

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

AXE INTESTIN-CERVEAU : EFFETS DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR LES NIVEAUX DE LA CALPROTECTINE
FÉCALE ET D'ACIDE GRAS À CHAÎNE COURTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE
PARKINSON

MÉMOIRE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

MAÎTRISE EN KINANTHROPOLOGIE

PAR

NESRINE CHTIOUI

AVRIL 2024

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.12-2023). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens tout particulièrement à remercier et exprimer ma sincère gratitude envers mon directeur de recherche, le professeur Christian Duval, ce fut un honneur d'être son étudiante. Je vous remercie énormément pour votre confiance, encouragement, conseil et disponibilité tout au long de mon parcours académique. Je souhaite remercier également mon co-directeur, David St-Pierre pour ses rigueurs et intégrités scientifiques, ses commentaires constructifs et ses suivis méticuleux qui ont largement contribué au succès de ce projet de recherche.

Je désire remercier le personnel du centre de réadaptation NeuroMotrix et les organismes subventionnaires pour leurs aides au recrutement des patients atteints de la maladie de Parkinson, notamment Parkinson Québec, Parkinson Montréal-Laval et Réseau Parkinson Québec, particulièrement Sarah Bogard. Merci pour l'effort que tu as fait pour m'aider à trouver des participants.

Je souhaite également remercier Roxanne Nolet pour son accueil chaleureux dans son laboratoire de recherche, ses appuis constants et ses précieux conseils. J'ai passé un moment remarquable.

Je désire remercier chaleureusement mes parents Siwar et Mohamed, et mon partenaire de vie Talel, qui a été à mes côtés tout au long de cet immense défi et de m'avoir supportée dans les hauts comme dans les bas pendant toutes ces années. Merci de croire en moi et de me pousser à être meilleure chaque jour. Je remercie aussi toute ma famille pour leurs supports et leurs amours inconditionnels.

Je veux remercier chaque personne ayant la maladie de Parkinson pour leur participation et le temps consacré pour mon projet de recherche. Je suis vraiment reconnaissante de vous rencontrer. Une dernière pensée à mes amis et chaque personne m'a encouragé de près ou de loin durant ces années.

DÉDICACE

Je dédie ce travail à l'amour de ma vie, ma mère Siwar. La femme la plus formidable qui a cru en moi et qui m'a toujours supportée, mais qui n'avait pas eu la chance de voir la réussite de ces efforts. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu me manques plus qu'aucun mot ne puisse l'exprimer. Tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis. Repose en paix.
Je t'aime maman.

À mon cher père Mohamed,
Sans lui, rien de ce que vous voyez aujourd'hui ne serait devenu réalité. Sans ton soutien et tes encouragements constants, je n'aurais pas la force et la volonté de poursuivre mes rêves. Je te remercie de m'avoir aidé à supporter ma peine et merci pour tout l'amour que tu m'as donné. Tu es le meilleur père du monde. Je t'aime papa.

AVANT-PROPOS

Dans cet essai, les marqueurs d'inflammation du microbiote intestinale seront examinés auprès d'une population parkinsonienne. Nous allons déterminer l'impact de l'activité physique sur les concentrations de différents types d'AGCC et de calprotectine, entre deux groupes actives et moins actives chez des personnes ayant la maladie de parkinson.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
DÉDICACE	4
AVANT-PROPOS	5
RÉSUMÉ	10
ABSTRACT	11
INTRODUCTION	12
CHAPITRE I	14
REVUE DE LITTÉRATURE	14
1. La maladie de Parkinson	14
1.1 Historique	14
1.2 Épidémiologie	15
1.3 Physiopathologie	15
1.3.1 Hypothèse de Braak	15
1.3.2 Système immunitaire innée	16
1.4 Les symptômes de la maladie	17
1.4.1 Symptômes moteurs	17
1.4.2 Symptômes non moteurs	17
1.6 Traitement	19
2. L'axe Intestin-Cerveau	19
2.1 Le système nerveux entérique	19
2.1.1 Physiologie et rôle	19
2.2.1 Physiologie et rôle	21
2.2.2 Modifications du Microbiote intestinal dans la MP	22
2.2.3 la relation entre le système nerveux central et entérique	22
3. La Calprotectine Fécale	24
4. L'effet de l'activité physique sur les marqueurs fécaux	26
RATIONNEL	27
QUESTIONS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE	28
CHAPITRE II	29
MÉTHODOLOGIE	29
4.1 Participants	29
4.1.1 Description	29
4.1.2 Critères de sélections	29
a. Critères d'inclusion	29
b. Critères d'exclusion	29
4.2 Recrutement	30
4.2.1 Première rencontre	30
4.2.2 Deuxième rencontre	32

4.2.3 Méthode de Dosage des marqueurs fécaux.....	33
a. Claprotectine	33
b. Acide gras à chaîne courte	34
4.3 Les variables dépendantes et indépendantes	34
4.3.1 Variables dépendantes.....	34
4.3.2 Variables indépendantes.....	34
4.3.3 Facteurs confondants.....	34
4.4 Statistiques	35
4.4.1 Analyse	35
CHAPITRE III	36
PRÉSENTATION DES RÉSULTATS	36
The impact of an active lifestyle on distinct intestinal microbial metabolites in the gut and intestinal inflammation in patients with Parkinson's disease	36
References	48
CHAPITRE III	51
DISCUSSION GÉNÉRALE	51
Limites de notre étude	53
Points forts de notre étude	53
Perspectives et futures recherches	54
ANNEXE	55
CAHIER DES CHARGES	55
Entrevue téléphonique	57
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT.....	60
Fiche du participant	65
Instructions pour effectuer le prélèvement fécal	71
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT	76
Parkinson's Disease Questionnaire.....	77
ROME IV.....	78
LE QUESTIONNAIRE DE LA CONSTIPATION	79
RÉFÉRENCE	80

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Un essai sur la paralysie tremblante. 1817.....	14
FIGURE 2 : Les différents stades de progression de la pathologie de Lewy dans la maladie de parkinson...9	
FIGURE 3 : Communication bidirectionnelle entre le SNC et SNE.....	15
FIGURE 4 : Comparison of SCFA and calprotectin levels in people with PD.....	45

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AP	Activité physique
CF	Calprotectine fécaux
GI	Gastrointestinal
H&Y	Hoen & Yahr
MI	Microbiote intestinal
MP	Maladie de parkinson
MoCa	Montreal Cognitive Assessment
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale
SNC	Système nerveux central
SNE	Système nerveux entérique

RÉSUMÉ

Contexte : La maladie de Parkinson (MP) est associée au développement de plusieurs troubles gastro-intestinaux. La question se pose de savoir si ces troubles sont exclusivement des symptômes de la MP, ou s'ils influencent la physiopathologie de la MP en favorisant la perméabilité intestinale et la neuroinflammation par altération de l'axe intestin-cerveau. Cette dernière hypothèse impliquerait une altération de l'écologie microbienne intestinale et de la production de métabolites, une augmentation de la perméabilité gastro-intestinale et le développement d'une neuroinflammation par des mécanismes qui restent à élucider. Une activité physique régulière est associée à une évolution clinique favorable de la MP, mais les mécanismes sous-jacents à ces effets restent encore largement flous. La présente étude visait à déterminer si une activité physique régulière augmente la production de certains métabolites microbiens (acides gras à chaîne courte (AGCC)) dans l'intestin et diminue simultanément la perméabilité/inflammation gastro-intestinale (calprotectine) dans des groupes de patients parkinsoniens ACTIFS ou INACTIFS.

Objectif : Comparer les effets d'un mode de vie actif sur les taux de calprotectine fécale et d'acides gras à chaîne courte entre le groupe actif et le groupe sédentaire.

Méthodes : Des échantillons de selles, de plasma et des données cliniques ont été collectés auprès de 35 patients parkinsoniens (20 hommes et 15 femmes, âge moyen 66 ans). Le niveau d'activité physique a été mesuré à l'aide du questionnaire IPAQ. Les participants ont été divisés en deux groupes différents : les individus ACTIFS et INACTIFS (en fonction de leurs scores IPQ). Les biomarqueurs de l'écologie microbienne intestinale (SCFA) ainsi que de la perméabilité/inflammation intestinale (calprotectine) ont été respectivement mesurés par GC-MS et ELISA, à l'aide de protocoles standardisés/validés.

Résultats : L'âge, le score de Hoehn et Yahr et les évaluations cognitives de Montréal étaient similaires entre les groupes. Les niveaux d'acétate, de propionate et de butyrate étaient significativement plus élevés dans le groupe ACTIF que dans le groupe INACTIF. En revanche, la calprotectine fécale était significativement plus faible dans le groupe ACTIF que dans le groupe INACTIF.

Conclusion : Nos résultats montrent que l'impact bénéfique de l'activité physique peut être favorisé par une production accrue d'acides gras à chaîne courte par le microbiome intestinal, associée à une réduction de la perméabilité et de l'inflammation intestinales chez les patients atteints de MP.

Mots-clés : maladie de Parkinson; activité physique; perméabilité gastrique; axe intestin-cerveau ; symptômes non moteurs ; acide gras à chaîne courte.

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease is associated with gastrointestinal dysfunction, which could lead to a reduced Short-chain fatty acid (SCFA) concentrations, which leads to a reduction in intestinal motility and an increase in fecal calprotectin levels, the latter considered being a biomarker for intestinal inflammation. Regular physical activity has been shown to promote significant changes in the gut microbiota and reduce the incidence of intestinal inflammatory diseases. We therefore hypothesized that regular physical activity might reduce fecal calprotectin levels and improve the short-chain fatty acid profile in active PD patients compared to sedentary patients.

Objective: To investigate whether an active lifestyle increases the production of certain microbial metabolites such as Short Chain Fatty Acids (SCFA) in the gut and simultaneously decreases gastrointestinal permeability/inflammation (calprotectin) between an active and a sedentary more group.

Methods: Stool, plasma samples and clinical data were collected from 35 PD patients (20 men and 15 women, mean age 66 years). Their level of physical activity was measured using the IPAQ questionnaire. Participants were divided into two distinct groups: ACTIVE and INACTIVE individuals (based on their IPAQ scores). SCFAs as well as Calprotectin were respectively measured by GC-MS and ELISA, respectively, according to standardized/validated protocols.

Results: Age, Hoen & Yahr score, and Montreal Cognitive Assessments were similar between groups. Acetate, propionate, and butyrate levels were significantly higher in the ACTIVE group than in the INACTIVE group. In contrast, fecal calprotectin was significantly lower in the ACTIVE group than in the INACTIVE group.

Conclusion: Our results show that the beneficial impact of physical activity may be promoted by an increased production of short-chain fatty acids by the gut microbiome, in combination with reduced intestinal inflammation in patients with PD.

Keywords : Parkinson disease; Physical activity; gastric permeability; Gut-brain axis; non-motor symptoms; Short chain fatty acid.

INTRODUCTION

La maladie de parkinson (MP) est une affection neurodégénérative chronique associée à la perte progressive des neurones dopaminergiques situés dans la substantia nigra pars compacta (Choudhury et Daadi., 2018). Son incidence et sa prévalence augmentent avec l'âge (Collaborators, 2016), et son développement est lié à plusieurs facteurs environnementaux et génétiques (Balestrino et Schapira, 2020). La caractéristique neuropathologique de la MP est l'accumulation d'inclusions cytoplasmiques, appelées alpha-synucléine mal repliée (corps de Lewy) dans les neurones dopaminergiques et dans différentes zones du système nerveux, qui contribuent au développement de symptômes moteurs et non moteurs (Pfeiffer RF. 2018; Choudhury et Daadi., 2018). Le dysfonctionnement gastro-intestinal est une caractéristique non motrice importante, parmi laquelle la constipation est la plus fréquente, celle-ci précède fréquemment les symptômes moteurs (Kline E et al., 2021). L'hypothèse de Braak précise que la MP est causée par l'apparition d'un agent pathogène inconnu qui pourrait traverser la barrière muqueuse du tractus gastro-intestinal, provoquer une agrégation pathologique de l' α -synucléine dans le système nerveux entérique (ENS), puis se propager via le nerf vague vers le cerveau (Braak et al., 2003; Balestrino et Schapira, 2020). Plusieurs recherches ont clairement montré que le système immunitaire est très probablement impliqué dans les premières phases de la MP, ainsi que les problèmes inflammatoires (More et., 2013; Ramirez et al., 2017). Par exemple, une étude sur un modèle de souris atteint de la MP, montre que les microbes intestinaux favorisent des réponses neuro-inflammatoires, entraînant une incapacité motrice accrue et un dépôt d' α -synucléine dans le cerveau (Sampson et al., 2016). Devos et ses collègues ont trouvé une augmentation de plusieurs cytokines pro-inflammatoires dans les biopsies coliques chez les patients ayant la MP par rapport aux témoins (Devos et al., 2013). En outre, Houser et al. ont rapporté des niveaux élevés de facteurs immunitaires dans les selles, ce qui indique la présence d'une inflammation intestinale chez les patients atteints de la MP (Houser et al., 2018). Des études épidémiologique et génétique ont confirmé l'existence d'un lien entre les maladies inflammatoires intestinales chroniques et la MP (Rolli-Derkinderen et al., 2020). Plus spécifiquement, Schwartz et ses collègues ont trouvé un taux élevé de calprotectine fécale, une molécule associée à l'inflammation, dans les selles des patients ayant la MP par rapport aux témoins (Schwartz et al., 2008). De plus, Aho et ses collègues ont montré une réduction des bactéries productrices d'acide gras à chaîne courte dans les selles chez les patients ayant la MP (Aho et al., 2021). Il est connu que l'activité physique régulière agit sur le système immunitaire avec un effet bénéfique anti-inflammatoire sur les maladies digestives, y compris les maladies inflammatoires

intestinales (Seeger et al., 2020; Van et al., 2020). Jusqu'à présent, aucune étude n'a évalué l'effet de l'activité physique régulière sur le taux de la calprotectine et l'acide gras à chaîne courte dans la MP.

CHAPITRE I

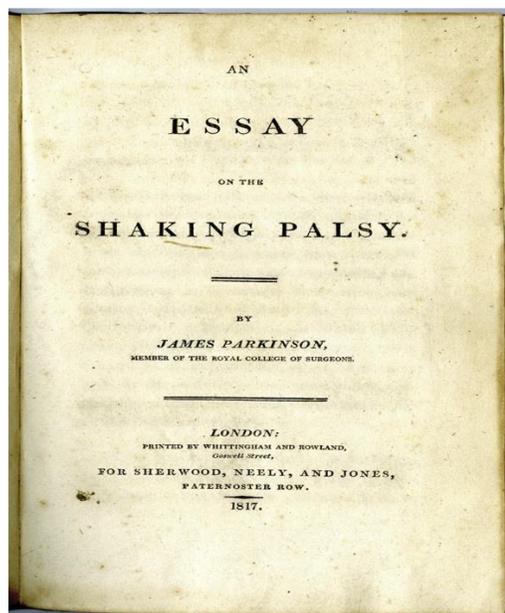
REVUE DE LITTÉRATURE

1. La maladie de Parkinson

1.1 Historique

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, l'apparition de la MP n'est pas du tout récente. Elle était déjà référée au système médical indien antique appelé « Ayurveda » sous le nom de « Kampavata », et elle était traitée par une plante, qui s'appelle « la macuna pruriens » (Ovallath and Deepa, 2013; Katzenschlager R et al., 2004). Ce n'est seulement qu'en 1817 qu'apparaît la première description officielle et cohérente de la MP publiée dans l'ouvrage intitulé « An essay on the shaking palsy » (Essai sur la paralysie agitante) par le médecin londonien James Parkinson, un chirurgien anglais réputé du XIXe siècle (Parkinson J., 1817).

FIGURE 1 : Un essai sur la paralysie tremblante. 1817



Dans cet ouvrage, il a décrit certaines caractéristiques principales de la maladie, dont les tremblements au repos, les anomalies de la posture et la difficulté à initier des mouvements volontaires (Parkinson J.,

2002; Obeso JA et al., 2017). Il a aussi mentionné à plusieurs reprises l'existence de troubles digestifs tels que, la survenue d'une dysphagie, d'une constipation et des difficultés de défécation (Parkinson J., 2002). Une quarantaine d'années plus tard (en 1861), le neurologue français Jean-Martin Charcot a étudié cette maladie et a participé à l'approfondissement de la séméiologie de la maladie où il explique la différence entre rigidité musculaire, faiblesse et bradykinésie. En 1865, il a été suggéré de donner à cette maladie le nom de « la maladie de Parkinson » pour honorer l'homme qui a décrit la pathologie pour la première fois (Charcot,1889).

1.2 Épidémiologie

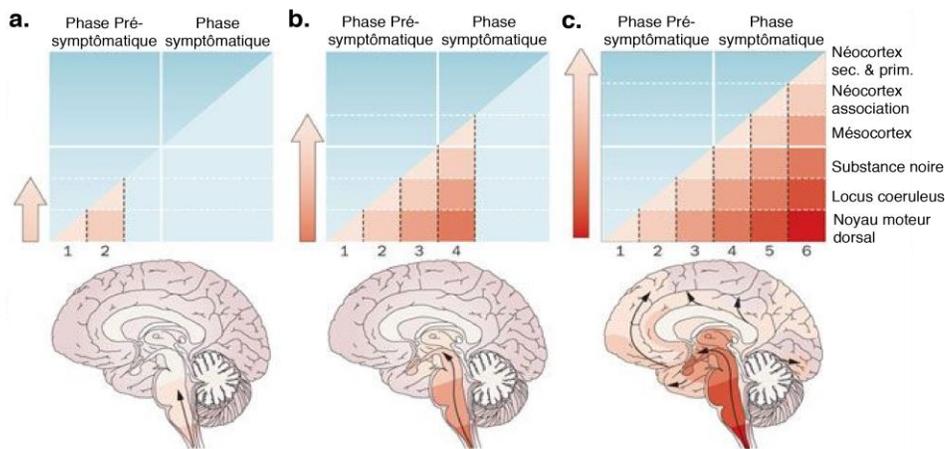
Au Canada, on estime qu'il y a 84 000 Canadiens de 40 ans et plus souffrent de la MP et 10 000 canadiens étaient nouvellement diagnostiqués entre 2013-2014 (Agence de la santé publique du Canada., 2017). Il est estimé que nous assisterons à une hausse constante du nombre de cas pour atteindre environ 163 700 malades en 2031 (Agence de la santé publique du Canada et al. 2014). Le risque de développer la MP étant estimé à environ 1,3% chez les femmes et à 2% chez les hommes (Marras C et al., 2018). Selon l'âge, les Canadiens de 85 ans et plus sont touchés plus que les Canadiens de 40 ans et plus (Agence de la santé publique du Canada., 2014).

1.3 Physiopathologie

1.3.1 Hypothèse de Braak

Selon la classification de Braak, durant le premier stade, des corps de Lewy sont trouvés au niveau du bulbe olfactif et du nerf vague, tandis que la pathologie s'étend dans le nerf vague au deuxième stade (Braak et al., 2004; 2006). Au fur et à mesure de la progression de la maladie, plusieurs symptômes non-moteurs apparaissent, tels que la constipation, la gastroparésie et les troubles du sommeil. C'est au troisième et quatrième stade de la maladie que les neurones de la substance noire sont atteints par les corps de Lewy et commencent à dégénérer ce qui favorise l'apparition des symptômes moteurs. C'est finalement dans le cinquième et sixième stade qu'il est possible de voir l'amplification du phénomène pathologique. À ces stades, l'ensemble du néocortex contient des corps de Lewy, parallèlement à l'apparition de symptômes cognitifs comme des déficits sensoriels (Braak et al., 2003; 2004; 2006).

FIGURE 2 : Les différents stades de progression de la pathologie de Lewy dans la MP Adaptée de (Goedert et al., 2013).



Sur la figure, les flèches montrent que les inclusions d' α -synucléine progressent dans les zones cérébrales de manière cranio-caudale. La couleur rouge indique le processus ascendant de la maladie et la gravité croissante de la pathologie (Goedert et al., 2013).

