



HAL
open science

Relation intestin-cerveau : nouveaux espoirs pour les maladies neurodégénératives

Pauline Desurmont

► **To cite this version:**

Pauline Desurmont. Relation intestin-cerveau : nouveaux espoirs pour les maladies neurodégénératives. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02294279

HAL Id: dumas-02294279

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02294279>

Submitted on 23 Sep 2019

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

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

THESE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 06 Septembre 2019

Par DESURMONT Pauline
Née le 14 décembre 1994 à HYERES

EN VUE D'OBTENIR,

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**RELATION INTESTIN-CERVEAU : NOUVEAUX ESPOIRS POUR LES
MALADIES NEURODEGENERATIVES**

JURY

Président : Monsieur le Professeur BERGE-LEFRANC David

Membres : Madame le Professeur CERINI Claire (Directeur de thèse)

Monsieur le Docteur PETIT Nicolas

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

PHARMACOCINETIQUE

Mme Nadège NEANT

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

A mes parents, pour m'avoir toujours encouragé à faire ce qui me plaisait, et à mon père qui m'a inculqué l'exigence envers soi-même, et que je chercherai (secrètement) à rendre fier toute ma vie. A ma maman pour son amour et pour l'éducation que tu m'as donnée.

A ma petite sœur, ma moitié, que j'aime plus que tout et dont l'arrivée était tant souhaitée et tant attendue, et qui suit aujourd'hui également un cursus scientifique.

A mon (quasi) grand père, pour sa joie de vivre, sa disponibilité, et surtout sa curiosité, sa passion pour les sciences et son altruisme envers les gens. Ton dévouement est un réel exemple pour tous.

A mes amis, qui ont rendu ces années d'études plus belles, ces heures de travail plus agréables et ces moments de pause plus festifs. A ces belles rencontres que j'ai faites ici à la faculté et à Marseille, et à mes amis d'enfances qui ont partagé ma vie du début et jusqu'à la fin, je l'espère et n'en doute pas. Je vous aime sincèrement.

Et enfin, à mon fiancé et futur mari, qui m'a toujours soutenue, encouragée, aimée, comprise, et qui fait chaque jour mon bonheur. A ton ambition et à ta motivation inépuisable, qui m'ont toujours poussée vers le haut. Mon seul souhait est de te rendre fier de moi et aussi heureux que je le suis grâce à toi.

Table des matières

Table des abréviations	11
Introduction générale	12
I. LES INTESTINS	13
A. Généralités	13
B. Anatomie, histologie et physiologie	13
1. L'intestin grêle	13
a. Anatomie	13
b. Histo-physiologie	13
c. Fonctions, rôles	18
2. Le gros intestin : le colon	24
a. Anatomie	24
b. Histo-physiologie	24
c. Fonctions, rôles	25
C. Le microbiote	26
1. Description du microbiote	26
2. Evolution	28
a. Mode d'accouchement	29
b. Alimentation	29
c. Facteurs physiologiques	30
d. Antibiotiques, toxines	31
3. Fonctions	31
a. Rôle de défense	32
b. Rôle de métabolisme et détoxification	33
c. Rôle de synthèse	36
II. LIEN INTESTIN-CERVEAU: un rôle dans les maladies neurodégénératives	37
A. Rappels	37
B. Coopération SNE-SNA/SNC dans la régulation des fonctions intestinales	39
1. Rôle du SNA	40
2. Rôle du SNE	45
3. Interactions entre SNE et SNA	48

C. Lien intestin-cerveau : une relation bi-directionnelle	51
1. Une origine commune	51
2. Intestins et cerveau : le retentissement des modifications de l'un sur l'autre	52
a) Impact des désordres cérébraux sur les intestins	52
b) Impact des différents désordres intestinaux au niveau cérébral	54
III. RELATION INTESTIN-CERVEAU ET DEVELOPPEMENT DES MALADIES NEURODEGENERATIVES	61
A. Alzheimer	61
1. Rappels physiologiques	61
a. Les plaques séniles	63
b. Les amas fibrillaires	65
c. Perte synaptique	66
d. L'hypothèse multifactorielle	66
2. Rôle de l'axe intestin-cerveau dans la neuro-dégénérescence	79
3. Nouvelles pistes résolutive	89
a. Alimentation courante et supplémentation	93
b. Le soutien du microbiote et le contrôle de la perméabilité intestinale	98
c. Mode de vie	104
B. Parkinson	106
1. Rappels physiologiques	106
a) Causes de la mort neuronale	109
b) Les traitements actuellement disponibles	114
2. Rôle de l'axe intestin-cerveau dans la neurodégénérescence	117
a) Le SNE	117
b) La flore microbienne	119
3. Nouvelles pistes résolutive utilisant cet axe intestin-cerveau	123
a) Le microbiote	123
b) L'alimentation	124
c) L'hygiène de vie et l'activité sportive	125
Bibliographie	127
Liste des figures	137

Table des abréviations :

MND : Maladie neuro-dégénérative
OMS : Organisation mondiale de la santé
SNE : Système nerveux entérique
JS : Jonction serrée
JAM-A : Junctional adhesion molécule
ZO : Zonula Occludens
SNC : Système nerveux central
SNA : Système nerveux autonome
MLCK : Myosin light chain kinase (Chaîne légère de myosine)
CCK : Cholecystokinine
GIP : Peptide insulinothrophique dépendant du glucose
GLP1 : Glucagon like peptide 1
CPA ; Cellule présentatrice d'antigène
ADH : Anti diurétique hormone
NA : Noradrénaline
Ig : Immunoglobuline
IgA : Immunoglobuline de type A
AA : Acide aminé
SNP : Système nerveux périphérique
SNS : système nerveux somatique
CGRP : Calcitonin gene related peptide
VIP : Vasoactive intestinal peptide
NO : Monoxyde d'azote
Ach : Acétylcholine
GABA : acide gamma amino butyrique
ATP : adénosine triphosphate
SP : substance P
HHS : (axe) Hypothalamo-Hypophyso-surrénalien
CRF : Corticotropin releasing factor
ACTH : adenocorticotropin hormone
AGCC : Acide gras à chaîne courte / SCFA : Short chain fatty acids
AGPI : Acide gras à chaîne longue
IFN- γ : Interféron gamma
MICI : Maladie inflammatoire chronique des intestins
APP : Amyloid precursor Protein / PPA : Précurseur peptidique amyloïde
A β : protéine β -amyloïde
NMDA : récepteur au glutamate activé par N-méthyl-D-aspartate
PHF : Paired-helical filaments
ROS : Reactiv oxygen species
PTP : Pore de transition de perméabilité
ADN : Acide desoxyribonucléique
ADNmt : ADN mitochondrial
PLT : Potentialisation long terme
AMPA : récepteur au glutamate activé par alpha-amino-3-hydroxyisoazol-4-propionate
IP3 : Inositol triphosphate

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor ; facteur neurotrophique dérivé du cerveau
ADDLs : A β -derived diffusible ligands
NBM : Noyau basal de Meynert
BHE : Barrière hémato-encéphalique
TNF α : Tumor necrosis factor α
LCR : liquide céphalo-rachidien
NANC : Non adrénérgique et non cholinérgique
NOS : Nitric oxid synthase
GF : germ-free
SPF : Organisme pathogène spécifié
TMAO : Triméthylamine-N-oxyde
AGS : Acide gras saturé
LPS : lipopolysaccharides
AAC : Acide alpha lipoïque
OGM : Organisme génétiquement modifié
AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien
AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien
DRO : dérivé réactif de l'oxygène
PQ : Paraquat
MB : Maneb
MPTP : 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (forme réduite) / NADP (forme oxydée)
MAO-B : inhibiteur de la monoamine oxydase B

Introduction générale

Les maladies neurodégénératives (MND) représentent un enjeu sociétal important. En effet elles représentent une cause majeure de dépendance et d'hospitalisation, impactant sur la qualité de vie des malades ainsi que sur celle de leur entourage. Plus d'un million de français sont touchés par ces pathologies. Les MND les plus fréquentes sont la maladie d'Alzheimer et autres démences (démence vasculaire, démence à corps de Lewy et les dégénérescences fronto-temporales), la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique, cette dernière restant tout de même considérablement moins présente.

En France, aujourd'hui, la maladie d'Alzheimer reste la plus fréquente. Elle touche 900 000 personnes en 2015[1] et plus de 225 000 nouveaux cas sont recensés chaque année. Dans le monde, plus de **35,6 millions de personnes sont atteintes**. Concernant la maladie de Parkinson, selon les dernières estimations, 160 000 français [2] seraient concernés. De plus, l'incidence de ces dernières étant liée à l'âge, le nombre de nouveaux cas augmente chaque année à cause du vieillissement. Selon les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de malades devrait presque doubler tous les 20 ans.

La progression de ces pathologies neurodégénératives représente un réel problème de santé publique dans la mesure où aucun traitement curatif n'est actuellement disponible. En effet, seuls des traitements symptomatiques existent, et sont malheureusement d'efficacité variable.

C'est pourquoi la recherche portant sur ces pathologies reste une préoccupation majeure, et les chercheurs s'intéressent désormais, depuis quelques années, au rôle de l'intestin et de la micronutrition dans les pathologies neurodégénératives. En effet, l'environnement intestinal a montré depuis quelques années son implication dans le développement de différentes pathologies notamment inflammatoires, auto-immunes mais aussi psychiatriques. Ainsi, le contrôle de la micronutrition et du microbiote se sont révélés intéressants dans la prévention, la stabilisation voire le traitement de nombreuses pathologies. Cette piste semble constituer un nouvel espoir dans l'arsenal thérapeutique des maladies neurodégénératives, d'autant plus que depuis le 1^{er} août 2018 le déremboursement des médicaments pour l'Alzheimer, pour service médical rendu insuffisant [3], préoccupe les aidants des patients atteints. Dans ce contexte, il m'a semblé intéressant de faire un état des lieux des connaissances acquises dans le domaine de la nutrition et de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson, avec un rôle clé du microbiote, une cible de l'environnement des patients et un acteur dans le processus de dégénérescence nerveuse.

I. LES INTESTINS :

A. Généralités

Le tube digestif se compose de plusieurs organes plus ou moins larges : la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin. Depuis de nombreuses années on sous estime le rôle de l'intestin, alors qu'il constitue à lui seul un mini-organisme possédant son propre système nerveux, composé de neurones qui communiquent entre eux. Pourtant, depuis toujours, certaines croyances et disciplines, telles que le yoga, considèrent le tube digestif comme le cerveau des émotions, et insistent donc sur l'écoute, la compréhension et la prise de conscience de cette région du corps.

D'un point de vu scientifique, cela ne fait qu'une vingtaine d'années que les chercheurs ont découvert l'importance physiopathologique du système nerveux entérique (SNE), avec ses millions de neurones et ses neurotransmetteurs, faisant du tube digestif le deuxième cerveau du corps humain.

B. Anatomie, histologie et physiologie

1. L'intestin grêle

a. Anatomie

L'intestin fait suite à l'estomac au niveau du pylore. C'est un tube d'environ 5 m de longueur qui se divise 3 parties :

- Le **duodénum** (25cm de long)
- Le **jéjunum** (2,6 m)
- L'**iléon** (2.6m)

b. Histo-physiologie

Du point de vue histologique, la paroi de l'intestin grêle est constituée de quatre couches ou tuniques entourant la lumière du tube. Ces quatre tuniques répondent au schéma général d'organisation du tube digestif, c'est-à-dire qu'elles sont présentes tout au long du tube. On retrouvera alors toujours : la **muqueuse**, la **sous muqueuse** ou celluleuse, la **musculeuse** et l'**adventice**.

- La muqueuse, limite la lumière du tube digestif.

Elle est caractérisée par la présence d'une superposition de nombreux replis de taille décroissante permettant l'augmentation considérable de la surface d'absorption intestinale. Ces replis forment : les *valvules conniventes*, les *villosités*, situées sur les valvules et formant en leur base des cryptes, lieu responsable de la division des cellules, et enfin les *microvillosités*. Elle est constituée de trois éléments : *l'épithélium*, *le chorion*, *la musculaire muqueuse (muscularis mucosae)*.

On retrouve au sein de l'épithélium différents types cellulaires ayant des fonctions différentes : les entérocytes, les cellules caliciformes ainsi que les cellules endocrines, mais aussi des cellules de *Paneth* et quelques lymphocytes [4].

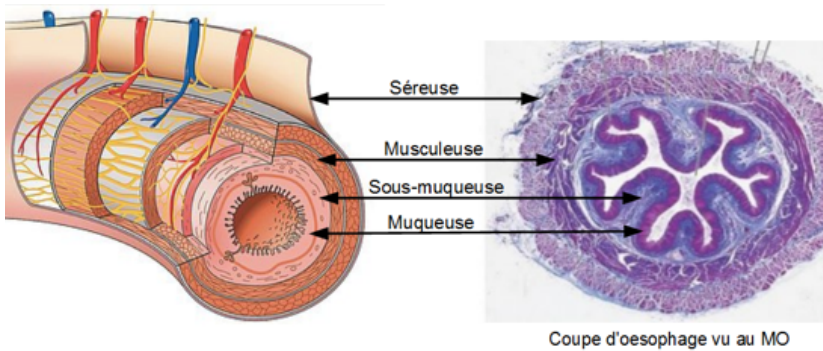


Figure 1 : Structure histologique de l'intestin

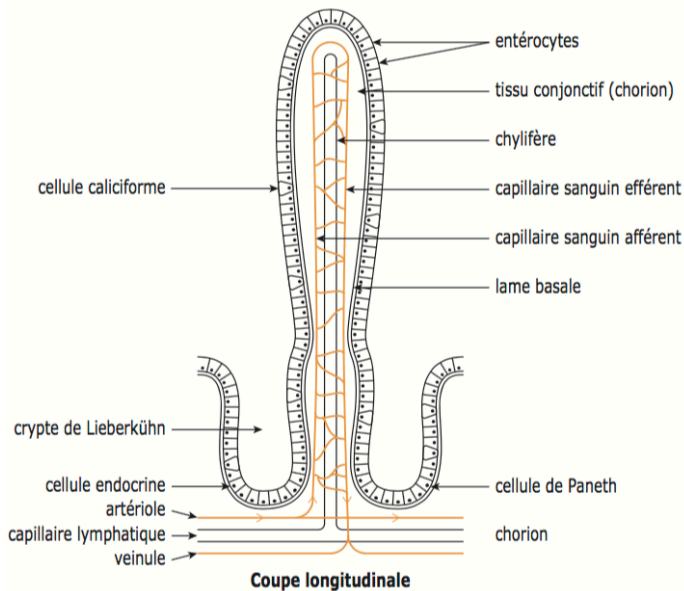


Figure 3 : Coupe longitudinale d'une villosité intestinale

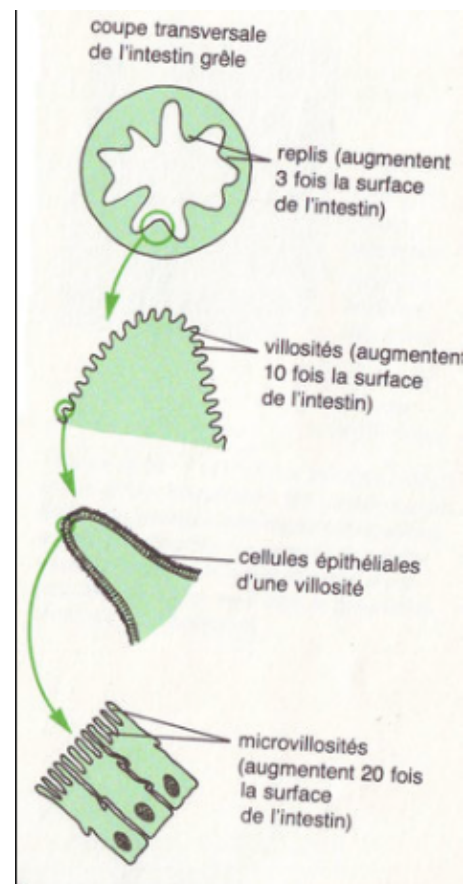


Figure 2 : L'organisation en replis de la muqueuse

→ **L'entérocyte**, appelé aussi cellule absorbante, est la cellule la plus abondante au niveau de l'épithélium intestinal. Cette cellule est responsable de l'assimilation de l'eau, des électrolytes et des nutriments grâce à son enveloppe renfermant de nombreuses hydrolases impliquées dans la digestion. Ces cellules épithéliales sont étroitement reliées entre elles par une cinquantaine de molécules transmembranaires et intracellulaires formant des jonctions serrées (JS) jouant le rôle fondamental de filtre sélectif entre la lumière intestinale et le milieu intérieur. Cette étanchéité permet de laisser passer les molécules nécessaires mais d'empêcher l'absorption des molécules exogènes nocives comme les toxines et les bactéries. Au plan moléculaire, au sein des jonctions serrées on retrouve : les protéines trans-membranaires qui sont notamment les occludines, claudine et les JAM-A (junctional adhesion molécule) et les protéines intracellulaires (ZO: Zonula Occludens) qui les relient aux protéines d'actine du cytosquelette. Ce réseau d'interactions protéine-protéine permet de maintenir la cohésion et l'architecture de cette muqueuse.

Les **protéines ZO** sont au nombre de trois : ZO-1, ZO-2, et ZO-3. ZO-1 est une phosphoprotéine capable d'interagir avec l'occludine, les claudines, les JAM, ZO-2 et 3, mais aussi avec l'actine puisque son rôle est de permettre le lien entre les complexes des JS et le cytosquelette. [5]

Il a notamment été démontré que les **Claudines** formaient des pores entre les cellules épithéliales, et que la surexpression de la Claudine-8 conduisait à un renforcement de la barrière épithéliale alors que la surexpression de la Claudine-2 elle augmentait la perméabilité. Cette altération du filtre sélectif s'explique par le fait que la surexpression de cette Claudine diminuait les interactions formées par les Claudine 1 et 4 entraînant un remodelage des jonctions serrées. [6]

Enfin, les **protéines JAM**, ont, elles aussi montré leur importance dans la régulation des JS. [7] En effet, une diminution de l'expression de JAM-A conduit à une augmentation de la perméabilité intestinale.

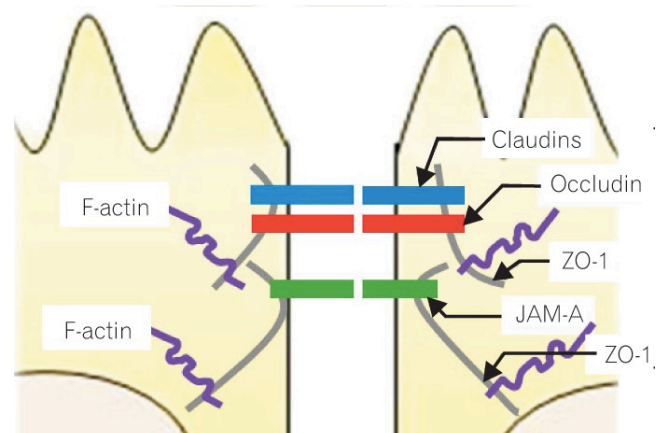


Figure 4 : Organisation des jonctions serrées

→ Les **cellules caliciformes**, ou cellules à mucus, responsables, comme leur nom l'indique de la sécrétion de mucus, assurant la lubrification de la muqueuse et une protection chimique de celle-ci.

→ Les **cellules endocrines** libèrent des hormones, telles que la sécrétine, la cholécystokinine et la somatostatine, qui vont intervenir par voie endocrine, paracrine et autocrine dans la régulation de la motricité et des sécrétions digestives.

→ Les **cellules de Paneth**, qui sont situées au fond des cryptes renferment des substances antimicrobiennes, principalement les défensines, qui jouent un rôle dans l'immunité innée de la barrière intestinale [8-9-10]. Ces cellules sont absentes au niveau du côlon pour ne pas interférer avec la flore bactérienne.

→ Les **lymphocytes** : ils jouent un rôle de défense important, car le tube digestif est en rapport avec des éléments extérieurs ce qui constitue une porte d'entrée pour les organismes pathogènes.

- La musculature

Autour de la sous-muqueuse se trouve la musculature. Sa disposition est constante tout le long du tube digestif. Elle est composée de cellules musculaires lisses réparties en deux couches distinctes avec une orientation différente : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. La couche circulaire a la capacité de s'épaissir à certains endroits pour former des sphincters empêchant les reflux. Entre ces deux couches se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach et des cellules ayant une activité électrique spontanée, appelées cellules de Cajal, ou cellules « pacemaker ».

L'activité électrique naissant au niveau de ces cellules se propage au sein des cellules musculaires lisses, leur permettant ainsi de se contracter. Les cellules musculaires lisses de la musculature sont ainsi capables, grâce à des mouvements de « contraction-relaxation » rythmés, de propulser le contenu alimentaire. On parle de mouvements péristaltiques.

- L'adventice

Constituée de tissu adipeux, surtout important chez les personnes obèses.

▪ Les éléments nerveux :

Le tube digestif est aussi composé d'une grande quantité de neurones, formant le système nerveux entérique (SNE) et organisés en plexus :

- Le **plexus myentérique** ou Plexus **D'Auerbach** situé entre les couches musculaires longitudinale et circulaire, commande la motricité
- Le **plexus sous-muqueux** ou de **Meissner**, entre la couche musculaire circulaire et la muqueuse intestinale, contrôle les sécrétions et le flux sanguin.

De plus, comme nous le verrons plus loin, le SNE reçoit des projections des systèmes autonomes sympathique et parasympathique qui interviendront dans différents processus de régulation.

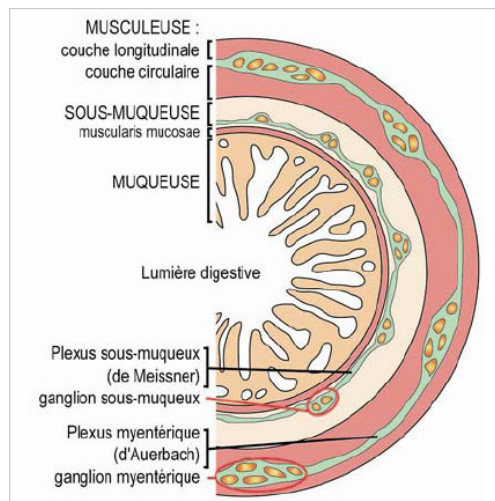


Figure 5 : Coupe transversale : composition histologique de l'intestin grêle.

c. Fonctions, rôles

Physiologiquement, l'intestin grêle a plusieurs fonctions :

- Mécanique : Motricité
- Digestion
- Absorption / barrière
- Endocrinien
- Immunitaire

→ **Fonction de motricité** : Entre les repas, lorsque le tube digestif est quasiment vide, l'activité contractile est simplement constituée par le complexe moteur migrant. Pendant et après le repas, lorsque le tube digestif est rempli, l'activité contractile se compose de mouvements de segmentation et péristaltiques. Ce péristaltisme permet la progression du bol alimentaire et est sous le contrôle des cellules de Cajal, cellules dont l'activité peut être augmentée ou diminuée par des facteurs nerveux ou hormonaux. En effet, les cellules pacemaker de Cajal émettent à intervalles réguliers des ondes de dépolarisation qui forment des ondes électriques propagées grâce aux jonctions communicantes (gaps) sur toute la longueur de l'intestin de cellule musculaire en cellule musculaire. Ces ondes de dépolarisation se propagent dans le sens de progression des aliments mais ne déclenchent pas par elles-mêmes la contraction musculaire : elles rapprochent le potentiel membranaire du seuil de déclenchement du potentiel d'action mais les fibres musculaires doivent être préalablement pré-activées pour se contracter (figure 10.1). En fait, le SNE doit d'abord pré-activer les cellules musculaires en agissant sur la couche musculaire. Et une fois les cellules pré-activées, chaque fois que l'onde de dépolarisation passe sur les cellules, elle atteint le seuil et une salve de potentiels d'action survient, entraînant la contraction du muscle. Sans pré-activation par le SNE, l'onde électrique ne déclenche pas la moindre contraction. [11]

L'activation du système nerveux entérique peut être le fait d'un réflexe pur ou d'une activation provenant du système nerveux central (SNC). En effet, le muscle digestif peut être contrôlé aussi bien, intrinsèquement et tout à fait indépendamment, par le SNE, grâce au plexus nerveux présent dans la paroi digestive, mais aussi par le SNC par l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA). [11]

→ **Fonction de digestion** : transformation des aliments en molécules capables d'être absorbées.

Digestion des glucides, des lipides et des protéines. Elle débute dès la mastication (sécrétion salivaire).

La digestion est subdivisée en :

- Digestion intra-luminale (extra-cellulaire): par les enzymes salivaires, gastriques, pancréatiques,
- Digestion membranaire : par les enzymes de la bordure en brosse des entérocytes
- Digestion intra-entérocytaire: par les enzymes situées à l'intérieur des entérocytes.

→ **Fonction d'absorption** des produits de la digestion (monosaccharides, acides aminés, acides gras, monoglycérides, vitamines, minéraux...), qui consiste en un transfert de la lumière du tube digestif vers le milieu intérieur. L'absorption se fait :

- Soit à travers les entérocytes (absorption transcellulaire : c'est-à-dire que les substances doivent franchir les membranes apicale et basale et enterocytes) par diffusion simple, facilitée ou transport actif.
- Soit entre les entérocytes (absorption para-cellulaire). Dans ce cas les substances absorbées doivent pouvoir franchir les jonctions serrées et donc être de petites tailles. Ce mécanisme ne concerne donc que l'eau, les électrolytes et certains monosaccharides.

Mais cette fonction d'absorption va de pair avec une fonction barrière qui a pour rôle, elle, d'empêcher l'absorption des molécules exogènes nocives grâce à un filtre sélectif formé par l'ensemble « cellules épithéliales-jonctions serrées », les reliant entre elles. Cette barrière joue ainsi le rôle de filtre en contrôlant l'étroitesse du contact entre les cellules, c'est à dire, en contrôlant la composition des jonctions serrées. En effet, la perméabilité para-cellulaire peut être régulée soit directement au niveau des protéines de ces jonctions, soit indirectement *via* un contrôle par le cytosquelette puisque celui-ci est relié aux protéines transmembranaires des jonctions serrées. Un mécanisme central de cette régulation est la kinase MLCK (*myosin light chain kinase*), elle module les interactions entre le cytosquelette et les protéines des jonctions serrées au niveau de la liaison actine- ZO-1, conduisant à l'augmentation de la perméabilité. Cependant, d'autres voies de régulation peuvent également conduire à une augmentation de la perméabilité.

→ **Fonction sécrétrice** : La muqueuse intestinale est formée de différents types de cellules sécrétrices :

- Les **cellules caliciformes** sécrètent le mucus qui protège la paroi intestinale de l'acidité du chyme provenant de l'estomac
- Les **cellules de Paneth** situées au fond des cryptes sécrètent des agents antimicrobiens (lysozyme, phospholipase A2, cryptidines)
- Les **cellules endocrines** sécrètent différentes hormones.

→ **Fonction endocrine** : Les cellules endocrines des cryptes de Lieberkühn libèrent diverses hormones

La sécrétine : une hormone peptidique libérée par les cellules S du duodénum et du jéjunum proximal en présence d'un chyme acide. Elle stimule la sécrétion de suc pancréatique et plus particulièrement la libération d'ions bicarbonates qui permettent la neutralisation de l'acidité du chyme.

La CCK cholécystokinine, hormone libérée en présence d'acides gras libres et d'acides aminés. Elle stimule la sécrétion de suc pancréatique et plus particulièrement la libération des enzymes pancréatiques. Elle stimule aussi la libération de bile par la vésicule biliaire et la relaxation du sphincter d'Oddi permettant l'arrivée des sécrétions dans le duodénum.

La gastrine : hormone peptidique libérée par les cellules G du duodénum en présence de produits de la digestion des protéines (acides aminés). Elle a une action stimulatrice sur l'activité de l'estomac.

Le GIP (Peptide insulino-tropique dépendant du glucose) : une hormone peptidique libérée par les cellules K du duodénum et du jéjunum proximal en présence de glucose et d'acides gras. Son rôle majeur est de stimuler la libération d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans.

Le Glucagon-like peptid 1 (GLP-1)

La motiline : hormone peptidique responsable de l'activité motrice de jeûne dans le grêle.

→ **Fonction de défense immunitaire** vis-à-vis des nombreux antigènes provenant de la dégradation de micro-organismes ou apportés par l'alimentation.

L'épithélium intestinal est une barrière à la fois physique et chimique. Physique de part ses jonctions serrées et la couche de mucus, sécrétée par les cellules caliciformes, qui tapisse la muqueuse. Et chimique, grâce aux molécules antimicrobiennes synthétisées par les cellules épithéliales et les cellules de Paneth.

Schématiquement, l'immunité intestinale se décompose en une composante innée constituée des cellules épithéliales (notamment les cellules M) et des cellules présentatrices de l'antigène (CPA), et en une composante adaptative constituée de lymphocytes.

Les cellules M sont en fait des cellules épithéliales différenciées de forme particulière, présentant de nombreuses microvésicules leur permettant un contact étroit avec les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes.

Les cellules lymphoïdes, elles, sont principalement organisées en amas de follicules formant avec les cellules dendritiques et les cellules M, qui les surplombent, des structures appelées plaques de Peyer.

Déroulement de la défense immunitaire :

Les antigènes présents dans la lumière digestive peuvent être captés de diverses manières par les cellules M ou les cellules dendritiques.

Les cellules M captent les molécules antigéniques et leur font traverser leur cytoplasme sous forme de vésicules grâce à leur activité d'endocytose et les libèrent ensuite dans le microenvironnement immunocompétent pour les présenter aux cellules dendritiques ou directement aux cellules immunocompétentes.

Les cellules dendritiques peuvent aussi prélever directement des antigènes dans la lumière intestinale en projetant leurs dendrites entre les cellules épithéliales ou à travers les cellules M. Une fois les cellules lymphoïdes naïves provenant, de nodule lymphoïde isolé, d'un follicule de la plaque de Peyer ou d'un ganglion mésentérique, informées, ces dernières quittent ces structures par le système lymphatique et rejoignent la circulation générale pour regagner la lamina propria. A ce niveau, les cellules B activées se transforment en plasmocytes produisant des IgA spécifiques de l'antigène.

Les lymphocytes T quant à eux, orienteront leur réponse en fonction de l'environnement inflammatoire. [13]

En résumé, l'intestin grêle est une **barrière sélective mécanique, chimique et immunitaire**, entre le contenu de la lumière du tube digestif et les tissus de l'organisme.

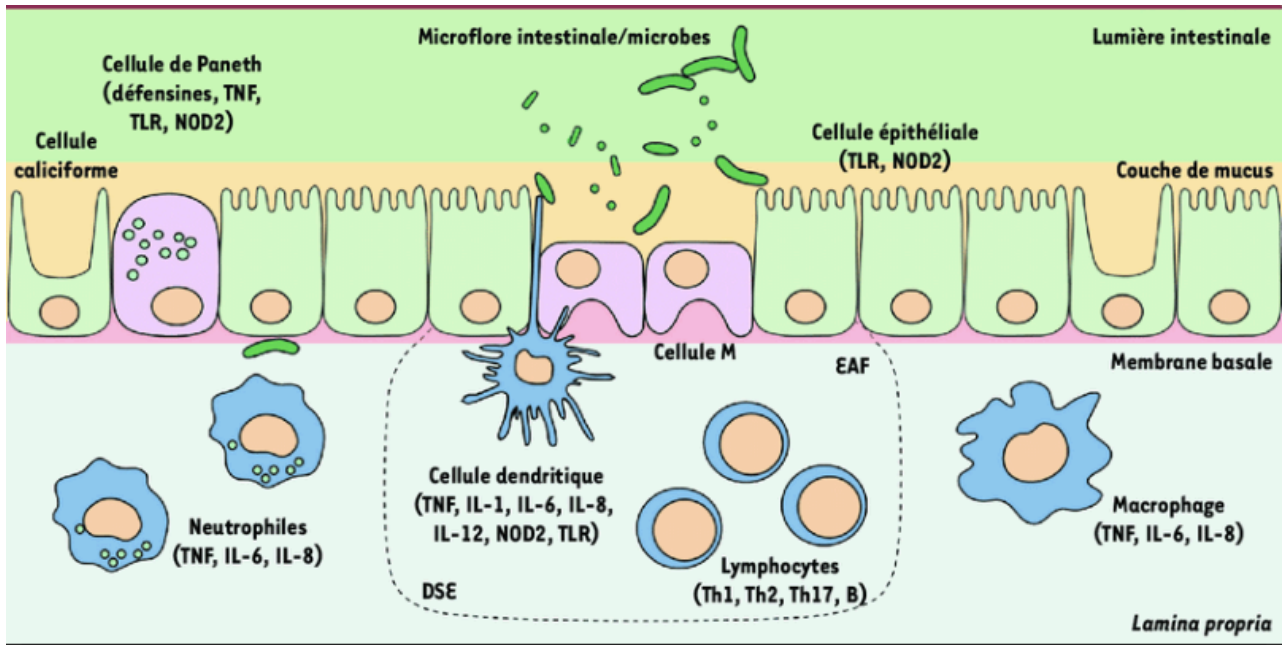


Figure 7 : Muqueuse intestinale et immunité

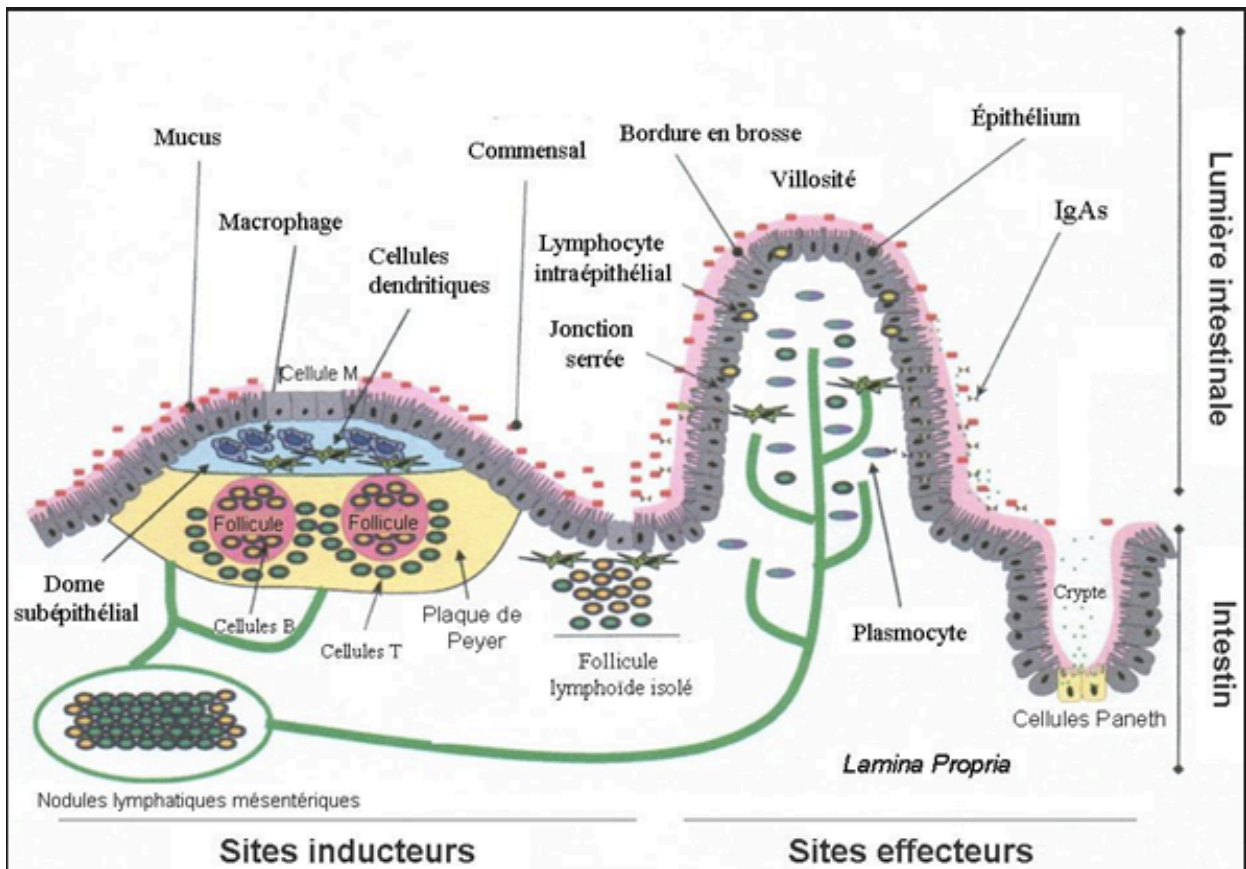


Figure 8 : Production d'une réponse immunitaire à un antigène de la lumière digestive

2. GROS INTESTIN : COLON

a. Anatomie

Plus gros et plus court que l'intestin grêle, le gros intestin comporte plusieurs parties : caecum, colon ascendant, colon transverse, colon descendant et sigmoïde, rectum et anus.

b. Histo-physiologie

La paroi colique est constituée d'une muqueuse (épithélium, membrane basale, chorion, musculaire muqueuse), d'une sous-muqueuse, d'une musculature, et d'une séreuse.

