



HAL
open science

L'intestin, lanceur d'alerte, dans les prémices de la maladie de Parkinson

Doriane Hazart, Malvyne Rolli-Derkinderen, Brigitte Delhomme, Pascal Derkinderen, Martin Oheim, Clément Ricard

► **To cite this version:**

Doriane Hazart, Malvyne Rolli-Derkinderen, Brigitte Delhomme, Pascal Derkinderen, Martin Oheim, et al.. L'intestin, lanceur d'alerte, dans les prémices de la maladie de Parkinson. *Médecine/Sciences*, 2024, 40 (6-7), pp.544-549. 10.1051/medsci/2024082 . hal-04644263

HAL Id: hal-04644263

<https://hal.science/hal-04644263>

Submitted on 10 Jul 2024

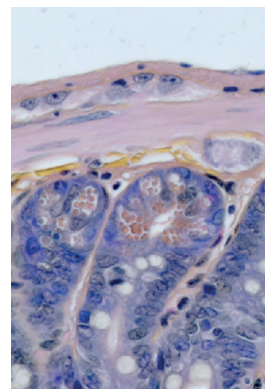
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'intestin, lanceur d'alerte, dans les prémices de la maladie de Parkinson

Doriane Hazart¹, Malvyne Rolli-Derkinderen²,
Brigitte Delhomme¹, Pascal Derkinderen³,
Martin Oheim¹, Clément Ricard¹

► Le système nerveux entérique (SNE), souvent qualifié de « deuxième cerveau », joue un rôle crucial dans la régulation des fonctions digestives. Des dysfonctionnements du SNE sont associés à diverses maladies telles que la maladie de Parkinson. Des études récentes suggèrent que les troubles digestifs précoces, notamment la constipation chronique, pourraient être des signes avant-coureurs de cette maladie neurodégénérative. L'imagerie tridimensionnelle du SNE offre de nouvelles perspectives pour un diagnostic précoce *via* notamment l'analyse de biopsies intestinales. Ce nouvel axe de recherche soulève des questions sur l'origine intestinale de la maladie de Parkinson et ouvre la porte à une meilleure compréhension et une prise en charge anticipée de cette maladie. ◀



¹ Université Paris Cité, SPPIN (Saint-Pères Paris Institute for the Neurosciences), CNRS UMR 8003, Paris, France.

² Nantes Université, Inserm U1235, TENSGBD (The enteric nervous system in gut and brain disorders), Nantes, France.

³ CHU Nantes, Nantes Université, TENSGBD (The enteric nervous system in gut and brain disorders), Nantes, France.
clement.ricard@u-paris.fr

Un deuxième cerveau dans le ventre ?

Le système nerveux entérique (SNE) est une composante autonome du système nerveux qui régule les fonctions digestives. Il est situé dans la paroi du tube digestif, du tiers inférieur de l'œsophage à l'anus [1, 2]. Le SNE est composé de plusieurs centaines de millions de cellules, aussi bien des neurones que des cellules gliales¹, qui sont regroupées en ganglions nerveux reliés entre eux par des fibres inter-ganglionnaires, formant un réseau similaire aux mailles d'un filet tout le long et autour du tractus digestif. Ces ganglions sont répartis en deux principaux plexus localisés à deux niveaux de la paroi du tube digestif (Figure 1) :

- Le plexus myentérique ou plexus d'Auerbach, qui se situe entre les couches musculaires circulaire et longitudinale, régule la contraction des muscles lisses pour garantir le péristaltisme et la segmentation².

Vignette (© Clément Ricard).

¹ Cellules de soutien, d'alimentation, de défense et d'entretien des neurones.

² Le péristaltisme ou contraction des muscles du tube digestif permet la progression du bol alimentaire. Les mouvements de segmentation assurent le mélange du chyme avec l'ensemble des sucs digestifs.

- Le plexus sous-muqueux ou plexus de Meissner, qui est situé dans la sous-muqueuse, assure essentiellement le contrôle des fonctions de la barrière épithéliale intestinale.

