les résultats chez des patients vivants. Cependant en 2009 Michael Nitsche a mis en place une expérience afin de montrer cet aspect de la 5-HT chez les humains⁷⁸. Pour cela deux groupes de sujets ont été mis en place, un ayant pris un médicament placebo quelques heures avant l'expérience, et l'autre ayant pris l'ISRS qu'est le citalopram. A l'aide d'un système d'électrodes des courants dépolarisants ou hyperpolarisants ont été appliqués au cortex moteur des sujets puis leurs potentiels moteurs évoqués ont été mesurés via un électromyogramme. Ces potentiels moteurs reflètent l'excitabilité des neurones moteurs et donc leur facilité à être activés.

Sur la figure 34, le graphique A montre les différences d'excitabilité après application du courant dépolarisant (excitateur) et l'on constate que chez les sujets qui ont pris du citalopram (courbes triangles) l'excitabilité continue d'augmenter pendant plusieurs heures. Sur le graphique B qui lui représente l'excitabilité après application du courant hyperpolarisant (inhibiteur) la courbe des sujets placebo (carrés) se trouve sous la ligne pointillée indiquant une impossibilité des neurones à être excités. A l'inverse chez les sujets ayant pris du citalopram, ce courant inhibiteur a été inversé et converti en excitateur et ce de façon prolongée.

Ces résultats montrent que les sujets ayant pris du citalopram ont une plus grande excitabilité, ce qui signifie qu'après une stimulation, un plus grand nombre de neurones et de synapses sont activés, traduisant ainsi une neuroplasticité induite par les plus grandes concentrations en 5-HT dans le cerveau via la prise de l'ISRS.

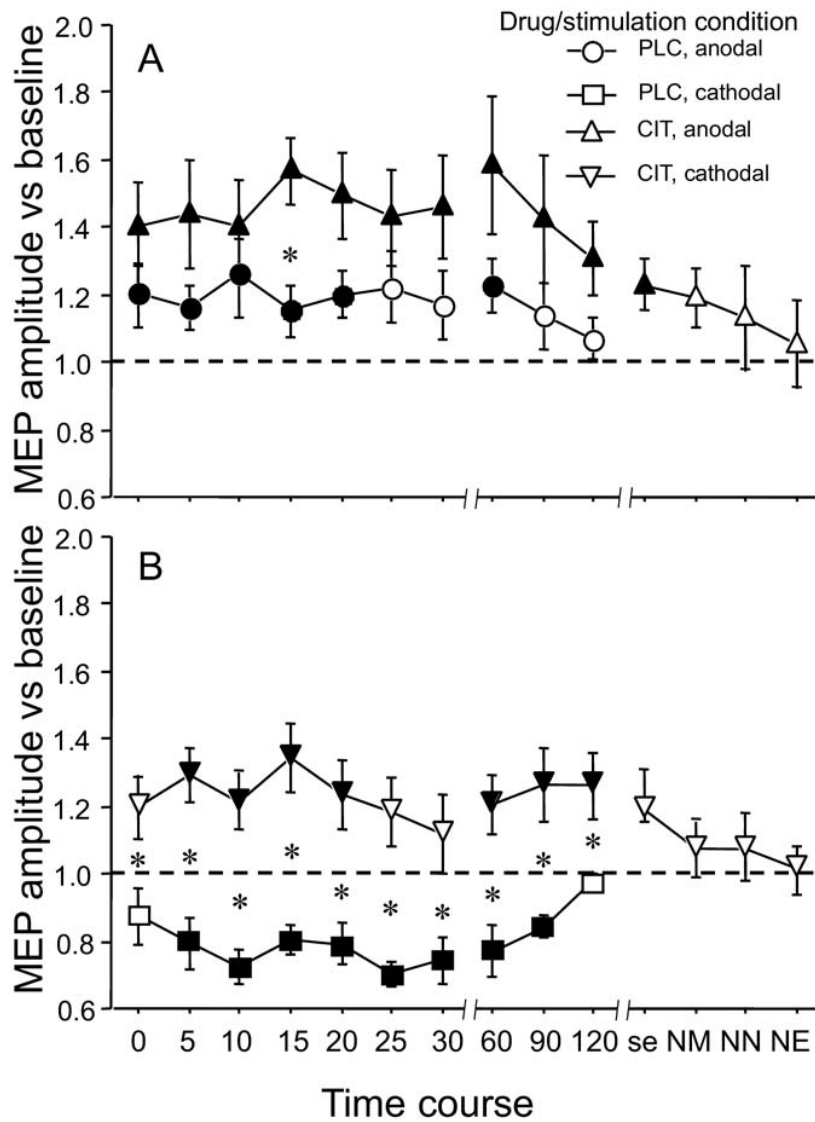


Figure 34 : Amplitude des potentiels moteurs évoqués (MEP), après stimulation dépolariante (A) et hyperpolarisante (B) (d'après Nitsche⁷³, 2009)

III.2. Les propriétés neuroprotectrices et neuroplastiques de la N-acétyl sérotonine

Comme nous le disions en introduction, la sérotonine elle-même n'est pas la seule à avoir les propriétés précédemment citées puisque son principal métabolite la N-acétyl sérotonine possède les mêmes aptitudes.

III.2.1. Les caractéristiques anti-oxydantes de la N-acétyl sérotonine

Tout comme la sérotonine, la N-acétyl sérotonine a le pouvoir de fixer les oxydants et de les rendre inoffensifs grâce à son groupement indolique. Ceci étant fait, la NAS inhibe alors le pourcentage de mort cellulaire normalement induit par ces phénomènes oxydatifs⁷⁹. Les expériences de cette présente étude ont été réalisées à partir d'un colorant fluorescent réagissant en présence d'oxydants. Ces derniers ont été placés au sein de plusieurs cultures cellulaires qui étaient soit neutres soit imbibées de NAS. La fluorescence est ensuite mesurée pour chaque culture et on note sur la figure 35 qu'en présence de NAS la fluorescence est quasi nulle indiquant une neutralisation des oxydants.

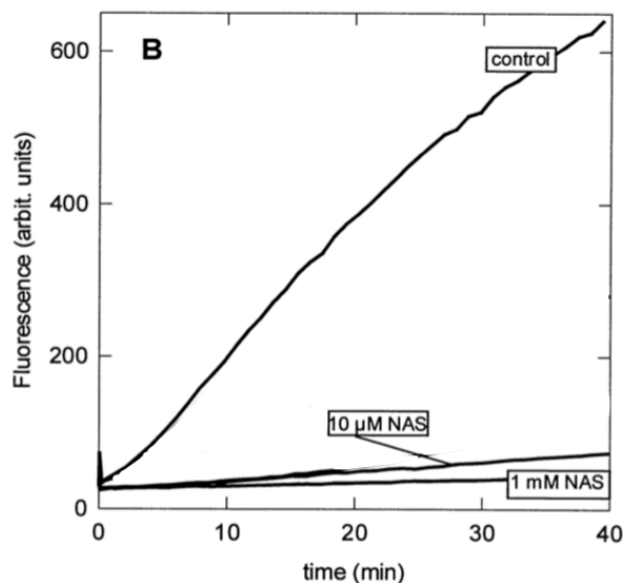


Figure 35 : Taux de fluorescence en fonction des concentrations de NAS dans le milieu de culture (d'après Wölfer⁷⁴, 1999)

Les résultats de cette expérience ont été complétés avec une étude comparative des pourcentages de survie cellulaire induits par la NAS en présence d'oxydants. La figure 36 permet de voir que la mélatonine (MEL) qui est le métabolite de la NAS, a été ajouté à l'expérience.

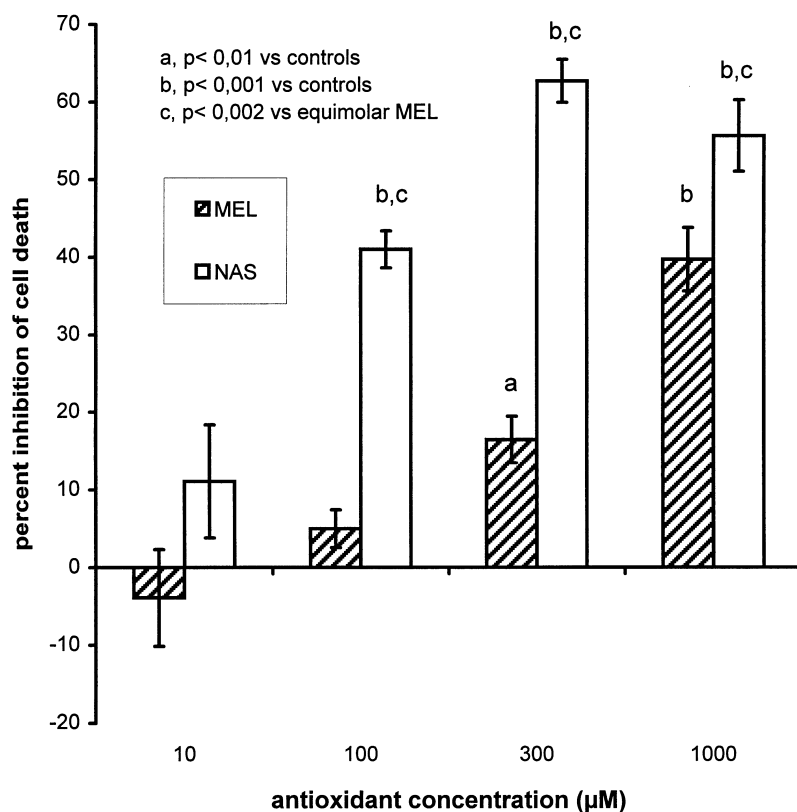


Figure 36 : Pourcentage de survie cellulaire en fonction des concentrations de N-acétyl sérotonine (NAS) et mélatonine (MEL)

Cette étude permet d'établir le fait que non seulement la sérotonine mais également ses métabolites permettent une protection cellulaire envers les agressions oxydatives et promeuvent une survie des cellules.

