

NANTES UNIVERSITÉ

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2022

N° 3823

Intérêt diagnostique de l'alpha-synucléine salivaire dans la maladie de Parkinson

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée

et soutenue publiquement par

MORCRETTE - Elisa

le 7 septembre 2022 devant le jury ci-dessous

Président Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Assesseur Madame la Professeure Anne-Gaëlle CHAUX

Assesseur Monsieur le Docteur Maxime GUILLEMIN

Directrice de thèse : Madame le Docteur Alexandra CLOITRE

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la
Faculté de chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées
comme propre à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune
approbation, ni improbation.

 Nantes Université	<u>Présidente - Pr BERNAULT Carine</u>
 Pôle Santé UFR Odontologie	<u>Doyen - Pr SOUEIDAN Assem</u>
	<u>Assesseurs</u> Dr GAUDIN Alexis Pr LE GUEHENNEC Laurent Pr LESCLOUS Philippe

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers des C.S.E.R.D	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte	Mme LOPEZ Serena
M AMOURIQ Yves	Mme PEREZ Fabienne
Mme CHAUX Anne-Gaëlle	M. WEISS Pierre
M. LABOUX Olivier	

Professeur des Universités
M. BOULER Jean-Michel

Maitre de conférence des Universités
Mme VINATIER Claire

Professeur Emérite
M. GIUMELLI Bernard

Enseignants Associés	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	M. MAITRE Yoann (Assistant Associé)
Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)	M. KOUADIO Ayepa Alain (Assistant Associé)
M. BANDIAKY Octave (Assistant Associé)	

Maitres de conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers des C.S.E.R.D	Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D
M. AMADOR DEL VALLE Gilles	M. ALLIOT Charles
Mme ARMENGOL Valérie	Mme CLOUET Roselyne
Mme BLERY Pauline	M. EVRARD Lucas
M. BODIC François	M. GUILLEMIN Maxime
Mme CLOITRE Alexandra	Mme HASCOET Emilie
Mme DAJEAN-TRUDAUD Sylvie	Mme HEMMING Cécile
M. DENIS Frédéric	M. HIBON Charles
Mme ENKEL Bénédicte	Mme OYALLON Mathilde
M. HOORNAERT Alain	Mme QUINSAT Victoire Eugenie
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline	M. REMAUD Matthieu
Mme JORDANA Fabienne	M. RETHORE Gildas
M. LE BARS Pierre	M. SERISIER Samuel
M. NIVET Marc-Henri	Mme TISSERAND Lise
M. PRUD'HOMME Tony	
Mme RENARD Emmanuelle	
M. RENAUDIN Stéphane	
M. STRUILLLOU Xavier	
M. VERNER Christian	

Praticiens Hospitaliers	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Alexandra CLOITRE

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Chef du département de Chirurgie Orale

Qui m'a encadrée tout au long de cette thèse et qui m'a partagé ses précieux conseils.

- NANTES -

A Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Habilité à diriger des Recherches

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

- NANTES -

A Madame le Professeur Anne-Gaëlle CHAUX

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Habilité à diriger des Recherches

De l'honneur qu'elle me fait en acceptant de participer à mon jury de thèse.

- NANTES-

A Monsieur le Docteur Maxime GUILLEMIN

Assistant Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Département de Chirurgie Orale

De l'honneur qu'il me fait en acceptant de participer à mon jury de thèse.

- NANTES –

Table des matières

Introduction	10
1. La Salive.....	12
1.1. Définition	12
1.2. Sécrétion.....	12
1.2.1. Glandes salivaires.....	12
1.2.2. Unité sécrétante	14
1.2.3. Formation	14
1.2.4. Contrôle de la sécrétion.....	15
1.3. Composition	15
1.4. Rôles.....	17
1.5. Interêts des dosages salivaires	18
2. La Maladie de Parkinson.....	18
2.1. Définition et épidémiologie.....	18
2.2. Pathogénie de la synucléopathie.....	19
2.3. Démarche diagnostique	20
2.4. Diagnostic différentiel.....	22
2.5. Traitement	23
2.6. L’alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson.....	25
2.7. Notion de biomarqueur.....	27
3. Problématique et objectifs de recherche.....	30
3.1. Problématique.....	30
3.2. Objectifs	32
4. Méthodes	32
4.1. Sources d’informations et stratégie de recherche	32
4.2. Sélection des études et critères d’éligibilité	33
4.3. Extraction des données	34
4.4. Évaluation qualitative.....	34
4.5. Analyse des données	35
5. Résultats	36
5.1. Sélection des études.....	36
5.2. Niveau de preuve.....	37

5.3. Risque de biais	37
5.4. Tableaux de synthèse des études incluses	39
6. Discussion	47
7. Conclusion.....	52
8. Références bibliographiques	53
9. Table des illustrations.....	66
9.1. Liste des figures.....	66
9.2. Liste des tableaux	66
10. Liste des abréviations	67

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus répandue au monde. Plus de 10 millions de patients en sont atteints, avec un âge de diagnostic au-delà de 60 ans pour les 2/3 d'entre eux (1–3). En France, elle touche plus de 160 000 personnes dont 25 000 nouveaux cas par an, un chiffre qui a doublé depuis 1990 et qui devrait doubler encore avant 2030 selon l'Inserm (4).

Le processus pathologique de la MP implique la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta et la formation d'inclusions intracytoplasmiques contenant des agrégats d'alpha-synucléine connues sous le nom de corps de Lewy (5,6). L'atteinte neuronale qui en découle entraîne par conséquent un trouble de la motricité qui crée un handicap majeur de la vie quotidienne de ces patients (7). Le diagnostic de la MP a une précision variable d'un patient à l'autre et une précision particulièrement faible aux stades précoces de la maladie (8–10). Il repose essentiellement sur la présence des symptômes moteurs suivants : un tremblement de repos, une rigidité, une bradykinésie et un trouble de la posture (11). Cependant, une partie importante des neurones de la substance noire est perdue avant l'apparition des signes moteurs (12). Il ne reste qu'environ 30 % des cellules neuronales lorsque les symptômes deviennent perceptibles (13). En outre, certains symptômes extra-moteurs tels que l'anosmie, les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur et les troubles cognitifs peuvent apparaître en amont et prédominer à mesure que la maladie progresse (5,14). Ainsi, les changements pathologiques de la MP peuvent être présents 30 ans avant que les patients ne présentent les signes cliniques permettant de poser le diagnostic (15).

Par conséquent, le diagnostic clinique est souvent posé trop tard pour administrer des traitements qui pourraient aider à sauver les neurones dopaminergiques restant ou des traitements potentiellement neurorestoratifs (16). Un diagnostic plus précoce appuyé d'un biomarqueur pourrait aider à découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques, de mieux gérer les symptômes, d'améliorer la qualité de vie et de réduire l'isolement social lié à la maladie (17–19). Un tel biomarqueur pourrait permettre l'établissement d'un diagnostic plus précis et à un stade plus précoce de la MP ce qui permettrait l'introduction de thérapies novatrices. Il pourrait également permettre de faire le diagnostic différentiel entre la MP et d'autres maladies neurodégénératives aux caractéristiques symptomatiques similaires. Il est donc nécessaire de trouver un biomarqueur diagnostique efficace avec une bonne sensibilité et spécificité, à la fois peu coûteux et peu invasif, facilement mesurable et reproductible. Cependant, à l'heure actuelle la recherche d'un tel biomarqueur reste inassouvie (3,19,20).

Les récentes découvertes histopathologiques concernant l'atteinte périphérique multi-organique de la synucléinopathie liée à la MP ont suscité l'intérêt d'étudier différents fluides et tissus biologiques pour diagnostiquer cette maladie (21–23). Les glandes salivaires submandibulaires et accessoires ont une implication établie dans la pathologie de l'alpha-synucléine et ce dans les premiers stades de la MP (24,25). L'alpha-synucléine est présente dans les fibres nerveuses innervant ces glandes salivaires (26,27). Il a été également mis en évidence que les biopsies des glandes submandibulaires chez les patients atteints de la MP montraient un immunomarquage positif pour l'alpha-synucléine (28). Ces dernières données sont encourageantes pour examiner la salive en tant que biomarqueur diagnostique de la MP. De plus, les échantillons salivaires sont peu coûteux et relativement sûrs avec un processus de collecte non invasif et qui peut s'effectuer en dehors de toute structure médicalisée (29,30). Ainsi, l'identification de l'alpha-synucléine salivaire pourrait servir de biomarqueur prometteur dans la détection précoce de la maladie.

Ce travail propose une revue systématique selon la méthodologie PRISMA afin de déterminer s'il est possible d'établir un diagnostic plus précis et plus précoce de la MP à l'aide du biomarqueur potentiel qu'est l'alpha-synucléine salivaire. L'objectif secondaire sera de déterminer si l'alpha-synucléine salivaire est susceptible de contribuer au diagnostic différentiel avec d'autres synucléinopathies.

Les premières parties de ce travail auront pour objectif de synthétiser les connaissances actuelles sur la salive et sur la MP. La problématique de la revue systématique sera ensuite énoncée et la méthodologie bibliographique décrite. Enfin les résultats de la recherche seront énoncés puis discutés en dernière partie.

1. La Salive

1.1. Définition

La salive est un fluide indispensable au maintien de la santé bucco-dentaire et des grandes fonctions orales, telles que la mastication, la phonation, la gustation et la digestion. C'est un liquide biologique incolore et filant qui est produit par les glandes salivaires avant d'être déversé dans la cavité buccale (31). La salive primaire est formée initialement au niveau des acini, puis celle-ci est rapidement soumise à des modifications via des échanges ioniques dans les canaux excréteurs. La salive secondaire formée, s'enrichit ensuite de l'exsudation du fluide gingival au niveau de la cavité orale. Cette salive totale interagit avec tous les partenaires du milieu buccal, dont une multitude de micro-organismes, contrairement aux sécrétions salivaires primaires qui sont, elles, aseptiques physiologiquement (32). Continuellement sécrétée, son volume peut varier de 1 à 2L par jour selon le cycle nyctéméral et selon les individus. Son pH est neutre ou légèrement alcalin. Il varie de 5,3 à 7,8 et augmente lors d'une stimulation de la sécrétion au cours d'un repas par exemple (33).

1.2. Sécrétion

1.2.1. Glandes salivaires

La salive est produite et sécrétée par des glandes exocrines ; les glandes salivaires principales et les glandes salivaires accessoires.

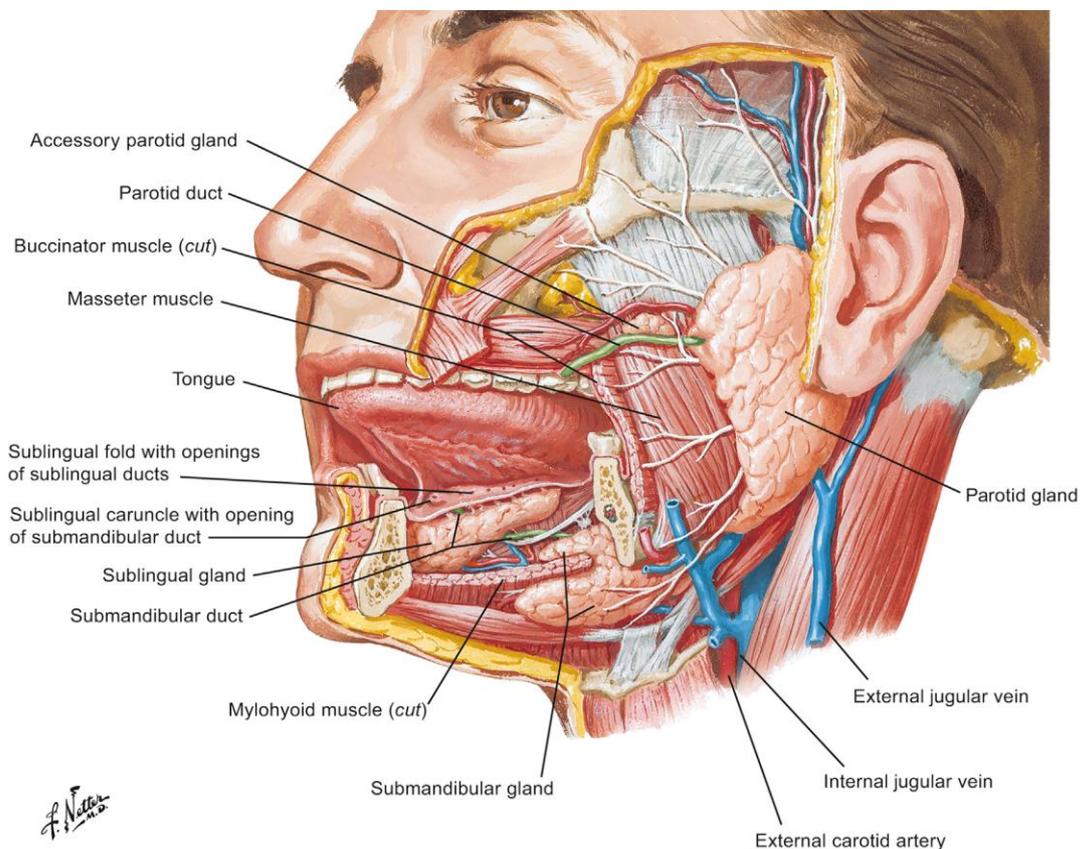


Figure 1 : Anatomie de la région cervicale latérale (34)

Les glandes salivaires principales :

Elles sont paires et symétriques, toutes enveloppées dans une capsule conjonctive. Elles comprennent les glandes parotides, les glandes submandibulaires et les glandes sublinguales (Figure 1).

La parotide est la plus volumineuse des trois glandes salivaires principales. C'est une glande pyramidale qui se situe en avant du conduit auditif externe entre la mastoïde et la branche montante de la mandibule et sous l'arcade zygomatique. Son canal excréteur, le canal de Sténon, provient de la bordure antérieure de la glande et s'abouche au niveau du vestibule buccal en regard de la deuxième molaire maxillaire (32,35). Le parenchyme est constitué d'acini de cellules séreuses dont on peut reconnaître les grains de zymogènes dans leur cytoplasme (34). Ces derniers contiennent les protéines enzymatiques libérées lors de la sécrétion telles que l'alpha amylase, la maltase ou encore quelques ribonucléases. La salive produite par la parotide est très aqueuse et plutôt acide puisque son pH se trouve autour de 5,9 (36).

La glande submandibulaire est une glande ovale de 1,5 à 2,5cm (32). Elle est localisée dans le plancher buccal, en dessous et en avant de l'angle mandibulaire, de part et d'autre de la ligne médiane dans la région supra-hyoïdienne. Son canal excréteur est le canal de Wharton qui s'abouche sur les côtés du frein lingual (35). Elle est constituée d'acini mixtes séro-muqueux associant donc à la fois des cellules séreuses et des cellules muqueuses avec tout de même une prédominance séreuse (34). Dans ces conditions, cette salive submandibulaire est plus basique que la salive parotidienne avec un pH de 6,4 (36).

La glande sublinguale a une forme allongée et aplatie transversalement. Elle se situe en dedans des glandes sous-mandibulaires sous la muqueuse du plancher buccal sublingual. Elle forme un agglomérat de 8 à 30 petites glandes sans système excréteur unique (35). De cette façon, elle possède 8 à 30 canaux excréteurs mineurs appelés les canaux de Walther. Un canal majeur, le canal de Bartholin s'abouche au niveau de la papille sublinguale en dehors de la caroncule linguale (32). Cette glande est constituée d'acini mixtes avec une prédominance de cellules muqueuses dont le cytoplasme est occupé par des gouttelettes de mucines caractéristiques (34).

Les glandes salivaires accessoires :

Les glandes salivaires accessoires quant à elles sont petites, nombreuses (environ 1000 glandes de 1 à 2mm) et disséminées dans la muqueuse buccale. On les retrouve dans le chorion des muqueuses labiales, jugales, palatines, pharyngées, linguales et sublinguales. Elles sont particulièrement présentes à la face interne de la lèvre inférieure et jugales, autour du conduit bucco-parotidien et du voile du palais (32).

Généralement, on choisit de réaliser la biopsie de ces glandes en faisant une incision de quelques millimètres sur la face interne de la lèvre inférieure (37). Cependant, elles ne sont pas présentes au niveau du vermillon des lèvres, des gencives, du palais dur et de la face dorsale de la langue. Elles assurent une humidité de base qui permet une lubrification orale en permanence (32,37). Ces glandes sont unilobulaires ou paucilobulaires (2 à 3 lobules) et sont purement muqueuses (32,34).

On admet que la salive est produite à 90% par les trois paires de glandes salivaires principales, tandis que les glandes accessoires contribuent à hauteur de 10% de cette sécrétion. Lors de la mastication la sécrétion est d'environ 60% d'origine parotidienne, 30% submandibulaire et 5% sublinguale. Au repos, on remarque que la sécrétion parotidienne baisse au profit des sécrétions submandibulaires et devient quasi nulle lors du sommeil (Tableau 1).

Tableau 1: Sécrétion salivaire des trois glandes principales (Collection du Dr R.Breheret CHU Angers)

	Sécrétion non stimulée (de repos)	Sécrétion stimulée acide (gustation)	Sécrétion stimulée mécanique (mastication)	Sécrétion au cours du sommeil
Glandes submandibulaires	70 %	60 %	30 %	45 à 80 %
Glandes parotides (séreuses)	20 %	31 %	60 %	0 %
Glandes sublinguales	5 %	3 %	5 %	10 %

1.2.2. Unité sécrétante

L'unité sécrétrice de ces glandes salivaires constitue une formation tubulo-acineuse appelée adénomère.

Histologiquement, on retrouve un canal excréteur principal, un canal interlobulaire avec une lumière large bordée par un épithélium prismatique bistratifié dépourvu d'activité sécrétoire mais où se déroule des mouvements de réabsorption d'électrolytes. Puis, des canaux intralobulaires nommés aussi les canaux striés de Pflüger dont le calibre est moins large que les canaux précédents. Ils sont longs et bordés par des cellules prismatiques présentant à leur pôle apical des granulations riches en enzymes et à leur pôle basal les bâtonnets de Pflüger ; des invaginations cytoplasmiques où se loge les organites intracellulaires. S'en suivent les canaux intercalaires ou passage de Boll qui ont à leurs portions terminales ce qu'on appelle les acini. Chaque acinus regroupe un agglomérat de cellules sécrétrices (séreuses/muqueuses) avec en leur centre une lumière étroite et bordée d'une couche de cellules cubiques basses au noyau arrondi (32,38).

Ainsi, la salive produite dans les acini passe dans cette arborescence canalaire où elle subit de multiples modifications.

1.2.3. Formation

La salive est initialement sécrétée sous une forme primitive au niveau des acini on parle de salive primaire (figure 2). On retrouve une première phase d'excrétion des protéines et d'ultrafiltration ionique du plasma vers les acini grâce à des co-transporteurs actifs de sodium Na^+ , de potassium K^+ et de chlorure Cl^- . La salive primaire correspond ainsi à un ultra-filtrat plasmatique isotonique, proche de la composition du plasma. Elle est riche en ions K^+ apportés par cette ultrafiltration. Ensuite, elle est rendue hypotonique pour former la salive secondaire au moment de son passage dans les canaux excréteurs (39–41). Il s'y produit une phase de réabsorption sodique active et massive au niveau des cellules canalaire et une phase d'excrétion des ions K^+ vers la lumière (par échange Na^+/K^+) et des ions bicarbonates HCO_3^- (par échange $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ via l'anhydrase carbonique) et également un passage dans le sang d'ions hydrogène H^+ (par l'anhydrase carbonique via un échange H^+/Na^+). La réabsorption de Na^+ dans les canaux provoque une réabsorption passive du chlore de telle sorte que la concentration des ions Cl^- dans la salive finale est plus faible que dans la salive primaire ou le plasma. Finalement, la concentration d'ions Na^+ et Cl^- diminue tandis que celle en K^+ augmente. La salive définitive est hypo-osmolaire et également riche en HCO_3^- (39–41).

Les ions HCO_3^- sont en faible concentration dans la salive de repos, mais augmente lorsque le débit salivaire augmente. Ce sont ces ions HCO_3^- qui sont à l'origine du pouvoir tampon de la salive. Ensemble, avec les ions H^+ , ils déterminent le pH salivaire qui augmente lorsque le débit augmente (Figure 2).

