

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Fanny LE PENMELEN

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2022

**MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIE D'ALZHEIMER :
DES TRAITEMENTS EN PERSPECTIVES ?**

Président : Mr BARD Jean-Marie, Professeur des universités-Praticien hospitalier, UFR Pharmacie de Nantes

Directrice de thèse : Mme ROULLIER Catherine, Maître de Conférences des Universités, UFR Pharmacie de Nantes

Membres du jury : Mme MELIANI Mary, Pharmacien d'officine, Bouaye

REMERCIEMENTS

A Mr BARD Jean-Marie,

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse et merci pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury.

A Mme ROULLIER Catherine,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir accordé beaucoup de votre temps pour l'améliorer. Merci pour tous vos conseils, votre aide et votre investissement dans l'élaboration de cette thèse dans un contexte qui n'était pas évident.

A Mme MELIANI Mary,

Merci d'avoir accepté et réussi à te rendre disponible pour faire partie de mon jury. Au cours de mon stage de 6^{ème} année, j'ai beaucoup apprécié tes qualités qui m'ont montré l'exemple de la pharmacienne que j'aimerais devenir. Merci pour ta bonne humeur et tes conseils. J'espère que nos chemins se recroiseront.

A Mme CHOMBART Elisabeth,

Merci de m'avoir accepté dans votre pharmacie afin de m'accompagner pendant mes années de formation au cours de différents stages. Merci de m'avoir fait confiance en me proposant des créneaux de travail qui m'ont permis d'évoluer parallèlement à mes études. Merci pour votre temps, votre écoute et votre patience. Merci également de m'avoir soutenue dans les moments de doutes.

A toute l'équipe de la pharmacie du Bout des Pavés,

Merci à Florian, Brigitte, Mary, Martine, Karen, Céline et Edith pour votre soutien et vos conseils pendant toutes ces années. Merci d'avoir contribué à ma formation et merci pour votre amitié.

A Mme HERBRETEAU Mélanie et à toute l'équipe de la pharmacie

Merci Mme HERBRETEAU de m'avoir accepté dans votre équipe et de me faire confiance pour la suite. Merci pour votre patience, votre gentillesse et pour continuer à me former, jour après jour. Merci d'avoir pris du temps pour relire ma thèse. Merci également à Marina et à Roland, je suis heureuse de travailler à vos côtés.

A ma famille,

Merci tout particulièrement à ma mère pour avoir consacré beaucoup de temps et d'énergie à relire ma thèse et à m'apporter ses conseils sur la forme et l'orthographe. Merci d'être toujours là pour moi, pour me soutenir dans toutes les situations et étapes de ma vie. Merci d'avoir confiance en moi et de me pousser vers le haut. Merci de me faire sentir que je pourrai toujours compter sur toi.

Merci à mon père, à mon frère et à ma sœur qui m'ont chacun apporté des éléments participant à l'élaboration de cette thèse. Merci d'être présents pour moi et de me soutenir. Merci à toute ma famille qui suit mon évolution.

A mes amis et aux pharmacopines

Merci pour tous les moments passés et qui restent à venir. Le lycée et la fac sont de très bons souvenirs grâce à vous tous ! Merci pour votre amitié et votre soutien. On se reverra, je l'espère, pour encore pleins d'autres occasions !

Table des matières

| | |
|--|----|
| REMERCIEMENTS..... | 2 |
| LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES..... | 11 |
| INTRODUCTION..... | 12 |
| PARTIE 1 : LE MICROBIOTE INTESTINAL..... | 13 |
| 1 Définition..... | 13 |
| 2 Historique..... | 13 |
| 3 Localisation, développement et diversité..... | 15 |
| 3.1 Place dans l'organisme et localisations..... | 15 |
| 3.2 Développement..... | 16 |
| 3.2.1 Premières implantations..... | 16 |
| 3.2.2 Influences selon le type d'accouchement..... | 17 |
| 3.2.3 Influences selon le mode d'allaitement..... | 17 |
| 3.2.4 Influences selon le mode de vie..... | 18 |
| 3.3 Diversité et composition..... | 18 |
| 3.3.1 Diversité du microbiote..... | 18 |
| 3.3.2 Les différents phyla bactériens..... | 19 |
| 3.3.3 Répartition dans le tube digestif..... | 20 |
| 3.3.4 Autres micro-organismes peuplant les microbiotes..... | 20 |
| 3.3.5 Influence de la motilité et du temps de transit sur la composition du microbiote intestinal..... | 20 |
| 4 Fonctions du microbiote intestinal..... | 21 |
| 4.1 Notion de plasticité métabolique et redondance fonctionnelle..... | 21 |
| 4.2 Digestion des sucres complexes et métabolisme intestinal..... | 21 |
| 4.3 Immunité..... | 24 |
| 4.3.1 Antagonisme microbien..... | 24 |
| 4.3.2 Maturation du système immunitaire..... | 24 |
| 4.4 Synthèse de vitamines..... | 28 |
| 5 Barrière intestinale et perméabilité intestinale..... | 28 |
| 6 Microbiote intestinal et santé..... | 29 |
| 6.1 Définitions..... | 29 |
| 6.2 Effets du microbiote intestinal sur la santé..... | 29 |
| 6.2.1 Effets bénéfiques d'une normobiose..... | 29 |
| 6.2.2 Effets délétères d'une dysbiose intestinale..... | 30 |
| PARTIE 2 : MALADIE D'ALZHEIMER..... | 32 |
| 1 Présentation de la maladie d'Alzheimer et épidémiologie..... | 32 |
| 2 Physiologie cérébrale et mémoire..... | 33 |
| 2.1 Anatomie et organisation du cerveau..... | 33 |
| 2.1.1 Anatomie du cerveau..... | 33 |
| 2.1.2 Présentation du système nerveux central et du système nerveux périphérique..... | 34 |
| 2.1.3 Cellules composant les systèmes nerveux..... | 36 |
| 2.1.4 Transmission de l'information..... | 38 |
| 2.1.5 Barrière hémato-encéphalique..... | 40 |
| 2.2 Physiologie de la mémorisation..... | 40 |
| 2.2.1 Définition de la mémoire..... | 40 |
| 2.2.2 Mécanisme de la mémorisation..... | 41 |
| 2.2.3 Plasticité neuronale..... | 43 |
| 2.2.4 Réserve cognitive..... | 43 |
| 2.2.5 Rôle de l'hippocampe dans la mémoire..... | 43 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.3 | Les différents types de mémoire..... | 44 |
| 2.3.1 | Mémoire à court terme ou mémoire de travail..... | 46 |
| 2.3.2 | Mémoires à long terme..... | 46 |
| 3 | Pathogenèse de la maladie d'Alzheimer..... | 48 |
| 3.1 | Présence de plaques amyloïdes..... | 48 |
| 3.1.1 | Voie non amyloïdogène..... | 48 |
| 3.1.2 | Voie amyloïdogène..... | 48 |
| 3.2 | Enchevêtrements neurofibrillaires par hyperphosphorylation de la protéine tau... 50 | |
| 3.2.1 | Définition, structure et rôle physiologique..... | 50 |
| 3.2.2 | Hyperphosphorylations pathologiques..... | 50 |
| 3.3 | Association des 2 mécanismes..... | 51 |
| 3.4 | Autres mécanismes potentiellement impliqués..... | 51 |
| 3.4.1 | Excitotoxicité due à un excès de glutamate..... | 51 |
| 3.4.2 | Déficit cholinergique..... | 52 |
| 3.4.3 | Stress oxydatif..... | 53 |
| 3.4.4 | Activation du phénotype M1 microgliale..... | 53 |
| 3.4.5 | Neuroinflammation..... | 53 |
| 3.5 | Conséquence : neurodégénérescence..... | 54 |
| 4 | Formes de la maladie..... | 55 |
| 4.1 | Forme familiale..... | 55 |
| 4.2 | Forme sporadique..... | 55 |
| 4.2.1 | Facteurs de risques modifiables..... | 55 |
| 4.2.2 | Facteurs de risque non modifiables..... | 56 |
| 5 | Symptomatologie et évolution..... | 57 |
| 5.1 | Troubles de la mémoire..... | 57 |
| 5.2 | Autres symptômes..... | 58 |
| 5.2.1 | Troubles du langage = aphasie..... | 58 |
| 5.2.2 | Troubles des gestes = apraxie..... | 58 |
| 5.2.3 | Diminution des capacités de reconnaissance = agnosie..... | 58 |
| 5.2.4 | Difficultés d'orientation..... | 58 |
| 5.2.5 | Troubles de la pensée et du jugement..... | 58 |
| 5.2.6 | Troubles du comportement..... | 58 |
| 5.2.7 | Autres symptômes non spécifiques..... | 58 |
| 5.3 | Evolution..... | 59 |
| 6 | Diagnostic..... | 59 |
| 6.1 | Consultation médicale..... | 59 |
| 6.2 | Test MMSE (Mini-Mental State Examination of Folstein)..... | 59 |
| 6.3 | Imagerie de Résonance Magnétique (IRM)..... | 62 |
| 6.4 | Tomographie par Emission de Positons (TEP)..... | 62 |
| 6.5 | Biomarqueurs..... | 63 |
| 7 | Prise en charge..... | 63 |
| 7.1 | Suivi et environnement..... | 64 |
| 7.2 | Traitements psychosociaux..... | 64 |
| 7.2.1 | Mesures psychothérapeutiques..... | 64 |
| 7.2.2 | Mesures de stimulation intellectuelle..... | 64 |
| 7.2.3 | Mesures de stimulation émotionnelle..... | 65 |
| 7.2.4 | Mesures de communication..... | 65 |
| 7.2.5 | Activité Physique Adaptée = APA..... | 65 |
| 7.3 | Traitements médicamenteux..... | 65 |
| 7.3.1 | Inhibiteurs de cholinestérase..... | 65 |
| 7.3.2 | Antagoniste du récepteur N-méthyl-d-aspartate (NMDA)..... | 66 |