Du point de vue histologique, le gros intestin présente des spécificités :

- La **muqueuse** est dépourvue de replis et de villosités. Il n'y a donc pas de dispositif d'amplification de surface, contrairement à ce qui est observé dans l'intestin grêle. Elle est constituée majoritairement de cellules caliciformes sécrétant du mucus, et de quelques entérocytes jouant un rôle dans l'absorption de l'eau et des sels minéraux pour concentrer les matières fécales. Plus on progresse dans le côlon, plus il y a de cellules caliciformes et moins il y a de cellules absorbantes.
- La **musculature** est formée, comme dans l'intestin grêle, d'une couche circulaire interne fine et d'une couche longitudinale externe. Cependant la couche longitudinale est discontinue, c'est-à-dire que son épaisseur n'est pas uniforme tout au long du tube formant ainsi les bandelettes du colon. Et, la musculature circulaire interne, elle, comporte des épaisissements réguliers appelés « haustra », qui délimitent une succession de petites chambres séparées par les haustrations. Au niveau de l'anus, la couche circulaire interne est épaissie et forme le sphincter anal interne. Le sphincter interne est composé de muscles lisses tandis que le sphincter externe est formé de muscles striés squelettiques. [14]

Les éléments nerveux : L'innervation du côlon est double : intrinsèque et extrinsèque. L'innervation intrinsèque est assurée par le plexus sous-muqueux et le plexus myentérique. Tandis que l'innervation extrinsèque sympathique et parasympathique est assurée par le plexus solaire (coeliaque) et le plexus mésentérique.

c. Fonctions, rôles

Comme l'intestin grêle, le colon a plusieurs fonctions :

- Fonction de **sécrétion** : notamment du mucus des cellules caliciformes qui protège la muqueuse.
- Fonction de **stockage** et de **motricité** : le colon joue un rôle de stockage et de brassage des matières grâce à des mouvements de contraction segmentaire et assure également la progression des matières vers le rectum grâce à des mouvements de propulsion.
 - Les **mouvements d'haustration** liés à la contraction des muscles circulaires permettent de remuer le contenu colique. Ces contractions se déplacent lentement en direction de l'anus et mettent environ 15h pour parcourir l'ensemble du colon.
 - Les **mouvements de masse**, correspondant à de fortes contractions péristaltiques plus rapides, permettent de déplacer en masse le contenu colique vers l'anus. Ces contractions durent entre 10 et 30 minutes et ne surviennent que 3 à 4 fois par jour (typiquement après les repas). [14]
- Fonction d'**absorption** : Le côlon reçoit environ 500 à 1 500 ml d'eau par 24 heures. Il en résorbe environ 90 % dans sa partie droite et transverse grâce aux entérocytes. Cette absorption est liée à l'absorption active de sodium. Diverses molécules et hormones influencent les mouvements électrolytiques dans le colon :
 - L'aldostérone : stimule la réabsorption du sodium
 - L'ADH (Antidiurétique hormone) : stimule la réabsorption d'eau et de sodium
 - Les sels biliaires ainsi que les acides gras à chaînes courtes augmentent les sécrétions coliques.
 - Les corticoïdes : augmentent la réabsorption d'eau et/ou réduisent la sécrétion colique.
- Fonction de **digestion** : La digestion colique est assurée par la flore bactérienne. En effet les bactéries intestinales interviennent dans les processus digestifs. On retrouve différents types bactériens, responsables de différents processus digestifs :
 - La flore de fermentation, dans le colon droit (ascendant) se nourrit en digérant les résidus hydrocarbonés provenant essentiellement des sucres digestibles ayant échappés aux enzymes de l'intestin grêle et des fibres alimentaires cellulosiques. Suite à l'hydrolyse de ces composés, les bactéries produisent des acides volatils et des gaz (CO₂, H₂ et CH₄)
 - La flore de putréfaction dans le colon descendant, gauche, est responsable de la digestion des protéides et produit plutôt des métabolites alcalins.

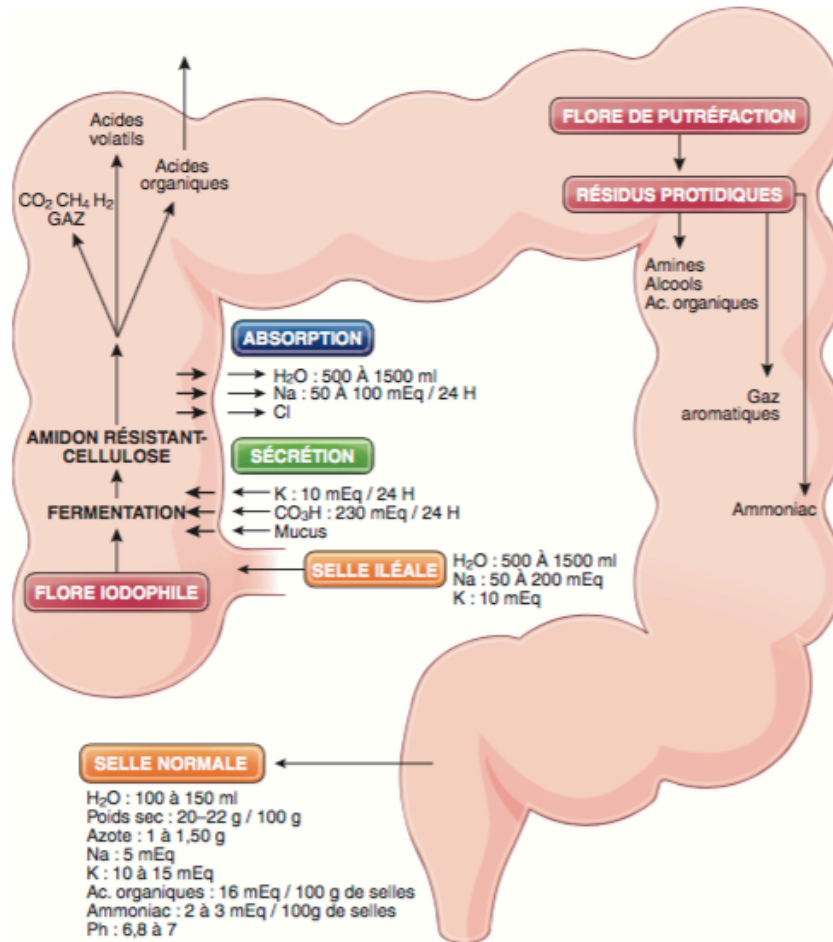


Figure 9 : Composantes de la digestion colique (Illustration carole Furrat)

C. Microbiote

1. Description du microbiote

La flore, ou microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes qui colonisent le tube digestif. Elle est majoritairement représentée par des bactéries de différents types. C'est d'ailleurs pour cette raison que le microbiote n'a pendant très longtemps, été étudié que de façon superficielle, puisque la majorité des types bactériens présents n'étaient pas cultivables par les méthodes classiquement utilisées. Aujourd'hui, grâce à la biologie moléculaire on a pu étudier de façon approfondie la flore bactérienne et décrire l'ensemble des bactéries qui la composent.

La flore intestinale est composée de plusieurs centaines d'espèces différentes, réparties en 8 phyla bactériens : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Cyanobacteria et Spirochaetes. Les Firmicutes et les Bacteroidetes, représentant environ 90% de la population totale, constituent les deux phyla dominants du microbiote avec des proportions respectives de 60–75 % et 30–40 % [15a] [15b].

La composition de cette flore est variable d'un individu à l'autre, cependant, malgré la variabilité interindividuelle observée, les fonctions apportées par le microbiote restent sensiblement les mêmes d'une personne à une autre, certaines espèces piliers se retrouvent chez la majorité des individus. Parmi les 160 espèces qui composent en moyenne le microbiote d'une personne saine, seulement la moitié est commune d'un individu à un autre. On parle d'un noyau commun de 15-20 espèces porteuses des fonctions essentielles [15b].

La composition qualitative et quantitative varie aussi selon les segments du tube digestif. Elle dépend de la teneur du milieu en oxygène, des sécrétions du tube digestif haut, des nutriments disponibles et de la vitesse du transit. Quantitativement, la répartition suit un gradient croissant bouche-anus. Qualitativement, les espèces prédominantes varient entre l'intestin grêle et le colon.

- Dans l'estomac, du fait d'un pH bas, la flore est quasi inexistante (inférieure à 10^3 UFC/g) (*UFC = Unités Formant Colonies*)
- Dans l'intestin grêle, on observe une variation quantitative (duodénum 10^3 - 10^4 UFC/g, jéjunum 10^4 - 10^6 UFC/g, iléon 10^6 - 10^8 UFC/g) et qualitative : diminution progressive des bactéries aérobies au profit des bactéries anaérobies strictes [15b] [16].
- Dans le côlon, le transit étant fortement ralenti, se produit alors une stase, à l'origine de l'augmentation importante de la population bactérienne (de 10^9 à 10^{11} UFC/g). C'est dans cette partie du tube digestif que se déroule la fermentation des aliments non assimilés par le grêle, produisant ainsi de nombreux métabolites. Qualitativement, la flore est majoritairement composée de bactéries anaérobies [16].

Globalement, dans la partie supérieure de l'intestin grêle, ce sont des représentants des lactobacilles qui prédominent à côté de streptocoques, de staphylocoques et d'entérobactéries. Ce n'est qu'à partir des régions terminales de l'intestin grêle que l'on retrouve des bifidobactéries en nombre croissant qui atteignent leur densité maximale dans le gros intestin. La flore colique dominante, exclusivement anaérobie, est constituée par : les Bacteroides, Eubacterium, Bifidobacterium, Peptostreptococcus, Ruminococcus, Clostridium et Propionibacterium.

2. Evolution

La colonisation du tube digestif débute à la naissance lors de l'accouchement. Ensuite, la colonisation bactérienne a lieu dans un ordre bien précis : s'installent d'abord les bactéries aérobies (entérocoques, staphylocoques...) qui, en consommant l'oxygène nécessaire à leur multiplication favorisent l'implantation des bactéries anaérobies.

Normalement, après la première colonisation durant la petite enfance, la flore intestinale reste relativement constante tout au long de la vie. Toutefois, celle-ci peut évoluer qualitativement et quantitativement sous l'influence de facteurs internes (génétique, pathologies, dysfonctionnements organiques liés à l'âge, stress...) ou externes, comprenant notamment l'alimentation, l'environnement, le niveau d'hygiène, et les éventuels traitements médicaux reçus [15b] [16].

La destruction partielle, voire presque totale, du film bactérien de la flore intestinale, peut, en laissant des places vides dans le biofilm, augmenter la susceptibilité locale aux germes indésirables, leur permettant ainsi de coloniser ses espaces vacants. A long terme, la conséquence en est une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal, altérant la fonction de barrière, et permettant à des micro-organismes de passer de l'intestin au milieu intérieur.

a. Mode d'accouchement

Pendant la gestation, le fœtus se développe dans un environnement stérile, et c'est à la naissance, au contact des germes, des bactéries environnantes, que débute la colonisation.

Lors de l'accouchement par voie naturelle, basse, l'enfant est exposé aux bactéries des flores fécale, vaginale et cutanée. C'est à ce moment que les germes sont transmis de la mère à l'enfant et qu'ils colonisent ensuite rapidement le milieu intestinal. Les bactéries anaérobies facultatives des genres *Enterococcus*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* vont s'implanter dans un premier temps, tandis que les bactéries anaérobies strictes s'implantent plus tardivement. Les *Bifidobacterium* colonisent la muqueuse intestinale à 1 mois, et les bactéries du genre *Bacteroides* à 6 mois.

Lors d'un accouchement par césarienne, la composition de la flore dépend essentiellement des facteurs environnement (bactéries présentes dans la salle d'accouchement, dans l'air, sur la peau de la mère et du personnel soignant).

b. Alimentation

Les habitudes alimentaires exercent forcément un effet sur le bien-être des bactéries, puisque ce que nous mangeons constitue leur source alimentaire à elles aussi. Ainsi, l'alimentation, aussi bien dès la naissance avec le choix du lait, qu'à l'âge adulte de part les habitudes alimentaires, influence le microbiote.

A l'enfance, nous savons aujourd'hui que le lait maternel participe activement à l'élaboration de la flore microbienne post-natale grâce à son profil dynamique de nutriments et de composants bioactifs. En effet, celui-ci se compose d'oligosaccharides, qui agissent comme prébiotiques, c'est à dire qu'ils vont alimenter les bactéries de la flore et donc favoriser leur croissance et multiplication, mais également d'un ensemble de bactéries à proprement dit comme les *Lactobacillus spp* et les *Bifidobacterium spp*. La complexité de la composition de ce lait maternel favorise l'implantation des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Les bactéries comme *Clostridium* et *Bacteroides*, quant à elles, s'installent plus tardivement. Chez un enfant nourri au lait infantile, la flore sera donc plus diversifiée, incluant des *Bacteroides*, des clostridies et des entérobactéries.

Plus tard, les choix alimentaires des parents ou des personnes elles-mêmes, auront également un impact sur l'évolution de leur microbiote. En effet, on sait qu'une alimentation riche en fibres constitue une source de prébiotiques pour les bactéries, et que les grands mangeurs de produits laitiers fermentés ont une flore plus diversifiée[17]. Les fibres, prébiotiques, sont des « glucides » complexes naturels, bien différents des sucres simples ou raffinés néfastes pour la santé, qui ne sont pas digérés par le tube digestif haut, mais beaucoup plus bas dans le gros intestin, où ils sont fermentés par les bactéries de la flore intestinale qui s'en nourrissent. C'est une réelle source d'énergie pour les « bonnes bactéries » de notre flore qui les aide à se reproduire.

c. Facteurs physiologiques

Plusieurs études ont démontré la variabilité du microbiote intestinal au fil du temps, notamment durant les périodes de changements hormonaux importants [18].

D'abord, durant la puberté, le taux d'androgènes semble impacter sur l'évolution du microbiote. En effet, le microbiote de l'homme et de la femme semble différents, et dans les expérimentations, en cas de castration des mâles on obtient une flore semblable à celles des femelles.

Pendant la grossesse, et plus particulièrement au cours du troisième trimestre, on assiste à une modification qualitative de flore ; La proportion de Firmicutes diminue tandis que les Actinobactéries et les Proteobactéries, issues de phyla minoritaires augmentent [19].

Enfin, à la ménopause, la décroissance oestrogénique induit elle aussi une modification des proportions de certaines bactéries.

De plus l'âge et le vieillissement physiologique est aussi associé à une modification de la flore intestinale : le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* diminue, et on observe également une diminution des bifidobactéries. Ces modifications ne sont pas uniquement dues à l'âge, mais aussi à tout ce qu'implique la vieillesse : malnutrition, polymédication, hospitalisations... Et elles peuvent amener à l'accumulation de produits toxiques...

d. Antibiotiques, toxines

Il est aujourd'hui bien connu que les antibiotiques altèrent qualitativement et quantitativement la microbiote intestinale. Ainsi une antibiothérapie supérieure à trois jours est un facteur de risque de colonisation par des bactéries pathogènes et/ou résistantes. Ce risque est d'autant plus élevé si l'antibiotique a un spectre large puisqu'elle détruira davantage de type bactérien, et donc davantage aussi de bonnes bactéries. Des études ont d'ailleurs montré que les fluoroquinolones et les β -lactames diminuaient de manière significative la diversité microbienne de 25%. Et, elles ont également montré que la flore était également perturbée qualitativement puisqu'au niveau phylum, ces antibiotiques ont augmenté le rapport Bacteroidetes / Firmicutes ($p = 0,0007$, FDR = 0,002). [20]

3. Fonctions

Il ne faut pas considérer à tort cet ensemble bactérien comme néfaste pour l'homme, au contraire, la flore bactérienne a de nombreuses fonctions utiles pour l'homme, et entretient avec lui une relation étroite. Parmi les nombreuses fonctions du microbiote intestinal on note :

- La **protection** du tube digestif contre la colonisation par des micro-organisme pathogènes
- La **fermentation** des molécules non digérées arrivant dans le colon :
 - o Dégradation des hydrates de carbone non absorbés (amidon, pectine, glycoprotéines)
 - o Hydrolyse des lipides alimentaires non absorbés plus haut, grâce aux lipases bactériennes et à la conjugaison des acides biliaires, indispensable pour l'absorption des graisses.
 - o Dégradation de certaines protéines et acides aminés
- L'amélioration de la **résorption** intestinale,
- La **synthèse de molécules indispensables** telles que la vitamine K impliquée dans le processus de coagulation, et les vitamines B9 (folates) et B12 indispensables aux cellules ... Mais elle est aussi responsable de la synthèse de neurotransmetteurs comme la sérotonine (95% de la production), la dopamine, la noradrénaline (NA), le GABA, le glutamate et l'acétylcholine ainsi que des acides gras à chaînes courtes (propionate, butyrate et acétate).
- Stimulation des **défenses immunitaires**, et participation à celles-ci

a. Rôle de défense

- Fonction de barrière mécanique

Le microbiote intestinal joue le rôle de barrière physique notamment en maintenant une certaine distance entre les pathogènes et les cellules de l'hôte, ceci en régulant l'épaisseur de la couche de mucus grâce à la modulation des gènes codant pour les mucines, mais aussi en jouant sur l'expression des gènes codants pour les protéines des jonctions serrées.

Les bactéries commensales sécrètent des bactériocines qui inhibent la croissance des souches à proximité, et elles sont également capables de synthétiser des acides gras qui diminuent le pH local et empêchent ainsi la prolifération de certaines bactéries pathogènes.

De plus, il existe dans la lumière intestinale une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre pathogènes et bactéries commensales.

Par ailleurs, la communication étroite entre les cellules épithéliales et les bactéries commensales aboutit à la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et les cellules de Paneth.

- Fonction de défense immunitaire

Outre ses propriétés de barrière, le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire. Il induit la production des IgA sécrétoires ce qui diminue l'invasion par des bactéries pathogènes. Cette découverte résulte de l'observation des différences immunitaires entre des souris conventionnelles élevées dans des conditions classiques non stériles, et des souris axéniques, c'est-à-dire, élevées en milieu stérile et donc dépourvues de microbiote.

Les résultats montrèrent que les souris axéniques présentaient de nombreuses anomalies immunitaires notamment au niveau intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, de plasmocytes, et diminution de la sécrétion intestinale d'IgA ; Ces anomalies disparaissant après inoculation du microbiote des souris conventionnelles.

Le microbiote régule l'immunité innée ; Il influence le nombre de cellules dendritiques locales, et stimule la maturation des monocytes et macrophages ; Il maintient également la population de lymphocyte T. Ainsi, l'homéostasie du système immunitaire nécessite une coopération étroite entre les bactéries commensales intestinales et les cellules immunitaires.

b. Rôle de métabolisme et détoxification

Les principales sources d'énergie du microbiote intestinal sont les glucides et les protéines issus des fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon. La nature et la quantité des substrats disponibles dépendent donc du régime alimentaire des individus, et constitue un facteur environnemental déterminant de l'équilibre du microbiote.

La transformation de ces différents substrats par le microbiote, permet, d'une part, la croissance des bactéries grâce à l'énergie captée, et d'autre part, la production de divers métabolites qui seront utilisés par l'hôte.

▪ Métabolisme des glucides

Selon les individus et leur régime alimentaire, la proportion de glucides fermentescibles journalière parvenant au côlon diffèrent. La dégradation des glucides en métabolites par le microbiote se fait en plusieurs étapes, où chaque groupe bactérien joue son rôle.

La première étape est la dégradation des polymères en fragments plus petits (oligosides, oses, etc.). Cette étape fait intervenir de nombreuses hydrolases (polysaccharidase, glycosidases, etc.) ; enzymes produites par les bactéries coliques dites « fibrolytiques », appartenant principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*.

Ensuite, ce sont les bactéries glycolytiques qui entrent en jeu, et transforment les glucides ainsi produits en pyruvate en utilisant la voie de la glycolyse.

Par la suite, le pyruvate est lui-même transformé via différentes voies métaboliques en acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate et butyrate), qui jouent un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique et dans la protection contre les pathologies métaboliques et certains cancers, et en gaz (hydrogène, dioxyde de carbone et méthane), produits finaux de la fermentation.

L'acétate est produit par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium*...), Le propionate, lui est synthétisé principalement par les espèces du genre *Bacteroides* et d'autres genres. Et enfin du butyrate est produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, et *Faecalibacterium*.

- Métabolisme des protéines

La biodégradation des protéines est quantitativement moins importante que celle des glucides mais elle est fondamentale car les protéines représentent la principale source azotée pour les bactéries coliques. Les espèces bactériennes possédant une activité protéolytique sont les *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. En effet grâce à leur activité protéasique, elles sont capables d'hydrolyser les protéines en petits peptides, qui pourront être assimilés directement par certaines bactéries, libérant des acides aminés (AA) libres.

La fermentation de ces AA utilise plusieurs réactions d'oxydation et de réduction dont la principale est la voie réductrice de désamination et qui aboutit à la production d'acides gras à chaînes courtes, comme dans la fermentation des glucides, mais aussi d'ammoniac.

On note aussi la production d'autres composés comme les phénols, ou les acides gras ramifiés etc ... Et c'est à ce niveau que le microbiote joue un rôle détoxifiant. En effet, les composés phénoliques et indoliques provenant de la dégradation d'AA aromatiques sont potentiellement toxiques pour l'hôte. C'est pourquoi, ils sont absorbés et détoxifiés au niveau de la muqueuse colique, puis ils sont excrétés dans les urines. Il en est de même pour l'ammoniac, qui peut, soit servir à la synthèse d'AA par les bactéries grâce à leur activité Amino-transférase, soit, être absorbé puis rejoindre le foie où il est transformé en urée qui sera éliminée par voie urinaire.

- Métabolisme des lipides

Peu de lipides atteignent la lumière colique, la majorité étant absorbée au niveau du grêle. Ainsi, la faible part de lipides parvenant dans le côlon comprend les lipides non absorbés dans l'intestin grêle, ceux provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens. Ces lipides subissent de multiples transformations de la part du microbiote intestinal : hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation...

Ainsi, de nombreuses espèces bactériennes possèdent des lipases permettant **d'hydrolyser** les triglycérides à chaînes longues. La **réduction** (bio-hydrogénation) des AG insaturés fait également partie des réactions coliques, elle a été révélée par le fait qu'une forte proportion des AG dosés dans les selles sont saturés.

Cette proportion étant nettement plus faible chez le rat axénique que chez le rat conventionnel pour une même quantité et qualité de lipides parvenant au côlon, on en déduit que les métabolites formés diffèrent d'un individu à l'autre en fonction de la composition de son microbiote intestinal, ce qui prouve une fois encore l'influence du microbiote sur la santé de l'hôte.

Par ailleurs, l'**hydroxylation** constitue un autre exemple du métabolisme des lipides par le microbiote. Elle consiste en la simple addition d'une molécule d'eau sur la double liaison.

Le côlon reçoit également une faible quantité de cholestérol par jour. Ce dernier provient à 70 % de la bile, à 20 % de la fraction de l'alimentation non absorbée au niveau de l'intestin grêle et les 10 % restants proviennent de la desquamation des muqueuses intestinales.

Ce cholestérol parvenu dans la lumière colique est converti par le microbiote intestinal en coprostanol, qui n'est pas absorbé par l'intestin mais qui est éliminé dans les selles.

Des études réalisées chez le rat ont démontré que chez les sujets axéniques, l'absorption du cholestérol était augmentée tandis que son excrétion dans les selles était réduite, aboutissant à une augmentation du cholestérol dans le foie par rapport aux rats conventionnels. Plus tard, découvrant qu'il existait une grande variabilité du métabolisme du cholestérol chez les hommes, c'est-à-dire que chez la majorité des individus plus de 70% du cholestérol était métabolisé par le microbiote tandis que chez une minorité seulement 20% l'était, on en a déduit que ce métabolisme était lié au nombre de bactéries intestinales réductrices de cholestérol. [21]

Les acides biliaires, produit de transformation du cholestérol par le foie, secrétés dans la lumière digestive, sont ensuite conjugués à la glycine ou à la taurine, ce qui augmente leur amphiphilie, leur permettant d'être réabsorbés au niveau de l'iléon puis d'être retransportés jusqu'au foie, via la veine porte, où ils sont de nouveau excrétés dans la bile. On parle de cycle entéro-hépatique.

95% des acides biliaires suivent ce cycle, faisant que seulement 5 % de ces acides secrétés dans la bile y échappent et parviennent au côlon où ils sont métabolisés (déconjugaison, oxydation, épimérisation, désulfatation, 7-alpha-déshydroxylation, , etc.) par les bactéries du microbiote en acides biliaires dits secondaires. Ce métabolisme les rend plus hydrophobes, favorisant leur absorption passive.

- Métabolisme des gaz

Le gaz majoritairement produit quotidiennement par les processus fermentaires coliques est l'hydrogène. Son élimination se fait par diverses voies : excrétion par émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire, mais surtout : transformation par les bactéries coliques hydrogénotrophes en méthane, acétate ou sulfures.

c. Rôle de synthèse

- Les vitamines

Certaines vitamines sont élaborées par la flore intestinale ; On note notamment les vitamines du groupe B (B2 (riboflavine), B6 (Pyridoxine), B8 (biotine), B9 (acide folique), B12 (Cobalamine)), dont certaines sont indispensables au renouvellement, à la croissance et la multiplication cellulaire, et la vitamine K , antihémorragique.

Globalement, ce sont les bactéries anaérobies facultatives comme *E.coli* qui synthétisent la majorité des vitamines B à l'exception de la vitamine B12, indispensable à la croissance bactérienne locale, et donc à l'entretien de la flore intestinale, synthétisée par les bactéries anaérobies strictes.

Un déséquilibre bactérien pourra alors compromettre les taux sériques optimaux des vitamines de ces groupes.

- Les neuromédiateurs

Comme nous l'avons vu plus haut, le microbiote produit notamment à partir de l'alimentation, des acides aminés essentiels comme le tryptophane ou la tyrosine, et participe donc, de ce fait à garantir une production en sérotonine, produite à 95% par notre intestin, et en dopamine, mais aussi en acétylcholine et en GABA (Acide gamma amino-butyrique).

II. Lien intestin-cerveau : un rôle dans les maladies neurodégénératives

Pour comprendre la place principale du tube digestif dans l'organisme et son implication dans de nombreux états physiopathologiques, il faut comprendre son lien avec le cerveau.

A. Rappels

Le système nerveux est composé du système nerveux central (SNC), constitué du cerveau et de la moelle épinière, et du système nerveux périphérique (SNP) constitué de nerfs et de ganglions, et comprenant lui, le système nerveux autonome (SNA), le système somatique (SNS) et le système nerveux entérique (SNE). Il faut noter que le SNE est considéré, de part sa complexité et son autonomie, comme un système nerveux du SNP à part entière, mais qu'il est étroitement lié au SNA.

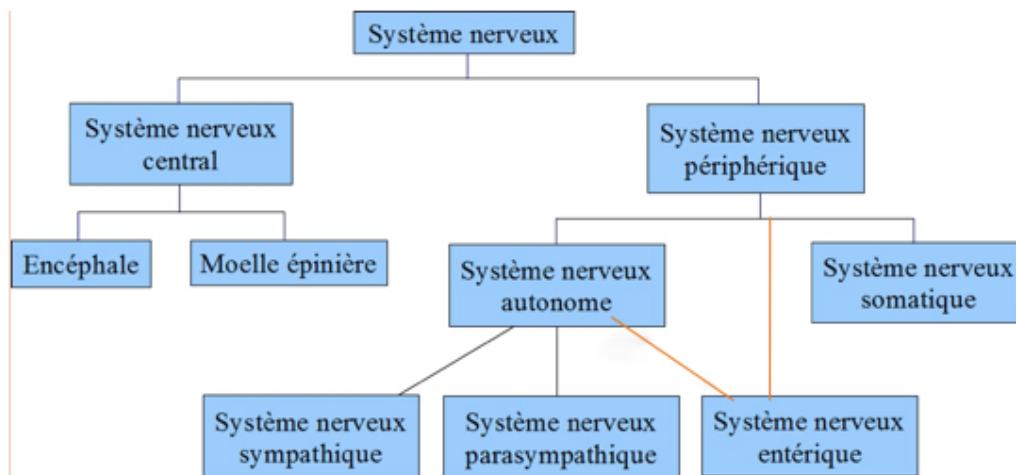


Figure 10 : Le Système nerveux : organisation

Le SNP a pour rôle principal la transmission d'informations entre le SNC et les organes. Globalement, quelque soit le sous groupe de système nerveux dont il est question, le SNP est formé selon le même schéma : Il comprend une **voie sensitive ou afférente** et une **voie motrice ou efférente**.

La voie **sensitive** afférente comprend les neurones *somatiques et viscéraux*. Elle relaie vers le SNC les informations reçues par les récepteurs somatiques (peau, muscles) et viscéraux (intestins, poumons...).

La voie **motrice** efférente se divise en deux catégories : les neurones *moteurs somatiques* et les neurones moteurs *autonomes ou végétatifs*. Son rôle est d'envoyer des ordres provenant du SNC aux organes en périphérie.

- La voie motrice somatique est responsable d'activités volontaires.
- La voie motrice autonome ou végétative est responsable des actions non entreprises par le contrôle volontaire. Elle assure la régulation du milieu intérieur et veille à l'homéostasie.

Au sein du SNC, le **SNA ou système nerveux végétatif**, est responsable comme son nom l'indique, du contrôle des fonctions **involontaires**. Il se compose de neurones sensitifs autonomes, qui prennent naissance pour la majorité, dans les viscères, et de neurones moteurs, qui transmettent des potentiels d'action du SNC jusqu'aux muscles lisses, au muscle cardiaque et aux glandes. L'ordre est transmis le long d'une chaîne : Neurone 1 – Ganglion – neurone 2 – avant d'atteindre sa cible. Le 1^{er} neurone moteur quitte le SNC (neurone pré-ganglionnaire) et fait synapse avec le deuxième neurone moteur au niveau d'un ganglion. C'est ce 2^{ème} neurone qui fait synapse avec l'effecteur viscéral auquel il transmet l'ordre. Ces neurones moteurs appartiennent au système sympathique (généralement responsable de la mise en état d'alerte, l'accélération de l'organisme) ou au système parasympathique (responsable lui, du ralentissement de certaines fonctions de l'organisme). En ce qui concerne le tube digestif, celui-ci fait exception à cette généralité au niveau des effets des systèmes sympathique et parasympathique sur les organes. En effet, contrairement aux autres organes, le système digestif est stimulé par le système parasympathique : accélération du transit et relaxation des sphincters, et inhibé par le système sympathique. Le système parasympathique utilise comme neurotransmetteur l'acétylcholine tandis que le système sympathique utilise l'adrénaline et la noradrénaline.

Le **système nerveux somatique**, à l'origine de la relation entre le corps et son environnement, lui, est responsable des fonctions **motrices et sensitives**. Il commande les mouvements et positions du corps, en innervant les muscles squelettiques, et permet la perception des diverses sensations, en innervant les organes des sens (peau, vision, audition, olfaction). Dans ce système, les neurones sensitifs transmettent les potentiels d'action des récepteurs somatiques et des organes des sens jusqu'au SNC et les neurones moteurs somatiques eux relient le SNC aux muscles squelettiques. [22]

Et enfin, le SNE, quant à lui, formé de plusieurs centaines de millions de cellules nerveuses, est capable de fonctionner indépendamment des autres centres nerveux grâce aux deux réseaux nerveux complexes qui le composent :

- Le *plexus myentrique ou Plexus D'Auerbach*, situé entre les couches musculaires longitudinale et circulaire, commande la **motricité**
- *Plexus sous-muqueux ou de Meissner*, situé entre la couche musculaire circulaire et la muqueuse intestinale, contrôle les **secrétions et le flux sanguin**.

B. Coopération SNE-SNA/SNC dans la régulation des fonctions intestinales

Ces deux plexus, cités plus haut, sont organisés en réseau de cellules nerveuses, sensibles (afférences) et motrices (efférences), qui sont densément connectées entre elles grâce à des interneurons, comme dans le cerveau. Grâce à ces trois structures permettant d'induire des arcs réflexes, les activités qu'ils génèrent, comme les sécrétions ou le péristaltisme, peuvent être indépendantes du SNC, faisant du SNE un véritable « deuxième cerveau ».[23]

En fait, le fonctionnement de l'appareil digestif est contrôlé, à la fois, par le système nerveux intrinsèque, le SNE, mais aussi par le SNA, appelé extrinsèque car les centres nerveux dont il dépend sont situés en dehors de l'appareil digestif. C'est à dire que le SNE est capable de gérer de façon autonome ses fonctions, mais qu'il communique dans le cadre d'une relation bi-directionnelle avec notre cerveau par l'intermédiaire du SNA ; Ce dernier pouvant aussi moduler les activités gastro-intestinales en utilisant les fibres efférentes des systèmes sympathique ou parasympathique. Ces relations neuro-digestives assurent, dans des conditions physiologiques, un fonctionnement coordonné et adapté du tube digestif à son environnement.

Comme nous l'avons vu précédemment, le SNC récupère des informations provenant du tube digestif grâce à des récepteurs périphériques qui font remonter l'information au SNC via les fibres afférentes. Ensuite, en fonction des informations perçues, le SNC entreprend des modifications d'activités en envoyant des ordres moteurs aux muscles et aux glandes via les fibres efférentes.

1. Rôle du SNA

a) Les afférences sensorielles vers le système nerveux central :

Les neurones qui transmettent les informations sensorielles au SNC appelés neurones afférents, sont transportés dans les nerfs vagues (pneumogastrique, pour le système parasympathique) et spinaux.