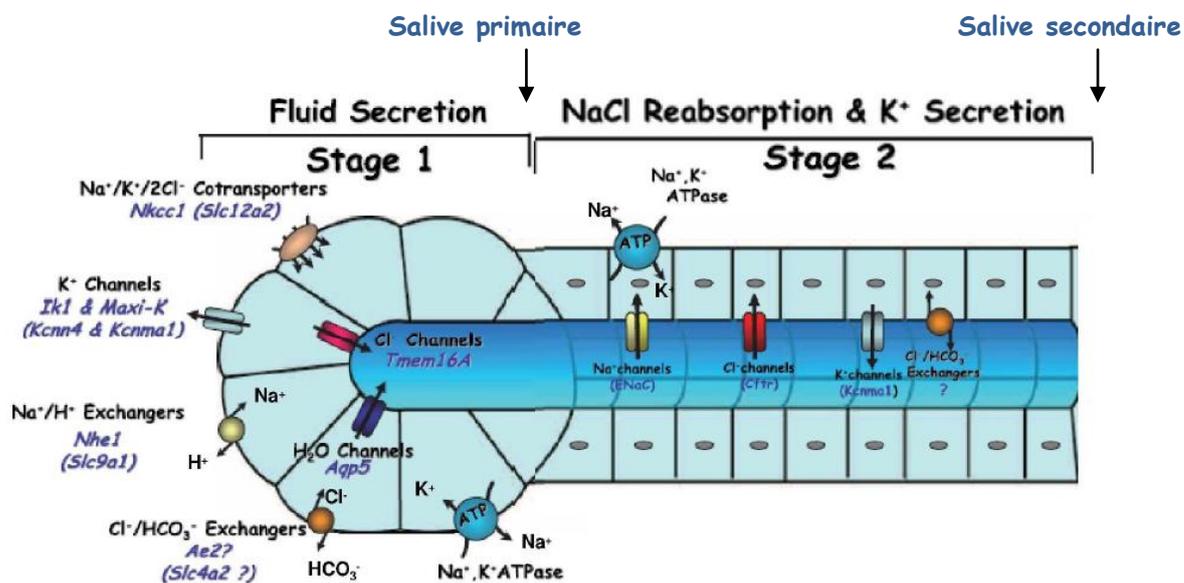


Figure 2 : Sécrétion de la salive primaire et secondaire. Phase acinaire (stage 1) et phase ductale (stage 2) d'après Catalan et ses collègues (2009)

1.2.4. Contrôle de la sécrétion

La sécrétion des glandes salivaires accessoires se fait en continu et est soumise essentiellement à une régulation locale. Tandis que la sécrétion des glandes salivaires principales est discontinue, répondant à un contrôle mixte sympathique et parasympathique du système nerveux végétatif. Cependant, elle est principalement régulée par l'activité des nerfs parasympathiques. La sécrétion salivaire de la parotide découle du noyau salivaire inférieur via le nerf auriculo-temporal (branche du glossopharyngien IX) alors que celle des glandes sublinguale et sub-mandibulaire dépend du noyau salivaire supérieur par la corde du tympan (nerf facial VII). L'acétylcholine et la noradrénaline sont les neurotransmetteurs libérés par les terminaisons nerveuses parasympathiques et sympathiques postganglionnaires respectivement. Ils provoquent la sécrétion salivaire et sont accompagnés d'autres co-transmetteurs qui modulent la formation de la salive. Les stimuli de cette sécrétion peuvent être visuel, olfactif, gustatif, mécanique ou neuropsychique. Ainsi, au cours d'un repas sont impliqués à la fois des influx afférents périphériques des mécanorécepteurs et des récepteurs gustatifs (chémorécepteurs), et des influx afférents centraux au niveau de l'hypothalamus. Certaines hormones peuvent aussi avoir une influence sur ce mécanisme complexe (42,43).

1.3. Composition

La salive contient 99.5 % d'eau et 0,5% d'éléments minéraux et organiques (44). La plupart des composants organiques de la salive est représenté par les protéines extrinsèques issues du sérum et les protéines intrinsèques synthétisées par les glandes salivaires.

Les protéines extrinsèques :

Celles-ci sont représentées par des albumines sériques à hauteur de 5 à 10% des protéines totales, mais aussi par des protéines jouant un rôle important de défense immunitaire ; des immunoglobulines (IgA, IgG, IgM), des alpha- et beta-globulines, des calprotectines et le système du complément. Les IgA par exemple constituent une protection immunitaire en inhibant l'adhérence bactérienne et neutralisant leurs toxines et enzymes (31,45).

Les protéines intrinsèques :

- On retrouve tout d'abord des enzymes salivaires :
 - L'amylase salivaire qui représente 30% des protéines salivaires totales. Elle commence la digestion des glucides et participe à la défense de l'organisme en se fixant à certains streptocoques. Elle est principalement sécrétée par les cellules glandulaires parotidiennes et à un moindre degré par les cellules glandulaires submandibulaires (31,45).
 - La lipase salivaire est produite au niveau des glandes sublinguales et linguales de Von Ebner (en arrière du V lingual), elle hydrolyse des phospholipides, des esters de cholestérol et des triglycérides (46).
 - Le lysozyme et les lactoperoxydases qu'on retrouve également dans d'autres sécrétions ont un rôle antiseptique (46,47).
- Les mucines sont des glycoprotéines spécifiques du mucus qui, formant un gel visqueux et hydraté, joue un rôle de protection et de lubrification des tissus et du bol alimentaire lors de la mastication. La mucine de type 1 a un rôle de protection mécanique en formant un gel de mucus tandis que la mucine de type 2 possède des propriétés anti-microbiennes (45,46).
- Les Protéines Riches en Proline (PRP) : Les PRP acides contribuent au maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphate favorisant la reminéralisation de l'émail. Il existe aussi des PRP basiques qui soutiennent la lubrification orale (origine parotidienne) et des PRP glycosylées qui participent à cette lubrification mais aussi aux propriétés visco-élastiques de la salive (31,46).

Les autres composés organiques :

On retrouve aussi d'autres composants tels que l'EGF, un facteur de croissance épithéliale (Epithelial Growth Factor) et le NGF, un facteur de croissance du tissu nerveux (Nerve Growth Factor). Ils ont un rôle important dans la croissance et le renouvellement tissulaire (45,46).

Les analyses salivaires montrent également des petites molécules organiques comme des acides aminés, de la créatinine, du glucose, des lipides, de l'acide sialique, de l'urée, et de l'acide urique. Mais il est aussi possible de retrouver des molécules d'ARN et d'ADN (46,48).

En outre, l'alpha-synucléine une petite protéine neuronale détectée dans la salive, ainsi que dans bien d'autres tissus et fluides, est actuellement utilisée en recherche dans le diagnostic différentiel de plusieurs maladies neurodégénératives. La maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy en font partie puisqu'elles sont directement liées à la neurotoxicité de cette protéine (49).

Les constituants inorganiques de la salive sont essentiellement : les ions potassium, chlorures, sodium, hydrogènes, bicarbonates et phosphates avec leur pouvoir tampon, et les ions calcium et fluor qui favorisent la reminéralisation (44,46).

Tableau 2 : Concentrations en électrolytes (en mmol/L) au niveau du plasma et de la salive mixte stimulée ou non (Devoize et coll., 2010)

	Plasma	Salive mixte non stimulée	Salive mixte stimulée
Na ⁺	143,3	1,5	20-80
K ⁺	4,1	24	20
Ca ²⁺	2,2	1-4	1-4
Cl ⁻	100,9	22	30-100
HCO ₃ ⁻	27,5	1	15-80
Phosphates inorganiques	1,2	6	4
Mg ²⁺	< 0,2	0,2	0,2
SCN ⁻	0,05	2,5	2
NH ₃ ⁺	2-7	6	3

Na⁺ : sodium ; K⁺ : potassium ; Ca²⁺ : calcium ; Cl⁻ : chlore ; HCO₃⁻ : bicarbonate ; Mg²⁺ : magnésium ; SCN⁻ : thiocyanate ; NH₃⁺ : ammoniaque.

Cette composition varie puisque si le débit salivaire augmente, les concentrations de Na⁺ et Cl⁻ augmentent (Tableau 2).

1.4. Rôles

- Lubrification, gustation et digestion :

La salive a tout d'abord pour rôle d'humecter les muqueuses buccales et de lubrifier le bol alimentaire afin d'en faciliter la mastication et la déglutition. Elle solubilise les aliments en les préparant à la gustation et à la digestion dès ce stade. Elle apporte les enzymes salivaires telle que l'alpha-amylase qui commence à dégrader l'amidon dans la cavité buccale (45,50).

- Phonation :

Cette lubrification accréditée aux mucines de type 1 et aux PRP glycosylées, permet aussi d'avoir une bonne articulation lors de la parole (51).

- Prévention de l'hygiène et de la santé bucco-dentaire :

La salive possède également un rôle de protection des muqueuses. Elle forme un film viscoélastique uniforme sur les tissus mous de la cavité buccale. Mais dès lors que ce film est dégradé cela peut provoquer des ulcérations muqueuses. Son rôle de protection concerne aussi les tissus durs de la cavité buccale. Elle neutralise l'acidité locale avec ses ions bicarbonates et apporte des ions calcium et phosphate à la surface de l'émail (46).

- Pouvoir anti-infectieux :

Avec ses propriétés anti-bactériennes elle constitue une première barrière de défense immunitaire contre les infections buccales. Elle prévient des atteintes carieuses notamment grâce aux mucines de type 2 et aux IgA qui entravent les mécanismes d'adhérence des bactéries au niveau de la surface dentaire. La lactoperoxydase salivaire et le lysosyme participent aussi à ce rôle antiseptique (31,46).

- Renouvellement tissulaire :

Elle contribue à ce renouvellement par le biais de ses facteurs de croissances tissulaires circulants EGF et NGF(45,46).

1.5. Interêts des dosages salivaires

Votre salive peut en dire long sur votre santé générale.

Elle est d'ores et déjà utilisée dans une multitude de domaines comme le dépistage de drogues, de médicaments, la détection d'anticorps, d'hormones, le diagnostic d'infection bactérienne, virale ou encore fongique (52). Les tests salivaires ont l'avantage d'être à la fois non invasifs, non douloureux, peu onéreux, faciles à réaliser et accessibles à tout âge. La salive par sa disponibilité, par sa sensibilité aux variations biologiques et par sa non contamination par le sang présente un grand potentiel dans le domaine diagnostique de la recherche médicale et de la recherche en odontologie (50).

2. La Maladie de Parkinson

2.1. Définition et épidémiologie

La Maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative chronique affectant le système nerveux central. Elle est caractérisée par une atteinte bilatérale des neurones dopaminergiques du locus niger et des faisceaux nigro-striés (53). En conséquence, elle est responsable de troubles moteurs progressifs puis de troubles cognitifs privant les patients de leur autonomie au fur et à mesure de l'évolution de la maladie (7).

Le syndrome parkinsonien est défini comme l'association de symptômes moteurs d'origine neurologique regroupant le tremblement, l'akynésie et la rigidité. Il touche environ 1% à 2% des personnes âgées de plus de 60 ans, ce qui représente 6 à 7 millions de personnes au total, dont presque 4,8 millions sont diagnostiquées avec une Maladie de Parkinson. C'est la deuxième maladie neurodégénérative la plus courante après la maladie d'Alzheimer (1,2).

Cette maladie reste difficile à diagnostiquer cliniquement à un stade précoce en raison de son apparition insidieuse. Ses causes encore mal connues nous amènent à la qualifier dans la plupart des cas de maladie de parkinson idiopathique (54).

2.2. Pathogénie de la synucléinopathie

Physiopathologie :

La MP se manifeste par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire au niveau du tronc cérébral qui se traduit par (1,53,55) :

- une dépigmentation locale de la substance noire (pars compacta)
- une perte neuronale importante avec une raréfaction des terminaisons striatales
- la présence d'inclusions intraneuronales (corps de Lewy) dans les neurones persistant

Du fait de cette dégénérescence, la concentration en dopamine au niveau du striatum et de la substantia nigra chute considérablement ce qui perturbe l'élaboration et le contrôle des mouvements (53). En effet, le déficit dopaminergique crée un déséquilibre en faveur d'une activation plus importante de la voie motrice indirecte des ganglions de la base aussi appelés les noyaux gris centraux (Figure 3). Dans la MP, ceci entraîne par conséquent une augmentation de l'inhibition du GPi/SNr sur le SC mais aussi sur le thalamus, qui à son tour inhibe le cortex moteur et le mouvement programmé (55). L'équilibre entre la voie directe et indirecte permet en temps normal l'exécution correcte des mouvements (56).

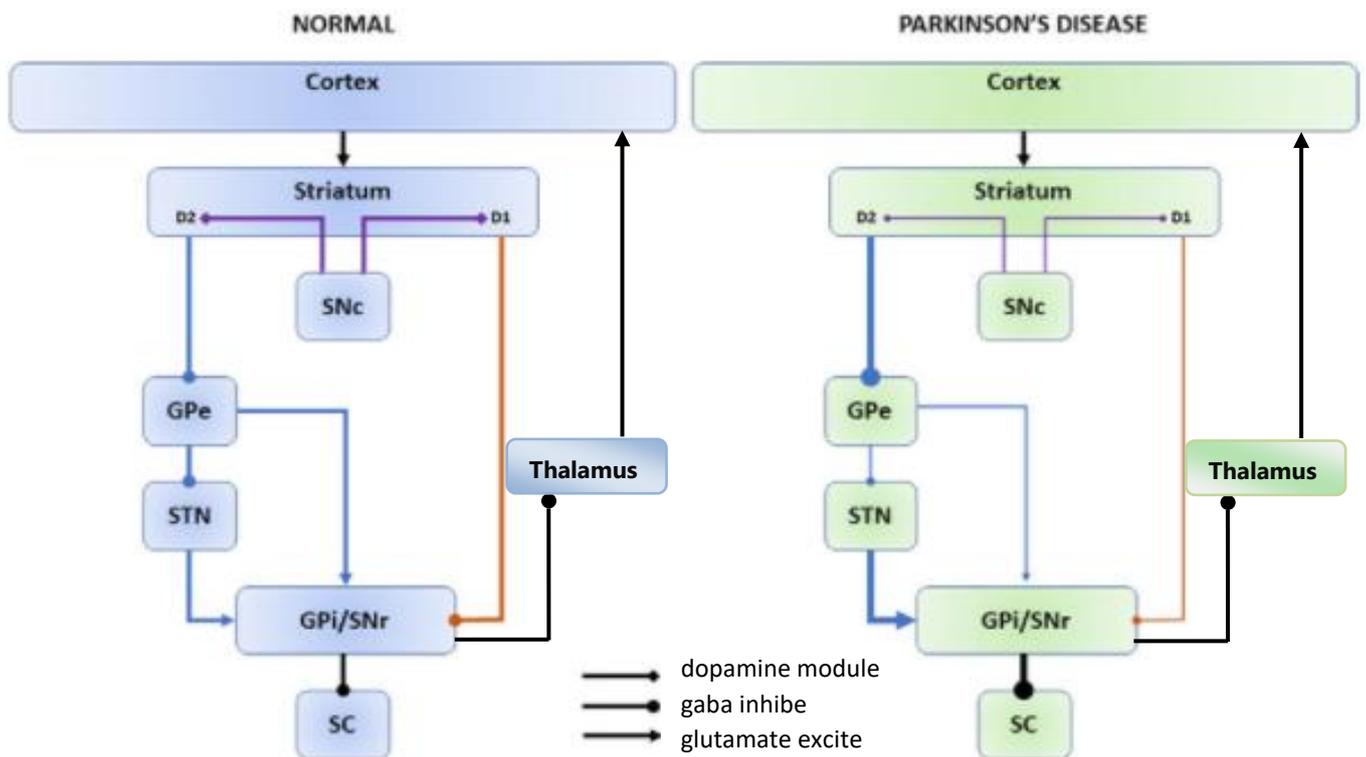


Figure 3 : Voies directes et indirectes des ganglions de la base, d'après (56) **Voie directe** ; **Voie indirecte** ; D1 ou D2 : neurones exprimant les récepteurs D1 ou D2 ; SNc : substantia nigra pars compacta ; GPe : globus pallidus externe ; STN : noyau subthalamique ; GPi : globus pallidus interne ; SNr : substantia nigra pars reticulata ; SC : colliculus supérieur (contrôle les mouvements des yeux et de la tête).

Neuropathologie :

Ce déséquilibre explique l'akynésie et l'hypertonie plastique mais n'explique pas les symptômes extra-moteurs qui peuvent être associés à la MP : dépression, anxiété, troubles cognitifs, constipation et diminution de l'odorat. Ils apparaissent parfois avant les signes moteurs (54). L'atteinte touche en effet au départ le nerf olfactif, le glosso-pharyngien et le vague puis progresse au niveau du cortex préfrontal et des aires associatives (Figure 4).

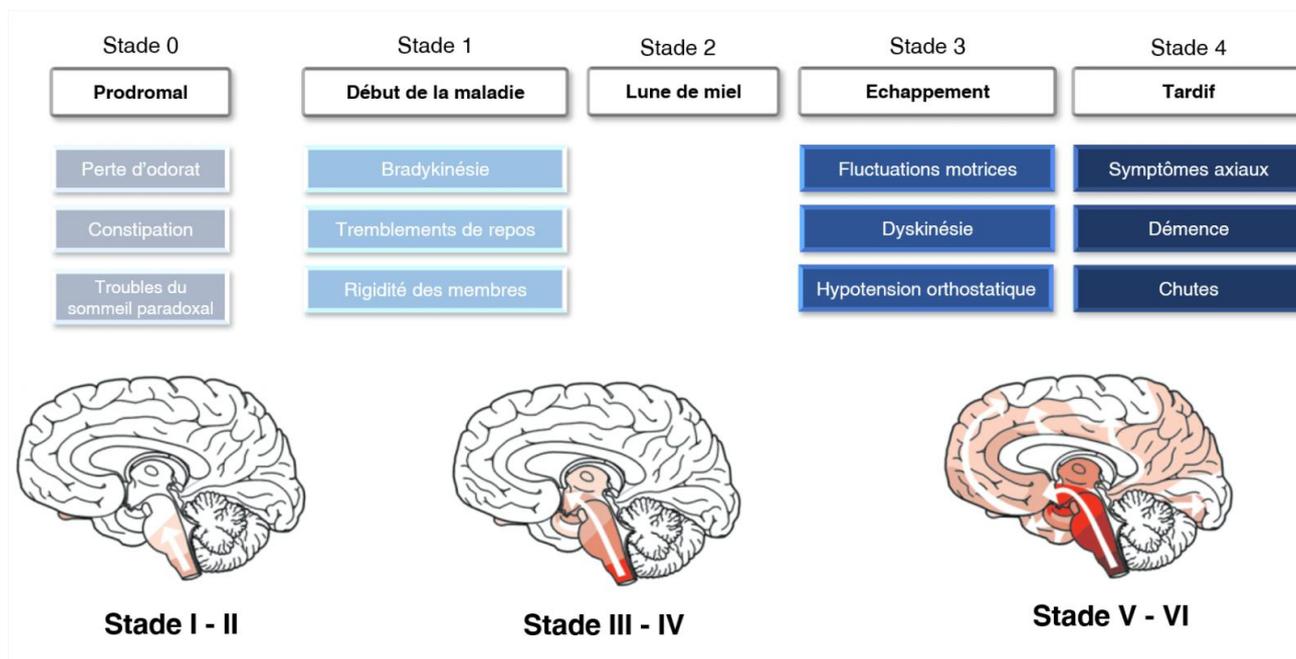


Figure 4 : Progression de la neurodégénérescence selon Braak et al. (57)

Histopathologie :

Dans la MP, on observe une importante perte neuronale de la substantia nigra (pars compacta) et des corps de Lewy dans les neurones encore présents. Ces corps sont des inclusions intracytoplasmiques éosinophiles au sein desquels on retrouve une protéine neuronale sous forme de fibrilles, l'alpha-synucléine. On retrouve aussi des plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires impliquant la protéine tau (58-60). Il est à noter que les corps et les neurites de Lewy ont été localisés au niveau du système nerveux central mais aussi périphérique, en particulier au niveau du système nerveux entérique (22).

2.3. Démarche diagnostique

Le diagnostic de la MP idiopathique est une approche purement clinique, sans examen complémentaire systématique (61).

Il repose sur l'association suivante (62,63) :

- un syndrome parkinsonien comportant la triade plus ou moins complète :
 - tremblement de repos
 - rigidité
 - akynésie/bradykinésie/hypokynésie

- une asymétrie de ces symptômes
- une bonne réponse à la dopathérapie
- aucun signe atypique : « drapeaux rouges » (Tableau 3)

Le diagnostic de certitude de la maladie de Parkinson reste histologique, il ne peut se confirmer avec certitude du vivant du patient (64).

Tableau 3 : Drapeaux rouges de la MP idiopathique (65,66) DM : durée de la maladie

Instabilité posturale précoce, progression rapide du trouble de la marche (DM < 5 ans)	Absence totale de progression des signes moteurs (DM > 5 ans)
Chutes précoces (DM < 3 ans) et récurrentes > 1/an (signes cérébelleux)	Dysphagie, dysphonie ou dysarthrie sévère (signes bulbaire précoce DM < 5 ans)
Dysautonomie précoce (symptômes neurovégétatifs DM < 5 ans) : dysfonctionnement respiratoire, incontinence urinaire, hypotension orthostatique sévère	Apraxie, faiblesse pyramidale ou une hyperréflexie pathologique (signes pyramidaux)
Trouble de l'oculomotricité	Démence précoce
Absence de réponse prolongée à la L-dopa	Dystonie exagérée et contractures atypiques (DM < 10 ans)
Absence de l'une des caractéristiques courantes de la MP : insomnies nocturnes, somnolences diurnes, constipation, incontinence, hyposmie, dépression, anxiété, hallucinations	Parkinsonisme bilatéral symétrique
	Apparition de la MP chez un jeune adulte

Phase de début : modes d'entrée et motif de consultation :

Les patients consultent souvent au départ pour une gêne à la motricité, une douleur articulaire ou parfois une humeur dépressive. Ces signes rapportés par le patient peuvent apparaître dès le stade de début et peuvent amener le diagnostic vers des pathologies articulaires ou vers un syndrome dépressif (54,67). Il est important de rechercher ces symptômes non moteurs, non spécifiques et frustrés afin de poser le diagnostic de la maladie précocement et mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée au profil du patient et de sa maladie (61).

Phase d'état de la maladie :

Après le stade de début, le diagnostic se traduit par un authentique syndrome extra-pyramidal : un tremblement de repos lent qui prédomine aux extrémités, une lenteur à l'action sans tremblements, une marche à petits pas, une rigidité axiale avec légère inclinaison vers l'avant, une akynésie ou hypokynésie, et une difficulté à faire demi-tour (57,68).

Les troubles ont la spécificité d'être asymétriques unilatéraux, rarement bilatéraux gardant toujours une prédominance d'un côté par rapport à l'autre (68,69).

Triade parkinsonienne :

Les trois symptômes faisant partie de la triade parkinsonienne ne sont pas systématiquement tous les trois présents (62). Lorsque la triade est incomplète on peut parler par exemple d'une forme de parkinson akynéto-rigide (70).

- Le tremblement

Il s'agit d'un tremblement au repos de faible fréquence (5 à 7 Hz) qui prédomine aux membres supérieurs en distal au niveau de la main, majoré par le stress, et qui disparaît pendant le mouvement volontaire et le sommeil (69,71).

- La rigidité

Elle est définie par une hypertonie musculaire généralisée prédominant sur les muscles fléchisseurs. La posture change avec une diminution du balancement physiologique des bras, les membres en flexion, tête penchée en avant et faisant des petits pas (72).