1.3.2 Système immunitaire inné

Une autre caractéristique de la MP est l'activation du système immunitaire, tant au niveau du système nerveux central que périphérique (Collins et al., 2012). La microglie, est la principale cellule immunitaire innée résidente dans le système nerveux central (Stephenson J et al., 2018). Elle constitue le premier niveau de défense contre les pathogènes et elle pourrait jouer un rôle majeur dans la neuro-inflammation associée aux maladies neurodégénératives (Cherry et al., 2014). La microglie activée produit des cytokines pro-inflammatoires qui pourraient provoquer un état d'inflammation avec un effet neurotoxique, dégénérant ainsi les neurones et altérant le cerveau (Wes PD et al., 2016). Une réponse microgliale incontrôlée à des effets négatifs sur le système nerveux central, qui peut mettre en danger la survie neuronale en raison d'une inflammation excessive (Wes PD et al., 2016).

1.4 Les symptômes de la maladie

1.4.1 Symptômes moteurs

Selon des études anatomopathologiques, les symptômes apparaissent lorsqu'environ 80% des neurones dopaminergiques de la substance noire sont détruits (Wirdefeldt et al., 2011). Les symptômes moteurs de la MP peuvent varier d'un individu à l'autre et selon le niveau de l'atteinte. Ils se traduisent sous forme d'une rigidité musculaire, des tremblements au repos et une bradykinésie (Tarakad and Jankovic., 2017). La rigidité musculaire est une augmentation du tonus musculaire (hypertonie) ainsi qu'une contraction continue et excessive des muscles qui provoquent une résistance accrue et une raideur du ou des membres atteints (Mazzoni et al., 2012). Le tremblement au repos touche 70 % des sujets et il peut être détecté dans les premiers stades de la MP (DeMaagd & Philip., 2015). La bradykinésie ou l'akinésie est par définition une lenteur du mouvement exécutée volontairement (Tarakad and Jankovic, 2017). Elle peut apparaître sous forme d'hypokinésie (petite amplitude des mouvements) ou d'akinésie (absence de mouvements) (Tarakad and Jankovic, 2017). Plus tardivement, dans un stade avancé de la MP, il n'est pas rare de voir apparaître de l'instabilité posturale, les troubles de la marche et le risque de chutes (Tarakad and Jankovic., 2017).

1.4.2 Symptômes non moteurs

Les symptômes non moteurs affectent 90 % des patients atteints de MP (Mhiri et al., 2018). Ils peuvent survenir tout au long de la MP, certains d'entre eux, tels que les troubles de l'odorat, les troubles gastro-intestinaux, la dépression, et le trouble comportemental en sommeil paradoxal, peuvent précéder l'apparition des symptômes moteurs de la MP (Postuma et al, 2018; scharpira et al., 2017; Fullard et al., 2017). D'autres, plus particulièrement les symptômes cognitifs, comme les hallucinations et la démence qui mènent souvent à des troubles de la mémoire ou de la concentration, surviennent habituellement aux stades avancés de la MP (Bollu & Sahota., 2017; St Louis & Boeve., 2017; Scharpira et al., 2017; Fénelon et al., 2018). Plus tardivement, certains patients peuvent souffrir d'incontinence urinaire et fécale (Schapira et al., 2017). Par ailleurs, les symptômes non-moteurs semblent avoir un impact négatif plus important sur la qualité de vie que les signes moteurs eux-mêmes (Aubignat et al., 2021).

Les troubles gastro-intestinaux sont parmi les causes les plus fréquentes d'admission à l'urgence et provoque plusieurs complications sévères telles que, la constipation, la dysphagie, l'altération de la vidange gastro-intestinale, la malnutrition et les problèmes de défécation (Pfeiffer RF., 2018;

Mukherjee et al., 2016). Les troubles gastro-intestinaux peuvent limiter l'effet des médicaments et, par conséquent, avoir un impact négatif sur les résultats neurologiques (Menozzi et al., 2021). La constipation est l'un des symptômes non moteurs les plus fréquents dans le système autonome, touche 80% des patients ayant la MP (Maeda et al., 2017). Ce trouble gastrique survient souvent en phase précoce de la maladie et peut précéder de plusieurs années l'apparition des symptômes moteurs (Poirier et al., 2016). Il a été rapporté que la constipation était positivement corrélée avec la durée et la progression de la maladie (Sheng et al., 2021).

1.5 Facteurs de risque

La MP est présentement considérée comme un désordre multifactoriel impliquant une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux (Elbaz A., 2018). Ces dernières années, certains gènes associés à la MP ont été identifiés, notamment l' α -synucléine, PARKIN (PARK2), PINK1 (PARK 6) et DJ (PARK7) (Hernandez d et al., 2016; Freire et Koifman., 2012). En outre, il existe un large éventail de gènes supplémentaires qui sont liés principalement à des formes atypiques de parkinsonisme, tel que ATPase 13A2, Protéine F-box7, phospholipase A2 groupe VI et synaptojanine 1 (Volta et al., 2015; Lill CM., 2016). Au niveau environnemental, plusieurs facteurs modulant le risque de développer la MP ont été identifiés, tels que la cigarette, les métaux lourds et toxines, la caféine et les pesticides, l'exposition à des composés neurotoxique et les médicaments (Chin-Chan M et al., 2015; Costa J et al., 2010; Breckenridge et al., 2016; Dhillon AS et al., 2008).

La revue de la littérature porte essentiellement sur deux facteurs environnementaux (tabagisme et l'exposition aux pesticides) pour lesquels les résultats de nombreuses études sont remarquablement concordants (Ma et al., 2017). Une recherche récente montre que l'exposition environnementale joue un rôle central dans la composition et la fonctionnalité du microbiote intestinal et peut contribuer à la susceptibilité aux troubles neurodégénératifs (Santos et al., 2019). Par exemple, Dans une étude transversale portant sur 516 cas de constipation fonctionnelle, Lundstrom et ses collègues ont rapportés une association entre le tabagisme et une probabilité plus élevée de plusieurs symptômes gastro-intestinaux fonctionnels, y compris la constipation fonctionnelle chez les personnes ayant la maladie de Parkinson (Lundstrom et al., 2016). Tandis que, d'autre chercheurs ont systématiquement montré que le tabagisme (Li X et al., 2015; Ritz B et al., 2007) et la consommation de tabac sans fumée (Searle et al., 2012) sont associés à un risque plus faible de MP. En Californie, qui est le plus grand

producteur et exportateur agricole des États-Unis, il existe actuellement 13 092 produits pesticides contenant 1 059 ingrédients actifs différents homologués pour utilisation (California Department of Pesticide Regulation) . Bien que les pesticides soient des éléments importants de l'agriculture commerciale moderne qui contribuent à maximiser la production alimentaire, de nombreuses preuves relient les pesticides en général à l'étiologie de la maladie de Parkinson (Goldman et al., 2017). le risque de maladie de Parkinson augmente de 110 à 211 % avec l'utilisation professionnelle de fongicides, d'herbicides et d'insecticides (Paul et al., 2023). L'utilisation professionnelle de pesticides pendant > 10 ans double le risque de maladie de Parkinson par rapport à l'absence d'utilisation professionnelle de pesticides (Narayan et al., 2017).

1.6 Traitement

La pharmacothérapie n'est que symptomatique, son but étant de remplacer la dopamine dans le cerveau, car elle ne traverse pas la barrière hématoencéphalique et d'améliorer la qualité de vie du patient, mais n'empêche pas la progression de la maladie (Hayes et al., 2019). La lévodopa ou L-Dopa, est le principal médicament utilisé pour prendre en charge les symptômes moteurs (et moreau., 2017). Ce médicament est pris la plupart du temps par voie orale, transportée par la voie digestive, puis la voie sanguine pour passer dans le tissu cérébral et ensuite se transformer en dopamine. Il a été démontré, à titre d'exemple, qu'une thérapie dopaminergique peut améliorer les symptômes de dysphagie et d'hypersalivation, mais qu'elle pourrait aussi aggraver les problèmes de gastroparésie (Poirier et al., 2016). Les troubles gastro-intestinaux peuvent également avoir un impact sur d'autres symptômes, ce qui complique davantage la prise en charge clinique de la MP. Par exemple, la vidange gastrique retardée peut avoir une implication pharmacocinétique potentiellement pertinente, déclenchant une absorption altérée de la L-dopa et aggravant ainsi les fluctuations motrices (Dialdetti et al., 1996; Poirier et al., 2016).

2. L'axe Intestin-Cerveau

2.1 Le système nerveux entérique

2.1.1 Physiologie et rôle

Le système nerveux entérique (SNE) est situé à l'intérieur de la paroi gastro-intestinale tout le long du tube digestif (Chalazonitis et Rao., 2018). Bien qu'il agisse en synergie avec le système nerveux central

(SNC) pour contrôler de nombreuses activités gastro-intestinales, le SNE peut aussi fonctionner indépendamment du SNC et c'est pour cette raison qu'il est considéré comme « le deuxième cerveau » du corps humain. Le SNE contient un grand nombre de neurones entériques et de cellules gliales qui sont majoritairement regroupées en ganglions distribués sur 2 plexus nerveux interconnectés (Chalazonitis et Rao., 2018). Le plexus myentérique (ou plexus d'Auerbach), situé entre les parois du muscle longitudinal et circulaire de la paroi du tube digestif et innerve ces deux couches musculaires afin de contrôler la motilité intestinale et le vomissement (Chalazonitis et Rao., 2018). Le plexus sous-muqueux (ou plexus de Meissner), se trouve sous la muqueuse épithéliale et est impliqué dans diverses fonctions sensorielles ainsi dans le contrôle des cellules épithéliales et l'absorption des nutriments (Obata et Pachnis., 2016). Tout comme le SNC, le SNE possède à la fois des afférences (ou neurone sensitif) et des efférences (ou neurones moteurs), ainsi un ensemble de neurones sensoriels locaux et centralisés, des neurones de circuit et des motoneurones qui influencent l'activité intestinale (Spencer et Hu., 2020). Les cellules gliales entériques sont plus nombreuses que les neurones entériques et font partie du système immunitaire inné. Elles sont responsables du développement, de la croissance et du maintien de l'homéostasie intestinale (Niesler et al., 2021). Le SNE joue un rôle essentiel dans la régulation de nombreuses fonctions gastro-intestinales telles que, les fonctions intestinales et le contrôle de la barrière épithéliale. L'intestin grêle est divisé en 3 parties : le duodénum sécrète les enzymes digestives, le jéjunum et l'iléon. Il joue un double rôle, celui d'assurer la dégradation des aliments en nutriments et l'absorption de ces nutriments préparés par l'estomac pour les transmettre dans le sang vers le foie. Il assure également des mouvements de segmentation pour assurer le mélange du chyme avec l'ensemble des sucs digestifs et d'autres mouvements comme le péristaltisme pour assurer la progression du chyme dans l'intestin (Bessaguet et al., 2021). De plus, l'intestin peut contribuer aux défenses immunitaires de l'organisme contrôlé par les cellules de Paneth, les neutrophiles et les macrophages. Il est également impliqué dans la sécrétion de mucus qui agisse comme des gardiens de l'intégrité de la muqueuse digestive; dans la sécrétion de peptides gastro-intestinaux qui ont des effets excitateurs ou inhibiteurs sur la motilité et la sécrétion aux sentiments de satiété ou de faim; et dans la sécrétion des cellules endocrines qui jouent un rôle dans la régulation de la motricité et des sécrétions digestives (Zouiten-Mekki et al., 2013; Lach et al., 2018). Les cellules épithéliales sont les cellules les plus abondantes au niveau de l'épithélium intestinal, générant la barrière pour protéger la muqueuse intestinale des microbes commensaux (Chalazonitis et Rao., 2018).

2.2 Microbiote intestinal

2.2.1 Physiologie et rôle

Le tractus gastro-intestinal humain comprend une flore microbienne communément définie par l'appellation microbiote intestinale. Le nombre de microorganismes a été estimé à plus de 10^{13} , qui englobe ~ 10 fois plus de cellules bactériennes que le nombre de cellules humaines (Sender R et al., 2016). A la naissance, la composition microbienne est influencée par le mode d'accouchement, l'allaitement, l'alimentation, l'utilisation d'antibiotiques et le microbiome maternel (Heiss et Olofsson., 2019). Le microbiote humain représente l'ensemble des microbes, tel que les bactéries, l'archéobactéries et l'eucaryotes mais aussi les champignons et autres microorganismes comme les virus, qui vivent dans l'être humain, tandis que le microbiome fait référence au génome du microbiote, ce qui inclut tous les microorganismes (Bäckhed et al., 2015; Barko et al., 2018). Après la colonisation bactérienne du tube digestif chez le nourrisson, le microbiote intestinal est composé de 10^{14} microorganismes réparti en 160 espèces bactériennes qui sont réparties en 4 phyla majeurs : firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria, et proteobacteria. Les firmicutes et les bacteroidetes constituent les deux phyla dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60–75 % et 30–40 % (Klopp-Sarda, 2016). Le microbiote intestinal est impliqué dans la maturation du système immunitaire et dans de nombreuses voies métaboliques fondamentales comme la fermentation des sucres et des protéines ainsi que le métabolisme des acides biliaires et des xénobiotiques (Landman et Quévrain, 2016).

Les bactéries intestinales sont des régulateurs clés de la digestion le long du tractus gastro-intestinal. Ils jouent un rôle essentiel dans le développement du système immunitaire, la réduction de l'inflammation intestinale et facilite la digestion par la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) comme carburant pour les cellules épithéliales (Fond et al., 2015; Wang et al., 2021).

La paroi intestinale est composée de quatre membranes : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse. La muqueuse est bordée par un épithélium spécialisé où l'on dénombre quatre types de cellules épithéliales : les entérocytes, les cellules en gobelet, les cellules de Paneth et les cellules endocrines, pour former la barrière épithéliale qui assure le passage des nutriments à travers l'intestin et la protection contre l'entrée d'agent pathogène ou de substance toxique dans le corps (Stetdman et al., 2016; Cattoire V. 2016; Okumura et al., 2017).

2.2.2 Modifications du Microbiote intestinal dans la MP

Plusieurs études ont montré que la composition microbienne des patients atteints de la MP diffère de celle des individus sains (Boertien et al., 2019; Nuzum et al., 2020). Il y a une diminution de l'abondance du genre *Prevotella*, de la famille des *Lachnospiraceae*, y compris les genres producteurs d'acides gras à chaîne courte (acide butyrique, acide acétique et acide propionique), et du genre *Faecalibacterium*. *Lactobacillaceae* et les genres *Akkermansia* et *Bifidiobacterium* (Boertien et al., 2019; Nuzum et al., 2020; Unger et al., 2016). La perturbation de la composition homéostatique du microbiote intestinal, connue sous le nom de « dysbiose », entraîne non seulement à des troubles gastro-intestinaux et métaboliques, mais également au dérèglement du fonctionnement du système nerveux central, entérique et immunitaire (Yang et al., 2019). La dysbiose pourrait favoriser une réponse neuro-inflammatoire et ainsi promouvoir l'évolution des maladies neurodégénératives (Perez et al., 2019). Ce statut pro-inflammatoire peut causer la perturbation de la barrière hématoencéphalique, l'activation des cellules microgliales du système immunitaire, et finalement la mort des cellules dopaminergiques de la substance noire (García et al., 2018). Gill et ses collègues ont montré une bonne partie sur l'implication de l'inflammation systémique dans la progression de la MP (Gil et al., 2020). Une autre confirmation plus directe sur l'inflammation intestinale dans la MP est l'augmentation des transcrits d'ARNm codant quatre cytokines pro-inflammatoires et trois marqueurs gliaux dans les biopsies coliques de la MP par rapport aux sujets témoins (Devos et al., 2013). De plus, un niveau élevé de facteurs immunitaires dans les selles indique aussi la présence de l'inflammation intestinale dans la MP (Houser et al., 2018).

2.2.3 la relation entre le système nerveux central et entérique

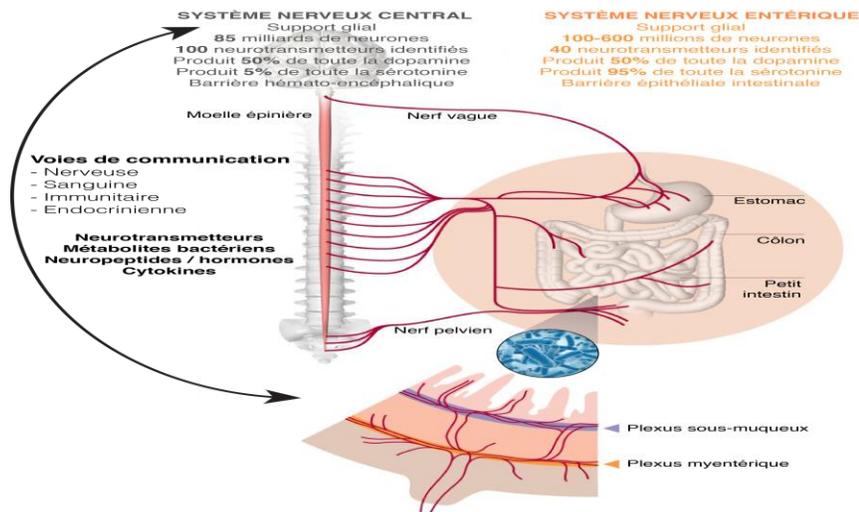
Le système nerveux autonome se subdivise en système nerveux sympathique et parasympathique. Le système nerveux sympathique prépare le corps en cas de stress (exemple : accélération de l'activité cardiaque et respiratoire). En revanche, le système nerveux parasympathique entraîne un ralentissement des fonctions de l'organisme (Pouclet et al., 2021). L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est responsable de l'augmentation d'énergie nécessaire au bon fonctionnement des cellules lors d'une période de stress (Besnier et al., 2014). Il existe plusieurs voies directe et indirecte qui relient le cerveau et l'intestin. Parmi lesquelles, la voie nerveuse et la voie sanguines. Pour la voie nerveuse, le nerf vague est considéré comme la principale voie de communication entre l'intestin et le cerveau, qui prend naissance dans la moelle épinière par le nerf moteur dorsal et se propage aux

viscères via l'abdomen. Sa fonction principale est afférente, se caractérise par le transfert des informations sensorielles sur les organes internes, tels que l'intestin, le foie, le cœur et les poumons, au cerveau (Houser et Tansey., 2017; Fülling C et al., 2019).

Plusieurs études ont confirmé que le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal communiquent via un réseau bidirectionnel appelé « l'axe intestin-cerveau » par l'intermédiaire du nerf vague. Cet axe comprend plusieurs mécanismes, y compris le système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière), le SNE (le microbiote intestinal, la barrière intestinale et la réponse immunitaire intestinale), le système nerveux autonome et le système de stress (l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) (Cyran et al., 2019; Butler M et a., 2019).

Dans le contexte de l'inflammation, les cellules immunitaires de l'intestin entrent en contact avec des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-6, IL-1), peuvent être propagées aux neurones du cerveau par le nerf vague ou passer de la lumière intestinale à la circulation sanguine à travers la barrière hématoencéphalique jusqu'au cerveau (Gustafsson et al., 2018; Klann et al., 2021). Par conséquent, la circulation des cytokines inflammatoires et l'augmentation de la perméabilité intestinale peuvent être détectées par le système nerveux central via l'axe intestin-cerveau (Reich N et al., 2020), pouvant entraîner une perturbation de la barrière intestinale, une inflammation cérébrale et subséquemment une altération de la fonction dopaminergique cérébrale (Guan et Zhang., 2017).