Indispensable à l'homéostasie du tube digestif, le SNE est un régulateur majeur de la motricité et de la perméabilité intestinale. Des anomalies structurales, moléculaires ou des dysfonctions du SNE sont observées dans un contexte pathologique, aussi bien dans des maladies intestinales, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [3], la maladie de Hirschsprung³ [4] mais – et peut être plus étonnant – également dans des maladies touchant le système nerveux central (SNC), comme la maladie de Parkinson [5].

Et la maladie de Parkinson ?

La maladie de Parkinson, deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, après la maladie d'Alzheimer, compte environ 25 000 nouveaux cas diagnostiqués par an [6]. Même si les mécanismes moléculaires impliqués, le type de cellules affectées initialement, et la vulnérabilité d'une personne plutôt qu'une autre à la maladie restent controversés, la maladie de Parkinson est classiquement considérée comme une maladie du mouvement et du cerveau. En effet, la phase avancée de la maladie de Parkinson se caractérise par une

³ Maladie congénitale résultant d'un défaut de développement du SNE caractérisé par l'absence de cellules nerveuses dans les plexus, résultant en une absence de péristaltisme à l'origine d'occlusions intestinales.

4 couches :

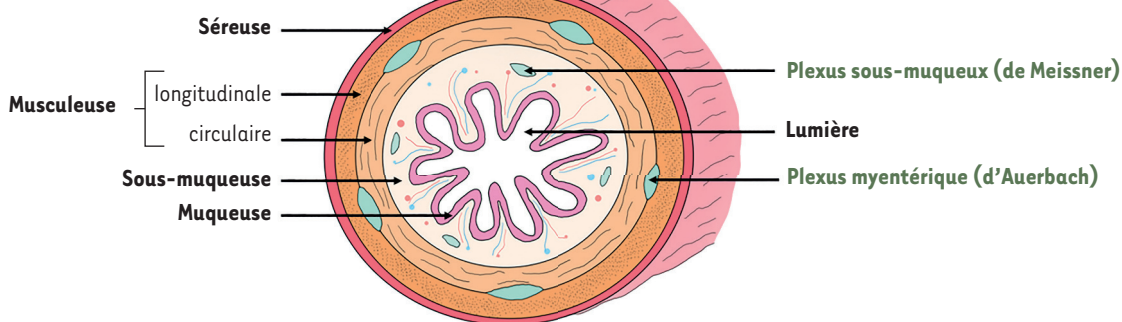


Figure 1. Histologie de la paroi intestinale et localisation des deux plexus du système nerveux entérique.

augmentation du tonus musculaire, par des difficultés à effectuer les gestes alternatifs rapides, et par des tremblements. D'un point de vue neuropathologique, la maladie est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques de la substance noire⁴, responsable des signes moteurs, et par la présence d'inclusion intracellulaires (les corps et prolongements de Lewy [7]) dans les neurones persistants. L'alpha-synucléine, une protéine neuronale très abondante dans l'organisme et en particulier dans le cerveau, impliquée dans la libération des neurotransmetteurs et la régulation des niveaux de dopamine, est l'un des principaux composants des corps et prolongements de Lewy⁵, dans lesquels elle est agrégée et phosphorylée sur la sérine en position 129 de sa séquence protéique [8]. L'immunohistochimie ciblant l'alpha-synucléine et la phospho-sérine 129-alpha-synucléine est actuellement la méthode de référence pour détecter cette maladie à corps de Lewy. Cependant, lors de l'apparition des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, on peut considérer qu'environ 50 à 70 % des neurones dopaminergiques de la substance noire sont déjà détruits [9, 10]. Certains traitements palliatifs sont alors proposés, comme le traitement par Lévodopa (qui contient de la L-dopa qui se transforme en dopamine dans l'organisme) ou la stimulation cérébrale profonde, mais aucun traitement curatif n'existe aujourd'hui [11-13].