A l'examen clinique on fait réaliser au patient une flexion extension des membres supérieurs et inférieurs en cherchant une hypertonie plastique « rigidité en tuyau de plomb » c'est à dire une résistance maintenue qui cède par à-coups (73). On peut aussi la rechercher par la manœuvre de Fromant à la mobilisation du poignet (74).

- L'akynésie

Il existe trois anomalies : l'akynésie qui est un retard à l'initiation du mouvement (ex difficulté à se brosser les dents/se raser), la bradykynésie qui se traduit par une lenteur de réalisation du mouvement et l'hypokynésie qui est une difficulté à atteindre le but, une réduction progressive de l'amplitude (61,69).

Les autres symptômes moteurs :

- Trouble de la marche : une marche à petits pas, une hésitation au démarrage de la marche (freezing) ou encore une tendance à l'accélération (festination) (75).

2.4. Diagnostic différentiel

Au cours de l'examen clinique, on peut avoir des éléments atypiques ; par exemple un tableau clinique de MP chez un sujet jeune ou une faible réponse à la dopathérapie (76,77). Ces éléments sont des drapeaux rouges, des signes d'alerte qui doivent nous faire douter du diagnostic de MP idiopathique (Tableau 3). Il faudra alors rechercher une autre cause :

- **Génétique** : la MP héréditaire (10-15% de cas) qui peut être de transmission autosomique dominante ou récessive selon les formes génétiques. Il y a la maladie de Huntington ou encore la maladie de Wilson où l'on retrouve également un syndrome parkinsonien. L'anamnèse permet d'identifier les facteurs de risque et les antécédents familiaux potentiels (78,79).
- **Ischémique, infectieuse, toxique, médicamenteuse, tumorale** : toute étiologie responsable d'une destruction ou d'une lésion des noyaux gris centraux est susceptible de donner un syndrome extrapyramidal de type parkinsonien. On parle alors de parkinsonisme ou de syndrome parkinsonien secondaire (80-83).

- **Dégénérative** : la dégénérescence cortico-basale (hypotension orthostatique), l'atrophie multisystématisée, la paralysie supra nucléaire progressive (trouble oculomoteur), la démence à corps de Lewy, où l'on constate une pharmacorésistance à la lévodopamine (L-dopa) (84,85).

Les examens complémentaires :

Ces signes atypiques (Tableau 3, partie 2.3.) justifient l'utilisation d'examens complémentaires pour préciser le diagnostic (65).

- **Biologie** : un bilan du métabolisme du cuivre peut se réaliser chez un sujet jeune où l'on suspecte une maladie de Wilson (86), et une sérologie peut être prescrite si l'on suspecte une infection (87).
- **Tomodensitométrie et IRM encéphalique** : elle peut mettre en évidence une thrombose, une vascularite ou encore une lésion morphologique des noyaux gris centraux (88). Cette imagerie peut contribuer au diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jacob en montrant un hypersignal au niveau cortical ou des noyaux gris centraux (89).
- **Imagerie fonctionnelle et métabolique** : la tomographie par émission de positons couplé à un scanner (TEP/PET-Scan), la tomographie par émission monophotonique (TEMP/SPECT) et la scintigraphie des transporteurs de la dopamine (DAT-Scan) avec ligand dopaminergique peuvent mettre en évidence une hypofixation corticale, striatale, ou au niveau de certains ganglions de la base (90).
- **Spectroscopie et IRM morphologique** : l'étude morphologique du tronc cérébral, habituellement normale dans la MP, peut orienter le diagnostic vers la paralysie supranucléaire progressive si elle montre une atrophie mésencéphalique (89).

2.5. Traitement

Le traitement médical de la MP est symptomatique, il se base essentiellement sur la voie dopaminergique. A ce jour aucun traitement ne permet d'empêcher la progression ni de traiter la cause de la MP (61,66).

La molécule de référence est un précurseur naturel de la dopamine : la lévodopamine, aussi appelée L-dopa (53,91). Elle améliore efficacement les symptômes et est d'ailleurs utilisée en tant que test de provocation pharmacologique au cours de la démarche diagnostique (66). C'est la molécule la mieux tolérée par les patients. Cependant son utilisation précoce et à forte dose expose à des dyskinésies secondaires. Certains effets secondaires périphériques comme l'hypotension orthostatique, les nausées et les vomissements sont évités par un inhibiteur de la dopa-décarboxylase (carbidopa ou bensérazide). D'autres effets secondaires mineurs comme l'anxiété et la somnolence restent souvent présents (92).

La deuxième option thérapeutique concerne les agonistes dopaminergiques qui stimulent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Ils peuvent permettre de différer l'utilisation de la L-dopa afin d'en garder les bénéfices tout en repoussant l'apparition des dyskinésies secondaires. Ce sont des dérivés de l'ergot de seigle comme le Parlodel et le DoperGINE, ou non, comme le Requip, le Trivastal et le Sifrol. Ils ont une action un peu moins puissante et sont moins bien tolérés par rapport à la L-dopa.

Ils entraînent les mêmes complications périphériques secondaires mais aussi des complications psychiatriques comme des troubles compulsifs et des hallucinations en plus de somnolences diurnes excessives, de constipations et d'œdèmes (93).

Ensuite, il existe les inhibiteurs de la monoamine oxydase qui agissent en diminuant le métabolisme de la dopamine. Ils sont recommandés en monothérapie dans les stades précoces de la MP car ils procurent une amélioration modérée des symptômes moteurs avec moins de complications par rapport à la L-dopa. Ils peuvent également retarder l'introduction de la dopathérapie et en prolonger son effet. Ainsi, dans la MP avancée ils sont utilisés comme traitement d'appoint à la L-dopa. En association avec d'autres molécules telles que les anticholinergiques, et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase ils sont prescrits pour mieux contrôler les fluctuations motrices (92,94).

La prescription se réalise en fonction de l'âge du patient, de son état, de son autonomie et de sa tolérance aux effets secondaires d'une part et d'autre part de la durée d'évolution de la MP, de son stade et des objectifs thérapeutiques visés (53,66).

Le traitement neurochirurgical est surtout proposé pour les stades très avancés de MP invalidante (66). Plusieurs conditions préalables s'appliquent : le diagnostic a été posé grâce à des critères cliniques validés (62), la durée de la maladie est supérieure à 5 ans, le patient répond bien à la dopathérapie (prédictif de sa réponse à la stimulation), son état physiologique est satisfaisant, le patient est âgé de moins de 70 ans et il n'a pas de démence. Cette décision est prise après examen complet et une IRM cérébrale en réunion pluridisciplinaire associant neurologues, neurochirurgiens, psychiatres, neurophysiologistes, neuroradiologues et anesthésistes (95).

L'intervention consiste en une électrostimulation chronique, profonde, uni ou bilatérale. Il s'agit de l'implantation transcranienne d'une électrode au niveau d'une cible préalablement choisie et repérée sur l'IRM en conditions stéréotaxiques. Généralement le noyau subthalamique ou le globus pallidus interne est ciblé (61,95). L'électrode est reliée à un neurostimulateur implanté dans la région thoracique. La stimulation est régulièrement ajustée au cours de la 1^{ère} année en parallèle de l'adaptation du traitement médicamenteux. Plus l'électrostimulation est efficace plus le traitement médicamenteux peut se réduire. Le suivi médical sur le long terme est indispensable afin de contrôler le traitement et les complications éventuelles (55,96).

La prise en charge passe aussi par des traitements non médicamenteux. La kinésithérapie et la rééducation permettent de garder une mobilité articulaire correcte, de lutter contre les rétractions et attitudes penchées vers l'avant. En supplément d'une activité physique quotidienne adaptée, elles participent à l'allègement du handicap moteur. Des séances d'orthophonie peuvent également contribuer à améliorer les troubles de la déglutition et de l'élocution. La sophrologie peut apporter un bénéfice sur le sommeil ou l'anxiété. Cependant, un traitement médicamenteux est parfois nécessaire en ce qui concerne certains troubles anxio-dépressifs, cognitifs ou dysautonomiques (troubles urinaire et érectile) (54).

2.6. L'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson

Définition :

L'alpha-synucléine est une petite protéine de 140 acides aminés et de 15kDa, ubiquitaire chez l'Homme et les vertébrés (97,98). Physiologiquement soluble dans le cytosol, elle peut également se lier aux bicouches phospholipidiques (99). Elle se trouve principalement au niveau des terminaisons présynaptiques du système nerveux central au niveau du thalamus, de l'hippocampe, du striatum, du néocortex, du cervelet et du bulbe olfactif. Bien qu'elle soit principalement retrouvée dans les cellules neuronales, elle peut être présente dans les cellules gliales (100,101). Elle est moins abondante au niveau périphérique, mais on la retrouve dans les plaquettes, les cellules hématopoïétiques et cardiaques ou encore dans les oligodendrocytes (102,103). Cette protéine neuronale a été détectée au sein des corps de Lewy, lésions caractéristiques de la maladie de Parkinson, mais elle est aussi présente dans d'autres affections comme la démence à corps de Lewy ou l'atrophie multi-systématisée (AMS). On regroupe alors ces maladies sous la dénomination suivante : les synucléinopathies (104).

Génétique :

On retrouve sur le chromosome 4 en q21-q23 le gène SNCA codant l'alpha-synucléine humaine. Cinq mutations ont été identifiées sur ce gène (A53T, A30P, E46K, H50Q et G51D), conduisant à une forme héréditaire et autosomique dominante de la MP. Aujourd'hui plusieurs autres gènes et mutations ont été identifiés comme étant impliqués dans la survenue de la MP (formes dominantes ou récessives) (105).

Structure :

Cette protéine est intrinsèquement dépliée. Elle a une plasticité conformationnelle puisqu'elle peut former 1 ou 2 hélices alpha en interagissant avec les phospholipides membranaires ou bien adopter une structure secondaire en feuillets bêta selon le contexte physico-chimique (106). Cette dernière structure précède le mécanisme de dimérisation et d'oligomérisation qui amène à la synthèse de formes cytopathologiques de l'alpha-synucléine formant des agrégats anormaux majoritairement sous forme fibrillaire et insoluble (Figure 5) (107).

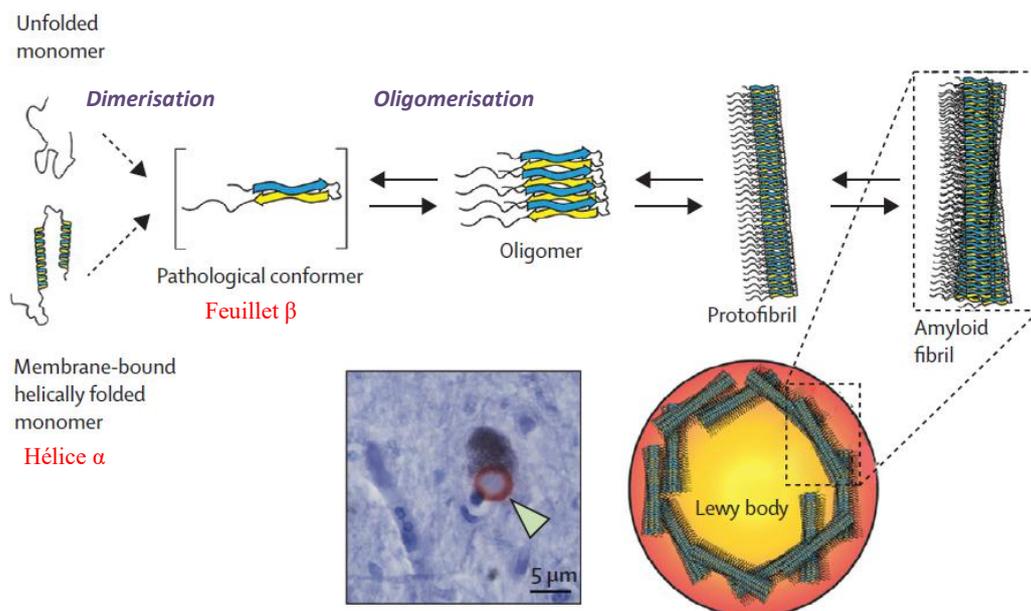


Figure 5 : Les différents états conformationnels amenant à l'aggrégation de l'alpha-synucléine dans les corps de Lewy, d'après (108)

Neurotoxicité et interactions avec les fonctions cellulaires :

L'alpha-synucléine s'agrège sous forme de fibrilles dans les corps de Lewy. Seulement, elles ne seraient pas les formes les plus neurotoxiques de la protéine. Il a été suggéré que les fibrilles d'alpha-synucléine piégées dans les corps de Lewy ne seraient pas capables d'agir au sein de la cellule, ce qui s'apparenterait à un mécanisme de défense cellulaire (109–111). Cependant une étude a mis en évidence l'association entre l'agrégation de l'alpha-synucléine dans une cellule et l'augmentation de la mort cellulaire (112).

Par ailleurs, une synucléinopathie est possible sans corps de Lewy. Une corrélation positive a été retrouvée entre la présence de l'alpha-synucléine sous forme oligomérique, non agrégée, et la déplétion cellulaire (112). De plus, l'alpha-synucléine peut subir une variété de modifications post-traductionnelles telles que la glycation, la nitration, la phosphorylation ou la troncation pouvant altérer sa structure et sa fonction (113). Ainsi, la toxicité neuronale serait liée davantage aux oligomères solubles partiellement conformés et altérés (112,114). Ces formes peuvent s'organiser en anneaux pour former des pores dans les membranes cellulaires perturbant leur perméabilité (115). Cette particularité va leur conférer un rôle dans le trafic cellulaire et vésiculaire touchant notamment l'appareil de golgi, le réticulum endoplasmique et les terminaisons synaptiques (116,117). Par conséquent la transmission synaptique des neurotransmetteurs est perturbée et certains circuits neuronaux peuvent être renforcés ou réprimés. De plus, l'alpha-synucléine module la synthèse de la dopamine de plusieurs manières (118):

- En freinant sa synthèse, par inhibition de la tyrosine hydroxylase qui participe à la conversion de la L-tyrosine en L-dopa (119)
- En provoquant la déphosphorylation de la tyrosine hydroxylase et donc son dysfonctionnement (119,120)
- En empêchant la recapture de la dopamine via la diminution de l'activité de son transporteur (121)
- En se liant de façon covalente à la dopamine (122)

Physiologiquement, l'alpha-synucléine possède aussi un rôle de protection cellulaire en désactivant les réponses au stress oxydatif ou en enrayant les signaux apoptotiques (123). Par conséquent, dans sa forme altérée pathologique elle est capable d'initier des mécanismes d'apoptose. Elle peut troubler les fonctions mitochondriales dont la synthèse d'ATP, mais aussi les fonctions lysosomales et protéosomales avec la dégradation des protéines dénaturées (Figure 6) (124).

Le stress oxydatif et l'inflammation sont alors augmentés et peuvent créer des dommages sur les structures de la cellule et conduire à sa mort (125).

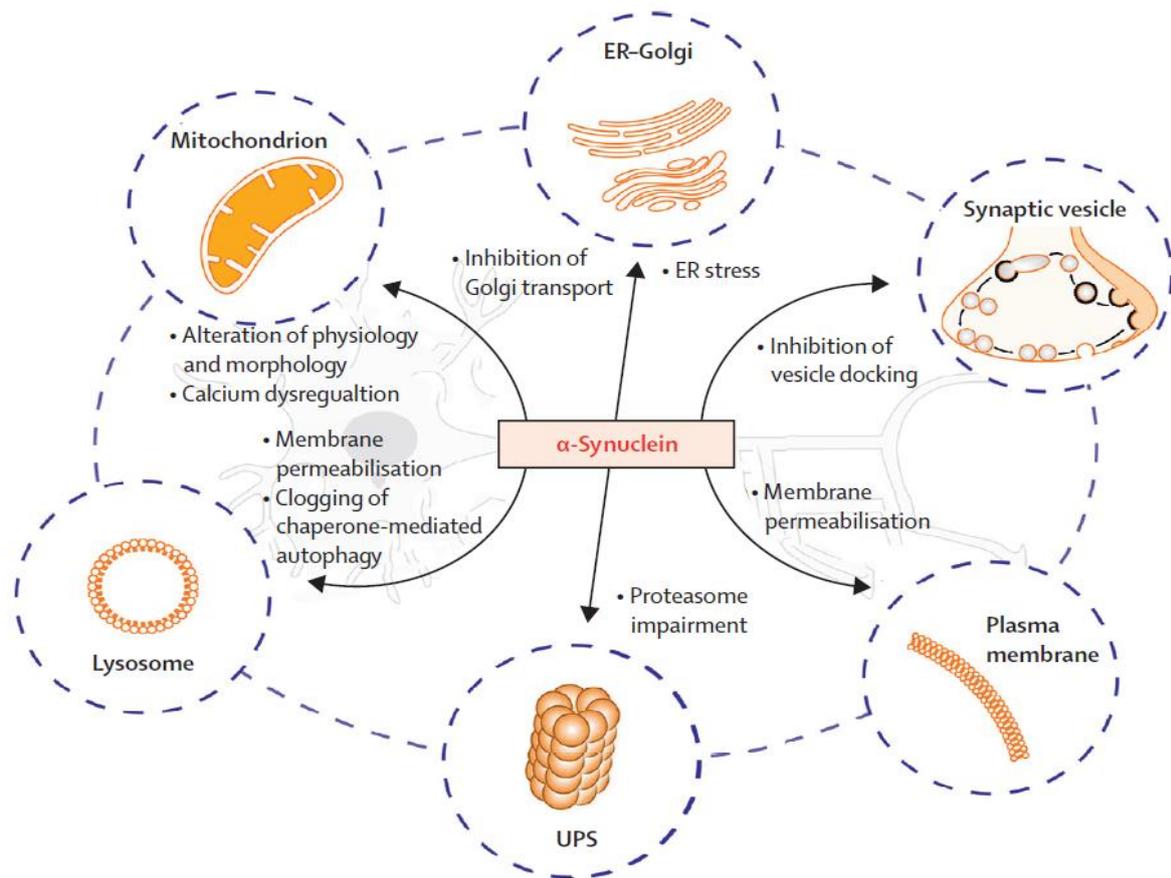


Figure 6 : Diagramme des interactions établies entre l'alpha-synucléine et les composants cellulaires (108)

2.7. Notion de biomarqueur

Un biomarqueur est classiquement défini comme : "Une caractéristique définie qui est mesurée comme un indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses à une exposition ou à une intervention" (126). Cette caractéristique peut être issue de données moléculaire, histologique, radiographique, physiologique ou numérique. Les biomarqueurs sont particulièrement importants dans l'établissement rationnel des diagnostics et des traitements médicaux (127).

Les définitions des biomarqueurs et leurs classes ont été revus et mis à jour dans une ressource conjointe entre la Food and Drug Administration (FDA) et les National Institutes of Health (NIH). Les différentes classes de biomarqueurs sont placées dans leur contexte d'utilisations comme par exemple la prise en charge des patients, le développement de nouveaux traitements ou la recherche clinique. Un groupe de travail a été formé pour élaborer ces définitions et les rendre accessibles dans un document en ligne régulièrement actualisé, intitulé "Biomarkers, EndpointS, and other Tools" (BEST) (126,128).

Un seul biomarqueur peut répondre à plusieurs des classes suivantes mais elles ont aussi des caractéristiques distinctives :

- Biomarqueur diagnostique

Un biomarqueur diagnostique permet de détecter ou de confirmer la présence d'une maladie, d'un sous-type d'une maladie ou d'une condition particulière. Il permet l'identification des personnes atteintes de la maladie mais il est aussi utilisé pour redéfinir une classification de la maladie (126). Il est important de définir une méthode de validation qui assure que le biomarqueur peut être mesuré de manière fiable, avec une bonne sensibilité et spécificité du test. Idéalement, celui-ci doit être reproductible et précis à un faible coût (129). Il peut être utile dans certaines circonstances cliniques mais aussi complètement trompeur dans un autre contexte. Par exemple, dans des maladies graves à faible prévalence pour lesquelles la pose du diagnostic est psychologiquement dévastateur ou nécessiterait une évaluation invasive, un biomarqueur doit avoir un taux de faux positif très faible. A contrario, dans le dépistage d'affections courantes telles que l'hypertension, des taux de faux positifs plus élevés sont tolérables étant donné que les examens comportent très peu de risques et sont davantage répétés (130). L'utilisation de courbes caractéristiques récepteur-opérateur a permis de mettre en place un processus rationnel d'évaluation des biomarqueurs diagnostiques (131). De surcroît, les seuils de décision deviennent des mesures importantes pour évaluer leur valeur diagnostic. La question est de savoir si l'information supplémentaire est suffisamment pertinente, c'est à dire statistiquement significative, pour conduire à un changement de décision diagnostique (132).

- Biomarqueur de surveillance

Il s'agit d'un biomarqueur qui peut être mesuré en série au cours du suivi du patient pour évaluer le stade d'une maladie. Il peut être utilisé afin de déceler une exposition à un produit médical ou un agent environnemental ou bien pour détecter l'effet d'un produit médical ou d'un agent biologique (126). En gardant l'exemple de l'hypertension artérielle, on contrôle la pression artérielle régulièrement pour suivre son évolution. Il faudrait idéalement réussir à comprendre les modifications du biomarqueur qui signalent un changement particulier dans l'évolution de la maladie. L'identification de ce changement particulier pourrait impacter la prise de décision clinique telle que réaliser un autre test ou une intervention. Cependant de nombreux biomarqueurs restent imprécis en pratique clinique. Les mesures cibles de la pression artérielle par exemple restent controversées bien qu'elle reste un des biomarqueurs les plus étudiés (133). Lorsque des médicaments sont développés, ces variations de mesures des biomarqueurs sont utilisées pour décider si la thérapie a eu un effet biologique considéré comme suffisant pour mériter la poursuite du développement du produit (128). La surveillance ou « monitoring » étant un concept large, d'autres catégories de biomarqueurs peuvent se chevaucher. Dans le cadre de la recherche, ces biomarqueurs sont également importants pour garantir la sécurité des participants. Le seuil de sécurité est mesuré et surveillé pour les médicaments présentant une possible toxicité hépatique ou rénale par exemple. Les biomarqueurs de surveillance sont utiles pour mesurer les effets précoces d'une réponse thérapeutique ou détecter des complications. L'International Normalized Ratio (INR) permet de surveiller régulièrement l'effet des anticoagulants Anti-Vitamines K (AVK) (134). En plus d'être un biomarqueur de surveillance, c'est aussi un biomarqueur pharmacodynamique.