FIGURE 3 : Communication bidirectionnelle entre SNC et SNE, adapté de (Young, 2012)



Les bactéries intestinales sont capables de synthétiser de nombreux neurotransmetteurs et neuromodulateurs tels que l'acide γ -aminobutyrique (GABA), la sérotonine, la dopamine ou les acides gras à chaîne courte (Belkaid et Hand; 2014). Les acides gras à chaîne courte se composent principalement d'acétate, de propionate et de butyrate, leurs concentrations varient d'un individu à l'autre en fonction de l'abondance des microbes spécifiques (Perez et al., 2021). Ils ont des activités anti-inflammatoires et antioxydantes et ils jouent un rôle important dans le maintien de la fonction normale du tractus gastro-intestinal par des effets sur les protéines des jonctions serrées, dans le contrôle de l'inflammation systémique et le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale par la communication intestin-cerveau (Houser et Tansey., 2017). De plus, le système immunitaire peut être perturbé par des protéines bactériennes réagissant de manière croisée avec des antigènes humains (Friedland RP., 2015). Récemment, des niveaux élevés de la calprotectine fécale, indicateur de l'inflammation intestinale dans les maladies inflammatoires de l'intestin, ont été trouvés dans les selles des patients ayant la MP par rapport aux sujets sains (Schwartz et al., 2018; Mulak et al., 2019; Dumitrescu et al., 2021).

3. Les acides gras à chaîne courte

3.1 Structure et rôle

Les acides gras à chaînes courtes (AGCC) sont des composés considérés comme des postbiotiques, produites par certaines bactéries du microbiote intestinal dans le côlon (Morrison et Preston, 2016). Ces métabolites microbiens sont issus de la fermentation de glucides complexes, ils sont absorbés par la muqueuse intestinale; très peu sont évacués par les selles (Morrison et Preston, 2016). Leur production dépend donc des espèces bactériennes présentes dans le microbiote intestinal, du type de fibres mais également du temps de transit. Ces métabolites existent sous différentes formes comme le succinate, ou le lactate... Mais l'acétate, le butyrate et le propionate représentent la majorité d'entre eux (95%) (Zhang et al., 2023). Ils vont soit agir directement au niveau des cellules intestinales ; soit être transportés dans la circulation sanguine pour aller agir sur d'autres organes.

Les AGCC ont des rôles variés, avec des objectifs communs : le maintien de notre santé tout en limitant le développement des maladies; Régulation du pH luminal : ce phénomène a pour conséquences l'inhibition des microorganismes néfastes et l'augmentation de l'absorption de certains nutriments Zhang et al., 2023; modulation de l'inflammation et l'immunité (He et al., 2020). Le butyrate et le propionate induisent la

différenciation des cellules régulatrices T, contribuant à contrôler l'inflammation intestinale (He et al., 2020). Ceci permet de réduire le risque de maladie inflammatoire de l'intestin par exemple; Le propionate sert à la production de glucose dans le foie tandis que l'acétate et le butyrate agissent dans la synthèse des lipides (Zhang et al., 2023).

4. La Calprotectine Fécale

4.1 Structure et rôle

La calprotectine fécale (CF), a été découverte pour la première fois en 1980 par Fagerhol et ses collègues (Fagerhol et al., 1980; Nacken et al., 2003). C'est une glycoprotéine avec une masse totale d'environ 36 kDa de poids moléculaire qui appartient à la famille des protéines S100 et est composée de deux chaînes lourdes et d'une chaîne légère liée de façon non covalente (Fagerhol et al., 1980). La calprotectine est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques, notamment la régulation immunitaire, l'apoptose contre divers types de cellules, y compris les cellules tumorales et les fibroblastes normaux et la récupération des tissus inflammatoire (Vaos et al., 2013). La CF se trouve dans des granules cytoplasmiques et représente 5 % des protéines totales et 60 % des protéines cytosoliques des polynucléaires neutrophiles. Les neutrophiles secrètent la calprotectine en réponse à des stimuli pro-inflammatoires, tels que le TNF (Nacken et al., 2003). Elle se trouve également dans les cellules épithéliales en concentration plus faible (Tardif et al., 2015; Ometto et al., 2017). Les niveaux de cette protéine sont physiologiquement augmentés chez les nourrissons, les prématurés et les bébés puis ils diminuent progressivement au cours des premiers mois de vie, et demeurent stables dans les matières fécales par la suite (Olafsdottir et al., 2002; Savino et al., 2010). Le taux normal de la CF est inférieur à 50 µg/g de selles et se situent dans la majorité des cas entre 20-30 µg/g (Bjarnason L., 2017). Une concentration de calprotectine supérieure à 150 µg/g de selles indique qu'un processus inflammatoire se déroule dans le tube digestif, mais sans préciser sa localisation ou sa cause. Plus les niveaux de calprotectine sont élevés, plus l'inflammation est sévère. L'importance de la calprotectine a été rapportée dans plusieurs désordres inflammatoires chroniques, tels que la polyarthrite rhumatoïde (Cesaro et al., 2012), la spondylarthrite (Frosch et al., 2000) et la spondylarthrite ankylosante (Oktayoglu et al., 2014). Dans certaines circonstances, il a été démontré que cette protéine avait des rôles anti-inflammatoires en raison de sa capacité antioxydante (Lim et al., 2008; Hsu et al., 2005). Dans d'autres circonstances, elle peut favoriser la sécrétion de cytokines et de chimiokines par

les cellules immunitaires et la production d'IL-1 β , de TNF et IL-6 par des monocytes (Nishikawa et al., 2017).

4. L'effet de l'activité physique sur les marqueurs fécaux

Les preuves actuelles permettent de supposer que l'exercice peut engendrer une relation bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau et favoriser un effet bénéfique sur la fonction immunitaire globale et l'incidence des maladies inflammatoires (Monda et al., 2017). Par exemple, Cook et ses collègues ont montré que l'activité physique régulière peut améliorer la fonction immunitaire globale, ainsi que réduire l'incidence des maladies inflammatoires (Cook et al., 2015). De plus, Acar et al. ont évalué le taux de la calprotectine, après un exercice de faible intensité chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire (Acar et al., 2016). Dans cette étude, les patients ont effectué une heure d'exercice trois fois par semaine pendant huit semaines. Le résultat a montré une diminution de la concentration sérique de calprotectine chez les patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire après l'exercice par rapport au groupe témoin (Acar et al., 2016). De plus, Lévitova et al. ont étudié l'effet d'un programme d'exercice de six mois sur des patients atteints de spondylarthrite (Levitova et al., 2016). Le programme était composé d'une séance de 60 min deux fois par semaine. Les résultats ont montré une diminution significative de la concentration plasmatique de calprotectine. Les auteurs ont également montré une corrélation entre la diminution de la calprotectine et l'amélioration des symptômes (Levitova et al., 2016). Le taux d'acide gras à chaîne courte semblent augmenter en réponse à une activité physique régulière volontaire (Dalton et al., 2019). Chez l'animal, la première étude visant à examiner les effets de l'exercice sur le microbiome de rats, a démontré que 5 semaines de course volontaire modifiaient la composition du microbiote, en augmentant la concentration de n-butyrate par rapport aux animaux témoins qui sont demeurés sédentaires (Matsumoto et al., 2008). Ces preuves peuvent expliquer pourquoi l'exercice peut être un facteur thérapeutique et une stratégie pour diminuer le risque d'inflammation dans la MP.

RATIONNEL

Selon la revue de la littérature élaborée dans la section précédente, nous pouvons constater que la maladie de Parkinson (MP) est non seulement une maladie du système nerveux central, mais impliquerait aussi l'axe intestin-cerveau. En effet, il semble exister une dysbiose et une inflammation intestinale chez certains patients ayant la MP. Celle-ci s'accompagne d'un dysfonctionnement de la barrière épithéliale de l'intestin ainsi qu'une réduction de la concentration d'acide gras à chaîne courte (AGCC). La recherche a démontré un taux élevé de la calprotectine fécale chez les patients atteints de la MP par rapport aux sujets sains. Donc la calprotectine fécale serait un bon marqueur de l'inflammation intestinale dans la MP. En outre, l'augmentation du taux de la calprotectine fécale est associée à diverses maladies inflammatoires, y compris la maladie intestinale inflammatoire. On a vu aussi que la pratique d'une activité physique régulière favorise des changements significatifs dans le microbiote intestinal et réduit l'incidence des maladies inflammatoires. D'une part, l'exercice semble diminuer le taux de la calprotectine fécale chez les sujets sains actifs et les patients atteints d'une MII. D'autre part, l'exercice semble augmenter la concentration de AGCC fécale chez les sujets sains. En fonction des éléments relatés précédemment dans le texte, il est raisonnable de suggérer que l'activité physique régulière pourrait réduire le taux de la calprotectine fécale et augmenter la concentration de AGCC chez les patients parkinsoniens actifs par rapport aux patients parkinsoniens sédentaires.

QUESTIONS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE

Notre question de recherche est :

Question :

Est-ce que les patients ayant la maladie de parkinson physiquement actif ont un profil de calprotectine fécal et d'acides gras à chaîne courte favorable comparativement aux patients sédentaires?

Hypothèse :

Considérant les données de la littérature actuelle, nous avançons l'hypothèse que l'activité physique régulière réduirait les niveaux de calprotectine fécal et améliorerait le profil d'acides gras à chaîne courte chez les patients ayant la maladie de parkinson actif vs sédentaires. L'hypothèse alternative serait que les patients physiquement actifs ont des taux de calprotectine fécal et d'acide gras à chaîne courte semblables aux patients davantage sédentaires, nettement différents de sujets sains.

CHAPITRE II

MÉTHODOLOGIE

4.1 Participants

4.1.1 Description

Les participants de cette étude seront des patients atteints de la maladie de parkinson idiopathique selon les critères de diagnostic clinique de la Banque de cerveaux de la Société britannique de la maladie de Parkinson (Hughes et al., 1992). Les participants recrutés seront des hommes et des femmes, âgés entre 50 et 85 ans. Ils seront tous volontaires à participer au projet de recherche, tout en respectant les critères d'inclusions et d'exclusions.

4.1.2 Critères de sélections

a. Critères d'inclusion

Les participants demeureront dans leur propre résidence sur l'île de Montréal. Ils seront sélectionnés sur la base de l'évaluation neurologique, soit un stade inférieur à 4 selon l'échelle de Hoehn et Yahr, un score des symptômes moteurs inférieur à 35 à la section trois de l'Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) et n'avoir aucun trouble cognitif qui pourrait compromettre leur compréhension ou leur participation à l'étude (un score du questionnaire Montréal Cognitive Assessment (MoCA) supérieur au seuil de 20 points).

b. Critères d'exclusion

Parmi les critères d'exclusions : (1) les participants ne devraient pas avoir une maladie neurologique chronique autre que la MP, (2) une maladie intestinale inflammatoire, (3) des troubles médicaux ou chirurgicaux (4) l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'antibiotiques au cours du dernier mois précédant la collecte des selles, (5) problèmes psychotiques, (6) signe de démence précoce avec des troubles de la mémoire ou du langage.

4.2 Recrutement

Le recrutement des participants sera effectué via une collaboration avec le Réseau Parkinson Québec (RPQ) et le centre de kinésiologie NeuroMotrix. Le réseau parkinson Québec favorise l'accès à de vastes ensembles de données et des renseignements cliniques complets (les antécédents familiaux, le mode de vie et l'environnement de chaque participant, ainsi que des détails sur les symptômes et les médicaments de la maladie de Parkinson, des résultats de tests, y compris des informations cognitives et motrices), aussi qu'une banque de patients qui souhaitent soutenir et s'investir dans la recherche. Le réseau a pour rôle principal d'assurer un recrutement optimal pour l'acquisition plus rapide des données qui seront incluses dans les différentes bases du RPQ. Les kinésioles de NeuroMotrix, sont des anciens étudiants de l'Université de Québec à Montréal. Ils sont spécialisés dans le domaine de l'activité physique pour les troubles neurologiques et les problèmes de santé liés au vieillissement. Les patients physiquement actifs seront recrutés parmi leurs clients. Une liste de participants potentielle qui satisfait les critères d'inclusions, tout en évitant les critères d'exclusions, nous sera fournie par ces deux organismes.

Les patients sélectionnés seront alors contactés pour une entrevue téléphonique individuelle d'une durée de 30 minutes. Ce premier contact visera à les informer que nous sommes à la recherche de participants pour notre étude et que leurs coordonnées ont été obtenues via le registre du participant du RPQ et le centre NeuroMotrix dont il est membre (Annexe 2). Ensuite, une explication brève sur déroulement de notre expérimentation sera donnée au participant. D'une façon générale, la première rencontre servira à évaluer le niveau de l'activité physique quotidienne, et la deuxième rencontre servira à la collecte des données et échantillons. Lorsque le patient aura accepté de participer, une vérification des critères de sélection sera faite. Ensuite, une fiche sur les informations générales (âge, sexe, adresse, état civil, numéro de téléphone), les données cliniques (durée de la maladie, stade de la maladie, médicament) et les paramètres anthropométriques (la taille, le poids et l'indice de masse corporelle) sera remplie (Annexe 3). Et finalement, une première rencontre face-à-face sera fixée à une date qui lui convient. Celle-ci se déroulera au domicile du participant.

4.2.1 Première rencontre

D'une durée de 30 minutes, cette rencontre servira à rappeler l'objectif du projet, ses composantes, ses avantages et ses inconvénients, la nature de la participation et le protocole. Le formulaire de

consentement sera lu. Le participant aura l'opportunité de poser des questions, avant de signer le formulaire. Ensuite, un questionnaire international sur l'activité physique (IPAQ) sera rempli pour quantifier le niveau de l'activité physique, afin de s'assurer que le participant est apte à s'engager dans cette étude. Il s'agit d'un questionnaire largement utilisé pour mesurer le niveau d'activité physique et le comportement sédentaire (Craig et al., 2003). IPAQ couvre la fréquence et la durée des différentes activités au cours des 7 derniers jours, tels que la marche à l'extérieur, les activités légères, modérées et vigoureuses (Annexe 4). De plus, l'estimation de la dépense énergétique quotidienne sera calculée par le temps passé dans chaque catégorie multipliée par l'équivalent métabolique (Metabolic Equivalent of Task, MET) pour calculer le nombre de kilocalories dépensées par jour par kilogramme de poids corporel (ainsworth et al., 1993). Afin de répondre à notre question de recherche, le score de ce questionnaire nous permet de classer les participants en deux groupes, le participant sera classé dans le groupe INACTIF si son score est < 3 MET ou dans le groupe ACTIF si son score est ≥ 6 MET, en éliminant les participants situés autour de la médiane. Les participants ne répondant pas à ces critères seront contactés afin de les informer que leur participation à l'étude est terminée. Ils auront alors le choix de recevoir le questionnaire IPAQ par la poste, ou qu'il soit détruit par l'équipe de recherche. Les participants sélectionnés pour la suite de l'étude seront recontactés pour les informer qu'ils recevront un kit du prélèvement fécal et les instructions par la poste.

Trois jours après notre première rencontre, un suivi téléphonique sera réalisé afin de s'assurer que les participants ont bien reçu les instructions et le matériel du prélèvement fécal (2 contenants stériles identifiés avec le nom du participant, une cuillère en plastique, 2 papiers blancs jetables et des gants). Une récapitulation claire de chaque étape sera donnée au participant (annexe 5). Le dosage nécessite au minimum 10 g de selles (Équivalent à deux cuillères à soupe) recueillies dans les récipients et collectées de préférence le matin de la prise du sang. Premièrement, le participant devra porter des gants pour placer le papier jetable sous le siège de toilette au centre de la cuvette. Les selles ne devront pas toucher l'urine ou l'eau de la toilette. Deuxièmement, le participant devra faire ses selles sur le papier jetable. Ensuite, à l'aide d'une cuillère en plastique, il doit mettre une partie des selles dans les deux récipients stériles et les placer dans le sac de plastique. Finalement, l'échantillon doit être conservé immédiatement au réfrigérateur, pour éventuellement l'acheminer au laboratoire le jour même. Le patient sera averti de faire le prélèvement au moment de la première selle de la journée, à partir de 4 heures du matin et il doit faire un jeûne d'au moins 10 heures avant la collecte de l'échantillon. Un numéro de téléphone sera fourni en cas de problèmes liés au prélèvement fécal.

4.2.2 Deuxième rencontre

D'une durée d'environ une heure, nous allons d'abord mettre l'échantillon fécal au réfrigérateur à -80°C jusqu'à ce qu'ils soient analysés. Ensuite, une infirmière qualifiée accueillera le participant et l'installera confortablement sur une table d'examen pour lui faire un prélèvement sanguin de 10 ml de sang par un cathéter intraveineux drainés dans des tubes cryogéniques vissés. Le sang sera immédiatement refroidi, et centrifugé à 3 000 × g pendant 10 min, le plasma et le sérum seront stockés à -80° C jusqu'à ce qu'ils soient analysés aux plateformes analytiques de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Une fois la collecte de données sera faite, une vérification des paramètres anthropométriques sera faite par la machine InBody230 et quatre questionnaires autoadministrés seront remplis par le participant.

L'InBody230 est une machine qui mesure la composition corporelle grâce à une analyse d'impédance bioélectrique (Duval et al., 2013). Cette méthode est indolore, rapide, non invasive et ne présente aucun risque d'effet secondaire. Son rôle principal est l'évaluation approfondie de la composition corporelle à analyser en pourcentage de graisse corporelle, indice de masse corporelle, masse musculaire et taux métabolique de base de chaque région du corps (bras droit, bras gauche, jambe droite, jambe gauche). Le patient sera averti d'uriner avant le test pour avoir les bonnes mesures. Ensuite, il enlèvera ses chaussures et ses chaussettes et se placera debout sur la balance pour mesurer sa composition corporelle. La taille sera mesurée avec un stadimètre.

Par la suite, on commence par le questionnaire de Montréal cognitive assessment (MoCA) pour évaluer les fonctions cognitives (Alford et al., 2010). C'est une évaluation facile à réponses courtes, incluant quelques tâches qui doivent être accomplies par le patient. Les éléments évalués sont regroupés en six sous-sections : mémoire, fonctions exécutives, attention, concentration, langage, et orientation dans le temps et l'espace. Le résultat total se calcule sur 30 points et un résultat faible indique le seuil de détection du déclin cognitif (Annexe 6).

Ensuite, pour des informations secondaires, la qualité de vie du patient sera évaluée par le short-form Parkinson's Disease Questionnaire-8, c'est une version abrégée, dérivé du PDQ-39 (Jenkinson et al., 1997). Il s'agit d'un questionnaire autoadministré, facile à remplir, et comprend uniquement 8

questions sur la mobilité, les activités de la vie quotidienne, le bien-être émotionnel, la stigmatisation, le soutien social, la cognition, la communication et l'inconfort corporel. Chaque question est notée de 0 à 4 points. Un résultat faible signifie une bonne qualité de vie (Annexe 7).

Et finalement, la constipation sera définie par les critères de constipation fonctionnelle ROME IV (Marx et al., 2018). Ce questionnaire définit la constipation comme la présence de deux symptômes ou plus (effort pour la défécation, selles grumeleuses/dures, sensation d'évacuation incomplète, sensation d'obstruction anorectale, manœuvres manuelles et moins de 3 selles par semaine) (Annexe 8). Le Cleveland Constipation scoring System (CSS) sera également utilisé pour évaluer la présence et la gravité de la constipation. C'est une mesure d'auto-évaluation en huit points, permet une graduation des symptômes de légers à sévères (Agachan et al., 1996). Le score total peut aller de 0 (pas de constipation) à 32 (constipation sévère). Chaque élément est évalué en fonction de l'expérience des patients avec chaque caractéristique au cours de la semaine précédente. Dans notre étude, un score CSS inférieur à 15 sera considéré comme une constipation légère et un score CSS égal ou supérieur à 15 sera défini comme une constipation sévère (Annexe 9).

4.2.3 Méthode de Dosage des marqueurs fécaux

a. Calprotectine

Extraction : Les protéines fécales seront dans un premier temps extrait afin de réaliser le dosage sur un échantillon des selles collectées. La technique de référence pour la standardisation de la quantité de selles est la pesée. Les extraits de selles sont dilués et homogénéisés grâce à l'utilisation prolongée d'un vortex selon les recommandations du fabricant. Une centrifugation complémentaire peut s'avérer nécessaire afin de sédimenter les plus grosses particules dans la suspension.