III.2.2. Les caractéristiques protectrices de la N-acétyl sérotonine face à l'excitotoxicité

Les causes à l'origine de la neurodégénérescence sont nombreuses et l'une que l'on retrouve fréquemment dans les principales maladies telles que Alzheimer ou Parkinson est l'excitotoxicité. En effet pour transmettre les potentiels d'actions les neurones doivent être excités et le principal neurotransmetteur exciteur qu'est le glutamate peut au cours de ces pathologies être sécrété en trop grandes concentrations, détériorant ainsi les neurones.

Cependant encore une fois la sérotonine via son métabolite N-acétyl sérotonine permet comme nous allons le voir dans le prochain article, de limiter cette excitotoxicité et de ce fait d'augmenter la survie cellulaire⁸⁰.

En 2017 donc, Jae-Myung Yoo et son équipe ont utilisé des cellules issues d'hippocampes de souris afin d'observer d'une part les effets du glutamate sur celles-ci, et d'autre part les effets de la NAS combinée au glutamate. Les résultats ont été exprimés sous forme de diagrammes en barres, mesurant le pourcentage total de cellules dans les cultures neutres, des cultures traitées uniquement par du glutamate puis par du glutamate et des concentrations croissantes de N-acétyl sérotonine. On peut donc voir sur le diagramme de la figure 37, que l'ajout de glutamate (glu) détruit plus de la moitié des cellules mais l'ajout croissant de NAS permet d'inverser cette tendance jusqu'à totalement annuler l'effet du glutamate. On note également que 0,5 M de NAS suffisent à totalement inhiber l'action de 5 M de glutamate, traduisant l'efficacité de celle-ci.

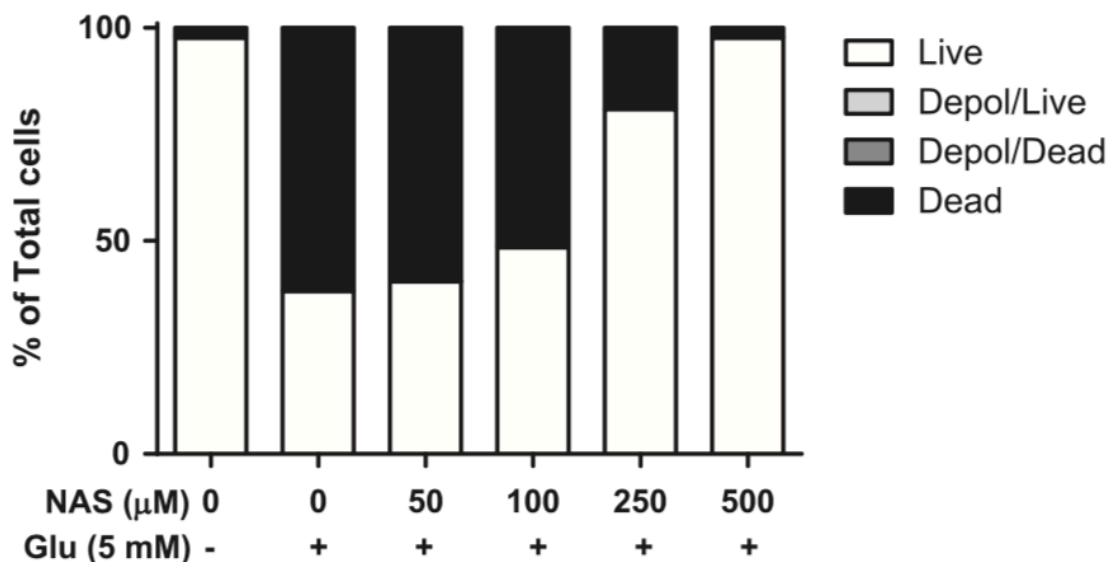


Figure 37 : Pourcentage de cellules vivantes ou mortes en fonction des quantités de N-acétyl sérotonine par rapport à une concentration fixe de glutamate (d'après Yoo⁷⁵, 2017)

Dans ce même article, J.M. Yoo a montré que cet effet de la NAS était dû à l'action stimulatrice de celle-ci sur la voie de signalisation TrkB/CREB/BDNF qui promeut la survie des neurones⁸⁰.

III.2.3. Les caractéristiques neuroplastiques de la N-acétyl sérotonine

A l'instar de son précurseur qui est la sérotonine, la N-acétyl sérotonine possède également des propriétés neuroplastiques permettant la naissance de nouveaux neurones et la croissance de leur réseau dendritique et axonal.

C'est ce qu'a mis en évidence Dae Young Yoo dans un article datant de 2011⁸¹. Dans cette étude, deux groupes de souris ont été établis, un s'hydratant avec de l'eau, le deuxième avec une solution contenant de la NAS. Au bout de vingt et un jours, les souris sont sacrifiées puis des coupes sont faites au niveau de leur hippocampe et traitées avec des colorants immunohistochimiques spécifiques des structures neuronales en développement. Ces coupes sont visibles sur la figure 38 où l'on peut voir que lorsque les souris ont été traitées par la NAS (coupe C) il y a une multitude de neurones en cours de développement (ronds grisâtres identifiés par des flèches) avec une intense arborisation dendritique. On note également la présence de neurones dont l'arborisation n'a pas encore débutée (identifiés par les têtes de flèches). En comparaison, la coupe représentant l'hippocampe de souris non traité par NAS, les neurones ainsi que les arborisations sont bien moins nombreux.

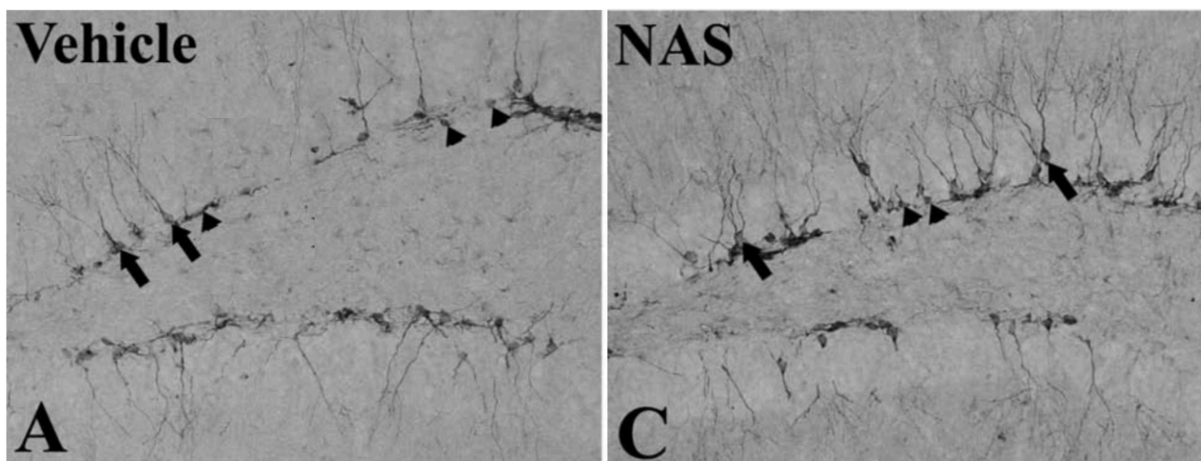


Figure 38 : Coupes immunohistochimiques d'hippocampes de souris traitées par de l'eau (vehicle) ou de la N-acétyl sérotonine (NAS) (d'après Yoo⁷⁶, 2011)

La conclusion en est que la NAS permet d'induire une neurogénèse et une neurodifférenciation importantes. Là aussi ce phénomène s'explique par la capacité de NAS à stimuler la sécrétion de BDNF qui exerce par la suite son effet neurotrophique⁸¹ mais aussi à stimuler le récepteur du BDNF et induire les cascades de signalisation cellulaires neuroprotectrices^{80 82 83}.

III.3. Les propriétés neuroprotectrices et neuroplastiques de BDNF

Comme nous l'avons mentionné à plusieurs reprises précédemment, les facultés neuroplastiques de la sérotonine et de la N-acétyl sérotonine proviennent en partie de leur aptitude à stimuler la sécrétion de BDNF qui va agir sur la plasticité.

Le BDNF ou Brain-Derived Neurotrophic Factor, est un facteur neurotrophique. Les facteurs neurotrophiques sont de grands polypeptides d'environ 200 acides aminés⁸⁴ qui ont la particularité d'influencer positivement la croissance, la différenciation, la synaptogénèse et la survie des neurones. On compte de nombreuses familles parmi ces facteurs, dont la famille des neurotrophines à laquelle appartient le BDNF. Il existe de nombreuses études s'intéressant à celui-ci car il possède une activité hautement plus efficace que les autres facteurs neurotrophiques⁸⁴ mais il est surtout intimement lié au système sérotoninergique⁸⁴.

III.3.1. La relation entre BDNF et le système sérotoninergique

La sérotonine et le BDNF ont indépendamment l'un de l'autre une multitude de propriétés neuroprotectrices et neuroplastiques. Mais il est un fait très important et très intéressant qui réside dans le lien qui existe entre ces deux molécules.