- Biomarqueur pharmacodynamique

Il s'agit d'un biomarqueur qui va fluctuer en réponse à une exposition ; soit à un produit médical soit à un agent environnemental (126). Il va être utile dans le développement thérapeutique précoce, la détermination de la posologie d'un médicament et dans la pratique clinique en général. Dans le cas d'une hypertension, si aucune réduction de la pression

artérielle n'est observée, il y a de bonnes raisons d'abandonner le traitement en cours pour un autre.

Cependant, l'interprétation des biomarqueurs pharmacodynamiques n'est pas toujours simple. Des différences majeures dans la réponse immédiate ne permettent pas forcément la prédiction des variations de la réponse sur le long terme. Il est primordial de valider que la variation mesurée fournit un indicateur fiable de la réponse thérapeutique (135,136).

- Biomarqueur prédictif

La présence ou la modification de ce type de biomarqueur prédit la susceptibilité, d'une personne ou groupe de personne, à connaître un effet favorable ou défavorable suite à l'exposition d'un facteur médical ou environnemental (126). Les biomarqueurs prédictifs permettent notamment de prédire la réponse à un traitement et de déterminer le traitement le plus adapté pour un patient. C'est le concept de « médecine personnalisée » (137). Les études cliniques cherchant à prouver cette valeur prédictive doivent idéalement randomiser la distribution des traitements qui peuvent aussi inclure un placebo. Cette randomisation permet de mettre en évidence l'association des résultats à la présence, l'absence ou à la valeur mesurée du biomarqueur (138). Ils sont importants dans la conception, la conduite d'essais cliniques et plus particulièrement dans la phase de recrutement des participants. Le fait de se concentrer sur les patients présentant un niveau élevé du biomarqueur prédictif, comme la pression artérielle élevée, permet de distinguer plus clairement que le traitement, antihypertenseur, a un réel effet. C'est pourquoi l'utilisation de biomarqueurs prédictifs pour la recherche et le développement est une approche plus ciblée que l'utilisation de biomarqueurs pronostiques (139). Il existe aussi de plus en plus de biomarqueurs prédictifs génétiques explorés dans le domaine de la médecine de précision. Pour le cancer du sein, un test génétique est effectué pour déterminer si les patients sont susceptibles de répondre plus favorablement à un traitement tel que l'Herceptin (140).

- Biomarqueur pronostique

Il s'agit de biomarqueurs qui permettent de déterminer l'évolution d'une pathologie donnée en évaluant la probabilité d'un événement clinique (récidive ou progression). Ces biomarqueurs se différencient des biomarqueurs de susceptibilité qui traitent plutôt de l'association avec la transition d'un état sain à un état pathologique. En outre, ils se distinguent des biomarqueurs prédictifs, qui identifient les facteurs associés à l'effet d'une intervention ou d'une exposition (126).

Dans les essais cliniques, ils sont utilisés pour définir les critères d'inclusion et d'exclusion afin d'identifier les populations à haut risque de subir un événement clinique (récidive ou passage à un stade avancé) de la maladie étudiée (141). Dans le cadre de la recherche et du développement d'un biomarqueur pronostique, la puissance statistique de l'essai sera davantage déterminée par le nombre d'événements cliniques que par la taille de l'échantillon (142). Si le traitement s'avère efficace, les différences observées dans les résultats sont amplifiées quantitativement mais pas forcément qualitativement. Ils sont aussi particulièrement importants pour prédire le risque d'un événement ou d'une mauvaise issue chez un individu. Cette information essentielle sert dans les décisions concernant la durée d'hospitalisation ou de soins intensifs (143). Par ailleurs, en santé publique ils permettent de stratifier le risque de résultats cliniques et financiers négatifs. Un organisme de santé peut distinguer les patients qui pourraient bénéficier d'une évaluation plus intensive tout en permettant aux autres d'éviter des tests diagnostique ou des interventions médicales supplémentaires inutiles (144).

- Biomarqueur de susceptibilité

Ces marqueurs servent à estimer le risque de développer une pathologie chez un individu qui n'est pas actuellement atteint de la maladie ou qui n'a aucun symptôme apparent de la maladie (126). La différence avec les biomarqueurs pronostiques, c'est qu'il s'agit plutôt de la corrélation avec le développement d'une maladie que du pronostic médical une fois le diagnostic posé. Ils sont particulièrement pertinents dans les études épidémiologiques traitant de la susceptibilité envers un risque pathogène tel que le risque cancérogène (145).

- Biomarqueur de sécurité

Avant ou après une exposition à une intervention médicale ou un agent environnemental, ce type de biomarqueur indique la probabilité, la présence ou l'étendue d'une toxicité en tant qu'évènement indésirable (126). La surveillance de la toxicité hépatique ou rénale, par exemple, est essentielle pour garantir qu'un traitement peut se poursuivre en toute sécurité. Ils sont utiles pour identifier les patients qui subissent des effets indésirables vis-à-vis d'un traitement donné (146). Ils peuvent aussi bien être utilisés pour surveiller une population exposée à un risque environnemental ou pour surveiller une population après une exposition. Ce qui est intéressant dans le développement de ces biomarqueurs c'est qu'ils permettent d'apprécier le bon équilibre entre la sécurité et les bénéfices d'un traitement, notamment d'établir le bon dosage d'un médicament (147).

- Biomarqueur numérique

C'est actuellement un domaine en pleine croissance (148). Ces biomarqueurs sont issus de données provenant principalement de nos appareils électroniques portables. Ils permettent une assimilation rapide et continue d'informations personnelles qui sont stockées et analysées par de nouvelles technologies. Cependant, de nombreuses études sont nécessaires pour établir la validité et le cadre de leur utilisation dans les essais malgré de récents compte rendus de recommandations publiés (149,150).

Dans le cas de la MP, un biomarqueur est activement recherché afin d'établir un diagnostic plus fiable et plus précoce face aux symptômes parfois frustrés ou similaires à d'autres synucléinopathies. L'alpha-synucléine possède de multiples rôles dans la physiopathologie de la MP (Figure 6, partie 2.6). Même si de nombreux facteurs contribuent au développement de la maladie, aujourd'hui on sait que l'alpha-synucléine en est l'acteur principal, ce qui la place en tant que biomarqueur diagnostique potentiel de la MP (3,151).

3. Problématique et objectifs de recherche

3.1. Problématique

La MP est connue pour être la deuxième maladie neurodégénérative la plus répandue au monde (1,152). Elle constitue progressivement un handicap fonctionnel majeur qui entrave de manière irréversible la vie quotidienne des patients (53).

A ce jour, son diagnostic restant difficile il se réalise autour de l'âge de 65 ans (153,154). Il se base en effet essentiellement sur des critères cliniques dont la précision peut être limitée, en particulier aux stades précoces de la maladie (62,155). Un biomarqueur fiable améliorerait la précision diagnostique de la MP et aiderait grandement au développement de nouvelles thérapeutiques (156). Il permettrait aussi de diagnostiquer plus précocement la maladie ce qui pourrait améliorer la prise en charge et le pronostic des patients (152).

Il n'existe actuellement aucun biomarqueur permettant de diagnostiquer la maladie avant son stade moteur. C'est pourquoi un biomarqueur diagnostique reflétant la pathologie sous-jacente est une priorité de la recherche sur la MP (157).

Pour une MP idiopathique, les examens complémentaires ne sont pas indiqués en pratique courante (158). L'exception peut se trouver devant un tableau clinique incertain, où la DAT-TEP ou le DaTScan se révèle utile pour détecter le dysfonctionnement des neurones dopaminergiques (159,160). Dans les études cliniques, cette imagerie est considérée comme une technique de référence et représente une aide majeure dans l'établissement d'un diagnostic plus précis du vivant des patients (157). En effet, elle a été décrite comme ayant une sensibilité de 84 % et une spécificité de 97% pour le diagnostic de la MP (161). Malgré cela, elle reste un outil limité en raison de son coût élevé, de son absence dans la plupart des hôpitaux primaires et de son absence de critère quantitatif défini (159). La tomographie par émission monophotonique peut, elle aussi, représenter une aide au diagnostic. Elle trouve notamment son intérêt clinique dans la distinction entre l'AMS et MP (162). Néanmoins, sa sensibilité et sa spécificité sont faibles. L'exigence technique de cette imagerie associée à son coût élevé reste là encore défavorable à son application en pratique courante (163). Par conséquent, de nouveaux marqueurs cliniques deviennent le centre d'intérêt des recherches actuelles (164).

Une des protéines candidates pour être étudiée en tant que biomarqueur est l'alpha-synucléine, car elle est un composant majeur des corps de Lewy caractéristiques de la MP (165). De manière intéressante, l'agrégation de cette protéine a été observée dans d'autres maladies neurodégénératives proches tels que la PSP et l'AMS (163,166,167). De ce fait, la détection de cette protéine pourrait représenter une méthode prometteuse pour le diagnostic moléculaire et le diagnostic différentiel de la MP avec la dégénérescence corticobasale et les autres synucléinopathies dont font partie la PSP et l'AMS (168,169). Largement exprimée dans les terminaisons présynaptiques du système nerveux central, elle est localisée dans le cytoplasme, les noyaux cellulaires, les exosomes ou liée aux vésicules synaptiques (170–172). En conditions physiologiques, elle est principalement exprimée sous une forme monomérique (173). Dans la MP, l'alpha-synucléine monomérique s'agrège en oligomères puis en fibrilles amyloïdes matures conduisant à la formation de corps de Lewy et névrites de Lewy (174,175). Les oligomères solubles provoquent la mort des cellules neuronales et pourraient bien être la principale forme neurotoxique de l'alpha-synucléine (117,176). Seulement, il existe de nombreuses autres formes potentiellement toxiques de la protéine. Les agrégats de Lewy, tels qu'ils ont été étudiés dans le cerveau et le système nerveux autonome, expriment l'alpha-synucléine native ainsi que ses formes oxydées comme la forme oligomérique, phosphorylée, et nitrée (22,177–179).

Depuis une dizaine d'années, elle a été recherchée et analysée dans de nombreux tissus périphériques et fluides biologiques tels que la peau, les glandes salivaires, l'estomac, le colon, le LCR, le plasma, le sérum et la salive entre autres (19,180–183). Des études ont par exemple été menées pour explorer la présence d'alpha-synucléine dans les exosomes du plasma des patients atteints de la MP (184). Cependant, les globules rouges expriment des niveaux élevés d'alpha-synucléine et par conséquent une contamination sanguine par hémolyse fausserait les résultats (185).

D'autres étudiant le LCR, on trouvé des exosomes des patients parkinsoniens contenant une espèce pathogène d'alpha-synucléine qui pourrait initier l'oligomérisation de l'alpha-synucléine soluble (186). Mais en raison de la nature invasive de la ponction lombaire il est difficile d'éviter une contamination sanguine et sa réalisation en pratique courante ne serait pas convenable (187). L'agrégation de l'alpha-synucléine a aussi été décrite dans les glandes salivaires accessoires, dans les fibres nerveuses qui innervent la glande submandibulaire et la glande submandibulaire elle-même chez les patients atteints de la MP (22,25,159). Naturellement, elle a été ensuite étudiée dans la salive en raison de son caractère accessible, homogène et exempt de contamination sanguine (188). Par ailleurs, l'existence d'exosomes d'alpha-synucléine dans la salive a été décrite récemment dans la MP (164). De plus, il existe un gradient rostro-caudal d'immunoréactivité de l'alpha-synucléine dans le tractus gastro-intestinal (189,190). Ainsi, la charge d'alpha-synucléine est plus élevée vers la zone proximale orale (182). Ces éléments suggèrent que le système salivaire pourrait être une source intéressante de ce biomarqueur avec une mise en place simple, peu coûteuse, minimalement invasive et applicables pour la MP.

3.2. Objectifs

L'objectif principal de ce travail est de déterminer, à travers une revue systématique, s'il est possible d'établir un diagnostic plus précis et plus précoce de la MP à l'aide du biomarqueur potentiel qu'est l'alpha-synucléine salivaire.

Les objectifs secondaires sont de déterminer si l'alpha-synucléine salivaire peut contribuer au diagnostic différentiel avec d'autres synucléinopathies telles que l'AMS et la PSP.

4. Méthodes

Une revue systématique de la littérature a été réalisée conformément à la méthodologie PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) 2020 afin d'atteindre ces objectifs.

4.1. Sources d'informations et stratégie de recherche

Une recherche documentaire a été réalisée en interrogeant deux bases de données, couvrant les articles publiés jusqu'en décembre 2021.

La base de données Pubmed a d'abord été interrogée en utilisant l'équation de recherche suivante :

```
("parkinson disease"[MeSH Terms] AND ("synucleins"[MeSH Terms] OR "synucleins"[All Fields] OR "synuclein"[All Fields]) AND "biomarkers"[MeSH Terms] AND ("saliva"[MeSH Terms] OR "saliva"[All Fields] OR "salivas"[All Fields] OR "saliva s"[All Fields])) AND (humans[Filter]).
```

La base de données Embase a ensuite été interrogée en utilisant l'équation de recherche: 'parkinson disease'/exp AND 'alpha synuclein'/exp AND 'diagnosis'/exp AND 'saliva'.

Une recherche manuelle a également complété la recherche principale à partir des références bibliographiques des articles sélectionnés.

4.2. Sélection des études et critères d'éligibilité

Après avoir éliminé les doublons, les titres et les résumés des articles ont été passés en revue. Les articles ont été sélectionnés sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion définis dans le Tableau 4. Ensuite, les publications ont été évaluées en intégralité pour déterminer leur éligibilité. Le processus de sélection est présenté en détail dans le diagramme de flux PRISMA (Figure 7).

Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion de la revue systématique.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Publications réalisées chez l'Homme • Publications portant sur des cas de patients atteint de la MP dont le diagnostic est basé sur des critères reconnus : <ul style="list-style-type: none"> ○ United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) clinical diagnostic criteria, ○ Queen Square Brain Bank (QSBB) criteria, ○ British Brain Bank criteria, ○ Une bradykinésie avec soit un tremblement de repos, soit une rigidité, associées à une diminution de la fixation du transporteur de la dopamine (DAT) sur tomographie par émission monophotonique (TEMP) ou sur tomographie par émission de positrons (TEP) • Etudes transversales comportant des données sur la différence des moyennes d'expression de l'alpha-synucléine salivaire entre les patients atteint de la MP et les contrôles • Publications recherchant une corrélation de l'expression de l'alpha-synucléine salivaire avec différents paramètres de la MP et/ou évaluant les paramètres de prédiction de cette maladie (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN)) • Publications rédigées en anglais ou en français 	<ul style="list-style-type: none"> • Publications réalisées sur les animaux • Publications n'impliquant pas de patients diagnostiqués avec une MP • Publications se basant sur des échantillons non salivaires • Publications ne portant pas sur l'alpha-synucléine • Revues, éditorial, présentations, résumés de conférence • Contenu inaccessible

4.3. Extraction des données

Les données extraites des 13 études incluses étaient (Tableau 6 et 7) :

- L’auteur, l’année et le pays.
- La conception de l’étude.
- Les caractéristiques de la population (test et contrôle)
- Les critères diagnostiques validés
- Les échelles d’évaluation clinique, cognitive et motrice utilisées pour grader la sévérité de la MP
- Le protocole de prélèvement salivaire
- La méthode d’analyse des prélèvements salivaires
- L’expression de l’alpha-synucléine salivaire (concentration moyenne avec écart-type ou concentration médiane avec espace interquartile, pourcentage de cellules immunomarquées sur des coupes histologiques)
- Les corrélations :
 - entre l’expression de l’alpha-synucléine salivaire et différents paramètres de la MP
 - entre les patients atteints de la MP et les contrôles en termes d’âge et de sexe
 - entre l’expression de l’alpha-synucléine salivaire et l’âge des patients atteints de la MP et les contrôles
 - entre l’expression de l’alpha-synucléine dans la salive et dans d’autres fluides biologiques.
- Les caractéristiques de prédiction de la MP (sensibilité, spécificité, VPP, VPN).
- Les conclusions

4.4. Évaluation qualitative

Le niveau de preuve des articles sélectionnés a été déterminé selon le tableau des grades des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (Tableau 5).

Tableau 5 : Récapitulatif des grades de recommandation et niveau de preuve scientifique selon l’ANAES

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
NIVEAU 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d’essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
NIVEAU 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
NIVEAU 3 Etudes cas-témoin	C Faible niveau de preuve scientifique
NIVEAU 4 Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)	

Afin d'analyser le risque de biais pour chaque étude, le JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies a été utilisé (191).

L'analyse de biais repose sur 8 questions :

- Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined ?
- Were the study subjects and the setting described in detail ?
- Was the exposure measured in a valid and reliable way ?
- Were objective, standard criteria used for measurement of the condition ?
- Were confounding factors identified ?
- Were strategies to deal with confounding factors stated ?
- Were the outcomes measured in a valid and reliable way ?
- Was appropriate statistical analysis used ?

L'évaluation critique est définie à partir du nombre de « Yes », « No », « Unclear », et « Not applicable ». Pour chaque étude, le risque de biais a été classé comme élevé lorsque l'étude atteint jusqu'à 49% de « Yes », modéré lorsque l'étude atteint de 50% à 69% de « Yes », et faible lorsque l'étude atteint plus de 70% de « Yes ».

4.5. Analyse des données

L'analyse descriptive et les graphiques ont été réalisés avec Microsoft Excel 365 (Microsoft Corporation, France). Pour les valeurs des concentrations salivaires, des conversions en pg/mL ont été réalisées afin d'uniformiser les unités de mesure.

5. Résultats

5.1. Sélection des études

Le processus de recherche et de sélection décrit dans le diagramme de flux PRISMA (Figure 7) a été réalisé en 4 étapes :

- Identification : la recherche dans les bases de données Pubmed (n=17) et Embase (n=52) a permis d'obtenir un total de 69 articles.
- Tri : l'élimination de 12 doublons et de 23 articles après lecture du titre et du résumé a permis de sélectionner 34 articles.
- Éligibilité : 22 articles entiers ont été exclus avec raisons après une lecture complète ce qui donne 12 articles éligibles.
- Inclusion : 13 articles ont été inclus dans l'analyse systématique après lecture complète dont 1 article issu de la recherche manuelle à partir des références bibliographiques des articles sélectionnés.

Lors de l'éligibilité, les articles ont été exclus avec raisons :

- Absence de caractéristiques de prédiction (VPP, VPN, spécificité et sensibilité) ou de corrélation n=3.
- Revue systématique n=11
- Editorial, présentation n=2
- Résumé de conférence n=5
- Contenu inaccessible n=1.

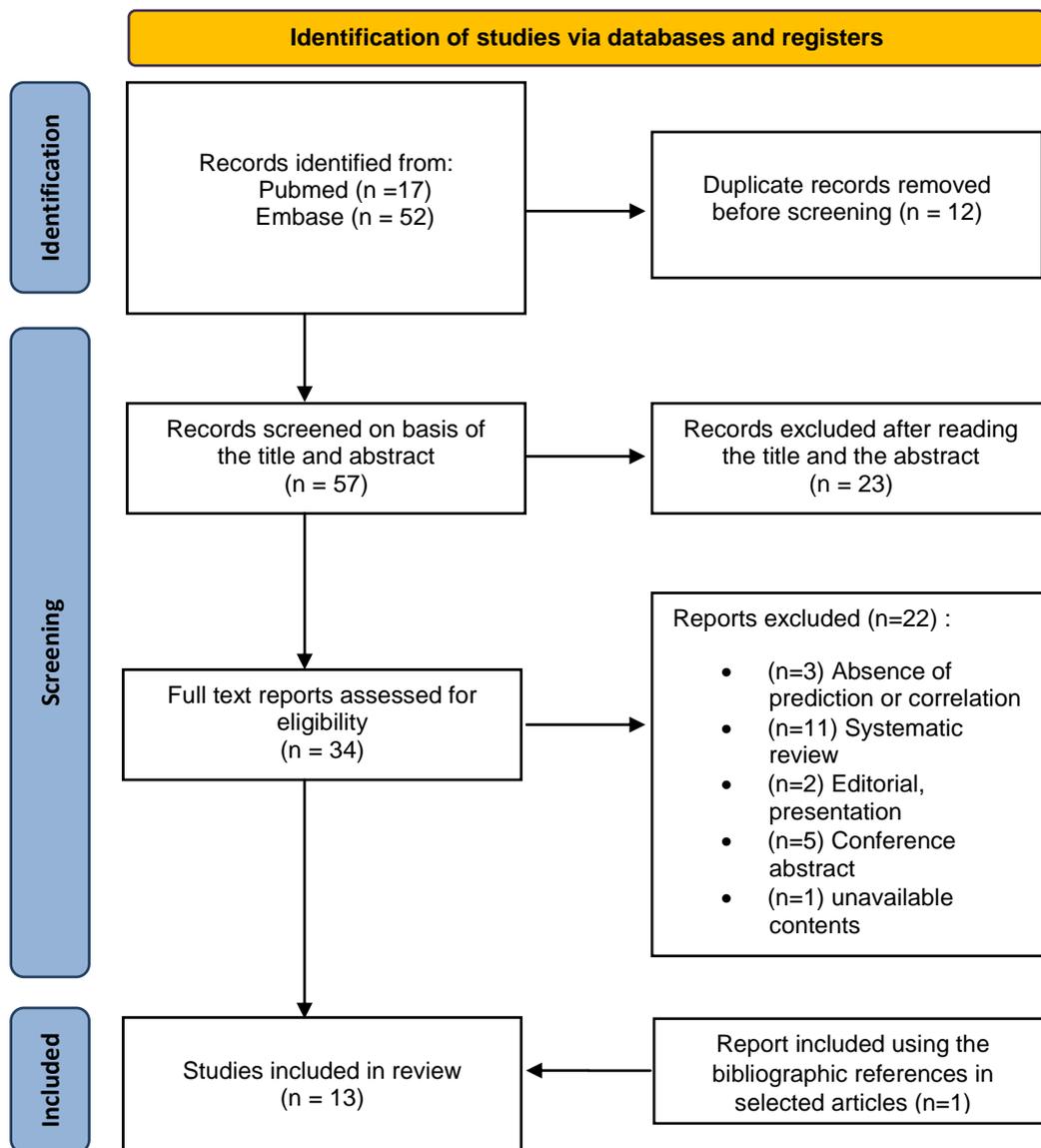


Figure 71 : Diagramme de flux PRISMA (192).