| | | |
|---|--|-----|
| 7.4 | Prévention..... | 67 |
| PARTIE 3 : CORRELATION MICROBIOTE-ALZHEIMER..... | | 68 |
| 1 | Axe cerveau-intestin-microbiote..... | 68 |
| 1.1 | Présentation du système nerveux entérique..... | 68 |
| 1.2 | Axe cerveau-intestin..... | 70 |
| 1.2.1 | Voie du nerf vague..... | 70 |
| 1.2.2 | Voie entéroendocrine..... | 71 |
| 1.3 | Interactions du microbiote intestinal et de l'axe cerveau-intestin..... | 72 |
| 1.3.1 | Observations en faveur d'interactions du microbiote avec l'axe cerveau-intestin..... | 72 |
| 1.3.2 | Potentielles molécules impliquées dans les interactions entre le microbiote et l'axe cerveau-intestin..... | 73 |
| 1.4 | Vers le modèle cerveau-intestin-microbiote..... | 74 |
| 1.4.1 | Modèle de signalisation tripartite..... | 74 |
| 1.4.2 | Barrières impliquées..... | 75 |
| 2 | Lien microbiote-Alzheimer..... | 76 |
| 2.1 | Dysbiose intestinale chez les MA..... | 76 |
| 2.2 | Conséquences de la dysbiose intestinale et liens possibles avec la MA..... | 78 |
| 2.2.1 | Augmentation des LPS pro-inflammatoires..... | 78 |
| 2.2.2 | Diminution des AGCC..... | 78 |
| 2.2.3 | Perturbations de production des NT..... | 79 |
| 2.2.4 | Stress oxydatif..... | 80 |
| 2.2.5 | Induction de production de peptides amyloïdes..... | 80 |
| 2.2.6 | Induction de l'hyperphosphorylation de la protéine tau..... | 81 |
| 2.2.7 | Perturbation de la perméabilité intestinale et cérébrale..... | 81 |
| 2.2.8 | Activation de la microglie..... | 82 |
| 2.2.9 | Neuroinflammation et voie immunitaire..... | 82 |
| 2.3 | Implication d'un seul agent infectieux..... | 83 |
| 2.4 | Conclusion..... | 84 |
| PARTIE 4 : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES EN LIEN AVEC LE MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER..... | | 88 |
| 1 | Alimentation..... | 88 |
| 1.1 | Influence du régime alimentaire sur la MA..... | 88 |
| 1.1.1 | Régimes néfastes favorisant une dysbiose intestinale..... | 88 |
| 1.1.2 | Régimes bénéfiques..... | 89 |
| 1.2 | Constituants impliqués, notion de prébiotiques..... | 90 |
| 1.2.1 | Les sucres complexes..... | 90 |
| 1.2.2 | Les lipides..... | 92 |
| 1.2.3 | Les vitamines..... | 93 |
| 1.2.4 | Les polyphénols..... | 94 |
| 1.2.5 | Alcool et autres drogues..... | 94 |
| 1.3 | Propositions thérapeutiques en lien avec l'alimentation et son influence sur le microbiote intestinal..... | 94 |
| 1.3.1 | Régimes alimentaires à déconseiller..... | 94 |
| 1.3.2 | Régimes alimentaires à conseiller..... | 94 |
| 1.3.3 | Prébiotiques et autres molécules..... | 96 |
| 1.4 | Probiotiques..... | 100 |
| 1.4.1 | Définition et signification..... | 100 |
| 1.4.2 | Propriétés, mécanismes et limites..... | 100 |
| 1.4.3 | Sélections d'études mettant en lumière un intérêt potentiel à l'utilisation de probiotiques dans la maladie d'Alzheimer..... | 101 |

| | |
|--|-----|
| 2 La transplantation fécale..... | 107 |
| 2.1 Méthode..... | 107 |
| 2.2 Indication..... | 107 |
| 2.3 Risques et limites..... | 107 |
| 2.4 Potentiel intérêt thérapeutique de la transplantation fécale dans la MA..... | 108 |
| Conclusion..... | 110 |
| Bibliographie..... | 112 |
| Annexes..... | 127 |

Index des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: Les différents microbiotes qui peuplent le corps humain et zoom sur le microbiote intestinal.(46)..... | 15 |
| Figure 2: Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal..... | 18 |
| Figure 3: Répartition des phyla bactériens au niveau du microbiote intestinal.(169,170)..... | 19 |
| Figure 4: Distribution des bactéries le long du tube digestif.(169)..... | 20 |
| Figure 5: Classification des types de glucides..... | 22 |
| Figure 6: Capacités enzymatiques de digestion des saccharides par le génome humain et le génome microbien intestinal.(16)..... | 22 |
| Figure 7: Structures moléculaires des 3 principaux AGCC..... | 23 |
| Figure 8: Organisation de l'immunité.(171)..... | 25 |
| Figure 9: Immunité intestinale.(23)..... | 27 |
| Figure 10: Schéma de la barrière intestinale.(19,172)..... | 28 |
| Figure 11: Anatomie du cerveau.(173)..... | 33 |
| Figure 12: Présentation du système nerveux central et du système nerveux périphérique.(177)..... | 34 |
| Figure 13: Organisation des systèmes nerveux central et périphérique..... | 35 |
| Figure 14: Mode d'action du système nerveux central.(177)..... | 36 |
| Figure 15: Représentation détaillée d'un neurone au niveau du système nerveux.(175)..... | 37 |
| Figure 16: Représentation des oligodendrocytes et des cellules de Schwann autour des axones.(176)..... | 37 |
| Figure 17: Zoom sur la jonction entre 2 neurones.(63)..... | 38 |
| Figure 18: Étapes de la transmission d'informations d'un neurone à l'autre..... | 39 |
| Figure 19: Schématisation de la barrière hémato-encéphalique.(54,174)..... | 40 |
| Figure 20: Voies physiologiques de l'activation des synapses glutamatergiques.(60)..... | 42 |
| Figure 21: Classification des types de mémoires et des structures cérébrales impliquées.(49,53,56,58)..... | 45 |
| Figure 22: Voie non amyloïdogène et voie amyloïdogène.(39)..... | 48 |
| Figure 23: Différence entre protéine τ normale et hyperphosphorylée.(178)..... | 50 |
| Figure 24: Métabolisme du glutamate au niveau neuronal.(60)..... | 51 |
| Figure 25: Voies physiologiques et pathologiques de l'activation des synapses glutamatergiques.(60)..... | 52 |
| Figure 26: Comparaison entre un cerveau sain et un cerveau au stade avancé de la maladie d'Alzheimer.(179)..... | 54 |
| Figure 27: Facteurs de risque et de protection influençant le risque de développer la maladie d'Alzheimer.(39)..... | 56 |
| Figure 28: Test MMSE.(180)..... | 61 |
| Figure 29: Comparaison d'IRM cérébrale d'un sujet sain et d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer(181)..... | 62 |
| Figure 30: Visualisation par TEP de la charge en protéines β -amyloïdes dans le cerveau de 2 hommes de 62 ans.(80)..... | 63 |
| Figure 31: Structures des molécules tacrine, donépézil, rivastigmine et galantamine.(41)..... | 66 |
| Figure 32: Structure de la molécule mémantine.(41)..... | 67 |
| Figure 33: Place du système nerveux entérique parmi les différents systèmes nerveux..... | 69 |
| Figure 34: Les différentes couches de l'intestin.(183)..... | 70 |
| Figure 35: Localisation des nerfs vagues.(182)..... | 71 |
| Figure 36: Zoom sur les cellules composant les intestins.(89)..... | 72 |
| Figure 37: Interactions cerveau-intestin-microbiote.(184)..... | 75 |