Les évaluations quantitatives de la calprotectine seront déterminées à l'aide d'un kit de dosage immunoenzymatique ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) et traitées conformément aux notices d'instructions fournies avec le kit. Lot n° K 6935 pour tous les échantillons de sérum et K 6927 et K 6935 pour tous les échantillons fécaux. Cette méthode repose sur l'utilisation d'anticorps mono- ou polyclonaux pour la capture de l'antigène. Le test sera utilisé par la technique du sandwich à deux sites dans laquelle l'intensité de la couleur sera directement liée à la concentration de calprotectine. Les échantillons seront lus à 450 nm et l'algorithme à 4 valeurs de références sera utilisé pour former la courbe standard et pour calculer les données. Tous les tests seront effectués en double aveugle. La

concentration de calprotectine dans le sérum sera rapportée en ng/ml et la valeur de référence chez les personnes en bonne santé est <3 000 ng/ml (Dumitrescu et al., 2021).

b. Acide gras à chaîne courte

L'analyse fécale des acides gras à chaîne courte sera réalisée par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (GC-MS), validée pour quantifier les 3 acides, y compris les acides acétique, propionique et butyrique. Pour éliminer les espèces interférentes, nous allons utiliser du butanol pour extraire les AGCC des suspensions fécales acidifiées. Ensuite, un gramme de matières fécales brutes sera soumis à une lyophilisation et repesé après lyophilisation. Le poids de l'échantillon après lyophilisation sera utilisé pour calculer les concentrations d'AGCC fécaux, exprimées en $\mu\text{mol/g}$. L'échantillon fécal lyophilisé sera mis en suspension dans 5 ml d'une solution d'acide phosphorique à 0,5 %. Après sonication pendant 5 min et centrifugation à 3000 rcf pendant 10 min, 60 μL du surnageant seront dilués avec 240 μL d'une solution aqueuse d'acide phosphorique à 0,5 %. Ensuite, L'extraction des AGCC avec 300 μL de butanol sera réalisé à l'aide du Geno/Grinder 2010 (SPEX, Metuchen, NJ, USA) (Hsu et al., 2019).

4.3 Les variables dépendantes et indépendantes

4.3.1 Variables dépendantes

La variable dépendante est le taux de la calprotectine fécale et des acides gras à chaîne courte chez les patients ayant la maladie de parkinson.

4.3.2 Variables indépendantes

La variable indépendante est le niveau de l'activité physique (le score IPAQ) et la dépense énergétique (le nombre de kilocalories et la moyenne des METs) chez les patients ayant la maladie de parkinson.

4.3.3 Facteurs confondants

L'âge et la durée de la maladie sont des facteurs confondants pour le niveau de l'activité physique. Ces valeurs seront prises en compte dans l'analyse afin de voir s'il y a une influence sur la relation entre la dépense énergétique et le taux des marqueurs.

4.4 Statistiques

4.4.1 Analyse

Tout d'abord, nous allons s'assurer que le groupe actif est statistiquement plus actif que le groupe inactif selon les variables contrôlées lors du processus de recrutement (âge, sexe, stade et durée de la maladie) en utilisant le test de Student avec un seuil de $p < 0.05$. Ensuite, nous allons déterminer si les variables non contrôlées lors du processus de recrutement (masse maigre, masse grasse, niveau de constipation, etc.) sont égales entre le groupe actif et non actif. Pour ce faire, nous allons utiliser un test de Student avec un seuil de $p < 0.05$. Les variables non contrôlées qui sont significativement différentes entre les groupes seront ajoutées dans l'analyse de covariance (ANCOVA).

Pour comparer le taux de la calprotectine fécale et les acides gras à chaîne courte fécale et plasmique entre les deux groupes, nous allons utiliser le test de Levene pour déterminer l'homogénéité des variances. 1/Si les variances sont égales, nous allons utiliser ANCOVA entre les deux groupes si des variables non contrôlées sont significativement différentes. Sinon, test de Student avec un seuil de $p < 0.05$. Si les variances sont inégales, nous allons utiliser le test de Rang de Wilcoxon.

Les analyses statistiques seront faites avec le logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 27.0).

4.4.2 Taille d'échantillon

À partir du logiciel G*Power 3.1, une taille d'effet égale à 0.45 et $\beta = 0.80$ avec un seuil de significativité établie à 0.05, en utilisant le test de Fisher pour 2 groupes, indique un $n=40$ (20 par groupe) est nécessaire pour obtenir un changement positif significatif dans le résultat principal.

4.5 Considération éthique

L'étude faisant l'objet de ce mémoire a été approuvée par Le Comité d'éthique de la recherche pour les projets étudiants impliquant des êtres humains (CERPE). Un feuillet d'information et un formulaire de consentement approuvés par le comité éthique ont servi respectivement de document d'information sur l'étude et de document de consentement des participants.

CHAPITRE III

PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

The impact of an active lifestyle on distinct intestinal microbial metabolites in the gut and intestinal inflammation in patients with Parkinson's disease

Nesrine Chtioui¹, David H St-pierre^{1,2,3*}, Christian Duval^{1,4,5*}

¹Department of Physical Activity Sciences, University of Quebec in Montreal, Montreal, Quebec, Canada

²CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, Quebec, Canada

³Institut de Nutrition et des Aliments Fonctionnels, Laval University, Ste-Foy, Quebec, Canada

⁴Research Center of the University Institute of Geriatrics of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

⁵Parkinson Quebec Network, Montreal, Quebec, Canada

*Co-senior authors.

Keywords : Parkinson disease; Physical activity; gastric permeability; Gut-brain axis; non-motor symptoms; Short chain fatty acid.

Co-corresponding authors: Christian Duval PhD - David H St-Pierre, PhD
Département des Sciences de l'activité physique
Université du Québec à Montréal,
C.P. 8888, succursale Centre-Ville
Montréal (Québec) Canada, H3C 3P8
Tel: (514) 987-3000 ext: 4440 - (514) 987-3000 ext: 5150
Email: duval.christian@ugam.ca - st-pierre.david_h@ugam.ca

Abstract

Background:

Parkinson's disease is associated with gastrointestinal dysfunction, which could lead to a reduced Short-chain fatty acid (SCFA) concentrations, which leads to a reduction in intestinal motility and an increase in fecal calprotectin levels, the latter considered being a biomarker for intestinal inflammation. Regular physical activity has been shown to promote significant changes in the gut microbiota and reduce the incidence of intestinal inflammatory diseases. We therefore hypothesized that regular physical activity might reduce fecal calprotectin levels and improve the short-chain fatty acid profile in active PD patients compared to sedentary patients.

Objective: To investigate whether an active lifestyle increases the production of certain microbial metabolites such as Short Chain Fatty Acids (SCFA) in the gut and simultaneously decreases gastrointestinal permeability/inflammation (calprotectin) between an active and a sedentary more group.

Methods: Stool, plasma samples and clinical data were collected from 35 PD patients (20 men and 15 women, mean age 66 years). Their level of physical activity was measured using the IPAQ questionnaire. Participants were divided into two distinct groups: ACTIVE and INACTIVE individuals (based on their IPQ scores). SCFAs as well as Calprotectin were respectively measured by GC-MS and ELISA, respectively, according to standardized/validated protocols.

Results: Age, Hoen & Yahr score, and Montreal Cognitive Assessments were similar between groups. Acetate, propionate, and butyrate levels were significantly higher in the ACTIVE group than in the INACTIVE group. In contrast, fecal calprotectin was significantly lower in the ACTIVE group than in the INACTIVE group.

Conclusion: Our results show that the beneficial impact of physical activity may be promoted by an increased production of short-chain fatty acids by the gut microbiome, in combination with reduced intestinal inflammation in patients with PD.

Abbreviations

PD: Parkinson's disease

SCFAs : short-chain fatty acids

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease believed to be the result of intraneuronal accumulation of aggregated alpha-synuclein amyloids (i.e. Lewy bodies), low-grade neuroinflammation and selective neuronal dysfunction, followed by neurodegeneration of dopaminergic neurons in different areas of the nervous system, leading to the development of motor and non-motor symptoms (Braak et al., 2003; Balestrino and Schapira, 2020). These steps are expected to give rise to neurodegeneration of dopaminergic neurons in different areas of the nervous system and ultimately to the development of motor and non-motor symptoms through mechanisms of which are still largely unclear. Important non-motor features include gastrointestinal disturbances such as constipation and motility disorders, which often precede motor PD symptoms (Al-Wardat et al., 2023). These elements suggest an early involvement of the gastrointestinal tract in the development of PD. Recently, disturbances of the brain-gut-microbiota axis have been increasingly recognized in the pathophysiology of neurodegenerative diseases such as PD. It has been shown that disruption of the physiological composition of the gut microbiota can lead to a decrease in the number of short-chain fatty acid (SCFA)-producing bacteria (Aho et al., 2021), resulting in decreased intestinal motility and a shift of the intestinal immune system towards a pro-inflammatory environment (Aho et al., 2021). SCFAs, especially acetic, propionic, and butyric acids, are the main product of bacterial fiber fermentation in the gut (Chen et al. 2022). They are expected to reduce neurodegeneration by normalizing the integrity of the epithelial barrier and ultimately the inflammatory processes in the gastrointestinal tract (Sun et al., 2017). In addition, people with PD have higher levels of calprotectin in their stool than normal controls (Mulak et al., 2019). Interestingly, SCFAs and calprotectin have been proposed as indicators of gastrointestinal dysfunction and inflammation in PD (Aho et al., 2021). However, the factors responsible for these effects are still largely unclear. Recent data suggest that regular physical activity appears to promote significant changes in the gut microbiota that may lead to a reduction in the incidence of intestinal inflammatory bouts (Hughes RL., 2020; Aya et al., 2021). For example, physical activity reduces fecal calprotectin levels in healthy individuals (Seeger et al., 2020; Van et al., 2020). In addition, an active lifestyle appears to increase the concentration of short-chain fatty acids in active and healthy individuals (Magzal et al., 2022).

Considering these elements, we hypothesized that people with PD who are physically active would have lower fecal calprotectin levels and improved short-chain fatty acid profiles compared to sedentary people with PD. The main aim of this study is to investigate the impact of a physically active lifestyle on intestinal inflammatory markers of PD. If confirmed, the present results would suggest that regular physical activity

normalizes gut microbial ecology and SCFA production while decreasing fecal calprotectin levels. These effects would in turn have a positive impact on the permeability of the gastrointestinal tract and inflammation in active PD patients.

Methods

Study participants and recruitment

Participants were recruited from the participant registries of the NeuroMotrix Center and the Parkinson Quebec Network. They were enrolled on the basis of predefined inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria: (1) age between 50 and 85 years, (2) no severe cognitive deficits that could interfere with self-assessment (Mini Mental State Examination score > 20), (3) motor symptoms with a score of less than 35 on section 3 of the MDS-UPDRS, and (4) a score of less than 4 on the Hoehn and Yahr scales. Exclusion criteria: (1) presence of a chronic neurological disease other than PD (2) diagnosed inflammatory bowel disease. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in accordance with the General Data Protection Regulation. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Quebec at Montreal (#2023-5329).

Protocol

Selected participants were contacted for a 30-min individual telephone interview in which the purpose of the study was briefly explained. The first in-person meeting lasted approximately one hour. Participants read and sign the informed consent form and completed the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Bauman et al., 2011; Oyeyemi et al., 2014). The Physical Activity Readiness Questionnaire (IPAQ) was used to identify the participants' level of physical activity and to assign them to one of the two groups (ACTIVE or INACTIVE) after calculating their energy consumption. The estimated metabolic equivalent (MET) values of the task can be calculated separately for the four activity domains of the IPAQ. One MET value corresponds to energy expenditure at rest in a sitting position (1 Kcal/Kg/h) and is equivalent to 3.5 mL/kg/min of VO₂max. The following MET intensity values were used to calculate the IPAQ values: 8 MET for intense activities, 4 MET for moderate-intensity activities (except for moderate-intensity indoor activities, which were 3 MET), 1.3 MET for transportation, and 3.5 MET for walking. The estimated MET values were obtained by multiplying the time per week (minutes/week) for each activity area by the corresponding MET intensity (MET). Finally, the total estimated value in Mets. Minutes/week for the entire

PA in the questionnaire was calculated by summing the METs for the four activity domains. The time reported for sedentary activities is an indicator of inactivity and was not included in the total PA score. The INACTIVE group consisted of participants who had an IPAQ score < 3 METs, and the ACTIVE group included participants with an IPAQ score \geq 6 METs (Craig et al., 2003). Here we used the total IPAQ score as our discriminant measure.

If participants met one of these criteria, they were provided with instructions and a stool collection kit (2 sterile containers with the participant's code, a sterile plastic spoon, 2 white disposable medical papers and medical gloves). Participants collected the sample after fasting for at least 10 hours, at the time of the first bowel movement of the day, starting at 4 am. Following the provided instructions, they placed a disposable paper under the toilet seat in the center of the bowl to collect the stool sample. Then, they used a plastic spoon to transfer the stool sample (5 to 10 g) into a sterile container, which was immediately stored in the refrigerator. Participants were instructed to collect the stool sample on the morning of a pre-scheduled visit to the Physiology and Exercise lab at the University of Quebec in Montreal. Upon arrival, stool samples were immediately stored in a freezer at -80°C . Since recent studies have shown conflicting results on the relationship between stool and blood concentrations of SCFAs, we have opted to perform the analyses on both types of samples, in the hope of determining the effect of an active lifestyle on stool and blood SCFAs. A blood sample was then collected via an intravenous catheter into screw-capped tubes and stored at 4°C until centrifuged at 1800 g for 10 min. Serum samples were then collected and stored at -80°C . Anthropometric parameters were then checked using the InBody230 device to provide an in-depth assessment of body composition by analyzing body fat percentage, body mass index, muscle mass and basal metabolic rate of each body region (right arm, left arm, right leg, left leg) (Duval et al., 2013). Three self-assessment questionnaires were also completed: (1) The Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCa), which relates to cognitive function (simple, short assessment with several tasks for the patient to complete). The items assessed were divided into six subsections: Memory, Executive Functions, Attention, Concentration, Language, and Temporal and Spatial Orientation. The total score was calculated on the basis of 30 points, with a low score representing the threshold for detecting cognitive decline (Vasquez et al., 2023). (2) The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) included only 8 questions related to mobility, activities of daily living, emotional well-being, social support, communication, and physical complaints. Each question was scored from 0 to 4 points. A low score indicated a good quality of life (Jenkinson et al., 1997). (3) Rome IV defined constipation as the presence of two or more symptoms (straining to defecate, hard stools, feeling of incomplete evacuation, feeling of anorectal obstruction, fewer than three bowel movements per week) (Marx et al., 2018). (4) The Cleveland Constipation Scoring System (CSS) was used

to assess the severity of constipation. A CSS score of less than 15 was defined as mild constipation and a CCS score of 15 or more was considered severe constipation (Agachan et al., 1996).

Analysis

Quantitative analyzes of short-chain fatty acids were carried out at the Institute of Nutrition and Functional Foods (INAF, Université Laval) using gas chromatography. All individuals involved in the analyzes were blinded to the participants' clinical data. Serum samples were thawed and centrifuged for 2 minutes at 18,000 g at 4°C. Two aliquots of serum were acidified with 10% H₃PO₄ to reach a pH of approximately 2 and deproteinized with 5% v/v sulfosalicylic acid at a concentration of 500 mg/ml (Lessard-Lord et al., 2023; Forteza et al., 2022). The samples were then centrifuged at 18,000 g for 5 minutes at 4°C and the supernatant was transferred to a glass vial. An equal volume of methyl tert-butyl ether was added to extract the SCFAs by shaking for 2 minutes. The extracts were centrifuged at 5,500 g for 10 minutes at 4°C to separate the organic and aqueous phases. The system was controlled by the GC solution software. Two microliters of the organic phase were injected into a Nukol capillary GC column (30 m × 0.25 mm i.d., 0.25 µm film thickness, Supelco analytical) in split mode, and hydrogen was used as the carrier gas. On the day of fecal fermentation, fecal samples were thawed, suspended in 5 mL of ultrapure water, and homogenized with a BeadRuptor (Omni, Kennesaw, Georgia) at 4.0 m/s for 2 min. The fecal suspension was then centrifuged at 5,500 °C g and 4 °C for 30 minutes to remove larger solid particles (Lessard-lord et al., 2023; Forteza et al., 2022). Then the samples were temporarily placed on a dry mass to remove the moisture content using freeze-drying (this factor influences the SCFA concentrations). The injector and detector were set to 250°C. The oven temperature was initially programmed to 60°C and then increased to 200°C at 12°C/min, and the temperature was maintained for 7 minutes (Lessard-lord et al., 2023; Forteza et al., 2022). SCFA analyzes in stool and serum (with acetic acid, propionic acid, butyric acid) were performed using a GC-FID system (Simadzu) consisting of a GC 2010 gas chromatograph and an AOC-20s autosampler, an AOC-20i autoinjector and a flame ionization detector (Lessard-Lord et al., 2023; Forteza et al., 2022). The SCFA analyzes were performed in duplicate. Results were averaged and expressed as µmol/g dry stool. Data were processed using Skyline21.1.30 software.

Quantitative analysis of fecal calprotectin was performed at the Maisonneuve-Rosemont Hospital (HMR) laboratory. Samples were kept at 4°C for at least 12 hours, shaken vigorously until the sample was completely in suspension and then pretreated with preparation and extraction tubes. then, the samples

were mixed for 30 seconds by vortex and homogenized for 25 minutes. One milliliter of the homogenate was transferred to a tube and centrifuged at 10,000 g for 20 minutes. Finally, the supernatant was collected and frozen at -20°C . The supernatants were thawed and the evaluation of calprotectin in stool samples was performed by enzymatic immunoassays (ELISA) using IDK[®] kits.

Statistics

We used a two-sample modified Welch's t-test to confirm that the level of physical activity differed between the groups, as the sample sizes are unequal. Since three different, yet related SCFAs were investigated, we used a Bonferroni correction to adjust the final p value for multiple comparisons. The same test was performed to ensure that both groups had similar age, gender, disease stage and disease duration, sociodemographic characteristics, and anthropometric measurements. All statistical tests were two-sided and statistical significance was set at $p < 0.05$. Finally, used a Spearman's Rank correlation test to examine the relationship between levels of stool and blood SCFAs on the entire sample size. Statistical analyzes were performed using SPSS software (Statistical Package for Social Sciences, version 27.0).

Results

Forty-seven participants were eligible after completion of the initial assessment. Three participants were excluded (their energy consumption was between 3 and 5.9 METs), and nine participants dropped out for unrelated personal reasons. A total of 35 participants (20 men and 15 women, average age 66 years) were included in the final analysis. Thirty-four of them received anti-PD treatment and one was not receiving any medication. In most cases, the onset of the disease was less than four years ago, and most were in stage 2 ($n=23$). The sociodemographic characteristics of the participants are presented in Table 1.