Les **afférences vagales** assurent l'innervation sensitive de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle et de la partie proximale du colon. On estime que 80% des fibres du tronc vagal sont des fibres afférentes. Leur corps cellulaire sont situés dans le ganglion plexiforme à proximité du bulbe. Leurs extrémités distales se situent au niveau du tronc cérébral dans les noyaux du tractus solitaire, où elles s'articulent, soit avec des voies efférentes, soit avec un second neurone (deutoneurone) qui remonte vers les centres nerveux supérieurs. [24]

Ces neurones afférents sont sensibles à la rétention mécanique de l'intestin (Neurones de la couche musculaire lisse), aux concentrations luminales de glucose, d'acides aminés ou d'acides gras à longue chaîne (neurones de la muqueuse). Bref ils sont réceptifs à un grand nombre de stimuli chimiques et mécaniques variés.

Par exemple les vomissements associés à certaines chimiothérapies sont dus à la libération excessive de sérotonine par les cellules entérochromaffines muqueuses endommagées. Le niveau élevé de sérotonine (5HT) active les récepteurs 5-HT₃ des neurones afférents qui sont reliés au tronc cérébral, induisant un réflexe vomitif. C'est de par ce mécanisme qu'on explique l'utilisation de sétrons dans le traitement anti émétique des vomissements chimio-induit, car ceux ci exerce une action antagoniste aux récepteurs 5-HT₃, inhibant ainsi l'activation des neurones afférents et donc le réflexe vomitif. [25]

Les afférences spinales cheminent dans les voies orthosympathiques assurant l'innervation sensitive de l'ensemble des viscères abdominaux, et dans les voies du système parasympathique pelvien assurant l'innervation spécifique de la partie distale du colon, du rectum et de l'anus.

Leur corps cellulaire sont situés au niveau des ganglions spinaux, dans la moelle épinière, avec leur extrémité centrale localisées dans la corne postérieure de la moelle où elles s'articulent avec un deutoneurone qui transmet les informations sensibles vers les centres nerveux supérieurs. Ces neurones afférents sont qualifiés de nocicepteurs et jouent un rôle dans la détection de la douleur et de l'inflammation dans le tractus gastro-intestinal. Ils répondent à des stimulations mécaniques, thermiques et chimiques de haute intensité qui endommagent ou menacent les tissus. [24]

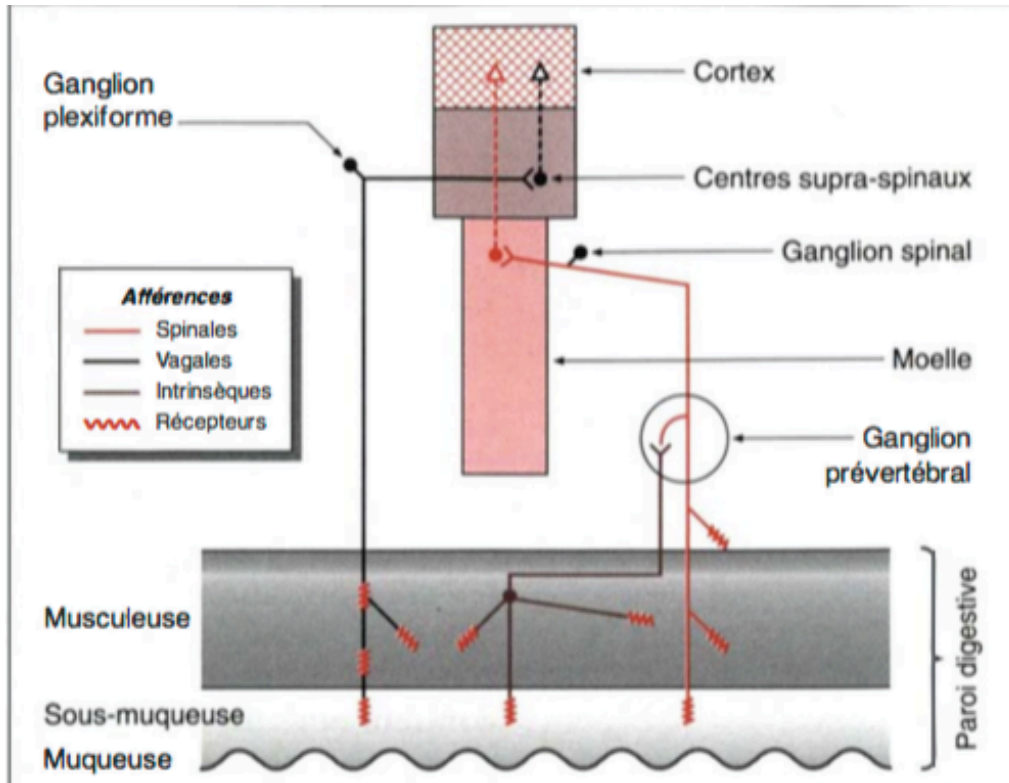


Figure 11 : Représentation schématique des afférences digestives.

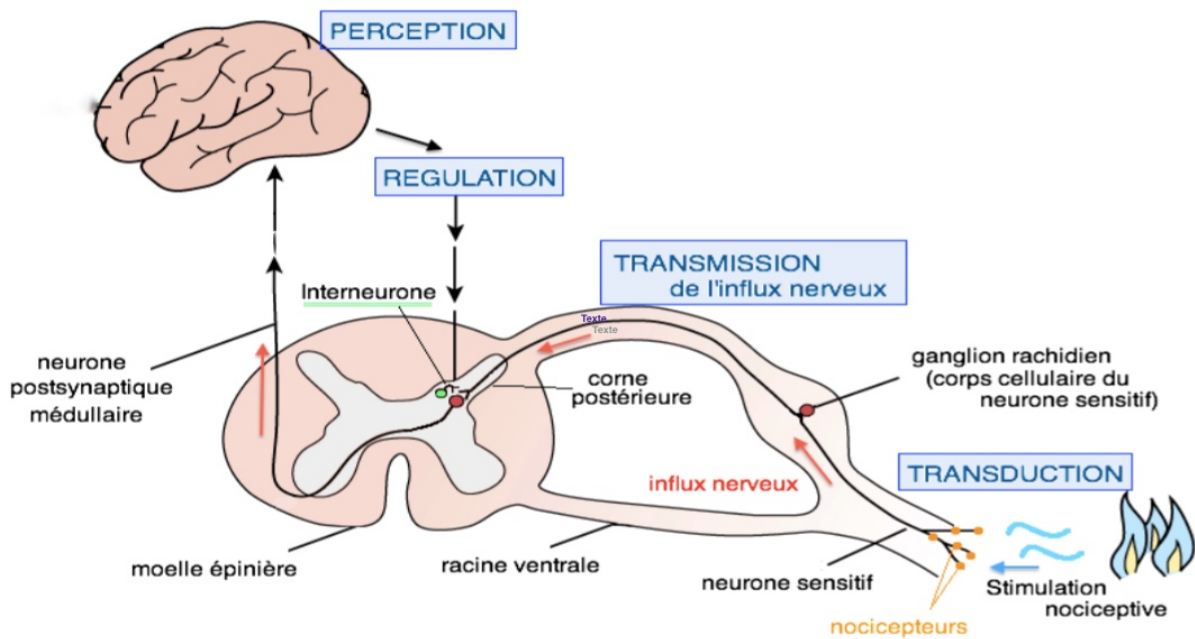


Figure 12 : Transmission de l'information sensitive par les fibres spinales au SNC

De **nombreux peptides** sont synthétisés dans les afférences digestives puis transportés et sécrétés au niveau des extrémités. On retrouve notamment : La sérotonine, les tachykinines (substance P), le CGRP (calcitonin gene-related peptide), mais aussi la Cholécystokinine (CCK), la somatostatine, le VIP = vasoactive intestinal peptide et le monoxyde d'azote (NO).

L'intégration centrale des messages afférents et le type des réponses efférentes qu'ils induisent dépendent de la nature des peptides libérés et de leur interaction au niveau des sites jonctionnels.

b) Les efférences motrices provenant du système nerveux central :

Les voies motrices destinées aux effecteurs de la paroi digestive agissent, en fonction de l'ordre transmis par le SNC, sur les cellules musculaires, les glandes, les vaisseaux, mais aussi les cellules immunitaires de la sous-muqueuse. Les ordres moteurs en provenance du SNC suivent un trajet schématique classique : neurone préganglionnaire – ganglion où il fait synapse avec le deuxième neurone moteur – le neurone postganglionnaire.

→ Les voies motrices parasympathiques

Les voies motrices parasympathiques comprennent les **nerfs vagues** qui contrôlent les fonctions motrices et sécréto-moteurs *du tractus gastro-intestinal supérieur* et les **nerfs sacrés** qui régulent les fonctions du *côlon distal et du rectum*.

Au sein du système parasympathique, les *fibres pré-ganglionnaires* partant du *tronc cérébral* sont regroupées dans *les nerfs vagues* qui cheminent jusqu'aux *ganglions* parasympathiques situés à proximité des organes cibles, ou dans la paroi de ceux-ci. Au niveau de ces ganglions, les neurones moteurs pré-ganglionnaires font synapse avec un *second motoneurone* qui projette sur les organes cibles, à savoir la partie supérieure du tractus digestif.

Tandis que les fibres pré-ganglionnaires partant de la *moelle spinale sacrée* se rassemblent pour former les *nerfs pelviens* qui, après avoir rejoint les *ganglions* parasympathiques, se projettent au niveau des organes distaux du tube digestif. (Figure 12)

Les neurones pré-ganglionnaires parasympathiques sont tous **cholinergiques** et exercent des effets **excitateurs** sur les neurones entériques par le biais des récepteurs nicotiniques et, dans certaines régions, des récepteurs muscariniques. Les fibres post-ganglionnaires sont également cholinergiques. (Figure 13)

On observe de riches connexions aux neurones myentériques dans le tractus gastro-intestinal supérieur et au niveau du côlon distal tandis que dans l'intestin grêle, les neurones pré-ganglionnaires vagues ne font synapse qu'avec un petit nombre de neurones myentériques.

Ces différences d'intensité d'innervation des fibres pré-ganglionnaires parasympathiques reflètent le fait que le système nerveux central exerce un contrôle plus direct sur les parties les plus proximales (L'œsophage et l'estomac) et les plus distales et un contrôle moins prononcé sur les fonctions de l'intestin grêle et du côlon proximal, ces derniers étant essentiellement contrôlés par le SN intrinsèque.

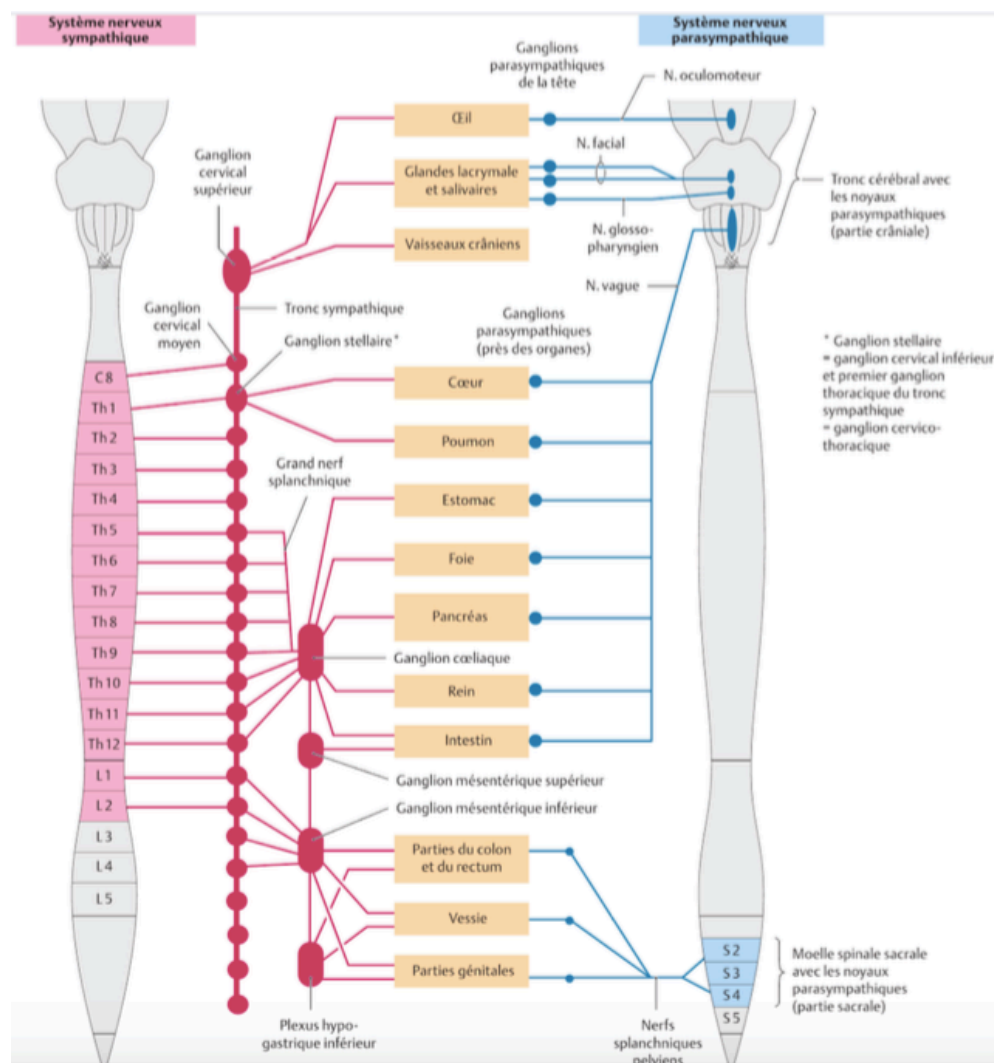


Figure 13 : Innervation sympathique et parasympathique

→ Les voies motrices orthosympathiques

Pour le système sympathique, l'organisation des trajets des voies efférentes motrices est un peu plus complexe dans la mesure où il existe beaucoup plus de trajets différents. Les voies motrices du tractus digestif empruntent le chemin des ganglions cœliaques, et mésentériques supérieurs et inférieurs où les neurones pré-ganglionnaires font synapse avec les neurones post-ganglionnaires.

A l'inverse du système parasympathique, dans le sympathique, les ganglions se situent à proximité de la moelle faisant des fibres pré-ganglionnaires plus courtes. En effet, le corps du neurone ganglionnaire est situé à *distance* de la cible, dans les chaînes ganglionnaires paravertébrales et prévertébrales. Trois ganglions prévertébraux, reliés aux chaînes paravertébrales par l'intermédiaire des nerfs splanchniques, assurent l'innervation sympathique des organes sous-diaphragmatiques : le ganglion cœliaque, le ganglion mésentérique supérieur et le ganglion mésentérique inférieur.

Les neurones pré-ganglionnaires sympathiques sont également cholinergiques, cependant les neurones post-ganglionnaires qui pénètrent dans l'intestin, eux, sont adrénérgiques. (Figure 13)

L'acétylcholine (ACh) et la noradrénaline (NA) n'ont pas toujours le même effet excitateur ou inhibiteur. La réaction des effecteurs dépend du neurotransmetteur mis en jeu, mais aussi des récepteurs présents (2 type de récepteurs différents pour chaque neurotransmetteur).

En effet, l'effet va dépendre du degré d'expression du récepteur.

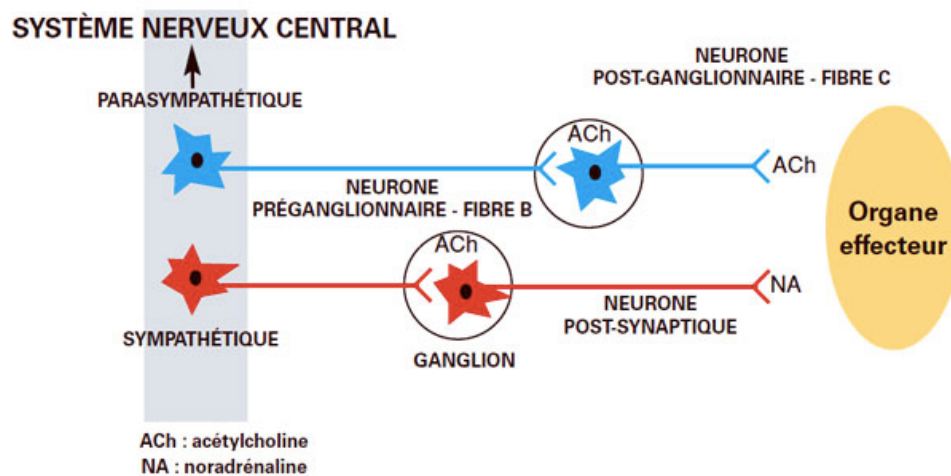


Figure 14 : Neurones pré et post-ganglionnaires et organe cible.

D'un point de vue schématique simpliste, le deuxième motoneurone viscéral, c'est-à-dire le neurone post-ganglionnaire, contacte directement l'effecteur cible (la fibre musculaire ou la glande). Mais, en réalité, cela est beaucoup plus complexe ; Les informations en provenance du SNC, et transmises par les neurones moteurs du SNA, sont d'abord intégrées dans les plexus nerveux intestinaux avant la mise en jeu de l'effecteur cible lui-même. En fait, le SNA n'agit pas directement, en premier lieu, sur la cible ; les ordres moteurs sont d'abord communiqués au SN intrinsèque des plexus nerveux et c'est seulement après cela que l'ordre est transmis à la cible, dont l'activité est alors modifiée. [26]

2. Le rôle du SNE

L'innervation intrinsèque intestinale comprend des neurones afférents, des interneurons et des neurones efférents en relation avec les effecteurs : les fibres musculaires lisses, les glandes, les vaisseaux et les cellules immunitaires. C'est grâce à ses trois structures, formant des arcs réflexes, que le SNE est capable de fonctionner de manière autonome en produisant des réflexes locaux, aussi appelés réflexes entéro-entériques.

Les neurones entériques peuvent être classifiés en fonction de leur localisation, de la morphologie (classification de Dogiel), de leurs caractéristiques électro-physiologiques ou encore de leur phénotype neurochimique (c'est-à-dire en fonction du type de molécules qu'ils expriment).

→ Les neurones afférents :

S'ajoutent aux neurones afférents viscérosensibles sympathiques et parasympathiques vu plus haut, deux types de neurones afférents, appartenant eux, au SNE : les neurones afférents intrinsèques primaires et les neurones intestinofuges. Ainsi, l'intestin possède au total, quatre types de neurones afférents.

- Les neurones afférents intrinsèques primaires, situés dans le plexus sous-muqueux et le plexus myentérique, répondent à des stimuli mécaniques (distension des fibres musculaires lisses, déformation de la muqueuse...) et chimiques (modification du pH intraluminal).

Cette sensibilité mécanique et chimique est indirecte puisqu'en réalité, c'est la production de sérotonine par les cellules enterochromaffines, en réponse à ces stimuli qui est détectée.

Leurs dendrites innervent les villosités intestinales tandis que l'arborisation axonale projette sur les interneurones et les motoneurones des plexus.

Du point de vu morphologique, ces neurones sont Dogiel II (large soma ovalaire (=corps cellulaire) avec arborisation axonale et dendritique plus ou moins longue et moyennement ramifiée). Ils sont essentiellement cholinergiques et tachykinergiques. [27]

- Les neurones intestinofuges, eux, sont situés dans le plexus myentérique et sont essentiellement sensibles au stimuli mécanique qu'est la distension intestinale.

→ Les interneurones :

Morphologiquement, les interneurones sont classifiés Dogiel type I et II. [24]

Ils sont connectés entre eux pour former des chaines d'excitation ascendante ou descendante qui relaient l'information de l'effecteur au SNE ou du SNE à l'effecteur cible.

Les interneurones ascendants reçoivent les afférences des neurones afférents intrinsèques primaires et sont exclusivement cholinergiques tandis que les interneurones descendants secrètent différentes molécules en fonction du type de reflexe qu'ils souhaitent produire.

Ainsi, les interneurones impliqués dans les réflexes péristaltiques locaux produisent Ach, NO, VIP ou encore somatostatine, et ceux impliqués dans les réflexes sécrétomoteurs locaux produisent Ach et sérotonine. [28]

→ Les neurones efférents :

Morphologiquement ces neurones sont classés Dogiel I. Ils ont des corps cellulaires entourés de nombreuses dendrites courtes et un seul axone long, permettant de se projeter sur de relativement longues distances (2 à 3 cm) [27]. Ils sont connectés aux effecteurs de la paroi digestive (cellules musculaires lisses, glandes etc...) et ont une activité excitatrice ou inhibitrice.

Les **motoneurones**, ayant pour cibles les fibres musculaires, sont soit excitateurs, et libèrent de l'Ach ou de la Substance P, stimulant les cellules effectrices cibles (On dit qu'ils sont cholinergiques ou tachykinergiques), soit, ils sont inhibiteurs, et libèrent alors essentiellement du NO (on dit qu'ils sont nitreurgiques) mais peuvent également exprimer VIP, ATP etc ..

Il s'agit d'une réelle inhibition par libération de médiateurs appropriés et pas seulement d'une suppression de l'excitation.

Les neurones **secretomoteurs** et **vasomoteurs** sont cholinergiques ou VIPergiques (c'est-à-dire qu'ils sécrètent un polypeptide intestinal vasoactif).

Les neurones moteurs sont, de plus, soumis à l'influence modulatrice de l'innervation extrinsèque et du système nerveux central.

3. Interactions entre SNE et SNA

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, le SNE et le SNA sympathique et parasympathique collaborent dans le contrôle des fonctions intestinales. Cette coopération met en évidence une communication bi-directionnelle entre l'intestin et le cerveau.

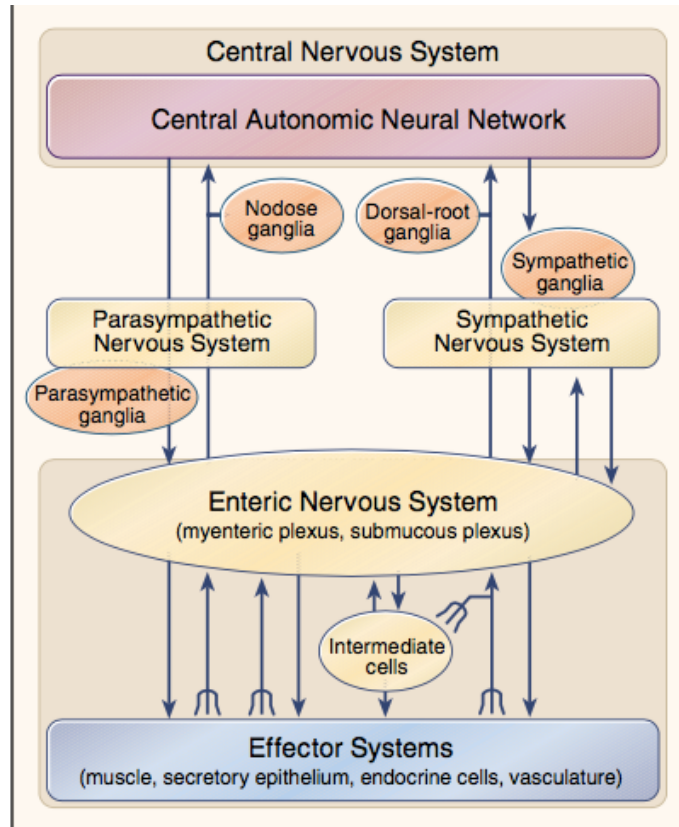


Figure 15 : Collaboration entre SNA et SNE dans la régulation du système digestif.

a) Mouvements intestinaux

En période de jeûne, l'activité digestive se limite aux complexes moteurs migrants produits par reflexes intestinaux. En période postprandiale, des mouvements plus soutenus entrent en jeu. Il s'agit des mouvements de brassage et de propulsion, issus eux aussi de reflexes intrinsèques. En effet, contrairement à ce qu'il se passe au niveau de l'œsophage ou du sphincter anal, les centres de commande du péristaltisme intestinal sont situés dans la paroi digestive même ; il s'agit des plexus myentérique et sous-muqueux formant le SNE. La transition jeûne-digestion se fait grâce à la détection du bol alimentaire, par les mécanorécepteurs, et de sa composition par les chémorécepteurs, qui activent alors les circuits nerveux responsables de la contraction propulsive .

En effet, les cellules entérochromaffines de l'épithélium digestif libèrent, en réponse à ces stimulus mécanique ou chimique, différents médiateurs (sérotonine ou ATP) à proximité des terminaisons des neurones sensitifs entériques. La sérotonine détectée par les récepteurs 5-HT1 des neurones sensitifs intrinsèques active alors ces derniers, qui activent ensuite des interneurons, qui conduisent à leur tour à l'activation de deux catégories de neurones innervant les fibres musculaires.

On trouve, d'une part, les neurones dont l'axone projette dans la direction ascendante synthétisant de l'acétylcholine (ACh) et de la substance P (SP), qui sont des neurones moteurs excitateurs. Et d'autre part, des neurones dont l'axone projette dans la direction descendante (anale) synthétisant des neuromédiateurs tels que le monoxyde d'azote (NO), le peptide vasoactif intestinal (VIP) ou l'ATP et qui sont des neurones moteurs inhibiteurs.

La libération d'ACh ou de SP par les motoneurons excitateurs induit une contraction musculaire en amont du stimulus. Celle de NO, d'ATP ou de VIP par les motoneurons inhibiteurs induit une relaxation musculaire en aval du stimulus. Ainsi on a une contraction en amont du bol alimentaire et une relaxation en aval, ce qui permet la propulsion du contenu colique.

Des études ont montré qu'un péristaltisme efficace persistait même après désafférentation du tube digestif (Bayliss et Starling ainsi que Langley et Magnus) [29]. D'autres ont souligné qu'une intrication des deux types d'activités avec persistance des complexes moteurs migrants en période postprandiale se produisait suite à la dénervation extrinsèque [30].

De ces études on peut en conclure que le système **intrinsèque** joue un rôle essentiel dans le **déclenchement** du péristaltisme, mécanisme de base de la motricité digestive, alors que le système **extrinsèque** intervient principalement dans la **modulation** du péristaltisme et dans la **coordination** de la motricité digestive notamment dans la transition jeûne-digestion.

En effet, les fibres du SNA (extrinsèque) s'articulent sur les neurones intrinsèques pour ajuster l'activité motrice aux besoins périphériques. Schématiquement, les fibres parasympathiques renforcent cette commande et accélèrent la motricité tandis que les fibres sympathiques la freinent.

b) Régulation de l'absorption intestinale

La barrière épithéliale intestinale formée par les cellules épithéliales intestinales tapissant le tube digestif a une fonction double : d'une part, elle permet le passage de **nutriments et d'électrolytes** par des mécanismes de transport passifs et/ou actifs et d'autre part, elle limite le passage d'agents **pathogènes et toxiques**.

L'absorption des nutriments et des électrolytes est dépendante de la **perméabilité** para cellulaire et trans-cellulaire. Et la **fonction barrière** elle, est assurée à la fois par une barrière physique formée par les cellules épithéliales étroitement jointives, mais aussi par une barrière physico-chimique résultant de la production de mucus et de peptides anti-microbiens limitant le contact entre les substances extérieures nocives et les cellules épithéliales.

La perméabilité para-cellulaire est principalement contrôlée par les jonctions serrées. Cette perméabilité peut être régulée soit rapidement, par des modifications post-traductionnelles modifiant l'organisation structurelle des jonctions, soit plus lentement, en modifiant la composition ou le taux d'expression des molécules des jonctions serrées.

Il est désormais bien établi que les fonctions de la barrière intestinale sont sous l'influence de son microenvironnement (fibroblastes, cellules immunitaires, microbiote ...).

De plus, des études récentes montrent aussi que l'activation des **neurones entériques**, soit directement, soit indirectement par l'activation du système nerveux **parasympathique** (neurostimulation du nerf **vague** ou des nerfs **sacrés**), conduit à un renforcement de la barrière caractérisé par une **diminution de la perméabilité** para cellulaire. La libération de **VIP**, consécutive à l'activation des neurones entériques intrinsèques du SNE **diminue la perméabilité**, tandis que **l'acétylcholine** elle, **l'augmente**.

Ainsi, les neurones entériques, de manière autonome ou avec l'aide du SNA sous la commande du SNC, ont la capacité de moduler la perméabilité paracellulaire en fonction du type de neuromédiateurs libérés [31].

C. Lien intestin-cerveau : une relation bi directionnelle

1. Une origine commune

Comme nous l'avons dit plus haut, l'intestin, de part la capacité d'autonomie de son système nerveux, est qualifié de « deuxième cerveau ». Mais on lui attribue également ce terme dans la mesure où de récentes études ont démontré que les cellules nerveuses de l'intestin ont la même origine embryologique que celles du cerveau. En effet elles proviennent toutes deux du même feuillet : l'ectoderme, et à un certain moment du développement embryonnaire, ces cellules nerveuses se séparent du cerveau principal et migrent dans le ventre pour former un second système nerveux, le système nerveux entérique (SNE) [32].

On observe aussi les caractéristiques cellulaires et les réactions biochimiques typiques du cerveau dans le ventre. Les neurones du SNE produisent plus de 20 neurotransmetteurs identiques à ceux retrouvés dans le cerveau (4). L'exemple le plus frappant est celui de la sérotonine, ce neurotransmetteur qui influence de nombreux processus cognitifs comme les cycles veille/éveil, la douleur ou encore l'humeur, et qui est produit à 95% par les cellules chromaffines intestinales. Mais ce n'est pas le seul, d'autres neurotransmetteurs sont également produits au niveau intestinal ; on note parmi eux : la dopamine, l'acétylcholine, la noradrénaline, le glutamate ...

Ces relations entretenues entre l'intestin et le cerveau expliquent que lorsqu'on entreprendra une action sur l'un des deux centres, il y aura une conséquence sur le second puisque l'un agit sur l'autre et inversement. Ainsi, ceci explique aussi pourquoi certains médicaments qui agissent au niveau cérébral peuvent avoir des effets sur l'intestin et vice versa.

C'est le cas, par exemple, des antidépresseurs qui, en agissant sur la sérotonine pour améliorer l'humeur, provoquent souvent des troubles digestifs chez les patients traités. A l'inverse, à petites doses, on sait que les antidépresseurs peuvent améliorer les symptômes intestinaux en cas de syndrome de l'intestin irritable.

2. Intestins et cerveau : le retentissement des modifications de l'un sur l'autre

a) Impact des désordres cérébraux sur les intestins

Le SNC communique avec l'intestin par les voies neuronales et endocriniennes de manière directe et indirecte. En effet, l'axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et le SNA relient le SNC et les viscères, et peuvent moduler la physiologie intestinale. La libération de molécules de signalisation, de cytokines et de peptides antimicrobiens dans la lumière intestinale par les neurones, les cellules entéro-endocrines, et les cellules immunitaires impacte également l'intestin.

L'exemple de l'impact du stress

Face à des événements ou un contexte stressant, le cerveau prépare l'organisme à s'adapter. C'est un phénomène bénéfique tant que celui-ci reste ponctuel. En effet, le corps, activé par le stress, libère des hormones pour améliorer la mémoire, stimuler les muscles et le système immunitaire puis à terme, rétablir l'homéostasie. En revanche, si la situation perdure, il peut en perdre le contrôle et dans ce cas, l'homéostasie est rompue et cette réaction devient néfaste.

En effet, quand on est confronté à une situation de stress passagère, les zones associatives corticales et limbiques (hippocampe et amygdale) du cerveau et le thalamus sont activés et envoient des informations nerveuses vers les neurones hypothalamiques qui déclenchent une cascade de réactions et libèrent des hormones pour préparer l'organisme à agir: l'objectif est de s'assurer que celui-ci aura suffisamment de carburant, c'est-à-dire de sucres, un rythme cardiaque et un débit sanguin suffisants pour alimenter les muscles en énergie s'il devient nécessaire de se battre, ou de fuir. Mais, si ce stress se prolonge, et devient chronique, ces hormones sont libérées en trop grandes quantités, de manière continue ou trop fréquente, et leurs effets deviennent néfastes [33].

La cascade de réactions instaurée par le stress impacte les systèmes nerveux sympathique et parasympathique, la production d'hormones ainsi que les réactions immunitaire et inflammatoire.

Le système sympathique étant stimulé, il mobilise alors nos réserves énergétiques et stimule la synthèse de catécholamines au niveau des glandes surrénales (glandes endocrines situées au dessus du rein). Il en résulte une accélération du rythme cardiaque et une augmentation de la tension artérielle. De l'autre côté, le système parasympathique, et notamment le nerf vague, impliqué dans le ralentissement du cœur, la relaxation des muscles et l'accélération du transit, lui est inhibé. Mais, un nerf reste toutefois actif, il s'agit du nerf contrôlant la vessie et le rectum, faisant des envies d'aller aux toilettes, des **envies pressantes** difficile à retenir en cas de stress.

L'activation du système sympathique stimule également la production de molécules à l'origine de réactions inflammatoires, normalement inhibées par le système parasympathique. Se produit alors une inflammation au niveau des intestins à l'origine de **douleurs abdominales** [33].

Dans le même temps, la stimulation de l'hypophyse est à l'origine de la libération de CRF (corticotropin-releasing factor *ou CRH*), qui va alors activer l'hypophyse, responsable de la production d'ACTH (adrenocorticotropin hormone). Celle-ci va à son tour être libérée dans le sang pour atteindre la surrénale, dont la partie corticale (externe) synthétise les glucocorticoïdes tels que le cortisol.

À ce moment, l'adrénaline et les cortico-stéroïdes sont distribués dans le sang.

Le cortisol agit sur ses organes cibles comme le système immunitaire ou les muscles dans lesquels il produit des effets métaboliques qui aboutissent, avec la stimulation nerveuse à l'origine d'une libération d'adrénaline et de noradrénaline, à la production de glucose à partir de glycogène, permettant ainsi à nos muscles d'avoir l'énergie suffisante pour entreprendre des réactions adaptées à la situation.

Cliniquement, on observe dans un premier temps des **troubles digestifs : ralentissement de la vidange gastrique** et du transit de l'intestin grêle, et au contraire, augmentation de la motricité et de la sécrétion colique entraînant des **diarrhées et des douleurs abdominales**. Mais aussi, altération de la **flore bactérienne** avec modification de la **perméabilité intestinale** à l'origine de la pénétration d'agents microbiens responsables d'une inflammation. Et ensuite, à plus long terme, peuvent survenir des pathologies chroniques de type métaboliques, immunitaires et inflammatoires ...

En effet, contrairement à ce qui se passe dans les situations de stress aigu, lorsque les glucocorticoïdes et l'adrénaline sont secrétés en continu, ils perdent leur effet bénéfique. Ces derniers étant produits en trop grande quantité et n'étant pas consommés par une situation de combat ou de fuite, les conséquences sont radicalement différentes : la mémoire est altérée, les fonctions immunitaires sont diminuées rendant l'homme plus vulnérable aux agents pathogènes, la production de molécules inflammatoires augmente et l'énergie accumulée pour rien se stocke sous forme de graisse. Sur le modèle murin, il a été démontré que l'exposition à long terme aux glucocorticoïdes entraîne une diminution du fonctionnement des neurones de l'hippocampe, impliqués dans la mémoire, l'apprentissage et la gestion des émotions. Le stress chronique entraîne aussi des troubles du sommeil ; Les glucocorticoïdes étant les hormones du réveil, un de leur effet connu est la perte de sommeil. Cette dernière entraînant une augmentation des glucocorticoïdes, on entre alors dans un cercle vicieux.