De récents articles^{84 85} ont fait la revue des études ayant exploré ce sujet au cours des dernières années, dont celle très complète de N. Popova en 2017⁸⁴ d'où est extraite la figure 39.

Il en ressort que :

- La 5-HT permet une augmentation de l'expression génique du BDNF et donc une augmentation de ses concentrations.
- Cette expression génique est plus particulièrement modulée par l'activation des récepteurs 5-HT₂.
- Le transporteur SERT joue également un rôle important dans la régulation de l'activité du BDNF.
- Lorsque les concentrations de 5-HT diminuent ou que les récepteurs sont lésés, une autorégulation réactionnelle de BDNF a lieu afin de compenser ces variations.

Mais également que :

- Le BDNF entraîne l'augmentation des ARNm du tryptophane, de SERT et des récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂.
- Le BDNF est à l'origine d'une augmentation des concentrations de 5-HT et de ses métabolites.
- La sécrétion de BDNF aboutit à la croissance des neurones sérotoninergiques et de leurs axones.

- Un déficit de BDNF provoque une atteinte du système sérotoninergique.

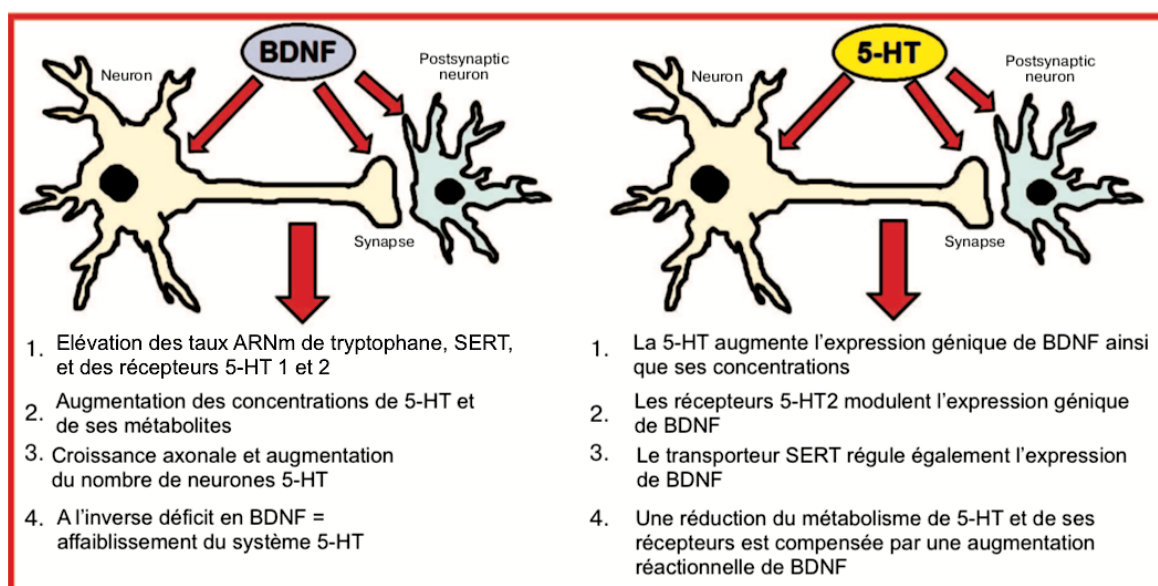


Figure 39 : Schéma récapitulatif du rapport entre le BDNF et la sérotonine (adaptée de Popova⁷⁹, 2017)

Cette revue permet de bien encrer cette notion de relation entre la sérotonine et le brain-derived neurotrophic factor, l'un ne fonctionnant pas sans l'autre, et la synergie des deux étant à l'origine des processus neuroprotecteurs et neuroplastiques.

III.3.2. Les caractéristiques anti-amyloïdiennes du BDNF

Comme nous l'avons déjà évoqué plus tôt, l'une des causes majeures à l'origine de la neurodégénérescence toutes pathologies confondues est l'accumulation de fibres amyloïdes. Cette accumulation est due en amont à un clivage anormal de protéines physiologiques par une classe d'enzyme appelée asapragyl endopeptidase (AEP). Au cours des maladies neurodégénératives les taux de BDNF sont plus bas et celui-ci ne peut alors plus activer la protéine Akt. C'est cette dernière qui assure normalement la phosphorylation des AEP, empêchant ainsi le clivage anormal⁸⁶.

C'est ce processus qu'a mis en avant Zhi-Hao Wang dans un très récent article paru fin 2018⁸⁶. Au sein de cet article, il a dans un premier temps été comparé les rapports Akt/AEP dans les tissus neuronaux post-mortem de sujets contrôles puis de patients décédés des suites des maladies de Parkinson (PD) et Alzheimer (AD). Ces tissus visibles à la figure 40, ont été marqués à l'aide de techniques d'immunofluorescence.

Sur les parties B et D on remarque que le marquage des AEP est bien plus intense chez les patients Alzheimer et Parkinson que chez les contrôles et à l'inverse le marquage Akt est plus faible chez les patients. Ceci a été confirmé par les calculs de ratios en F et H.

Ces résultats appuient donc la théorie avancée précédemment.

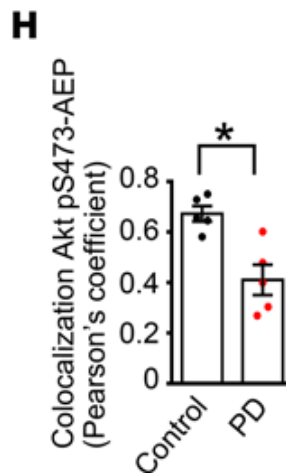
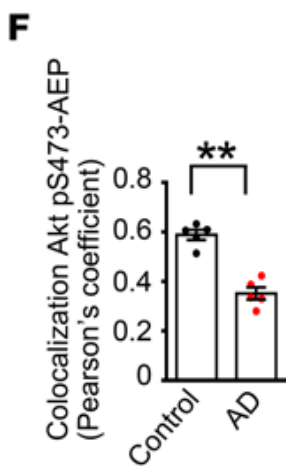
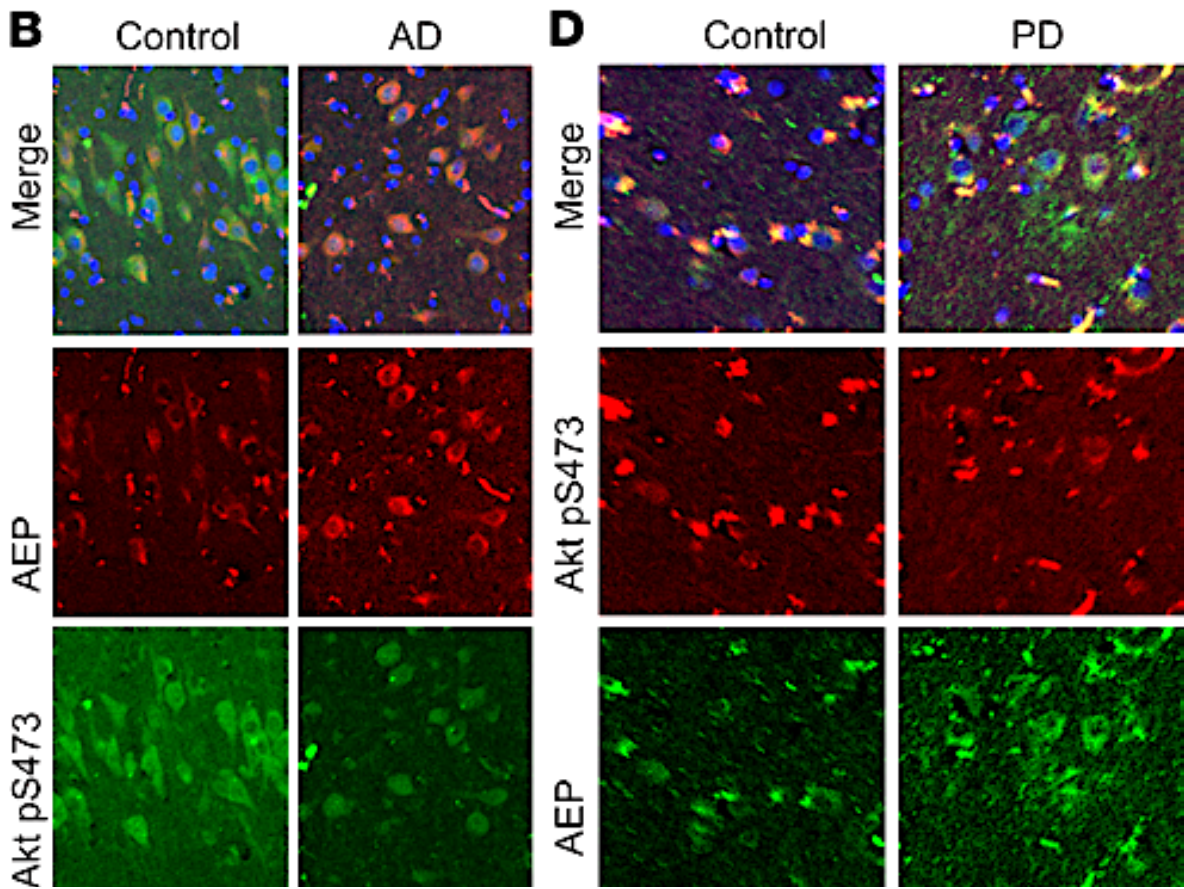


Figure 40 : Coupes immunofluorescentes montrant les ratio Akt/AEP dans l'hippocampe d'un sujet contrôle et un patient Alzheimer (B), et dans la substance noire d'un sujet contrôle et d'un patient Parkinson (D).