5.2. Niveau de preuve

Les 13 études incluses étaient toutes des études transversales observationnelles ce qui correspond à un niveau de preuve 4 selon la classification de la HAS.

5.3. Risque de biais

L'évaluation des items de la checklist selon l'outil d'analyse des biais JBI de l'ensemble des études incluses est résumée dans la Figure 8. Le risque de biais de chaque étude incluse avec leur évaluation est détaillé dans la Figure 9. Sur les 13 études sélectionnées, 10 avaient un risque de biais faible et 3 avaient un risque de biais modéré (Figure 9).

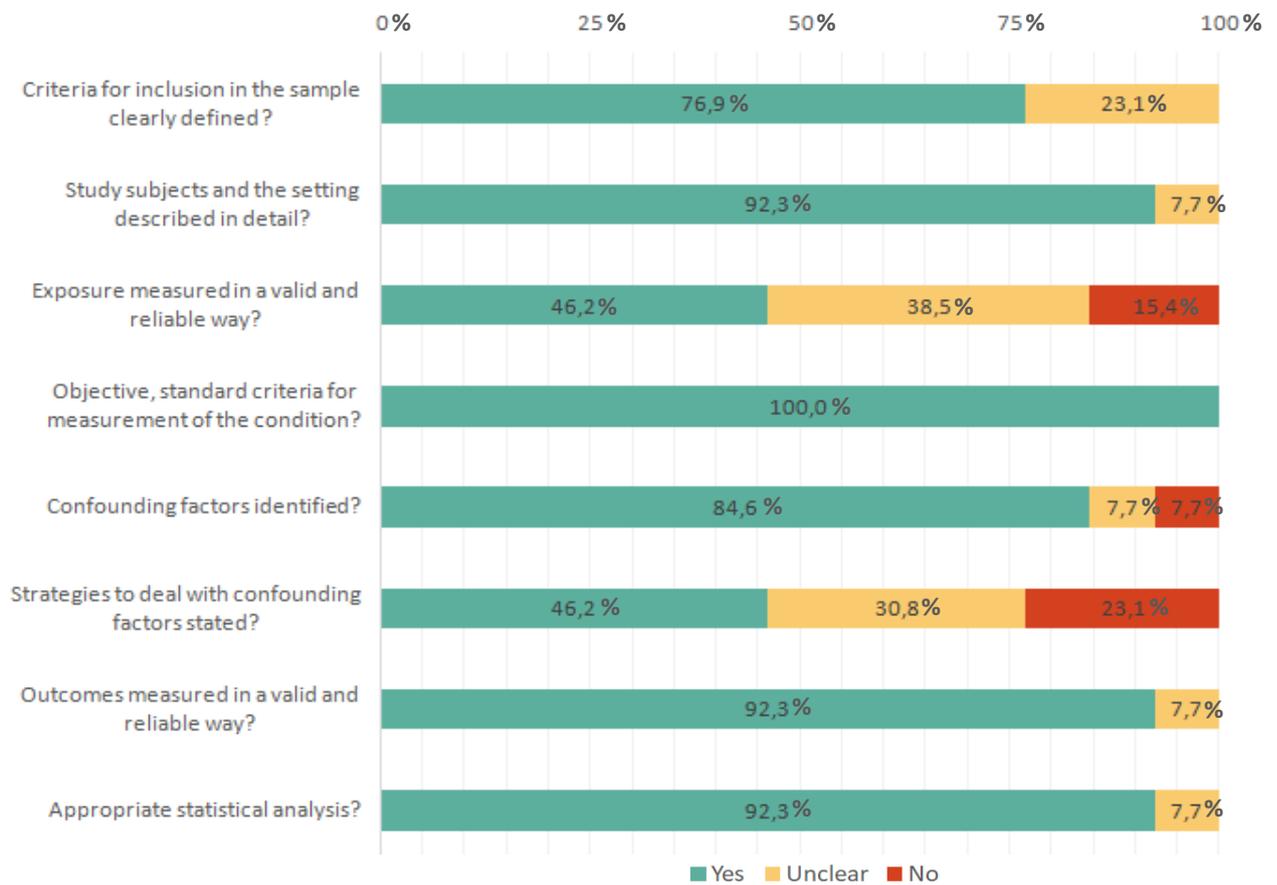


Figure 8. Evaluation globale des biais selon l'outil JBI Critical Appraisal Checklist pour chaque item

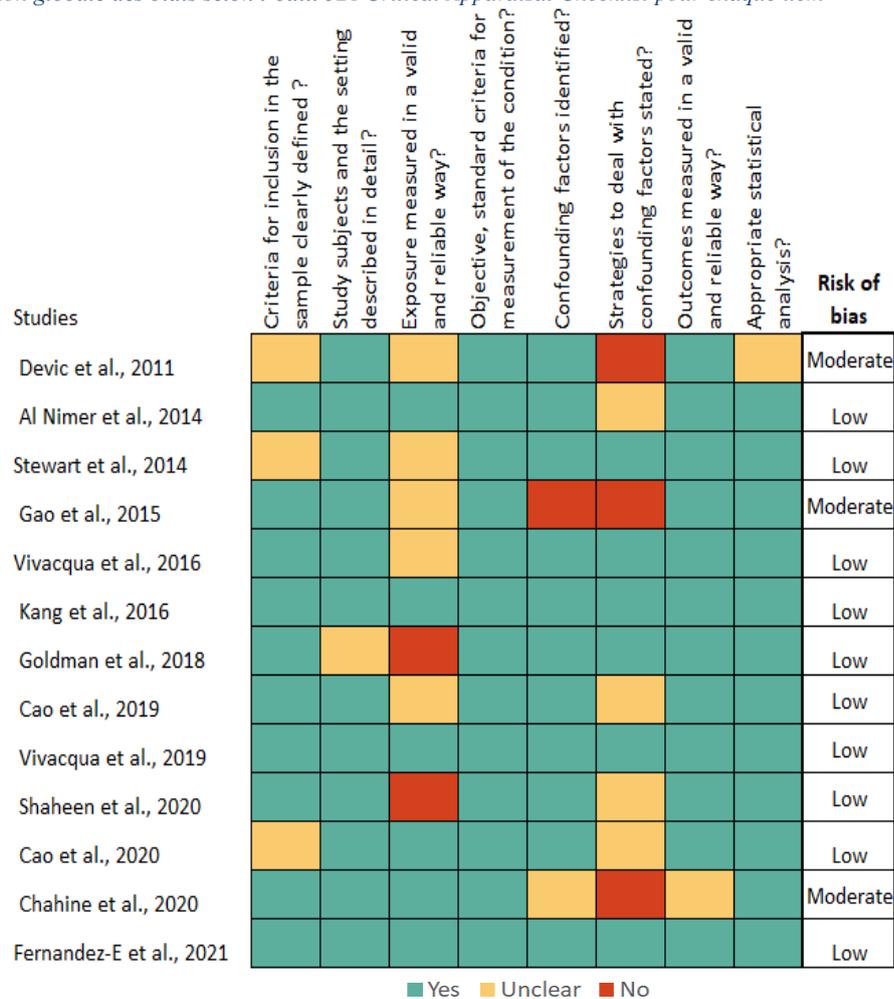


Figure 9. Analyse des biais selon l'outil JBI Critical Appraisal Checklist pour chaque étude incluse.

5.4. Tableaux de synthèse des études incluses

La revue systématique de la littérature a permis d'inclure 13 articles qui ont été publiés entre 2011 et 2021. Les études ont été réalisées dans 8 pays différents dont : l'Espagne (1 article), les Etats-Unis (4 articles), l'Italie (2 articles), la Chine (4 articles), l'Irak (1 article) et l'Egypte (1 article).

Les études incluses ont toutes évalué l'expression de l'alpha-synucléine salivaire dans une population de patients atteints de la MP et dans une population contrôle au moins. Leurs principales caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 6. Les conclusions et résultats principaux de chaque étude incluse sont synthétisés dans le Tableau 7.

Tableau 6 : Caractéristiques des études incluses évaluant l'expression de l'alpha-synucléine salivaire. Abréviations : n : nombre ; F : femmes ; H : hommes ; PP : patients atteints de la MP ; PC : population contrôle/patients sains ; DM : durée de la maladie ; NR : Non renseigné ; ° : unité indiquée entre () si aucune conversion en pg/mL n'est possible ; EI : écart inter-quartile ; ET : écart-type ; Me : médiane ; Mo : moyenne ; a-syn : alpha-synucléine ; aSyn : alpha-synucléine salivaire ; olig : oligomère ; mon : monomère ; aSynPS129 : alpha-synucléine phosphorylée-ser129 ; ELISA (Enzyme-Linked Immuno Assay) : technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée ; ECL : électrochimiluminescence ; EAS-EMG : électromyographie du sphincter anal externe ; Scan : Scanner ; DAT (Dopamine Transporter) : transporteur de la dopamine ; SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) : tomographie par émission monophotonique ; PET ou TEP : tomographie par émission de positrons ; UK PDS BB clinical diagnostic criteria : United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria ; H&Y : Hoehn and Yahr ; BDI : Beck Depression Inventory ; MOCA : Montreal Cognitive Assessment ; FAB : Frontal Assessment Battery ; QSBB : Queen Square Brain Bank ; MDS : Movement Disorder Society ; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; MDS-UPDRS : Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; MP : Maladie de Parkinson ; AMS-P : patient atteint d'atrophie multisystématisée à prédominance parkinsonienne ; PSP : patient atteint de paralysie supranucléaire progressive ; ↗ : augmente ; ↘ : diminue ; * : de manière significative statistiquement (p < 0,05) ; ≠ : différence ; vs : versus ; ρ : corrélation ; + : positive ; - : négative ; Ø : aucune.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population (profil clinique, n, F/H, Mo d'âge ± écart-type et DM en années)	Critères diagnostics validés	Echelle d'évaluation clinique, cognitive et motrice	Type de prélèvement	Méthode d'analyse et de quantification	aSyn (Mo ± ET ou Me, EI, en pg/mL°)	Corrélation	Prédiction (sensi/spé, VPP/VPN)
Devic et al. 2011 (49) Etats-Unis	Etude transversale observationnelle	PP n=24, 7/17, 63,5 ± 11,3 PC n=25, 14/11, 58,0 ± 10,4	UK PDS BB clinical diagnostic criteria	UPDRS : 9.4 ± 6.9	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : Western blot + confirmation de l'immuno-marquage, Spectrométrie de masse, Luminex	aSyn total : (PP) 70 ± 80 (PC) 110 ± 130	aSyn et gravité des symptômes moteurs : Ø ρ *	NR
Al Nimer et al. 2014 (166) Irak	Etude transversale observationnelle	PP n=20, 4/16, 64.4 ± 10.6 DM: 6.55 ± 6.83 PC n=20, 2/18, 65.4 ± 8.2	UK PDS BB clinical diagnostic criteria	MDS-UPDRS problème de salivation 16/20 dont : Léger : 3 Faible : 7 Modéré : 1 Grave : 5	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : 2 tests ELISA	aSyn total : (PP) 65 ± 52,2 (PC) 314.01 ± 435.9	aSyn total et PP : Ø ρ * aSyn total et PC : Ø ρ *	NR
Stewart et al. 2014 (156) Etats-Unis	Etude transversale observationnelle	PP n=24, 7/17, 63.5 ± 11.3 PC n=198, 61/137, 54.9	UK PDS BB clinical diagnostic criteria	NR	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : Coloration immunohisto-chimique, Luminex	aSyn total (composante cellulaire, pg/µg) : (PP) 0,42 ± 0,08 (PC) 0,37 ± 0,02 aSyn total (composante acellulaire, pg/µg) : (F) 0,45 ± 0,05 (H) 0,37 ± 0,02	âge des PP et PC : Ø ρ * âge chez les H et les F : Ø ρ *	NR
Gao et al. 2015 (159) Chine	Etude transversale observationnelle	PP n=13, 5/8, 56,29 ± 16,53 PC n=13, 5/8, 56,3	UK PDS BB clinical diagnostic criteria	H&Y: 2.0 ± 0,5, UPDRS-III: 27.5 ± 18	glandes salivaires accessoires	Coloration immunohisto-chimique	aSyn total et olig (%): (PP) 69,2 (PC) 0	NR	sensi : 75% spé : 100% VPP : 100% VPN : 25%

Vivacqua et al. 2016 (193) Italie	Etude transversale observationnelle	PP n=60, 29/31, 66.3 ± 8.78 DM: 6.7 ± 10.4 ys PC n=40, 18/22, 68.3 ± 7.9	UK PDS BB clinical diagnostic criteria	H&Y: 1.8 ± 0.75 MDS-UPDRS: 9.18 ± 5.95 BDI-II: 10.55 ± 7.54 MOCA: 26.08 ± 2.59 FAB: 16.91 ± 1.44	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : ELISA aSyn olig : ELISA	aSyn total : (PP) 5,08 ± 3,01 (PC) 31,3 ± 22,4 aSyn olig : (PP) 1062 ± 266 (PC) 498 ± 203 aSynolig/aSyntotal : (PP) 174 ± 44 (PC) 65 ± 27	aSyn total et aSyn olig : $\rho - *$ aSyn total et DM : $\rho + *$ aSyn total et H&Y : $\rho + *$ aSyn total et MDS-UPDRS : $\rho + *$ aSyn total et MOCA : $\rho - *$ aSyn total et FAB : $\rho - *$	NR
Kang et al. 2016 (188) Chine	Etude transversale observationnelle	PP n=201, 79/122, 63.18 ± 9.67, DM: 4.37 ± 4.07 PC n=67, 26/41, 61.04 ± 10.01	UK PDS BB clinical diagnostic criteria	H&Y: 1.95 ± 1.01 UPDRS III	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : Luminex aSyn olig : Chromatographie par filtration sur gel et Western blot	aSyn total : (PP) 128.66 ± 98.21 (PC) 131.31 ± 104.21 aSynolig/aSyntotal (%) : (PP) H&Y 1 : 74,7 H&Y 2 : 84,2 H&Y 3 : 87,2 H&Y 4 : 94,8 (PC) : 80,2	aSyn et H&Y : $\emptyset \rho *$ aSyn et UPDRS-III : $\emptyset \rho *$ aSyn total et DM : $\emptyset \rho *$ aSyn et âge des PP : $\rho - *$ aSyn et âge des PC : $\emptyset \rho *$	NR
Goldman et al. 2018 (165) Etats-Unis	Etude transversale observationnelle	PP n= 115, 43/72, 68.24 ± 6.40, DM: 8.34 ± 3.09 PC n=88, 29/59, 65.64 ± 7.36	UK PDS BB clinical diagnostic criteria	H&Y : 2.18 ± 0.67 MDS-UPDRS I : 9.47 ± 5.61 II : 11.10 ± 6.29 III : 39.13 ± 13.19 IV : 3.50 ± 2.89 MOCA : 26,76 ± 2,56	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : ELISA	aSyn total : (PP) 285.42 ± 400.13 (PC) 165.97 ± 272.25	Chez les PP et PC : a-syn du LCR et de la salive : $\emptyset \rho *$ a-syn du LCR et du plasma : $\emptyset \rho *$ a-syn du plasma et de la salive : $\emptyset \rho *$	NR

Cao et al. 2019 (164) Chine	Etude transversale observationnelle	PP n= 74, 34/40, 59.62 ± 8.57, DM : 5.5(3-7.25) PC n= 60 26/34, 58.75 ± 9.85	UK PDS BB clinical diagnostic criteria	H&Y PP : 2.5 (2-3) UPDRSIII PP : 38.40 ± 19.39	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total, aSyn olig et aSynPS129 : XYCQ EV Enrichment KIT, Microscope électronique à transmission, Western blot, ECL	aSyn total (pg/ng) : (PP) 11.39, 6.23-28.11 (PC) 12.23, 5.47-58.83 aSyn olig (pg/ng) : (PP) 10.39 ± 1.46 (PC) 1.37 ± 0.24 aSynPS129 (pg/ng) : (PP) 7.95, 4.19-11.84 (PC) 7.09, 4.00-11.38 aSynolig/aSyntotal (pg/ng) : (PP) 1.70 ± 0.52 (PC) 0.67 ± 0.26	aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et sévérité de la MP : Ø ρ * aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et âge de début de la MP : Ø ρ * aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et DM : Ø ρ * aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et âge : Ø ρ * aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et UPDRS-III : Ø ρ *	aSyn olig : sensi : 92 % spé : 86 % aSyn olig/aSyn total : sensi : 81 % spé : 71 %
Vivacqua et al. 2019 (169) Italie	Etude transversale observationnelle	PP n=112, 53/59, 69.01 ± 11.16, DM : 6.29 ± 5.03 PSP n=22, 10/12, 68.84 ± 6.16, DM : 3.07 ± 1.31 PC n=90, 37/53, 62.09 ± 15.08	QSBB criteria (PP) MDS criteria (PSP)	H&Y PP : 2.11 ± 0.74 PSP : 3.19 ± 0.15 MDS-UPDRS PP : 38.06 ± 21.06 PSP : 32.384 ± 11.2 MOCA PP : 26.60 ± 3.284 PSP : 22.538 ± 3.9 FAB PP : 16.376 ± 1.918 PSP : 14.153 ± 2.9	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : ELISA aSyn olig : ELISA + confirmation ELISA	aSyn total : (PP) 7.104 ± 5.122 (PSP) 29.091 ± 18.677 (PC) 28.444 ± 25.877 aSyn olig (ng/mL) : (PP) 0.893 ± 1.949 (PC) 0.217 ± 0.191	aSyn total, l'aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et H&Y : Ø ρ * aSyn total, l'aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et DM : Ø ρ * aSyn total, l'aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et MDS-UPDRS : Ø ρ *	PP vs PC : aSyn total : sensi : 67.44% spé : 91.04% aSyn olig : sensi : 56.98% spé : 83.87% aSyn olig/aSyn total : sensi : 69.77% spé : 95.16% PP vs PSP : aSyn total : sensi : 100 % spé : 96,51 %

Shaheen et al. 2020 (152) Egypte	Etude transversale observationnelle	PP n=25, 10/15, 60.1 ± 5.6, DM : 3.8 ± 2.7 PC n=15, 5/10, 60 ± 6,7	British Brain Bank criteria	H&Y PP : 2.08 ± 0.6 UPDRS PP : 47.2 ± 19.5	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : ELISA aSyn olig : ELISA	aSyn total (ng/mL) : (PP) 159,4 ± 61,6 (PC) 229,9 ± 64 aSyn olig (ng/mL) : (PP) 47,8 ± 11,8 (PC) 39,2 ± 9,2 aSynolig/aSyntotal : (PP) 0.35 ± 0.18 (PC) 0.19 ± 0.08	aSyn olig et DM : ρ + * aSyn total, aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et l'âge : Ø ρ * aSyn total, aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et le sexe : Ø ρ * aSyn total, aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et le stade H&Y : Ø ρ * aSyn total, aSyn olig, aSyn olig/aSyn total et le score UPDRS : Ø ρ *	aSyn total : sensi: 80 % spéci: 86,7 % précision : 82,3 % VPP : 85,7 % VPN : 81,2 % aSyn olig : sensi: 76% spéci: 60% précision : 72,4% VPP : 65,5 % VPN : 71,4 %
Cao et al. 2020 (163) Chine	Etude transversale observationnelle	PP n= 26, 14/12, 56.82 ± 6.45, DM : 2.64 ± 1.19 AMS-P n= 16, 7/9, 57.31 ± 7.78, DM : 3.06 ± 1.73	UK PDS BB clinical diagnostic criteria (PP) Second consensus criteria (AMS-P)	H&Y PP : 2.50 ± 0.62 AMS-P : 2.81 ± 0.75 UPDRSIII PP : 40.77 ± 16.00 ; AMS-P : 42.75 ± 18.87 MMSE PP : 25,27 ± 4,84 ; AMS-P : 25,92 ± 4,38 MOCA PP : 21,15 ± 5,24 ; AMS-P : 20,60 ± 4,12	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total, aSyn olig et aSynPS129 : Kit d'enrichissement XYCQ EV, ECL	aSyn total (pg/ng) : (PP) 8.07, 4.71-21.65 (AMS-P) 5.44, 1.50-7.64 aSyn olig (pg/ng) : (PP) 7.29, 4.44-14.66 (AMS-P) 8.25, 3.98-20.99 aSynPS129 (pg/ng) : (PP) 6.69 ± 3.66 (AMS-P) 9.48 ± 7.06	NR	aSyn total : sensi : 92 % spé : 64 % aSyn total et les 3 îères variables de l'EAS-EMG : sensi : 100 % spé : 86 %

Chahine et al. 2020 (151) Etats-Unis	Etude transversale observationnelle	PP n=59, 18/41, 63.1 ± 8.6, DM : 4,81 ± 4,58 PC n= 21, 12/9, 61.0 ± 6.3	Critères cliniques DAT SPECT Scan	H&Y : 1,89 ± 0,83 MDS-UPDRS I : 8.3 ± 5.1 II : 9.5 ± 6.2 III : 26.4 ± 11.9 IV : 2.7 ± 3.6 total : 44.3 ± 19.1 MOCA : 27.0 ± 2.5	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : ELISA	aSyn total : (PP) 65.6 ± 42.1 (précoce) 49,2 ± 45.4 (modéré) 63.1 ± 30.3 (avancé) 83.7 ± 57.9 (PC) 64.4 ± 60.7 coloration à l'aSyn des biopsies des glandes submandibulaires (positivité en %) : (PP) 56,1 (PC) 7,1	a-syn du LCR et de la salive : Ø ρ * a-syn du LCR et de la peau : Ø ρ * a-syn du LCR et de la SMG : Ø ρ * a-syn de la salive et de la SMG : Ø ρ * a-syn de la salive et de la peau : Ø ρ * a-syn de la peau et de la SMG : Ø ρ *	aSyn (coloration) sensi : 56,1 % spé : 92,9 %
Fernandez-Espejo et al. 2021 (194) Espagne	Etude transversale observationnelle	PP n=45,18/27, 61.4 ± 18.5, DM : 9.9 ± 6.8 PC n= 30,18/12, 59.6 ± 11	Critères cliniques DAT SPECT Scan	H&Y : 2.1 ± 0.8 MDS-UPDRS III : 24 ± 12 IV : 1,2 ± 2,4 total I-III : 37,2 ± 20	salive à l'état de repos non stimulée	aSyn total : ELISA aSyn nitrée : ELISA et Coloration immunohistochimique, Microscope optique standard	aSyn total : (PP) 361.9 ± 89 (PC) 372,1 ± 91 aSyn nitrée (µg/mL): (PP) 0.35 ± 0.28 (PC) 0.33 ± 0.27 Inclusions d'aSyn nitrée dans les glandes submandibulaires (%) : (PP) Corps de Lewy : 100 Corps grossier : 83,33 (PC) Corps de Lewy : 0 Corps grossier : 66,67	aSyn total native et les paramètres démographiques et cliniques : Ø ρ *	NR

Tableau 7 : Synthèse des principaux résultats concernant l'alpha-synucléine salivaire au travers des des populations étudiées et leurs caractéristiques cliniques. Abréviations : F : femmes ; H : hommes ; PP : patients atteints de la MP ; PC : population contrôle/patients sains ; DM : durée de la maladie ; NR : Non renseigné ; aSyn : alpha-synucléine salivaire ; olig : oligomère ; mon : monomère ; aSynPS129 : alpha-synucléine phosphorylée-ser129 ; EAS-EMG : électromyographie du sphincter anal externe ; H&Y : Hoehn and Yahr ; MOCA : Montreal Cognitive Assessment ; FAB : Frontal Assessment Battery ; MDS : Movement Disorder Society ; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; MDS-UPDRS : Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; MP : Maladie de Parkinson ; MSA-P : patient atteint d'atrophie multisystématisée ; PSP : patient atteint de paralysie supranucléaire progressive ; ↗ : augmente ; ↘ : diminue ; * : de manière significative statistiquement ($p < 0,05$) ; ≠ : différence ; vs : versus ; ρ : corrélation ; + : positive ; - : négative ; \emptyset : aucune.

