



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **01 juillet 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MILLOT Mathilde**

Titre de la thèse : « Implication de la sérotonine dans l'expression de troubles moteurs et neuropsychocomportementaux. »



La maladie de Parkinson (MP) se caractérise par une dégénérescence progressive et irréversible des neurones dopaminergiques de la substance noire induisant une perte de dopamine (DA) dans les structures cibles. Lorsque cette perte DA se situe entre 60 % et 80 %, les patients présentent des symptômes moteurs (rigidité, tremblement, akinésie) et non-moteurs très variés (dépression, anxiété, apathie). Ces derniers apparaissent avant et/ou en même temps que les symptômes moteurs. La dopathérapie permet de contrecarrer certains symptômes, mais tous ne sont pas sensibles à cette médication.

Parallèlement à la dégénérescence DA, le système sérotoninergique (5-HT) serait aussi altéré de façon précoce dans la maladie. Cette dégénérescence est liée par l'expression de symptômes moteurs et non-moteurs. Néanmoins, aucun lien causal n'a été mis en évidence entre cette lésion 5-HT et la symptomatologie parkinsonienne.

Ainsi, il était primordial de déterminer le rôle de la 5-HT dans 1) l'expression des troubles moteurs et non-moteurs 2) dans la réponse au traitement sérotoninergique et dopaminergique. Nous avons utilisé un nouveau modèle animal primate ayant une lésion 5-HT (via la MDMA) puis une lésion DA (via le MPTP). Ce modèle nous permet de mettre en évidence l'impact d'une lésion 5-HT précoce dans la symptomatologie. Des approches comportementales, pharmacologiques, d'imagerie et de neuroanatomie ont été utilisées.

La lésion 5-HT a induit un trouble anxieux chez les animaux lésés à la MDMA, qui ne sont pas contrecarrer avec un traitement sérotoninergique (antidépresseur). Cette lésion a également induit une sévérité et une progression plus rapide des symptômes moteurs induits par la lésion DA.