Table 1: Descriptive characteristics of the participants (n=35)

	ACTIVE (n= 20)	INACTIVE (n= 15)	p-value
Mean age [range]	66 ± 7.9 [54-80]	65 ± 7.3 [54-73]	0.14
Sex (males/females)	15/5	5/10	
Marital status (partner/ no partner)	14/6	12/3	
Time since diagnosis (years)	4.5 ± 3	4,2 ± 3	0.24
Hoen and Yahr scale			0.12
HY stage I	n= 2	n=4	
HY stage II	n= 15	n=8	
HY stage III	n= 3	n=3	
MDS UPDRS - part III	22.2 [12 - 30]	22.8 [18 - 30]	0.17
MoCa	25 ± 6	25 ± 4	0.77
Body mass index (kg/m²)			0.33
Normal weight (n,%)	26,6 ± 8	26.8 ± 7	0.12
Overweight (n, %)	10 (50)	8 (53)	
Obese (n, %)	5 (25)	1 (6)	
Obese (n, %)	4 (20)	6 (40)	
Co-Morbidity (n,%)			
Depression			
Hypertension	2 (10)	5 (33)	
Diabetes	2 (10)	5 (33)	
Dyslipidemia	0	2 (13)	
Medication	2 (10)	3 (20)	
LEDD (mg)			
Current smoker	527 ± 211.5	221 ± 110	
PDQ-8	0	2	0,46
	4 ± 3	6 ± 5	

LEDD= Levodopa Equivalent Daily Dose, MoCA= Montreal Cognitive Assessment, Body Mass Index: normal weight (<25 kg/m²); overweight (<30 kg/m²); obese 30 kg/m²; PDQ-8: Parkinson's Disease Questionnaire; mean ± standard error for the descriptive characteristics of the participants.

Table 2. Dietary habits of most participants and the results of their constipation score. Sixty percent of the participants had a healthy diet and avoided dairy products, grains, gluten, and red meat. Most of them did not consume probiotics or omega-3 fatty acids. According to Rome IV, the INACTIVE group suffered more from constipation than the ACTIVE group. In addition, the CSS score shows that most sedentary people had a score of over 15 points.

Table 2: Gastric characteristic of the participants (n=35)

	ACTIVE (n= %/20)	INACTIVE (n= %/15)
Plant- based diet	50	46
Omnivorous	20	13
No diet	30	40
Fruit and vegetable	95	100
Probiotic	10	0
Omega 3	30	0
CSS total Score	50	46
1to 5 days of constipation	5	46
5 to 10 days of constipation	45	40
No constipation	85	100
Sensation of incomplete evacuation	75	100
Straining during at least 25% of defecations	75	90
Sensation of anorectal obstruction/blockage	20	65
Use of laxatives		
Rome IV		
Functional constipation	70	100
IF	5	45
Bloating	60	90

CSS: Constipation Scoring System ; Rome IV: Functional gastrointestinal disorders of constipation; n: Number of patients per group.

Table 3. Levels of physical activity were different between the ACTIVE vs. the INACTIVE groups, this for all type of physical activities (transportation, leisure-time, intense/moderate activity, and walking.

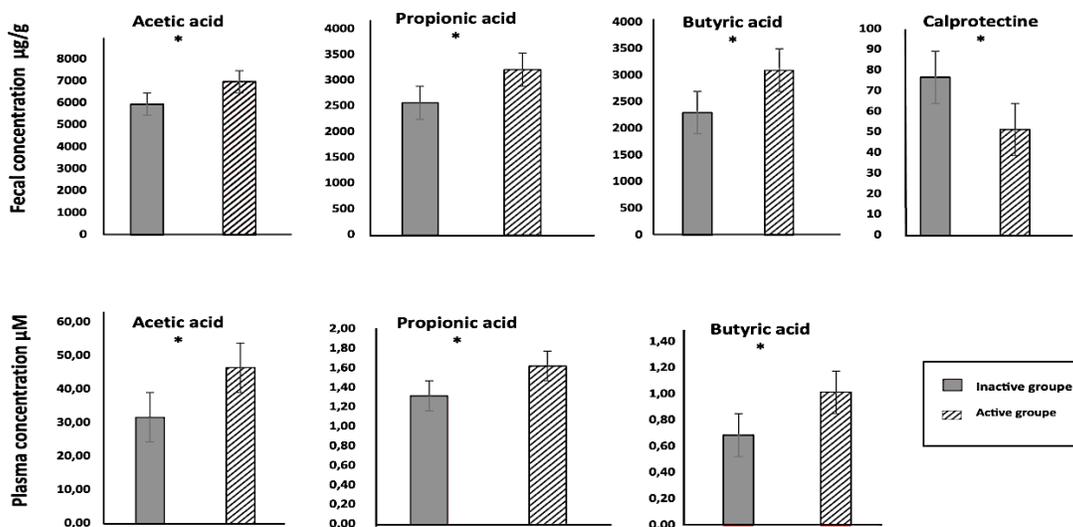
Table 3 : IPAQ score

	ACTIVE (n= 20)	INACTIVE (n= 15)	p-value
Transportation (METs.minutes/week)	1039	206	
Leisure-time (METs.minutes/week)	3459	833	
Intense/Moderate (METs.minutes/week)	2345	830	
Walking (METs.minutes/week)	2044	466	
Total sedentary time (Hours/week)	136	210	
Total AP (day)	6 ± 0.8	3 ± 1.5	
Total IPAQ score (METs.minutes/week)	8440	1914	0,04

PA: Physical Activity; METs.minutes/week: Metabolic Equivalent Tasks.minutes/week.

Concentrations of acetic acid ($p = 0.03$), propionic acid ($p = 0.006$) and butyric acid ($p = 0.003$) were significantly higher in the ACTIVE groups compared to the INACTIVE group (Figure 1). In addition, plasma concentrations of acetic acid ($p = 0.004$), propionic acid ($p = 0.002$) and butyric acid ($p = 0.03$) were also significantly higher in the ACTIVE group compared to the INACTIVE group (Figure 1). Finally, the mean fecal calprotectin level was lower in the ACTIVE group compared to the INACTIVE group ($p = 0.009$). Values below the reference limit ($50 \mu\text{g/g}$) were found in samples from twelve (60 %) of the twenty ACTIVE participants. In contrast, values above $50 \mu\text{g/g}$ were found in the samples of nine (50%) of the fourteen INACTIVE participants, and values above $100 \mu\text{g/g}$ were found in the samples of four INACTIVE participants.

FIGURE 3 : Comparison of SCFA and calprotectin levels in people with PD



The Spearman rank correlation between the active group and the inactive group was negative, respectively; mean \pm standard error for fecal and plasma levels of acetic acid, propionic acid, butyric acid, and fecal calprotectin in people with PD by MP. * $p < 0.05$.

Discussion

In the present study, we compared the concentrations of different types of SCFAs and calprotectin, a marker of intestinal inflammation, between active and less active people with PD. Our results indicate that acetate, propionate and butyrate concentrations in feces and plasma were significantly higher in the active group than in the more sedentary group. Furthermore, calprotectin levels were significantly lower in the active vs. the less active group. These results support the hypothesis that an active lifestyle may help regulate gut microbial metabolite production, gastrointestinal tract inflammation by increasing SCFA profiles and reducing calprotectin levels in PD.

Physical activity is proposed to be beneficial for people with PD (Lauzé et al., 2016; Magzal et al., 2022; Morita et al., 2019; Kulecka et al., 2020). PD has previously been associated with changes in the ecology of the gut microbiome (Yang et al., 2019). The increases in SCFA profiles observed in our study are consistent with previous studies performed in athletes (Kulecka et al., 2020; Barton et al., 2018) and healthy active older adults (Tsukita et al., 2022; Fang et al., 2018). For example, Dalton and colleagues showed an increase in SCFA levels in response to regular voluntary physical activity (Dalton et al., 2019). Furthermore, in animals, five weeks of voluntary running was shown to alter the composition of the gut microbial ecology by increasing the concentration of n-butyrate compared to control animals that did not exercise (Matsumoto et al., 2008).

Recent studies have shown that the levels of SCFA in stool and blood are paradoxically different. In particular, some studies have suggested that plasma concentrations of propionic acid, butyric acid and acetic acid may be elevated in people with PD compared to control subjects (Shen et al., 2022; Shin et al., 2020). Our study seems to support the lack of relationship between stool and blood samples, as their levels were weakly correlated between them. However, both were positively influenced by an active lifestyle, which contradicts the idea that higher blood levels of SCFAs might be associated with worsening PD.

To our knowledge, the current study is the first one to show that an active lifestyle has a positive impact on calprotectin and SCFA fecal levels in people with PD. The decrease in calprotectin levels observed in the current study is consistent with studies in patients with inflammatory diseases who have undergone an exercise program (Cook et al, 2015; Acar et al, 2016; Acar et al, 2016; Levitova et al, 2016). The literature suggests that calprotectin and SCFAs are among the most reliable indicators of a dysregulated and inflammatory gut environment in PD (Aho et al., 2021). Our results provide key data for the current debate on the role of regular physical activity, which might be related to the balance of gut microbial ecology and metabolite production specifically with PD. From our results, we can hypothesize that physical activity may improve the barrier functions of the intestinal epithelium, reduce the expression of alpha-synuclein and inhibit its exposure to amyloidogenic compounds in the gut. Further studies will be needed to investigate the impact of physical activity on the health of the brain-gut axis in people with PD.

Limitations

Although the results of the current study suggest that physical activity may contribute to reducing inflammation, it should be kept in mind that this study has several limitations. First, our study examined

the impact of physical activity retrospectively. We nevertheless controlled for most confounding factors and isolated the effects of an active lifestyle on several gut microbial metabolites as well as calprotectin, the most important biomarkers of gastrointestinal inflammation. Another limitation of our study is the fact that more women were represented in the sedentary vs. the active group. However, we found no evidence of gender-specific differences in the concentrations of SCFAs or calprotectin, not even in people with PD. In conclusion, the present results show that an active lifestyle could normalize both SCFA profiles and the proinflammatory state. Further investigations should clarify whether SCFAs and ensuing normalization of intestinal epithelial barrier functions could slow down or prevent the ontogenesis of PD.

References

- Agachan, F., Chen, T., Pfeifer, J., Reissman, P., & Wexner, S. D. (1996). A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Diseases of the colon and rectum*, 39(6), 681–685. <https://doi.org/10.1007/BF02056950>
- Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, Chang J, Rudi K, Paulin L, Hertzberg V, Auvinen P, Tansey MG, Scheperjans F. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2021 Feb 8;16(1):6. doi: 10.1186/s13024-021-00427-6. PMID: 33557896; PMCID: PMC7869249.
- Al-Wardat, M., Grillo, P., Schirinzi, T., Pavese, C., Salimei, C., Pisani, A., & Natoli, S. (2023). Constipation and pain in Parkinson's disease: a clinical analysis. *Journal of Neural Transmission*, 1-8.
- Aya, V., Flórez, A., Perez, L. et Ramírez, JD (2021). Association entre l'activité physique et les modifications de la composition du microbiote intestinal : une revue systématique. *PLoS One*, 16 (2), e0247039.
- Balestrino, R., & Schapira, A. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Barichella M, Severgnini M, Cilia R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2019;34(3):396–405.
- Barton W, Penney NC, Cronin O, Garcia-Perez I, Molloy MG, Holmes E, Shanahan F, Cotter PD, O'Sullivan O. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018 Apr;67(4):625-633. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313627. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28360096.
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of neurology*, 249 Suppl 3, III/1–III/5.
- Chen SJ, Chen CC, Liao HY, Lin YT, Wu YW, Liou JM et al . Association des taux fécaux et plasmatiques d'acides gras à chaîne courte avec le microbiote intestinal et la gravité clinique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. *Neurologie* 2022, 98 : e848–e858.
- Cirstea MS, Yu AC, Golz E, Sundvick K, Kliger D, Radisavljevic N et al. La composition et le métabolisme du microbiote sont associés à la fonction intestinale dans la maladie de Parkinson. *Troubles du mouvement : journal officiel de la Movement Disorder Society* 2020.
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and science in sports and exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>.

- Fang, X., Han, D., Cheng, Q., Zhang, P., Zhao, C., Min, J. et Wang, F. (2018). Association des niveaux d'activité physique avec le risque de maladie de Parkinson : une revue systématique et une méta-analyse. Réseau JAMA ouvert , 1 (5), e182421-e182421.
- Fernández J, Redondo-Blanco S, Gutiérrez-del-Río I, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Fermentation du microbiote côlon de prébiotiques alimentaires vers des acides gras à chaîne courte et leurs rôles en tant qu'agents anti-inflammatoires et antitumoraux : A revoir. *Aliments fonctionnels J.* 2016 ; 25 : 511-522. est-ce que je: 10.1016/j.jff.2016.06.032.
- Huang T, Shi H, Xu Y, Ji L. The gut microbiota metabolite propionate ameliorates intestinal epithelial barrier dysfunction-mediated Parkinson's disease via the AKT signaling pathway. *Neuroreport.* 2021 Feb 3;32(3):244-251. doi: 10.1097/WNR.0000000000001585. PMID: 33470765.
- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R. et Hyman, N. (1997). Le PDQ-8 : développement et validation d'un questionnaire abrégé sur la maladie de Parkinson. *Psychologie et Santé* , 12 (6), 805-814.
- Kulecka M, Fraczek B, Mikula M, Zeber-Lubecka N, Karczmarski J, Paziewska A, Ambrozkiwicz F, Jagusztyn-Krynicka K, Cieszczyk P, Ostrowski J. The composition and richness of the gut microbiota differentiate the top Polish endurance athletes from sedentary controls. *Gut Microbes.* 2020 Sep 2;11(5):1374-1384. doi: 10.1080/19490976.2020.1758009. Epub 2020 May 13. PMID: 32401138; PMCID: PMC7524299.
- Lauzé, M., Daneault, JF et Duval, C. (2016). Les effets de l'activité physique dans la maladie de Parkinson : une revue. *Journal de la maladie de Parkinson* , 6 (4), 685-698.
- Lessard-Lord, J., Roussel, C., Guay, V. et Desjardins, Y. (2023). Caractérisation de la variabilité interindividuelle associée au métabolisme microbien de la (-)-épicatéchine. *Journal de chimie agricole et alimentaire* , 71 (37), 13814-13827.
- M Estaki, J Pither, P Baumeister, JP Little, SK Gill, S Ghosh, K Marsden, Z Ahmadi-Vand, DL Gibson, A287 ACTIVITÉ PHYSIQUE COMME MODULATEUR DU MICROBIOTE INTESTINAL, DES RÉPONSES IMMUNITAIRES ET DE LA PRODUCTION D'ACIDES GRAS À CHAÎNE COURTE, *Journal de l'Association canadienne de gastroentérologie* , Volume 1, numéro suppl_1, 1er février 2018, pages 497-498, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy008.288>.
- Magzal, F., Shochat, T., Haimov, I. et al. Une activité physique accrue améliore la composition du microbiote intestinal et réduit les concentrations d'acides gras à chaîne courte chez les personnes âgées souffrant d'insomnie. *Sci Rep* 12 , 2265 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05099-w>.
- Marx, M., Maye, H., Abdelrahman, K., Hessler, R., Moschouri, E., Aslan, N., ... & Schoepfer, AM (2018). Maladies fonctionnelles digestives : mise au point concernant la classification Rome IV. *Rev Med Suisse* , 14 , 1512-1516.
- Morita, E. et al. L'entraînement aérobie avec marche rapide augmente les bactéries intestinales chez les femmes âgées en bonne santé. *Nutriments* 11 , 868 (2019).

- Mulak A, Koszewicz M, Panek-Jeziorna M, Koziorowska-Gawron E, Budrewicz S. La calprotectine fécale en tant que marqueur de l'activation du système immunitaire intestinal est élevée dans la maladie de Parkinson. *Neurosciences* avant. 2019 ; 13 : 992. est-ce que je: 10.3389/fnins.2019.00992.
- Seeger, W. A., Thieringer, J., Esters, P., Allmendinger, B., Stein, J., Schulze, H., & Dignass, A. (2020). Moderate endurance and muscle training is beneficial and safe in patients with quiescent or mildly active Crohn's disease. *United European gastroenterology journal*, 8(7), 804–813. <https://doi.org/10.1177/2050640620936383>.
- Shin C, Lim Y, Lim H, Ahn TB. Acides gras plasmatiques à chaîne courte chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. *Mov Disord* 2020, 35 : 1021-1027.
- Tsukita, K., Sakamaki-Tsukita, H. et Takahashi, R. (2022). Effet à long terme d'une activité physique régulière et d'habitudes d'exercice chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce. *Neurologie* , 98 (8), e859-e871.
- Vásquez KA, Valverde EM, Aguilar DV, Gabarain HH. Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination. *Dement Neuropsychol*. 2019.
- Vásquez KA, Valverde EM, Aguilar DV, Gabarain HH. Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination. *Dement Neuropsychol*. 2019 Jan-Mar;13(1):78-81. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-010008. PMID: 31073382; PMCID: PMC6497025.
- Yang D, Zhao D, Ali Shah SZ, Wu W, Lai M, Zhang X et al. Le rôle du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson. *Neurol* avant. 2019 ; 10h1155 . est-ce que je: 10.3389/fneur.2019.01155.
- Zhu, Q., Jiang, S. etamp; Du, G. Effets de la fréquence de l'exercice sur le microbiote intestinal chez les personnes âgées. *Microbiologie ouverte* 9, 1–15 (2020).

CHAPITRE III

DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans la présente étude, nous avons étudié les concentrations de métabolites produites par la flore microbienne de l'intestin (les acides gras à chaînes courtes ou AGCC) et d'un biomarqueur de perméabilité et d'inflammation intestinale (calprotectine) chez des personnes actives et sédentaires souffrant de la maladie de Parkinson. Les résultats indiquent que les concentrations d'acétate, de propionate et de butyrate dans les selles et dans le sérum étaient significativement plus élevées dans le groupe de personnes actives que chez les participants sédentaires. Ceci sous-entend une altération favorable de l'écologie microbienne dans l'intestin ainsi qu'une diminution de la perturbation de la barrière épithéliale chez les participants parkinsoniens actifs. Parallèlement, nos données sont confirmées par l'observation de taux de calprotectine fécale significativement plus faibles chez les participants actifs. Ceci indique que l'activité physique pourrait normaliser les fonctions de la barrière épithéliale et, conséquemment, réduire l'inflammation dans l'intestin. Ces résultats supportent l'hypothèse selon laquelle l'activité physique pourrait exercer des effets bénéfiques en normalisant la flore microbienne, la barrière épithéliale ainsi que les marqueurs d'inflammation de l'intestin.

Il est reconnu que l'activité physique est bénéfique pour les personnes souffrant de la maladie de Parkinson (Lauzé et al., 2016 ; Magzal et al., 2022 ; Morita et al., 2019 ; Kulecka et al., 2020). La maladie de Parkinson a déjà été associée à des changements dans l'écologie microbienne de l'intestin (Yang et al., 2019). De plus, des études animales ont montré que l'exercice améliore simultanément la diversité et la composition microbienne de l'intestin (Brandt et al., 2017 ; Monda et al., 2017). Les augmentations des profils AGCC observées dans notre étude sont cohérentes avec les études précédentes réalisées chez des athlètes (Kulecka et al., 2020 ; Barton et al., 2018) et des personnes âgées actives en bonne santé (Tsukita et al., 2022 ; Fang et al., 2018). Par exemple, Dalton et ses collègues ont rapporté une augmentation des niveaux d'AGCC en réponse à une activité physique volontaire régulière (Dalton et al., 2019). De plus, chez les animaux, il a été observé que cinq semaines de course volontaire modifient la composition de l'écologie microbienne intestinale en augmentant la concentration de n-butyrate par rapport aux animaux témoins non soumis à l'exercice (Matsumoto et al., 2008). À notre connaissance, la présente étude est la première

à montrer qu'un mode de vie actif a un impact positif sur les taux d'AGCC et de calprotectine chez les personnes ayant la maladie de Parkinson. La diminution des taux de calprotectine observée dans la présente étude est cohérente avec les études menées chez des patients atteints de maladies inflammatoires ayant suivi un programme d'exercice (Cook et al, 2015 ; Acar et al, 2016 ; Acar et al, 2016 ; Levitova et al, 2016).