D'autre part, la sécrétion d'adrénaline augmente la pression artérielle. L'augmentation combinée d'adrénaline et de cortisol peut être à l'origine d'une hypertension, de l'obésité ou de l'athérosclérose. Plusieurs études scientifiques ont montré le lien entre stress chronique et apparition de plusieurs maladies, dont l'inflammation de colon, l'hypertension, l'athérosclérose l'hypercholestérolémie ou encore le diabète de type II [33].

b) Impact des différents désordres intestinaux au niveau cérébral

Comme nous l'avons vu précédemment, l'intestin communique avec le SNC via des afférences neuronales du SNE et du SNA qui remontent l'information jusqu'au cerveau.

Des études récentes suggèrent d'ailleurs une interaction directe entre le microbiote intestinal et les neurones entériques.

En effet, les cellules entérochromaffines et les organismes commensaux peuvent produire des molécules neuroactives telles que des neurotransmetteurs et d'autres peptides de signalisation qui agiront comme transducteurs de messages au sein de l'axe intestin-SNC.

a) Retentissement du régime alimentaire

On a depuis longtemps répété dans les études scientifiques qu'une alimentation équilibrée ainsi qu'une activité physique régulière étaient nécessaires pour rester en bonne santé. Désormais, avec l'explosion des pathologies métaboliques, ces recommandations se retrouvent à la télévision et un peu partout ; Mais malheureusement, ne voyant pas de relation cause à effet rapide, la grande majorité de la population ne semble pas faire de ces mises en garde une priorité... Pourtant, aujourd'hui, de plus en plus d'études éclairent ces relations entre hygiène de vie et pathogénicité de manière à faciliter la sensibilisation et l'adhésion des populations.

On sait par exemple qu'il est préférable de consommer des acides gras insaturés plutôt que saturés, des fibres plutôt qu'un excès de protéines animales, et des produits frais plutôt qu'industriels cuisinés trop salés et trop sucrés. Mais quelles sont les conséquences de ces écarts alimentaires ?

En effet, certains **polyphénols** alimentaires issus de la consommation de **fibres** possèdent des effets **antioxydants, anti-cancérigène, anti-inflammatoire, antimicrobiens** etc... Ces polyphénols alimentaires sont métabolisés par les bactéries intestinales leur permettant des effets biologiques bénéfiques et une absorption optimale. Par exemple, les flavonols sont métabolisés par *Clostridium* spp et les anthocyanes par *Lactobacillus* spp, en des composés pouvant traverser la barrière intestinale.

Les **acides gras à chaîne courtes (AGCC)** issus de la digestion des **glucides complexes**, sont eux aussi impliqués dans la régulation des phénomènes **immunitaires**.

L'acétate, le butyrate et le propionate se sont avérés efficaces pour empêcher une réponse immunitaire inappropriée à des antigènes inoffensifs, tels que des particules d'aliments ; Certains AGCC seraient capables de réduire l'expression de certaines cytokines et d'augmenter la production d'immunoglobulines (Ig). Ils réguleraient également, de façon positive la maturation des cellules B[34]

La consommation d'**acides gras polyinsaturés (AGPI)** retrouvés dans les huiles vierges comme l'huile biologique d'olive, de noix, de colza ou les huiles de poissons, garantie d'une part le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires et l'imperméabilité de la muqueuse intestinale (rôle structural) permettant d'éviter le passage des toxines dans le sang, et d'autre part, elle assure des apports suffisant en **oméga 3** qui participent à la synthèse de médiateurs bioactifs jouant un rôle dans la régulation de

fonctions physiologiques fondamentales comme la reproduction, la coagulation, l'inflammation, et l'activité neuronale . En effet, ces AGPI sont des composants des membranes cellulaires et servent de base à la formation de seconds messagers.

En revanche, une alimentation trop largement composée de viandes et de produits laitiers est à l'origine d'un apport **excessif en graisses saturées**. Celles-ci rigidifient les membranes de nos cellules, empêchant les échanges cellulaires et provoquant des lésions au niveau des tissus.

Un déséquilibre dans l'apport d'AGPI et notamment concernant la balance oméga 3 / oméga 6 perturbe la résolution de la réponse inflammatoire, normalement associée à l'élimination des débris cellulaires et tissulaires et la régénération du tissu affecté.

En effet, durant cette phase, le flux de cellules inflammatoires dans le tissu diminue, tandis que d'autres molécules entrent en jeu : il s'agit des molécules pro-résolutrices. Celles-ci permettent de réduire les médiateurs pro-inflammatoires, de stimuler la production de cytokines anti-inflammatoires et de détruire les débris cellulaires. Ces molécules pro-résolutrices, protectrices de nombreux tissus, notamment cardiovasculaire et cérébral sont produites à partir des AGPI des membranes cellulaires, et essentiellement à partir des ω -3.

L'excès de sucre provenant des produits industriels, gâteaux, pâtisseries est lui aussi responsable d'altérations physiologiques. En effet, l'accumulation de protéines glyquées (recouvertes anormalement de sucres), sous l'effet d'un excès de sucre affectent les vaisseaux, l'œil, le rein et le tissu nerveux. De façon chronique, il est aussi responsable d'une résistance à l'insuline à l'origine de lésions cérébrales. La distribution du glucose au cerveau étant perturbée, celui-ci brûle pour avoir de l'énergie et il n'est plus en mesure de fonctionner et de mémoriser de manière normale et adaptée. En excès, il perturbe également la synthèse de molécules essentielles au bon fonctionnement neuronal.

b) Retentissement d'une altération de la flore intestinale

Notre microbiote peut influencer notre cerveau par divers moyens ; Comme nous l'avons vu avec les différentes fonctions du microbiote, ce dernier peut modifier la perméabilité intestinale, moduler l'inflammation au niveau de l'intestin et de la circulation générale, l'absorption des nutriments essentiels, notamment au cerveau, ou encore influencer le SNA.

La perturbation de l'absorption des nutriments peut alors influencer la communication cérébrale. En effet, certains neurotransmetteurs agissant comme messagers entre les neurones sont synthétisés à partir d'AA issus de la fermentation par la flore bactérienne. Et diverses autres molécules possédant des effets biologiques bénéfiques sont absorbées grâce à ce métabolisme bactérien.

Ainsi, certaines souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* produisent de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Les genres *Escherichia*, *Bacillus*, et *Saccharomyces* produisent de la noradrénaline ; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia*, et *Enterococcus* produisent de la sérotonine ; alors que *Bacillus* et *Serratia* peuvent produire de la dopamine. En fonction de la composition de la flore, on peut donc observer un déficit en sérotonine responsable de troubles de l'humeur, ou dans une moindre mesure, un déficit en dopamine, permettant de rester actif, ou encore en acétylcholine..

Tous ces neurotransmetteurs jouent un rôle majeur dans les mécanismes de la **dépression**, mais également dans d'autres troubles psychiatriques comme la **schizophrénie** ou les **troubles bipolaires** pour lesquels une hyperperméabilité a également été détectée.

Une relation entre une dysbiose et l'**autisme** a par ailleurs été démontrée par plusieurs études.

Ce trouble neurodéveloppemental caractérisé par la diminution des interactions sociales, avec des comportements répétitifs s'accompagne très fréquemment de troubles digestifs. Les enfants autistes, comparés aux non-autistes, auraient dix fois plus de bactéries de type *Clostridium*, une augmentation des *Bacteroidetes* et *Desulfovibrio*, et une diminution des *Firmicutes* et *Bifidobacterium*.

Pour prouver l'influence de la flore intestinale sur le comportement, des études visant à observer les effets de l'administration de probiotiques ont été menées.

Par exemple, dans le cadre de l'autisme, après avoir montré que la flore bactérienne des souris atteintes d'autisme était plus pauvre en *Bacteroides fragilis* que celle des souris témoins, des chercheurs américains ont conclu à une amélioration des troubles psychomoteurs et une amélioration de la communication consécutive à l'administration de cette souche [35].

Mais la composition de la flore n'est pas la seule anomalie intestinale retrouvée chez les autistes ; en effet on note aussi une hyperperméabilité intestinale associée à une augmentation des marqueurs de l'inflammation. Ainsi, de nombreuses perturbations découlant d'un déséquilibre de la flore, celui-ci peut être responsable de différents troubles cérébraux ou extra-cérébraux évoqués plus bas.

Il a aussi été démontré que des espèces bactériennes comme *Lactobacillus rhamnosus* et *B.fragilis*, pouvaient activer les neurones afférents intestinaux et donc être à l'origine d'un signal [36].

Compte tenu des récentes découvertes, la recherche sur le microbiote est aujourd'hui au centre des préoccupations. Des approches nutritionnelles, probiotiques et prébiotiques sont actuellement utilisées pour être testées dans différentes pathologies, tant intestinales que mentales.

c) Retentissement d'une modification de la perméabilité intestinale

L'hyperperméabilité intestinale est la conséquence d'une dégradation de la **flore intestinale (dysbiose)** et de la **muqueuse** (irritation) le plus souvent associée à une **inflammation locale** causée notamment par : une alimentation « moderne » inadaptée, l'exposition à des substances toxiques (métaux lourds, alcool, tabac, additifs et conservateurs alimentaires, pesticides...), les intolérances alimentaires, les infections microbiennes, la prise au long cours de médicaments type antibiotiques, anti-inflammatoires, corticoïdes etc ... , ou encore le stress, ou le sport intensif.

En effet, tout événement induisant la libération de molécules inflammatoires au niveau intestinal, participe à l'augmentation de la perméabilité.

Ceci s'explique par le fait que les cytokines pro-inflammatoires, telles que le Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), l'Interféron- γ (IFN- γ), l'IL-13, et l'IL-1 β sont capables de moduler l'expression des protéines des jonctions serrées. Ces cytokines pro-inflammatoires sont capables d'induire l'expression de la Claudine-2 formant de larges pores entre les cellules, de délocaliser l'occludine par des phénomènes d'endocytoses, mais aussi, de déstabiliser les complexes de jonction en induisant la synthèse de Myosine Light Chain Kinase (MLCK) phosphorylant la chaîne légère de la myosine, entraînant alors une contraction des chaînes d'actine à l'origine d'une cassure des complexes formant les JS[37][38][39].

En effet, le rôle de la MLCK dans l'hyperperméabilité intestinale a été démontré grâce à des études sur modèles animaux. On a constaté que les sujets exprimant constitutionnellement la forme active de la MLCK présentaient une perméabilité para-cellulaire beaucoup plus importante.

Par exemple, dans le cas du stress, l'augmentation de la perméabilité colique est causée par l'activation des mastocytes sous-muqueux, capables de libérer des produits de dégranulation qui activeraient la sécrétion d'IFN- γ . Ces derniers modifiant l'expression des protéines des jonctions serrées et provoquant un réarrangement des filaments d'actines du cytosquelette [40].

L'activité physique intense, elle, induit une ischémie associant diminution de l'apport en O₂ et en substrats énergétiques. Cette ischémie entraîne une modification de l'architecture des cellules épithéliales et des modifications de l'expression des gènes, des facteurs de croissance et des médiateurs intracellulaires à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale.

Un autre exemple est celui des infections intestinales : en effet, les gastroentérites infectieuses augmentent la perméabilité intestinale, cette modification pouvant perdurer plus de 24 mois après l'infection chez plus d'un quart des patients. Plusieurs pathogènes, tels que *E. coli*, *Salmonella typhimurium* ou encore les rotavirus, ont un impact sur la perméabilité intestinale *via* une altération de l'agencement des protéines des jonctions serrées caractérisée par une translocation dans le cytoplasme de celles-ci (ZO-1, claudine-1, occludine).

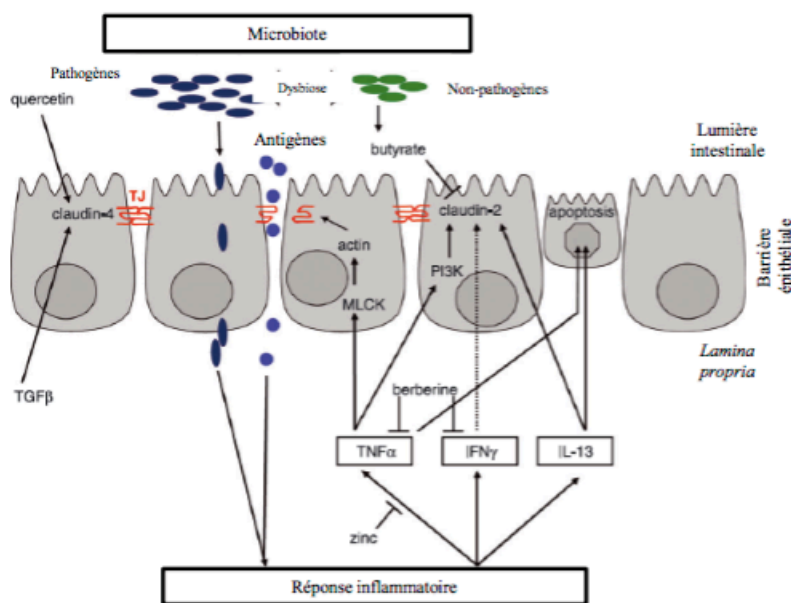


Figure 16 : Mécanismes de modification de la perméabilité intestinales liés à l'inflammation

La surface d'absorption de l'intestin grêle étant particulièrement grande, cela laisse une immense possibilité de passage dans le milieu intérieur de molécules étrangères et toxiques. La rupture de cette barrière mécanique et le passage dans la circulation générale de ces substances sont le point de départ commun à de multiples pathologies. D'abord on va avoir des troubles intestinaux : selles molles voire diarrhées, ballonnements et/ou douleur abdominales. Puis le passage de ces molécules exogènes dans le sang et dans la lymphe va provoquer une intoxication sanguine (ex : œdème des membres inférieurs), puis une surcharge hépatique à l'origine d'une fatigue générale persistante, voire un processus inflammatoire chronique, ou encore une réponse immunitaire qui peut en fonction du terrain de la personne aboutir à des troubles du système immunitaire.

Les atteintes immunitaires pourraient contribuer à donner naissance soit à des allergies (asthme, eczéma, rhinites), soit à des intolérances alimentaires (intolérance au gluten, au lait, à la caséine...) ou bien à des maladies auto-immunes (sclérose en plaques, fibromyalgie, thyroïdite de Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

Ainsi, l'hyperperméabilité intestinale est le point commun de départ à plusieurs types de pathologies ; La encore cérébrales, ou non (Intestin irritable, Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), maladies métaboliques telles que la diabète de type II ou l'obésité ..)

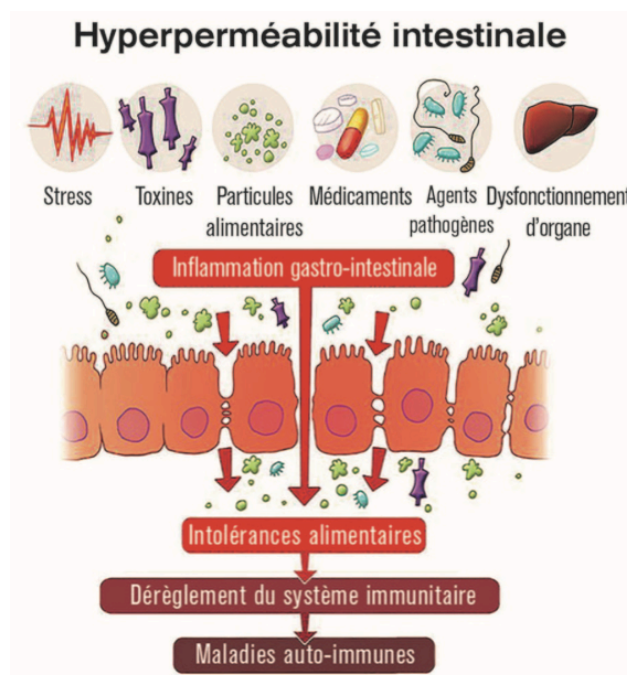


Figure 17 : Facteurs impliqués dans l'hyperperméabilité intestinale

III. Relation Intestin-cerveau et développement des maladies neurodégénératives

Bien que l'on connaisse l'axe cerveau-intestin depuis les années 1960, ce n'est que depuis cette dernière décennie que l'on possède une vision complète de cette relation en incluant l'impact du microbiote intestinal sur le cerveau et les maladies neurodégénératives. Plusieurs pathologies comme le syndrome anxieux ou la dépression ont déjà été étudiées, et à l'heure actuelle cet axe constitue un nouvel espoir dans la prise en charge d'autres pathologies du SNC comme l'autisme, la maladie d'Alzheimer (MA) et de Parkinson (MP).

A. Alzheimer

1. Rappels physiopathologiques

C'est une maladie neurodégénérative des neurones cholinergiques des voies corticales et sous corticales caractérisée par une mort progressive et irréversible de ces neurones. La dégénérescence débute dans l'hippocampe puis s'étend au reste du cerveau. C'est la cause la plus fréquente de démence : 60 à 70 % des cas *selon l'OMS*.

Elle se déclare dans la majorité des cas à partir de 65 ans.

Les premiers symptômes sont le plus souvent des troubles de la mémoire, puis apparaissent des troubles du langage et du comportement avec perturbation des fonctions d'exécution et de l'orientation dans le temps et l'espace. Le malade perd progressivement ses facultés cognitives et son autonomie, on parle de triade symptomatique : Agnosie, Aphasie, apraxie.

Le diagnostic pré mortem (tests cognitifs, imagerie, biologie) est un diagnostic de probabilité, seul le diagnostic post-mortem (par visualisation des lésions) constitue un diagnostic de certitude.

Le cortex cérébral d'un individu atteint de la maladie d'Alzheimer présente une taille réduite comparé au cerveau d'un individu sain du même âge. Cette réduction cérébrale des régions impliquées dans les processus de mémoire et d'apprentissage due à une mort massive des neurones et à une dégénérescence des synapses semblerait commencer jusqu'à une dizaine d'année avant le diagnostic.

En effet, la lenteur de l'apparition des véritables signes cliniques, et du diagnostic s'explique par le fait que le cerveau possède une certaine plasticité : un phénomène de compensation permet à une région endommagée d'être relayée par une autre, via d'autres réseaux de neurones. C'est ce que l'on appelle la réserve cognitive. Plus le cerveau a été stimulé (par l'éducation, les liens sociaux, etc.), plus ses réseaux de neurones sont denses, plus la réserve cognitive est importante et permet de retarder l'apparition des premiers symptômes de la maladie. La vitesse de progression de la maladie n'est donc pas la même chez tous les malades.

Les causes d'apparition sont multiples ; On retrouve des formes sporadiques, non héréditaires uniquement dues à des facteurs environnementaux, et des formes héréditaires, résultants de l'interaction entre facteurs environnementaux et terrain génétique.

En France, seules 1 à 2% des personnes atteintes ont hérité d'une forme familiale de la maladie, les 99% restantes étant atteintes par des formes sporadiques.

Quant aux étiologies de cette dégénérescence plusieurs hypothèses ont été émises :

→ La présence de lésions dans le cerveau :

- Des **plaques séniles** : dépôts anormaux extracellulaires d'une protéine : la **bêta-amyloïde**.
- Des amas, **dégénérescences neurofibrillaires**, qui correspondent à l'accumulation intracellulaire de filaments anormaux constitués de **protéines tau phosphorylées** ne pouvant plus assurer leur rôle physiologique de stabilisation des microtubules.

→ L'existence d'autres hypothèses, facteurs aggravants : toxicité/excitotoxicité, facteurs infectieux, mécanismes auto-immuns... (voir plus loin)

a) Les plaques séniles

Les plaques séniles sont issues d'une protéine transmembranaire appelée APP (Amyloid Precursor Protein). Les fonctions physiologiques de l'APP sont encore mal précisées, mais elle pourrait jouer un rôle important dans la survie neuronale, la croissance des dendrites, la régulation du calcium intracellulaire, et la plasticité synaptique. Les modifications post-traductionnelles de l'ARNm issu du gène codant pour cette protéine conduit à la production de plusieurs isoformes de tailles variables. L'APP possède plusieurs sites enzymatiques de clivage pour les sécrétases α , β (BACE) et γ . Suivant l'enzyme mise en jeu, les produits de clivage de l'APP ainsi que leurs fonctions seront différents. Ainsi, on distingue plusieurs processus de clivage ayant des conséquences différentes : on parle de clivage non amyloïdogène, physiologique, et de clivage amyloïdogène, lui pathologique.

Dans le processus de clivage non-amyloïdogène de l'APP, celle-ci est clivée par la α -sécrétase et produit une molécule sAPP- α libérée dans l'environnement extraneuronal, ainsi qu'un fragment de 83 acides aminés dans le cytoplasme. Il a été montré une augmentation de la production du fragment sAPP- α sous l'influence d'une stimulation électrique, suggérant que l'activité neuronale favorise le clivage de l'APP par l' α -sécrétase et protège ainsi les neurones du processus amyloïdogène pathologique. De plus, il semblerait que cette entité issue du clivage physiologique améliorerait la plasticité synaptique dans le processus de mémorisation en modulant l'activité de certains canaux ioniques ou facteurs de transcription [41].

Dans le processus amyloïdogène, l'APP est clivée successivement par les sécrétases BACE et γ . Le clivage par BACE libère sAPP- β et un fragment de 99 AA, qui est ensuite clivé par la γ -sécrétase conduisant au relargage d'A β dans l'environnement extracellulaire. Ainsi, la réaction qui produit à partir de l'APP, 2 fragments est un processus physiologique normal, tandis que celui qui aboutit à la production de 4 fragments lui est pathologique et délétère.

Plusieurs isoformes du peptide A β peuvent être générées à l'issue du processus amyloïdogène ; Pour la majorité insolubles et aggrégants, ils sont neurotoxiques. Leur neurotoxicité s'exercerait par une perte de l'homéostasie avec entrée massive de calcium dans la cellule, altération de la membrane cellulaire et stimulation des aminoacides excitateurs tels que le glutamate et par une activation de la microglie génératrice d'un stress oxydant à l'origine d'une activation de l'inflammation et de phénomènes d'apoptoses neuronales.

Suite à une production excessive, les peptides A β s'accumulent et forment alors des plaques amyloïdes en présence d'autres éléments (protéines et métaux).

Le problème avec la protéine **β -amyloïde et les plaques séniles**, c'est qu'elles sont à l'origine d'une boucle qui accentue les phénomènes neurotoxiques déjà à l'instar de leur production.. En effet cette protéine est susceptible de former des **radicaux libres oxygénés** à l'origine de l'altération des macromolécules biologiques entraînant des dysfonctionnements dans les processus physiologiques. De plus elles entraînent également **l'augmentation de la sensibilité neuronale aux AA excitateurs**. Les neurones sont des cellules hautement excitables et ils transmettent l'excitation en libérant à leur tour un AA excitateur, le glutamate. La libération excessive de *glutamate* est un danger pour les neurones exprimant le récepteur au glutamate (NMDA) qui peuvent alors être détruits par **excitotoxicité**. En effet, la stimulation excessive des NMDA dans certaines conditions entraîne une entrée massive de calcium qui désorganise les composés structuraux et perturbe les voies métaboliques. Cette cascade d'excitation mettant en jeu les AA excitateurs et leurs récepteurs explique pourquoi les neurones dégénèrent et pas les cellules gliales.

Les susceptibilités génétiques à l'origine d'un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer s'expliquent par des caractéristiques génétiques qui augmentent la présence et l'agrégation des peptides A β notamment en altérant leur clairance (cf l'Apolipoprotéine E).

Certaines études ont d'ailleurs émis l'hypothèse que la production de peptide bêta-amyloïde pourrait être à l'origine un mécanisme protecteur. La protéine bêta-amyloïde serait alors produite pour tenter de se protéger contre trois menaces :

- L'inflammation (pouvant être due à des intolérances alimentaires, des infections chroniques...)
- Les carences en composés essentiels au fonctionnement cérébral (nutriments, hormones...)
- Les substances toxiques (toxines, métaux lourds, agents mutagènes, pesticides...)

Allant dans le sens de cette hypothèse, une étude américaine de mai 2016 montre une action antimicrobienne de ce peptide dans le cerveau d'animaux infectés par une bactérie et in vitro sur des cellules humaines. Une autre étude plus récente montre que les peptides bêta-amyloïdes étaient capables de « piéger » les virus de l'herpès dans le cerveau de la souris.

Cependant, paradoxalement, l'infection accélère aussi le dépôt de peptides et l'accumulation de ces protéines forme des plaques dans le cerveau, entre les neurones, et bloque les espaces permettant leur communication : les synapses, favorisant ainsi la progression de la maladie.

b) Les amas fibrillaires

La protéine Tau est une protéine hydrophile associée aux microtubules. Positivement chargée, elle se lie à la tubuline négativement chargée. Ceci a pour effet de stabiliser les microtubules et de faciliter le transport axonal de nutriments et neurotransmetteurs. L'interaction entre Tau et les microtubules est régulée par l'action conjointe des kinases et des phosphatases, qui conditionnent l'état de phosphorylation de Tau. Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau est anormalement phosphorylée, ce qui diminue considérablement son affinité pour les microtubules. Cette hyperphosphorylation pathologique de la protéine Tau entraîne sa dissociation des microtubules, altérant leur stabilisation et leur fonctionnement [42].

De plus, la protéine Tau anormalement hyperphosphorylée est beaucoup moins soluble et beaucoup plus sensible aux modifications chimiques induites par le stress oxydant, qui entraînent des changements conformationnels à l'origine de l'agrégation de celle-ci sous forme de paires hélicoïdales de filaments (PHF : paired-helical filaments). Ces PHF s'associent ensuite à leur tour et forment des enchevêtrements neurofibrillaires dont le nombre et la localisation sont étroitement corrélées avec le niveau de démence observé chez les patients Alzheimer.

Il existe un mécanisme de dégradation de la protéine tau anormale par le protéasome mais dans la maladie d'Alzheimer, l'A β inhibe le fonctionnement du protéasome conduisant ainsi à l'accumulation et à l'agrégation des protéines tau hyperphosphorylées dans les dégénérescences neurofibrillaires (DNF).

La dangerosité de la protéine Tau anormale résiderait, selon des études publiées en 2018, dans sa capacité à entraîner la conversion des protéines Tau normales qu'elle rencontre en protéines anormales. Ces anomalies de forme de la protéine se propageraient alors de proche en proche entraînant une accélération de son accumulation et donc de sa toxicité.

A noter que ces lésions, plaques séniles et amas fibrillaires, sont présentes de nombreuses années avant l'apparition des symptômes de la maladie : une quinzaine d'années pour les plaques amyloïdes et une dizaine pour la protéine Tau.

c) Perte synaptique

On note chez les patients Alzheimer, une diminution importante du nombre de terminaisons synaptiques entre les neurones, notamment dans la région du cortex frontal [43]. Ces diminutions sont également accompagnées d'un remodelage pathologique du réseau synaptique, traduit principalement par une augmentation du nombre de neurites dystrophiques. Les déficits cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer sont fortement corrélés à ces perturbations du réseau synaptique. À mesure que la maladie progresse, les synapses sont perdues et cette perte constitue un bon reflet du niveau de démence.

d) L'hypothèse multifactorielle

Selon l'**hypothèse de la "cascade amyloïde"**, il semblerait que ce soit l'association de différents facteurs de risque (âge, génétique, environnement biologique et extérieur) qui entraînerait l'accumulation de ce peptide amyloïde. Celui-ci, par une succession de réactions, notamment inflammatoires, augmenterait la phosphorylation des protéines Tau, protéines de structure des neurones, qui à leur tour s'accumuleraient et entraîneraient la dégénérescence et la mort irréversible des neurones.

Toujours suivant cette hypothèse, considérée comme la plus plausible à l'heure actuelle, l'étiologie de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer devient alors complexe et multifactorielle, avec une part génétique combinée à une collection de facteurs environnementaux dont le plus important reste l'âge de l'individu [44]. Il paraît alors logique, pour comprendre les facteurs prédéterminant de la maladie, de s'intéresser aux mécanismes cellulaires affectés par le vieillissement. On peut alors noter : déficit synaptique, inflammation, stress oxydatif, dysfonction mitochondrial, perte d'homéostasie des ions et des métaux, déficit en neurotransmetteurs et en énergie etc...

Tout d'abord on sait que les mécanismes cellulaires liés à la production et à l'élimination des radicaux libres oxygénés (ROS) sont affectés par le vieillissement cellulaire. Ces radicaux, tolérés en conditions normales, s'accumulent de manière plus importante dans le SNC des patients Alzheimer [45] et entraînent un **stress oxydatif**. Ce dernier pourrait alors accentuer la détérioration de certaines fonctions cellulaires avec altération des macromolécules biologiques (protéines, lipides, acides nucléiques...).

La protéine β -amyloïde, un puissant générateur de ROS, est l'un des principaux initiateurs de ces dommages. De plus les mitochondries dysfonctionnelles libèrent également des espèces réactives de l'oxygène en grande quantité. La microglie activée par l'inflammation présente chez les malades est aussi une source principale de radicaux oxygénés hautement diffusibles. Sans oublier les métaux de transition comme le fer et le cuivre qui sont à l'origine d'un stress oxydant via la réaction de Fenton. On notera d'ailleurs qu'une accumulation de fer est retrouvée de manière concomitante aux lésions cérébrales chez les patients atteints d'Alzheimer.

Ces espèces réactives oxygénées et azotées endommagent plusieurs cibles moléculaires :

- La peroxydation des lipides membranaires produit des aldéhydes toxiques, qui altèrent les enzymes mitochondriales essentielles et modifient le fonctionnement des protéines membranaires qui régulent l'homéostasie ionique : ces protéines membranaires sont la Na^+/K^+ ATPase et la Ca^{++} ATPase, et leur activité est nettement diminuée après oxydation des lipides membranaires. On observe alors une augmentation du taux de calcium intracellulaire. Le transport **glucose** étant également perturbé, celui-ci est moins bien capté et il en résulte in fine une mort neuronale par carence en énergie.
- D'autres protéines essentielles sont directement oxydées et les protéines subissent alors des réactions de glycation, carbonylation, nitration qui altèrent leur conformation et pourraient augmenter l'agrégation.
- Les acides nucléiques sont également touchés. Il se produit des altérations de l'ADN mitochondrial accentuant le déficit en énergie produite et le stress oxydatif ; mais aussi des altérations de l'ADN nucléaire.

Le cerveau est d'autant plus sensible à ce stress oxydant dans la mesure où il possède relativement peu d'enzymes antioxydants par rapport à d'autres organes (Markesbery 1997) et montre une consommation d'oxygène élevée. Cette consommation oxygénée importante s'expliquant par le fait que les neurones ont un faible pouvoir glycolitique et sont donc extrêmement dépendants de la phosphorylation oxydative pour générer de l'énergie. De plus comme nous l'avons dit plus haut, la quantité de glucose disponible est encore plus réduite dans la maladie d'Alzheimer.

D'autre part, les fonctions liées à la dégradation des protéines et à leur maintien dans une conformation normale (protéasome etc..) voient leurs activités diminuer de manière physiologique avec l'âge. La combinaison du déclin des fonctions de dégradation et de l'accumulation des protéines malformées entraîne un cycle de stress cellulaire sans arrêt alimenté par des quantités toujours croissantes de déchets cellulaires. Il est alors évident que tout facteur extérieur venant aggraver la perturbation de l'homéostasie cellulaire (inflammation, dérèglement calcique, hypoxie ...) et s'ajoutant au stress cellulaire déjà existant devient difficile à contrebalancer et peut amener à un vieillissement cérébral pathologique accéléré.

En effet, en conditions normales la cellule met en place des réponses visant à contrôler l'activation des gènes impliqués dans la formation et la dégradation des protéines, mais dans le cadre de la maladie d'Alzheimer les dysfonctionnements des voies de dégradation protéique peuvent forcer la cellule à abandonner ce contrôle car trop débordée, et enclencher alors une voie pro-apoptotique, « plus simple » pouvant conduire à la destruction neuronale[46].

La **dysfonction mitochondriale** présente dans la maladie, joue donc son rôle dans la production du stress oxydatif, mais ce n'est pas la seule conséquence de son dysfonctionnement. En effet, l'exposition au A β inhibe les enzymes mitochondriales essentielles dans le cerveau et dans les mitochondries isolées. La protéine amyloïde et les ROS peuvent créer des pores de transition de perméabilité (PTP) dans la membrane mitochondriale à l'origine du relargage du cytochrome C qui va alors activer des voies pro-apoptotiques. En effet, l'ouverture du PTP provoque un gonflement mitochondrial résultant de l'entrée dans la matrice de composés osmotiquement actifs. La membrane externe peut alors se rompre et entraîner la sortie de molécules pro-apoptotiques.

En conséquence, le transport d'électrons, la production d'ATP, la consommation d'oxygène et le potentiel de membrane mitochondriale deviennent tous altérés.

Au cours du vieillissement normal et encore plus dans la maladie d'Alzheimer, l'ADN mitochondrial (ADNmt) subit des mutations oxydatives importantes, qui s'accumulent. Comme le génome mitochondrial code pour quelques sous-unités de protéines impliquées dans la phosphorylation oxydative (sept sous-unités du complexe I, une du complexe III, trois du complexe IV et deux de l'ATP synthase), leur défaut d'expression pourrait accentuer la fuite d'électrons de la chaîne respiratoire au profit de la production de ROS. Ainsi, plus la fuite d'électrons est importante, plus la formation de ROS provoquant de nombreuses mutations mitochondriales aggraverait ce phénomène et diminuerait la production d'énergie (ATP).

En cas de mutation de l'ADNmt certaines protéines altérées peuvent être à l'origine de pertes synaptiques, associées le plus souvent à une fragmentation des mitochondries qui enclenchent un processus d'apoptose.

Tout d'abord, une mutation d'une protéine impliquée dans le transport des mitochondries peut causer une perte synaptique.

En effet, pour véhiculer l'énergie, les mitochondries doivent être capables de se fragmenter et de se déplacer le long des microtubules, du soma vers la périphérie et dans le sens inverse (rétrograde).

Or, chez la drosophile, la délétion du gène codant pour une protéine impliquée dans l'accroche des mitochondries aux protéines de transport empêche le transport des mitochondries hors du soma. Faute d'ATP, les synapses restent silencieuses car la mobilisation des neurotransmetteurs à la synapse demande beaucoup d'énergie (qui ici, n'a pas été acheminée) [47].

De plus, l'accumulation de mutations de l'ADNmt perturbant la dynamique mitochondriale, c'est à dire les phénomènes de fusion et de fission, empêche le fonctionnement normal des mitochondries, qui perdent leur ADN mitochondrial et finissent par mourir. En fait, les mitochondries sont capables de fusionner entre-elles de façon à échanger leurs ADN, leur permettant ainsi de pallier à un gène défectueux porté par une molécule d'ADN, en apportant un gène sain présent sur une autre molécule d'ADN.