L'intestin, une sentinelle pour le diagnostic de la maladie de Parkinson

Bien que les troubles digestifs soient très courants chez les patients parkinsoniens, l'examen des antécédents médicaux de ces patients montre la présence de symptômes avant-coureurs qui surviennent très précocement, avant même le diagnostic de la maladie, tels que des troubles du sommeil, une fatigue intense, de l'anxiété ou encore des troubles digestifs comme la constipation [12, 14].

Au vu de ces constatations, ne peut-on pas s'interroger sur le potentiel de certains de ces symptômes comme marqueurs précoces de la survenue de la maladie de Parkinson ? Ces observations ne suggéreraient-

elles pas qu'au lieu de prendre origine au niveau du SNC, la maladie de Parkinson pourrait débiter au sein du système nerveux entérique (SNE) ?

Il est désormais bien établi que la maladie de Parkinson n'est pas uniquement une maladie du mouvement et du SNC, mais aussi une maladie de la motricité du tube digestif et du SNE. Mais cela n'est, cependant, pas si évident. En effet, si les troubles de la motricité digestive, en particulier la constipation, sont particulièrement fréquents au cours de la maladie [15], et que des dépôts d'alpha-synucléine sont observés dans le SNE chez la grande majorité des personnes atteintes de la maladie de Parkinson [16], certains patients n'en présentent pas. De même, au cours des neuropathies entériques, les troubles de la motricité digestive s'accompagnent le plus souvent de modifications du SNE avec en particulier une perte neuronale, sans pour autant conduire à une maladie de Parkinson [17].

Bien que préliminaires, les données disponibles ne montrent pas de perte de neurones dans le tube digestif des sujets parkinsoniens par rapport à des sujets témoins, que ce soit dans le plexus sous-muqueux [18] ou dans le plexus myentérique [19]. Mais comment l'atteinte digestive au cours de la maladie de Parkinson peut-elle alors s'expliquer ? L'apparition des symptômes digestifs pourrait être révélatrice : on pourrait, en effet, envisager que les symptômes observés *ex post* (après les faits) chez les patients diagnostiqués ne sont pas des effets secondaires de la maladie, mais – dans certains cas – causales de celle-ci. Si la constipation fait partie des symptômes secondaires bien établis chez les patients parkinsoniens, son apparition à des stades antérieurs pourrait être un marqueur d'anomalies du SNE et constituer un élément de diagnostic plus précoce de la maladie.

L'hypothèse avancée par l'anatomiste Heiko Braak, professeur à l'université d'Ulm en Allemagne, postule

⁴ Structure du mésencéphale impliquée dans l'élaboration des mouvements volontaires.

⁵ Inclusion intraneuronale éosinophile.

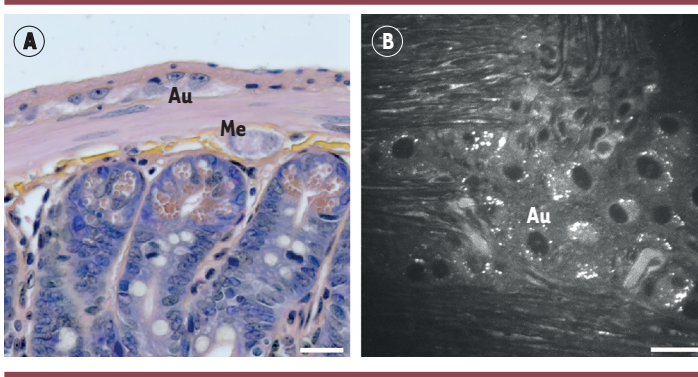


Figure 2. A. Coupe transversale fine d'un intestin de souris coloré à l'hématoxyline/éosine/safran et observée en microscopie à fond clair. **B.** Coupe optique longitudinale au niveau du plexus myentérique (d'Auerbach) obtenue par acquisition du signal d'autofluorescence sur un microscope biphotonique à disque rotatif unique. Au : plexus myentérique (d'Auerbach) ; Me : plexus sous-muqueux (de Meissner). Barre d'échelle : 20 µm.

que la maladie de Parkinson pourrait prendre son origine au niveau du SNE pour atteindre progressivement le cerveau, *via* une migration de la protéine alpha-synucléine à partir du SNE vers le SNC par l'intermédiaire du nerf vague [20, 21].