(F) et (H) sont les représentations graphiques de ces mêmes ratios sous forme de diagramme en barre (adaptée de Wang⁸¹, 2018)

Le fait que les ratios Akt/AEP soient modifiés lors des MND étant établi, la suite de l'étude s'intéresse donc aux effets du BDNF sur ces dits ratios. Pour ce faire ce sont cette fois-ci des cellules neuronales de rats qui ont été utilisées. Les techniques de mise en évidence sont les mêmes que pour l'expérience rapportée ci-dessus. La figure 41 permet alors de voir que lorsque les cellules sont exposées au BDNF, l'expression des AEP est diminuée et celle de Akt prend le dessus.

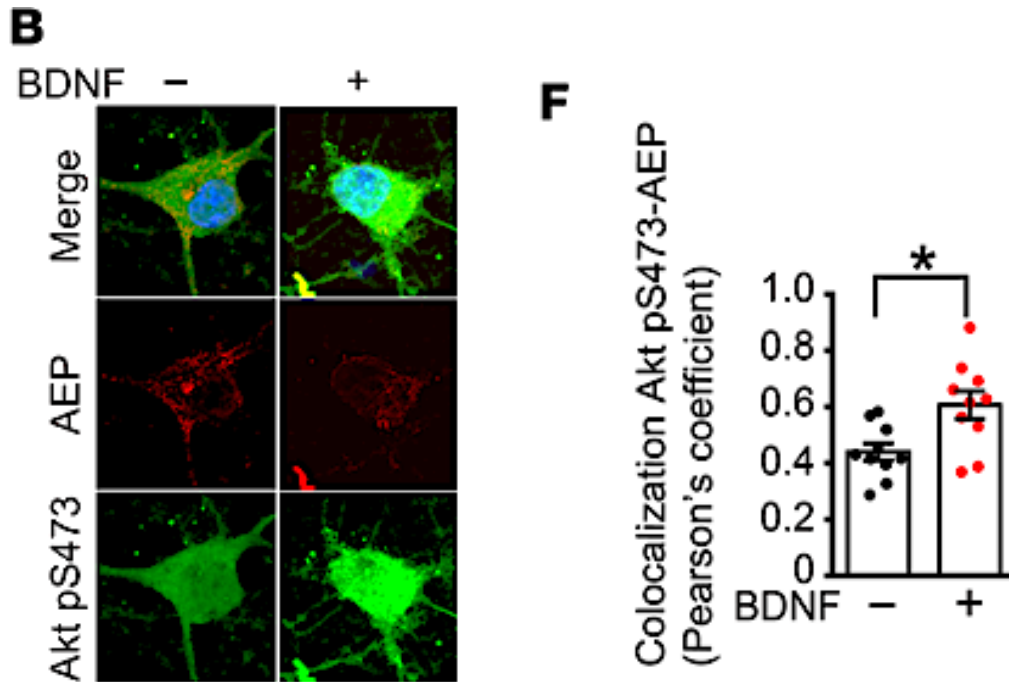


Figure 41 : Observation immunofluorescente de neurones corticaux de rats (B) et de leurs ratios en Akt/AEP en fonction de la présence ou non de BDNF. (F) est la représentation graphique de ces ratios (adaptée de Wang⁸¹, 2018)

Ces résultats sont donc la preuve que le BDNF est à l'origine d'une inhibition de l'activité des AEP via Akt et donc d'une inhibition de la formation de ces fibres amyloïdes neurotoxiques et caractéristiques des maladies neurodégénératives.

III.3.3. Les propriétés neuroplastiques réparatrices du BDNF

Le BDNF possède un panel très important de propriétés neuroprotectrices et neuroplastiques mais il y en a une qui nous intéresse concernant les MND. En effet, le BDNF n'a pas seulement la capacité de protéger les structures neuronales des agressions en tout genre, il a également la faculté de pouvoir réparer les structures déjà endommagées. Cette propriété est d'une grande importance dans le sens où lorsque les pathologies neurodégénératives sont diagnostiquées, les dégâts sont déjà bien installés et il est alors impossible, ni de les inverser, ni même de les stopper avec les thérapies actuellement sur le marché.

En 2009, Alan Nagahara⁸⁷ a mis en place une étude ayant pour but de prouver ces propriétés. Les expériences composant cette étude s'appuient sur l'utilisation de singes et de rats chez lesquels des lésions structurales ont été induites par différentes méthodes : sondes radio-ioniques, stress oxydatif, accumulation de peptide A β . Une fois ces lésions en place, les animaux se voyaient injecter soit une solution contrôle de Green Fluorescent Protein (GFP) soit une solution de BDNF. Après quoi les animaux étaient sacrifiés dans un intervalle de 2 à 4 semaines afin de réaliser des coupes de tissus nerveux alors marqués par immunofluorescence ou coloration de Nissl.

La figure 42 rassemble ces résultats :

- L'image A représente le marquage de la synaptophysine, une glycoprotéine présente spécifiquement au niveau des synapses. Ainsi son marquage permet de révéler la densité de synapses sur les coupes. Les coupes de l'image A proviennent de l'hippocampe de rats dont les tissus présentent des lésions amyloïdiennes avant d'être traités par GFP ou BDNF. Il est alors facile de voir un nombre bien plus élevé de synapses sur la coupe BDNF, ce dernier ayant permis une réparation des synapses endommagées, là où la GFP n'a eu aucun effet sur les lésions.
- L'image B quant à elle compare le réseau axonal hippocampique de rats appartenant aux deux groupes distincts BDNF/GFP. Là encore le marquage est bien plus intense chez les rats traités par BDNF qui ont vu sous l'action de ce dernier, leurs axones être réparés après les lésions.
- En C nous pouvons voir des cultures de neurones hippocampiques provenant de rats. La culture contrôle a évolué dans un milieu neutre, la A β dans un milieu enrichi de ce même peptide, et la dernière dans un milieu contenant le peptide A β et BDNF. On constate alors que le BDNF permet une protection des neurones ainsi que de leur axones et dendrites face à l'agression amyloïdienne.
- Pour finir l'image D correspond à la même expérience qu'en A mais cette fois-ci ce sont les neurones et non les synapses qui sont marqués. Les résultats demeurent cependant identiques, le BDNF ayant permis une réparation des neurones endommagés, évitant ainsi leur mort.

Afin de donner plus de profondeur à son étude, Nagahara a réalisé les mêmes expériences sur des singes. Celles-ci ont permis d'aboutir aux mêmes conclusions⁸⁷.

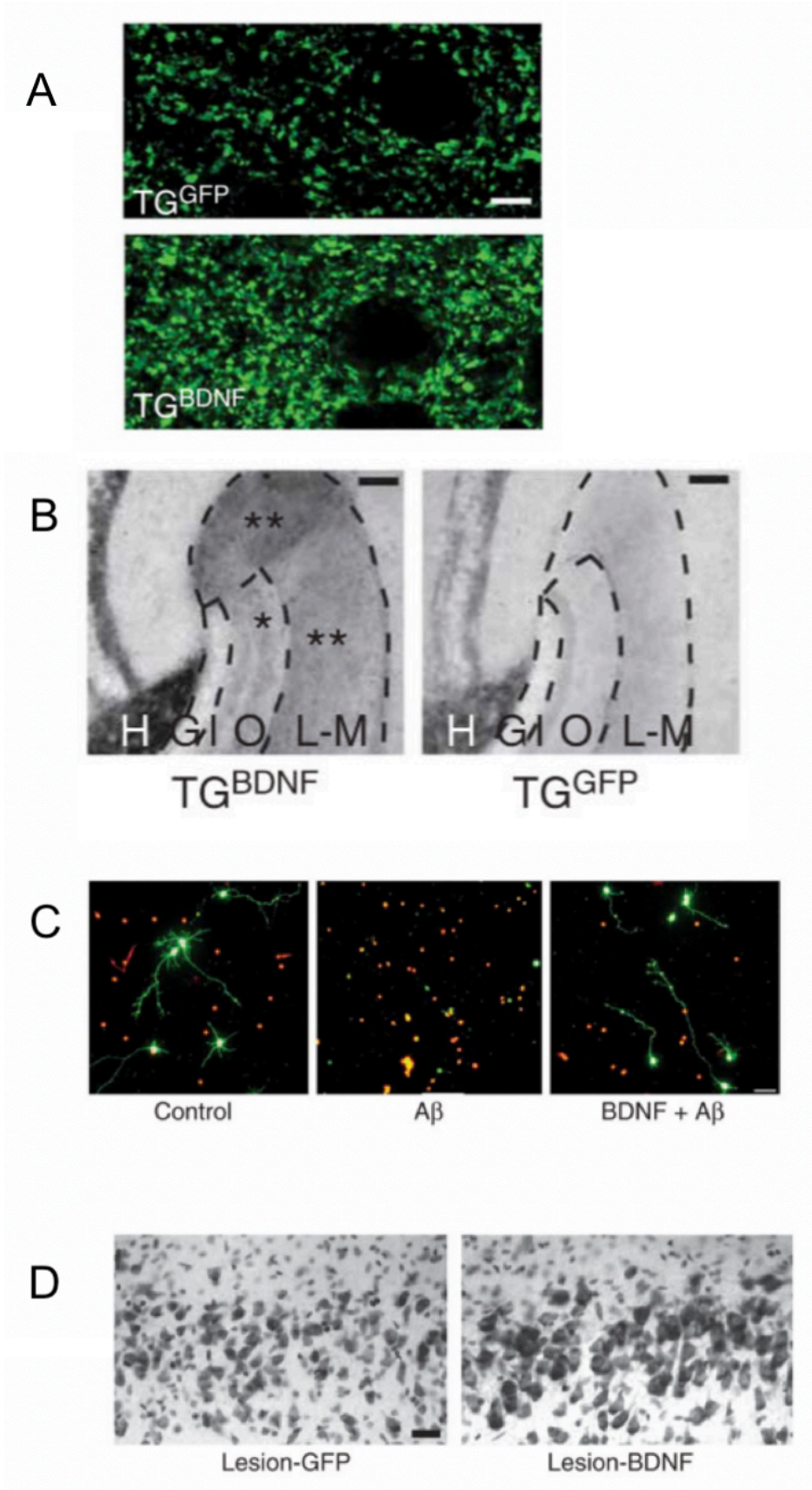


Figure 42 : Coupes représentant les réseaux synaptiques (A) axonaux (B) et neuronaux (D) dans l'hippocampe de rats après lésions et traitement par GFP ou BDNF. (C) Cultures