La littérature suggère que les niveaux d'AGCC et de calprotectine sont parmi les indicateurs les plus fiables d'une altération des fonctions gastro-intestinales et d'un environnement pro-inflammatoire dans l'intestin de personnes ayant la maladie de Parkinson (Aho et al., 2021). L'observation d'une dysbiose intestinale est courante dans la maladie de Parkinson et ceci peut entraîner la réduction de l'abondance de bactéries putatives productrices d'AGCC, un dysfonctionnement/perturbation de la barrière épithéliale ainsi que des effets pro-inflammatoires locaux et systémiques pouvant mener à l'augmentation de l'expression de l' α -synucléine. En retour, l'expression accrue d' α -synucléine pourrait faciliter son exposition aux composés amyloïdogènes présents dans l'intestin (Stolzenberg et al., 2017 ; Nuzum et al., 2020 ; Vascellari et al., 2021). Bien que la grande majorité des études suggèrent que les AGCC jouent un rôle bénéfique et anti-inflammatoire dans la neurodégénérescence (Tan et al., 2018). Les AGCC sont liés à l'amélioration de la santé intestinale en favorisant la production de mucus (Makki et al., 2018), l'intégrité de la barrière épithéliale (Vancamelbeke et al., 2017) et la libération de sérotonine, un régulateur clé de la sécrétion et de la motilité gastro-intestinale (Evans et al., 2013). Les AGCC ont de puissantes propriétés anti-inflammatoires et -oxydantes, et ils améliorent la fonction de la barrière épithéliale intestinale (Needham et al., 2020). Les AGCC, en particulier les acides acétique, propionique et butyrique, sont le principal produit de la fermentation des fibres alimentaires par des espèces microbiennes distinctes dans l'intestin et influencent le système nerveux central ainsi que le fonctionnement cérébral via des mécanismes encore largement incompris. Le butyrate possède des propriétés anti-inflammatoires mais influencerait également le contrôle de la motilité intestinale et de la perméabilité intestinale (Richard et al., 2020; Hurst et al., 2014). L'acide propionique inhiberait l'activation neuro-inflammatoire et atténuerait les dommages à la barrière hématoencéphalique (Hoyle et al., 2018). Comme le suggèrent plusieurs études, la réduction d'AGCC augmenterait la perméabilité intestinale ainsi que l'inflammation du côlon, le dépôt d' α -synucléine dans le tractus gastro-intestinal et l'activation microgliale dans le cerveau. De plus, il existe une relation étroite entre les altérations de l'écologie microbienne, le développement d'une perméabilité accrue et d'un milieu pro-inflammatoire dans l'intestin (Houser et Tansey, 2017). La calprotectine fécale est un biomarqueur bien établi de perméabilité et d'inflammation intestinale dans les maladies inflammatoires

de l'intestin, ce qui pourrait expliquer les concentrations accrues de calprotectine mesurées dans les selles des personnes sédentaires ayant la maladie de Parkinson.

Nos résultats fournissent des données clés pour le débat actuel sur le rôle de l'activité physique régulière, qui pourrait être lié à l'équilibre de l'écologie microbienne intestinale et à la production de métabolites spécifiquement dans la maladie de Parkinson. Nos données soutiennent l'hypothèse initiale voulant que l'activité physique puisse améliorer les fonctions de barrière de l'épithélium intestinal et pourraient peut-être aussi réduire l'expression de l' α -synucléine et inhiber son exposition aux composés amyloïdogènes présents dans l'intestin. D'autres études seront nécessaires pour étudier l'impact de l'activité physique sur la santé de l'axe cerveau-intestin chez les personnes ayant la maladie de Parkinson.

Limites de notre étude

Bien que les résultats de la présente étude suggèrent que l'activité physique peut contribuer à réduire l'inflammation, il convient de garder à l'esprit que cette étude présente plusieurs limites qui peuvent avoir influencé ses résultats. La principale limite de notre étude est que nous avons examiné les niveaux d'activité physique de manière rétrospective. Néanmoins, nous avons contrôlé la plupart des facteurs confondants et isolé les effets d'un mode de vie actif sur plusieurs métabolites microbiens intestinaux ainsi que sur la calprotectine, les biomarqueurs les plus importants de l'inflammation gastrointestinale. Une autre limite de notre étude est le fait que davantage de femmes étaient représentées dans le groupe sédentaire par rapport au groupe actif. Cependant, nous n'avons trouvé aucune preuve de différences spécifiques au sexe dans les concentrations d'AGCC ou de calprotectine, pas même dans la maladie de Parkinson. En conclusion, les présents résultats montrent qu'un mode de vie actif pourrait normaliser à la fois les profils AGCC et l'état pro-inflammatoire chez les personnes ayant la maladie de parkinson.

Points forts de notre étude

Dans la présente étude, nous avons fourni un effort considérable afin de s'assurer que l'âge, le stade de maladie, nombre d'années depuis le diagnostic, le niveau cognitif était statistiquement similaire entre le groupe actif et moins actif. Ceci nous a permis d'utiliser des statistiques inférentielles plutôt que corrélationnelles. De plus, l'analyse des échantillons a été faite de façon aveugle par les laboratoires impliqués.

Perspectives et futures recherches

Ce projet de recherche répond donc à des questions peu étudiées jusqu'à ce jour. Il reste encore un besoin non satisfait pour une compréhension plus approfondie sur la communication complexe de microbiote-intestin-cerveau et les altérations gastro-intestinales. Ces investigations plus approfondies devraient permettre de clarifier si l'altération de l'écologie microbienne de l'intestin, la production de métabolites telles que les AGCC et la normalisation des fonctions de la barrière épithéliale intestinale qui en résulte pourraient ralentir ou empêcher l'ontogenèse de la maladie de Parkinson. Il sera également important de fournir une compréhension approfondie sur la relation entre les différents types d'AGCC et les symptômes gastriques. Cette compréhension pourrait aider à développer de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des troubles neurologiques dégénératifs. De plus, grâce à leurs effets sur le développement et le maintien d'une fonction cérébrale saine, ces métabolites pourraient être utilisés comme interventions diététiques. Aussi, une étude de suivi longitudinale prenant en compte l'anxiété, la dépression, la constipation ainsi que la prise du traitement anti-parkinson sera intéressante aussi. Finalement, la diminution des AGCC fécaux dans la MP est confirmée par plusieurs chercheurs, mais l'altération des AGCC plasmatiques doit être étudiée plus en détail.

ANNEXE

LE PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL UTILISÉ

CAHIER DES CHARGES

**AXE INTESTIN-CERVEAU :
EFFETS DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR LES NIVEAUX DE LA CALPROTECTINE FÉCALE ET D'ACIDE GRAS À
CHAÎNE COURTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE PARKINSON**

Rédigé par : Nesrine Chtioui

2022-2023

Introduction

Les participants ciblés pour cette expérimentation sont des patients atteints de la maladie de Parkinson. Pour chaque participant, le protocole comprend :

1. Deux contacts téléphoniques
2. Deux rencontres face à face: une chez lui et une à l'université de Québec à Montréal.

Question de recherche

Les patients ayant la maladie de parkinson physiquement actifs ont-ils un taux de calprotectine fécal et d'acide gras à chaîne courte se rapprochant de la normale comparativement aux patients sédentaires?

Objectif de l'étude

Déterminer si l'activité physique régulière est associée à un profil de calprotectine fécal et d'acides gras à chaîne courte favorable comparativement aux patients sédentaires

Recrutement des participants

Liste de contrôle des tâches à effectuer:

Date:

Heure:

Tâches à faire

- Contacter le Réseau Parkinson Québec
 - Contacter le centre de kinésiologie NeuroMotrix
 - Contacter Parkinson Québec
-

Premier contact

Les patients identifiés seront contactés pour une entrevue téléphonique individuelle.

Point important :

- Donner des informations claires sur le déroulement de l'étude.
- S'assurer que tout a été bien compris par le participant.
- Vérifier si le participant est motorisé.

Liste de contrôle des tâches à effectuer:

Date:

Heure:

Tâches à faire

- Expliquer le déroulement de l'étude
 - Vérifier les critères de sélections
 - Fixer le RDV de la première rencontre
-

Entrevue téléphonique
(Recrutement)

Bonjour Madame/ Monsieur,

Mon nom est Nesrine, je suis étudiante en maîtrise de recherche en Kinésiologie à l'Université du Québec à Montréal. Je travaille avec le professeur Duval de l'institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. Nous avons reçu vos coordonnées de la part du réseau Parkinson Québec/Centre NeuroMotrix.

Est-ce que c'est le bon moment pour vous parler?

Je m'adresse à vous aujourd'hui pour vous inviter à participer à mon projet de recherche. Je cherche à déterminer l'effet de l'activité physique régulière sur les niveaux des marqueurs d'inflammations chez les patients ayant la maladie de parkinson. Le protocole de l'étude est vraiment facile, il suffit d'être disponible pour deux appels téléphoniques et deux rencontres: la première rencontre sera fixée à une date qui vous convient à votre domicile et durera environ une heure. Cette rencontre servira à évaluer votre niveau d'activité physique durant les 7 derniers jours à l'aide d'un questionnaire. Si vous répondez aux critères de sélections de notre étude, nous allons vous demander de nous fournir un échantillon fécal en utilisant le matériel et les instructions dont vous allez les recevoir par la poste. La deuxième rencontre se déroulera à l'Université de Québec à Montréal et durera approximativement 30 minutes. Pendant cette rencontre, vous allez apporter votre échantillon fécal pour l'évaluation. Ensuite nous allons mesurer votre poids, masse maigre et masse grasse à l'aide d'une balance. Ensuite, nous allons remplir ensemble quatre questionnaires pour évaluer votre qualité de vie, vos fonctions cognitives et la gravité de la constipation, et finalement, vous serez invité à fournir un prélèvement sanguin.

De notre côté, votre participant joue un rôle important dans notre projet d'étude parce que nous aurons la chance d'évaluer l'effet de l'activité physique sur les marqueurs inflammatoires chez les patients ayant la MP. De votre côté, vous aurez la chance d'obtenir une idée sur votre dépense énergétique quotidienne et d'autre information liée à votre qualité de vie.

Pensez-vous que nous pouvons compter sur votre participation ?

Avez-vous des questions concernant le déroulement de ce projet de recherche?

Nous allons maintenant planifier la date de notre première rencontre à votre domicile.

Nous vous rappellerons la veille de notre rencontre, pour confirmer!

Merci beaucoup pour votre temps.

Deuxième contact :

Cette rencontre servira à rappeler l'objectif du projet, ses composantes, ses avantages et ses inconvénients, la nature de la participation et le protocole. De plus. Le formulaire de consentement sera lu. Le participant aura l'opportunité de poser des questions, avant de signer le formulaire.

Point important :

- S'assurer que toutes les données sont bien présentées
- S'assurer que le participant a bien lu le consentement et poser toutes ses questions avant de signer le formulaire.
- S'assurer que le participant a bien compris le déroulement de l'étude.

Liste de contrôle des tâches à effectuer:

Date:

Heure:

Tâches à faire

- Expliquer l'objectif et les étapes de l'étude
 - Lire le consentement
 - Répondre aux questions des participants
 - Signer le formulaire de consentement
 - Remplir la fiche du participant
 - Remplir le questionnaire IPAQ
-

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre du projet de recherche

Axe intestin-cerveau : Effets de l'activité physique sur le taux de la calprotectine fécale et l'acide gras à chaîne courte dans la maladie de parkinson

Étudiant-chercheur

Prénom et le nom : Nesrine Chtioui

Programme d'étude : maîtrise en sciences de l'activité physique

Téléphone : (514) 809-9119

Courriel : chetioui.nesrine@courrier.uqam.ca

Direction de recherche

Prénom et le nom du directeur de recherche : Christian Duval, PhD

Son affiliation départementale : Département des sciences de l'activité physique

Téléphone : (514) 987-3000 poste 4440

Courriel : duval.christian@uqam.ca

Co-directeur de recherche

Prénom et le nom du directeur de recherche : David St-Pierre, PhD

Son affiliation départementale : Département des sciences de l'activité physique

Téléphone : (514) 987-3000 poste 5150

Courriel : st-pierre.david_h@uqam.ca

Préambule

Nous vous invitons à participer à un projet de recherche. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet de recherche et de signer ce formulaire de consentement, veuillez prendre le temps de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire vous explique le but, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients de cette étude, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin. Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affectés au projet de recherche.

Description du projet et de ses objectifs

L'objectif de ce projet est d'évaluer l'effet de l'activité physique régulière sur le taux de la calprotectine fécale et l'acide gras à chaîne courte chez les patients atteints de la maladie de parkinson.

Pour la réalisation de ce projet de recherche, nous comptons recruter 40 patients atteints de la maladie de parkinson idiopathique, homme et femme, âgés entre 50 et 85 ans.

La première partie de l'étude concerne votre niveau d'activité physique. La deuxième partie de l'étude concerne le taux de la calprotectine fécale et l'acide gras à chaîne courte.

Nature et durée de votre participation

Ce projet de recherche se déroulera principalement dans votre domicile et à l'UQAM. En tout, deux visites séparées par 4 jours.

Visite 1

La première visite aura lieu à votre domicile à une date qui vous convient et durera environ une heure. Cette rencontre servira à vous expliquer l'objectif du projet, ses composantes, la nature de la participation et le protocole. Ensuite, nous remplirons avec vous le questionnaire international sur l'activité physique (IPAQ) pour quantifier votre niveau d'activité physique. Ce questionnaire permet de savoir votre fréquence et la durée des différentes activités que vous avez faites au cours des 7 derniers jours.

Si vous ne répondez pas aux critères de cette étude, vous serez contactés pour être informés que votre participation à l'étude est terminée. Et vous aurez le choix de recevoir le questionnaire IPAQ par la poste, ou qu'il soit détruit par l'équipe de recherche. Si vous répondez aux critères de cette étude, vous serez recontactés pour vous informer que vous recevrez un kit du prélèvement fécal et les instructions par la poste.

Trois jours après notre première rencontre, un suivi téléphonique sera fait avec vous afin de nous assurer que vous avez bien reçu le matériel et les instructions du prélèvement fécal. Le dosage nécessite au minimum 10 g de selles (Équivalent à deux cuillères à soupe) recueillies dans les récipients et collectées de préférence au moment de la première selle de la journée, à partir de 4 heures du matin et après un jeûne d'au moins 10 heures.

Premièrement, vous devrez porter des gants pour placer papier jetable directement sur l'eau propre au centre de la cuvette. Les selles ne devront pas toucher l'urine ou l'eau de la toilette. Deuxièmement, vous devrez faire vos selles sur le papier jetable. Ensuite, à l'aide d'une cuillère en plastique, vous devrez mettre une partie des selles dans les deux récipients stériles et les placer dans un sac de plastique. Finalement, l'échantillon doit être conservé immédiatement au réfrigérateur, pour éventuellement l'acheminer à l'UQAM le jour même.

Visite 2

La deuxième visite aura lieu à l'UQAM, selon votre disponibilité et durera approximativement 30 minutes. Pendant cette visite, vous allez apporter votre échantillon fécal pour qu'on le mette au réfrigérateur jusqu'à ce qu'ils soient analysés. Ensuite, une infirmière qualifiée vous installera sur une table d'examen pour vous faire un prélèvement sanguin par un cathéter intraveineux.

Une fois la prise du sang est faite, nous vous demanderons de monter sur la machine InBody230 pour mesurer votre taille, poids, indice de masse corporelle et pourcentage de gras. C'est une machine indolore, rapide et ne présente aucun risque d'effet secondaire. Par la suite, nous remplirons avec vous 4 courts questionnaires. Le premier questionnaire est relatif à vos fonctions cognitives. Le deuxième est un

questionnaire pour évaluer votre qualité de vie. Le troisième et le quatrième questionnaire s'intéresse à la gravité de la constipation.

Avantages liés à la participation

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. Toutefois, les résultats obtenus pourraient contribuer à l'avancement des connaissances scientifiques dans la maladie de parkinson.

Risques liés à la participation

Il n'y a aucun risque associé à votre participation à ce projet de recherche.

Les prises de sang n'engendrent habituellement aucun effet secondaire. Certains patients ressentent une petite piqûre ou brûlure lors de l'insertion de l'aiguille dans la veine de l'avant-bras. Dans de très rares situations, il pourra se former un peu d'enflure ou une ecchymose au point de prélèvement qui disparaîtra en quelques jours.

Après un jeûne de 10 heures, il est simplement recommandé de manger et bien s'hydrater dans les brefs délais après la prise de sang.

Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, vos informations personnelles ne seront connues que par le chercheur responsable ainsi que les membres de son personnel de recherche. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet décrits dans le formulaire de consentement seront recueillis.

Tous les renseignements recueillis demeurent confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. Par ailleurs, vos renseignements personnels, tels que votre nom ou vos coordonnées, seront conservés par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Les données de recherche pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier. Également, les données de recherche pourraient servir pour d'autres analyses de données reliées au projet ou pour l'élaboration de projets de recherches futurs.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourra être consulté par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche vieillissement- neuroimagerie ou par l'établissement ou par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Études ultérieures

Acceptez-vous que vos données de recherche soient utilisées pour réaliser d'autres projets de recherche soit dans le domaine de la neuroscience du vieillissement ou soit dans le domaine de la promotion de la santé, des soins et des interventions.

Vos données de recherche seront conservées de façon sécuritaire dans la Banque de données du Centre

de recherche de l'IUGM, et ce, conformément au cadre de gestion de la Banque de données du Centre de recherche de l'IUGM. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de vos données de recherche, vous ne serez identifié que par un numéro de code.

Vos données de recherche seront conservées aussi longtemps qu'elles peuvent avoir une utilité pour l'avancement des connaissances scientifiques. Lorsqu'elles n'auront plus d'utilité, vos données de recherche seront détruites. Par ailleurs, notez qu'en tout temps, vous pouvez demander la destruction de vos données de recherche en vous adressant au chercheur responsable de ce projet de recherche.

- Acceptez-vous que vos données de recherche soient utilisées à ces conditions pour réaliser d'autres projets de recherche? Oui Non
- Acceptez-vous que le chercheur responsable de ce projet de recherche ou un membre de son personnel de recherche reprenne contact avec vous pour vous proposer de participer à d'autres projets de recherche? Bien sûr, lors de cet appel, vous serez libre d'accepter ou de refuser de participer aux projets de recherche proposés. Oui Non

Participation volontaire et retrait

Votre participation est entièrement libre et volontaire. Vous pouvez donc refuser d'y participer ou vous retirer en tout temps sans devoir justifier votre décision. Si vous décidez de vous retirer de l'étude, vous n'avez qu'à aviser le chercheur responsable ou à l'un des membres de son personnel de recherche; toutes les données vous concernant seront détruites.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec le chercheur responsable de ce projet et les autres intervenants.

Le chercheur responsable de ce projet, le Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou être retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour se conformer aux exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer à participer à ce projet vous sera communiquée sans délai, verbalement et par écrit.

Indemnité compensatoire

Il n'y a pas de compensation financière pour ce projet.

Des questions sur le projet ?

Pour toute question additionnelle sur le projet, sur votre participation ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable de ce projet, monsieur Christian Duval au (514) 987-3000 poste 4440.

Des questions sur vos droits ? Le Comité d'éthique de la recherche pour les projets étudiants impliquant des êtres humains (CERPE) a approuvé le projet de recherche auquel vous allez participer. Pour des informations concernant les responsabilités de l'équipe de recherche ou pour formuler une plainte, vous pouvez contacter la coordination du CERPE au cerpe-pluri@uqam.ca.

Remerciements

Votre collaboration est essentielle à la réalisation de notre projet et l'équipe de recherche tient à vous en remercier.

Consentement

Je déclare avoir lu et compris le présent projet, la nature et l'ampleur de ma participation, ainsi que les risques et les inconvénients auxquels je m'expose tel que présenter dans le présent formulaire. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et de recevoir des réponses à ma satisfaction.

Je, soussigné(e), accepte volontairement de participer à cette étude. Je peux me retirer en tout temps sans préjudice d'aucune sorte. Je certifie qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre ma décision.

Une copie signée de ce formulaire d'information et de consentement doit m'être remise.