| | |
|---|-----|
| Figure 38: Rôle d'une infection chronique à <i>Helicobacter pylori</i> dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.(121)..... | 84 |
| Figure 39: Implication du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.(2,34)..... | 86 |
| Figure 40: Visualisation du régime méditerranéen.(191)..... | 89 |
| Figure 41: Structure d'un B-glucane.(193)..... | 91 |
| Figure 42: Structure de base d'un fructooligosaccharide.(190)..... | 92 |
| Figure 43: Structure de l'acide docosahexaénoïque (DHA).(192)..... | 93 |
| Figure 44: Structure de l'acide arachidonique.(187)..... | 93 |
| Figure 45: Structure du cholestérol.(188)..... | 93 |
| Figure 46: Synthèse sur l'effet de divers profils alimentaires sur le déclin cognitif et la démence.(130)..... | 95 |
| Figure 47: Synthèse de l'impact de nutriments sur le déclin cognitif et la démence.(130)..... | 97 |
| Figure 48: Structure de base de l'inuline.(189)..... | 98 |
| Figure 49: Structure de l'oligomannate de sodium.(186)..... | 99 |
| Figure 50: Structure du sésamol.(185)..... | 99 |
| Figure 51: Structure de la jatrorrhizine.(195)..... | 100 |
| Figure 52: Coptis chinois.(194)..... | 100 |

Index des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1: Les différents types de mémoire et leurs spécificités.(56,58,59,63)..... | 47 |
| Tableau 2: Exemples de souches probiotiques et leurs effets en lien avec la MA..... | 105 |

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Ac = Anticorps
Ach = Acétylcholine
AchE = Acétylcholinestérase
Ag = Antigène
AGCC = Acides Gras à Chaîne Courte
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
APA = Activité Physique Adaptée
APP = Protéines Précurseurs Amyloïdes
ATB = Antibiotique
ATP = Adénosine TriPhosphate
BMAA = β -N-méthyl amino-L-alanine
BHE = Barrière Hémato-Encéphalique
CAZymes = Carbohydrate-Active-Enzymes
CEC = Cellules Entérochromaffines
CEE = Cellules Entéroendocrines
CPA = Cellules Présentatrices d'Ag
DCL = Déficit Cognitif Léger
FDA = Food and Drug Administration
GH = Glycoside-hydrolases
HAS = Haute Autorité de Santé
IC = Intervalle de Confiance
Ig = Immunoglobulines
IL = Interleukine
INSERM = Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM = Imagerie de Résonance Magnétique
LB = Lymphocyte B
LCR = Liquide Céphalo-Rachidien
LPS = Lipopolysaccharides
LT = Lymphocyte T
MA= Maladie d'Alzheimer
MICI = Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
NT = NeuroTransmetteurs
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
OR = Odds Ratio
PL = Polysaccharide-Lyases
PLT = Potentialisation à Long Terme
ROS = Reactive Oxygen Species = dérivés réactifs de l'oxygène
RNS = Reactive nitrogen species = dérivés réactives de l'azote
SCI = Syndrome du Côlon Irritable
SFB = Bactérie Segmentée Filamenteuse
SI = Système Immunitaire
SMR = Service Médical Rendu
SNA = Système Nerveux Autonome
SNC = Système Nerveux Central
SNE = Système Nerveux Entérique
SPF = Specific Pathogen Free = libre de pathogènes spécifiques
TEP = Tomographie par Emission de Positons
TSA = Troubles du Spectre Autistique

INTRODUCTION

Nous savons que les bactéries sont présentes partout sur Terre, dans l'environnement mais aussi à l'intérieur des êtres vivants dont l'être humain. Nous allons ici nous intéresser à ce que l'on appelle les « bonnes bactéries », essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Ces micro-organismes colonisent l'être humain dès la naissance. Il est donc important de connaître leurs rôles pour exploiter leurs intérêts et s'en servir pour contribuer à la santé humaine.

Durant mon stage de 6^{ème} année officine, je me suis rendue compte de l'importance d'un microbiote intestinal équilibré. J'ai pu constater l'impact des antibiotiques qui perturbent ce microbiote en détruisant une partie des bactéries qui le composent et en diminuant sa diversité. Cette perturbation peut provoquer des symptômes visibles à court terme (diarrhées, mycoses) mais également avoir des conséquences plus gênantes sur le long terme telle qu'une infection à *Clostridium difficile* si le microbiote n'est pas rétabli. En effet, une bonne partie de l'immunité se situe dans les intestins via le microbiote intestinal. De plus, j'ai appris que ce microbiote joue un rôle très important dans diverses pathologies telles que la constipation, la diarrhée, les colopathies fonctionnelles et autres maladies digestives.

J'ai choisi de faire ma thèse sur le microbiote intestinal sachant que c'était le point de départ de nombreuses perturbations. De plus en plus de traitements se tournent vers un microbiote équilibré avec des prébiotiques, probiotiques, post-biotiques, voire des psychobiotiques. Petit à petit, le sujet s'est orienté vers la maladie d'Alzheimer car, en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de traitement efficace pour lutter contre cette maladie de plus en plus fréquente. Plusieurs études s'intéressent à la relation entre la maladie d'Alzheimer et le microbiote intestinal. Les recherches dans ce domaine semblent progresser et intéresser de plus en plus de professionnels de santé. Je voulais donc faire une thèse qui regroupe les différents éléments et avancées dans ce domaine. Ainsi, nous allons voir la possible corrélation entre un microbiote plus ou moins bien équilibré et l'évolution de la maladie d'Alzheimer afin de voir s'il est envisageable de ralentir ou de prévenir cette maladie par ce biais.

Ainsi, dans un premier temps, je parlerai du microbiote intestinal, puis dans une deuxième partie de la maladie d'Alzheimer. Ensuite, en troisième partie, je mettrai en avant les différents liens que l'on peut faire entre le microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer et enfin, en quatrième partie, je parlerai des recherches qui ont été réalisées pour d'éventuels espoirs thérapeutiques.

PARTIE 1 : LE MICROBIOTE INTESTINAL

1 Définition

La médecine a beaucoup évolué grâce aux nouvelles connaissances, notamment sur l'importance de la flore intestinale, aujourd'hui appelée le microbiote intestinal. Celui-ci correspond à l'ensemble des micro-organismes des intestins vivant en symbiose¹ avec l'organisme humain. Certaines études s'intéressent plus précisément au microbiome qui correspond à leur constitution génétique puisque c'est le terme pour désigner l'ADN de l'ensemble de ces micro-organismes. Un microbiome intestinal est composé d'environ 150 fois plus de gènes qu'un génome humain.(1,2)

2 Historique

La mise en avant du microbiote intestinal dans la santé est relativement récente, pourtant cela fait des siècles que ses propriétés sont mises à profit.

En effet, dès le 1^{er} siècle avant J-C, les Hommes utilisaient déjà des aliments fermentés pour traiter des troubles intestinaux. C'est de là que vient la célèbre phrase d'Hippocrate « Que ta médecine soit ton aliment et que ton aliment soit ta médecine ». Parmi ces aliments on retrouve le lait caillé, le yaourt, le kéfir², le kumis³, le khoormog⁴. Leur consommation était liée à la longévité.(3)

Mais c'est à partir du XVII^{ème} siècle, grâce à l'invention des microscopes, que les micro-organismes ont commencé à être étudiés. En effet, en 1675, Antonie Van Leeuwenhoek est le premier à observer des micro-organismes grâce à des verres grossissants et il écrit ses observations microscopiques sur les animalicules⁵ constituant la plaque dentaire humaine. On peut ainsi le citer « Il y a plus d'animaux qui vivent dans les dépôts qui s'accumulent sur les dents dans la bouche de chacun qu'il n'y a d'êtres humains dans un royaume entier. ».(4)

Au XIX^{ème} siècle, Louis Pasteur comprend, grâce à une expérience, que les bouillons de culture se contaminent au contact de micro-organismes présents dans l'air ambiant, ce qui provoque la fermentation, c'est-à-dire une production d'acide. Un médecin allemand, Robert Koch, est le premier à isoler les micro-organismes. Cela lui permet de les cultiver et de les identifier plus facilement. A partir de 1875, des liens ont commencé à être établis entre les micro-organismes et les infections. Koch découvre que chaque infection est provoquée par un micro-organisme spécifique et qu'il pourrait y avoir une contamination entre individus. En parallèle, Pasteur comprend qu'il existe également des micro-organismes pouvant être bénéfiques voir essentiels, tels que ceux naturellement présents chez l'être humain.(3)

Dans les années 1880, Theodor Escherich, microbiologiste et pédiatre allemand, analyse, grâce aux postulats de Koch, le microbiote fécal et digestif ainsi que les effets bénéfiques ou nocifs des micro-organismes les composant. Il est devenu ainsi le premier spécialiste des infections infantiles. C'est d'ailleurs lui qui découvre la bactérie que l'on nomme aujourd'hui

1 Relation durable et réciproquement profitable entre 2 organismes vivants hétérospécifiques.

2 Boisson issue de la fermentation du lait ou de jus de fruits sucrés, préparés à l'aide de « grains de kéfir », un levain constitué essentiellement de bactéries lactiques et de levures.