cellulaires de neurones hippocampiques exposées au peptide A β et BDNF (d'après Nagahara⁸², 2009)

Le BDNF est un facteur très importante au niveau du système nerveux central du fait de sa capacité à non seulement protéger les structures nerveuses des diverses agressions caractéristiques des MND mais aussi à rétablir l'intégrité de ces structures après que celles-ci aient subi des lésions. Il a également été prouvé à de nombreuses reprises que les patients atteints de MND présentaient des taux de BDNF bien inférieurs à la normale⁸⁸.

Le BDNF lorsqu'il est sécrété, peut agir de deux façons : soit directement en activant les cascades de signalisation en amont de ces phénomènes neuroplastiques et neuroprotecteurs soit indirectement en stimulant la sécrétion de 5-HT et de ses métabolites qui eux-mêmes accentueront ces processus et augmenteront les concentrations de BDNF.

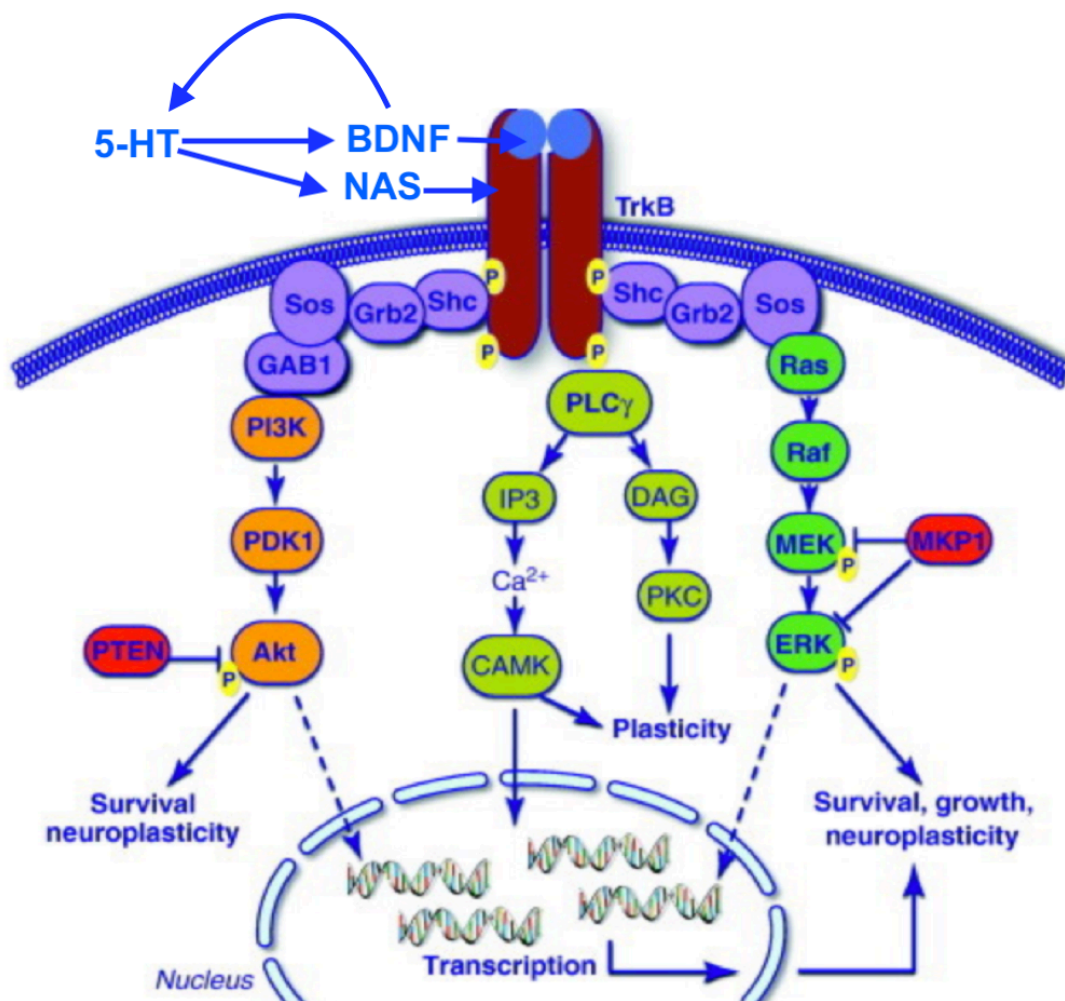


Figure 43 : Schéma général du mécanisme d'action à l'origine de l'activation des phénomènes de neuroprotection et neuroplasticité par la 5-HT, la NAS et le BDNF (adaptée de Duman⁸³, 2012)

Ce chapitre III, bien que ne regroupant qu'une partie des études existantes à l'heure actuelle, permet d'avoir une vue d'ensemble des grandes capacités que possède la sphère sérotoninergique. En effet comme nous l'avons vu, la sérotonine, la N-acétyl sérotonine ou encore le BDNF permettent de protéger le système nerveux ainsi que de le réparer. Qui plus est, même s'ils n'ont pas été abordés au cours de ce chapitre du fait de leur efficacité moindre, d'autres métabolites de la sérotonine tels que la mélatonine ou encore l'acide 5-hydroxyindolacétique, possèdent les mêmes aptitudes, renforçant un peu plus l'action et l'importance de ce neurotransmetteur qu'est la sérotonine.

La figure 43 nous montre de façon générale les différentes voies de signalisation activées directement ou indirectement par la sérotonine, la N-acétyl sérotonine et le BDNF. Ces différentes voies menant à l'augmentation de la survie cellulaire des neurones, la croissance de leurs corps cellulaires et prolongements ou encore à la neuroplasticité, permettant de protéger le cerveau face aux diverses agressions.

Comme nous l'avons vu, lors de des pathologies neurodégénératives, les systèmes lésés directement liés aux symptômes (cholinergique, dopaminergique), ne sont pas les seuls à être atteints puisque le métabolisme général de la sérotonine ainsi que du BDNF va être amoindri, aboutissant à un cercle vicieux. En effet, face à la baisse de 5-HT et du BDNF, le cerveau ne pourra plus se protéger aussi efficacement des lésions ici induites par les MND, qui se répandront alors un peu plus, réduisant encore la portée du système sérotoninergique et ce sans fin. C'est ce qui explique le caractère progressif et évolutif de ces pathologies, l'apparition tardive des symptômes MND et la progression de celles-ci.

De ce fait, cibler la sphère sérotoninergique lors de ces pathologies pourrait permettre d'entraver la progression de celles-ci et de les faire régresser jusqu'à leur disparition et au rétablissement des patients.

IV. Discussion-Conclusion

IV.1. Discussion

Lors de ces dernières années de nombreuses études s'intéressant au traitement des MND ont vu le jour, mettant alors en avant les divers éléments entrant en jeu dans la pathogénèse et la physiopathologie de celles-ci. A la suite de ces études sont nés des essais cliniques ayant pour but de tester de nouvelles thérapies ciblant les différentes phases des MND.

Les figures 44 et 45 regroupent les trois grands groupes de thérapies à ce jour testées en essais cliniques⁸⁹ :

- Certaines recherches continuent de se concentrer sur les symptômes afin de soulager les patients au quotidien mais n'empêchent cependant en rien la maladie de continuer sa progression qui finit par diminuer l'efficacité de ces traitements.
- D'autres molécules en cours d'essai ont pour cibles les facteurs pathogéniques des MND. Cette stratégie préventive pourrait être intéressante mais la majorité de ces molécules ne ciblent qu'un seul type de facteur comme la formation de fibres amyloïdes, le stress oxydatif, ou encore les phénomènes inflammatoires. Cependant lors des MND plusieurs facteurs sont exprimés en même temps. Qui plus est, pour que cette stratégie soit efficace elle doit être mise en place relativement tôt dans l'évolution de la maladie afin d'empêcher l'apparition des lésions. Le problème étant que bien souvent ces pathologies sont diagnostiquées tardivement rendant alors ces thérapies moins efficaces.
- La dernière catégorie étudiée concerne donc les thérapies neuroprotectrices et réparatrices dont fait partie la sphère sérotoninergique. En effet ici les lésions synaptiques et neuronales seront réparées et ces structures protégées des phénomènes pathogéniques, stoppant alors la progression des MND et permettant un rétablissement des fonctions endommagées.