Ainsi dans une même mitochondrie il peut coexister différentes molécules ADN, chacune avec ses propres mutations, le but étant que chaque mitochondrie possède parmi ses molécules d'ADN un gène sain pour chacun des gènes qu'elle code. Cependant, lorsque le processus de fusion est altéré, cette complémentation entre gènes mutés et sains n'est plus possible, les mitochondries dysfonctionnent et deviennent incapables de produire de l'ATP. Il s'ensuit alors une fission des mitochondries et une altération de la membrane mitochondriale externe qui devient perméable et permet la fuite du cytochrome C dans le cytosol. Cette libération va alors activer la voie de signalisation intrinsèque de l'apoptose par activation des caspases.

La perte de **l'homéostasie des métaux** constitue après la mitochondrie, une seconde source de ROS. Les métaux de transition comme le fer et le cuivre sont liés aux dommages et à la neurodégénérescence induits par les espèces réactives de l'oxygène du stress oxydant via la réaction de Fenton.

Une accumulation notable de Fer est d'ailleurs retrouvée, de façon concomitante aux plaques séniles et aux amas fibillaires, dans le cortex et l'hippocampe des cerveaux de patient atteints d'Alzheimer. (Smith *et al.* 1997). Ces ions métalliques favorisent également l'agrégation de la protéine tau et les modifications de sa conformation ou de sa phosphorylation.

De plus, il semblerait que L'APP soit capable de réduire le Cu^{2+} en Cu^{+} conduisant à la génération d' $\bullet\text{OH}$.

Phénomènes d'excitotoxicité

Les travaux de ces dernières dizaines d'années apportent plusieurs arguments en faveur d'un rôle dans la dégénérescence neuronale d'une excitation excessive impliquant notamment le glutamate.

Le rôle du glutamate dans les processus cognitifs, en particulier la mémoire, notamment par l'intermédiaire de la potentialisation à long terme (PLT), ayant été établi, l'intégrité fonctionnelle du système glutamatergique et le maintien de la PLT apparaissent comme des éléments déterminants du fonctionnement mnésique et de la synaptogenèse.

En effet, en situation normale, le neurotransmetteur exciteur relâché dans les synapses, se fixe sur plusieurs sous-types de récepteurs dont deux sont particulièrement important pour la PLT : les récepteurs AMPA et NMDA.

Les récepteurs AMPA, couplés à un canal ionique provoquent l'entrée de sodium dans le neurone post-synaptique lorsque le glutamate s'y fixe. Cette entrée de Na⁺ entraîne une dépolarisation locale, qui, si elle atteint le seuil de déclenchement du potentiel d'action, initie un influx nerveux dans le neurone.

Les récepteurs NMDA, eux, sont couplés à un canal ionique laissant passer le calcium. Mais cette entrée de calcium est finement régulée puisque au potentiel de repos, même si le glutamate se fixe sur le récepteur, ceci ne suffit pas à laisser entrer le calcium. En effet, le canal calcique est obstrué par un ions magnésium qui ne se retire du canal que lorsque le potentiel membranaire est au stade dépolarisé. Ainsi, seuls les influx nerveux à haute fréquence déclenchent l'entrée de calcium dans la cellule. C'est cela qu'on appelle la PLT ; une dépolarisation du neurone post-synaptique permettant l'entrée de Ca²⁺, suite à l'activation soutenue des récepteurs AMPA.

La théorie excitotoxique pose l'hypothèse que la transmission neuronale excitatrice peut, dans certaines conditions, être le point de départ d'un processus de destruction neuronale [48].

Dans les conditions physiologiques, les effets destructeurs d'une excitation excessive par le glutamate sont en grande partie compensés par les mécanismes de recapture qui permettent d'en limiter l'accumulation dans l'espace extracellulaire.

À l'inverse, dans des conditions pathologiques, s'il existe une altération de l'efficacité de ces transporteurs ou si leur fonctionnement est altéré du fait notamment d'une déplétion énergétique, le glutamate va se trouver en excès dans l'espace synaptique et va alors activer de manière exagérée l'ensemble de ses récepteurs. Cette sur activation sera à l'origine d'une cascade d'événements délétères qui conduiront à la mort neuronale.

Les phénomènes d'excitotoxicité glutamatergique sont étroitement liés à la dérégulation du Ca²⁺ intracellulaire ; Cette dérégulation entraîne une succession de réactions intracellulaires et la mort neuronale. L'excitotoxicité peut être directe si elle est causée par l'augmentation extracellulaire de glutamate, ou indirecte lorsque l'élévation de la concentration intracellulaire de Ca²⁺ est secondaire à un dysfonctionnement métabolique ou énergétique.

Au cours de cette cascade destructrice provoquée par la suractivation des récepteurs glutamatergiques, plusieurs processus concourent à la destruction cellulaire. De manière précoce, l'ouverture de nombreux canaux cationiques membranaires génère une entrée massive d'ions Na⁺ et d'eau responsables de dégâts cellulaires importants, notamment par le biais d'un œdème.

Ensuite, consécutivement à la persistance de la dépolarisation, le Mg^{2+} est libéré du canal couplé aux récepteurs NMDA, permettant l'entrée massive de Ca^{2+} [49] ; Ion dont la concentration intracellulaire est alors renforcée par la libération du contenu du réticulum endoplasmique sous l'action de l'inositol triphosphate (IP3). L'importante surcharge calcique intracellulaire participe alors à l'activation de nombreux systèmes enzymatiques (protéases, lipases, endonucléases), qui contribuent à la destruction cellulaire par nécrose.

L'augmentation des concentrations calciques intracellulaires participe aussi à l'activation de la NO synthétase neuronale et donc à la synthèse de NO, ainsi qu'au développement d'altérations fonctionnelles mitochondriales, aggravant les processus oxydatifs déjà présents.

En outre, plusieurs facteurs de transcription nucléaire à l'origine du développement de processus inflammatoires et de l'apoptose sont également stimulés.

Finalement, l'ensemble de ces processus, dont la conjonction conduit à la mort neuronale, peut être amplifié, voire même s'auto entretenir, en particulier du fait de la libération massive de glutamate résultant de la lyse cellulaire et de la majoration des déficits énergétiques liés à l'altération des fonctions mitochondriales.

Dans le contexte de l'étude de ce processus délétère, plusieurs arguments suggèrent l'existence d'un lien entre l'A β et le processus d'excitotoxicité [50].

Ainsi, outre le fait que l'A β puisse contribuer au stress oxydatif, à l'augmentation des concentrations calciques intracellulaires et au déficit énergétique mitochondrial, elle pourrait aussi participer à l'activation des récepteurs NMDA et à l'inhibition de la recapture du glutamate, en partie par l'intermédiaire de la diminution de l'expression de ses transporteurs [50].

Cependant, certaines observations concernant la perte neuronale suggèrent que les concentrations cérébrales du glutamate sont, de manière effective, plutôt diminuées...

Cela pourrait alors s'expliquer par le fait que la libération excessive du glutamate à un stade précoce de l'évolution de la maladie favorise la dégénérescence neuronale corticale qui, de manière différée, a pour conséquence une diminution des concentrations cérébrales en glutamate.

L'endocytose des récepteurs du NMDA et de AMPA affaiblit davantage l'activité synaptique en induisant une réduction soutenue des courants après un train de stimulation à haute fréquence. Ce déséquilibre entre potentialisation et dépression dans les synapses se produit physiologiquement avec le vieillissement, mais A β intraneuronale serait capable de les déclencher encore plus tôt.

Perte de neurotransmetteur et neurotrophines

Les neurotrophines favorisent la prolifération, la différenciation et la survie des neurones et des cellules gliales. Elles facilitent l'apprentissage et la mémoire.

Dans la maladie d'Alzheimer, les taux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), appartenant à la famille des neurotrophines, sont abaissés. L'administration de BDNF chez les rongeurs et les primates non humains soutient la survie neuronale, la fonction synaptique et la mémoire, ce qui suggère que le remplacement du BDNF est une autre option pour le traitement d'Alzheimer.

De plus, on a prouvé qu'à un stade avancé de la maladie d'Alzheimer, les taux de récepteurs de neurotrophine dans les neurones cholinergiques du cerveau sont sévèrement réduits, alors qu'en situation physiologique ces derniers sont présents à un taux élevé.

En outre, des études ont révélé que les récepteurs de l'acétylcholine nicotinique α -7 présynaptiques, essentiels au processus cognitif, augmentent au début de la maladie avant de diminuer plus tard.

D'autres études ont également montré que l'A β se lie aux récepteurs α -7 nicotiques de l'acétylcholine, altérant ainsi la libération de l'acétylcholine et le maintien d'une potentialisation à long terme. Le niveau des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine est aussi réduit dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Bien que les inhibiteurs des cholinestérases améliorent légèrement la neurotransmission, ils perdent leur efficacité au fil du temps. L'utilisation d'agonistes et de modulateurs des récepteurs de l'acétylcholine nicotinique α -7 a elle aussi été testée; les essais cliniques ont montré une amélioration cognitive avec réduction des taux d'A β dans le liquide céphalorachidien, mais ces agents sont toxiques.

Perte de l'homéostasie calcique :

La perte de la régulation du calcium est commune à plusieurs troubles neurodégénératifs. Dans la maladie d'Alzheimer, des concentrations élevées de calcium cytosolique stimulent l'agrégation des A β et l'amyloïdogenèse.

On pense que l'activation chronique des récepteurs des AA excitateurs (glutaminergiques) aggrave les dommages neuronaux dans la maladie d'Alzheimer au stade avancé par augmentation du calcium cytosolique. Cette augmentation stimule à son tour la libération du calcium dans le réticulum endoplasmique à l'origine d'une concentration calcique intracellulaire très élevée. De nombreux systèmes enzymatiques sont alors activés, et participent à la mort cellulaire.

Une autre perturbation métabolique dans la maladie d'Alzheimer, liée à l'homéostasie synaptique et énergétique implique la **signalisation de l'insuline dans le cerveau et le métabolisme du glucose**. Et des études épidémiologiques montrent que la prévalence de la maladie d'Alzheimer est plus importante chez les sujets diabétiques de type 2, c'est-à-dire insulino-résistants [51].

Il existe donc une relation évidente entre le métabolisme du glucose et la déficience cognitive.

En effet, sont observées au cours de la maladie : ***résistance à l'insuline, hyperglycémie et carences énergétiques***. On retrouve chez les patients à un stade avancé de la maladie des taux élevés d'insuline à jeun, pourtant l'élimination du glucose, elle n'est pas élevée, ce qui témoigne d'une résistance périphérique à l'insuline. De plus, certaines études ajoutent que le taux de récepteurs à l'insuline, ainsi que les protéines de transport du glucose et d'autres acteurs de la voie de l'insuline dans le cerveau sont réduits ; témoignant cette fois d'une résistance centrale à l'insuline.

Cette résistance expose les neurones à un déficit en énergie ainsi qu'à une vulnérabilité accrue aux attaques oxydantes ou autres agressions métaboliques. Et l'hyperglycémie altère directement les structures de l'hippocampe par des phénomènes de glycation et active la Kinase tau responsable d'une phosphorylation augmentée.

L'induction expérimentale d'un diabète 2 chez des modèles de rongeurs de la maladie accélère la perte cognitive et la dégénérescence synaptique [52].

Ainsi, l'ensemble de ces données suggère un rôle délétère de l'hyperglycémie et de l'altération de l'action de l'insuline sur la survie synaptique.

De plus, il semblerait que l'insuline bloque la liaison des peptides amyloïde- β diffusible ($A\beta$ -derived diffusible ligands ou ADDLs) sur les synapses en favorisant l'internalisation de leurs récepteurs ADDLs, prévenant ainsi leurs effets neurotoxiques. A l'inverse, les ADDLs en excès pourraient eux aussi, favoriser l'internalisation des récepteurs pour l'insuline, induisant une insulino-résistance qui elle-même favorise la liaison synaptique des ADDLs sur leur propre récepteur. Ainsi, l'insuline et les ADDLs régulent réciproquement leurs propres récepteurs et la survie synaptique résulte alors de la balance insuline/ADDLs [53].

Des **altérations vasculaires** sont également observées au cours de cette pathologie.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence le rôle des facteurs de risque vasculaires tels que l'athérosclérose ou l'hypertension artérielle dans la progression du déclin cognitif [54], et un lien a été suggéré entre la physiopathologie systémique, notamment la perfusion cérébrale perturbée, et la MA.

La maladie ischémique touche 60 à 90% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les infarctus majeurs représentant un tiers des lésions vasculaires en cas d'autopsie.

Les lésions causées par les accidents vasculaires cérébraux contribuent grandement au déclin cognitif.

L'altération microvasculaire cérébrale liée au vieillissement et, à un degré plus marqué, à la MA comprend : les modifications physiologiques de la **perfusion cérébrale** (en particulier la diminution du flux sanguin dans les zones corticales), la **réduction de l'utilisation du glucose cérébral**, la **perte de l'innervation vasculaire** et plus particulièrement l'innervation **cholinergique**, ainsi que les **dommages structurels des capillaires** cérébraux. En effet, il semblerait que ce soit l'addition de tous ces facteurs qui concourent, par anomalies du système vasculaire, au déficit cognitif. L'hypertension chronique, le déficit cholinergique ainsi que l'effet toxique de certaines molécules telles que le peptide β -amyloïde, peuvent initier une **vasoconstriction** affectant la circulation cérébrale. La vitesse de perfusion cérébrale diminue alors progressivement, donnant lieu à des anomalies de structures au niveau des capillaires. Ceci, additionné aux remaniements physiologiques déjà présents et liés au vieillissement, (Athérosclérose, angiopathie ..), altère la membrane capillaire basale ainsi que les protéines de transport, modifiant ainsi les échanges au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Le transport des nutriments, dont l'oxygène, et des électrolytes, ainsi que l'apport en énergie du sang au cerveau sont alors altérés.

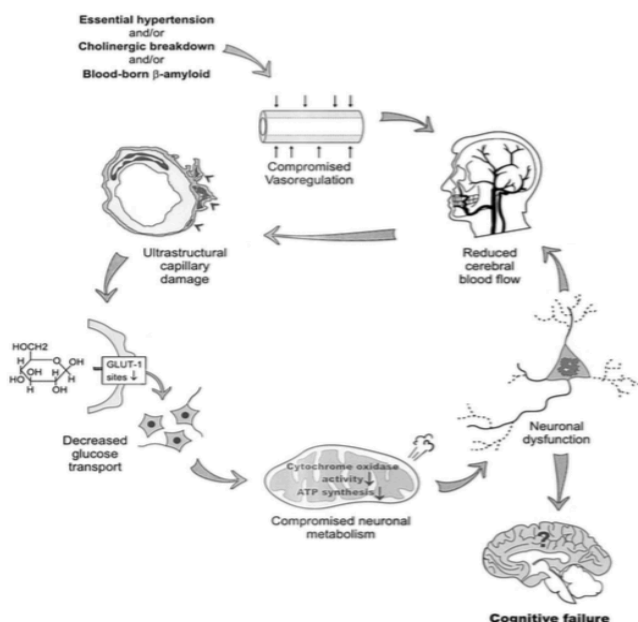


Fig 18 : Relation entre altération microvasculaire et déficit cognitif

La coexistence d'une vitesse du flux sanguin corticale réduite et d'une neurodégénérescence cholinergique du Noyau basal de Meynert (NBM) observée chez les patients Alzheimer, a suscité la curiosité des chercheurs qui ont entamé des recherches plus approfondies. Il a été observé qu'une administration de molécules anticholinergiques, bloquant les récepteurs de L'Ach diminuait de 20% la vitesse du flux cérébral dans le cortex [55], tandis que l'administration d'inhibiteurs de l'Acétylcholinesterase, augmentant les taux d'Ach conduisait à une augmentation significative de ce flux sanguin cérébral. Ceci prouve donc bien l'implication de l'Ach dans la régulation du flux sanguin cérébral, cependant les cibles précises du neurotransmetteur restent à être clarifiées.

La présence de peptides A β semble jouer un rôle important dans cette chaîne délétère. L'angiopathie amyloïde cérébrale touche plus de 90% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et participe à la mise en place des anomalies capillaires, de la rupture de la barrière hémato-encéphalique et à l'apparition d'athérome dans les gros vaisseaux.

Les compartiments neuronaux alors privés de nutriments essentiels et notamment du glucose, perdent leur source énergétique ce qui compromet leur activité métabolique. Ceci rejoint de nouveau le cercle vicieux alimenté par une altération des mitochondries, un excès de stress oxydatif etc ... Pour aboutir à une mort cellulaire.

Métabolisme du cholestérol

La théorie d'une anomalie dans le métabolisme du cholestérol est une hypothèse intéressante dans la mesure où il existe un risque génétique lié à l'Apolipoprotéine E et des facteurs de risques acquis comprenant les pathologies vasculaires. De plus, le cholestérol est un composant essentiel des membranes neuronales et se concentre dans des îlots sphingolipidiques appelés « radeaux lipidiques ». Ces radeaux sont des plateformes pour l'assemblage des β -sécrétases et des γ -sécrétases et le traitement de la protéine précurseur de l'amyloïde en A β . La génération et l'agrégation de A β sont favorisées et la clairance du cerveau est réduite lorsqu'une surabondance de cholestérol estérifié diminue le renouvellement lipidique de la membrane. APOE étant le principal transporteur de cholestérol dans le cerveau[56].

Ainsi, un taux de cholestérol sérique élevé à la quarantaine augmente le risque de maladie d'Alzheimer.

Inflammation

De nombreuses recherches ont déjà démontré le rôle de l'inflammation dans la survenue de nombreuses maladies chroniques. Des études plus récentes montrent une corrélation entre inflammation chronique à bas bruit et démence.

De récentes recherches ont mesuré des taux élevés de marqueurs sanguins de l'inflammation corrélés avec un rétrécissement du volume de certaines parties du cerveau et une altération de la mémoire.

Dans cette études les chercheurs ont mesuré les taux de 5 marqueurs sanguins de l'inflammation sur un grand nombre de patients âgés en moyenne de 53 ans. Vingt quatre ans plus tard les participants ont passé un scanner du cerveau, pour mesurer le volume de plusieurs zones cérébrales, et des tests cognitifs. Les sujets ayant des niveaux élevés de marqueurs d'inflammation montraient un rétrécissement de 5% de l'hippocampe, et ils obtenaient également de moins bons résultats aux tests de mémoire.

Dans la maladie d'Alzheimer, l'apparition de plaques séniles entraîne une activation des cellules immunitaires et inflammatoires du cerveau, dont les principaux acteurs sont les cellules microgliales. Ce mécanisme apparaissant à un stade préclinique, c'est-à-dire à un stade où les protéines anormales sont présentes mais sans conséquence sur la santé, il semble être dans un premier temps de nature protectrice vis-à-vis de la pathologie. Cependant, à un certain stade, lorsque la maladie évolue, l'inflammation pourrait « s'emballer » devenant alors délétère.

En effet, dans la MA, la microglie a la capacité de répondre à divers stimuli, notamment les peptides amyloïdes, leur protéine précurseur (APP) et les enchevêtrements neurofibrillaires [57].

Au début, la microglie activée facilite la clairance d'A β , cependant l'activation chronique des cellules microgliales libère des chimiokines et une cascade de cytokines nocives (IL-1, IL-6, TNF- α ...) qui finit par augmenter la production de A β et diminuer sa clairance, causant alors des dommages neuronaux. Ainsi, la réaction inflammatoire est à la fois délétère et protectrice.

Ainsi, les rôles contradictoires de la microglie rendent compliqué le rôle que pourrait jouer la modulation de l'inflammation dans le traitement.

Conclusion

On est confronté à un cercle vicieux dont le moteur est le stress oxydatif. Il entraîne perturbation physiologiques, perte d'homéostasie et production de protéine amyloïde elle-même à l'origine d'une production de dérivés oxygénés capables d'autres altérations macromoléculaires qui aboutissent in fine à la mort cellulaire.

Facteurs/ Désordres	
Alimentaires	- Acides gras polyinsaturés oméga-3 : trop faibles - Les carences en vitamine (notamment C et E) - Ingestion de toxiques
Vasculaires	- l'ischémie, l'hypertension, hyperhomocystéinémie
Environnementaux	- Les traumatismes crâniens, Pollution (pesticides...)
Métaboliques	- régime, dyslipidémie, diabète - Dysfonction mitochondriale, déficit en énergie - Inflammation, cycle cellulaire perturbé
Stress oxydant	- l'insuffisance des antioxydants, - les métaux de transition - Dysfonction mitochondriale

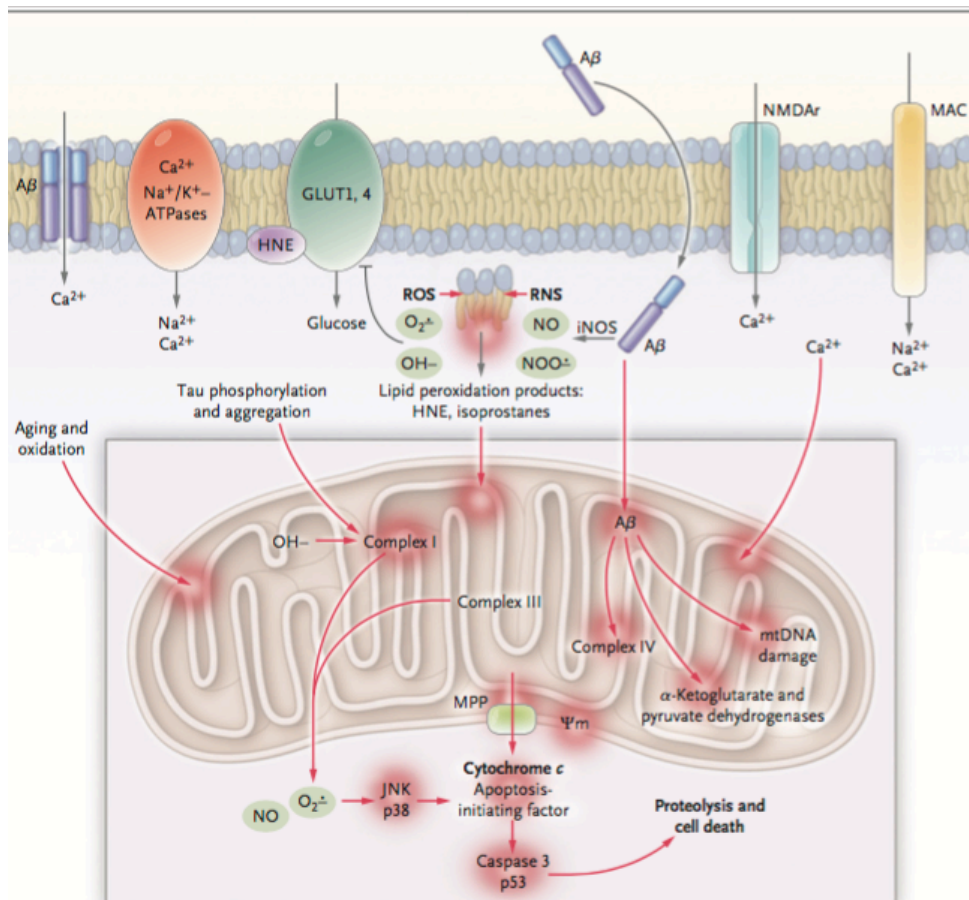


Figure 19 : Cercle vicieux du stress oxydatif et de l'altération mitochondriale

2. Rôle de l'axe intestin-cerveau dans la neuro-dégénérescence

Effet du vieillissement

Au cours du vieillissement, l'efficacité du système immunitaire décline à la suite d'un processus d'immuno-sénescence. L'organisme entier est caractérisé par un état inflammatoire chronique de bas grade et du fait du *ralentissement du transit intestinal* observé chez la majorité des personnes âgées, il est possible qu'une *masse bactérienne* excessive puisse s'accumuler et favoriser cet état inflammatoire.

Effet de la flore microbienne

Les *implications* de la flore dans les mécanismes décrits dans la maladie d'Alzheimer sont *multiples*.

Tout d'abord, avec l'âge, on observe une modification de la flore favorisant l'inflammation ;

Lors du vieillissement, l'augmentation des *entérobactéries* est responsable d'un accroissement des *endotoxines* avec libération de *signaux pro-inflammatoires*.

On observe également chez les personnes extrêmement âgées, fragiles, hospitalisées ou traitées par des antibiotiques une raréfaction de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*, dont l'abondance relative pourrait servir d'indicateur de santé intestinale, du fait de ses propriétés anti-inflammatoires.

Il a été établi que le microbiote avait un rôle dans les phénomènes immunitaires, inflammatoires voire nécrosants au sein du SNC. En effet celui-ci est impliqué dans la maturation et l'activation de la microglie ; Les bactéries commensales sécrètent le précurseur du peptide amyloïdes (PPA) dans l'intestin, et l'amyloïde bactérienne formée active la microglie. Les espèces *bactériennes E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Staphylococcus aureus* font partie des souches qui sécrètent le PPA et sont davantage présentes dans l'intestin de personnes âgées. Lorsque les plaques amyloïdes sont produites en excès et atteignent un certain seuil, elles se propagent et mettent en jeu les fonctions du SNC. La dissémination des plaques amyloïdes de l'intestin au cerveau est plus visible lors du vieillissement, du fait que la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique (BHE) soient davantage perméables aux petites molécules. [58]

Les études chez l'animal ont fourni plusieurs indices montrant qu'un microbiome intestinal divers et sain peut favoriser la santé du cerveau en empêchant le développement de maladies et de troubles neurodégénératifs. Par exemple, l'administration périphérique de *Lactobacillus* spp. a également démontré avoir un effet anti-inflammatoire et antioxydant dans le cerveau de rats atteints d'ischémie cérébrale.

En outre, un essai clinique a montré que les patients atteints de la MA atteints d'infections à *H. pylori* présentaient des taux accrus de tau phosphorylée (1,4 fois) ainsi que des taux accrus d'IL-8 (1,4 fois) et de TNF- α (1,3 fois) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), par rapport aux patients atteints de la MA *H. pylori* négatif [59].

Cet accroissement des marqueurs de la maladie et de l'inflammation du SNC chez les patients *H. Pylori* positif s'accompagnait d'une diminution de 18% de plus, des capacités cognitives, par rapport aux patients Alzheimer non infectés par *H. Pylori*.

Analysées conjointement, ces données permettent de dire que le microbiote est capable de réguler des caractéristiques moléculaires et les symptômes de la MA. Ainsi, ce dernier peut concourir à de nombreuses altérations cérébrales via divers mécanismes neuro-inflammatoires indirects.

De plus, on observe également des modifications dans certaines voies enzymatiques favorisées par cette inflammation chronique à bas bruit.

La production du monoxyde d'azote, principal neurotransmetteur des neurones NANC (non-adrénergique et non-cholinergique) dans le SNE, étant assurée par les cellules intestinales et les bactéries commensales, il est logique qu'une perturbation de la flore modifie cette production. Les lactobacilles et bifidobactéries transforment par réduction le nitrate NO₃⁻ en nitrite NO₂⁻ puis en NO grâce à la "*nitric oxide synthase*" NOS. Il existe trois types distincts de NOS : neuronal (nNOS), endothélial (eNOS) et inductible (iNOS). Les enzymes nNOS et eNOS sont nécessaires au bon développement du système nerveux ainsi qu'à la plasticité neuronale, tandis que la iNOS, faiblement exprimée dans le SNC en conditions physiologiques, possède des effets neurotoxiques. Elle peut engendrer un stress oxydant et un stress nitrosant conduisant à une dégradation axonale et des désordres neurodégénératifs. Et justement, sa concentration se voit élevée, notamment dans la microglie, en conditions inflammatoires observées au cours du vieillissement.

Le microbiote contribue également à maintenir l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique en régulant positivement l'expression des protéines des jonctions serrées comme l'occludine et la claudine-5 [58]. Des expériences utilisant des souris sans germes (GF : germ free) indiquent que l'expression de ces protéines a été réduite jusqu'à 75%, par rapport aux souris à microbiote intact [60].

De plus, a également été démontré l'impact du microbiote sur l'activité immunitaire de l'hôte. Les microglies sont les premiers intervenants en cas d'infections bactériennes ou virales du cerveau. Elles interviennent dans le contrôle précoce des agents pathogènes et la coordination des réactions immunitaires en aval et, il se trouve que le manque de microbes résidant dans l'hôte semble diminuer la réponse immunitaire de celle-ci. C'est dans une étude datant de 2015 que Daniel Erny et ses collègues ont mis en évidence les conséquences fonctionnelles et morphologiques d'un tel déficit.

Pour cela, ils ont dans un premier temps étudié les morphologies des cellules microgliales chez des souris GF et des souris exemptes d'organismes pathogènes spécifiés (SPF), puis dans un second temps ils ont observé les réponses de chacune des populations de souris à l'administration de motifs moléculaires associés aux pathogènes ou d'agents pathogènes entiers.

Les cellules microgliales de souris GF montraient des anomalies morphologiques (cellules de plus grandes taille et ramifiées) par rapport aux cellules des cerveaux de souris SPF. Et, de façon concomitante à ces modifications morphologiques, on a observé une expression élevée du marqueur de l'activation microgiale chez les souris SPF tandis que les souris GF présentaient une réponse diminuée à la stimulation par les lipopolysaccharides (LPS) se traduisant par une sécrétion réduite en IL-1 β , IL-6. Ces résultats indiquent que la microglie dans le cerveau des souris SPF pourrait être mieux préparée pour répondre aux stimuli pathologiques par rapport à la microglie chez les souris GF [61].

Ainsi, une déplétion constitutive (telle que trouvée chez les souris GF) ou induite (antibiotiques) des microbes résidents de l'hôte compromet considérablement la maturation de la microglie et la forme des cellules, conduisant à des réponses inadaptées.

La flore microbienne joue donc un rôle dans le maintien de l'intégrité de la BHE mais également dans celui de la barrière intestinale. Bien que ce soit l'accumulation excessive de plaques A β et des enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) qui déclenche la neuro-inflammation dans la MA, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont également une intégrité réduite de leur BHE ainsi qu'une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui peut entraîner une activation chronique défavorable de la microglie par des agents extérieurs et finalement exacerber cet état neuro-inflammatoire chronique [62].

Outre leur implication dans les phénomènes inflammatoires, les bactéries intestinales régulent également la **production de certains neurotransmetteurs et neuropeptides**.

Les bactéries intestinales à Gram positif, *Lactobacillus* spp. et *Bifidobacteria* spp. peuvent métaboliser le glutamate pour produire de l'acide γ – aminobutyrique (GABA), qui est un neurotransmetteur inhibiteur majeur du système nerveux central [63].

Quant aux genres *Escherichia*, *Bacillus*, et *Saccharomyces* produisent de la noradrénaline, *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia*, et *Enterococcus*, ils produisent de la sérotonine, alors que *Bacillus* et *Serratia* peuvent produire de la dopamine [64]. Tous ces neurotransmetteurs jouant un rôle majeur dans la régulation de l'humeur et donc la dépression.

De plus, l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) semble augmentée dans l'hippocampe lorsque le microbiote est affaibli en certains germes et enrichi en d'autres.

En effet, des études montrent que le microbiote intestinal peut avoir une influence significative sur la neurogenèse cérébrale, essentielle pour la prévention des déficiences cognitives et de la mémoire liées à l'âge [65].

Selon ces études, l'administration à des souris, de plusieurs antibiotiques à large spectre, notamment l'ampicilline / sulbactam, ou la vancomycine par exemple, entraîne un appauvrissement considérable du microbiote intestinal et réduit la neurogenèse de l'hippocampe d'environ deux fois [65]. Cette diminution de la neurogenèse induite par les antibiotiques a été restaurée chez les souris ayant reçu un mélange de probiotique contenant *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus*, *Lactobacillus Bulgaricus* et *Streptococcus salivarius* subsp. *Thermophiles*. L'administration de ce mélange a eu des effets bénéfiques sur la santé gastro-intestinale, tels qu'une réduction de la perméabilité intestinale, mais également sur la santé cérébrale puisqu'elle s'est accompagnée d'une augmentation de l'expression hippocampique d'un certain nombre de gènes impliqués dans la plasticité synaptique, notamment le BDNF, la synapsine et la syntaxine. Cette augmentation de la plasticité neuronale a permis une inversion du déclin cognitif. Mais attention, lorsque la régénération neuronale devient trop importante et s'accompagne de formations pathologiques, une neurodégénérescence peut survenir.

Il a aussi été démontré que la dysbiose microbienne induite par un antibiotique réduit les niveaux de produits dérivés de microbes, y compris l'acétate, butyrate, propionate, TMAO, adénine et uracile. Or, la diminution des métabolites microbiens chez les souris était associée à une réduction des concentrations de BDNF dans le SNC (diminution pouvant aller jusqu'à 25%), ainsi qu'à une réduction de la mémoire (diminution d'environ trois fois supérieure) [66].

D'autres expériences impliquant des souris GF inoculées avec les matières fécales de souris SPF ont confirmé ces résultats en démontrant que la concentration cérébrale de certaines molécules peut être fortement influencée par le microbiote intestinal. Par exemple, le TMAO, qui restaurait la capacité du tau mutant à favoriser l'assemblage des microtubules, était 4,4 fois plus concentré dans le cerveau des souris GF, qui avaient été inoculées avec les fèces provenant de SPF, comparés aux souris GF non occluses.

Enfin, il semblerait que le microbiote ait également un rôle dans la modulation de la clairance des monomères β du SNC. Selon certaines études, cette clairance serait liée au récepteur déclencheur exprimé sur les cellules myéloïdes 2 (TREM2) ainsi que par les cellules microgliales.

Il serait capable de détecter l'A β et d'induire la phagocytose, la production de cytokines ainsi que de ROS et de RNS par la microglie [67].

Or, l'expression de TREM2 fonctionnel est régulée négativement dans le cerveau des personnes atteintes de la MA, et il a récemment été découvert que des toxines inflammatoires, telles que le LPS, peuvent considérablement réduire l'expression de TREM2 [68] et réduire la phagocytose des débris cellulaires (jusqu'à 25 fois).

Ainsi, en plus de contribuer potentiellement à la production de fibrilles de l'A β , le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le piégeage de l'A β dans le cerveau des personnes atteintes de la MA, ce qui pourrait encore aggraver la pathologie de la maladie.

Ainsi, il est possible que, alors que *certaines bactéries puissent favoriser la pathogenèse* de la maladie d'Alzheimer, *d'autres bactéries contribuent à réduire la pathologie* de la maladie d'Alzheimer.

Rôle de l'alimentation

Nous savons tous aujourd'hui qu'une alimentation équilibrée et saine participe grandement à garantir une bonne santé ; Quelque soit notre âge, l'alimentation est fondamentale pour la santé du cerveau. Tout commence bien avant la naissance avec l'alimentation de la mère pendant la grossesse, qui si elle est adaptée garantit le bon développement cérébral du fœtus, et cela se poursuit, après la naissance, et jusqu'à l'âge adulte. En effet, la science nous montre aujourd'hui que l'alimentation peut également servir d'agent préventif et/ou de complément dans le traitement de certaines pathologies, notamment neurodégénératives comme l'Alzheimer.

Au plus jeune âge, l'allaitement contribue à un développement psychomoteur plus rapide et plus l'allaitement est long, meilleures sont les « performances » de l'enfant, et ce, d'autant plus si l'allaitement est exclusif. En effet, le lait maternel contient une forte concentration d'acides gras polyinsaturés oméga-3 qui sont impliqués dans les processus de neurotransmission, de survie des cellules, et dans la neuro-inflammation.

Plus tard, à l'adolescence, les jeunes sont vulnérables au régime riche en graisses et en sucres qui entraîne une inflammation de l'hippocampe et perturbe le bon fonctionnement de la mémoire.