Prénom Nom

Signature

Date

Engagement du chercheur

Je, soussigné(e) certifie

(a) avoir expliqué au signataire les termes du présent formulaire ; (b) avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard ;

(c) lui avoir clairement indiqué qu'il reste, à tout moment, libre de mettre un terme à sa participation au projet de recherche décrit ci-dessus ;

(d) que je lui remettrai une copie signée et datée du présent formulaire.

Prénom Nom

Signature

Date

Fiche du participant

En répondant à ce questionnaire, vous confirmez que vous acceptez librement de participer à cette étude. Nous vous assurons de la confidentialité de vos réponses et nous vous remercions du temps que vous consacrerez à ce questionnaire.

Partie 1 : Information générale

Date de la 1^{ère} rencontre : Heure de l'entrevue :

Code du participant:

Date de naissance :

Sexe : F H

État civil : Marié Célibataire

Fumeur : OUI NON

Taille :

Poids :

Motorisé : OUI NON

Les antécédents médicaux :

Les antécédents chirurgicaux :

Partie 2 : Information sur la maladie de parkinson

Quelle est la date de diagnostic de la MP?.....

Date d'apparition des premiers symptômes :

Quels étaient les premiers symptômes de la maladie?

Quels médicaments contre la MP prenez-vous actuellement?

.....

Échelle Hoen et Yahr :

MDS-Unified PDRS:

Montreal Cognitive Assessment:

Quels sont les effets secondaires liés à la prise de médicaments?

- Fatigue
- Vomissement
- Anxiété
- Constipation
- Douleur
- Nausée

Prenez-vous des probiotique? OUI NON

Si oui, mentionnez-le.

Avez-vous été diagnostiqué avec une autre maladie que la MP : OUI NON

Si oui, mentionnez la maladie.....

Suivez-vous actuellement un traitement, ou avez-vous déjà suivi un traitement, pour la dépression?

- Je n'ai jamais suivi de traitement pour la dépression.
- Je suis actuellement un traitement pour la dépression.
- J'ai déjà suivi un traitement pour la dépression dans le passé.

Partie 3 : Information sur l'alimentation

Suivez-vous un régime alimentaire particulier (végétarien, omnivore...)?

.....

Est-ce que vous prenez des gélules d'Oméga 3 ? OUI NON

Si oui, pourquoi?

Est-ce que vous mangez des fruits ou des légumes quotidiennement? OUI NON

Partie 4 : Information sur l'activité physique

Avez-vous l'impression que votre maladie limite vos activités quotidiennes? OUI NON

Ressentez-vous du blocage moteur? OUI NON

Si oui, mentionnez l'obstacle qui limite vos activités.

Est-ce que vous faites des séances de réadaptation/Activité physique? OUI NON

Si oui, où suivez-vous vos séances de réadaptation? Centre DOMICILE

Si non, depuis quand avez-vous arrêté vos séances de réadaptation?

En moyenne combien de fois par semaine faites-vous de l'activité physique?

.....

Quel type d'activité faites-vous lorsque vous faites de l'activité physique?

.....

Pouvez-vous faire des activités à l'extérieur de la maison sans accompagnement?

OUI NON

COMMENTAIRES SUPPLÉMENTAIRES

.....

.....

Troisième contact

- Calculer la dépense énergétique
- Les participants ne répondant pas à nos critères de sélections seront contactés pour les informer que leur participation à l'étude est terminée.
- Les participants sélectionnés pour la suite de l'étude seront recontactés pour les informer qu'ils recevront un kit du prélèvement fécal et les instructions par la poste.

Liste de contrôle des tâches à effectuer:

Date:

Heure:

Tâches à faire

- Contacter les participants refusés
 - IPAQ sera déchiré ou envoyé par la poste
 - Contacter les participants acceptés
 - Envoyer les Kit pour le prélèvement fécal
-

Contact téléphonique

Bonjour Madame/ Monsieur,

Je tiens tout d'abord à vous remercier pour la qualité de nos échanges et le temps que vous m'avez accordé, et j'apprécie l'intérêt que vous portez à notre projet de recherche, mais malheureusement j'ai le regret de vous informer que votre participation ne correspondez pas aux critères de sélections de notre étude.

Vous avez le choix de recevoir le questionnaire international de l'activité physique (IPAQ) par la poste ou qu'il soit détruit par notre équipe de recherche.

Merci beaucoup pour votre compréhension.

Trois jours après notre première rencontre, un suivi téléphonique sera réalisé afin de s'assurer que les participants ont bien reçu le matériel :

- La feuille d'instruction
- Récipient stérile identifié avec le nom du participant
- Papier de soie
- Une cuillère en plastique
- Gants

Point important :

- Lire bien les instructions du prélèvement fécal

Liste de contrôle des tâches à effectuer :

Date:

Heure:

Tâches à faire

- Récapitulation sur les étapes du prélèvement fécal
 - Rappeler le participant de faire le jeûne
 - Fixer le RDV de la deuxième rencontre à l'UQAM
-

Instructions pour effectuer le prélèvement fécal

Cette fiche vous explique les étapes que vous devez suivre.

En quoi consiste ce test?

Il s'agit de prélever une petite quantité de vos selles et de les analyser en laboratoire. On cherche à vérifier si vos selles contiennent une substance produite par l'intestin quand il est inflammé.

Pour que les analyses soient précises, vous devez suivre attentivement les précautions et les instructions suivantes :

Les précautions à prendre avant le prélèvement :

- Assurez-vous d'uriner en premier pour ne pas contaminer l'échantillon, tirer la chasse d'eau, attendre que l'eau soit claire et stable.
- Vous devez éviter les toilettes avec une chasse d'eau automatique sans contact.
- Les selles ne doivent pas toucher votre urine ou l'eau de la toilette.
- Vous ne devez pas utiliser le papier de toilette pour prélever les selles.
- Vous ne devez jamais garder l'échantillon plus de 24 heures chez vous avant de nous l'apporter.
- Si vos selles ne sont pas solides, vous pouvez quand même faire le prélèvement.

Matériel inclus pour effectuer votre prélèvement :

1- Dans le sac en plastique se trouve :

- 2 contenants stériles identifié à votre nom;
- 1 cuillère en plastique
- 1 sac à poubelle
- 1 sac plastique identifié « ÉCHANTILLONS »

2- Dans la boîte blanche se trouve :

- 2 papiers blanc jetables
- Des gants
- Povidone - Iodine 10% + seringue + Lubricating Jelly (3 choses inutile). Ces éléments ne sont pas utiles, donc vous pouvez les mettre directement dans le sac poubelle.

La marche à suivre pour prélever les selles :

Vous devez faire le prélèvement au moment de la première selle de la journée, à partir de 4h du matin, après un jeûne d'au moins 10 heures.

Les étapes du prélèvement :

Quand vous êtes prêt à faire le prélèvement, inscrivez la date et l'heure du prélèvement sur les 2 contenants;



Étape 1 :

- Lavez vos mains à l'eau et au savon, puis séchez-les.
- Mettez les gants.
- Ouvrez les 2 contenants et mettez-les près de la toilette ainsi que le sac de poubelle.

Étape 2 :

- Ouvrez la boîte blanche, installez solidement le papier jetable sous le siège de toilette et étendez-le de manière à former une partie plus creuse au centre (comme sur la photo).



Étape 3 :

- Faites vos selles sur le papier jetable

Étape 4 :

- À l'aide de la cuillère en plastique, mettez une partie des selles dans les 2 contenants stériles (Équivalent à une cuillère à soupe dans chaque contenant stérile). **Ne pas remplir le pot.**

Étape 5:

- Une fois l'échantillon recueilli, refermez bien les 2 pots.
- Remettez-les dans le sac de plastique identifié « Échantillons »



Étape 6:

- Déposez le papier jetable dans le sac poubelle après avoir vider son contenu dans la toilette. Déposez aussi les gants (vous trouvez la façon d'enlever les gants à la page suivante) dans le sac poubelle.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.
- Tirer la chasse d'eau.

Étape 7:

- Conserver le récipient au réfrigérateur **** l'échantillon ne doit pas être congelé****

Étape 8:

- Vous devez apporter votre échantillon à l'université de Québec à Montréal lors de votre rendez-vous le même jour.

Comment retirer correctement vos gants fins jetables ?



1

Pincez et tenez l'extérieur du gant au niveau du poignet, sans toucher la peau nue.



2

Enlevez et éloignez le gant du poignet, en le faisant glisser vers le bas sur l'envers.



3

Retirez le gant de votre main et tenez-le avec votre main gantée.



4

Mettez vos doigts à l'intérieur du gant, en gardant en permanence le contact avec l'intérieur du gant. Ne touchez jamais la partie du gant exposée à l'extérieur.



5

Encore une fois, enlevez et éloignez le gant du poignet, en le faisant glisser vers le bas avec le gant à l'envers.



6

Continuez à tirer le gant vers le bas en enveloppant le premier gant. Cela permettra de s'assurer que les deux gants sont à l'envers, sans contaminer les mains nues.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à nous contacter :
Nesrine chtioui : (514) 809-9119
David St-Pierre : (514) 987-3000 poste 5150

Quatrième contact

La deuxième rencontre sera à l'UQAM.

Liste de contrôle des tâches à effectuer :

Date:

Heure:

Tâches à faire

- Mettre les échantillons fécaux au congélateur
 - Prélèvement sanguin
 - Mesurer la composition corporelle avec Inbody230
 - Montréal Cognitive Assessment (MoCA)
 - Short-form Parkinson's Disease Questionnaire-8
 - Les critères de constipation fonctionnelle ROME IV
 - Le Cleveland Constipation Scoring System (CSS)
-

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT

Code _____ Date _____

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME : _____
 Education : _____ Date of birth : _____
 Sex : _____ DATE : _____

VISUOSPATIAL / EXECUTIVE	Copy cube	Draw CLOCK (Ten past eleven) (3 points)	POINTS																		
		<div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	[] [] [] ___/5																		
NAMING			[] [] [] ___/3																		
MEMORY	Read list of words, subject must repeat them. Do 2 trials. Do a recall after 5 minutes.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">FACE</td> <td style="text-align: center;">VELVET</td> <td style="text-align: center;">CHURCH</td> <td style="text-align: center;">DAISY</td> <td style="text-align: center;">RED</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">1st trial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">2nd trial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	1st trial						2nd trial						No points
	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED																
1st trial																					
2nd trial																					
ATTENTION	Read list of digits (1 digit/ sec.). Subject has to repeat them in the forward order [] 2 1 8 5 4 Subject has to repeat them in the backward order [] 7 4 2		___/2																		
	Read list of letters. The subject must tap with his hand at each letter A. No points if ≥ 2 errors [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB		___/1																		
	Serial 7 subtraction starting at 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 or 5 correct subtractions: 3 pts, 2 or 3 correct: 2 pts, 1 correct: 1 pt, 0 correct: 0 pt		___/3																		
LANGUAGE	Repeat : I only know that John is the one to help today. [] The cat always hid under the couch when dogs were in the room. []		___/2																		
	Fluency / Name maximum number of words in one minute that begin with the letter F [] ____ (N ≥ 11 words)		___/1																		
ABSTRACTION	Similarity between e.g. banana - orange = fruit [] train - bicycle [] watch - ruler		___/2																		
DELAYED RECALL	Has to recall words WITH NO CUE	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">FACE</td> <td style="text-align: center;">VELVET</td> <td style="text-align: center;">CHURCH</td> <td style="text-align: center;">DAISY</td> <td style="text-align: center;">RED</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[]</td> </tr> </table>	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	[]	[]	[]	[]	[]	Points for UNCLUED recall only	___/5							
FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED																	
[]	[]	[]	[]	[]																	
Optional	Category cue																				
	Multiple choice cue																				
ORIENTATION	[] Date [] Month [] Year [] Day [] Place [] City		___/6																		
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004		Normal ≥ 26 / 30	TOTAL ___/30 Add 1 point if ≤ 12 yr edu																		
www.mocatest.org																					

Parkinson's Disease Questionnaire

Code _____ Date _____

	Never	Occasionally	Sometimes	Often	Always
1. Had difficulty getting around in public?	<input type="checkbox"/>				
2. Had difficulty dressing yourself?	<input type="checkbox"/>				
3. Felt depressed?	<input type="checkbox"/>				
4. Had problems with your close personal relationship?	<input type="checkbox"/>				
5. Had problems with your concentration, e.g. when reading or watching TV?	<input type="checkbox"/>				
6. Felt unable to communicate with people properly?	<input type="checkbox"/>				
7. Had painful muscle cramps or spasms?	<input type="checkbox"/>				
8. Felt embarrassed in public due to having Parkinson's disease?	<input type="checkbox"/>				

SCORE _____

ROME IV

Code _____ Date _____

A. Maladies fonctionnelles de l'œsophage

- A1. Douleur thoracique fonctionnelle
- A2. Brûlure rétrosternale fonctionnelle
- A3. Hypersensibilité au reflux
- A4. Globus
- A5. Dysphagie fonctionnelle

B. Maladies fonctionnelles gastrooduodénales

- B1. Dyspepsie fonctionnelle
 - B1a. syndrome de souffrance postprandiale
 - B1b. syndrome de douleurs épigastriques
- B2. Troubles de renvoi d'air
 - B2a. renvoi d'air supragastrique excessif
 - B2b. renvoi d'air gastrique excessif
- B3. Troubles de nausée et vomissements
 - B3a. syndrome de nausées et vomissements chroniques
 - B3b. syndrome de vomissement cyclique
 - B3c. syndrome d'hyperémèse cannabinoïde
- B4. Syndrome de rumination

C. Maladies intestinales

- C1. Syndrome de l'intestin irritable (IBS)
 - IBS avec prédominance de constipation
 - IBS avec prédominance de diarrhée
 - IBS avec transit de type mixte
 - IBS non classifié
- C2. Constipation fonctionnelle
- C3. Diarrhée fonctionnelle
- C4. Distension/ballonnement abdominal fonctionnel
- C5. Maladie intestinale fonctionnelle non classifiée
- C6. Constipation induite par les opiacés

D. Douleur gastro-intestinale médiée par le système nerveux central

- D1. Syndrome de douleur abdominale médiée par le système nerveux central
- D2. Syndrome de l'intestin narcotique/hyperalgésie intestinale induite par les opiacés

E. Maladies de la vésicule biliaire et du sphincter d'Oddi

- E1. Douleur biliaire
 - E1a. maladies fonctionnelles de la vésicule biliaire
 - E1b. maladie fonctionnelle biliaire du sphincter d'Oddi
- E2. Maladie fonctionnelle pancréatique du sphincter d'Oddi

F. Maladies anorectales

- F1. Incontinence fécale
- F2. Douleur anorectale fonctionnelle
 - F2a. syndrome du *levator ani*
 - F2b. douleur anorectale fonctionnelle non spécifiée
 - F2c. *proctalgia fugax*
- F3. Maladies fonctionnelles de la défécation
 - F3a. défécation avec propulsion inadéquate
 - F3b. défécation dyssynergique

SCORE _____

LE QUESTIONNAIRE DE LA CONSTIPATION

Headache Research Report

APPENDIX M

Constipation Scoring System

(Agachan et al., 1996)

Name: _____

Date: _____

Frequency of bowel movements

- 0 1-2 times per 1-2 days
- 1 2 times per week
- 2 Once per week
- 3 Less than once per week
- 4 Less than once per month

Difficulty: painful evacuation effort

- 0 Never
- 1 Rarely
- 2 Sometimes
- 3 Usually
- 4 Always

Completeness: feeling incomplete evacuation

- 0 Never
- 1 Rarely
- 2 Sometimes
- 3 Usually
- 4 Always

Pain: abdominal pain

- 0 Never
- 1 Rarely
- 2 Sometimes
- 3 Usually
- 4 Always

Time: minutes in lavatory per attempt

- 0 Less than 5
- 1 5-10
- 2 10-20
- 3 20-30
- 4 More than 30

Assistance: type of assistance

- 0 Without assistance
- 1 Stimulative laxatives
- 2 Digital assistance or enema

Failure: unsuccessful attempts for evacuation per

24 hours

- 0 Never
- 1 1-3
- 2 3-6
- 3 6-9
- 4 More than 9

History: duration of constipation (yr)

- 1 0
- 2 1-5
- 3 5-10
- 4 10-20
- 5 More than 20

TOTAL SCORE: _____

(Minimum Score, 0; Maximum Score, 30)

RÉFÉRENCE

- Acar, C., Dincer, I., & Naterer, G. F. (2016). Review of photocatalytic water-splitting methods for sustainable hydrogen production. *International Journal of Energy Research*, 40(11), 1449-1473.
- Agachan, F., Chen, T., Pfeifer, J., Reissman, P., & Wexner, S. D. (1996). A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Diseases of the colon and rectum*, 39(6), 681–685. <https://doi.org/10.1007/BF02056950>.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Organismes caritatifs neurologiques du Canada (OCNC). Établir les connexions : Mieux comprendre les affections neurologiques au Canada. Ottawa (Ont.), ASPC, 2014 (consulté le 12 juillet 2017), rapport no HP35-45/2014E-PDF. Sur Internet : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/etablir-connexions-mieux-comprendre-affections-neurologiques.html>.
- Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, Chang J, Rudi K, Paulin L, Hertzberg V, Auvinen P, Tansey MG, Scheperjans F. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2021 Feb 8;16(1):6. doi: 10.1186/s13024-021-00427-6. PMID: 33557896; PMCID: PMC7869249.
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Leon, A. S., Jacobs, D. R., Jr, Montoye, H. J., Sallis, J. F., & Paffenbarger, R. S., Jr (1993). Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Medicine and science in sports and exercise*, 25(1), 71–80. <https://doi.org/10.1249/00005768-199301000-00011>.
- Aubignat, M., Tir, M., & Krystkowiak, P. (2021). Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson de la physiopathologie au diagnostic précoce [Non-motor symptoms of Parkinson's disease from pathophysiology to early diagnosis]. *La Revue de médecine interne*, 42(4), 251–257.
- Balestrino, R., & Schapira, A. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>.
- Barko, PC, McMichael, MA, Swanson, KS et Williams, DA (2018). Le microbiome gastro-intestinal une revue. *Journal de médecine interne vétérinaire* , 32 (1), 9-25.
- Belkaid, Y., & Hand, TW (2014). Rôle du microbiote dans l'immunité et l'inflammation. *Cellule* , 157 (1), 121-141.
- Besnier, E., Clavier, T., Castel, H., Gandolfo, P., Morin, F., Tonon, M. C., ... & Compère, V. (2014, April). Modulation de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien par l'utilisation des agents hypnotiques dans le contexte chirurgical. In *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* (Vol. 33, No. 4, pp. 256-265). Elsevier Masson.
- Bessagnet, F., de Bandt, J. P., & Desmoulière, A. (2021). L'estomac. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(611), 53-56.