De ce fait le ciblage du système sérotoninergique représente actuellement la solution la plus complète et efficace parmi les diverses catégories de thérapies en cours d'essai.

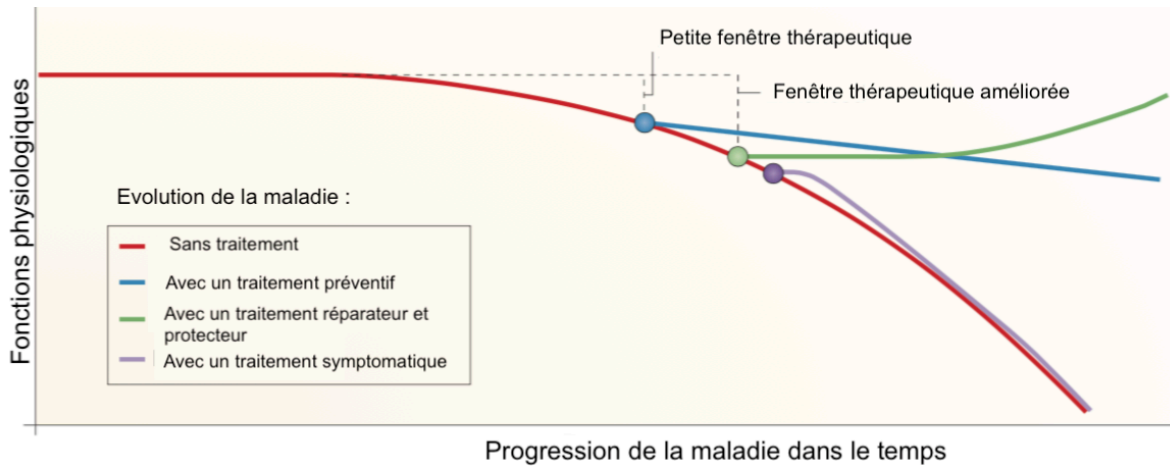


Figure 44 : Courbe d'évolution des maladies neurodégénératives et effet des différents types de traitements sur cette évolution (adaptée de Lu⁸⁴, 2013).

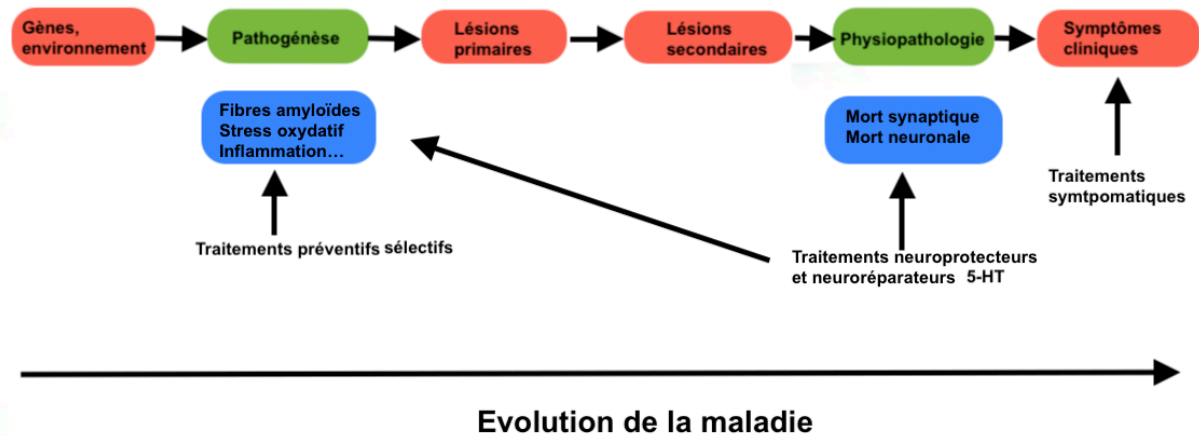


Figure 45 : Schéma représentant le mécanisme d'évolution des MND et les stades d'intervention des principaux traitements en cours d'essai (adaptée de Lu⁸⁴, 2013).

Bien que représentant une thérapie prometteuse, comme toute sollicitation exogène d'un système, la stimulation du système sérotoninergique comporte également certaines possibilités d'effets indésirables. Les deux plus probables et plus importants avec un traitement à long terme sont l'apparition d'un syndrome sérotoninergique et de troubles cardiovasculaires.

Le syndrome sérotoninergique fait suite à une stimulation excessive de ce système et une libération trop importante de 5-HT. Cet excès peut être dû à des trop grandes consommation d'une même molécule sérotoninergique ou dans la plupart des cas à l'interaction de deux molécules différentes qui vont décupler la stimulation de ce système. Il en résulte une triade de symptômes très souvent bénins, rarement létaux, et régressifs à l'arrêt du traitement responsable⁹⁰. Ces derniers sont :

- Une hyperactivité neuromusculaire se traduisant par des tremblements, des clonies et une hyper-réflexie
- Une hyperactivité du système nerveux autonome reconnaissable par ses fièvres, sueurs, diarrhées, tachypnée et tachycardie
- Le dernier symptôme est la dégradation de l'état mental avec agitation, excitation et confusion

La prise en charge de ce syndrome repose sur l'identification et l'arrêt du ou des traitements concernés, et dans les cas les plus graves une hospitalisation avec traitement des symptômes⁹⁰.

Quant aux troubles cardiovasculaires ils peuvent eux concerner la vascularisation périphérique ou directement le myocarde⁹¹. Rappelons que la sérotonine circulante se situe à 90% dans le système nerveux périphérique, où ses neurones innervent de nombreuses composantes vasculaires.

- En effet on retrouve de nombreux récepteurs sérotoninergiques dans les muscles lisses vasculaires et une stimulation excessive de ces derniers peut entraîner des variations importantes de la tension artérielle qu'elles soient hypo ou hypertensives⁹¹.
- De la même façon une stimulation excessive de ce système peut aboutir à des coronaropathies, les artères coronaires pouvant alors alterner épisodes d'ischémie et de revascularisation⁹¹.
- Le système sérotoninergique est également présent au niveau de la vascularisation de l'encéphale, où il peut être à l'origine de phénomènes migraineux.
- Au niveau des poumons, une dérégulation du métabolisme de la 5-HT peut induire des hypertensions pulmonaires, là encore dues à la vasoconstriction provoquée par la 5-HT⁹¹.
- Dernièrement pour ce qui est du cœur en lui-même, plusieurs études montrent que la 5-HT est impliquée dans des phénomènes d'hypertrophie, de fibrillation, ou encore de remodelage valvulaire⁹¹.

IV.2. Conclusion

Face à l'augmentation constante des maladies neurodégénératives et l'obsolescence de leurs traitements actuels, la prise en charge de ces pathologies est devenue un enjeu majeur. Cependant au cours des dernières années aucun nouveau traitement permettant de traiter ces maladies n'a vu le jour. La majeure partie des études et essais cliniques contemporains s'intéressent à prévenir l'évolution de ces pathologies en ciblant un facteur d'une pathologie précise délaissant alors les autres maladies neurodégénératives. Qui plus est la plupart de ces traitements ne peuvent être réellement efficaces que pendant une courte fenêtre thérapeutique.

A côté de ces études, commencent à émerger celles s'intéressant à la sphère sérotoninergique qui comme nous l'avons vu, pourrait permettre de prendre en charge ces maladies neurodégénératives quelles qu'elles soient en stimulant les processus physiologiques à l'origine de la survie neuronales, de la neurogénèse, de la croissance des prolongements axonaux et dendritiques et de la synapsogénèse. Ces phénomènes permettant alors de réparer les structures déjà endommagées par la pathologie mais également de les protéger. Nous avons également mis en avant que la sérotonine et ses métabolites pouvaient également protéger les cellules neuronales indépendamment des processus cités précédemment en interagissant directement avec les molécules induisant ces pathologies comme les fibres amyloïdes ou encore les oxydants.

La sérotonine et ses ligands ont l'atout d'être des molécules exprimées physiologiquement chez l'Homme, limitant donc la toxicité et ont donc des propriétés neuroprotectrices et neuro réparatrices qui peuvent s'appliquer de la même façon pour toutes les maladies neurodégénératives. Ces caractéristiques confèrent à la sérotonine un potentiel thérapeutique qu'on ne retrouve pour l'instant chez aucune autre thérapie en cours d'étude. Bien que les essais soient compliqués à mettre en place et les résultats difficiles à obtenir, la sphère sérotoninergique représente un espoir majeur dans la lutte aux maladies neurodégénératives et pourrait à l'avenir être le traitement phare de celles-ci.