3 Boisson à base de lait fermenté de jument, originaire d'Asie centrale.

4 Boisson à base de lait fermenté de chamelle, originaire de Mongolie.

5 Ancien terme désignant les organismes microscopiques comprenant des bactéries, des protozoaires et de très petits animaux.

Escherichia coli. Il a isolé cette bactérie, qu'il a nommé *Bacterium coli commune* car elle est retrouvée dans toutes les selles des individus. Il affirme qu'au niveau intestinal cette bactérie est non pathogène mais qu'elle l'est si elle se trouve au niveau de la vessie. En effet, il constate que cette bactérie est très fréquemment retrouvée dans les infections urinaires. En conclusion, selon l'environnement du micro-organisme, celui-ci peut soit être bénéfique soit être pathogène.(3,5,6) Il a également montré que le lait maternel est important dans la prévention des maladies infantiles. En effet, il remarque que les bébés nourris avec du lait de vache dilué ont 7 fois plus de risques de présenter des troubles digestifs que les bébés nourris au lait maternel. Ceci a été le point de départ du lancement de la 1^{ère} banque de lait d'Europe. (3)

Un disciple d'Escherich, Josef Brudzinski, découvre qu'une bactérie à fort potentiel protéolytique nommée *Proteus vulgaris* est le micro-organisme majoritaire retrouvé dans des selles d'enfants atteints de diarrhées. Ce type de bactérie dégrade les protéines en composés malodorants transformant ainsi le microbiote sain en microbiote « putréfactif ». Lorsque l'on donnait à ces mêmes enfants du sucre et la bactérie *Bacterium lactis aerogenes* permettant d'avoir un microbiote « fermentatif » grâce à la production d'acides organiques non nocifs, leurs selles retrouvaient un aspect normal et une odeur normale.(3)

Dans les années 1890, Albert Döderlein et Henri Tissier découvrent les lactobacilles vaginaux et les bifidobactéries (bactéries bifides) de l'intestin. On nomme aujourd'hui la flore de Döderlein comme étant l'ensemble des diverses espèces de lactobacilles composant naturellement la flore vaginale. Ces recherches ont permis de présenter le rôle essentiel de ces bactéries comme protecteur contre les pathogènes et donc contre les infections. Par exemple, en l'absence de la flore de Döderlein, la cavité vaginale est sujette à diverses infections opportunistes telles que les mycoses ou les vaginoses. Tissier a également observé que les selles des enfants souffrant de diarrhées aiguës contiennent beaucoup moins de bifidobactéries, *Bacillus bifidus*, par rapport aux selles d'enfants sains. Il remarque également que cette bactérie est très présente dans les selles des bébés allaités, contrairement aux selles des bébés nourris au lait de vache qui n'en contiennent pas. Lorsque ces bébés avaient des épisodes diarrhéiques, il leur administrait des cultures de *Lactobacillus acidiparalactici* qui dégradent les sucres en acides organiques. Il conclut que ce type de traitement est efficace pour guérir les bébés souffrant de diarrhées.(3,7)

Jusqu'au début du XX^{ème} siècle, nous pensions que le microbiote consistait seulement à être un amas de germes naturels ou pathogènes en cas d'infection. C'est un des élèves de Louis Pasteur, Elie Metchnikov qui s'intéresse aux propriétés des bactéries intestinales et présente les effets positifs des ferments lactiques sur les intestins et le corps humain. Grâce à ses différentes recherches, il suppose que ces bactéries sont essentielles pour le bon fonctionnement de l'organisme. En 1910, il suggère que les bactéries impliquées dans la fermentation du lait et du yaourt sont responsables de la longévité des personnes consommant de façon régulière ce lait fermenté. En effet, ces micro-organismes, dont *Lactobacillus delbrueckii* sous-espèce *bulgaricus* (lactobacille bulgare), prennent la place du microbiote putréfactif du côlon et transforment les autotoxines⁶ en acides organiques inoffensifs. Elie Metchnikov utilise alors du lait fermenté à base de ce type de lactobacilles pour traiter et prévenir les pathologies digestives. Ainsi est apparu la lactobacilline. Ce sont les prémices de ce qu'on appelle aujourd'hui les « probiotiques ».(3,5,8)

A partir des années 1950, l'« effet barrière » est évoqué. Cet effet barrière contre les pathogènes intestinaux est possible grâce à un bon microbiote intestinal. Cet effet a été

6 Substances toxiques générées par certaines bactéries.

démontré grâce à une expérience sur des souris. Un lot de souris est traité par un antibiotique appelé streptomycine et le 2^{ème} lot de souris est non traité. L'issue de cette expérience a montré que pour induire la mort des souris traitées, il suffisait de leur administrer, par voie orale, une centaine de *Salmonella typhi murium*, alors que pour les souris non traitées il en fallait plus de 10⁶. Leur conclusion est qu'un microbiote qui n'est pas soumis à un traitement antibiotique a un effet barrière protecteur contre les infections, notamment digestives.(9,10)

C'est en 1990 que l'on évoque pour la première fois la notion de « 2^{ème} cerveau » pour parler des intestins.(8) Nous parlerons de cette appellation plus en détail dans la partie 3. En effet, si l'intérêt du microbiote pour lutter contre les infections est aujourd'hui communément admis, son implication dans d'autres pathologies et notamment nerveuses, fait l'objet de nombreux travaux assez récents.

Les avancées scientifiques depuis 2006, notamment en termes de séquençages à haut débit, permettent d'aller plus loin dans l'investigation afin de percer les mystères du microbiome peuplant le microbiote intestinal. Cela permet de mieux comprendre son rôle pour la santé et le bien-être.(8)

Pendant une période, l'utilisation massive des antibiotiques pour lutter contre les infections a mis de côté ces nouvelles connaissances autour des effets bénéfiques des micro-organismes. Cependant, à l'heure actuelle où l'on connaît les limites des antibiotiques telles que l'émergence de résistance de plus en plus difficile à contourner ainsi que la survenue d'infections opportunistes, on se tourne de nouveau vers l'intérêt des micro-organismes du microbiote intestinal. Nous allons voir au fil de ce chapitre une partie des secrets de ce microbiote intestinal.

3 Localisation, développement et diversité

3.1 Place dans l'organisme et localisations

Le microbiote intestinal n'est pas le seul microbiote du corps humain puisqu'il existe notamment les microbiotes vaginaux, buccaux et cutanés. Cependant, c'est le microbiote du corps humain le plus peuplé en micro-organismes (Figure 1).

