

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Jiong LIU**

Titre de la thèse : Modèles expérimentaux des troubles du sommeil et des comportements associés au parkinsonisme

### Résumé



La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative définie par des symptômes moteurs cardinaux. La neurodégénérescence affecte préférentiellement la substance noire (SN) et le locus coeruleus (LC) des neurones catécholaminergiques, accumulant au fil du temps le pigment cytoplasmique brun foncé, la neuromélanine (NM). Le spectre clinique de la MP comprend également divers symptômes non moteurs moins visibles, notamment les troubles du sommeil tels que le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), l'hypersomnolence diurne excessive (HDE) et l'insomnie, ainsi que des troubles psychiatriques. Nous avons développé des modèles de MP chez la souris et le chat pour étudier les phénotypes du sommeil, tout en menant une revue bibliographique sur les aspects psychologiques du parkinsonisme. Dans le chapitre 1, nous avons développé une lignée de souris produisant de la NM en injectant de l'ADNc de la tyrosinase humaine (Tyr) sous contrôle du promoteur de la tyrosine hydroxylase du rat (Tg-TH-Tyr) dans des zygotes de souris C57Bl6-SJL. Les souris Tg-TH-Tyr accumulent de manière dépendante de l'âge de la NM dans tous les groupes de cellules cérébrales catécholaminergiques et présentent des dysfonctionnements et/ou la mort cellulaire dans la SN, accompagnés de signes moteurs et non moteurs semblables à la MP. Le vieillissement entraîne une dysrégulation sévère du rythme circadien du sommeil paradoxal (SP) et une hypersomnie excessive de SP et de sommeil à ondes lentes (SOL) pendant la période active/nocturne. Le vieillissement altère la qualité du sommeil en déprimant la puissance thêta et la fréquence de pointe pendant le SP, tout en augmentant la puissance Delta pendant le SOL. Aucun effet du vieillissement sur les événements moteurs toniques (atonie) et phasiques (secousses, TCSP) n'a été observé chez ces souris. Dans le chapitre 2, des chats ont reçu du MPTP par voie intrapéritonéale. Pendant les périodes post-MPTP aiguë (J1-J11) et chronique (J14-J29), les chats ont reçu de la lévodopa, du ropinirole, du modafinil ou du pitolisant. En phase aiguë, les chats présentaient une somnolence comportementale, une réduction de la locomotion, des postures anormales et une hésitation à bouger, sans tremblements. La quantité totale de sommeil a fortement augmenté, avec un retrait prolongé du SP. Les médicaments ont temporairement inversé l'hypersomnie sans restaurer le SP. En phase chronique, le parkinsonisme s'est partiellement amélioré avec une augmentation du SP et des épisodes de type narcoleptique. DA et les agents psychostimulants ont augmenté l'éveil. Dans le chapitre 3, nous avons conclu, après revue,

que les patients atteints de MP présentent des dysfonctionnements cognitifs, émotionnels, motivationnels et sociaux, ainsi qu'un risque accru de suicide. Ces symptômes, souvent présents avant le diagnostic de MP, sont liés entre eux et au TCSP. Ils semblent principalement dus à des causes neurobiologiques liées à la MP, mais peuvent aussi découler des symptômes moteurs ou d'autres symptômes non moteurs de la maladie. Les traitements de la MP influencent ces troubles de manière complexe. Les progrès dans la prise en charge des troubles psychologiques n'ont pas suivi ceux des symptômes moteurs. En conclusion, ce projet de thèse a permis de révéler les bases neuropathophysiologiques des troubles du sommeil et de mieux caractériser les aspects psychologiques et cognitifs de la MP.

**Mots-clés :** la maladie de Parkinson, les troubles du sommeil, troubles du comportement