Références bibliographiques

1. Lang PO, Dramé M. Le vieillissement démographique : comment mesurer la qualité de notre avenir ? *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2013;13(77):256-266. doi:10.1016/j.npg.2013.02.003
2. Ministère de la Santé. L'état de santé de la population en France en 2017. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/recueils-annuels/l-etat-de-sante-de-la-population/article/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>. Accessed March 29, 2019.
3. Hussain R, Zubair H, Pursell S, Shahab M. Neurodegenerative Diseases: Regenerative Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Brain Sciences*. 2018; 8(9) : 177. doi:10.3390/brainsci8090177
4. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer - Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. <http://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>. Accessed September 20, 2018.
5. Parkinson (maladie de) | Inserm. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie>. Accessed September 20, 2018.
6. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):24-34. doi:10.1111/ene.13413
7. Salameh J, Brown R, Berry J. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Review. *Semin Neurol*. 2015;35(04):469-476. doi:10.1055/s-0035-1558984
8. Pratuangdejkul, B.Schneider. Computational Approaches for the Study of Serotonin and Its Membrane Transporter SERT: Implications for Drug Design in Neurological Sciences | BenthamScience. <http://www.eurekaselect.com/68199/article>. Published 2008. Accessed September 27, 2018.
9. PubChem. Serotonin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5202>. Accessed September 23, 2019.
10. Buckpitt AR, Maickel RP, Bosin TR. Pulmonary disposition of serotonin in the intact animal. *Biochemical Pharmacology*. 1978;27(4):569-574. doi:10.1016/0006-2952(78)90396-9
11. Zhang, Beaulieu JM. Tryptophan Hydroxylase-2 Controls Brain Serotonin Synthesis | Science. <http://science.sciencemag.org/content/305/5681/217.long>. Published 2004. Accessed September 27, 2018.
12. Spreux-Varoquaux O. *Sérotonine, Aspects Biologiques et Cliniques*. Lavoisier, Paris 2012.
13. Costa JL, Murphy DL, Kafka MS. Demonstration and evaluation of apparent cytoplasmic and vesicular serotonin compartments in human platelets. *Biochemical Pharmacology*. 1977 ; 26(6) : 517-521. doi:10.1016/0006-2952(77)90327-6
14. Duhr F. Voies de signalisation associées au récepteur 5-HT6 et développement neuronal. June 2015. <http://www.theses.fr/2015MONTT042>. Accessed September 23, 2019.
15. Vitalis T, Ansorge M. Serotonin homeostasis and serotonin receptors as actors of cortical construction: special attention to the 5-HT3A and 5-HT6 receptor subtypes. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686152/>. Published 2013. Accessed October 11, 2018.
16. Dahlström A, Fuxe K. Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia*. 1964;20(7):398-399. doi:10.1007/BF02147990
17. Pedigo NW, Yamamura HI, Nelson DL. Discrimination of multiple [3H]5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiperone in rat brain. *J Neurochem*. 1981 ; 36(1) : 220-226.

18. Del Tredici AL, Schieffer H. Pharmacology of polymorphic variants of the human 5-HT1A receptor. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037200>. Published 2004. Accessed October 17, 2018.
19. Heisler. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT1A receptor mutant mice. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9844013>. Published 1998. Accessed October 17, 2018.
20. Filip M, Bader M. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. *Pharmacological Reports*. 2009;61(5):761-777. doi:10.1016/S1734-1140(09)70132-X
21. Price GW, Burton MJ, Collin LJ, et al. SB-216641 and BRL-15572-compounds to pharmacologically discriminate h5-HT1B and h5-HT1D receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1997;356(3):312-320.
22. Lucaites VL, Joseph M [3H]LY334370, a novel radioligand for the 5-HT1F receptor, autoradiographic localization in rat, guinea pig, monkey and human brain. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00210-005-1036-8>. Published 2005. Accessed November 23, 2018.
23. Johnson KW, Schauss JM. 5-HT1F receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9243618>. Published 1997. Accessed November 23, 2018.
24. Fiorica-Howells E, Rene H. 5-HT2A receptors: location and functional analysis in intestines of wild-type and 5-HT2A knockout mice | American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00435.2001?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed. Published 2002. Accessed November 23, 2018.
25. Nebigil CG, Choi DS . Serotonin 2B receptor is required for heart development. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944220>. Published 2000. Accessed November 23, 2018.
26. Nebigil CG, Choi DS . Overexpression of the serotonin 5-HT2B receptor in heart leads to abnormal mitochondrial function and cardiac hypertrophy. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810613>. Published 2003. Accessed November 23, 2018.
27. Fone et al.,. Effect of chronic m-CPP on locomotion, hypophagia, plasma corticosterone and 5-HT2C receptor levels in the rat. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605579>. Published 1998. Accessed November 23, 2018.
28. Chou-Green et al. Repeated stress in young and old 5-HT(2C) receptor knockout mice. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12834793>. Published 2003. Accessed November 23, 2018.
29. Chou-Green et al.,. Compulsive behavior in the 5-HT2C receptor knockout mouse. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12782219>. Published 2003. Accessed November 23, 2018.
30. Theriot J, Ashurst JV. *Antiemetic, Serotonin-5-HT3 Receptor Blockers*. StatPearls Publishing; 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513318/>. Accessed November 23, 2018.
31. Morales M. and Bäckman. Coexistence of serotonin 3 (5-HT3) and CB1 cannabinoid receptors in interneurons of hippocampus and dentate gyrus. - PubMed - NCBI.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542227>. Published 2002. Accessed November 23, 2018.
32. Puig MV. In vivo excitation of GABA interneurons in the medial prefrontal cortex through 5-HT₃ receptors. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166106>. Published 2004. Accessed November 23, 2018.
 33. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999;38(8):1083-1152. doi:10.1016/S0028-3908(99)00010-6
 34. Meneses A. Do serotonin₁₋₇ receptors modulate short and long-term memory? *Neurobiology of Learning and Memory*. 2007;87(4):561-572. doi:10.1016/j.nlm.2006.12.005
 35. Bender. E et al. Structure of the human serotonin 5-HT₄ receptor gene and cloning of a novel 5-HT₄ splice variant. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10646498>. Published 2000. Accessed December 1, 2018.
 36. Grailhe R, Waeber C, Dulawa SC, et al. Increased Exploratory Activity and Altered Response to LSD in Mice Lacking the 5-HT_{5A} Receptor. *Neuron*. 1999;22(3):581-591. doi:10.1016/S0896-6273(00)80712-6
 37. Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(9):543-554. doi:10.1016/j.tins.2013.06.003
 38. Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiologica*. 2015;213(3):561-574. doi:10.1111/apha.12430
 39. Cloëz-Tayarani et al. Serotonin as a Modulator of Immune Function: An Overview. ResearchGate. doi:http://dx.doi.org/10.2174/157339506775471893
 40. Maia S. Imagerie moléculaire de la neuroinflammation dans la maladie de Parkinson : étude préclinique dans un modèle animal de rat. November 2012. <http://www.theses.fr/2012TOUR3302>. Accessed September 23, 2019.
 41. Greenamyre JT, MacKenzie G, Peng TI, Stephans SE. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Symp*. 1999;66:85-97.
 42. Chai M, Kohyama J. Non-Cell-Autonomous Neurotoxicity in Parkinson's Disease Mediated by Astroglial α -Synuclein. *Stem Cell Reports*. 2019;12(2):183-185. doi:10.1016/j.stemcr.2019.01.011
 43. Medeiros MS, Schumacher-Schuh A, Cardoso AM, et al. Iron and Oxidative Stress in Parkinson's Disease: An Observational Study of Injury Biomarkers. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146129. doi:10.1371/journal.pone.0146129
 44. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WST. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *J Neuroinflammation*. 2004;1(1):14. doi:10.1186/1742-2094-1-14
 45. Noyce AJ, Lees AJ, Schrag A-E. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):871-878. doi:10.1136/jnnp-2015-311890
 46. Bordet R. Maladie d Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique - Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiques. 2003;17:9.
 47. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Differential impairment of semantic and episodic memory in Alzheimer's and Huntington's diseases: a controlled prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(12):1089-1095.
 48. Barkat-Defradas M, Sophie M, Rico Duarte L, Brouillet D. Les troubles du langage dans la maladie d'Alzheimer. In: 27^e Journée d'études Sur La Parole. Avignon, France; 2008:actes électroniques non numérotés. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00321233>. Accessed March 30, 2019.