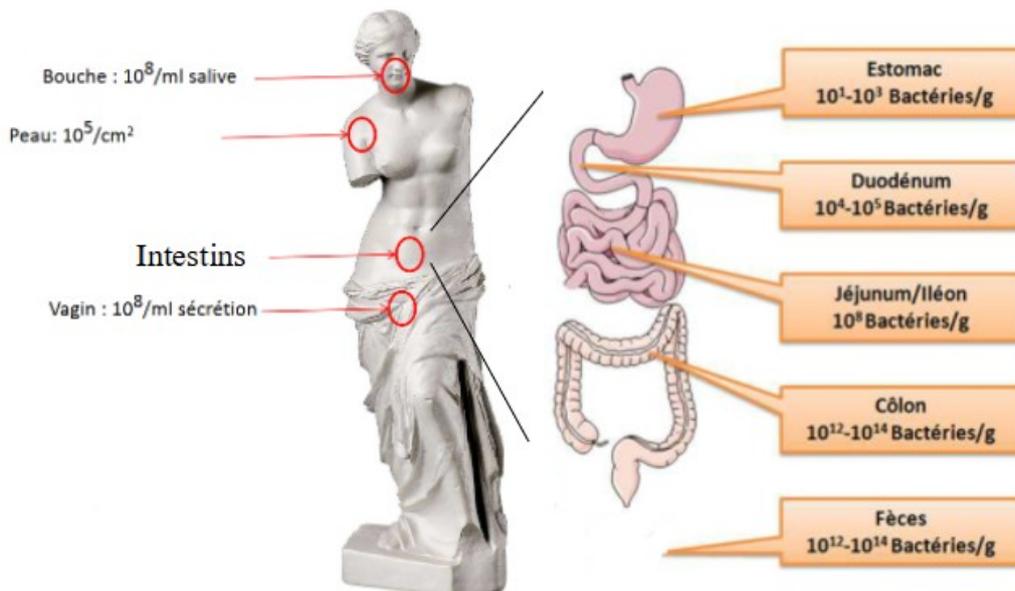


Figure 1: Les différents microbiotes qui peuplent le corps humain et zoom sur le microbiote intestinal.(46)

Lorsque l'on parle de microbiote intestinal, on évoque les micro-organismes présents dans les intestins. Ces derniers se composent d'une part de l'intestin grêle et d'autre part du gros intestin, également appelé côlon. L'intestin grêle est lui-même composé du duodénum, du jéjunum et de l'iléon.

Le microbiote intestinal représente environ 2 kilos du poids corporel. Le tube digestif est composé d'environ 10^{14} micro-organismes. Cette quantité signifie qu'il y a 10 fois plus de bactéries peuplant le microbiote intestinal que le nombre de cellules du corps humain. C'est le côlon qui présente la population la plus importante avec 10^{12} à 10^{14} bactéries/g de selles avec majoritairement des bactéries anaérobies⁷ strictes puisque le côlon est un milieu sans oxygène. On explique ce fort taux en bactéries par le fait que le côlon n'est pas un milieu acide. En effet, l'acidité détruit un bon nombre de bactéries. C'est pourquoi l'estomac en est quasiment exempt puisque c'est un milieu très acide (son pH⁸ se situe entre 1,5 et 2). C'est d'ailleurs grâce à cette acidité que les micro-organismes ingérés quotidiennement ne passent pas dans les intestins, ce qui permet d'éviter nombre d'infections. Par rapport à l'estomac, le duodénum est plus colonisé mais le taux reste faible par rapport au reste de l'intestin. En effet, le duodénum reste encore un milieu relativement hostile pour les bactéries à cause de son taux d'acidité qui reste élevé (le pH est d'environ 5,6). La présence de bile et de sucs pancréatiques à ce niveau ne sont également pas favorables à leur croissance. La bile, sécrétée par le foie, attaque les membranes des micro-organismes grâce aux sels biliaires. Les sucs pancréatiques, sécrétés par le pancréas, les digèrent grâce à leurs enzymes (amylase, lipase, trypsine, chymotrypsine, peptidase). Le long du jéjunum et de l'iléon, la proportion en bactéries augmente progressivement car le pH augmente également pour devenir de plus en plus basique pour se situer entre 7,2 et 7,5. Au niveau du côlon, le pH se situe entre 7,9 et 8,5. Le transit joue également un rôle dans la densité microbienne. En effet, le temps de transit au niveau du côlon est de 24-48h avec une croissance exponentielle des bactéries qui se divisent toutes les 20 minutes environ, contre 3h30 de la bouche à la fin de l'iléon.(3,10–13)

3.2 Développement

Le microbiote intestinal humain est influencé par des facteurs multiples physiologiques (âge, origine et environnement) et des facteurs externes (hygiène, habitudes alimentaires, antibiotiques et probiotiques).(14)

D'une manière générale, la qualité du microbiote intestinal tend à diminuer avec l'âge. Chez les nourrissons, elle est indispensable au développement des intestins et à la maturation du système immunitaire (cf. Partie 1 § 4.3).(15)

3.2.1 Premières implantations

Autrefois, on considérait que l'environnement du fœtus *in utero* était stérile et donc que les intestins étaient dépourvus de micro-organismes vivants. Cependant, suite à des études relativement récentes, on se rend compte que le liquide amniotique ainsi que le placenta sont pourvus de micro-organismes. On retrouve également des bactéries semblables à celles retrouvées dans le placenta dans les 1^{ères} selles des bébés appelées méconium. Après les premiers jours de vie, les bactéries qui colonisent les intestins des bébés sont différentes de celles du méconium.(3)

De manière générale, malgré certaines variations, des études montrent que les premières bactéries à s'implanter chez le bébé sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives. Ce sont des bactéries qui peuvent se développer avec ou sans oxygène. Dans cette catégorie, on retrouve la famille des entérobactéries dont l'espèce *Escherichia coli* (*E. coli*) majoritairement, ainsi que des bactéries du genre *Enterococcus* et *Staphylococcus*. Comme ces types de bactéries consomment potentiellement de l'oxygène, ils sont de moins en moins

7 Bactéries se multipliant dans un environnement exempt d'oxygène.

8 Unité de mesure d'acidité sur une échelle allant de 1 (acide) à 14 (basique).

présents, ce qui laisse la place aux bactéries anaérobies strictes. Ce sont des bactéries qui ne peuvent pas se multiplier en présence d'oxygène. Dans cette catégorie, on retrouve par exemple les genres *Bifidobacterium*, *Clostridium* et *Bacteroides*.⁽¹⁰⁾

3.2.2 Influences selon le type d'accouchement

Le point de départ de la composition du microbiote intestinal est variable selon le mode d'accouchement. En passant par les voies basses naturelles, le bébé entre en contact avec les bactéries génitales, fécales et cutanées de la mère et va pouvoir ainsi en bénéficier. Son microbiote se retrouve alors majoritairement colonisé par les bactéries de ces microbiotes tel que le genre *Lactobacillus*.^(3,10) En revanche, si le bébé naît par césarienne, son microbiote va en premier lieu hériter des micro-organismes de l'environnement dont majoritairement l'espèce *E. coli* ainsi que des bactéries du genre *Streptococcus* ou *Staphylococcus*.^(11,16)

En plus de ce premier contact avec l'extérieur, la différence entre les bébés nés par césarienne et ceux nés par voie basse persiste sur plusieurs mois. En effet, les bactéries anaérobies strictes colonisent le microbiote intestinal des bébés nés par césarienne beaucoup plus tard que chez les bébés nés par voie naturelle. Ces derniers présentent une plus grande diversité microbienne que les autres. Cependant, dans les pays industrialisés, ces différences tendent à diminuer à cause d'une hygiène très stricte entourant l'accouchement, notamment par voie basse, et l'utilisation de plus en plus fréquente d'antibioprophylaxie *per partum*. Cela entraîne une moindre colonisation par les bactéries maternelles et donc un retard dans leur implantation, entraînant une diversité plus faible. De plus, des études sur la composition du microbiote de bébés venant de pays industrialisés et de pays en voie de développement montrent que ces derniers possèdent un microbiote plus riche en bifidobactéries.^(3,10)

On peut donc soumettre l'idée que, dans les pays industrialisés, à vouloir créer un environnement le plus stérile possible lors de l'accouchement pour éviter les infections, on tend également à retarder l'implantation naturelle du microbiote chez les nouveaux-nés et à diminuer la diversité microbienne au sein du microbiote intestinal.

3.2.3 Influences selon le mode d'allaitement

Durant l'allaitement, le microbiote au niveau des glandes mammaires va se modifier. En effet, en plus des micro-organismes peuplant le microbiote cutané, il va s'enrichir en *Lactobacillus* et en *Bifidobacterium*. Ce changement se fait grâce à ce que l'on appelle la « voie entéro-mammaire », c'est-à-dire qu'il y a un échange entre les intestins et les glandes mammaires. Cette voie n'étant pas le sujet de la thèse, je ne vais pas la détailler, je vais juste préciser que les bactéries de ces 2 genres sont captées au niveau de l'intestin par les cellules dendritiques⁹ puis acheminées jusqu'aux canaux galactophores¹⁰. Cette colonisation permet aux glandes mammaires d'être protégées contre d'éventuelles infections telles que des mastites¹¹ puisque l'allaitement augmente ce risque du fait de la succion du bébé.⁽³⁾

Pendant les 6 premiers mois de vie environ, le bébé consomme exclusivement du lait. Le bébé allaité va ingérer en même temps que le lait, les bactéries qui le composent donc notamment, comme on vient de le voir, les bactéries du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Les bactéries de ces genres sont des bactéries lactiques¹² permettant de digérer les oligosaccharides¹³ en acide lactique. Le lait maternel est riche en oligosaccharides non hydrolysables et par conséquent non absorbés par le tube digestif. Mais grâce à la présence de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, les oligosaccharides sont digérés. Les oligosaccharides

9 Cellules du système immunitaire présentatrices d'antigènes.

10 Structures tubulaires ramifiées conduisant le lait excrété par les glandes mammaires, des lobules mammaires au mamelon.