Il n'est également pas possible d'exclure que ces symptômes digestifs soient la conséquence de l'atteinte de l'innervation extrinsèque du tube digestif (noyau dorsal moteur du nerf vague et ses efférences) qui est aussi observée au cours de la maladie [22]. Il est en revanche peu probable que la seule présence de dépôts d'alpha-synucléine suffise à entraîner les signes digestifs puisque les signes moteurs « centraux » sont en lien avec la perte neuronale dopaminergique et non avec la maladie à corps de Lewy [23]. Cependant, envisager que des anomalies des neurones entériques restent indétectées de nos jours par les techniques d'immunohistochimie habituellement utilisées pour analyser le SNE est très plausible. En effet, l'analyse quantitative des ganglions du SNE est rendue difficile en raison de son organisation tridimensionnelle complexe. De plus, les techniques actuellement disponibles ne permettent qu'une analyse en deux dimensions, ce qui limite la capacité à appréhender pleinement la structure et la distribution des cellules dans cette région [17].

Nos données préliminaires, consistant à analyser le SNE différemment, suggèrent que des anomalies des neurones du SNE, induites par la protéine alpha-synucléine, peuvent être observées lorsque l'on examine des biopsies (obtenues par coloscopie) provenant de patients.

Si la neurodégénérescence dans l'intestin peut être une explication des troubles digestifs précoces présents chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, et représenter un marqueur potentiel pour son diagnostic précoce, une question reste ouverte : pourquoi la maladie de Parkinson prend-elle son origine dans le tube digestif ? Y aurait-il des facteurs de risque, des aliments, des toxines, des parasites ou des agents pathogènes qui favoriseraient l'apparition des agrégats pathologiques d'alpha-synucléine dans les neurones de l'intestin, comme le suggère Heiko Braak ? Certaines études questionnent

la pathogénicité de certains pesticides utilisés dans l'agriculture, comme le paraquat⁶, et sur leur rôle dans le développement de la maladie de Parkinson, notamment chez les agriculteurs [24].

Comprendre les altérations de la structure du SNE en 3 dimensions

L'intérêt grandissant des chercheurs dans la compréhension de l'implication de l'intestin (considéré comme notre « deuxième cerveau » [25]) dans la physiologie du corps humain, et son dialogue privilégié avec le SNC, a été à l'origine du développement de différentes techniques permettant de mieux analyser le SNE.

Traditionnellement, le SNE est étudié à partir de fines coupes (en général de 7 µm d'épaisseur) d'intestin avec des méthodes de coloration histologiques telles que la coloration par hématoxyline-éosine, et observées à l'aide d'un microscope classique à fond clair (Figure 2A). Bien que cette technique permette de visualiser les différents plexus, il est difficile d'appréhender une structure complexe discontinue et ganglionnaire en trois dimensions (3D) à partir de fines coupes en deux dimensions (2D). Trouver les deux types de plexus (voir plus haut) sur une même coupe est rare mais possible. Cependant, comprendre leur connectivité le long du tube digestif relève de l'impossible.

D'autres approches existent pour étudier le SNE, comme la technique du *whole-mount*. Il s'agit d'un processus fastidieux qui nécessite des compétences techniques élevées de microdissection afin d'isoler les différents plexus du SNE de la paroi intestinale [18]. Si cette technique permet de mieux étudier la connectivité entre les différents ganglions, l'isolement des ganglions conduit à une perte du contexte tissulaire et, de ce fait, conduit à une observation en 2D des ganglions.