Auteur, Année, Pays	aSyn des populations étudiées	aSyn en fonction du genre F/H	aSyn selon les paramètres de la MP
Devic et al. 2011 (49) Etats-Unis	aSyn total : chez les PP < chez les PC	NR	aSyn total et gravité des symptômes moteurs : $\emptyset \rho^*$
Al Nimer et al. 2014 (166) Irak	aSyn total : chez les PP < * chez les PC	aSyn total : $\emptyset \neq$ entre les F et les H	NR
Stewart et al. 2014 (156) Etats-Unis	aSyn total (composante cellulaire) : $\emptyset \neq^*$ entre les PP et les PC	aSyn total (composante acellulaire) : F > * H	aSyn total et âge des PP : $\emptyset \rho^*$
Gao et al. 2015 (159) Chine	aSyn total et olig : chez les PP > chez les PC	NR	NR
Vivacqua et al. 2016 (193) Italie	aSyn total : chez les PP < * chez les PC aSyn olig : chez les PP > * chez les PC aSyn olig/aSyn total : chez les PP > * chez les PC	NR	aSyn total avec la DM, le stade H&Y et le score MDS-UPDRS : $\rho +^*$ aSyn total avec le score MOCA et le score FAB : $\rho -^*$
Kang et al. 2016 (188) Chine	aSyn total : $\emptyset \neq^*$ entre les PP et les PC aSyn olig : chez les PP > * chez les PC	aSyn total : $\emptyset \neq^*$ entre les F et les H	aSyn total ↘ avec l'âge des PP aSyn total et âge des PP : $\rho -^*$ aSyn total avec la DM et le stade H&Y : $\emptyset \rho^*$ aSynolig/aSyntotal des PP : ↗* à chaque stade H&Y aSyn total et UPDRS-III : $\emptyset \rho^*$
Goldman et al. 2018 (165) Etats-Unis	aSyn total : $\emptyset \neq^*$ entre les PP et les PC	aSyn total : $\emptyset \neq^*$ entre les F et les H	NR

Auteur, Année, Pays	aSyn des populations étudiées	aSyn en fonction du genre F/H	aSyn selon les paramètres de la MP
Cao et al. 2019 (164) Chine	aSyn olig et aSyn olig/aSyn total : chez les PP >* chez les PC aSyn total : chez les PP < chez les PC aSynPS129 et aSynPS129/aSyn total : $\emptyset \neq *$ entre les PP et les PC	aSyn olig et aSyn total : $\emptyset \neq *$ entre les F et les H	aSyn olig, aSyn olig/aSyn total avec la sévérité de la MP, l'âge de début de la MP, la DM, l'âge, et le score UPDRS-III : $\emptyset \rho *$
Vivacqua et al. 2019 (169) Italie	aSyn total : chez les PP <* chez les PC aSyn olig : chez les PP >* chez les PC aSyn olig/aSyn total : chez les PP >* chez les PC aSyn total : chez les PSP >* chez les PP aSyn total : $\emptyset \neq *$ entre les PSP et les PC	NR	aSyn total, aSyn olig et aSyn olig/aSyn total avec le stade H&Y, la DM et le score MDS-UPDRS : $\emptyset \rho *$
Shaheen et al. 2020 (152) Egypte	aSyn total : chez les PP <* chez les PC aSyn olig : chez les PP >* chez les PC aSyn olig/aSyn total : chez les PP >* chez les PC	NR	aSyn olig $\nearrow *$ chez les PP dont les symptômes prédominants sont la bradykinésie et la rigidité aSyn olig et DM : $\rho + *$ aSyn total, aSyn olig, aSyn olig/aSyn total avec la gravité de la MP, la DM, Le stade H&Y et le score MDS-UPDRS : $\emptyset \rho *$
Cao et al. 2020 (163) Chine	aSyn total : chez les AMS-P <* chez les PP aSyn olig et aSynPS129 : $\emptyset \neq *$ entre les PP et les AMS-P	aSyn olig et aSyn total : $\emptyset \neq *$ entre les F et les H	aSyn total $\searrow *$ tandis que l'EAS-EMG (durée, phase et potentiel satellite) $\nearrow *$ chez les AMS-P vs PP
Chahine et al. 2020 (151) Etats-Unis	aSyn total : $\emptyset \neq *$ entre les PP et les PC	NR	NR
Fernandez-Espejo et al. 2021 (194) Espagne	aSyn total: chez les PP < chez les PC aSyn nitrée : chez les PP > chez les PC	aSyn total native avec le sexe (F/H) : $\emptyset \rho *$	aSyn total native avec le stade H&Y et le score MDS-UPDRS : $\emptyset \rho *$

6. Discussion

Il s'agit à notre connaissance de la première revue systématique qui traite de l'intérêt l'alpha-synucléine salivaire à la fois pour le diagnostic positif de la MP et pour le diagnostic différentiel de la MP avec d'autres maladies neurodégénératives proches.

Treize études ont été incluses, elles évaluaient l'expression de l'alpha-synucléine salivaire dans une population de patients atteints de la MP comparée à une population contrôle ou comparée à une population de patients atteints d'une autre synucléinopathie.

Réponse à l'objectif principal

L'objectif principal de cette revue systématique était : Peut-on établir un diagnostic plus précis et plus précoce de la MP à l'aide du biomarqueur potentiel qu'est l'alpha-synucléine salivaire ?

- **Comparaison de l'expression de l'alpha-synucléine salivaire entre les patients atteints de la MP et les patients contrôles**

Expression de l'alpha-synucléine salivaire totale (aSyn totale)

Il n'y avait aucune différence significative entre les concentrations de l'aSyn totale des patients atteints de la MP et des patients sains pour 7 études sur 11 comparant l'expression de l'aSyn totale entre les patients parkinsoniens et les témoins soit 63.64% des études de notre revue (49,151,156,164,165,188,194). Toutefois, dans 4 études sur 11 soit 36.36%, la concentration de l'aSyn totale chez les patients atteints de la MP était significativement plus faible que celle mesurée chez les patients sains (152,166,169,193). Au total, ces 4 études comprenant en tout 217 patients atteints de la MP et 165 témoins ont révélé une réduction de la concentration l'aSyn totale chez les patients atteints de la MP par rapport aux témoins sains.

Expression de l'alpha-synucléine salivaire oligomérique (aSyn olig)

En accord avec les données rapportées dans des études précédentes, la forme oligomérique de l'alpha-synucléine est l'espèce d'alpha-synucléine la plus prédominante dans les fluides extracellulaires de la MP (195–197). Cette forme multimérique agrégée et neurotoxique de l'alpha-synucléine s'accumule au niveau intracellulaire et extracellulaire (107). Précédemment son agrégation a été observée dans les fibres nerveuses qui innervent la glande submandibulaire chez les patients atteints de la MP (25). Dans l'article de Cao (2019), de Shaheen et ceux de Vivacqua (2016 et 2019), la concentration de l'aSyn olig chez les patients atteints de la MP était significativement plus élevée que celle mesurée chez les patients sains (152,164,169,193). De manière intéressante, cette augmentation du taux d'aSyn olig a été détectée en particulier chez les patients dont les symptômes prédominants étaient la bradykinésie et la rigidité. Par ailleurs dans l'article de Kang, la concentration de l'aSyn olig était plus élevée chez les patients parkinsoniens que chez les témoins et augmentait significativement au stade 2, 3, et 4 d'Hoehn and Yahr (188,198).

Cela suggère que l'aSyn olig pourrait être à la fois un biomarqueur pour le diagnostic de la MP et pour suivi de la progression de la maladie. Finalement, 5 études sur 5 comparants l'expression de l'aSyn olig entre les patients parkinsoniens et les témoins, soit 100%, sur un total de 472 patients atteints de la MP et 272 témoins, ont révélé une augmentation du taux d'aSyn olig chez les patients atteints de la MP par rapport aux témoins sains.

Expression des autres formes de l'alpha-synucléine salivaire

Il a été précédemment démontré que l'alpha-synucléine phosphorylée retrouvée dans les corps de Lewy était principalement phosphorylée sur la sérine 129 (199). Cette phosphorylation favorise la formation de fibrilles, ce qui laisse penser que l'alpha-synucléine phosphorylée pourrait être un facteur contribuant à la pathogenèse de la MP (200). Cependant dans l'article de Cao (2019), l'analyse des vésicules extracellulaires (VE) salivaires n'a montré aucune différence significative entre la concentration salivaire de l'alpha-synucléine phosphorylée des patients atteints de la MP et celle des patients sains (164). En ce qui concerne la nitration, des publications antérieures ont montré que les résidus de tyrosine des protéines telles que l'alpha-synucléine sont nitrées sur le 3^e carbone du cycle phénolique donnant lieu à des protéines 3-nitrotyrosine (179,201). Dans l'étude de Fernandez-Espejo, la concentration de l'alpha-synucléine nitrée dans la salive ne différait pas significativement entre les patients parkinsoniens et les patients sains (194). Néanmoins dans cette même étude, des inclusions de type « Lewy » (10 à 25 µm) exprimant l'alpha-synucléine nitrée sont observées dans la glande sous-mandibulaire des patients, mais pas des témoins. Ceci laisse penser que l'immunomarquage de l'alpha-synucléine nitrée à partir de la biopsie de la glande submandibulaire pourrait être utile comme outil de diagnostic de la MP. Cependant, rien ne peut encore confirmer cette hypothèse.

- **Caractéristiques diagnostiques de l'alpha-synucléine salivaire pour différencier les patients atteints de la MP des patients sains**

Détection de l'alpha-synucléine salivaire à partir de la biopsie tissulaire

Dans l'article de Gao, l'analyse immunohistologique de l'alpha-synucléine réalisée à partir de la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) de chacun des participants de l'étude a permis d'obtenir une sensibilité de 75%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive (VPP) de 100% et une valeur prédictive négative (VPN) de 25% pour le diagnostic de la MP (159). La VPP de la BGSA dans cette étude a atteint 100%, ce qui signifie que les patients ayant un résultat pathologique positif ont une probabilité élevée d'être diagnostiqués parkinsoniens avec précision. Il est intéressant de noter que la VPP et la spécificité de la BGSA était plus élevée que celle de l'imagerie DAT (TEP), qui étaient respectivement de 97% et 98%, qui reste l'examen complémentaire le plus précis du vivant du patient. Par contre, la VPN de la BGSA s'est révélée très inférieure à celle de l'imagerie DAT (TEP) qui est de 82% (161). Cette faible VPN montre qu'un résultat négatif de la BGSA ne pourrait pas exclure la MP. Dans l'article de Chahine, l'analyse immunohistologique de l'alpha-synucléine réalisée à partir de la biopsie des glandes submandibulaires des participants de l'étude n'a permis d'obtenir qu'une sensibilité de 56,1% malgré une spécificité de 92.9% (151). Au total, 2 études ont travaillé sur les caractéristiques diagnostiques des biopsies tissulaires, concluant que l'alpha-synucléine détectée dans les glandes salivaires accessoires et les glandes submandibulaires ne semble pas être un biomarqueur assez fiable pour le diagnostic de la MP malgré une excellente spécificité (151,159).

Détection de l'alpha-synucléine salivaire à partir d'un prélèvement salivaire

Selon l'étude de Cao (2019), les patients atteints de la MP se distinguaient des patients sains à partir d'un taux d'aSyn olig de 2,05 pg/ng de salive avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 86%. Pour le rapport aSyn olig/aSyn totale, c'est le seuil de 0,18 pg/ng de salive qui permet de différencier les patients parkinsoniens des sujets contrôles avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 71% (164). Quant à l'article de Vivacqua (2019), les meilleures performances diagnostiques étaient pour le rapport aSyn olig/aSyn totale avec une valeur seuil diagnostique optimale de 0,025, une sensibilité de 70% et une spécificité de 95% pour la MP (169). Dans l'étude de Shaheen, les meilleurs résultats étaient obtenus avec l'aSyn totale, avec une valeur seuil optimale de 182 ng/ml de salive, une sensibilité de 80%, une spécificité de 86,7%, une VPP de 85,7% et une VPN de 81,2%. La précision totale du test salivaire était de 82,3% en se basant seulement sur l'aSyn totale tandis qu'en se basant seulement sur l'aSyn olig la précision était de 72,4% avec des valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN ne dépassant pas 76% (152). Il aurait été intéressant de voir si les paramètres diagnostiques du test pouvaient être améliorés en utilisant le rapport aSyn olig/aSyn totale comme l'ont montré Vivacqua et ses collègues dans leur étude. Finalement, les meilleurs résultats ont été obtenus avec la détection de l'aSyn olig dans la salive et plus particulièrement dans les VE salivaires grâce à la technique d'électrochimiluminescence (ECL) dans l'étude de Cao (2019) (164). Ceci corrobore avec les résultats d'une autre étude soulignant le rôle du transport des VE dans la progression de la MP par une propagation de type prion de l'alpha-synucléine (202). Ces exosomes pourraient également accélérer l'agrégation de l'alpha-synucléine comme mentionné dans une étude précédente (203). De cette façon, l'aSyn olig semblerait être la forme la plus sensible, spécifique et précise (aire sous la courbe (AUC) de 0,941 avec une puissance (p) inférieure à 0.001) pour servir en tant que biomarqueur diagnostique fiable et accessible pour la MP (164).

- **Distinction entre les patients contrôles et les patients atteints de la MP à un stade précoce grâce à l'alpha-synucléine salivaire**

La phase précoce de la MP correspond aux stades 1 et 2 d'Hoehn and Yahr où la symptomatologie seule ne permet pas de diagnostiquer la maladie et pour le stade 2.5, introduit par Larsen et ses collègues, le doute subsiste encore parfois (204,205). Dans l'article de Kang, la concentration de l'aSyn olig était plus élevée chez les patients parkinsoniens que chez les témoins au stade 2, 3, et 4 d'Hoehn and Yahr (188,198). Dans l'étude de Vivacqua (2016) et de Chahine, la concentration de l'aSyn totale était d'autant plus faible que les patients atteints de la MP avaient un score au MDS-UPDRS plus faible. A savoir que plus le score au MDS-UPDRS est élevé plus l'handicap est important. De la même manière parmi les patients atteints de la MP, la concentration de l'aSyn totale était d'autant plus faible que les patients avaient un score d'Hoehn and Yahr plus faible (151,193). De plus, Vivacqua et ses collègues, ont trouvé une corrélation positive significative entre l'aSyn totale et le stade de la MP (193). Cela suggère que l'évaluation de la concentration de l'aSyn totale pourrait être un outil utile pour le diagnostic de la MP particulièrement à la phase précoce de la maladie. Cette corrélation positive significative n'est pas pour autant retrouvée dans d'autres études. Dans notre revue, 9 études ont sélectionné une population de patients parkinsoniens avec un score moyen sur l'échelle d'Hoehn and Yahr inférieur à 2.5 (151,152,159,164,165,169,188,193,194). Cinq d'entre elles comprenant au total 472 patients atteints de la MP et 272 témoins ont révélé une augmentation de la concentration de l'aSyn olig chez les patients parkinsoniens par rapport aux sujets sains (152,164,169,188,193).

Trois d'entre-elles ont révélé une diminution de la concentration de l'aSyn totale chez les patients parkinsoniens par rapport aux sujets sains (152,169,193). Trois études n'ont trouvé aucune différence significative dans leurs résultats (159,164,194). Les données sur la salive rapportées dans notre revue sont en accord avec celles rapportées dans des études précédentes basées sur le liquide céphalo-rachidien (196,197,206). En somme, la diminution de la concentration d'aSyn totale semble refléter la réduction des monomères d'alpha-synucléine, ainsi que l'augmentation de la formation d'inclusions intracellulaires d'oligomères insolubles (corps de Lewy) et d'oligomères solubles (libres dans le cytoplasme). Par conséquent, la détection combinée de l'aSyn olig et de l'aSyn totale pourrait aider à diagnostiquer plus précocement la MP.

Réponse à l'objectif secondaire :

L'objectif secondaire était de déterminer si l'alpha-synucléine salivaire peut contribuer au diagnostic différentiel avec d'autres synucléopathies telles que l'AMS et la PSP.

- **Différence entre l'expression de l'alpha-synucléine salivaire chez les patients atteints de la MP et les patients atteints d'une autre synucléopathie**

Deux études ont comparé les concentrations moyennes de l'alpha-synucléine salivaire entre les patients atteints de la MP et les patients atteints d'une autre synucléopathie (163,169). Les concentrations moyennes d'aSyn totale étaient plus élevées chez les patients atteints de paralysie supranucléaire progressive (PSP) que chez les patients parkinsoniens. Par ailleurs, les concentrations d'aSyn totale des patients atteints de PSP étaient comparables à celles des sujets sains (169). Tandis que les concentrations moyennes d'aSyn totale étaient significativement plus faibles chez les patients atteints d'atrophie multisystématisée à prédominance parkinsonienne (AMS-P) que chez les patients atteints de la MP. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été retrouvée dans les concentrations salivaires d'alpha-synucléine phosphorylée à la sérine 129, ni dans les concentrations d'aSyn olig entre les patients atteints de AMS-P et les patients atteints de la MP (163). Ainsi, ces deux études ont montré que l'aSyn totale pourrait être un biomarqueur prometteur et facilement accessible pour aider au diagnostic différentiel de la MP avec la PSP ou avec l'AMS-P.

- **Caractéristiques diagnostiques de l'alpha-synucléine salivaire pour le diagnostic différentiel de la MP avec d'autres synucléopathies**

Dans l'article de Vivacqua (2019), pour l'aSyn totale la valeur seuil optimale de 18,058 pg/ml de salive a permis de différencier les patients parkinsoniens des patients atteints de PSP avec sensibilité de 100% et une spécificité de 96,51% (169). Tandis que dans l'étude de Cao (2020), la valeur seuil optimale de l'aSyn totale de 4,46 pg/ng de salive a distingué les patients atteints de la MP des patients atteints de l'AMS-P avec une sensibilité de 92%, une spécificité de 64% et une AUC de 0.804. La spécificité n'étant pas optimale, Cao et ses collègues ont combiné le marqueur salivaire qu'est l'aSyn totale avec un marqueur électrophysiologique. Ils ont recueilli via une électromyographie du sphincter anal externe (EAS-EMG) le potentiel de l'unité multimotrice puis la durée, la phase, l'amplitude et le potentiel satellite de la contraction anale de chacun des participants. Pour la durée, la phase et le potentiel satellite, il y avait une augmentation significative chez les patients atteints d'AMS-P par rapport aux patients atteints de la MP. La régression logistique incorporant ces 3 variables de l'EAS-EMG et l'aSyn totale a fourni un modèle qui a augmenté l'utilité diagnostique pour l'AMS-P avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 86 % et une AUC de 0.901 (163). La détection de l'aSyn totale pourrait efficacement distinguer la MP de la PSP tandis que la combinaison de l'aSyn totale avec l'EAS-EMG pourrait aider au diagnostic différentiel entre l'AMS-P et la MP.

Limitations

Notre revue présente plusieurs limites inévitables. Les bases de données utilisées étaient Pubmed et Embase, et bien qu'une recherche complémentaire manuelle ait été effectuée, des publications de la littérature grise ont pu être manquées. Les publications étant hétérogènes et utilisant différentes méthodes de mesure telle que l'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA), l'ECL et le Luminex, les résultats doivent être interprétés avec prudence. Les facteurs de confusion sont multiples et ne sont pas systématiquement pris en compte dans les résultats (âge, sexe, antécédents, médicaments, contamination sanguine des échantillons, hétérogénéité moléculaire de l'aSyn olig) (117). De plus, nous avons relevé deux études ayant perdu un certain nombre de participants au cours de l'expérimentation et ces données manquantes pourraient avoir influencé la différence dans les concentrations salivaires de l'alpha-synucléine entre les groupes (151,165). Dans l'ensemble, ces publications avaient un niveau de preuve 4 et étaient principalement des études transversales observationnelles. Il serait intéressant que les études futures aient une conception longitudinale et utilisent des méthodes de test diagnostic plus uniformes et standardisés.