Enfin, à l'âge adulte, une alimentation saine garantit un maintien des capacités cérébrales, un retard du vieillissement neuronal et du déclin cognitif.

De nombreuses recherches montrent que le changement d'habitudes alimentaires modifie profondément la composition de la flore intestinale.

Des études ont montré qu'une mauvaise alimentation, en particulier une alimentation **trop riche en graisses (graisses saturées et en cholestérol)**, augmente le risque de développer une MA [69].

Il a notamment été révélé que les souris nourries avec des « régimes occidentaux », riches en acides gras saturés (AGS) présentaient une signature microbienne faible en bifidobactéries mais des niveaux accrus de phylum Firmicutes par rapport aux souris témoins nourries normalement. Ce changement de régime alimentaire correspondait à une multiplication par huit de la perméabilité intestinale associée à une augmentation de la concentration plasmatique de lipopolysaccharides (LPS) et de cytokines pro-inflammatoires (taux d'IL-1 x 1,4 et taux de TNF- α x 1,7). L'augmentation des taux de LPS, appelée endotoxémie métabolique, pourrait être à la fois la résultante d'une augmentation de la production d'endotoxines par le microbiote suite notamment à la lyse des bactéries Gram-négatives ou encore d'une altération de la fonction de barrière de l'intestin, voire des deux phénomènes conjoints.

Cette augmentation de la perméabilité intestinale serait alors due à la réduction associée de l'expression de ZO-1 (1,6 fois) et d'occludine (1,2 fois) dans l'intestin.

En effet, les bifidobactéries ont un rôle positif sur la perméabilité intestinale, car elles réduisent la perméabilité des jonctions serrées et améliorent ainsi l'intégrité de la barrière mucoale. Ainsi, un but thérapeutique serait de prévenir cette diminution des bifidobactéries. [70] [71] [72]

En outre, dans ces expériences, le retour à un régime hypocalorique a conduit à une perte de poids des souris et à une rééquilibration du microbiote intestinal. L'utilisation de certains antibiotiques ou probiotiques amenait au même résultat. [70]

D'autres expériences plus approfondies ont par la suite montré que ces différents régimes spécifiques, en impactant la composition de la flore microbienne, jouaient un rôle important dans la régulation de l'apprentissage, de la mémoire et de la cognition.

En effet, des tests cognitifs menés chez des souris nourries de régimes riches en graisses saturées ont montré que ce type de régime correspondait à une baisse substantielle des capacités de la mémoire [73].

Cependant tous les régimes riches en graisses n'ont pas un impact négatif ; En effet, certaines études montrent que la consommation de quantités élevées d'acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3 n'est pas associées au développement de la MA. Des études expérimentales montrent l'implication positive des AGPI n-3 issus de l'alimentation dans les fonctions cognitives [74] ; En effet, les souris soumises à un régime dépourvu d'AGPI n-3 depuis 2 générations présentent un déficit d'apprentissage dans une tâche de discrimination de la luminosité associée à une récompense. Il a alors été conjecturé comme hypothèse que cette altération cognitive soit due à une baisse du turnover des vésicules synaptiques de l'hippocampe par la carence en AGPI n-3 [75] [76]. De plus, ces AGPI n-3 sont de puissants anti-inflammatoires ; Leur baisse entraîne alors une production chronique à bas bruit de cytokines inflammatoires, connues pour altérer la cognition [77]. De plus, les niveaux de DHA cérébraux sont positivement associés aux performances cognitives et comportementales ; La supplémentation en AGPI n-3 améliore la cognition chez les personnes atteintes non atteintes de démence, mais également chez les patients atteints de la MA. Collectivement, ces résultats soutiennent le rôle des AGPI n-3 dans la prévention et l'amélioration des symptômes liés à la maladie d'Alzheimer [78] [79].

En réalité, le problème n'est pas les AGPI mais les régimes riches en acides gras saturés (AGS). On peut dire, d'une manière générale, qu'un excès d'AGS et, dans une certaine mesure d'AGPI n-6 entraîne des conséquences négatives, alors que les AGPI sont dotés de propriétés bénéfiques. A cet égard, le rapport AGPI n-6 et n-3 présente un intérêt particulier. Les études ont conclu qu'un rapport n-6/n-3 relativement constant d'environ 1/1 constituait un paramètre majeur dans l'expansion et le maintien de la substance grise.

Ceci constitue un réel problème puisque, aujourd'hui, dans les rations alimentaires des pays occidentaux, les fibres ont largement été remplacées par les graisses animales riches en AGS qui ont alors un effet opposé sur la flore intestinale. Et, lors du siècle dernier, le rapport n-6/n-3 a aussi augmenté de manière importante jusqu'à 20-25 / 1.

Une fois l'équilibre rompu, un rapport n-6: n-3 excessivement élevé altérerait le fonctionnement normal du cerveau et, surtout, prédisposerait à la maladie [80] [81].

Xu et Wang (2016) ont découvert que plus de 50 métabolites microbiens étaient positivement associés à un déclin cognitif accéléré, à un âge précoce d'apparition de la maladie et à des biomarqueurs de la progression de la maladie chez des patients atteints de maladie. Le TMAO, un métabolite microbien intestinal bien connu des graisses animales alimentaires, est l'un de ces métabolites bactériens identifiés. Il a été identifié comme étant systématiquement associée à la MA, ce qui conforte les conclusions épidémiologiques selon lesquelles les « régimes occidentaux » riches en graisses sont positivement corrélés à un risque accru de MA.

De plus, d'autres expériences sur les animaux ont montré que des souris nourries avec un régime contenant 50% de viande de bœuf maigre ont une grande diversité microbienne, avec augmentation de l'activité physique, de la mémoire et un comportement moins anxieux.

Outre les matières grasses, une étude menée sur des rats de l'Université de Californie à Los Angeles en 2012 a conclu qu'un régime **riche en fructose** ralentissait littéralement le cerveau, ce qui avait pour conséquence de perturber les facultés de mémorisation. L'étude des cerveaux avait dévoilé que les synapses des rats qui avaient consommé **trop de sucre** étaient abimées et que leur communication entre elles s'en trouvait altérée.

La recherche explique qu'un régime alimentaire riche en sucres ajoutés diminue la synthèse du facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF), une substance chimique cérébrale qui joue un rôle important dans la formation des souvenirs ainsi que dans l'apprentissage. En effet, le BDNF aide le cerveau à créer de nouvelles connexions et à réparer les cellules cérébrales endommagées. Un faible taux de BDNF est lié à l'apparition de la maladie d'Alzheimer ainsi que de la dépression, mais aussi aux pathologies associées à des dysrégulations du métabolisme glucidique. [82]

Une étude a indiqué « qu'un faible taux de BDNF pourrait bien être un facteur pathogénétique qui est associé non seulement à la démence et à la dépression, mais également au diabète de type 2, ce qui expliquerait potentiellement le groupement de ces maladies dans les études épidémiologiques » [83].

Le **glutamate et le GABA** sont retrouvés dans l'alimentation : le glutamate fait partie des acides aminés les plus abondants dans les protéines alimentaires, le GABA est relativement abondant dans les légumes, les épinards, l'orge et les pousses de haricots. Lors d'une étude menée sur des centaines de personnes, une supplémentation de nourriture en GABA a montré ses effets bénéfiques dans l'amélioration de la qualité du sommeil et la réduction de l'anxiété.

Enfin, d'autres études montrent l'importance des **antioxydants alimentaires**.

Des recherches indiquent qu'en plus de son rôle que dans la régulation des facultés cognitives et de la mémoire, le microbiote, via des mécanismes indirects induits par le régime alimentaire a un impacte sur les caractéristiques moléculaires de la MA. Il serait alors capable de réduire la charge en A β chez les patients atteints de MA grâce à des apports importants de polyphénols. C'est ce que nous montre cette étude réalisée avec des rats mâles nourris avec des extraits de polyphénols de pépins de raisin, qui ont présenté une accumulation substantielle de métabolites microbiens issus du polyphénol de pépins de raisin capable d'interférer avec l'oligomérisation de l'A β , réduisant ainsi potentiellement l'un des marqueurs de la pathologie de la MA [84].

En outre, un ensemble de données issues de plusieurs études différentes apportent des arguments en faveur d'un rôle de la voie de signalisation de l'acide rétinoïque (AR) dans l'étiologie de la MA. D'après ces études il existerait des liens génétiques entre cette voie de signalisation et la maladie. En effet, ces recherches révèlent que les loci les plus souvent modifiés chez les patients atteints d'Alzheimer sont situés très proches des gènes codant pour des protéines ayant un rôle majeur dans la signalisation et/ou le métabolisme des rétinoïdes.

Par ailleurs, une diminution des concentrations en rétinol sérique ainsi qu'une baisse de l'activité de la retinaldéhyde désydrégénase, enzyme impliquée dans la production de l'AR, ont été retrouvées chez ces patients.

Ainsi, la dérégulation des gènes codant pour des protéines de la voie des rétinoïdes, et les modifications qui en résultent pourraient être fortement impliquées dans l'étiologie de la forme tardive (sporadique) de la MA [85].

Parmi les gènes potentiellement régulés par l'AR, on trouve ceux impliqués dans le clivage pathologique de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) qui conduit à la libération des peptides A β . Certains gènes impliqués dans le catabolisme des peptides A β ont aussi été montrés comme étant sous contrôle de l'AR. C'est aussi le cas du gène de la protéine tau encore appelée MAPT (microtubules-associated- protein tau), protéine prépondérante dans la formation des enchevêtrements neurofibrillaires ou encore le cas de la choline acetyltransferase dont l'activité décline très rapidement au cours de la maladie.

Ainsi la production des peptides amyloïdes et des amas fibrillaires est de ce fait contrôlée par des protéines dont l'expression est elle-même régulée par l'AR.

Acides gras à longues chaînes de la série 3 et Vitamine A, des nutriments lipidiques et liposolubles sont aujourd'hui reconnus comme exerçant un rôle fondamental dans les processus neurobiologiques qui sous-tendent les performances de mémoire et d'apprentissage. Leur biodisponibilité et leur fonctionnalité, comme pour de nombreuses hormones, sont conditionnées par des étapes d'activation métabolique. Et comme le vieillissement s'accompagne d'un affaiblissement de ces métabolismes qui contribue au déclin cognitif normal ou pathologique, il est capital, d'insister sur l'importance de meilleurs apports en ces nutriments pour la population des séniors.

3. Nouvelles pistes résolutives

Comme nous l'avons vu : beaucoup de facteurs aggravants/déclenchants s'additionnent pour aboutir à une dégénération des neurones : Perte d'homéostasie, production d'espèces réactives oxydantes et azotées, altérations biologiques protéiques, lipidiques et génétiques, à l'origine de dysfonctionnements perturbant l'homéostasie cellulaire. Il est donc nécessaire d'agir sur différentes composantes (alimentaire, environnementale...) pour limiter ces facteurs de risques.

Toutes les approches testées jusqu'à aujourd'hui montrent que la prise en compte d'une seule hypothèse, et ainsi le traitement d'une composante seulement, de la maladie n'est jamais suffisant. Par conséquent, il est nécessaire de développer une approche multi-cibles pour prévenir ou traiter de manière symptomatique ou non la maladie d'Alzheimer.

Le traitement de la maladie d'Alzheimer sporadique repose donc sur la mise en évidence et la compréhension des voies et mécanismes moléculaires, dont nous avons discuté, impliqués dans la genèse et la progression de la maladie... Cependant, pour compliquer les choses, certains changements ne sont pas, du moins initialement, pathologiques, mais réactionnaires ou protecteurs et peuvent ensuite, dans le contexte de la maladie d'Alzheimer s'avérer délétères.

→ Dans une étude parue en 2015, des chercheurs rapportent que 9 facteurs de risque potentiellement modifiables pourraient contribuer à jusqu'à deux tiers des cas de maladie d'Alzheimer.

Après avoir testé plus de 93 facteurs de risques de la maladie, ils ont mis en évidence que l'exposition à certains *médicaments* – notamment ceux permettant de diminuer la tension artérielle et les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* –, ou aux *œstrogènes* permettraient de prévenir la maladie d'Alzheimer.

De la même façon, des apports élevés en certaines *vitamines* (vitamine B9 ou folates, vitamines E ou C) ou encore la consommation de *café* sont associés à une diminution du risque d'Alzheimer.

Des stratégies de prévention ciblant alimentation, médicaments, chimie du corps, santé mentale, maladie préexistante et mode de vie peuvent donc aider à diminuer le risque de démence.

→En 2013, le *Physicians Committee for Responsible Medicine* (PRCM) avait déjà publié des recommandations regroupant 7 principes pour prévenir la maladie d'Alzheimer. Ces principes avaient été présentés lors de l'*International Conférence on Nutrition and the Brain* à Washington en 2013 :

- Limiter les **acides gras trans et privilégier les AGPI oméga-3**
- Eviter les compléments multivitaminés contenant du **fer et du cuivre**, qui augmentent le stress oxydant, sauf en cas de prescription médicale.
- Eviter les aliments qui ont été en contact avec des ustensiles de cuisine en **aluminium**, même si le rôle de l'aluminium dans la maladie reste controversé.
- **Manger** surtout des **fruits, des légumes et des céréales**
- Veiller à consommer **30 g de noix ou de céréales complètes** par jour pour apporter de la **vitamine E, un antioxydant** associé à un risque réduit de maladie d'Alzheimer
- Recevoir 2,4 µg de **vitamine B12** /J (par l'alimentation ou grâce à un complément alimentaire)
- Faire l'équivalent de **40 minutes de marche 3 fois par semaine**.

Finalement, l'ensemble des nombreux facteurs de risques peuvent être regroupés dans des groupes de paramètres qui sont essentiels à contrôler : la perméabilité intestinale et le microbiote, l'inflammation, le stress oxydant, la production des neuromédiateurs...

La modification de la perméabilité intestinale, qui conduit à une augmentation de la perfusion de certaines endotoxines comme le lipopolysaccharide (LPS), peut activer la microglie, contribuant ainsi à une inflammation chronique du SNC. **Restaurer la perméabilité intestinale initiale permettrait donc potentiellement de limiter le passage de produits inflammatoires bactériens ou toxiques dans la circulation générale et ainsi de réduire l'inflammation chronique du SNC.** On doit alors veiller à une flore microbienne optimale ainsi que renforcer la barrière intestinale grâce à la glutamine.

Étant donné les effets anti-inflammatoires de certains métabolites produits par les bactéries intestinales, comme le butyrate, la diminution des espèces produisant ces métabolites pourrait possiblement contribuer à l'inflammation du tube digestif, la diminution de l'absorption de nutriments bénéfiques ou essentiels (comprenant les acides aminés, les vitamines, les acides gras polyinsaturés) et l'augmentation de la synthèse de composés délétères (l'ammoniaque, les phénols, les indoles, les sulphides). **Veiller à une composition saine de la flore intestinale permettrait alors de moduler l'inflammation locale et périphérique ainsi que le stress oxydant, et de garantir le bon fonctionnement de l'ensemble de voies métaboliques essentielles de l'hôte.**

Dans tous les cas, un **contrôle de l'alimentation et du microbiote intestinal** est essentiel.

→ Une étude de 2016 a suivi les effets d'un nouveau type de traitement personnalisé sur 10 patients. Ces changements dans le mode de vie et ces traitements ont duré de 5 à 24 mois.

Dale Bredesen, le principal chercheur, à l'origine de ce protocole, explique que dans le cas de la maladie d'Alzheimer il n'existe pas de médicament unique capable d'arrêter ou de ralentir la maladie ; Il faut combiner différentes stratégies et intervenir sur plusieurs facteurs.

L'étude suggère que la perte de mémoire des patients peut donc être inversée par des changements dans leur mode de vie, et que les améliorations peuvent être durables. Ainsi, le choix d'une certaine hygiène de vie, ne serait plus qu'uniquement utile dans la prévention mais également dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Le traitement du nom de MEND (*Metabolic Enhancement for NeuroDegeneration*) consiste à travailler sur **36 facteurs comme l'alimentation, l'exercice, les habitudes de sommeil, la relaxation et le yoga... Il utilise aussi des médicaments, des vitamines ou de la stimulation cérébrale.**

Selon le chercheur Dale Bredesen, de l'université de Californie, Los Angeles : « *L'ampleur de l'amélioration de ces 10 patients est sans précédent.* »

Par exemple, un patient de 69 ans qui était toujours en activité était sur le point d'arrêter son entreprise à cause de ses pertes de mémoire. Des tests montraient qu'il avait les signes d'un Alzheimer précoce.

Après 22 mois avec MEND, ses tests cognitifs se sont améliorés et il a pu reprendre son travail.

Un autre patient de 66 ans, toujours en activité, avait été diagnostiqué avec la maladie d'Alzheimer. Au bout de cinq mois d'intervention, il a arrêté le programme. Son état a décliné et il a eu des pertes de mémoire. La reprise du programme lui a permis de stopper les épisodes de perte de mémoire. Au bout de 10 mois, son état s'est amélioré et le volume de son hippocampe avait augmenté de 10 % environ.

Sur les 10 patients qui avaient participé à l'étude, la plupart avaient retrouvé des résultats normaux aux tests cognitifs à la fin du traitement, cependant il est encore trop tôt pour savoir combien de temps cela va durer. Mais cela suggère tout de même que les patients prédisposés à la MA peuvent d'ores et déjà agir pour freiner voire empêcher la progression de la maladie.

Depuis, Dale Bredezen a fait évoluer le traitement MEND en un protocole baptisé ReCODE, détaillé dans son livre *La fin d'Alzheimer*.

Selon lui, la façon dont on aborde actuellement la pathologie est erronée. En effet, lorsqu'il y a une multitude de facteurs qui entrent en jeu, se concentrer sur un seul, même si on parvient à le solutionner, n'effacera pas la maladie. Dans son livre il donne comme exemple celui d'un toit percé de 36 trous ; Même si on possède un médicament capable d'en boucher l'un d'eux, il restera toujours 35 trous et la pluie continuera de rentrer dans la maison... Ainsi il ne sert à rien de s'obstiner à vouloir trouver un médicament ciblant une unique cible...

Dans ce protocole, la maladie est donc appréhendée différemment ; la production de bêta-amyloïde est considérée comme un mécanisme, au départ, de défense de la part du cerveau.

Si l'on suit cette théorie, il n'est pas étonnant que toutes les tentatives de suppression de cette protéine n'aient pas été très efficaces et que les nombreuses molécules testées pour répondre à cette hypothèse selon laquelle la destruction des synapses à l'origine de maladie est causée par l'accumulation de plaques bêta-amyloïde, n'aient pas donné de résultats satisfaisants.

Une fois cette nouvelle vision de la maladie admise, la meilleure méthode pour la contrer est d'identifier et de supprimer l'ensemble des facteurs qui mènent le cerveau à produire cette protéine bêta-amyloïde. Ensuite, il faut supprimer la bêta-amyloïde déjà produite et pour finir, tenter de reformer les synapses détruites.

Il faut alors débiter chaque protocole par des tests personnalisés afin d'identifier pour chaque patient la nature des agresseurs. Selon les résultats on va travailler sur chaque facteur en modifiant le mode de vie pour que le cerveau ne soit plus amené à produire la protéine.

a) **Alimentation courante et supplémentation (en nutriments).**

Etant donné la mise en évidence claire d'une corrélation entre le régime nutritionnel et le développement de maladies neurodégénératives telles que Parkinson et Alzheimer, le maintien d'un équilibre microbien intestinal ainsi que des apports nutritionnels adéquats pourrait être bénéfique chez ces patients.

→ Il faut **éliminer les sucres**, surtout les sucres rapides dans les produits industriels, les pâtisseries et les fast food, et appliquer un régime plutôt cétogène pour contrer la résistance à l'insuline.

Le régime cétogène consiste à diminuer drastiquement les glucides de son alimentation et à augmenter les graisses dans la même proportion. Ce régime intéresse les médecins qui soignent les patients Alzheimer parce qu'une fois la maladie bien installée, les cellules nerveuses des malades ne parviennent plus à utiliser le glucose comme source d'énergie et finissent par mourir. La seule source d'énergie restante que les cellules nerveuses peuvent utiliser se trouve dans les cétones, substances issues des graisses.

Le Dr Michèle Serrand, auteur de « Le régime cétogène contre la maladie d'Alzheimer » explique que la maladie d'Alzheimer peut être vue comme une sorte de diabète du cerveau, un diabète de type 3 ; N'étant plus capable d'utiliser le glucose, les neurones ne peuvent plus fonctionner ni vivre ; et que pour éviter la mort neuronale, la seule source d'énergie utilisable après le glucose se trouve dans les corps cétoniques. Lorsque l'organisme fonctionne à partir de ces corps cétoniques, il est dit en état de cétose, un état proche qui peut être atteint aussi par le jeûne.

Selon la recherche actuelle, les cétones pourraient être considérées comme des médicaments agissant contre différentes maladies comme l'épilepsie, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la migraine, certains troubles métaboliques comme le diabète et même le cancer.

Plusieurs patients ont perçu des améliorations avec un régime cétogène.

→ Il faut aussi **garantir des apports suffisants en antioxydants** pour réduire les espèces réactives de l'oxygène et les espèces réactives de l'azote. Les principaux antioxydants sont les flavonoïdes ou le resveratrol, appartenant à la famille des polyphénols, la vitamine E, la vitamine C et le sélénium, mais aussi le zinc, les β -carotènes, le glutathion et l'acide alpha-lipoïque (AAL), un acide soufré présent dans nos cellules.

Certains antioxydants, notamment certains flavonoïdes comme les anthocyanines ont montré à forte dose qu'ils étaient capables de mécanisme d'élimination des déchets cellulaires qui, accumulés dans le cerveau entraînent des déficits cognitifs.

Ces antioxydants peuvent être retrouvés dans les denrées alimentaires tels que le *thé vert*, le *cacao*, le *café*, ou encore le *curcuma*, des plantes riches en flavonoïdes, qui ont d'ailleurs été associés à une croissance de Lactobacilles et Bifidobactéries.

Mais aussi dans le *raisin* et donc le vin qui contiennent beaucoup de *resvératrol*, antioxydant puissant dont l'effet neuroprotecteur dans le cas de la maladie de Parkinson ou de la maladie d'Alzheimer a été démontré chez l'animal. Les *épinards* et les *brocolis* sont aussi des sources de resvératrol.

On retrouve également la *vitamine C* dans certains *fruits* et *légumes* (agrumes, fraises, kiwi, choux, épinards...) et le *β-carotène* surtout dans les *fruits rouges* mais aussi dans le melon, la papaye ou la mangue.

Le *sélénium* lui se retrouve dans les *poissons* et les *fruits de mer*, mais aussi les *viandes*, les *œufs*, les *légumineuses*, les *fruits à coques* et les produits *céréaliers complets*.

Quant à la *vitamine E*, on la retrouve essentiellement dans les aliments gras comme les *huiles végétales*, les *fruits oléagineux*, les *avocats* ou encore dans les légumes verts.

Le *glutathion* est un tripeptide composé de l'acide glutamique, de la cystéine et de la glycine. Il est naturellement présent dans nos cellules et permettrait de stimuler les défenses naturelles, de réguler le bon cholestérol, de faciliter la circulation sanguine notamment cérébrale et de limiter les dommages du stress oxydatif. Sa concentration serait augmentée par les autres antioxydants comme le vitamine C, le sélénium ou encore le zinc et il participerait à la restauration du pouvoir antioxydant de ces pairs.

L'*AAL*, lui, existe sous deux formes : la forme R produite naturellement par l'organisme, et la forme S, moins efficace, obtenue artificiellement. On le qualifie d'antioxydant universel car il est à la fois hydrosoluble et liposoluble, ce qui lui permet d'agir dans les deux milieux. De plus c'est à la fois un antioxydant à lui même mais également un recycleur d'autres antioxydants puisqu'il peut augmenter la durée de vie et l'efficacité de la vitamine C, E ou encore le glutathion. Il peut également piéger les métaux toxiques comme le mercure ou l'arsenic. Cet acide lipoïque a d'ailleurs montré des effets neuroprotecteurs prometteurs associés à la déficience oxydative correspondant au dysfonctionnement mitochondrial, et est utilisé dans certains pays pour traiter les neuropathies diabétiques. [86] [87]

Le thé vert par exemple, possède de nombreuses propriétés intéressantes : effet antioxydant, anti-cancérogène, hypocholestérolémiant, ou encore anti-inflammatoire.

En effet, le thé est très riche en **polyphénols** divers ; les principaux polyphénols appartiennent à la famille des flavanols dont les flavan-3-ols (catéchines). On trouve également des flavonols tels que la quercétine, la kaempférol, la myricitine et leurs glycosides respectifs.

Leur action bénéfique sur la perméabilité intestinale est bien documentée *in vitro*. La quercétine, par exemple, permet d'augmenter la résistance transépithéliale et de diminuer les flux paracellulaires à travers la monocouche de cellules. Elle régule notamment l'expression de la claudine-4 ainsi que sa localisation. Et leur action anti-inflammatoire elle, s'exerce via leur action sur le métabolisme de l'acide arachidonique et donc des prostaglandines et leucotriènes. Ainsi, chez la souris, les polyphénols du thé diminuent l'inflammation (érythème, œdème) et limitent l'activation de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase.

Les β -carotènes, comme la vitamine A, sont essentiels. Leur apport permet à l'organisme de produire de l'acide rétinoïque jouant un rôle primordial dans la plasticité cérébrale et la formation de nouveaux neurones ; ce qui est donc intéressant pour les personnes âgées et/ou souffrant d'Alzheimer.

La vitamine A, directement ou par l'intermédiaire de ses métabolites actifs, est un agent essentiel de la différenciation cellulaire et de l'organogenèse, mais aussi du renouvellement tissulaire et de l'efficacité de certaines fonctionnalités du système immunitaire. Plusieurs études ont mis en évidence l'importance de la biodisponibilité de l'acide rétinoïque (AR) (dépendant du statut nutritionnel en vitamine A), sur l'intégrité des cellules épithéliales et sur la perméabilité intestinale [88]. L'acide rétinoïque joue notamment un rôle important dans la formation des jonctions serrées et régule l'expression des protéines occludine et claudine constitutives de ces jonctions.

Certains essais sur les animaux âgés révèlent que la restauration de la voie de signalisation de l'AR par des apports suffisants en AR réduit les déficits de la mémoire liés à l'âge [89].

De plus, plusieurs études pharmacologiques sur modèles animaux de la MA convergent dans l'idée de l'efficacité de traitement visant à stimuler l'activité de la voie de l'AR dans le cerveau. Globalement, ces études montrent que l'apport de rétinoïdes entraîne une diminution des lésions cérébrales, et notamment des dépôts amyloïdes, des amas neurofibrillaires mais également de l'activation de la microglie et donc de la neuro-inflammation. Selon certaines recherches ces effets bénéfiques sont accompagnés d'une récupération des performances cognitives, mais il existe cependant, des données contradictoires qui énoncent qu'aucune relation entre le rétinol sérique et la MA n'existerait...

Les oligoéléments comme le zinc et le magnésium ont un rôle essentiel puisque leurs carences sont associées aux troubles dépressifs et à des modifications de la flore microbienne.

Le **zinc** est le deuxième oligoélément le plus abondant après le fer. Une partie est utilisée par la cellule intestinale et se fixe sur les métallo-enzymes ou sur des protéines membranaires. Le zinc est un élément essentiel et son rôle est varié du fait de sa participation en tant que **cofacteur** à plus de deux cents enzymes. A ce titre il joue un rôle structural, régulateur et catalytique au niveau des enzymes impliqués notamment dans le **métabolisme** des acides nucléiques, des protéines, des glucides, des lipides ou encore dans la **détoxification des radicaux libres**. Ainsi, étant donné que le zinc est essentiel à la synthèse, au stockage et à la libération de l'insuline, une carence en ce dernier, réduit la signalisation de l'insuline ... Le zinc est aussi indispensable à certaines fonctions de réparation et de cicatrisation tissulaires et il joue un rôle dans le maintien de **l'intégrité de la muqueuse** intestinale. In vitro, la privation en zinc d'une lignée de cellules Caco-2 en croissance s'accompagne d'une diminution de la résistance électrique transépithéliale et d'une altération des jonctions serrées avec une délocalisation de ZO-1, de l'occludine, de la β -cathénine et de la E-cadherine [90]. Chez le rat, une carence en zinc se caractérise par des altérations structurales de la muqueuse intestinale et des modifications dans le transport de l'eau et des électrolytes.

Le zinc est également impliqué dans la régulation des réactions inflammatoires en agissant sur la libération d'histamine. Des études ont montré l'effet inhibiteur in vitro du zinc sur la dégranulation des basophiles d'enfants atteints d'asthmes ou de rhumes des foins lors d'un contact avec l'allergène [91].

Le **magnésium**, lui est essentiel aux fonctions cérébrales. Il régule l'anxiété, les troubles du sommeil et les désordres musculaires.

Le **sélénium** joue un rôle clé dans la régénération des stocks de glutathion. Il est donc essentiel dans la lutte contre les radicaux libres.

L'apport alimentaire en ces antioxydants étant souvent insuffisant et entraînant une consommation excessive en sucre contenu dans les fruits, il existe des compléments alimentaires enrichis.

On peut par exemple conseiller un produit du laboratoire Pileje : OXYBIANE cell protect à 1 gélule/jour : un complément riche en antioxydants : vitamine B2, C, E et le sélénium et le zinc qui contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif. Ou encore des produits du laboratoire NUTERGIA ; un laboratoire dont les recherches se concentrent sur la nutrition cellulaire active (NCA).

→ **Garantir des apports vitaminiques** suffisant ; surtout concernant les vitamines B6, B9 (folates) et B12, dont les principales sources sont la levure, le foie, les petits pois, les épinards, les haricots, les brocolis, les lentilles, les fruits, les œufs, les fromages, et les céréales. Mais aussi en vitamine D.

→ **Surveiller les apports en métaux**. Certains ont des effets bénéfiques, d'autres fortement délétères en exposition chronique. Par exemple, le rapport cuivre/zinc doit être inférieur à 1,2.

En effet, le cuivre doit être bas tandis que le zinc, essentiel et non délétère du fait qu'il n'est pas capable de transporter des électrons et donc de produire des radicaux libres, contrairement au cuivre, lui doit être élevé. Le cuivre n'est pas le seul métal à éviter ; Les métaux lourds comme le mercure, le plomb ou le cadmium sont neurotoxiques. L'exposition chronique à ce type de métaux altère les fonctions exécutives, l'acuité mentale, et les capacités verbales. Ils affectent aussi les signalisations hormonales comme l'axe HHS. Ainsi, la consommation de certains poissons, ou de certaines volailles, ainsi que l'environnement de vie doivent être surveillés.

→ **Apporter du gras mais du bon gras**, essentiel aux cellules d'un point de vue structural mais aussi fonctionnel, en sélectionnant ses aliments. Préférez les huiles aux beurres, mais attention au choix des huiles qui peuvent être trop riches en AGS elles aussi. Préférez les huiles d'olive ou de noix par exemple. Mangez du poisson car ils sont riches en AGPI n-3, mais pas trop, car certains sont aussi riches en métaux lourds et toxiques. Choisir des petits poissons comme la sardine ou le maquereau.

→ **Limiter la consommation en sel**, qui est un facteur aggravant des problèmes cardiovasculaires.

→ **Lutter contre l'inflammation** : Consommer Omega 3, curcumine, gingembre, cannelle, betterave, clou girofle, Brocoli, cassis ... Et supprimer les sources d'inflammation comme l'hyperperméabilité.

→ Surveiller l'IMC

L'essentiel est donc d'adopter une **alimentation diversifiée**, pour limiter les accumulations de toxiques, et **riches en fibres et en vitamines** grâce aux fruits mais surtout aux légumes. L'alimentation doit être réduite en protéines animales et en sucres. De plus, la fonction mitochondriale doit être optimale. Pour cela il faut éviter les antibiotiques (qui tuent les bactéries et donc peuvent être toxiques pour nos mitochondries puisqu'elles descendent des bactéries), les statines, l'alcool, le paracétamol, la griséofulvine pour les affections fongiques, les AINS, la cocaïne la méthamphétamine.....

b) Le soutien du microbiote et le contrôle de la perméabilité intestinale

Soigner ses intestins et son microbiote c'est :

- Eliminer au maximum les agresseurs de la muqueuse intestinale :
 - o Sucres
 - o Gluten et produits laitiers
 - o Herbicides
 - o Pesticides
 - o OGM
 - o Alcool
 - o Antibiotiques et AINS (anti-inflammatoire non stéroïdiens) et AIS (AI stéroïdiens)
 - o Stress
- Veiller au maintien et à la diversité de la flore microbienne par une alimentation adaptée et riche en probiotiques, ainsi que par des cures de probiotiques visant à contrebalancer les pertes.
- Veiller à une perméabilité intestinale restreinte.

Probiotiques, lesquels choisir ?

Les probiotiques susceptibles de remplir au mieux leur fonction sont ceux qui rassemblent plusieurs critères : ils contiennent au minimum deux milliards de bactéries d'au moins 5 types (souches) différents ; Ils sont gastro-résistants (c'est généralement le cas, mais assurez-vous-en), et ils sont associés à des prébiotiques.

Les prébiotiques sont des fibres non digestibles qui stimulent la croissance et l'activité des bactéries intestinales. Ces fibres agissant comme des substrats pour les bactéries peuvent alors avoir un impact sur leur métabolisme. En effet, il a été démontré qu'un traitement chronique par des oligofructanes améliore le métabolisme du glucose et augmente la sécrétion et l'action de GLP-1. Cet effet est attribuable à l'augmentation de la proportion de bifidobactéries induite par les fibres alimentaires. La combinaison de prébiotiques avec des probiotiques consommés pendant 12 semaines permet de réduire le nombre d'espèces pathogènes et d'augmenter la croissance de lactobacilles et bifidobactéries.

Bien-sûr, le plus important est de combler les déficits en la ou les souches réellement déficitaires, cependant comme il n'est pas réalisé en routine de séquençage des microbiotes de chacun pour déterminer les espèces manquantes, le plus intéressant reste d'opter pour des produits les plus complets possible en quantité et en variétés de bactéries, ou de cibler en fonction des symptômes ... On pourra également écarter les produits qui ne contiennent pas de prébiotiques destinés à faciliter l'implantation des probiotiques, surtout pour les personnes dont l'alimentation n'est pas assez riche en ces derniers.

Les souches les plus importantes sont :

- *Bifidobacterium bifidum* (qui stimule le système immunitaire et facilite la digestion),
- *Lactobacillus acidophilus* (nécessaire en cas de troubles digestifs),
- *Bifidobacterium longum* (indispensable à l'équilibre du microbiote),
- *Lactobacillus casei* (qui joue un rôle anti-infectieux)
- et *Lactobacillus gasseri* (pour rétablir la flore microbienne).

Il est recommandé de prendre les probiotiques à jeun trente minutes avant le petit déjeuner ou deux heures après un repas afin qu'ils ne restent pas trop longtemps dans l'estomac et rejoignent l'intestin le plus vite possible.

Si le patient prend des antibiotiques en même temps, il faut espacer la prise des probiotiques de celle des antibiotiques afin que ceux-ci ne soient pas détruits avant d'atteindre leur point d'arrivée.