Il est également possible d'étudier le SNE dans des modèles animaux, notamment des souris transgéniques, grâce à des protocoles chirurgicaux dédiés et à l'imagerie intra-vitale [26]. Cependant, cette approche peut être longue à mettre en place et nécessite un environnement adapté. Les compétences requises pour cette approche et le matériel dédié ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires. Il reste enfin la question de la pertinence du modèle animal pour décrire de façon adéquate la maladie chez l'homme. Dans le cas des maladies neurodégénératives, qui, par définition, évoluent sur le long terme et se déclarent le plus souvent à un âge avancé, la

⁶ Le paraquat est un herbicide appartenant à la famille des ammoniums quaternaires utilisé dans l'agriculture jusqu'en 2007 et interdit depuis (INRS, Fiche toxicologique n° 182).

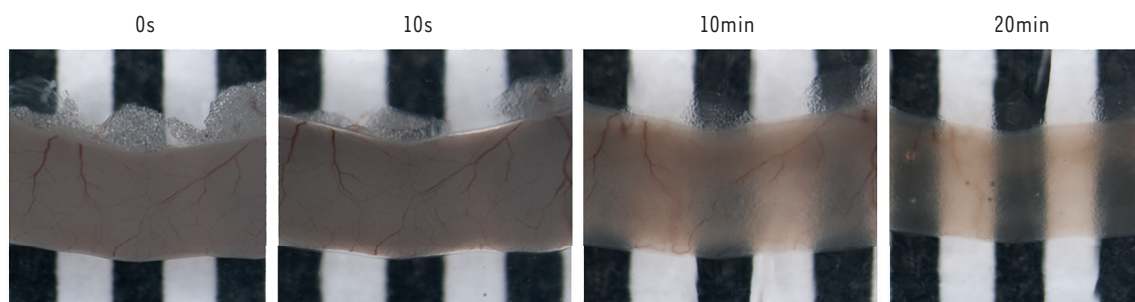


Figure 3. Transparenciation rapide d'un échantillon d'intestin grêle de souris. Coupes longitudinales d'iléon observées à différents moments après ajout du réactif de transparenciation (0 s, 10 s, 10 min, 20 min) sur un motif noir et blanc.

durée de vie du modèle animal ne permet pas le développement « naturel » et l'observation de l'évolution de la maladie. De plus, les modèles animaux utilisés pour la compréhension de ces maladies évoluent dans des environnements fortement contrôlés (nourriture, cage de vie), assez éloignés de l'environnement et du mode de vie des êtres humains. Or, le développement de certaines maladies comme la maladie de Parkinson est multifactoriel. Enfin, les modèles animaux développés en laboratoire ne couvrent pas la maladie dans sa globalité, mais permettent, le plus souvent, uniquement l'étude de cas rares ou extrêmes. Par exemple, pour l'étude du lien entre le SNE et le développement de la maladie de Parkinson, des modèles murins reposant sur l'injection de fortes concentrations d'alpha-synucléine pathologique humaine dans le tractus digestif sont utilisés. Cependant, se pose la question de savoir si les observations obtenues avec ces modèles sont pertinentes par rapport à la situation physiopathologique chez l'homme.

Vers un diagnostic de la maladie de Parkinson à partir de coloscopies

Les limites des méthodes disponibles pour l'analyse du SNE nous ont conduits à développer une technique d'imagerie rapide permettant d'étudier la structure 3D du SNE humain avec une résolution sub-cellulaire [27]. Cette technique consiste à imager en profondeur et sans marquage préalable des échantillons épais d'intestin, en produisant un contraste grâce à la seule fluorescence naturelle des tissus. Cette autofluorescence, qui est présente dans tous les tissus biologiques, provient de certaines biomolécules endogènes, telles que le nicotinamide adénine dinucléotide (NADH), les flavines ou la lipofuscine [28]. Bien qu'elle soit fréquemment responsable d'un bruit de fond indésirable en microscopie, l'autofluorescence peut toutefois être utilisée comme un contraste endogène, ne nécessitant pas de coloration. Cependant, les signaux d'autofluorescence sont très faibles, et la nécessité d'imager dans un bloc de tissu intact ne facilite pas l'approche. Nous avons donc associé à l'imagerie biphotonique ultra-rapide une nouvelle méthode de transparenciation chimique des tissus⁷,

efficace en quelques minutes et non toxique (Figure 3). La combinaison d'une technique de microscopie avancée avec la transparenciation des tissus permet de réaliser une imagerie des échantillons intestinaux épais, uniquement fondée sur les signaux d'autofluorescence (Figure 2B) [27].