49. Lesourd M, Le Gall D, Baumard J, Croisile B, Jarry C, Osiurak F. Apraxia and Alzheimer's Disease: Review and Perspectives. *Neuropsychol Rev.* 2013;23(3):234-256. doi:10.1007/s11065-013-9235-4
50. Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology.* 2003;60(5):802-808. doi:10.1212/01.wnl.0000049471.76799.de
51. Patterson PM and B. Assessment of behavioral symptoms in Alzheimer disease. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7999344>. Published 1994. Accessed August 7, 2019.
52. Perry RJ. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain.* 1999;122(3):383-404. doi:10.1093/brain/122.3.383
53. Lundbeck Institute. Brain imaging for psychiatrists, Part 2: Structural. <https://institute.progress.im/en/content/brain-imaging-psychiatrists-part-2-structural-static-measures>. Published 2017. Accessed August 8, 2019.
54. Cardenas-Aguayo. Physiological Role of Amyloid Beta in Neural Cells: The Cellular Trophic Activity | IntechOpen. <https://www.intechopen.com/books/neurochemistry/physiological-role-of-amyloid-beta-in-neural-cells-the-cellular-trophic-activity>. Published 2014. Accessed August 9, 2019.
55. Braak H, Braak E. Demonstration of Amyloid Deposits and Neurofibrillary Changes in Whole Brain Sections. *Brain Pathology.* 1991;1(3):213-216. doi:10.1111/j.1750-3639.1991.tb00661.x
56. Buée L, Delacourte A. [Tauopathy and Alzheimer disease: a full degenerating process]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2006;4(4):261-273.
57. Tohgi H, Abe T, Hashiguchi K, Saheki M, Takahashi S. Remarkable reduction in acetylcholine concentration in the cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer type dementia. *Neuroscience Letters.* 1994;177(1-2):139-142. doi:10.1016/0304-3940(94)90064-7
58. Herholz K, Weisenbach S, Zündorf G, et al. In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease. *Neuroimage.* 2004;21(1):136-143.
59. Szydłowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium.* 2010;47(2):122-129. doi:10.1016/j.ceca.2010.01.003
60. Cross AJ, Slater P, Perry EK, Perry RH. An autoradiographic analysis of serotonin receptors in human temporal cortex: Changes in Alzheimer-type dementia. *Neurochem Int.* 1988;13(1):89-96.
61. Reynolds GP, Mason SL, Meldrum A, et al. 5-Hydroxytryptamine (5-HT)₄ receptors in post mortem human brain tissue: distribution, pharmacology and effects of neurodegenerative diseases. *Br J Pharmacol.* 1995;114(5):993-998.
62. Lorke DE, Lu G, Cho E, Yew DT. Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₆ receptors in the prefrontal cortex of Alzheimer and normal aging patients. *BMC Neurosci.* 2006;7:36. doi:10.1186/1471-2202-7-36
63. Cross AJ. Serotonin in Alzheimer-type Dementia and Other Dementing Illnesses. *Ann NY Acad Sci.* 1990;600(1 The Neurophar):405-415. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb16897.x
64. Francis PT, Palmer AM, Sims NR, et al. Neurochemical Studies of Early-Onset Alzheimer's Disease: Possible Influence on Treatment. *N Engl J Med.* 1985;313(1):7-11. doi:10.1056/NEJM198507043130102
65. Palmer AM, Francis PT, Benton JS, et al. Presynaptic Serotonergic Dysfunction in Patients with Alzheimer's Disease. *J Neurochem.* 1987;48(1):8-15. doi:10.1111/j.1471-4159.1987.tb13120.x

66. Halliday GM, McCann HL, Pamphlett R, et al. Brain stem serotonin-synthesizing neurons in Alzheimer's disease: a clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol.* 1992;84(6). doi:10.1007/BF00227741
67. Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Yagi S, Ueki T, Nakamura K. Altered Brain Serotonin Transporter and Associated Glucose Metabolism in Alzheimer Disease. *Journal of Nuclear Medicine.* 2009;50(8):1260-1266. doi:10.2967/jnumed.109.063008
68. Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: An 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology.* 2003;60(4):601-605. doi:10.1212/01.WNL.0000031424.51127.2B
69. Maeda T, Nagata K, Yoshida Y, Kannari K. Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered L-DOPA. *Brain Research.* 2005;1046(1-2):230-233. doi:10.1016/j.brainres.2005.04.019
70. Azmitia EC, Nixon R. Dystrophic serotonergic axons in neurodegenerative diseases. *Brain Res.* 2008;1217:185-194. doi:10.1016/j.brainres.2008.03.060
71. Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Takahashi J, Hamato H. Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid of Parkinsonian patients and their relations to the severity of symptoms. *Neuroscience Letters.* 1993;150(1):71-74. doi:10.1016/0304-3940(93)90111-W
72. Loane C, Wu K, Bain P, Brooks DJ, Piccini P, Politis M. Serotonergic loss in motor circuitries correlates with severity of action-postural tremor in PD. *Neurology.* 2013;80(20):1850-1855. doi:10.1212/WNL.0b013e318292a31d
73. Politis M, Niccolini F. Serotonin in Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research.* 2015;277:136-145. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.037
74. Kalogiannis M, Delikatny EJ, Jeitner TM. Serotonin as a putative scavenger of hypohalous acid in the brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2016;1862(4):651-661. doi:10.1016/j.bbadis.2015.12.012
75. Estevão MS, Carvalho LC, Ribeiro D, et al. Antioxidant activity of unexplored indole derivatives: Synthesis and screening. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2010;45(11):4869-4878. doi:10.1016/j.ejmech.2010.07.059
76. Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, et al. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(36):14968-14973. doi:10.1073/pnas.1107411108
77. Falsone SF, Leitinger G, Karner A, et al. The neurotransmitter serotonin interrupts α -synuclein amyloid maturation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics.* 2011;1814(5):553-561. doi:10.1016/j.bbapap.2011.02.008
78. Nitsche MA, Kuo M-F, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans. *Biological Psychiatry.* 2009;66(5):503-508. doi:10.1016/j.biopsych.2009.03.022
79. Wölfler A, Abuja PM, Schauenstein K, Liebmann PM. N-acetylserotonin is a better extra- and intracellular antioxidant than melatonin. *FEBS Lett.* 1999;449(2-3):206-210.
80. Yoo J-M, Lee BD, Sok D-E, Ma JY, Kim MR. Neuroprotective action of N-acetyl serotonin in oxidative stress-induced apoptosis through the activation of both TrkB/CREB/BDNF pathway and Akt/Nrf2/Antioxidant enzyme in neuronal cells. *Redox Biol.* 2017;11:592-599. doi:10.1016/j.redox.2016.12.034
81. Yoo DY, Nam SM, Kim W, et al. N-Acetylserotonin Increases Cell Proliferation and Differentiating Neuroblasts with Tertiary Dendrites through Upregulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Mouse Dentate Gyrus. *J Vet Med Sci.* 2011;73(11):1411-1416.

doi:10.1292/jvms.11-0123

82. Sompol P, Liu X, Baba K, et al. N-acetylserotonin promotes hippocampal neuroprogenitor cell proliferation in sleep-deprived mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(21):8844-8849. doi:10.1073/pnas.1105114108
83. Tosini G, Ye K, Iuvone PM. N-acetylserotonin: neuroprotection, neurogenesis, and the sleepy brain. *Neuroscientist*. 2012;18(6):645-653. doi:10.1177/1073858412446634
84. Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic Factors (BDNF and GDNF) and the Serotonergic System of the Brain. *Biochemistry Mosc*. 2017;82(3):308-317. doi:10.1134/S0006297917030099
85. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2004;27(10):589-594. doi:10.1016/j.tins.2004.08.001
86. Wang Z-H, Wu W, Kang SS, et al. BDNF inhibits neurodegenerative disease-associated asparaginyl endopeptidase activity via phosphorylation by AKT. *JCI Insight*. 2018;3(16). doi:10.1172/jci.insight.99007
87. Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2009;15(3):331-337. doi:10.1038/nm.1912
88. Benarroch EE. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology*. 2015;84(16):1693-1704. doi:10.1212/WNL.0000000000001507
89. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(6):401-416. doi:10.1038/nrn3505
90. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2008;7(5):587-596. doi:10.1517/14740338.7.5.587
91. Lawson Roland. Futurs médicaments du système sérotoninergique. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/316644713_Futurs_medicaments_du_systeme_serotoninergique. Published 2017. Accessed September 6, 2019.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.

Potentiel thérapeutique de la sérotonine et ses substances relatives dans les principales pathologies neurodégénératives

Depuis des dizaines d'années l'espérance de vie est en augmentation ce qui a pour conséquence une élévation de la prévalence des maladies neurodégénératives. Bien qu'elles aient été identifiées depuis des années, ces pathologies ne disposent à l'heure actuelle d'aucun traitement qui soit curatif. En effet les seuls traitements disponibles toutes pathologies confondues, sont d'ordre symptomatique et permettent seulement de soulager les symptômes des patients sans pour autant stopper ou faire régresser la maladie. Il existe cependant des perspectives encore trop peu exploitées qui pourraient permettre de prévenir et traiter ces pathologies, à l'instar de la sérotonine et de ses substances relatives qui possèdent de nombreuses propriétés neuroprotectrices et neuroplastiques. Avec l'appui de la littérature scientifique existante, le but de ce travail de thèse est donc d'une part de mettre en avant l'étroit lien qui existe entre les pathologies neurodégénératives et l'atteinte du système sérotoninergique puis d'autre part de mettre en lumière le potentiel et l'efficacité thérapeutique d'une stimulation des caractéristiques neuroprotectrices et neuroplastiques de la sérotonine et ses ligands dans le contexte de ces pathologies. Ceci dans l'espoir de voir naître de nouveaux types de traitements ciblant le système sérotoninergique et permettant alors de soigner ces maladies.

Mots-clés : sérotonine, brain-derived-neurotrophic-factor, pathologies neurodégénératives, traitement curatif, neuroprotection, neuroplasticité

Therapeutic potential of serotonin and its related substances in main neurodegenerative diseases

For decades, life expectancy has been increasing, which has resulted in a rise in the prevalence of neurodegenerative diseases that are more favorable at older ages. Although they have been identified for years, these pathologies do not currently have any treatment that is curative. Indeed the only available treatments whatever the pathology, are symptomatic and only allow to relieve patients symptoms without stopping or regressing the disease. However, there are still under-exploited prospects that could prevent and treat these pathologies, like serotonin and its related substances that have many neuroprotective and neuroplastic properties. With the support of the existing scientific literature, the aim of this thesis work is, on the one hand, to highlight the close link between neurodegenerative pathologies and the involvement of the serotonergic system, and on the other hand to highlight the therapeutic potential and efficacy of stimulating the neuroprotective and neuroplastic characteristics of serotonin and its ligands in the context of these pathologies. This in the hope of seeing new types of treatments targeting the serotonergic system and then allowing the treatment of these diseases.

Keywords : serotonin, brain-derived-neurotrophic-factor, neurodegenerative diseases, curative treatment, neuroprotection, neuroplasticity