11 Inflammation du sein.

12 Bactéries bénéfiques à Gram +, anaérobies partiellement tolérantes à l'oxygène.

13 Glucides complexes formés par un nombre n d'oses (n étant compris entre 2 et 10). Ils doivent être hydrolysés pour former des monosaccharides et ainsi pouvoir être absorbés et assimilés par l'organisme.

sont considérés comme des « facteurs bifidogènes », c'est-à-dire qu'ils permettent la prolifération des bactéries du genre *Bifidobacterium* dont *Bifidobacterium bifidum* qui devient la population dominante chez le bébé allaité. Ainsi se crée un cercle vertueux puisque *Bifidobacterium* permet de digérer les oligosaccharides présents dans le lait maternel et ces oligosaccharides nourrissent et permettent la prolifération de ce type de bactéries très bénéfique. En effet, ces bactéries sont considérées comme étant des facteurs protecteurs vis-à-vis de futures infections et ont un rôle dans l'effet barrière. Les bébés nourris au lait artificiel ne posséderaient pas de *Bifidobacterium bifidum*. Cependant, cette différence tend à diminuer grâce à l'amélioration de la composition des laits industriels.(3,10)

3.2.4 Influences selon le mode de vie

Après la naissance, le pH de l'estomac est moins acide pour permettre aux bactéries de proliférer plus rapidement. La composition du microbiote intestinal évolue qualitativement et quantitativement, essentiellement durant les premières années de vie, période où le microbiote intestinal se construit. Le microbiote va se diversifier pour atteindre sa composition finale vers l'âge de 3 ans où l'on considère qu'il est arrivé à maturation. Cette composition va évoluer avec l'environnement (rural/urbain), l'alimentation, l'entourage, les interactions, les médicaments pris au cours de la vie. L'organisme humain va continuellement être en contact avec diverses bactéries, ce qui va permettre au microbiote intestinal de se complexifier, de se diversifier et d'être propre à chaque individu (Figure 2).(10,11,17)

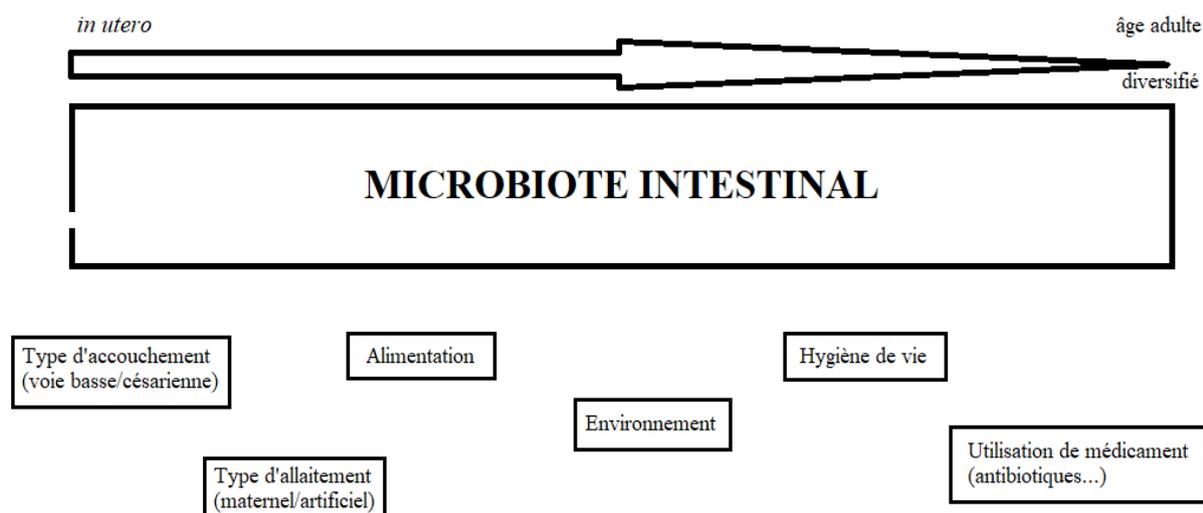


Figure 2: Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal.

3.3 Diversité et composition

3.3.1 Diversité du microbiote

Le décodage du génome bactérien de différents microbiotes humains a permis de découvrir que tout être humain possède un microbiote intestinal unique que l'on peut associer à une empreinte digitale. Au total, le microbiote intestinal regroupe environ 1 000 espèces différentes de bactéries.(8,11,15) Cependant, malgré cette diversité, il y a moins de variabilité inter-individuelle sur une localisation donnée (intestin, vagin, peau) que intra-individuelle sur les différents microbiotes. Pour être plus clair, par exemple, les microbiotes intestinaux de 2 personnes différentes ont plus de ressemblance que le microbiote intestinal et le microbiote vaginal d'une même personne.(3)

3.3.2 Les différents phyla bactériens

Le microbiote intestinal est un ensemble équilibré qui associe une flore dominante à 99% du microbiote, une flore sous-dominante et une flore de passage (Figure 3).

La flore dominante est appelée *core microbiota*. C'est le socle commun à toutes les personnes en bonne santé. Ce noyau phylogénétique est composé de très nombreux germes qui sont répartis en 3 phyla bactériens majeurs et qui s'occupent des fonctions essentielles dont a la charge le microbiote intestinal (cf. Partie 1 § 4) :

- en majorité quantitativement : le phylum *Firmicutes* où l'on retrouve, entre autres, les genres *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Faecalibacterium*
- en 2^{ème} position : le phylum *Bacteroidetes* où l'on retrouve par exemple *Bacteroides*
- en minorité : le phylum *Actinobacteria* où l'on retrouve notamment *Bifidobacterium*.

Ces 3 phyla sont retrouvés chez quasiment tous les individus, cependant leur proportion peut énormément varier d'un individu à l'autre.

En plus de ce socle commun composé d'une vingtaine d'espèces, 80 espèces sont fréquemment retrouvées entre différents individus. C'est la flore sous-dominante qui représente environ 1% du microbiote intestinal. Elle est composée du phylum des *Proteobacteria* avec le genre *Escherichia* notamment. Les bactéries que l'on retrouve dans ce genre sont inoffensives tant qu'elles restent en minorité.

Nous avons, en plus, une flore variable, de passage, normalement tenue à l'écart par les 2 autres types de flore sauf dans certaines pathologies infectieuses où une espèce de bactérie spécifique prendra le dessus sur le reste et entraînera la pathologie associée.

(4,15,16,18)

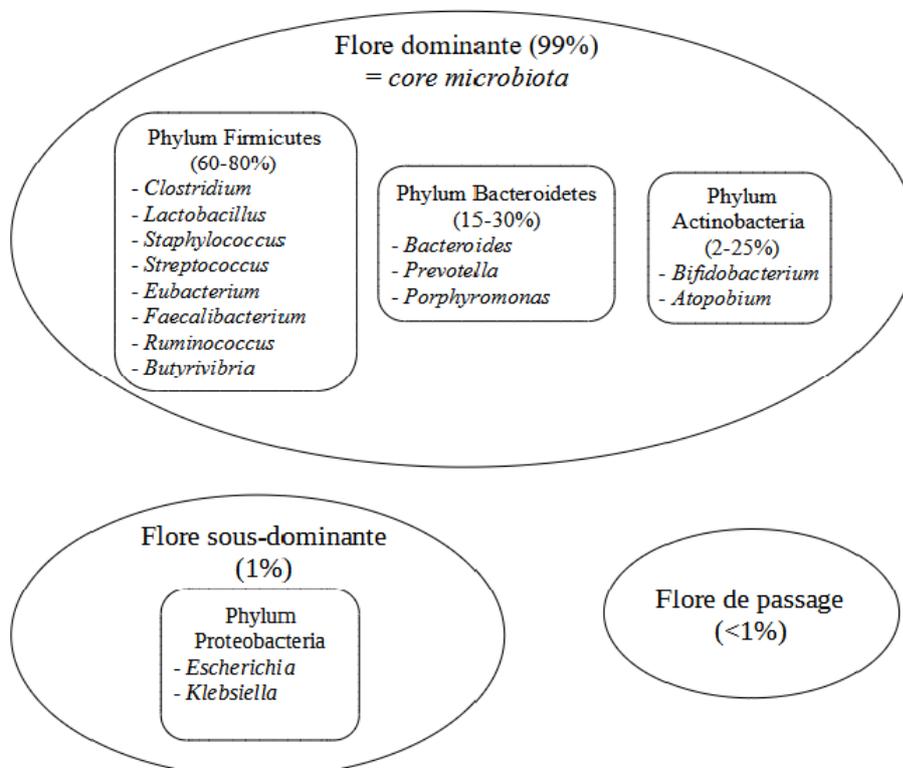


Figure 3: Répartition des phyla bactériens au niveau du microbiote intestinal.(169,170)