La microscopie biphotonique utilise la lumière infrarouge, concentrée en des impulsions ultra-brèves afin de produire la fluorescence [29, 30]. L'utilisation de la lumière infrarouge – moins diffusée et absorbée que la lumière visible – résulte en une meilleure pénétration dans les tissus. L'effet non-linéaire (deux photons de lumière infrarouge sont nécessaires pour exciter l'autofluorescence) a comme résultat une localisation de l'excitation en un point, qui est ensuite balayé à travers le volume du tissu afin de reconstruire l'image. Le microscope biphotonique à disque rotatif unique, prototype développé par notre laboratoire, parallélise cette stratégie afin d'obtenir une excitation similaire à un feuillet de lumière, qui est ensuite imagé sur une caméra sensible afin d'obtenir une image volumétrique (Figure 4) [31].

L'analyse de biopsies de tube digestif après transparenciation rapide et imagerie 3D nous a permis de réaliser l'analyse du tissu intestinal selon un flux (*workflow*) intégré, afin de visualiser sans marquage les mêmes structures qu'avec des protocoles classiques d'histologie, avec cependant un gain de temps d'un facteur 10 comparé à un microscope confocal classique qui, en outre, ne permet pas une imagerie aussi profonde. Notre protocole s'illustre surtout dans la possibilité de visualiser la paroi intestinale dans toute son épaisseur, de la séreuse aux cryptes. Il permet d'observer, de manière simple et rapide, les différents composants du SNE, tels que le plexus myentérique et ses corps cellulaires de neurones ou encore, dans la sous-muqueuse, les cellules du plexus sous-muqueux. Le

⁷ Technique fondée sur l'utilisation de solutions chimiques qui permettent de rendre des tissus biologiques optiquement transparents afin de faciliter leur observation au microscope.

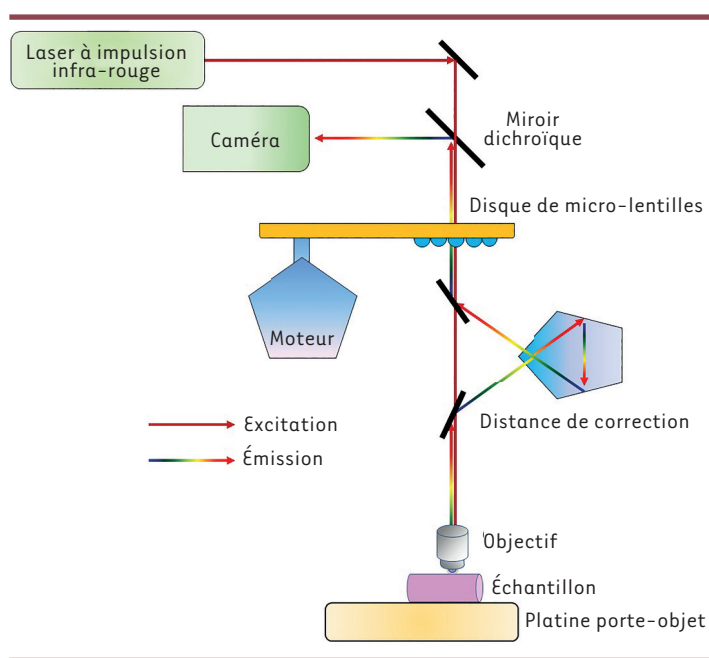


Figure 4. Schéma optique simplifié du microscope biphotonique à disque rotatif unique OASIS (On-axis 2-photon light-sheet generation in-vivo imaging system).