Perspectives

À ce jour, aucun test n'est utilisé en routine pour préciser le diagnostic clinique de la MP ou faire la distinction avec les autres syndromes parkinsoniens proches.

La détection de l'aSyn olig dans les VE salivaires grâce à la technologie ECL est une piste particulièrement prometteuse, facile, rapide, non invasive et peu coûteuse qui semble concurrencer les caractéristiques diagnostiques de l'imagerie TEMP ou TEP (161,164). Tandis que l'aSyn totale semble être un biomarqueur plutôt intéressant pour le diagnostic différentiel de la MP avec l'AMS et la PSP (163,169). Cependant, ces résultats doivent être confirmés par d'autres études à plus fort niveau de preuve afin de valider ces biomarqueurs diagnostiques avant leurs introductions cliniques.

De plus, les propriétés biologiques et moléculaires de l'alpha-synucléine nécessitent d'autres investigations afin de mieux comprendre la biodynamique de l'agrégation et du transport de type prion de cette protéine. Il est également important de confirmer la meilleure technique à utiliser pour détecter spécifiquement les différents sous-types d'alpha-synucléine et améliorer ainsi la reproductibilité de l'analyse salivaire. Ainsi, les résultats actuels doivent être confrontés avec ceux des études futures qui devraient être idéalement longitudinales et multicentriques incluant un grand nombre de patients atteints de la MP, d'AMS, de PSP et de témoins sains.

Dans les essais, une autre piste de réflexion s'est ouverte sur les biomarqueurs numériques pour identifier la MP plus précocement avec des résultats encourageants notamment pour le suivi de la progression de la MP (207).

7. Conclusion

La MP touche plus de 10 millions de patients dans le monde et en France 25 000 nouveaux cas par an sont à dénombrer, un chiffre qui ne cesse d'augmenter chaque année (1–4). On constate que 70% des neurones dopaminergiques sont d'ores et déjà perdus avant l'apparition des symptômes moteurs sur lesquels repose actuellement le diagnostic clinique (11–13). Par conséquent, le diagnostic de la MP est souvent posé trop tard pour administrer des traitements qui auraient le potentiel d'être neurorestoratifs ou neuroprotecteurs (16). Un biomarqueur fiable pourrait améliorer le diagnostic de la MP, autoriserait une prise en charge plus précoce des patients atteints et permettrait l'introduction de ces thérapies novatrices. Les treize publications incluses ont montré que la détection de l'alpha-synucléine salivaire sous sa forme oligomérique grâce à la technologie d'électrochimiluminescence semble avoir les meilleures caractéristiques diagnostiques pour le diagnostic de la MP, y compris dans des phases précoces. Tandis que la détection de l'alpha-synucléine salivaire totale semble montrer un potentiel intéressant dans le diagnostic différentiel de la MP avec l'AMS et la PSP. Mais à ce jour, aucun de ces tests diagnostiques n'est utilisé en routine. Malgré de nombreux inconvénients, la biopsie cérébrale reste le gold standard pour le diagnostic de la MP. Cependant au vu de son caractère invasif, elle n'est pas réalisée en pratique courante et les techniques d'imagerie TEMP/TEP restent également des examens coûteux plutôt utilisées en cas de symptômes atypiques ou dans le domaine de la recherche. Ainsi, les méthodes diagnostiques utilisant l'alpha-synucléine salivaire méritent d'être standardisées et validées au travers de nouvelles études longitudinales à plus large échelle afin d'envisager leurs applications cliniques.

8. Références bibliographiques

1. Société Francophone des Mouvements Anormaux, Defebvre L, Vérin M. La maladie de Parkinson. (Paris) Elsevier Health Sciences; 2020.
2. Oikonomou E, Paparrigopoulos T. [Neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease]. *Psychiatr Psychiatr*. 1 avr 2015;26(2):116-30.
3. Shah A, Hiew KW, Han P, Parsons RB, Chuen R, Chang C, et al. Alpha-synuclein in bio fluids and tissues as a potential biomarker for Parkinson's disease. 2017;2(1):11.
4. Corvol JC. Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
5. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet (London)* août 2015;386(9996):896-912.
6. Tan JMM, Wong ESP, Lim KL. Protein misfolding and aggregation in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. sept 2009;11(9):2119-34.
7. Fougere É. Maladie de Parkinson, améliorer le confort de vie. *Actual Pharm*. janv 2020;59(592):14-5.
8. Frasier M, Kang UJ. Parkinson's disease biomarkers: resources for discovery and validation. *Neuropsychopharmacol*. janv 2014;39(1):241-2.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. oct 2001;57(8):1497-9.
10. Caslake R, Moore JN, Gordon JC, Harris CE, Counsell C. Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. nov 2008;79(11):1202-7.
11. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. avr 2008;79(4):368-76.
12. Schapira AHV, Tolosa E. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nat Rev Neurol*. juin 2010;6(6):309-17.
13. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol*. 2010;67(6):715-25.
14. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* avr 2012;27(5):617-26.
15. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol*. juill 2010;67(7):798-801.
16. Whone AL, Boca M, Luz M, Woolley M, Mooney L, Dharia S, et al. Extended treatment with glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *J Park Dis*. janv 2019;9(2):301-13.

17. Rolland AS, Moreau C, Devedjian JC, Deplanque D, Bordet R, Carrière N, et al. Nouvelle stratégie de neuroprotection basée sur la chélation conservatrice du fer dans la maladie de Parkinson. *Prat Neurol - FMC*. avr 2019;10(2):44-54.
18. Corvol JC. Optimisation des traitements classiques et nouvelles perspectives thérapeutiques dans la maladie de Parkinson. *Bull Acad Natl Méd*. janv 2020;204(1):60-5.
19. Visanji NP, Mollenhauer B, Beach TG, Adler CH, Coffey CS, Kopil CM, et al. The Systemic Synuclein Sampling Study: toward a biomarker for Parkinson's disease. *Biomark Med*. avr 2017;11(4):359-68.
20. Htike TT, Mishra S, Kumar S, Padmanabhan P, Gulyás B. Peripheral biomarkers for early detection of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mol Neurobiol*. mars 2019;56(3):2256-77.
21. Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, Gaig C, Compta Y, Rey MJ, et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord*. 2014;29(8):1010-8.
22. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol (Berlin)*. juin 2010;119(6):689-702.
23. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. févr 2011;17(2):77-83.
24. Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. juin 2012;46(3):559-64.
25. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berlin)*. juin 2010;119(6):703-13.
26. Cersósimo MG, Perandones C, Micheli FE, Raina GB, Beron AM, Nasswetter G, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity in minor salivary gland biopsies of Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 2011;26(1):188-90.
27. Morris JL, Kondo M, Gibbins IL. Selective innervation of different target tissues in guinea-pig cranial exocrine glands by sub-populations of parasympathetic and sympathetic neurons. *J Auton Nerv Syst*. sept 1997;66(1):75-86.
28. Beach TG, Adler CH, Dugger BN, Serrano G, Hidalgo J, Henry-Watson J, et al. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. févr 2013;72(2):130-6.
29. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta*. août 2007;383(1):30-40.
30. Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb S, Zafar MS, Slowey PD, Almas K. Human saliva collection devices for proteomics: an update. *Int J Mol Sci*. juin 2016;17(6):846.
31. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2013;4:267-76.
32. Vinatin C, Pallova T. Biochemistry of saliva and gingival fluid. *Oral Biol*. oct 2015;3:28.

33. Amado FML, Vitorino RMP, Domingues PMDN, Lobo MJC, Duarte JAR. Analysis of the human saliva proteome. *Expert Rev Proteomics*. août 2005;2(4):521-39.
34. Hukkanen RR, Dintzis SM, Treuting PM. Salivary Glands. In: *Comparative anatomy and histology*. Amsterdam : Elsevier; 2018: 135-45.
35. Kessler AT, Bhatt AA. Review of the Major and Minor Salivary Glands, Part 1: anatomy, infectious, and inflammatory processes. *J Clin Imaging Sci*. 2018;8:47.
36. Larsen MJ, Pearce EIF. Saturation of human saliva with respect to calcium salts. *Arch Oral Biol*. avr 2003;48(4):317-22.
37. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum*. mai 2008;59(5):714-20.
38. Ghannam MG, Singh P. Anatomy, head and neck, salivary glands. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538325/>
39. Nakamoto, T., Srivastava, A., Romanenko, V.G., Ovitt, C.E., Perez-Cornejo, P., Arreola, J., Begenisich, T., Melvin, J.E. Functional and molecular characterization of the fluid secretion mechanism in human parotid acinar cells. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292:2380-90.
40. A Catalán M, Nakamoto T, E Melvin J. The salivary gland fluid secretion mechanism. *J Med Invest*. 2009;56(Suppl):192-6.
41. Roussa. Channels and transporters in salivary glands. *Cell Tissue Res*. 2011; 343:263-87.
42. Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci*. avr 2007;133(1):3-18.
43. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018;45(9):730-46.
44. Aoullay M., Abdellaoui F., Guedira A. La plaque dentaire: élément perturbateur de l'équilibre de l'écosystème buccal. *Biol Infect*. 2000; 258:61-7.
45. B. Chiali. Physiologie de la sécrétion salivaire. In: *Physiologie humaine*. Tlemcen; 2019.
46. Devoize L, R D. Salivation. *Encycl Med Chir (Paris), Médecine buccale*, 28-150 M 10, 2010.
47. Geiszt M, Witta J, Baff J, Lekstrom K, Leto TL. Dual oxidases represent novel hydrogen peroxide sources supporting mucosal surface host defense. *FASEB J*. 2003;17(11):1-14.
48. Arellano M, Jiang J, Zhou X, Zhang L, Ye H, Wong DT, et al. Current advances in identification of cancer biomarkers in saliva. *Front Biosci*. 2009; vol 1,1:296-303.
49. Devic I, Hwang H, Edgar JS, Izutsu K, Presland R, Pan C, et al. Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain*. juill 2011;134(7):e178-e178.
50. Brignot H, Feron G. Rôle de la salive dans la perception sensorielle et introduction aux pratiques analytiques. *Cah Nutr Diététique*. 1 août 2021;56(4):234-48.

51. Agbo-Godeau S, Guedj A, Marès S, Goudot P. Sécheresse buccale (xérostomie). *Presse Méd.* mars 2017;46(3):296-302.
52. Slowey PD. Saliva collection devices and diagnostic platforms. In: Streckfus CF, éd. *Advances in salivary diagnostics*. Berlin : Springer; 2015: 33-61.
53. Danziger N, Alamowitch S. Neurologie : iECN 2017-2018-2019 - Med-Line. oct 2019;13.
54. Aubignat M, Tir M, Krystkowiak P. Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson de la physiopathologie au diagnostic précoce. *Rev Méd Interne.* avr 2021;42(4):251-7.
55. Defebvre L. La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. *Médecine Nucl.* juin 2007;31(6):304-13.
56. Pretegianni E, Optican L. Eye Movements in Parkinson's disease and inherited Parkinsonian syndromes. *Front Neurol.* 9 nov 2017;8:592.
57. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* mars 2003;24(2):197-211.
58. Bezard E, Dehay B. Maladie de Parkinson - Le rôle de la synucléine. *Med Sci janv 2022;38(1):45-51.*
59. Bougea A. If not salivary alpha-synuclein, then what? A look at potential Parkinson's disease biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* avr 2020;20(4):359-61.
60. Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Derkinderen P, Neunlist M, Coron E, Lebouvier T. Le système nerveux entérique : une fenêtre sur l'atteinte du système nerveux central dans la maladie de Parkinson. *Prat Neurol - FMC.* déc 2013;4(4):229-32.
61. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *J Am Med Assoc.* févr 2020;323(6):548-60.
62. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* oct 2015;30(12):1591-601.
63. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Can Med Assoc J.* nov 2016;188(16):1157-65.
64. Caproni S, Colosimo C. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease. *Clin Geriatr Med.* févr 2020;36(1):13-24.
65. Ahmad O, Schweitzer D. How to treat - Parkinson's disease and mimics. *Aust Dr.* janv 2015;25-30.
66. Balestrino R, Schapira A h. v. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27-42.
67. Johnson KE. Approach to the patient with Parkinson disease. *Prim Care Clin Off Pract.* juin 2015;42(2):205-15.
68. Chastan N, Welter ML. Comment j'examine un trouble de la marche ? *Prat Neurol - FMC.* déc 2016;7(4):266-72.
69. Grabli D. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs. *Presse Méd.* mars 2017;46(2, Part 1):187-94.

70. Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr Opin Neurol.* août 2009;22(4):387-93.
71. Apartis E. Le tremblement orthostatique, comment le reconnaître, l'explorer et le traiter. *Prat Neurol - FMC.* avr 2018;9(2):75-80.
72. Bouzgarou E, Dupeyron A, Castelnovo G, Boudousq V, Collombier L, Labauge P, et al. Camptocormie révélatrice d'une maladie de Parkinson. *Ann Réadapt Méd Phys.* janv 2007;50(1):55-9.
73. Defebvre L. Les nouveaux critères diagnostiques de maladie de Parkinson. *Prat Neurol - FMC.* févr 2017;8(1):3-7.
74. Blanc F, Verny M. La maladie à corps de Lewy au stade prodromal, comment faire le diagnostic en pratique ? *Gériatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* juin 2017;15(2):196-204.
75. Delval A, Rambour M, Tard C, Dujardin K, Devos D, Bleuse S, et al. Freezing/festination during motor tasks in early-stage Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord.* 2016;31(12):1837-45.
76. Zaki A, Hind N, Aderrazzak O. Démence chez un adulte jeune : importance du diagnostic différentiel. À propos d'un cas. *Inf Psychiatr.* mai 2021;97(4):323-7.
77. Foubert-Samier A, Tison F, Meissner WG. L'atrophie multisystématisée. *Prat Neurol - FMC.* mars 2015;6(2):115-23.
78. Tranchant C. Syndromes parkinsoniens rares de causes héréditaires. *Prat Neurol - FMC.* mars 2015;6(2):131-7.
79. Wider C, Wszolek ZK, Ghika J, Bogouslavsky J, Vingerhoets F. Génétique et maladie de Parkinson. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* fév 2004;155(02):51-59.
80. Pisché G, Anheim M, Boukbiza OL, Renaud M, Quenardelle V, Wirth T, et al. Deux cas de syndrome parkinsonien secondaire à une neuroborréliose de Lyme. *Rev Neurol (Paris).* mars 2017;173:S157.
81. Mebrouk Y, Kissani N. Syndromes Parkinsoniens d'origine toxique au Sud du Maroc : étude épidémiologique, clinique, biochimique, toxicologique et histopathologique. 2009;5:96-09.
82. Nguyen N, Pradel V, Micallef J, Montastruc JL, Blin O. Les syndromes parkinsoniens médicamenteux. *Therapies.* janv 2004;59(1):105-12.
83. Leroy A, Roche J, Dujardin K, Duthoit D, Puisieux F, Pins D, et al. Hallucinations et maladie de Parkinson du sujet âgé : pièges et prise en charge. *Presse Méd.* mai 2016;45(5):522-31.
84. Vidailhet M. Hétérogénéité de la maladie de Parkinson. *Bull Académie Natl Médecine.* févr 2003;187(2):259-76.
85. Levy R. Progressive supranuclear palsy: what's new? *Gériatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* mai 2011;9:191-201.
86. Lahary A, Fraissinet F, Jennifer G, Guillaume F, Chagraoui A, Brunel V. Acute hemolysis crisis revealed a Wilson disease. *Ann Biol Clin (Paris).* juill 2020;78(4):425-32.

87. Fahrer P, Gebus O, Nguyen A, Boukbiza OL, Anheim M, Tranchant C. La grande simulatrice : un diagnostic restant d'actualité. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2018;174:S136.
88. Vercueil L, Carré S, Mohr M, Sellal F. Syndrome parkinsonien dopa-résistant avec syncope posturale. *Méd Théor*. avr 2000;6(3):248-52.
89. Cantin S, Krainik A, Fraix V, Savoye PY, Troprès I, Chabardès S, et al. Intérêts de l'IRM dans la prise en charge des syndromes parkinsoniens. *Feuill Radiol*. oct 2008;48(5):291-302.
90. Thobois S, Prange S, Scheiber C, Broussolle E. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: a practical perspective. *Parkinsonism Relat Disord*. févr 2019;59:93-100.
91. Belin J, Houéto JL, Constans T, Hommet C, de Toffol B, Mondon K. Particularités gériatriques de la maladie de Parkinson : aspects cliniques et thérapeutiques. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2015;171(12):841-52.
92. Hayes MW, Fung VS, Kimber TE, O'Sullivan JD. Updates and advances in the treatment of Parkinson disease. *Med J Aust*. 2019;211(6):277-83.
93. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Hilten V, Ferreira J, Hawker RJ, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2008 [cité 28 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006564.pub2/abstract>
94. Dezsi L, Vecsei L. Monoamine Oxidase B inhibitors in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. mai 2017;16(4):425-39.
95. Defebvre L, Moreau C. Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson. *Presse Méd*. mars 2017;46(2, Part 1):218-24.
96. Mitchell KT, Ostrem JL. Surgical treatment of Parkinson disease. *Neurol Clin*. mai 2020;38(2):293-307.
97. Corti O, Brice A. La maladie de Parkinson: que nous apprennent les gènes responsables des formes familiales? *Méd Sci*. 2003;19(5):613-9.
98. Corbillé AG, Neunlist M, Derkinderen P. Cross-linking for the analysis of α -synuclein in the enteric nervous system. *J Neurochem*. 2016;139(5):839-47.
99. Chakraborty R, Dey S, Sil P, Paul SS, Bhattacharyya D, Bhunia A, et al. Conformational distortion in a fibril-forming oligomer arrests alpha-Synuclein fibrillation and minimizes its toxic effects. *Commun Biol*. mai 2021;4(1):1-14.
100. Duyckaerts C, Sazdovitch V, Selkoe D. Évolution des connaissances sur le processus pathologique de la maladie de Parkinson. *Bull Acad Natl Méd*. oct 2010;194(7):1287-304.
101. Del Tredici K, Braak H. Review: sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. févr 2016;42(1):33-50.
102. Baltic S, Perovic M, Mladenovic A, Raicevic N, Ruzdijic S, Rakic L, et al. α -Synuclein is expressed in different tissues during human fetal development. *J Mol Neurosci*. 2004;22(3):199-204.

103. Shin EC, Cho SE, Lee DK, Hur MW, Paik SR, Park JH, et al. Expression patterns of α -Synuclein in human hematopoietic cells and in drosophila at different developmental stages. *Mol Cells*. févr 2000;10(1):65-70.
104. Kim WS, Kågedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimers Res Ther*. oct 2014;6(5):73.
105. Nussbaum RL. The identification of alpha-synuclein as first Parkinson disease gene. *J Park Dis*. janv 2017;7(S1):S43-9.
106. Dikiy I, Eliezer D. Folding and misfolding of alpha-synuclein on membranes. *Biochim Biophys Acta*. avr 2012;1818(4):1013-8.
107. Frey B, AIOkda A, Jackson MP, Riguet N, Duce JA, Lashuel HA. Monitoring alpha-synuclein oligomerization and aggregation using bimolecular fluorescence complementation assays: what you see is not always what you get. *J Neurochem*. 2021;157(4):872-88.
108. Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. août 2015;14(8):855-66.
109. Waxman EA, Giasson BI. Molecular mechanisms of α -synuclein neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* juill 2009;1792(7):616-24.
110. Chen L, Feany MB. α -Synuclein phosphorylation controls neurotoxicity and inclusion formation in a *Drosophila* model of Parkinson disease. *Nat Neurosci*. mai 2005;8(5):657-63.
111. Bodner RA, Outeiro TF, Altmann S, Maxwell MM, Cho SH, Hyman BT, et al. Pharmacological promotion of inclusion formation: a therapeutic approach for Huntington's and Parkinson's diseases. *Proc Natl Acad Sci*. mars 2006;103(11):4246-51.
112. Wan OW, Chung KKK. The role of alpha-synuclein oligomerization and aggregation in cellular and animal models of Parkinson's disease. *PLOS ONE*. juin 2012;7(6):e38545.
113. Burré J, Sharma M, Südhof TC. Cell biology and pathophysiology of α -Synuclein. *Cold Spring Harb Perspect Med*. janv 2018;8(3):a024091.
114. Stefanis L. α -synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. janv 2012;2(2):a009399.
115. Berthelot K, Cullin C, Lecomte S. What does make an amyloid toxic: morphology, structure or interaction with membrane? *Biochimie*. janv 2013;95(1):12-9.
116. Bellucci A, Zaltieri M, Navarria L, Grigoletto J, Missale C, Spano P. From α -synuclein to synaptic dysfunctions: new insights into the pathophysiology of Parkinson's disease. *Brain Res*. oct 2012;1476:183-202.
117. Roberts HL, Brown DR. Seeking a mechanism for the toxicity of oligomeric α -synuclein. *Biomolecules*. juin 2015;5(2):282-305.
118. Cheng F, Vivacqua G, Yu S. The role of alpha-synuclein in neurotransmission and synaptic plasticity. *J Chem Neuroanat*. déc 2011;42(4):242-8.

