



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **NAUDET Nicolas**

Titre de la thèse : « *Impact moléculaire de l'exposition chronique par voie orale à un pesticide, le paraquat, dans un modèle murin transgénique de synucléinopathie humaine. Implication du système nerveux entérique.* »

Résumé



La maladie de Parkinson (MP) appartient à la famille des α -synucléinopathies. Ces pathologies ont en commun d'être liées à l' α -synucléine (α -syn), protéine neuronale dont les rôles précis sont encore mal définis. Dans un contexte où des pesticides, comme le paraquat, ont été liés épidémiologiquement au déclenchement précoce de la MP chez des agriculteurs, certaines substances sont devenues des substances de référence dans les études portant sur les synucléinopathies. Le paraquat induit une pathologie parkinsonienne comprenant des agrégations de l' α -syn ou des pertes spécifiques de neurones dopaminergiques. Dans nos études nous avons d'abord mis en place un modèle d'exposition par voie orale au paraquat en utilisant l'administration par l'eau de boisson. Par la suite nous avons étudié les effets de cette administration orale du paraquat sur le système nerveux entérique présent dans l'intestin de souris C57Bl/6 et transgénique TgM83. Cette lignée transgénique possède la particularité de développer spontanément une synucléinopathie, simultanément dans l'intestin et le cerveau, présentant des dépôts d' α -syn phosphorylée. L'ingestion du paraquat induit une accélération de l'apparition de la synucléinopathie entérique. Dans une seconde étude biochimique, nous montrons que l'exposition orale au paraquat induit une augmentation globale des niveaux d' α -syn totale dans le système nerveux central et entérique des souris.

Les effets délétères de l'exposition orale au paraquat sur l'intestin en lien avec l' α -syn, se manifestent par l'accélération d'une synucléinopathie mais aussi par l'induction d'une réponse générale, cérébrale et entérique, traduite par une hausse des niveaux d' α -syn.