SNE est ainsi observé en 3D facilement et rapidement, ce qui était jusqu'à présent impossible. Validée en recherche fondamentale [27], cette technique permet de mieux connaître et comprendre de façon intégrée le SNE.

Vers une anatomopathologie à très grande vitesse (AGV)

De manière usuelle, l'étude des tissus en anatomopathologie, quelle que soit la maladie, consiste en la réalisation d'un ensemble de coupes sur plusieurs lames. Mais, seules quelques-unes de ces lames sont généralement analysées. Par exemple, le diagnostic de la maladie de Parkinson est établi si l'une des lames analysées présente un marquage positif de l'alpha synucléine pathologique. Pourtant, l'analyse de quelques lames n'est que peu représentative de l'ensemble de l'échantillon.

Dans notre démarche de développement d'une méthode d'analyse du SNE pour un éventuel diagnostic plus précoce de la maladie de Parkinson, les résultats préliminaires montrent qu'étudier les échantillons dans leur ensemble présente une importance majeure.

Nous avons pu en effet constater des modifications structurelles des ganglions nerveux dans des tissus pathologiques issus de patients diagnostiqués parkinsoniens (*données non publiées*). Ces résultats encourageants nous laissent envisager la possibilité de diagnostiquer cette neuropathie beaucoup plus tôt, avant qu'elle ne cause ses dommages cérébraux et cognitifs. Ils permettent également d'envisager une prise en charge anticipée des patients. Enfin, d'un point de vue plus fondamental, ils permettent de mieux

cerner les aspects physiopathologiques de la maladie de Parkinson et, notamment, l'implication de l'axe intestin-cerveau au cours de sa progression. ♦

SUMMARY

The gut, a whistleblower, in the early stages of Parkinson's disease

The enteric nervous system (ENS), often called the "second brain", plays a crucial role in regulating digestive functions. Dysfunctions of the ENS are associated with several diseases such as Parkinson's disease. Recent studies suggest that early digestive disorders, notably chronic constipation, may be early signs of this neurodegenerative disease. Three-dimensional imaging of the ENS offers new insights into early diagnosis, in particular through the analysis of intestinal biopsies. This new research axis raises questions about the intestinal cause of Parkinson's disease, and opens the door to a better understanding and earlier treatment of this disease. ♦

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la plateforme HistIM « Histologie, Immunomarquage, Microdissection laser » de l'Institut Cochin (Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Université Paris Cité) pour l'aide apportée pour les colorations à l'hématoxyline-éosine.

Les auteurs remercient également Fabrice Licata (Plateforme d'imagerie) et le Dr. Andi Deeg (Till Photonics) pour leur soutien.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Avetisyan M, Schill EM, Heuckeroth RO. Building a second brain in the bowel. *J Clin Invest* 2015 ; 125 : 899–907.
2. Schneider S, Wright CM, Heuckeroth RO. Unexpected Roles for the Second Brain: Enteric Nervous System as Master Regulator of Bowel Function. *Annu Rev Physiol* 2019 ; 81 : 235–59.
3. Schneider KM, Blank N, Alvarez Y, et al. The enteric nervous system relays psychological stress to intestinal inflammation. *Cell* 2023 ; 186 : 2823–38.e20.
4. Mueller JL, Goldstein AM. The science of Hirschsprung disease: What we know and where we are headed. *Semin Pediatr Surg* 2022 ; 31 : 151157.
5. Guilhem de Lataillade A de, Lebouvier T, Noble W, et al. Enteric synucleinopathy: from trendy concept to real entity. *Free Neuropathol* 2020 ; 1 : 1–26.
6. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med* 2020 ; 36 : 1–12.
7. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018 ; 46 Suppl 1 : S30–3.
8. Burré J, Sharma M, Südhof TC. Cell Biology and Pathophysiology of α -Synuclein. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018 ; 8 : a024091.
9. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1044–53.
10. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol* 2004 ; 56 : 532–9.
11. Pollak P, Fraix V, Krack P, et al. Treatment results: Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002 ; 17 Suppl 3 : S75–83.