119. Lou H, Montoya SE, Alerte TNM, Wang J, Wu J, Peng X, et al. Serine 129 phosphorylation reduces the ability of α -synuclein to regulate tyrosine hydroxylase and protein phosphatase 2A in vitro and in vivo*. *J Biol Chem* juin 2010;285(23):17648-61.
120. Perez RG, Waymire JC, Lin E, Liu JJ, Guo F, Zigmond MJ. A role for α -synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *J Neurosci.* avr 2002;22(8):3090-9.
121. Sidhu A, Wersinger C, Vernier P. α -Synuclein regulation of the dopaminergic transporter: a possible role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *FEBS Lett.* mai 2004;565(1):1-5.
122. Latawiec D, Herrera F, Bek A, Losasso V, Candotti M, Benetti F, et al. Modulation of alpha-synuclein aggregation by dopamine analogs. *PLOS ONE.* févr 2010;5(2):e9234.
123. Quilty MC, King AE, Gai WP, Pountney DL, West AK, Vickers JC, et al. Alpha-synuclein is upregulated in neurones in response to chronic oxidative stress and is associated with neuroprotection. *Exp Neurol.* juin 2006;199(2):249-56.
124. Wales P, Pinho R, Lázaro DF, Outeiro TF. Limelight on alpha-synuclein: pathological and mechanistic implications in neurodegeneration. *J Park Dis.* janv 2013;3(4):415-59.
125. Witt SN, Flower TR. α -synuclein, oxidative stress and apoptosis from the perspective of a yeast model of Parkinson's disease. *FEMS Yeast Res.* déc 2006;6(8):1107-16.
126. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
127. Micheel CM, Ball JR. Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease. Washington : National Academies Press; 2010.
128. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med.* févr 2018;243(3):213-21.
129. Dehoux M, Chenevier-Gobeaux C, Ray P, Yann-Erick C, Lefèvre G. Adoption of a biomarker in clinical practice: from bench to bedside. *Ann Biol Clin (Paris).* févr 2013;71:5-11.
130. Gourgou S, Paoletti X, Mathoulin-Pélissier S. Méthodes Biostatistiques appliquées à la recherche clinique en cancérologie. John Libbey Eurotext; 2021.
131. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation.* févr 2007;115(7):928-35.
132. Paoletti X, Rotolo F, Michiels S. Quelles exigences pour qu'un biomarqueur puisse être un critère de substitution acceptable ? *Bull Cancer (Paris).* juin 2016;103(6, Suppl 1):S63-70.
133. Wright JT, Whelton PK, Johnson KC, Snyder JK, Reboussin DM, Cushman WC, et al. SPRINT revisited: updated results and implications. *Hypertension.* déc 2021;78(6):1701-10.
134. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc.* sept 2008;33:S70-1.
135. Lockhart BP, Walther B. Les biomarqueurs : « Found in translation ». *Med Sci* avr 2009;25(4):423-30.

136. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in psychiatry: concept, definition, types and relevance to the clinical reality. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 [cité 29 mars 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2020.00432>
137. Billaud M, Guchet X. L'invention de la médecine personnalisée - Entre mutations technologiques et utopie. *Med Sci* août 2015;31(8-9):797-803.
138. Laporte S, Quenet S, Mismetti P. La randomisation. *Méd Thé* juill 2007;13(4):250-4.
139. Flippot R, Massard C, Auclin E, Azria D, Bourien H, Rochigneux P, et al. Quelle vision des biomarqueurs en 2017 ? Promesses et défis de la médecine personnalisée en oncologie. *Bull Cancer (Paris)* sept 2017;104(9):735-43.
140. Beuzebec P. Indications de l'Herceptin® dans le traitement du cancer du sein. *Gynécol Obstétr Fertil* févr 2004;32(2):164-72.
141. Sellam J, Maheu E, Crema M, Touati A, Courties A, Rousseau A, et al. DIGICOD, 1ère cohorte française de patients souffrant d'arthrose digitale : méthodologie et description de la population d'inclusion. *Rev Rhum* déc 2020;87:A6.
142. Tchirkov A, Faugeras E, Véronèse L, Jeannin G, Janicot H, Thibonnier L, et al. Le statut télomérique dans le cancer bronchopulmonaire : un nouveau biomarqueur du pronostic et de la résistance à l'immunothérapie. *Morphologie* nov 2019;103(342):83-4.
143. Castain L, Roquilly A, Coste-Burel M, Imbert-Marcille B, Bressollette-Bodin C. Réactivations herpétiques dans une cohorte de patients cérébro-lésés : un marqueur de mauvais pronostic. *Méd Mal Infect* juin 2019;49(4, Suppl):S67.
144. Martellosio JP, Leleu X, Roblot P, Martin M, Puyade M. Dosage des chaînes légères libres : indications et méthodes. *Rev Méd Interne* mai 2019;40(5):297-305.
145. Orsière T, Iarmarcovai G, Botta A. Les micronoyaux, un biomarqueur de susceptibilité ? *Arch Mal Prof Environ* juill 2008;69(3):475-84.
146. Sistare FD, Dieterle F, Troth S, Holder DJ, Gerhold D, Andrews-Cleavenger D, et al. Towards consensus practices to qualify safety biomarkers for use in early drug development. *Nat Biotechnol*. mai 2010;28(5):446-54.
147. Barreto EF, Rule AD, Voils SA, Kane-Gill SL. Innovative use of novel biomarkers to improve the safety of renally eliminated and nephrotoxic medications. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2018;38(8):794-803.
148. Insel TR. Digital phenotyping: technology for a new science of behavior. *J Am Med Assoc* oct 2017;318(13):1215-6.
149. Sharma A, Harrington RA, McClellan MB, Turakhia MP, Eapen ZJ, Steinhubl S, et al. Using digital health technology to better generate evidence and deliver evidence-based care. *J Am Coll Cardiol* juin 2018;71(23):2680-90.
150. Inan OT, Tenaerts P, Prindiville SA, Reynolds HR, Dizon DS, Cooper-Arnold K, et al. Digitizing clinical trials. *Npj Digit Med*. juill 2020;3(1):1-7.

151. Chahine LM, Beach TG, Brumm MC, Adler CH, Coffey CS, Mosovsky S, et al. In vivo distribution of α -synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. *Neurology* sept 2020;95(9):e1267-84.
152. Shaheen H, Sobhy S, El Mously S, Abuomira M, Mansour M. Salivary alpha-synuclein (total and oligomeric form): potential biomarkers in Parkinson's disease. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* déc 2020;56(1):22.
153. Wong S, Gilmour H, Ramage-Morin P. La maladie de Parkinson : prévalence, diagnostic et conséquences. *Health Reports* nov 2014; 25(11):10-14
154. de RM, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic diseases in the elderly research group. Neurology* janv 2000;54(11 Suppl 5):S21-3.
155. Lees AJ. The relevance of the Lewy Body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease: accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* oct 2012;83(10):954-5.
156. Stewart T, Sui YT, Gonzalez-Cuyar LF, Wong DTW, Akin DM, Tumas V, et al. Cheek cell-derived α -synuclein and DJ-1 do not differentiate Parkinson's disease from control. *Neurobiol Aging.* févr 2014;35(2):418-20.
157. Tellier P, Coz P. Les biomarqueurs dérivés de la neuro-imagerie moléculaire dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens. 7 févr 2018;31(4):154-8
158. Bourdain F, Tir M, Trocello JM. Les syndromes parkinsoniens : de l'analyse sémiologique au diagnostic nosologique. *Rev Méd Interne.* sept 2013;34(9):528-37.
159. Gao L, Chen H, Li X, Li F, Ou-Yang Q, Feng T. The diagnostic value of minor salivary gland biopsy in clinically diagnosed patients with Parkinson's disease: comparison with DAT PET scans. *Neurol Sci.* sept 2015;36(9):1575-80.
160. Goldman S. L'imagerie moléculaire de la démence : quels moyens pour répondre à quelles questions ? *Médecine Nucl.* août 2008;32(8):439-45.
161. Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol.* févr 2010;9(2):149-58.
162. Joling M, Vriend C, Heuvel OA van den, Raijmakers PGHM, Jones PA, Berendse HW, et al. Analysis of extrastriatal 123I-FP-CIT binding contributes to the differential diagnosis of Parkinsonian diseases. *J Nucl Med.* juill 2017;58(7):1117-23.
163. Cao Z, Wu Y, Liu G, Jiang Y, Wang X, Wang Z, et al. Differential diagnosis of multiple system atrophy-parkinsonism and Parkinson's disease using α -synuclein and external anal sphincter electromyography. *Front Neurol* sept 2020;11:1043.
164. Cao Z, Wu Y, Liu G, Jiang Y, Wang X, Wang Z, et al. α -Synuclein in salivary extracellular vesicles as a potential biomarker of Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* mars 2019;696:114-20.
165. Goldman JG, Andrews H, Amara A, Naito A, Alcalay RN, Shaw LM, et al. Cerebrospinal fluid, plasma, and saliva in the BioFIND study: relationships among biomarkers and Parkinson's disease features. *Mov Disord.* févr 2018;33(2):282-8.

166. Al-Nimer Marwan SM, Mshatat S, Abdulla H. Saliva α -synuclein and a high extinction coefficient protein: a novel approach in assessment biomarkers of Parkinson's disease. *North Am J Med Sci.* 2014;6(12):633.
167. Rong Z, Shen F, Wang Y, Sun L, Wu J, Zhang H, et al. Phosphorylated α -synuclein and phosphorylated tau-protein in sural nerves may contribute to differentiate Parkinson's disease from multiple system atrophy and progressive supranuclear paralysis. *Neurosci Lett.* juin 2021;756:135964.
168. Pouclet H, Lebouvier T, Flamant M, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P, et al. Système nerveux autonome : une source de biomarqueurs dans la maladie de Parkinson. *Presse Méd* juill 2012;41(7):695-701.
169. Vivacqua G, Suppa A, Mancinelli R, Belvisi D, Fabbrini A, Costanzo M, et al. Salivary alpha-synuclein in the diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2019;63:143-8.
170. Vivacqua G, Casini A, Vaccaro R, Fornai F, Yu S, D'Este L. Different sub-cellular localization of alpha-synuclein in the C57BL/6J mouse's central nervous system by two novel monoclonal antibodies. *J Chem Neuroanat.* mars 2011;41(2):97-110.
171. Delenclos M, Carrascal L, Jensen K, Romero-Ramos M. Immunolocalization of human alpha-synuclein in the Thy1-aSyn ("Line 61") transgenic mouse line. *Neuroscience.* sept 2014;277:647-64.
172. Danzer KM, Kranich LR, Ruf WP, Cagsal-Getkin O, Winslow AR, Zhu L, et al. Exosomal cell-to-cell transmission of alpha synuclein oligomers. *Mol Neurodegener.* août 2012;7(1):42.
173. Burré J, Vivona S, Diao J, Sharma M, Brunger AT, Südhof TC. Properties of native brain α -synuclein. *Nature.* juin 2013;498(7453):E4-6.
174. Kaye R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW, et al. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science.* avr 2003;300(5618):486-9.
175. Li Y, Zhao C, Luo F, Liu Z, Gui X, Luo Z, et al. Amyloid fibril structure of α -synuclein determined by cryo-electron microscopy. *Cell Res.* sept 2018;28(9):897-903.
176. Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, et al. In vivo demonstration that α -synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci.* mars 2011;108(10):4194-9.
177. Giasson BI, Duda JE, Murray IVJ, Chen Q, Souza JM, Hurtig HI, et al. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective α -synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science* nov 2000;290(5493):985-9.
178. Aldecoa I, Navarro-Otano J, Stefanova N, Sprenger FS, Seppi K, Poewe W, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity patterns in the enteric nervous system. *Neurosci Lett.* août 2015;602:145-9.
179. Ischiropoulos H, Beckman JS. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effect, or association? *J Clin Invest.* janv 2003;111(2):163-9.
180. Lee JM, Derkinderen P, Kordower JH, Freeman R, Munoz DG, Kremer T, et al. The search for a peripheral biopsy indicator of α -synuclein pathology for Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* janv 2017;76(1):2-15.

181. Mollenhauer B. Quantification of α -synuclein in cerebrospinal fluid: how ideal is this biomarker for Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2014;20:S76-9.
182. Chung SJ, Kim J, Lee HJ, Ryu HS, Kim K, Lee JH, et al. Alpha-synuclein in gastric and colonic mucosa in Parkinson's disease: limited role as a biomarker. *Mov Disord*. 2016;31(2):241-9.
183. Horvath I, Iashchishyn IA, Forsgren L, Morozova-Roche LA. Immunochemical detection of α -synuclein autoantibodies in Parkinson's disease: correlation between plasma and cerebrospinal fluid levels. *ACS Chem Neurosci*. juin 2017;8(6):1170-6.
184. Shi M, Liu C, Cook TJ, Bullock KM, Zhao Y, Ghingina C, et al. Plasma exosomal α -synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berlin)*. nov 2014;128(5):639-50.
185. Barbour R, Kling K, Anderson JP, Banducci K, Cole T, Diep L, et al. Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood. *Neurodegener Dis*. 2008;5(2):55-9.
186. Stuendl A, Kunadt M, Kruse N, Bartels C, Moebius W, Danzer KM, et al. Induction of α -synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain*. févr 2016;139(2):481-94.
187. Barkovits K, Kruse N, Linden A, Tönges L, Pfeiffer K, Mollenhauer B, et al. Blood contamination in CSF and its impact on quantitative analysis of alpha-synuclein. *Cells*. févr 2020;9(2):370.
188. Kang W, Chen W, Yang Q, Zhang L, Zhang L, Wang X, et al. Salivary total α -synuclein, oligomeric α -synuclein and SNCA variants in Parkinson's disease patients. *Sci Rep*. sept 2016;6(1):28143.
189. Annerino DM, Arshad S, Taylor GM, Adler CH, Beach TG, Greene JG. Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss. *Acta Neuropathol (Berlin)*. nov 2012;124(5):665-80.
190. Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. *J Neurol Sci*. févr 2012;313(1):57-63.
191. Aromataris E, Munn Z, éditeurs. *JBI Manual for Evidence Synthesis* Canberra JBI [Internet]. 2020 [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://synthesismanual.jbi.global>.
192. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Med*. mars 2021;18(3):e1003583.
193. Vivacqua G, Latorre A, Suppa A, Nardi M, Pietracupa S, Mancinelli R, et al. Abnormal salivary total and oligomeric alpha-synuclein in Parkinson's disease. *PLOS ONE* mars 2016;11(3):e0151156.
194. Fernández-Espejo E, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J, Tolosa E, Vilas D, Aldecoa I, et al. Native α -synuclein, 3-nitrotyrosine proteins, and patterns of nitro- α -synuclein-immunoreactive inclusions in saliva and submandibular gland in Parkinson's disease. *Antioxidants*. mai 2021;10(5):715.
195. Bougea A, Koros C, Stefanis L. Salivary alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease: a systematic review. *J Neural Transm*. nov 2019;126(11):1373-82.

196. Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, Persichetti E, Tambasco N, El-Agnaf O, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. mars 2013;9(3):131-40.
197. Parnetti L, Chiasserini D, Bellomo G, Giannandrea D, De Carlo C, Qureshi MM, et al. Cerebrospinal fluid Tau/ α -synuclein ratio in Parkinson's disease and degenerative dementias. *Mov Disord* juill 2011;26(8):1428-35.
198. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. oct 2006;349(1):162-6.
199. Bhidayasiri R, Tarsy D. Parkinson's Disease: Hoehn and Yahr Scale. In: Bhidayasiri R, Tarsy D, éd. *Movement Disorders: A Video Atlas* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2012 [cité 20 juin 2022]. p. 4-5. (Collection Current Clinical Neurology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-426-5_2
200. Machiya Y, Hara S, Arawaka S, Fukushima S, Sato H, Sakamoto M, et al. Phosphorylated α -synuclein at Ser-129 is targeted to the proteasome pathway in a ubiquitin-independent manner *. *J Biol Chem*. déc 2010;285(52):40732-44.
201. Takahashi M, Kanuka H, Fujiwara H, Koyama A, Hasegawa M, Miura M, et al. Phosphorylation of α -synuclein characteristic of synucleinopathy lesions is recapitulated in α -synuclein transgenic *Drosophila*. *Neurosci Lett*. janv 2003;336(3):155-8.
202. Ischiropoulos H. Protein tyrosine nitration—An update. *Arch Biochem Biophys*. avr 2009;484(2):117-21.
203. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Schapira AH, Gardiner C, Sargent IL, Wood MJA, et al. Lysosomal dysfunction increases exosome-mediated alpha-synuclein release and transmission. *Neurobiol Dis*. juin 2011;42(3):360-7.
204. Grey M, Dunning CJ, Gaspar R, Grey C, Brundin P, Sparr E, et al. Acceleration of α -synuclein aggregation by exosomes *. *J Biol Chem*. janv 2015;290(5):2969-82.
205. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. oct 1999;67(4):492-6.
206. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020-8.
207. Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Schlossmacher MG. α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol*. mars 2011;10(3):230-40.
208. Lipsmeier F, Taylor KI, Kilchenmann T, Wolf D, Scotland A, Schjodt-Eriksen J, et al. Evaluation of smartphone-based testing to generate exploratory outcome measures in a phase 1 Parkinson's disease clinical trial. *Mov Disord*. 2018;33(8):1287-97.

9. Table des illustrations

9.1. Liste des figures

Figure 1. Anatomie de la région cervicale latérale (34).....	11
Figure 2. Sécrétion de la salive primaire et secondaire. Phase acinaire (stage 1) et phase ductale (stage 2) d'après Catalan et ses collègues (2009).....	14
Figure 3. Voies directes et indirectes des ganglions de la base, d'après (56).....	18
Figure 4. Progression de la neurodégénérescence selon Braak et al. (57).....	19
Figure 5. Les différents états conformationnels amenant à l'aggrégation de l'alpha-synucléine dans les corps de Lewy, d'après (108).....	24
Figure 6. Diagramme des interactions établies entre l'alpha-synucléine et les composants cellulaires (108).....	26
Figure 7. Diagramme de flux PRISMA (192).....	36
Figure 8. Evaluation globale des biais selon l'outil JBI Critical Appraisal Checklist pour chaque item	37
Figure 9. Analyse des biais selon l'outil JBI Critical Appraisal Checklist pour chaque étude incluse	37

9.2. Liste des tableaux

Tableau 1. Sécrétion salivaire des trois glandes principales (Collection du Dr R.Brèheret CHU Angers).....	13
Tableau 2. Concentrations en électrolytes (en mmol/L) au niveau du plasma et de la salive mixte stimulée ou non (Devoize et coll., 2010)	16
Tableau 3. Drapeaux rouges de la MP idiopathique (65,66).....	20
Tableau 4. Critères d'inclusion et d'exclusion de la revue systématique.....	32
Tableau 5. Récapitulatif des grades de recommandation et niveau de preuve scientifique selon l'ANAES.....	33
Tableau 6. Caractéristiques des études incluses évaluant l'expression de l'alpha-synucléine salivaire.....	39
Tableau 7. Synthèse des principaux résultats concernant l'alpha-synucléine salivaire au travers des des populations étudiées et leurs caractéristiques cliniques.....	44

10. Liste des abréviations

AMS : Atrophie MultiSystématisée / AMS-P : Atrophie MultiSystématisée à prédominance Parkinsonienne

aSyn olig : Alpha-synucléine salivaire sous sa forme oligomérique

aSyn total : Alpha-synucléine salivaire totale

AUC : Area under the curve

BGSA : Biopsie des glandes salivaires accessoires

Cl⁻ : ions chlorure

DAT : Dopamine Transporter

DM : Durée de la Maladie

EAS-EMG : External anal sphincter electromyography

ECL : électrochimiluminescence

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HCO₃⁻ : ions bicarbonates

Ig : Immunoglobulines

K⁺ : ions potassium

L-dopa : Lévodopamine

MDS-UPDRS : Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale

MP : Maladie de Parkinson

Na⁺ : ions sodium

NIH : National Institutes of Health

p : puissance statistique

PRP : Protéines Riches en Proline

PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive

QSBB : Queen Square Brain Bank criteria

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

TEP : Tomographie par émission de positrons

UKPDSBB : United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank

VE : Vésicules Extracellulaires

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

MORCRETTE (Elisa). Intérêt diagnostique de l'alpha-synucléine salivaire dans la maladie de Parkinson. – XX f. ; (=73) ill. ; tabl. ; 208 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2022)

RÉSUMÉ : La maladie de Parkinson (MP) touche plus de 10 millions de patients dans le monde. Plus de 70% des neurones dopaminergiques (substantia nigra) sont perdus avant l'apparition des symptômes moteurs sur lesquels repose actuellement le diagnostic clinique de la MP. Un biomarqueur fiable pourrait améliorer le diagnostic de la MP, autoriserait une prise en charge plus précoce des patients atteints et permettrait l'introduction de thérapies novatrices. L'objectif principal de cette revue systématique était de déterminer s'il était possible d'établir un diagnostic plus précis et plus précoce de la MP à l'aide du biomarqueur potentiel qu'est l'alpha-synucléine salivaire. Le second objectif était de déterminer si ce marqueur salivaire pouvait contribuer au diagnostic différentiel d'autres synucléopathies telles que l'atrophie multisystématisée (AMS) et la paralysie supranucléaire progressive (PSP). Les treize publications incluses ont montré que la détection de l'alpha-synucléine salivaire sous sa forme oligomérique grâce à la technologie d'électrochimiluminescence semble avoir les meilleures caractéristiques diagnostiques pour le diagnostic de la MP, y compris dans des phases précoces. Tandis que la détection de l'alpha-synucléine salivaire totale semble montrer un potentiel intéressant dans le diagnostic différentiel de la MP avec l'AMS et la PSP. Mais à ce jour, aucun de ces tests diagnostiques n'est utilisé en routine. De nouvelles études à fort niveau de preuve et à plus large échelle sont nécessaires pour uniformiser et valider ces tests avant leurs applications cliniques.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Chirurgie bucco-dentaire

MOTS CLÉ MESH :

Diagnostic précoce / Early Diagnosis
Maladie de Parkinson / Parkinson's Disease
Alpha-Synucléine / Alpha-Synuclein
Biomarqueurs biologiques / Biomarkers
Salive / Saliva
Glandes Salivaires / Salivary Glands
Biopsie / Biopsy
Synucléinopathies / Synucleinopathies
Paralysie Supranucléaire Progressive / Supranuclear Palsy, progressive
Atrophie Multi-Systématisée / Multiple System Atrophy
Immunohistochimie / Immunohistochemistry
Tests immunologiques / Immunologic tests

JURY

Président : Professeur P. LESCLOUS

Directrice : Docteur A. CLOITRE

Assesseur : Professeur A-G CHAUX

Assesseur : Docteur M. GUILLEMIN