Eviter les comprimés de probiotiques, car la pression nécessaire à leur fabrication fait monter la température au-dessus de 50 °C ce qui tue une grande partie des bactéries. Privilégier les gélules (de préférence entérosolubles, gastro résistantes, pour éviter la destruction des bactéries par l'acidité de l'estomac) ou les sachets.

Certains probiotiques se conservent au réfrigérateur. Cela permet d'assurer une meilleure conservation car le froid permet aux bactéries de rester en latence et de sortir de ce temps de latence seulement une fois confrontées aux températures plus élevées dans notre organisme. D'autres prévoient des quantités de bactéries initialement présentes supérieures à celles indiquées par forme galénique, afin d'anticiper les pertes éventuelles dues à des dégradations induites par les conditions extérieures et/ou le temps.

De nombreux laboratoires proposent aujourd'hui des gammes de probiotiques différentes en fonction des besoins du patient, de son terrain et de son âge.

Parmi les plus grands connus en pharmacie on note : Les probiotiques de chez PIlège, Nutergia, Aragan, Bion, ou encore Biocodex (ultra-levure et alflorex) et le lactéol.

La majorité de ces probiotiques n'ont pas été soumis à des études notamment d'efficacité, de ce fait ils sont considérés comme des compléments alimentaires ; toutefois la limite entre compléments alimentaires et médicaments est très fine. De ce fait, des probiotiques tels que Lactéol® ou Ultra levure® sont classés médicaments.

Cependant, à l'heure actuelle, pour se démarquer, les laboratoires réalisent de plus en plus d'études et de contrôle qualité des probiotiques. Par exemple, le **laboratoire PiLeje** gère toute la chaîne de fabrication ; de la conception au développement des produits probiotiques. Il effectue tout au long de la chaîne de production des études de stabilité, de viabilité, de conservation, et de survie des bactéries dans des conditions similaires au système digestif.

Exemple de composition des produits de la gamme pileje :

Lactibiane® Référence:

Bifidobacterium longum LA 101 = 10 Mrd

Lactobacillus helveticus LA 102= 10 Mrd

Lactococcus lactis LA 103 = 10 Mrd

Streptococcus thermophilus LA 104 = 10 Mrd

Lactibiane® Tolérance:

Bifidobacterium lactis LA 303 = 10 Mrd

Lactobacillus acidophilus LA 201= 10 Mrd

Lactobacillus plantarum LA 301= 10 Mrd

Lactobacillus salivarius LA302 = 10 Mrd

Bifidobacterium lactis LA 304 = 10 Mrd

Ces souches probiotiques, en particulier *L. salivarius* LA 302 sont supposées favoriser la production d'interleukine 10, une cytokine qui a un rôle régulateur concernant les lymphocytes Th et Th2, et l'induction de sa production permet de réduire les réactions allergiques et inflammatoires.

Lactibiane® défenses :

Vitamine C et zinc + Milliard de probiotiques avec 3 souches différentes + L'Andrographis

La vitamine C et le zinc contribuent au bon fonctionnement du système immunitaire

L'Andrographis une plante d'Asie, utilisée en médecine traditionnelle pour soutenir la fonction intestinale et pour traiter la fièvre et infections respiratoires et gastro-intestinales.

Les 3 souches microbiotiques dosées à 1 milliard par gélule sont : *Lactobacillus acidophilus* LA 201 ; *Lactobacillus helveticus* LA 102, et *Bifidobacterium longum* LA 101.

Chez Nutergia on trouve des probiotiques sous différentes formes, certaines adaptées aux adultes et d'autres aux enfants, seuls ou en association dans le traitement de pathologies extra-digestives.

Leurs produits sont basés sur la Nutrition cellulaire active pour restaurer un fonctionnement cellulaire optimal. Les souches utilisées sont revivifiables en dormance, c'est à dire qu'après conservation au frais, les bactéries reprennent vie au contact du milieu intestinal. Les souches sont sélectionnées pour leur résistance à l'acidité gastrique et aux sels biliaires ; de ce fait elles arrivent vivantes dans leur milieu d'action. Elles agissent en synergie et sont au nombre de 6 Milliards par gélules.

On trouve notamment :

ERGYPHILUS® Plus (Composition nutritionnelle par gélule)

Lactobacillus rhamnosus GG 3 Mrd

Lactobacillus paracasei 1,88 Mrd

Lactobacillus acidophilus 0,75 Mrd

Bifidobacterium bifidum 0,37 Mrd

ERGYPHILUS® Confort

Lactobacillus plantarum 2 Mrd

Lactobacillus rhamnosus GG 1,3 Mrd

Bifidobacterium longum 1,3 Mrd

Lactobacillus acidophilus 0,7 Mrd

On trouve aussi d'autres probiotiques, notamment ceux classés comme médicaments :

- Le Lactéol disponible en deux dosages : Le Lactéol® 170mg et le Lactéol® 340mg indiqués en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée chez l'adulte et l'enfant.

Après différentes études, la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2006 confirme le service médical rendu (SMR) qui avait été rendu lors de la commission de transparence en avril 2005 : insuffisant.

- Ultra levure® est composé de *Saccharomyces boulardii* (50mg, 100mg ou 200mg).

La lyophilisation de la substance active garantit la bonne stabilité et la vitalité de *Saccharomyces boulardii*. L'indication de ce médicament est le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation.

Concernant la perméabilité intestinale, plusieurs études ont mis en évidence que des déficits en glutamine pouvaient conduire à une augmentation de celle-ci. Ainsi, *in vitro*, la privation de glutamine dans le milieu de culture des cellules intestinales Caco-2, *via* l'inhibition de la glutamine synthétase, s'accompagne d'une diminution de l'expression des claudines, de ZO-1 et de l'occludine58. A l'inverse, sur des cellules épithéliales lésées, la complémentation du milieu de culture en glutamine permet de prévenir toute augmentation de la perméabilité intestinale et de diminuer la translocation bactérienne. Un déficit en glutamine a notamment été évoqué pour expliquer l'augmentation anormale de la perméabilité intestinale aux bactéries lors de l'agression chirurgicale ou de la radiothérapie : l'apport de glutamine réduit la fréquence de contamination bactérienne des ganglions lymphatiques mésentériques et le passage sanguin des bactéries intestinales chez le rat irradié ou en nutrition parentérale.

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant de l'organisme, la première navette azotée entre les organes, ainsi que le principal carburant des cellules à multiplication rapide telles que les entérocytes. C'est la première source d'énergie des entérocytes ; c'est un facteur essentiel à la synthèse protéique et notamment d'ARN. Et *In vitro*, l'absence de glutamine induit une altération des activités enzymatiques des cellules épithéliales.

Il est donc important de veiller à des apports suffisants en glutamine.

Et dans le cas de troubles liés à une hyperperméabilité on peut alors proposer des produits enrichis en glutamine comme :

Permealine : un complément du laboratoire Pileje composé de glutamine, zinc, vitamine A et thé vert. La vitamine A contribue au maintien de muqueuses normales et le zinc au bon fonctionnement du système immunitaire. La posologie est de 1 stick par jour.

On encore la gamme ***perméa*** de chez thérascience qui par sa formule spécifique et synergique assure l'équilibre de la barrière digestive.

→**PHYSIOMANCE Perméa** apporte par prise :

- 3 g de glutamine,
- 1,6 g de protéine de soja,
- des antioxydants (50 mg de polyphénols de thé vert),
- des souches de microbiotes spécifiquement sélectionnées (Lactobacillus acidophilus LA-5, Bifidobacterium BB12, Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus plantarum BG112, Streptococcus thermophilus SP4, Lactobacillus casei BGP93 et Lactobacillus reuteri LR92).

→**PHYSIOMANCE Perméa+** (sans microbiote) apporte par prise :

- **du curcuma pour lutter contre l'inflammation et du gingembre pour augmenter son absorption.**
- **du sélénium, des vitamines E et C et du zinc pour lutter contre le stress oxydatif**
- **du zinc, du sélénium, des vitamines B9 et C qui contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire**
- **de la N-acétyl-Cystéine, de la quercétine, du Boswellia Serrata, de la glutamine, de la taurine et de la grenade.**

→**PHYSIOMANCE Perméa+** (avec microbiote) apporte par prise :

- La même composition que le Perméa+ mais avec microbiote : **10 milliards** d'UFC d'un mélange de **7 souches spécifiquement sélectionnées** : Lactobacillus acidophilus LA-5, Bifidobacterium BB12, Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus plantarum BG112, Streptococcus thermophilus SP4, Lactobacillus casei BGP93 et Lactobacillus reuteri LR92 ;

Garantie : sans gluten, sans lactose, sans aspartame

Globalement, de nombreux facteurs sont à prendre en charge dans le contexte de l'Alzheimer. Aujourd'hui en pharmacie, plusieurs laboratoires disposent de larges gammes permettant la prise en charge de la grande majorité de ces facteurs grâce à leur intérêt et leur compréhension de l'implication des échanges intestins-cerveau dans le développement des maladies neuro-dégénératives.

On note notamment les laboratoires Pileje, Nutergia ou encore Physiomanche/thérascience.

Le laboratoire NUTERGIA, dont la force réside dans le concept de la nutrition active cellulaire, prévoit une remise en fonction optimale des mécanismes cellulaires grâce à « un protocole » en deux phases : dans un premier temps, la détoxination, qui vise à éliminer les toxines, métaux lourds et radicaux libres, mais aussi à épurer les organes d'élimination. Puis la phase de restructuration qui vise à relancer les métabolismes, renforcer l'immunité et améliorer les échanges cellulaires.

En effet, certaines molécules sont essentielles aux processus de détoxination puis de restructuration, et Nutergia a développé différentes gammes permettant de répondre à ces besoins, en fonction des déficits de chacun.

PILeJe, un pionnier de la micronutrition, était à l'origine formé d'un petit groupe de médecins, pharmaciens, biologistes et chercheurs, qui souhaitaient inciter la population à prendre conscience de l'importance des choix de vie au quotidien pour la santé et apporter des solutions thérapeutiques quant à la transition santé optimale / Maladie. En effet, cette transition ne se fait généralement pas brutalement du jour au lendemain, et il est possible d'intervenir pendant cette phase de transition, avec des solutions de micronutrition, pour rester en bonne santé.

c) Mode de vie

Des travaux menés par une équipe de recherche américaine ont montré l'implication de l'**exercice physique** dans la formation de nouveaux neurones ainsi que dans l'amélioration de la cognition dans un modèle d'étude de la *maladie d'Alzheimer*. Cette étude a également identifié des façons de reproduire les effets bénéfiques dus à l'effet physique par voie pharmacologique et thérapie génique.

Il a effectivement été démontré que l'activité physique :

- Réduit la résistance à l'insuline, et donc la toxicité liée à l'excès de glucose
- Augmente la cétose
- Améliore la fonction vasculaire
- Améliore l'humeur, la qualité du sommeil (essentiel à la santé cognitive), participe à la stimulation cognitive et à la neurogenèse.

L'augmentation de la neurogénèse par l'activité sportive s'explique par le fait que l'activité physique induit à la fois la neurogénèse mais aussi le maintien d'un **environnement sain pour les neurones** grâce à la production de la molécule **BDNF**. (En associant traitements médicamenteux, thérapie génique (pour stimuler la neurogénèse) et BDNF (pour favoriser un environnement sain), les effets bénéfiques de l'activité physique ont pu être reproduits).

De plus, la **lutte contre le stress** est aussi importante dans la mesure où ce dernier accroît la production de cortisol qui enclenche un cercle vicieux. Sa concentration élevée est toxique pour le cerveau ; Elle augmente la glycémie, la graisse corporelle et le risque d'obésité ; Hyperperméabilité intestinale et inflammation en résulte.

Plusieurs études proposent alors des activités relaxantes comme la méditation et le yoga.

L'entraînement cognitif, lui aussi est essentiel pour maintenir voire améliorer la fonction cognitive.

Il est ainsi conseillé d'effectuer chaque jour des exercices mentaux.

Anomalies vasculaires : En dehors de la prophylaxie contre les accidents vasculaires cérébraux, il existe peu de traitements spécifiques pour les modifications vasculaires de la maladie d'Alzheimer. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à action centrale ont été associés à une réduction du déclin cognitif annuel dans une étude d'observation. Les patients hypertendus recevant des médicaments présentent moins de caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. L'acide folique réduit les niveaux d'homocystéine et peut réduire le risque de maladie d'Alzheimer, mais il n'améliore pas la cognition dans la maladie d'Alzheimer établie.

B. Parkinson

La maladie de Parkinson est une pathologie chronique neurodégénérative du système nerveux central atteignant essentiellement les neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée. Cette atteinte est responsable de troubles moteurs tels que l'**akinésie** (ralentissement à l'initiation d'un mouvement), la **bradykinésie** (ralentissement à l'exécution d'un mouvement), l'hypokinésie (diminution de l'amplitude du mouvement), les **tremblements** de repos et la **rigidité** dite plastique.

1. Rappels physiopathologiques

Avec près de 120 000 personnes touchées en France, dont 8 000 nouveaux cas par an, la maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente derrière la maladie d'Alzheimer, et la deuxième cause de handicap moteur après les accidents vasculaires cérébraux.

Cette pathologie touche majoritairement les hommes avec un âge moyen de diagnostic entre 55 et 60 ans. Néanmoins, les formes familiales peuvent se déclarer plus tôt (15% des formes précoces se manifestent chez des personnes de moins de 40 ans).

La dégénérescence progressive des neurones à dopamine débute dans la substance noire (*locus niger*), dans le mésencéphale, et atteint d'autres structures annexes comme le *locus ceruleus*, le noyau dorsal du nerf vague, le *putamen*...

Cette dégénérescence étant lente et progressive, les premiers symptômes sont généralement peu évocateurs (fatigabilité, douleurs diverses, constipation...), et cette phase préclinique, précédant l'apparition des symptômes moteurs, dure plusieurs années.

Pendant cette période, le cerveau compense la perte de dopamine grâce à sa plasticité, mais dès lors que le stade clinique arrive, le cerveau n'est plus capable de compenser, d'où l'apparition des symptômes moteurs handicapants.

Quelques mots sur le métabolisme de la dopamine :

La dopamine est synthétisée à partir de la phénylalanine grâce à une cascade de réactions. Dans un premier temps la phénylalanine hydroxylase transforme la phénylalanine en tyrosine. Puis cette tyrosine va donner, sous l'action de la tyrosine hydroxylase, la lévodopa, qui sera à son tour décarboxylée en dopamine (DA) sous l'action de la dopa décarboxylase (DDC).

La dopamine ainsi formée est stockée dans des vésicules de stockage et sera libérée dans la fente synaptique suite à un potentiel d'action afin de se lier à des récepteurs spécifiques post ou présynaptiques pour exercer son action.

Ensuite, elle sera recapturée puis dégradée par la monoamine oxydase (MAO) puis la catécholamine-O-méthyl-transférase (COMT) pour donner l'acide homovanillique (HVA).

Dans le système nerveux central, on trouve quatre voies mettant en jeu les neurones dopaminergiques :

- a) La voie nigro-striée, qui régule la coordination des mouvements, et participe au tonus musculaire. C'est son dysfonctionnement qui est responsable des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.
- b) La voie méso-limbique, qui régule les réactions comportementales émotionnelles (motivation, plaisir, addiction...). Son dysfonctionnement peut entraîner des états psychotiques et un des effets indésirables de la dopathérapie est le comportement addictif.
- c) La voie mésocorticale qui est impliquée dans des réactions comportementales type anxiété et dans d'autres fonctions comprenant le raisonnement, la communication, la planification des actions ainsi que la mémoire.
- d) Et la voie tubéro-infundibulaire qui est responsable des effets dopaminergiques au niveau de l'hypophyse. En effet, la libération de la dopamine au niveau de l'antéhypophyse inhibe la libération de prolactine.

La dégénérescence neuronale à l'origine des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson touche dans un premier temps, la voie nigro-striée et est à l'origine d'un dysfonctionnement de la boucle basalo-thalamo-corticale.

En situation normale, cette boucle impliquant des connexions excitatrices et inhibitrices permet la production d'ordres moteurs à l'origine de l'initiation des mouvements.

La substance noire, une petite structure nerveuse, contient des neurones dont les corps cellulaires envoient des prolongements en direction des neurones d'un gros noyau cérébral appartenant aux noyaux gris centraux : le striatum.

Le neurotransmetteur intervenant au niveau de ces synapses est la dopamine.

Cette première connexion au sein de la boucle basalo-thalamo-corticale est une connexion inhibitrice, qui par l'action de la dopamine sur les récepteurs D2 inhibiteurs, diminue la production d'acétylcholine excitatrice au niveau du striatum. Les cellules striatales entretiennent à leur tour des connexions inhibitrices avec le thalamus ; La concentration en Ach dans le striatum étant diminuée, la stimulation de la libération de GABA inhibiteur diminue elle aussi et permet alors au Glutamate de jouer pleinement son rôle excitateur au niveau de la projection thalamo-corticale. Cette projection excitatrice permet alors au cortex d'envoyer des ordres moteurs à l'origine des mouvements.

Chez les malades, lorsque cette boucle dysfonctionne, on a ***une disparition progressive des neurones de la substance noire associée à un effondrement des taux en dopamine***. La concentration en dopamine n'étant plus suffisante pour agir sur le striatum, l'inhibition au niveau des récepteurs D2 est très faible, la production d'Ach excitatrice augmente et stimule la libération de GABA qui inhibe à son tour le thalamus et la production de Glutamate excitateur. Il en résulte une inhibition des neurones corticaux à l'origine de troubles moteurs.

La dégénérescence de ces neurones est liée à une activation de l'apoptose [92]. Sur le plan de la signalisation moléculaire, plusieurs mécanismes sont suspectés de jouer un rôle :

- un **dysfonctionnement mitochondrial**, notamment de la chaîne respiratoire, susceptible de produire des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et d'activer la libération de cytochrome C dans le cytoplasme induisant une activation de la voie apoptotique intrinsèque.
- la formation **d'agrégats protéiques** dans le cytoplasme, les plus caractéristiques étant les corps de Lewy ;
- **l'excitotoxicité glutamatergique** (sur-stimulation des neurones par le neurotransmetteur glutamate) caractérisée par un influx élevé d'ions calcium (Ca^{2+}) à l'origine de la mort cellulaire.
- Les **interactions gènes—environnement** jouent probablement un rôle important dans le développement de la maladie de Parkinson [93]. Ainsi, les mécanismes évoqués ci-dessus peuvent être grandement influencés par des composantes génétiques mais aussi environnementales comme l'exposition à certains pesticides.

a) **Causes de la mort neuronale :**

- **Origine moléculaire : L'alpha synucléine et les corps de Lewy.**

La dégénérescence des neurones dopaminergique est essentiellement causée par la présence intracellulaire de corps de Lewy qui résultent de l'agglomération intra-neuronale d'alpha-synucléines, des protéines jouant un rôle dans l'élaboration des synapses au cours du développement.

Bien que ces structures soient aspécifiques de la maladie de parkinson, puisqu'elles sont retrouvées dans d'autres maladies neurodégénératives comme la démence à corps de Lewy ou la maladie d'Alzheimer, elles sont fortement impliquées dans la dégradation des neurones dopaminergiques associée à leur apoptose.

Les corps de Lewy ont été découverts pour la première fois en 1912 dans le cerveau de patients atteints de Parkinson au moment de leur mort par le Dr Friederich Heinrich Lewy.

▪ *Facteurs environnementaux*

Il existe des facteurs de risque environnementaux et également des facteurs apparemment protecteurs.

En ce qui concerne les facteurs de risque, le rôle de l'exposition aux pesticides est bien établi. Plusieurs études, notamment des études menées par les chercheurs de l'INSERM ont montré que l'exposition importante et prolongée aux pesticides et/ou insecticides de type organochlorés était à l'origine d'un risque accru de maladie de Parkinson chez les agriculteurs. D'ailleurs depuis 2012, la maladie de parkinson figure sur le tableau des maladies professionnelles du régime agricole.

L'expertise Inserm « Pesticides et santé » rendue publique en 2013 a démontré l'existence d'un lien entre exposition professionnelle et non professionnelle aux pesticides et certaines pathologies neurologiques [94]. Les pathologies concernées sont :

- la maladie de Parkinson pour laquelle la présomption d'association est forte ;
- la maladie d'Alzheimer pour laquelle la présomption d'association est possible, avec des études cas témoins peu robustes mais des cohortes aux résultats convergents ;
- la sclérose latérale amyotrophique pour laquelle la présomption d'association est possible avec des risques significatifs mais un nombre d'études qui demeure insuffisant ;
- les troubles cognitifs (mémoire, concentration. . .) et anxio-dépressifs (souffrance, suicide) avec des associations identifiées pour les pesticides organophosphorés.

En 2012, 106 herbicides, 26 régulateurs de croissance étaient autorisés en tant que substances actives phyto- pharmaceutiques. Ces produits volontairement utilisés sur les cultures peuvent potentiellement se retrouver dans notre alimentation par contamination de la chaîne alimentaire. La nature chimique des substances utilisées joue un rôle important dans cette contamination ; ainsi, les pesticides organochlorés qui sont des polluants organiques persistants (hydrophobes et résistants au métabolisme d'élimination des xénobiotiques donc susceptibles de s'accumuler dans les organismes ou l'environnement) sont toujours détectés dans l'environnement, les aliments et chez l'Homme, malgré leur interdiction d'utilisation en France. D'autres pesticides ont des demi-vies dépendantes des conditions environnementales (sécheresse, richesse en eau. . .).

Mécanismes d'action des pesticides : cas maladie de Parkinson

D'abord, le cerveau est plus sensible au stress oxydant que le reste des cellules du corps en raison de : sa consommation importante de dioxygène (25 % de la consommation du corps), de son contenu important en fer (catalyseur de stress oxydant) et en lipides insaturés (cibles de peroxydation) et d'un faible niveau d'expression des enzymes de détoxification [95]. Mais les neurones dopaminergiques seraient encore plus sensibles en raison de leurs propriétés intrinsèques :

- Une production plus importante que d'autres neurones de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Ceci est lié au métabolisme de la dopamine (auto-oxydation et réaction catalysée par la monoamine oxydase B) [96] ;
- Une concentration plus faible de molécules et d'enzymes anti-oxydantes (ex: glutathion) [97].

La littérature récente montre l'intérêt croissant porté aux facteurs déclenchants environnementaux de la maladie de Parkinson. Plusieurs études ont lié l'utilisation de pesticides, d'herbicides et de fongicides à l'incidence de la maladie.

Le Paraquat (PQ) est le troisième herbicide le plus utilisé au monde et 13 pays ont déjà interdit ce composé en raison des effets secondaires connus dérivés de son exposition directe ou indirecte. Des études montrent que le PQ seul ou en combinaison avec le maneb (MB) est toxique pour les neurones DA du rat, in vitro et in vivo, et que la combinaison PQ+ MB conduit à des déficits moteurs semblables à ceux retrouvés dans la Maladie de Parkinson. Des preuves d'activation microgliale ont également été trouvées, suggérant l'implication d'une neuro-inflammation dans le mécanisme pathogène de la dégénérescence neuronale [98]. En effet, in vitro, on observe une neuro-dégénérescence sélective des cellules dopaminergiques dans des co-cultures réalisées avec des cellules gliales. La présence des cellules gliales augmente considérablement les effets sur le glutathion ou l'activation des voies apoptotiques. [99]. L'implication mécanistique de la glie n'est toutefois pas élucidée.

Historiquement, l'exposition accidentelle à des analogues structuraux de pesticides avait déjà entraîné la survenue de symptômes proches de ceux rencontrés dans la MP. En effet, de jeunes californiens toxicomanes qui synthétisèrent et consommèrent sans le savoir la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (ou MPTP), une neurotoxine structurellement très proche du paraquat présentèrent précocement un syndrome parkinsonien.

Cette anecdote a permis d'établir un premier lien entre les pesticides et la survenue d'un syndrome parkinsonien [100] ; et on a par la suite réalisé des études expérimentales pour caractériser les effets cellulaires éventuels de ce pesticide et son implication dans la survenue de la maladie de Parkinson.

Le paraquat est un herbicide capable de franchir la BHE probablement via un transport actif [101,102]. La neurotoxicité du paraquat concerne les neurones dopaminergiques par la production de DRO selon un mécanisme qui conduit notamment à une déplétion importante des stocks de NADPH et une production d'anion superoxyde ($O_2^{\circ -}$) [103]. Toutefois, d'autres cibles cellulaires ont été mises en évidence notamment la mitochondrie qui semble jouer un rôle majeur dans la progression de la pathologie tant au niveau de la production intrinsèque de ces DRO que de l'activation de l'apoptose (étape finale de la neurodégénérescence) [104]. Son dysfonctionnement associé à l'exposition au paraquat conduit également à une déplétion en ATP, entraînant une inhibition du protéasome, qui est fortement dépendant des concentrations cellulaires en ATP, et à une agrégation protéique elle-même associée au fonctionnement du protéasome.

D'autres pesticides ont fait l'objet d'études permettant alors de définir des mécanismes communs conduisant à la neurodégénérescence. Ainsi la roténone, composé naturel produit par des plantes tropicales, rentre dans la composition de plusieurs pesticides « biologiques » et est désormais interdite en France et en Europe. Elle diffuse facilement à travers les membranes cellulaires du fait de son hydrophobicité [105] et son mécanisme est relativement bien caractérisé ; De faibles concentrations de roténone augmentent l'expression de l'alpha-synucléine, protéine constituante des agrégats cytoplasmiques appelés corps de Lewy et provoquent un stress oxydant à l'origine d'une baisse de la concentration de glutathion intracellulaire (*tri-peptide présent en concentration variable en fonction des tissus et qui se présente dans le cytoplasme sous deux formes, réduite et oxydée; la forme réduite servant de substrat dans de nombreuses réactions d'oxydo-réduction et contribuant à maintenir le pouvoir rédox intracellulaire*) et d'une activation de certaines voies apoptotiques.

A titre expérimental, chez la souris, en plus d'induire des symptômes de type parkinsonien, l'effet de la roténone sur l'évolution de la MP après administration intra gastrique a été empêché par l'hémivagie ou la résection de nerfs autonomes [106]. De plus, la roténone a provoqué la libération de la synucline à partir de neurones entériques, où elle a été absorbée par des neurites présynaptiques et transférée de manière rétrograde vers le noyau moteur dorsal du vague. Ces résultats indiquent que les pesticides tels que la roténone peuvent favoriser la progression de la maladie de Parkinson [107].

D'autres mécanismes d'action des pesticides ont été démontrés avec d'autres familles. Ainsi, les organochlorés hydrophobes qui passent facilement la BHE, exercent aussi une neurotoxicité sélective sur les neurones dopaminergiques de la substance noire mais celle-ci pourrait résulter d'une augmentation des niveaux de dopamine dans le cytoplasme conduisant à un effet pro-oxydant du neurotransmetteur endommageant les terminaisons nerveuses où il se concentre généralement [108].

Il existe de nombreuses études suggérant ce lien entre exposition aux contaminants environnementaux et maladies neurodégénératives ; cependant celles ci sont tout de même à interpréter avec précaution car même si plusieurs études suggèrent ces associations probables, elles sont réalisées dans des conditions différentes des expositions réalistes chez l'homme. En effet, pour la plupart, elles utilisent des concentrations élevées et sur de courtes périodes. De plus, d'autres études ne testent qu'une seule molécule alors que nous sommes plutôt exposés à des mélanges. Ainsi, celles avec des combinaisons d'expositions sont particulièrement intéressantes, mais sont malheureusement encore peu nombreuses.

Quant aux facteurs protecteurs, il semblerait que le tabac ou encore le café aient potentiellement un effet protecteur dose-dépendant, probablement de part leur effet stimulant des neurones dopaminergiques. Le pratique sportive reste, comme dans beaucoup d'autres pathologies, un facteur protecteur certain.

▪ Facteurs génétiques

21 variants génétiques ont été identifiés, cependant la présence de ceux-ci ne suffit pas pour affirmer un diagnostic de Parkinson. Les facteurs génétiques ne semblent pas être déterminants mais ils constituent des facteurs défavorables. Seules les formes précoces sont expliquées par des facteurs génétiques, les formes tardives elles sont la conséquence d'une association de facteurs de risque.

Une dizaine de gènes ont été identifiés et classés de PARK1 et PARK11. Ils sont reliés à des caractéristiques propres de la MP. Parmi eux, 7 sont directement liés à cette pathologie, et codent pour l'alpha-synucléine, l'ubiquitine, la parkine, la dardarine, NURR-1... etc.

Ces mutations sont pour la plupart en lien direct avec la formation de corps de Lewy ; tandis que d'autres affectent des gènes codant pour des protéines impliquées dans de grands mécanismes physiopathologiques : **l'inhibition du système ubiquitine-protéasome** et le **stress oxydatif** (DJ1, parkine, LRRK2), variablement associé à un **dysfonctionnement mitochondrial** (DJ1, PINK1). Ainsi, des mutations sur les gènes codant pour les protéines impliquées dans la protection contre le stress oxydatif ou la régulation mitochondriale sont des causes de MP génétique.

b) Les traitements actuellement disponibles

Les traitements médicamenteux actuellement disponibles ont globalement le même objectif : restaurer les taux de dopamine dans la fente synaptique.

On dispose en fait de deux types d'antiparkinsoniens :

- Les pro-dopaminergiques comprenant la L-DOPA et les agonistes dopaminergiques,
- Les anticholinergiques centraux utilisés uniquement dans les formes trémulantes débutantes seulement (car ils ne sont pas efficaces sur les autres symptômes) et en cas de parkinson iatrogènes induits par des anti-dopaminergiques puisque dans ce cas les pro-dopaminergiques ne peuvent pas être employés en raison d'une contradiction « agoniste/antagoniste dopaminergique ».

En ce qui concerne les pro-dopaminergiques :

→ La Levodopa ou L-Dopa est le médicament le plus puissant pour l'amélioration des troubles moteurs, mais il n'a pas d'effet sur les troubles non moteurs associés à la maladie.

Il s'agit d'un précurseur de la dopamine capable de traverser la BHE puis d'être métabolisé en dopamine par les Dopa décarboxylase au niveau central (DDC). Cependant celle-ci n'est jamais administrée seule car elle serait métabolisée en dopamine directement au niveau périphérique par des enzymes ; Pour cela elle est toujours associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique (IDDP) comme le benzeraside ou le carbidopa ; elle peut en plus, être associée à un inhibiteur de la catécholamine -O-methyl-transférase (Tolcapone, Entacapone) afin d'augmenter sa biodisponibilité au niveau du SNC en limitant sa dégradation.

Malgré son efficacité la L-dopa n'est pas dépourvue d'effets indésirables ; en effet elle est à l'origine de troubles psychotiques et également moteurs. On observe des fluctuations motrices avec notamment des effets ON-OFF, bloc moteur, et épuisement d'effet, à l'origine d'une diminution de la réponse au traitement au cours du temps, obligeant à augmenter ou rapprocher les doses, utiliser des formes LP, ou associer des inhibiteurs de dégradation. Le traitement par L-DOPA est aussi à l'origine de mouvements anormaux à type de dystonie de fin de dose, et/ou dyskinésie de pic de dose (milieu de dose).

Les dystonies sont des contractions involontaires soutenues et douloureuses apparaissant dans les membres inférieurs, tandis que les dyskinésies sont plutôt brusques et de courtes durées et touchent les membres supérieurs.

→ Les agonistes dopaminergiques agissent en mimant l'action de la dopamine. En revanche les agonistes ont une action un peu plus large que la L-Dopa et peuvent avoir un effet sur certains signes non moteurs tels que la dépression. Ils engendrent moins de dyskinésies que la L-Dopa mais ils peuvent provoquer d'autres effets secondaires et notamment des changements de comportement qu'il faut alors signaler.

Comme tous les pro-dopaminergiques le risque de ces traitements est d'entraîner en plus des perturbations psychiques classiques, des effets secondaires de type addictions et hypersexualité.

Globalement, les recommandations en terme de traitements suggèrent :

>Chez le patient jeune (<60ans) de retarder au maximum l'introduction de la L-dopa pour préserver son efficacité le plus longtemps possible en raison de l'épuisement d'effet. Ainsi on préférera utiliser les agonistes dopaminergiques, ou dans certains cas pour les formes trémulante les anticholinergiques centraux ou pour les formes uniquement débutante la kinésithérapie et éventuellement les Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B).

>Chez les sujets intermédiaires (60-70 ans) on associera rapidement la L-DOPA aux agonistes dopaminergiques.

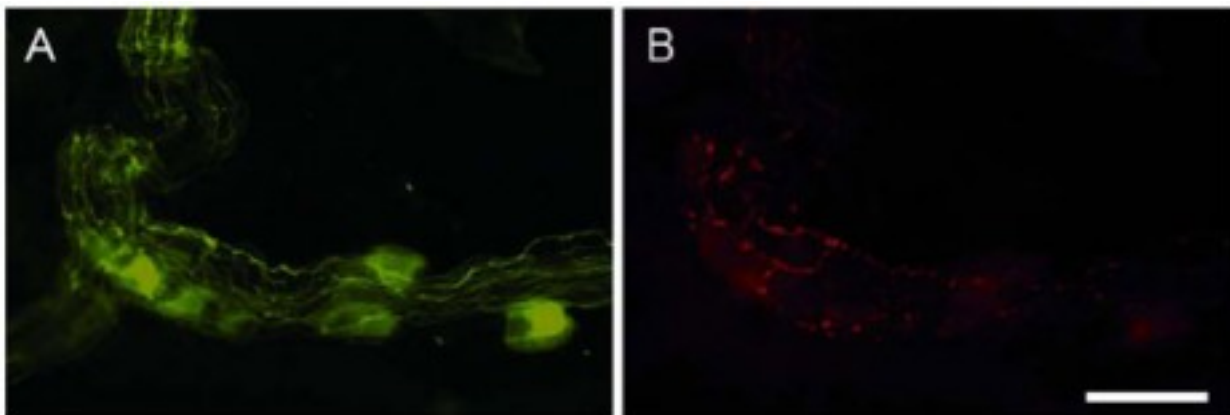
>Puis chez les sujets âgés de plus de 70 ans on utilise d'emblée la L-DOPA seule, sans agonistes dopaminergiques car ceux-ci risquent d'aggraver les troubles psychiques.

2. Rôle de l'axe intestin-cerveau dans la neuro-dégénérescence

a) Le SNE

La maladie de Parkinson est depuis longtemps identifiée comme une maladie neurodégénérative du SNC, à l'origine des signes moteurs. Toutefois, il est désormais clairement établi que les lésions de la maladie de Parkinson ne se limitent pas au système nerveux central mais qu'elles touchent aussi des systèmes nerveux périphériques.

Afin d'analyser les neurones entériques, des gastro-entérologues et leurs collaborateurs de l'Unité Inserm 913 du centre d'investigation clinique et du CHU de Nantes, ont réalisé des biopsies intestinales sur des patients parkinsoniens. Après avoir identifié les neurones entériques par immuno-marquage, ces biopsies ont révélé des lésions typiques de la maladie, équivalentes à celles retrouvées dans le SNC. En effet, des agrégats d'alpha- synucléine, agent responsable de la dégénérescence neuronale sont présents dans les plexus myentérique et sous-muqueux du SNE. [109]. De plus, l'importance des lésions observées était corrélée à la sévérité de la maladie (importance des signes cliniques). [110]



Immunomarquage du plexus sous-muqueux prélevé à partir de biopsies coliques. A. marquage permettant le comptage du nombre de neurones et l'identification des prolongements B : identification des inclusions pathologiques (neurites de Lewy) dans certains prolongements identifiés par le marquage des neurofilaments. Echelle 30 μ M. © Inserm U913, P. Derkinderen

Les résultats de cette étude montrent pour la première fois que l'analyse du système nerveux entérique est une vraie "fenêtre ouverte" sur le système nerveux central. Par ailleurs, le lien observé entre les lésions et les signes cliniques représente un marqueur de sévérité, et l'avancement de la maladie pourrait alors ainsi être déterminé grâce à l'analyse de simples biopsies coliques.