RÉFÉRENCES

12. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2020 ; 323 : 548–60.
13. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018 ; 33 : 1248–66.
14. Stocchi F, Torti M. Constipation in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017 ; 134 : 811–26.
15. Knudsen K, Fedorova TD, Bekker AC, et al. Objective Colonic Dysfunction is Far more Prevalent than Subjective Constipation in Parkinson's Disease: A Colon Transit and Volume Study. *J Parkinsons Dis* 2017 ; 7 : 359–67.
16. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010 ; 119 : 689–702.
17. De Giorgio R, Bianco F, Latorre R, et al. Enteric neuropathies: Yesterday, Today and Tomorrow. In : Brierley S, Costa M, editors. *The Enteric Nervous System: 30 Years Later*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Cham : Springer International Publishing, 2016 : pp. 123–33.
18. Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, et al. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One* 2010 ; 5 : e12728.
19. Annerino DM, Arshad S, Taylor GM, et al. Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss. *Acta Neuropathol* 2012 ; 124 : 665–80.
20. Braak H, Vos RAI de, Bohl J, et al. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006 ; 396 : 67–72.
21. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, et al. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2017 ; 8 : 37.
22. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Vagus Nerve and Stomach Synucleinopathy in Parkinson's Disease, Incidental Lewy Body Disease, and Normal Elderly Subjects: Evidence Against the "Body-First" Hypothesis. *J Parkinsons Dis* 2021 ; 11 : 1833–43.
23. Greffard S, Verny M, Bonnet A-M, et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 584–8.
24. Kulcsarova K, Bang C, Berg D, et al. Pesticides and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Convergent Pathways in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2023 ; 13 : 1079–106.
25. Gershon MD. The enteric nervous system: a second brain. *Hosp Pract (1995)* 1999 ; 34 : 31–2, 35–8, 41–2 passim.
26. Motegi Y, Sato M, Horiguchi K, et al. Confocal and multiphoton calcium imaging of the enteric nervous system in anesthetized mice. *Neurosci Res* 2020 ; 151 : 53–60.
27. Hazart D, Delhomme B, Oheim M, et al. Label-free, fast, 2-photon volume imaging of the organization of neurons and glia in the enteric nervous system. *Front Neuroanat* 2022 ; 16 : 1070062.
28. Zipfel WR, Williams RM, Christie R, et al. Live tissue intrinsic emission microscopy using multiphoton-excited native fluorescence and second harmonic generation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100 : 7075–80.
29. Denk W, Strickler JH, Webb WW. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science* 1990 ; 248 : 73–6.
30. Helmchen F, Denk W. Deep tissue two-photon microscopy. *Nat Methods* 2005 ; 2 : 932–40.
31. Rakotoson I, Delhomme B, Djian P, et al. Fast 3-D Imaging of Brain Organoids With a New Single-Objective Planar-Illumination Two-Photon Microscope. *Front Neuroanat* 2019 ; 13 : 7.

TIRÉS À PART

C. Ricard



Le livre qui remet le point sur le i de vaccin

La véritable histoire des vaccins à ARNm

Ce livre offre de passionnantes perspectives sur les origines avant tout européennes de l'histoire de ces vaccins.

Des chercheurs allemands et français ont en effet imposé un nouveau concept thérapeutique, en définissant les clés biotechnologiques qui allaient ouvrir la voie à la préparation de l'ARN messenger thérapeutique dans la lutte contre les cancers et les infections virales.

Toutefois, revues scientifiques et leaders d'opinion américains taisent cet aspect de l'histoire. Il est grand temps que les Européens rétablissent la vérité, en rappelant le rôle essentiel qui a été le leur dans la mise au point des vaccins à ARN messenger.

ISBN : 978-2-7598-2663-6 248 pages - 22 € TTC

En vente sur la boutique [edpsciences.org](https://www.edpsciences.org)