3.3.3 Répartition dans le tube digestif

Comme vu précédemment (cf. Partie 1 § 3.2.1), les espèces bactériennes anaérobies strictes finissent par prendre la place des espèces aérobies du fait de l'oxygène qui se raréfie au niveau du tube digestif. Les bactéries anaérobies représentent 99,9% des bactéries composant le microbiote intestinal. Parmi elles, on trouve, comme on l'a déjà évoqué, les bactéries des genres *Bacteroides*, *Clostridium* et *Bifidobacterium*.(4,11)

On retrouve différents genres selon la localisation dans le tube digestif. On peut ainsi noter que le côlon possède, par exemple, le genre *Bifidobacterium* que l'on ne retrouve pas au niveau de l'intestin grêle (Figure 4). Comme évoqué plus haut, ce type de bactéries permet l'effet barrière que je détaillerai plus loin dans cette thèse (cf. Partie 1 § 5).

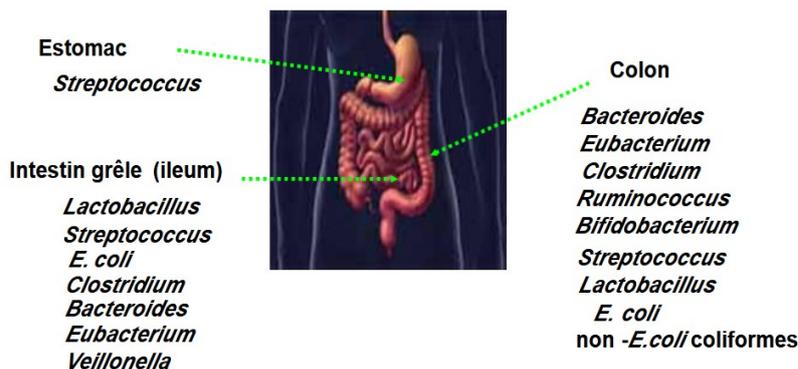


Figure 4: Distribution des bactéries le long du tube digestif.(169)

3.3.4 Autres micro-organismes peuplant les microbiotes

Les bactéries du microbiote ne sont pas seules et côtoient des levures¹⁴, des archées¹⁵, des protozoaires¹⁶, des virus et des champignons commensaux¹⁷. Il existe donc tout un système de micro-organismes, abondant et diversifié, travaillant ensemble et en symbiose si chaque élément reste à sa place en quantité optimale.(3) Cependant, ces autres micro-organismes sont beaucoup moins étudiés à l'heure actuelle que les bactéries, on retrouve donc moins d'informations à leur sujet. Des séquençages futurs de leur ADN permettront de mieux les identifier.

3.3.5 Influence de la motilité et du temps de transit sur la composition du microbiote intestinal

Un transit rapide empêche la colonisation permanente de l'intestin grêle proximal. Au contraire si le transit ralentit, l'intestin grêle est sujet à la prolifération bactérienne. Le temps de transit est impacté par l'alimentation, la qualité du sommeil et le stress. Ces différents facteurs impactent les complexes moteurs migrateurs¹⁸ et s'ils sont perturbés, ils ralentissent le transit amenant à une prolifération bactérienne de l'intestin grêle. Ainsi, selon le débit du transit, cela va influencer la quantité et la composition du microbiote intestinal. Une étude *in vitro* a montré que le ralentissement du transit diminue la diversité au niveau des régions intestinales distales.(19) On peut peut-être l'expliquer par le fait que les bactéries qui prolifèrent laissent moins de place à d'autres types de bactéries de s'installer. Pour illustrer ce

14 Champignons unicellulaires.

15 Micro-organismes unicellulaires procaryotes (cellule sans noyau).

16 Organismes unicellulaires eucaryotes (cellule avec noyau).

17 Champignon qui est l'hôte habituel d'un organisme sans lui causer de dommage.

18 Complexes contrôlant la motilité gastro-intestinale entre 2 repas.

propos, on peut ajouter que le médicament loperamide (un antidiarrhéique qui ralentit le transit intestinal), n'est pas à prendre s'il y a une infection en cours, notamment s'il y a un risque d'intoxication alimentaire. En effet, dans ce cas, si le loperamide est pris, les bactéries pathogènes ingérées ne sont pas évacuées et peuvent ainsi proliférer. Lorsqu'on fait une intoxication alimentaire, le transit est généralement accéléré ce qui est une réponse de défense de l'organisme pour éliminer l'agent pathogène en cause.

4 Fonctions du microbiote intestinal

4.1 Notion de plasticité métabolique et redondance fonctionnelle

Les bactéries du microbiote intestinal sont soumises à la sélection naturelle et ont une grande capacité d'adaptation. C'est-à-dire que ces bactéries peuvent absorber l'ADN de bactéries ingérées et ainsi s'approprier certaines de leurs capacités. Un exemple à donner est la présence de bactéries intestinales capables de digérer les alginates chez certains japonais qui mangent beaucoup d'algues brunes crues. Celles-ci sont très riches en flavobactéries qui sont les seuls micro-organismes ayant la capacité de digérer les alginates présents dans ces algues. Ainsi, certaines bactéries composant le microbiote intestinal de ces japonais ont acquis la capacité des flavobactéries pour digérer les alginates. Comment les bactéries intestinales s'y prennent-elles ? Lors de l'alimentation, les micro-organismes ingérés sont détruits dans le tube digestif et leur ADN est libéré. Ainsi, les bactéries intestinales peuvent incorporer ces fragments contenant les gènes capables de telle ou telle fonction pour se l'approprier si l'organisme en a besoin. Ainsi, un changement important dans l'alimentation amène certaines bactéries à être remplacées par d'autres ou à s'approprier certaines fonctions permettant la métabolisation des nouveaux nutriments apportés. Cela peut nécessiter un temps d'adaptation. (3)

Cette faculté de plasticité permet également ce qu'on appelle une « redondance fonctionnelle » au sein d'un microbiote. C'est-à-dire que même si une des espèces de micro-organismes disparaît, d'autres prendront sa place pour continuer sa fonction. Par exemple, lorsqu'il y a un grand changement d'alimentation, cela aura une répercussion sur la population microbienne où certaines espèces seront éradiquées car devenues inutiles. Ces dernières seront remplacées par des nouvelles qui seront plus à même de métaboliser les nouveaux nutriments. (3) On appelle *core microbiome* le noyau fonctionnel où il existe une certaine similitude entre les profils fonctionnels des individus. Donc, même si le *core microbiota* (cf. Partie 1 § 3.3) peut présenter une grande diversité dans ces espèces bactériennes, le *core microbiome* va garder une certaine stabilité et proposer les mêmes fonctions. On peut dire qu'une grande quantité de gènes bactériens différents codent pour les mêmes fonctions. (16)

4.2 Digestion des sucres complexes et métabolisme intestinal

La digestion et l'absorption des lipides et des protéines au niveau de l'intestin grêle est presque totale. Par contre, la digestion des glucides, notamment des sucres complexes, nécessite l'intervention des bactéries du microbiote au niveau du côlon. (3)

Pour mieux visualiser les types de glucides qui sont évoqués ci-après, la Figure 5 expose un organigramme de leur classification.