"Si nos résultats se confirment à grande échelle, il serait possible de faire un diagnostic de sévérité de la maladie de Parkinson du vivant du patient et d'ajuster le traitement et la prise en charge" explique Pascal Derkinderen un des chercheurs.

Cette découverte permet non seulement de résoudre un problème pratique majeur dans l'étude de la maladie de Parkinson : étudier les lésions sur des patients vivants, puisqu'elle permet d'analyser ce qu'il se passe dans le cerveau mais au niveau du SNE, qui lui est accessible in vivo, à l'inverse du SNC, ne pouvant être étudié qu'après le décès des malades ; mais elle représente aussi un espoir dans la prévention et le diagnostic précoce de la maladie puisque les chercheurs espèrent pouvoir utiliser cette technique en routine chez les personnes à risque.

En effet, sachant que les symptômes peuvent survenir jusqu'à 20 ans avant l'apparition des troubles moteurs, un diagnostic précoce permettrait de découvrir et soigner la maladie plus tôt.

L'implication du SNE dans le développement de la pathologie pousse alors les chercheurs à creuser davantage en ce qui concerne le rôle que pourrait jouer les intestins dans l'apparition de la neuropathologie.

L'hypothèse d'une atteinte précoce du SNE a donc été suggérée. Les lésions apparaîtraient dans le noyau dorsal du vague, avant d'atteindre la substance noire du SNC. [111]

En effet, des modifications physiopathologiques observées dès les stades initiaux de la MP, c'est à dire bien avant les troubles moteurs, (constipation associée à une accumulation d' α -synucleine et à une neurodégénérescence dans le SNE , à une inflammation locale, un stress oxydatif et à une perméabilité intestinale accrue) confortent l'hypothèse selon laquelle la pathogénèse de la MP pourrait agir principalement par voie intestinale.

Holmqvist et les autres chercheurs de son équipe ont démontré en 2014, que les lysats d' α -synucleine prélevés chez des patients atteints de MP et injectés dans la paroi intestinale d'un rat se rendaient dans le noyau moteur dorsal via le nerf vague. Dans un premier temps l' α -synucleine n'était détectable que dans la paroi intestinale, puis dans le nerf vague et enfin dans le tronc cérébral, indiquant que cette protéine était transportée du SNP vers le SNC.

De plus, des études épidémiologiques allant jusqu'à 30ans, montrent que les patients qui avaient une vagotomie troncale (où le nerf vague abdominal est sectionné), mais pas une vagotomie hautement sélective (dans laquelle seule la partie supérieure du nerf vague gastrique est sectionnée), avaient un risque de développer une MP plus faible que la population normale [112]. Ces études montrent que la vagotomie réduit le risque de MP, mais aussi que le nerf vague est impliqué dans sa transmission.

b) Flore microbienne

Bien qu'il existe plusieurs caractéristiques cellulaires et moléculaires déterminantes de la MP, certains chercheurs ont suggéré que cette neuropathologie pourrait trouver son origine dans des pathologies intestinales et que le microbiote jouerait un rôle essentiel dans l'initiation et la propagation de la MP. On observe des différences entre le microbiote d'un individu sain et celui d'un Parkinsonien.

La prolifération microbienne intestinale, définie comme une augmentation excessive des bactéries coliformes, est très fréquente chez les patients Parkinsoniens. La concentration d'indane, indicateur de dysbiose, dans les urines est presque doublée chez les patients atteints de MP par rapport à celle présente dans les urines des sujets sains [113].

Dans plusieurs études, on note notamment une augmentation significative de trois familles bactériennes (Lactobacillaceae, Barnesiellaceae, Enterococcaceae) par rapport aux individus témoins du même âge. L'augmentation des Lactobacillaceae chez les patients atteints de la MP est la plus documentée.

D'autres études montrent que certaines bactéries pro-inflammatoires du genre *Ralstonia* sont plus abondantes chez les sujets atteints de MP. A l'inverse, on note une diminution quantitative de certaines espèces. Par exemple, la bactérie typiquement bénéfique et anti-inflammatoire productrice de butyrate, appartenant aux genres *Blautia*, *Coprococcus* et *Roseburia* est retrouvée en quantité réduite dans le fécès des sujets parkinsoniens comparativement aux sujets sains.

D'autres recherches ont vérifié qu'une diminution de *Prevotella* spp. et une abondance accrue de bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* sont courantes chez les patients atteints de MP.

Les *Prevotella* sont en général considérées comme des bactéries bénéfiques dans la mesure où elles métabolisent de nombreux polysaccharides et vitamines de plantes en composés bioactifs intéressants pour l'organisme. En effet, ces dernières jouent un rôle dans la production de SCFA neuroactifs tels que le GABA [114]. Leur diminution est donc associée à une éventuelle baisse de la production de molécules neuroactives ainsi qu'à une baisse de la production de mucine ; Les mucines étant des protéines tapissant la muqueuse et participant à l'intégrité de la barrière intestinale, leur réduction pourrait augmenter la perméabilité intestinale [115].

Pour être le plus significatives possibles, les études sont réalisées sur des patients n'ayant pas utilisé de probiotiques ni d'habitudes alimentaires expliquant les différences d'abondance ; les patients et les témoins disent suivre un régime alimentaire diversifié conventionnel. Cependant la plupart de ces études présentent tout de même des faiblesses : le manque de données sur les habitudes alimentaires antérieures, le nombre de participants, et le fait que les résultats peuvent être influencés par le traitement médicamenteux de la MP si l'étude n'inclut pas un deuxième groupe de patients naïfs de médicaments.

Alors, pour vérifier si le microbiote intestinal affecte effectivement les résultats de la maladie, l'équipe de Sampson a recueilli des échantillons fécaux de six sujets humains diagnostiqués parkinsonien, ainsi que six échantillons de témoins sains. Seuls les patients atteints de la MP à un stade précoce, n'ayant jamais reçu de traitement et ayant une histologie intestinale saine ont été choisis.

Les microbiotes provenant des matières fécales des patients Parkinsonien et ceux provenant des témoins ont été transplantés dans des groupes de souris « germ-free » par voie orale.

Leurs excréments ont ensuite été récoltés, et l'ADN bactérien a été extrait puis l'ARN 16S séquencé.

Les souris « humanisées parkinsoniennes » ont montré des différences qualitatives et quantitatives dans la composition de leur microbiote et leurs fonctions motrices s'en sont trouvées modifiées. En effet, les épreuves de « traversée de poutre », « la descente de la barre » etc sont significativement altérées chez les animaux transplantés avec un microbiote intestinal « parkinsonien » par rapport à ceux hébergeant les bactéries intestinales d'un individu sain.

Les chercheurs ont alors admis que les microbiotes provenant d'individus atteints de la MP favorisent une dysfonction motrice induite par l' α -synuclein.

En outre, on sait que la BHE est fréquemment perturbée chez les patients Parkinsoniens. Il est donc possible que la combinaison d'une intégrité réduite de la barrière intestinale et de la BHE permette une communication indirecte accrue entre le microbiote intestinal et le SNC, contribuant ainsi à la mort sélective et accrue des neurones dopaminergiques.

Pour tester cette hypothèse, certains chercheurs ont alors injecté des LPS à des souris de phénotype parkinsonien, puis on a administré un antibiotique à large spectre, connu pour modifier la flore : la minocycline.

Les injections intrapéritonéales de cet antibiotique chez les souris atteintes de MP ont entraîné une nette amélioration de la neuro-inflammation, soulignée par la diminution de presque la moitié de l'expression du TNF- α , et de 1,3 fois l'expression de l'IL1 α . On a également noté une diminution de l'activation de la microglie ainsi que du nombre d'astrocytes. Le nombre de neurones dopaminergiques survivants était alors multiplié par 1,8 par rapport aux souris pour lesquelles on n'avait pas injecté de minocycline [116]. Ainsi, les antibiotiques, qui sont connus pour altérer la flore microbienne intestinale, peuvent avoir un effet bénéfique sur la MP en influençant l'inflammation. Ceci met en évidence un mécanisme neuro-immunitaire potentiel, dans la communication microbienne avec le SNC chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Ces observations ont été confirmés et approfondies par d'autres études selon lesquelles des souris SPF ayant reçu par voie orale des acides gras à chaînes courtes SCFA (*Short chain fatty acids*) de souris de modèle Parkinsonien présentaient une nette augmentation des marqueurs d'activation microgliale associée à une diminution de leurs capacités motrices par rapport aux souris ayant reçu des SCFA de souris sauvages [117].

Il a également été démontré que l'incidence de la MP était plus élevée chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI) et de la maladie de Crohn que chez des sujets ne souffrant pas de ce type d'affections. Ceci est probablement dû à l'altération de la barrière intestinale rencontrée dans ce type de pathologie, qui participe à l'augmentation de l'inflammation et de l'activation microgliale.

Les personnes atteintes de MICI seraient alors exposées à un risque accru de 22% de développer une MP par rapport aux personnes non atteintes de MICI [118].

De plus, des études épidémiologiques chez l'homme révèlent que les infections à *Helicobacter Pylori* sont plus fréquentes chez les patients Parkinsoniens que dans la population générale ; Et la prévalence d'*H.Pylori* élevée chez les patients Parkinsonien provoque une déficience motrice en empêchant l'absorption de la Lévodopa. Suite à ce constat, des études réalisées chez des patients atteints de la MP ont montré que l'éradication d'*H.Pylori* améliorait les symptômes de la maladie ; montrant une fois de plus l'impact du microbiote sur la pathologie [119].

Certains auteurs ont alors suggéré que la maladie de Parkinson pouvait trouver son origine dans une infection du tube digestif comme *H.Pylori*, mais les données actuelles ne permettent pas encore de savoir avec certitude si les modifications du microbiote intestinal observées chez les malades jouent un rôle causal dans la pathogénie de la pathologie ou si elles sont une conséquence de celle-ci. Par exemple, une altération de la motilité, des médicaments utilisés pour traiter la MP ou d'autres facteurs associés à la MP, pourraient influencer la composition du microbiote.

Une connaissance plus approfondie de l'axe microbiote intestinal- cerveau pourrait permettre de faire le lien entre la maladie et les microbiotes intestinaux, et on pourrait alors prévenir ou diagnostiquer plus précocement la MP grâce à des biomarqueurs périphériques, mais aussi envisager de nouveaux schémas thérapeutiques axés sur l'alimentation et le maintien d'un microbiote en bonne santé.

3. Nouvelles pistes résolutives utilisant cet axe intestin-cerveau

Comme nous l'avons évoqué plus haut, les études menées au niveau du cerveau et du tube digestif ont montré des lésions identiques dans ces deux zones, ce qui laisse supposer que le tube digestif pourrait être une porte d'entrée de la maladie. Ce dernier peut alors représenter une nouvelle cible quant à la prise en charge de la pathologie.

Ainsi, de nouvelles pistes de traitement utilisant le microbiote et l'ensemble des facteurs influençant les intestins représentent un nouvel espoir dans le traitement de cette neuro-pathologie.

a) Le microbiote

- L'utilisation de probiotiques

Nous l'avons déjà vu avec le traitement de l'Alzheimer, ainsi que de nombreuses pathologies digestives, les probiotiques, lorsqu'ils sont administrés en quantité et en qualité suffisante, influencent positivement la santé de l'hôte. Ils peuvent alors permettre le retour à un microbiote normal et sain, une normalisation de la perméabilité intestinale ainsi qu'une régulation négative de la réponse pro-inflammatoire intestinale.

- Le transfert de flore

Les différents essais de transplantation de microbiote fécal dans différentes pathologies digestives montrent des résultats efficaces avec normalisation des symptômes ; On obtient par exemple une rémission dans la majorité des cas dans les infections récidivantes à *Clostridium difficile* et des résultats satisfaisants dans la réctocolite hémorragique. Dans d'autres pathologies, les études sont encore trop limitées pour fournir des résultats significatifs interprétables.

Ainsi, l'ANSM préconise pour le moment la limitation de l'utilisation de la transplantation de flore fécale aux cas graves pour lesquels les traitements conventionnels n'ont pas été suffisants.

- L'utilisation de molécules d'origine bactérienne

Dans la course à la recherche de traitement pour soulager et soigner les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les chercheurs s'intéressent aux métabolites issus des bactéries composant le microbiote intestinal.

Par exemple, la perte de *F. prausnitzii* associée au développement de la MC a suggéré un rôle anti-inflammatoire de cette bactérie. L'identification des composés bactériens responsables de cette activité anti-inflammatoire a fait l'objet de recherches approfondies ; et grâce à la récupération et au fractionnement du surnageant de *F. prausnitzii*, on a découvert que cette activité anti-inflammatoire était attribuée à une protéine bactérienne de 15 kDa, la protéine MAM. L'utilisation de cette protéine pourrait être envisagée comme traitement de l'inflammation intestinale ou comme marqueur de la dysbiose associée à la MC.

Ainsi, si la théorie reliant l'intestin et le SNC dans le développement de la MP s'avère vraie, des recherches plus poussées pourraient permettre, en améliorant la fonction intestinale, de prévenir, de stopper le développement de la maladie, voire d'améliorer les symptômes.

b) L'alimentation

Comme dans le cadre de la MA, « la santé commence dans l'assiette » ; De nombreux nutriments sont essentiels pour assurer les fonctions anti-oxydantes, anti-inflammatoires, et pour maintenir l'intégrité de la barrière intestinale.

On conseille alors une hygiène de vie semblable à celle détaillée plus haut, pour la maladie d'Alzheimer ; Suffisamment de vitamines et de minéraux, des AGPI n-3, une alimentation pauvre en sucres, en alcool, et en tout autre produit susceptible d'altérer la barrière intestinale et/ou d'entraîner une hyperperméabilité intestinale.

La prise de compléments alimentaires venant compléter les apports en vitamines, minéraux, AGPI n-3, et restaurer la perméabilité intestinale sont les bienvenus.

c) L'hygiène de vie et l'activité sportive

Tout comme pour les autres maladies neurodégénératives on conseille un style de vie sain, pollué le moins possible par le stress, auquel cas il faudra trouver des astuces/exercices pour éliminer ce stress qui ne doit pas devenir chronique. On conseille également la pratique d'une activité physique régulière qui permet de maintenir un corps en bonne santé, de stimuler l'immunité, de prévenir les maladies cardio-vasculaires et l'excès de cholestérol, et d'évacuer le stress.

Bibliographie

- [1] <http://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
- [2] <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-neurodegeneratives/Les-maladies-neurodegeneratives>
- [3] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale
- [4] Manuel d'anatomie et de physiologie humaines, chapitre 19, De Gerard J Tortora, Bryan Derrickson – 560-561
- [5] Umeda K, Matsui T, Nakayama M, et al. Establishment and characterization of cultured epithelial cells lacking expression of ZO-1. *J Biol Chem.* 2004;279:44785–44794.
- [6] Tsukita S, Furuse M. Pores in the wall: claudins constitute tight junction strands containing aqueous pores. *J Cell Biol.* 2000;149:13–16
- [7] Laukoetter MG, Nava P, Lee WY, et al. JAM-A regulates permeability and inflammation in the intestine in vivo. *J Exp Med.* 2007;204:3067–3076.
- [8] Bevins CL, Salzman NH. Panethcells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011 ; 9 : 356–368. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- [9] Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Defensins and inflammation : the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 24 : 202–208 [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- [10] Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 710–720. [CrossRef] [PubMed][Google Scholar]
- [11] LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE
Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014 – Chapitre 10 « motricité digestive »
https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-10_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
- [12] Neurone & neurosciences : Chapitre 3 : Anatomie du systeme nerveux enterique novembre 2010
<http://www.neur-one.fr/snvchapitre%20III.pdf>

- [13] LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE
© CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014 – Chapitre 13 : Microbiote et immunité intestinale
- [14] LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE
© CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014 – Chapitre 4 : Le colon
- [15a] Cherbuy C. , Thomas M. , Langella P. « Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge. » - Innovations agronomiques 33, 2013 p37-46 (www6.inra.fr)
- [15b] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
- [16] « **Flore microbienne intestinale: Physiologie et pathologie digestives** »
De Rambaud Jean-Claude , Buts Jean-Paul , Corthier Gérard – Chapitre « établissement et composition de la flore microbienne intestinale. p 19 à 35
- [17] XX. *Li, Yanpin ; Yang, Haiming ; Xu, Lei ; Wang, Zhiyue ; Zhao, Yue ; Chen, Xiaoshuai* (2018)
« Effects of dietary fiber levels on cecal microbiota composition in geese »
- [18] Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*. 2013;39(2):400-12.
- [19] Koren O, Goodrich JK, Cullender TC. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;(150).
- [20] Panda S¹, El khader I¹, Casellas F² and al. **Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota**. 2014 Apr 18; 9(4)
- [21] Veiga P¹, Juste C, Lepercq P et al, **Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut**. 2005 Jan 1;242(1):81-6. *FEMS Microbiology Letters*
- [22] Manuel d'anatomie et de physiologie humaines, chapitre 9, De Gerard J Tortora, Bryan Derrickson
- [23] Neurones intrinsèques de l'intestin : de la structure à la fonction (partie 1) , INSERM U. 381, 3, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France. Fabielle Angel et michel Neunlist , 1995 . Pages 537-544
<http://www.jle.com/e-docs/00/02/4A/1A/article.phtml> **p. 1-5.**
- [24] **Medecine / sciences : Sensibilité viscérale digestive ; 1994; JO: 1107-15** Benoît Coffin Marc Lémann, Raymond Jian
- [25] THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE, **THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM** ,
RAJ K. GOYAL, M.D., AND IKUO HIRANO, M.D. April 25, 1996 p 1106-1114

- [26] Furness, J.B., *The organisation of the autonomic nervous system: peripheral connections. Autonomic Neurosciences*, 2006. Basic and Clinical 125 (2006) 81 – 85
- [27] **Neurones intrinsèques de l'intestin : de la structure à la fonction (partie 2)** Volume 3, numéro 1, Janvier - Février 1996
- [28] Hansen, M.B., *The enteric nervous system I: organisation and classification. Pharmacology & Toxicology* 2003, 92(3) : p 105–113 (108-109)
- [29] Langley, J.N., Magnus, R., 1905. Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative section of the mesenteric nerves. *J. Physiol. (Lond.)* 33, 34–51.
- [30] Grundy, D., et al., *Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. Gastroenterology*, 2006. 130(5): p. 1391-411.
- [31] *THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM AND THE DIGESTIVE NEURONAL-GLIAL-EPITHELIAL UNIT - Michel NEUNLIST et Malvyne ROLLI-DERKINDERE (présentée le 18 octobre 2012)*
- [32] Le Douarin NM, Dupin E, Ziller C. Genetic and epigenetic control in neural crest development. *Curr Opin Genet Dev* 1994;4:685-95.
- [33] Society For Neuroscience 2013. Chapitre 7 : Le stress
- [34] Kim, M., Qie, Y., Park, J., Kim, C.H., 2016. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe* 20, 202–214.
- [35] C.Landman^{ab}, E.Quévrain^a, Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications *La Revue de Médecine Interne* Volume 37, Issue 6, June 2016, Pages 418-423
- [36]. Mao, Y.K., Kasper, D.L., Wang, B., Forsythe, P., Bienenstock, J, Kunze, W.A. Bacteroides fragilis polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nat Commun.* 2013;4
- [37] Clayburgh DR¹, Barrett TA, Tang Y, Meddings JB, Van Eldik LJ, Watterson DM, Clarke LL, Mrsny RJ, Turner JR. « Epithelial myosin light chain kinase-dependent barrier dysfunction mediates T cell activation-induced diarrhea in vivo. » *J Clin Invest.* 2005 Oct;115(10):2702-15
- [38] Turner, J.R, Angle and al. « PKC-dependent regulation of transepithelial resistance : roles of MLC and MCL kinase. » *Am J physiol* 1999, 277, C554-562.
- [39] Weber, C.R, Raleigh and al « Epithelial myosin light chain kinase activation induces mucosal interleukin-13 expression to alter tight junction ion selectivity. » 2010 . *J Biol Chem* 285, 12037-12046.

- [40] Bruewer M, Utech M, Ivanov AI, Hopkins AM, Parkos CA, Nusrat A. Interferon- γ induces internalization of epithelial tight junction proteins via a macropinocytosis-like process. *FASEB J*. 2005;19:923–933
- [41] Scheuner, D., *et al.* 1996 "Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease." *Nat Med* **2**(8): 864-70.
- [42] Bramblett, G. T., M. Goedert, R. Jakes, S. E. Merrick, J. Q. Trojanowski and V. M. Lee (1993). "Abnormal tau phosphorylation at Ser396 in Alzheimer's disease recapitulates development and contributes to reduced microtubule binding." *Neuron* **10**(6): 1089-99.
- [43] Scheff SW¹ *et al.* « Alzheimer's disease-related synapse loss in the cingulate cortex. » *J Alzheimers Dis*. 2001 Oct;3(5):495-505.
- [44] Cacabelos R1, Fernandez-Novoa L, Lombardi V, Kubota Y, Takeda M. **Molecular genetics of Alzheimer's disease and aging.** *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005 Jul;27 Suppl A:1-573.
- [45] Smith C D, Carney J M, Starke-Reed P E, *et al.* Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(23):10540–10543
- [46] Cornejo V. H., Hetz C., **The unfolded protein response in Alzheimer's disease**, *Seminars in Immunopathology*, April 2013, Vol 35 p277-
- [47] Stowers RS, Megeath LJ, Gorska-Andrzejak J, *et al.* Axonal transport of mitochondria to synapses depends on Milton, a novel Drosophila protein. *Neuron* 2002 ; 19 : 1063-77.
- [48] Francis PT. Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:S15-S21.
- [49] Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. *Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease.* *Neurochem Int* 2004;45:583-95.
- [50] Snyder EM, Nong Y, Almeida CG *et al.* Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci* 2005;8:1051-8.
- [51] Luchsinger JA. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol* 2008;585:119-29
- [52] Cao D, Lu H, Lewis TL, *et al.* Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2007;282:36275-82.

[53] C. Amouyal, F. Andreelli. **Insulinorésistance et maladie d'Alzheimer – Médecine des maladies métaboliques – septembre 2009 Vol 3 N°4, p. 393-396.**

Service de diabétologie-endocrinologie- nutrition, CHU Bichat – Claude-Bernard, AP-HP, Paris.

[54] Breteler, M.M., 2000. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 903, 457–465.

[55] Honer, W.G., Prohovnik, I., Smith, G., Lucas, L.R., 1988. Scopolamine reduces frontal cortex perfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 8 (5), 635–641.

[56] Eehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol* 2003;160:113-23.

[57] Zilka N, Kazmerova Z, Jadhav S, et al. Who fans the flames of Alzheimer's disease brains? Misfolded tau on the crossroad of neurodegenerative and inflammatory pathways. *J Neuroinflammation* 2012;9:47.

[58] Tse J. Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders. ACS Publications, 2017

[59] Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P et al. « Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results » 2012 - *Neurobiol Aging*. 2012 May;33(5):1009.e1011-09

[60] Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Toth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Ng, L.G., Kundu, P., Gulyas, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B.T., Diamond, B., Pettersson, S., 2014. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 19 ;6(263) :263ra158.

[61] Daniel Erny, Anna Lena Hrabě de Angelis, Diego Jaitin et al. « Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS » - *Nat Neurosci*. 2015 Jul ; 18(7) :965-977.

[62] Calsolaro V¹, Edison P² « **Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions** » - *Alzheimers Dement*. 2016 Jun;12(6):719-32.

[63] Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. Gamma- Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113:411–7.

[64] Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 2011;33:574–81.

- [65] L. Möhle, et al., Ly6C^{hi} Monocytes Provide a Link between Antibiotic- Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis - *Cell Rep.*, 15 (2016), pp. 1945-1956
- [66] Esther E.Fröhlich^a, AitakFarzi^a et al. « Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication » *Brain, Behavior, and Immunity*, Volume 56, August 2016, Pages 140-155
- [67] Serge Rivest « TREM2 enables amyloid β clearance by microglia » - *Cell Res.* 2015 May; 25(5): 535–536.
- [68] Honghua Zheng, Chia-Chen Liu, Yuka Atagi, et al. « Opposing Roles of the Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2) and TREM-like Transcript 2 (TREM2L2) in Microglia Activation » - *Neurobiol Aging.* 2016 Jun; 42: 132–141.
- [69] Thirumangalakudi L¹, Prakasam A, Zhang R, et al. « High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. » - *J Neurochem.* 2008 Jul;106(1):475-85.
- [70] Blaut M. Relationship of prebiotics and food to intestinal microflora. *Eur J Nutr* 2002 ; 41 (Suppl 1) : I11-I16.
- [71] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 2374-83.
- [72] Cani P, Bibiloni R, Knauf K, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008 ;
- [73] Pyndt Jørgensen, et al. « **A Possible Link between Food and Mood: Dietary Impact on Gut Microbiota and Behavior in BALB/c Mice** » August 18, 2014
- [74] Yehuda S., Rabinovitz S., D.I. Mostofsky D.I., 1999. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res* 56, 6, 565-570.
- [75] Yoshida S., et al., 1997. Synaptic vesicle ultrastructural changes in the rat hippocampus induced by a combination of alpha-linolenate deficiency and a learning task. *J Neurochem* 68, 3, 1261-1268.
- [76] Yoshida S., Sato A., Okuyama H., 1998. Pathophysiological effects of dietary essential fatty acid balance on neural systems. *Jpn J Pharmacol* 77, 1, 11-22.
- [77] Laye S., 2010. Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 82, 4-6, 295-303.

- [78] Kuratko, C., Barrett, E., Nelson, E. & Salem, N. The Relationship of Docosahexaenoic Acid (DHA) with Learning and Behavior in Healthy Children: A Review. *Nutrients* **5**, 2777–2810 (2013).
- [79] McCann, J. C. & Ames, B. N. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am. J. Clin. Nutr.* **82**, 281–295 (2005).
- [80] Ghulam Hussain, Florent Schmitt, et al. « Fattening the brain: a brief of recent research » - *Front Cell Neurosci.* 2013; 7: 144.
- [81] Amtul Z., Uhrig M., Rozmahel R. F., Beyreuther K. « Structural insight into the differential effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on the production of Aβ peptides and amyloid plaques. » *J. Biol. Chem.*(2011a). 286 6100–6107 10.
- [82] Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, et al. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience.* 2002;112(4):803-14.
- [83] Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007 Feb;50(2):431-8. Epub 2006 Dec 7
- [84] Wang D et al. « **Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease β-amyloid oligomerization.** » *Mol Nutr Food Res.* 2015 Jun;59(6):1025-40.
- [85] R. Carratu, M. et al « Are Retinoids a Promise for Alzheimer's Disease Management? » *Current Medicinal Chemistry*, Volume 19, Number 36, December 2012, pp. 6119-6125(7)
- [86] Moreira et al., 2007. Lipoic acid and N-acetyl cysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts. *J. Alzheimers Dis.* 12, 195–206.
- [87] Moreira, P.I., et al., 2010. Mitochondria: a therapeutic target in neurodegeneration. *Biochim. Biophys. Acta* 1802, 212–220.
- [88] Quadro L, Gamble MV, Vogel S et al. Retinol and retinol-binding protein : gut integrity and circulating immunoglobulins. *J Infect Dis* 2000 ; 182 Suppl 1 :S97-S102.
- [89] Touyarot, K., Bonhomme, D., Roux, P., Alfons, S., Lafenetre, P., Richard, E., et al. (2013). A mid-life vitamin A supplementation prevents age-related spatial memory deficits and hippocampal neurogenesis alterations through CRABP-I. *PLoS ONE* 8:e72101. doi: 10.1371/journal.pone.0072101
- [90] Finamore A, Massimi M, Conti DL, Mengheri E. Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil trans- migration in Caco-2 cells. *J Nutr* 2008 ; 138(9) :1664-1670.

- [91] Guerrier G, Veyseyre C, Nourian A, Graveriau D, Carron R. Inhibition in vitro par le gluconate de zinc de la dégranulation des basophiles humains sensibilisés au pollen des graminées. *Rev Fr Allergol* 1987 ; 27(1) :1-5.
- [92] Zuo L, Motherwell MS. The impact of reactive oxygen species and genetic mitochondrial mutations in Parkinson's disease. *Gene* 2013;532:18—23.
- [93].Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9:445-54.
- [94] Baldi I, Cordier S, Coumoul X, Elbaz A, Gamet-Payraastre L, Le Bailly P, et al. Pesticides, effets sur la santé. Expertise collec- tive. Synthèse et recommandations; 2013.
- [95] Richardson JR, Quan Y, Sherer TB, Greenamyre JT, Miller GW. Paraquat neurotoxicity is distinct from that of MPTP and rote- none. *Toxicol Sci* 2005;88:193—201.
- [96] Foley P, Riederer P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247(Suppl. 2):II82—94.
- [97] Bharath S, Hsu M, Kaur D, Rajagopalan S, Andersen JK. Glu- tathione, iron and Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2002;64:1037—48.
- [98] Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in young adult rats Francesca Cicchetti, Nicolas Lapointe, et al - *Neurobiology of Disease* 20 (2005) 360 – 371
- [99] Kawamata J, Shimohama S. Stimulating nicotinic receptors trigger multiple pathways attenuating cytotoxicity in models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Alzheimers Dis* 2011;24(Suppl. 2):95—109.
- [100] Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219:979—80.
- [101] Chanyachukul T, Yoovathaworn K, Thongsaard W, Chong- thammakun S, Navasumrit P, Satayavivad J. Attenuation of paraquat-induced motor behavior and neurochemical disturbances by L- valine in vivo. *Toxicol Lett* 2004;150:259—69.
- [102] McCormack AL, Di Monte DA. Effects of L-dopa and other amino acids against paraquat- induced nigrostriatal degeneration. *J Neurochem* 2003;85:82—6.
- [103] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Crit Rev Toxicol* 2008;38:13—71.
- [104]. [Moretto A, Colosio C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: epidemiological studies and experimental data. *Toxicology* 2013;307:24—34.

- [105] Sanders LH, Timothy Greenamyre J. Oxidative damage to macromolecules in human Parkinson disease and the rotenone model. *Free Radic Biol Med* 2013;62:111—20.
- [106] [Pan-Montojo F¹](#), [Schwarz M](#), [Winkler C](#), [Arnhold M](#), et al. « Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. » [Sci Rep](#). 2012;2:898.
- [107] [Holmqvist S¹](#), et al. « **Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats.** » [Acta Neuropathol](#). 2014 Dec;128(6):805-20.
- [108] Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology* 2005;26:701—19.
- [109] Felice V, Quigley E, Sullivan A, O'Keefe G, O'Mahony S. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. Elsevier Ltd, 2016
- [110] Thibaud Lebouvier, Michel Neunlist, Stanislas Bruley des Varannes, Emmanuel Coron, Anne Drouard, Jean-Michel N'Guyen, Maddalena Tasselli, Mathurin Flamand, Jean-Paul Galmiche, Philippe Damier and Pascal Derkinderen - *Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms - Plos One, 14 Septembre 2010*
- [111] Clairembault T. Le système nerveux entérique : une fenêtre sur l'atteinte du système nerveux central dans la maladie de Parkinson. Elsevier Masson, 2013
- [112] Liu B¹, Fang F², Pedersen NL², Tillander A², Ludvigsson JF², Ekbom A², Svenningsson P², Chen H², Wirdefeldt K². « Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. » - *Neurology*. 2017 May 23;88(21):1996-2002
- [113] Cassani E¹, Barichella M², Canello R³, Cavanna F², Iorio L², Cereda E⁴, Bolliri C², Zampella Maria P², Bianchi F², Cestaro B⁵, Pezzoli G². « Increased urinary indoxyl sulfate (indican): new insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease » *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Apr;21(4):389-93.
- [114] Scheperjans F¹, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P. « Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype » *Mov Disord*. 2015 Mar;30(3):350-8.
- [115] Bergstrom KS¹, Xia L. « Mucin-type O-glycans and their roles in intestinal homeostasis. » *Glycobiology*. 2013 Sep;23(9):1026-37
- [116] Tomás-Camardiel M¹, Rite I, Herrera AJ, de Pablos RM, Cano J, Machado A, Venero JL. « Minocycline reduces the lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction, peroxynitrite-mediated nitration of proteins, disruption of the blood-brain barrier, and damage in the nigral dopaminergic system. » - *Neurobiol Dis*. 2004 Jun;16(1):190-201.

[117] Sampson TR¹, Debelius JW², Thron T³, Janssen S², Shastri GG³, Ilhan ZE⁴, Challis C³, Schretter CE³, Rocha S⁵, Gradinaru V³, Chesselet MF⁶, Keshavarzian A⁷, Shannon KM⁸, Krajmalnik-Brown R⁴, Wittung-Stafshede P⁵, Knight R⁹, Mazmanian SK¹⁰.

« Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. » - Cell. 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018.

[118] Villumsen M¹, Aznar S², Pakkenberg B^{2,3}, Jess T¹, Brudek T². « Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977-2014. » Gut. 2019 Jan;68(1):18-24.

[119] Sylvia M. Dobbs, R. John Dobbs, et al. « Peripheral aetiopathogenic drivers and mediators of Parkinson's disease and co-morbidities: role of gastrointestinal microbiot » J Neurovirol. 2016; 22: 22–32.

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la paroi du grêle (coupe transversale)

Figure 2 : Coupe transversale du tube digestif - Inserm U913, P. Derkinderen

Figure 3 : Coupe longitudinale d'une villosité intestinale

Figure 4 : Organisation des jonctions serrées

Figure 5 : Coupe transversale : composition histologique de l'intestin grêle

Figure 6 **Contrôle du SN intrinsèque par le SN extrinsèque (parasymphatique et symphatique).**

Figure 7 : Muqueuse intestinale et immunité

Figure 8 : Production d'une réponse immunitaire à un antigène de la lumière digestive

Figure 9 : Composantes de la digestion colique (Illustration carole Furrat)

Figure 10 : Système nerveux : organisation

Figure 11 : Représentation schématique des afférences digestives. *Medecine / sciences : Sensibilité viscérale digestive ; 1994; JO: 1107-15* Benoît Coffin Marc Lémann, Raymond Jian

Figure 12 : Transmission de l'information sensitive par les fibres spinales au SNC

Figure 13 : Innervation symphatique et parasymphatique

Figure 14 : Neurones pré et post-ganglionnaires et organe cible.

Figure 15 : Collaboration entre SNA et SNE dans la régulation du système digestif.

Figure 16: Mécanismes de modification de la perméabilité intestinales liés à l'inflammation

Figure 17 : Facteurs impliqués dans l'hyperperéabilité intestinale

Fig 18 : Relation entre altération micovasculaire et deficit cognitif
*Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease Eszter Farkas *, Paul G.M. Luiten
Progress in Neurobiology 64 (2001) 575-611*

Figure 19 : Cercle vicieux du stress oxydatif et de l'altération mitochondriale