- Boertien, J. M., Pereira, P., Aho, V., & Scheperjans, F. (2019). Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Parkinson's disease*, 9(s2), S297–S312. <https://doi.org/10.3233/JPD-191711>.
- Bollu PC, Sahota P. Sleep and Parkinson Disease. *Mo Med*. 2017 Sep-Oct;114(5):381-386. PMID: 30228640; PMCID: PMC6140184.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. & Braak, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24, 197-211 (2003).
- California Department of Pesticide Regulation. Actively Registered Active Ingredients (AI) by Common Name).
- Carlsson, A. and Waldeck, B. (1958). A fluorimetric method for the determination of dopamine (3-hydroxytyramine). *Acta Physiol Scand*, 44(3-4) :293–8. *Neurology*, 37(7) :1253–5.
- Cattoir, V. (2016). Microbiotes humains. *Bactériologie médicale: Techniques usuelles*, 2.
- Cesaro, A., Anceriz, N., Plante, A., Page, N., Tardif, MR et Tessier, PA (2012). Une boucle d'inflammation orchestrée par S100A9 et la calprotectine est essentielle au développement de l'arthrite.
- Chalazonitis A, Rao M. Enteric nervous system manifestations of neurodegenerative disease. *Brain Res*. 2018 Aug 15;1693(Pt B):207-213. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.011. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29360466; PMCID: PMC6003851.
- Chanez-Paredes, S. D., Abtahi, S., Kuo, W. T., & Turner, J. R. (2021). Differentiating Between Tight Junction-Dependent and Tight Junction-Independent Intestinal Barrier Loss In Vivo. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2367, 249–271. https://doi.org/10.1007/7651_2021_389.
- Charcot, J. (1889). Lectures on the diseases of the nervous system. Number vol. 3 in Lectures on the diseases of the nervous system. New Sydenham Society.
- Chen CK, Wu YT, Chang YC La maladie inflammatoire parodontale est associée au risque de maladie de Parkinson : étude rétrospective de cohorte appariée basée sur la population. *Peer J*. 2017 ; 5 :e3647. doi : 10.7717/peerj.3647.
- Cherry, JD, Olschowka, JA et O'Banion, MK (2014). Neuroinflammation et microglie M2 : le bon, le mauvais et l'enflammé. *J. Neuroinflammatoire*. 11h98. doi : 10.1186/1742-2094-11-98.
- Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Front Cell Neurosci*. 2015 Apr 10;9:124. doi: 10.3389/fncel.2015.00124. PMID: 25914621; PMCID: PMC4392704.
- Choudhury GR, Daadi MM. Charting the onset of Parkinson-like motor and non-motor symptoms in nonhuman primate model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202770. doi: 10.1371/journal.pone.0202770. PMID: 30138454; PMCID: PMC6107255.

- Collins, L. M., Toulouse, A., Connor, T. J. & Nolan, Y. M. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 62, 2154-2168, doi:10.1016/j.neuropharm.2012.01.028 (2012).
- Costa, J., Lunet, N., Santos, C., Santos, J. & Vaz-Carneiro, A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 20 Suppl 1, S221-238, doi:10.3233/JAD-2010-091525 (2010).
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and science in sports and exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Dalton A, Mermier C, Zuhl M. Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes*. 2019;10(5):555-568. doi: 10.1080/19490976.2018.1562268. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30704343; PMCID: PMC6748614.
- Defebvre, L., & Moreau, C. (2017). Traitements médicaux et chirurgicaux de la maladie de Parkinson. *La Presse Médicale*, 46 (2), 218-224.
- DeMaagd, G., & Philip, A. (2015). La maladie de Parkinson et sa prise en charge : partie 1 : entité de la maladie, facteurs de risque, physiopathologie, présentation clinique et diagnostic. *Pharmacie et thérapeutique*, 40 (8), 504.
- Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen JM, Neunlist M, Derkinderen P. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2013 Feb;50:42-8. doi: 10.1016/j.nbd.2012.09.007. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23017648.
- Dhillon, A. S., Tarbutton, G. L., Levin, J. L., Plotkin, G. M., Lowry, L. K., Nalbone, J. T. & Shepherd, S. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine* 13, 37-48, doi:10.1080/10599240801986215 (2008).
- Dumitrescu L, Marta D, Dănău A, et al. Les marqueurs sériques et fécaux de l'inflammation intestinale et de la perméabilité de la barrière intestinale sont élevés dans la maladie de Parkinson. *Avant Neurosci*. 2021;15:689723. Publié le 18 juin 2021. doi:10.3389/fnins.2021.689723.
- Elbaz, A. (2018). Facteurs de risque et protecteurs dans la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique*, 174, S189.
- Fagerhol, MK, Dale, I., & Anderson, T. (1980). Libération et quantification d'une protéine dérivée des leucocytes (L1). *Journal scandinave d'hématologie*, 24 (5), 393-398.
- Fond G, Chevalier G, Eberl G, Leboyer M. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques [The potential role of microbiota in major psychiatric disorders: Mechanisms, preclinical data, gastro-intestinal comorbidities and therapeutic

- options]. *Presse Med.* 2016 Jan;45(1):7-19. French. doi: 10.1016/j.lpm.2015.10.016. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26653939.
- Friedland, RP (2015). Mécanismes de mimétisme moléculaire impliquant le microbiote dans la neurodégénérescence. *Journal de la maladie d'Alzheimer*, 45 (2), 349-362.
- Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., and Braak, H. (2013). 100 years of lewy pathology. *Nat Rev Neurol*, 9(1) :13–24.
- Goldman SM, Musgrove RE, Jewell SA, Di Monte DA. Chapter Three - Pesticides and Parkinson's Disease: Current Experimental and Epidemiological Evidence. In: *Advances in Neurotoxicology* (eds Aschner M, Costa LG). Academic Press (2017).
- Guan Q, Zhang J (2017). Progrès récents : le déséquilibre des cytokines dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin . *Médiateurs Inflamm* , 2017 :4810258.
- Gustafsson, G., Lööv, C., Persson, E., Lázaro, D. F., Takeda, S., Bergström, J., Erlandsson, A., Sehlin, D., Balaj, L., György, B., Hallbeck, M., Outeiro, T. F., Breakefield, X. O., Hyman, B. T., & Ingelsson, M. (2018). Secretion and Uptake of α -Synuclein Via Extracellular Vesicles in Cultured Cells. *Cellular and molecular neurobiology*, 38(8), 1539–1550. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0622-5>.
- Hayes, M. W., Fung, V. S., Kimber, T. E., and O'Sullivan, J. D. (2019). Updates and advances in the treatment of parkinson disease. *Med J Aust*.
- He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, Zhao Y, Bai L, Hao X, Li X, Zhang S, Zhu L. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 2;21(17):6356. doi: 10.3390/ijms21176356. PMID: 32887215; PMCID: PMC7503625.
- Heiss, C. N., & Olofsson, L. E. (2019). The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *Journal of neuroendocrinology*, 31(5), e12684. <https://doi.org/10.1111/jne.12684>.
- Hernandez, D. G., Reed, X. & Singleton, A. B. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem* 139 Suppl 1, 59-74, doi:10.1111/jnc.13593 (2016).
- Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM, et al. (2018). Les profils immunitaires des selles témoignent d'une inflammation gastro-intestinale dans la maladie de Parkinson . *Mov Disord* , 33 : 793-804.
- Hsu, K., Passey, RJ, Endoh, Y., Rahimi, F., Youssef, P., Yen, T. et Geczy, CL (2005). Régulation de S100A8 par les glucocorticoïdes. *Le Journal of Immunology* , 174 (4), 2318-2326.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Mars 1992; 55(3): 181–4. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>.

- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R. et Hyman, N. (1997). Le PDQ-8 : développement et validation d'un questionnaire abrégé sur la maladie de Parkinson. *Psychologie et Santé* , 12 (6), 805-814.
- Katzenschlager, R., Evans, A., Manson, A., Patsalos, PN, Ratnaraj, N., Watt, H., ... et Lees, AJ (2004). Mucuna pruriens dans la maladie de Parkinson : une étude clinique et pharmacologique en double aveugle. *Journal de neurologie, neurochirurgie et psychiatrie* , 75 (12), 1672-1677.
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and molecular neurobiology*, 39(1), 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>.
- Kline, E. M., Houser, M. C., Herrick, M. K., Seibler, P., Klein, C., West, A., & Tansey, M. G. (2021). Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 36(1), 25–36. <https://doi.org/10.1002/mds.28411>.
- Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 15(1), 36–59. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>.
- Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 25;18(1):275. doi: 10.1186/s13075-016-1180-1. PMID: 27887637; PMCID: PMC5124318.
- Lewy, F. (1912). Paralysis agitans. i. pathologische anatomie. *Handbuch der neurologie*, 3 :920–958.
- Li, X., Li, W., Liu, G., Shen, X., & Tang, Y. (2015). Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 61(3), 510-516.
- Lim, SY, Raftery, M., Cai, H., Hsu, K., Yan, WX, Hseih, HL, ... & Geczy, CL (2008). S-nitrosylé S100A8 : nouvelles propriétés anti-inflammatoires. *Le tourillon de l'immunologie* , 181 (8), 5627-5636.
- Lundström, O., Manjer, J. et Ohlsson, B. (2016). Le tabagisme est associé à plusieurs symptômes gastro-intestinaux fonctionnels. *Journal scandinave de gastroentérologie* , 51 (8), 914-922.
- Ma, C., Liu, Y., Neumann, S., & Gao, X. (2017). Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review. *Translational neurodegeneration*, 6, 1-7.
- Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, Yamaguchi T, Kashihara K, Tsuboi Y, Nomoto M, Hattori N, Watanabe H, Saiki H; J-FIRST group. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 May;38:54-60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.024. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28279596.

- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., ... & Tanner, C. M. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinson's disease*, 4(1), 1-7.
- Marx, M., Maye, H., Abdelrahman, K., Hessler, R., Moschouri, E., Aslan, N., ... & Schoepfer, AM (2018). Maladies fonctionnelles digestives : mise au point concernant la classification Rome IV. *Rev Med Suisse*, 14, 1512-1516.
- Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, Ushida K, Chiji H, Matsubara N et al. L'exercice de course volontaire modifie la composition du microbiote et augmente la concentration de n-butyrate dans le caecum de rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008 ; 72 : 572 – 576.
- Mazzoni P, Shabbott B, Cortés JC. Anomalies du contrôle moteur dans la maladie de Parkinson. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(6):a009282. doi:10.1101/cshperspect.a009282.
- Menzio E, Macnaughtan J, Schapira AHV. The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):611-625. doi: 10.1080/07853890.2021.1890330. PMID: 33860738; PMCID: PMC8078923.
- Monda V, Villano I, Messina A, Valenzano A, Esposito T, Moscatelli F, Viggiano A, Cibelli G, Chieffi S, Monda M, Messina G. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3831972. doi: 10.1155/2017/3831972. Epub 2017 Mar 5. PMID: 28357027; PMCID: PMC5357536.
- Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016 May 3;7(3):189-200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26963409; PMCID: PMC4939913.
- Mukherjee, A., Biswas, A., & Das, S. K. (2016). Gut dysfunction in Parkinson's disease. *World journal of gastroenterology*, 22(25), 5742–5752. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5742>.
- Mulak, A., Koszewicz, M., Panek-Jeziorna, M., Kozirowska-Gawron, E., & Budrewicz, S. (2019). Fecal Calprotectin as a Marker of the Gut Immune System Activation Is Elevated in Parkinson's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 13, 992. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00992>.
- Nacken, W., Roth, J., Sorg, C., & Kerkhoff, C. (2003). S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity. *Microscopy research and technique*, 60(6), 569–580. <https://doi.org/10.1002/jemt.10299>.
- Narayan, S., Liew, Z., Bronstein, J. M., & Ritz, B. (2017). Occupational pesticide uses and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study. *Environment international*, 107, 266-273.
- Niesler, B., Kuerten, S., Demir, I. E., & Schäfer, K. H. (2021). Disorders of the enteric nervous system - a holistic view. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(6), 393–410. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00385-2>.

- Noble, E. E., Hsu, T. M., & Kanoski, S. E. (2017). Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 11, 9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00009>.
- Nuzum, N. D., Loughman, A., Szymlek-Gay, E. A., Hendy, A., Teo, W. P., & Macpherson, H. (2020). Gut microbiota differences between healthy older adults and individuals with Parkinson's disease: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 112, 227–241. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.003>.
- Oktayoglu, P., Bozkurt, M., Mete, N., Caglayan, M., Em, S. et Nas, K. (2014). Taux sériques élevés de calprotectine (protéine liée à la myéloïde 8/14) chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et son association avec l'activité de la maladie et la qualité de vie. *Journal of Investigative Medicine*, 62 (6), 880-884.
- Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain children. *Acta Paediatr*. 2002.
- Ometto, F., Friso, L., Astorri, D., Botsios, C., Raffener, B., Punzi, L. et Doria, A. (2017). Calprotectine dans les maladies rhumatismales. *Biologie expérimentale et médecine*, 242 (8), 859-873.
- Organisation mondiale de gastroentérologie. Maladie inflammatoire de l'intestin. WGO ; 2015. [Consulté le 18 septembre 2018]. Directives mondiales de l'Organisation mondiale de gastroentérologie. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatoire-bowel-disease-english-2015-update.pdf>.
- Ovallath, S. and Deepa, P. (2013). The history of parkinsonism : descriptions in ancient indian medical literature. *Mov Disord*, 28(5) :566–8.
- Pariary, R., Bhattacharyya, D., Bhunia, A. Mitochondrial-membrane association of α -synuclein: Pros and cons in consequence of Parkinson's disease pathophysiology. *Gene Reports*, Volume 16, September 2019, Article number 100423.
- Parkinson J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 14(2), 223–222. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Paul, K. C., Krolewski, R. C., Lucumi Moreno, E., Blank, J., Holton, K. M., Ahfeldt, T., ... & Ritz, B. (2023). A pesticide and iPSC dopaminergic neuron screen identify and classifies Parkinson-relevant pesticides. *Nature communications*, 14(1), 2803.
- Perez-Pardo P, Dodiya HB, Engen PA, Forsyth CB, Huschens AM, Shaikh M, et al. (2019). Rôle de TLR4 dans l'axe intestin-cerveau dans la maladie de Parkinson : une étude translationnelle de l'homme à la souris . *Gut*, 68 : 829-843.
- Pfeiffer R. F. (2018). Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Current treatment options in neurology*, 20(12), 54. <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0539-9>.

- Poirier, A. A., Aubé, B., Côté, M., Morin, N., Di Paolo, T., & Soulet, D. (2016). Gastrointestinal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Symptoms and Treatments. *Parkinson's disease*, 2016, 6762528. <https://doi.org/10.1155/2016/6762528>.
- Postuma, R. B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., Schaffer, E., Rios-Romenets, S., Mi, T., Maetzler, C., Li, Y., Heim, B., Bledsoe, I. O., & Berg, D. (2018). Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 33(10), 1601–1608. <https://doi.org/10.1002/mds.27362>.
- Pouclet, H., Lebouvier, T., Flamant, M., Coron, E., Neunlist, M., Derkinderen, P., & Rouaud, T. (2012). Système nerveux autonome: une source de biomarqueurs dans la maladie de Parkinson. *La Presse Médicale*, 41(7-8), 695-701.
- Ramirez, A. I., de Hoz, R., Salobarra-Garcia, E., Salazar, J. J., Rojas, B., Ajoy, D., López-Cuenca, I., Rojas, P., Triviño, A., & Ramírez, J. M. (2017). The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 214. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00214>.
- Reich N, Hölscher C. Acylated Ghrelin as a Multi-Targeted Therapy for Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2020;14:614828. Published 2020 Dec 14. doi:10.3389/fnins.2020.614828.
- Ritz, B., Lee, P. C., Lassen, C. F., & Arah, O. A. (2014). Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology*, 83(16), 1396-1402.
- Rolli-Derkinderen, M., Leclair-Visonneau, L., Bourreille, A., Coron, E., Neunlist, M., & Derkinderen, P. (2020). Is Parkinson's disease a chronic low-grade inflammatory bowel disease?. *Journal of neurology*, 267(8), 2207–2213. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09321-0>.
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018. PMID: 27912057; PMCID: PMC5718049.
- Santos, S. F., de Oliveira, H. L., Yamada, E. S., Neves, B. C., & Pereira, A., Jr (2019). The Gut and Parkinson's Disease-A Bidirectional Pathway. *Frontiers in neurology*, 10, 574. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00574>.
- Savino F, Castagno E, Calabrese R, Viola S, Oggero R, Miniero R. High faecal calprotectin levels in healthy, exclusively breast-fed infants. *Neonatology*. 2010; 97(4):299- 304.
- Schapira, AH, Chaudhuri, KR et Jenner, P. (2017). Caractéristiques non motrices de la maladie de Parkinson. *Nature Reviews Neuroscience*, 18 (7), 435-450.
- Schwartz, A., Spiegel, J., Dillmann, U., Grundmann, D., Bürmann, J., Faßbender, K., ... & Unger, MM (2018). Les marqueurs fécaux de l'inflammation intestinale et de la perméabilité intestinale

sont élevés dans la maladie de Parkinson. Parkinsonisme et troubles apparentés , 50 , 104-107.

Searles Nielsen, S., Gallagher, LG, Lundin, JI, Longstreth Jr, WT, Smith-Weller, T., Franklin, GM, ... et Checkoway, H. (2012). Fumée de tabac ambiante et maladie de Parkinson. *Troubles du mouvement* , 27 (2), 293-297.

Seeger, W. A., Thieringer, J., Esters, P., Allmendinger, B., Stein, J., Schulze, H., & Dignass, A. (2020). Moderate endurance and muscle training is beneficial and safe in patients with quiescent or mildly active Crohn's disease. *United European gastroenterology journal*, 8(7), 804–813. <https://doi.org/10.1177/2050640620936383>.

Segura-Aguilar, J., Paris, I., Muñoz, P., Ferrari, E., Zecca, L., & Zucca, F. A. (2014). Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 129(6), 898–915. <https://doi.org/10.1111/jnc.12686>.

Sender, R., Fuchs, S. et Milo, R. (2016). Estimations révisées du nombre de cellules humaines et bactériennes dans le corps. *Biologie PLoS* , 14 (8), e1002533.

Spencer, N. J., & Hu, H. (2020). Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 17(6), 338–351. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0271-2>.

St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(11), 1723-1736.

Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469–1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>.

Stephenson, J., Nutma, E., van der Valk, P. et Amor, S. (2018). Inflammation dans les maladies neurodégénératives du SNC. *Immunologie* , 154 (2), 204-219.

Stetdman A, Nigro G, Sansonetti P. Le dialogue microbiote-cellules souches: un élément clé pour la régénération intestinale. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 983–990.

Tan, A. H., Chong, C. W., Lim, S. Y., Yap, I., Teh, C., Loke, M. F., Song, S. L., Tan, J. Y., Ang, B. H., Tan, Y. Q., Kho, M. T., Bowman, J., Mahadeva, S., Yong, H. S., & Lang, A. E. (2021). Gut Microbial Ecosystem in Parkinson Disease: New Clinicobiological Insights from Multi-Omics. *Annals of neurology*, 89(3), 546–559. <https://doi.org/10.1002/ana.25982>.

Tarakad, A. and Jankovic, J. (2017). Diagnosis and management of parkinson's disease. *Semin Neurol*, 37(2) :118–126.

Tardif, M.R., et al., Secretion of S100A8, S100A9, and S100A12 by Neutrophils Involves Reactive Oxygen Species and Potassium Efflux. *J Immunol Res*, 2015. 2015: p. 296149.

- Unger, M. M., Spiegel, J., Dillmann, K. U., Grundmann, D., Philippeit, H., Bürmann, J., Faßbender, K., Schwiertz, A., & Schäfer, K. H. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & related disorders*, 32, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.019>.
- Volta M, Milnerwood AJ, Farrer MJ. Insights from late-onset familial parkinsonism on the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* oct 2015;14(10):1054-64.
- Wang, Q., Luo, Y., Ray Chaudhuri, K., Reynolds, R., Tan, E. K., & Pettersson, S. (2021). The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain : a journal of neurology*, 144(9), 2571–2593. <https://doi.org/10.1093/brain/awab156>.
- Wes, PD, Holtman, IR, Boddeke, EW, Möller, T., & Eggen, BJ (2016). La transcriptomique et la génomique de nouvelle génération élucident la complexité biologique de la microglie dans la santé et la maladie. *Glia* , 64 (2), 197-213.
- Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*, 26 Suppl 1, S1–S58. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9581-6>.
- Yang, D., Zhao, D., Ali Shah, S. Z., Wu, W., Lai, M., Zhang, X., Li, J., Guan, Z., Zhao, H., Li, W., Gao, H., Zhou, X., & Yang, L. (2019). The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*, 10, 1155. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01155>.
- Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, Gu LT, Sun HH, Liu MD, Zhou HL, Wang YS, Xu ZX. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal.* 2023 Aug 18;21(1):212. doi: 10.1186/s12964-023-01219-9. PMID: 37596634; PMCID: PMC10436623.
- Zouiten-Mekki, L., Serghini, M., Fekih, M., Kallel, L., Matri, S., Mustapha, N. B., ... & Filali, A. (2013). Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*, 29(12), 1145-1150.