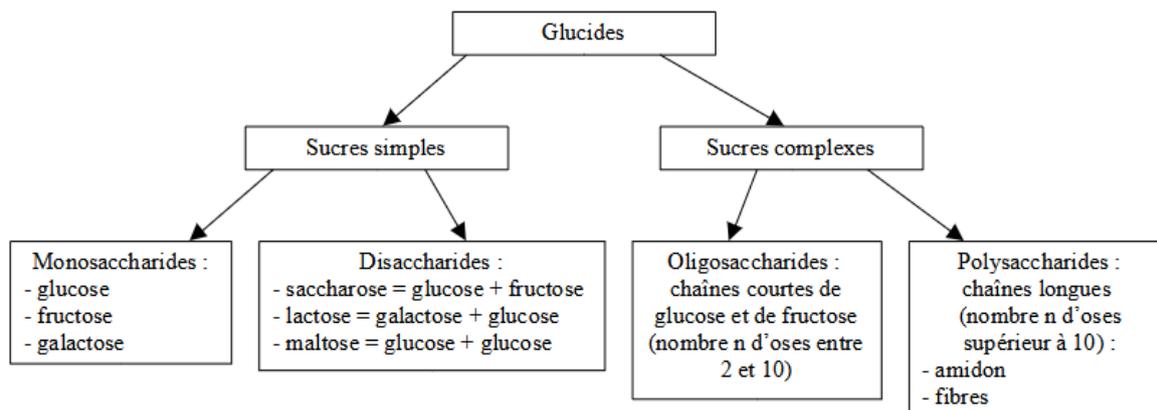
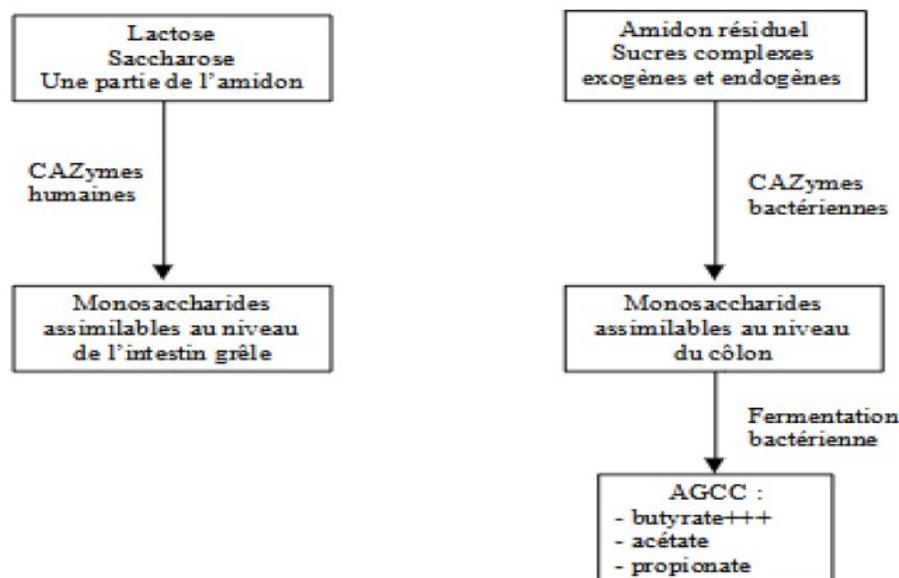


Figure 5: Classification des types de glucides.

La digestion des sucres complexes se fait grâce à des enzymes que sont les CAZymes (carbohydre-actives-enzymes) avec notamment les glycoside-hydrolases (GH) et les polysaccharide-lyases (PL). Ces enzymes permettent la coupure des liaisons osidiques¹⁹ pour les transformer en chaînes de plus en plus courtes jusqu'à obtenir des sucres simples pouvant être absorbés.

Le génome humain possède seulement 17 GH avec des capacités limitées puisqu'elles peuvent digérer seulement quelques saccharides (0,03%) tels que le lactose, le saccharose et une partie de l'amidon (la partie résiduelle étant prise en charge par le microbiote au niveau du côlon). Ces types de saccharides réduits en monosaccharides peuvent donc être absorbés au niveau de l'intestin grêle (Figure 6).



CAZymes : carbohydre-actives-enzymes regroupant les GH (glycoside-hydrolases) et les PL (polysaccharide-lyases)

AGCC : acides gras volatils à chaînes courtes

Figure 6: Capacités enzymatiques de digestion des saccharides par le génome humain et le génome microbien intestinal.(16)

¹⁹ Jonction de 2 oses.

Tout ce qui n'aura pas été digéré et absorbé en amont dans l'intestin grêle sera pris en charge par les enzymes du microbiote au niveau du côlon. Pour cette fonction, le génome bactérien possède un arsenal enzymatique de GH et de PL largement supérieur au génome humain. En effet, le génome bactérien possède 56 000 GH et PL pour 1 000 espèces bactériennes (ce nombre d'espèces étant environ ce que l'on retrouve dans le microbiote intestinal d'un individu). Cet arsenal enzymatique est capable de digérer l'ensemble des sucres complexes exogènes (venant de l'alimentation) et endogènes (mucines²⁰). Ainsi, sans l'aide du microbiote intestinal, le corps humain ne serait pas capable de digérer nombre de saccharides. Une fois les sucres complexes dégradés en sucres simples, ces derniers subissent une fermentation bactérienne pour finalement se transformer en acide gras volatils à chaînes courtes (AGCC) qui seront absorbés par les colonocytes²¹ (Figure 6). Parmi ces AGCC, on a par exemple le butyrate (Figure 7) qui est la source d'énergie majoritaire des colonocytes. Si le butyrate n'est pas présent en quantité optimale, les colonocytes s'autolysent²². Les autres AGCC sont le propionate et l'acétate (Figure 7).

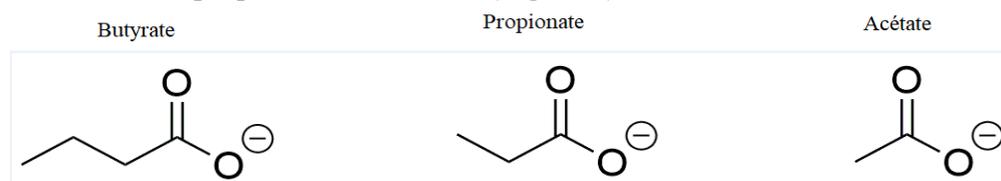


Figure 7: Structures moléculaires des 3 principaux AGCC.

Ces AGCC possèdent plusieurs fonctions : ils participent à la structure des cellules et des tissus, ils constituent une source d'énergie, ils permettent l'élimination des déchets en favorisant le transit intestinal, ils permettent l'inhibition de la prolifération de cellules tumorales au niveau du côlon et la stimulation de la croissance de colonocytes sains. Ces AGCC sont également impliqués dans la neurotransmission en modulant la synthèse de certains neurotransmetteurs qui ont un rôle dans la régulation notamment de la cognition (cf. Partie 3 § 2.2.3). Les 3 AGCC, cités précédemment, servent de substrats pour le métabolisme et de molécules de signalisation. L'acétate, plus particulièrement, améliore la digestion et l'absorption des nutriments, diminue la prolifération des pathogènes et favorise la colonisation de bactéries anti-inflammatoires.

(3,10,15,20)

Aucun micro-organisme n'est capable de digérer tous les sucres complexes de l'alimentation. C'est pourquoi une grande diversité bactérienne est importante pour avoir notamment une fonction enzymatique en GH et PL complémentaire pour réussir à prendre en charge ne serait-ce qu'un seul sucre complexe dans son intégralité. Une partie est digérée par des bactéries appelées « dégradateurs primaires », telles que celles se trouvant dans le phylum *Bacteroidetes*. Les « dégradateurs secondaires » eux profitent des restes de ces 1^{ères} dégradations. Parmi eux, on trouve les phyla *Firmicutes* et *Actinobacteria* parmi lesquels on retrouve notamment *Faecalibacterium* et *Bifidobacterium* respectivement. Ainsi, le microbiote du côlon participe pour environ 500 kilocalories par jour au métabolisme et plus l'alimentation est riche en sucres complexes, plus ce travail est grand.(3,16,21)

Ce processus est un cercle vertueux puisque les bactéries du microbiote intestinal se nourrissent de la dégradation des sucres complexes et peuvent ainsi proliférer permettant de digérer et donc d'absorber encore plus de nutriments. Il est donc important d'avoir une

20 Grande protéine glycosylée entrant dans la composition du mucus recouvrant les cellules en contact avec le milieu extérieur.

21 Cellules du côlon.

22 Destruction par leurs propres enzymes.

alimentation riche en sucres complexes, et notamment en fibres, pour alimenter diverses bactéries du microbiote intestinal et ainsi produire de l'énergie pour les colonocytes via la formation d'AGCC.(3)

Des études sur des souris axéniques²³ montrent que ces dernières ont des besoins énergétiques de 25 à 30% supérieurs aux souris normales pour atteindre le même poids et la même taille. Cela confirme bien le rôle du microbiote dans la dégradation et l'assimilation des sucres complexes.(3,11,22)

4.3 Immunité

4.3.1 Antagonisme microbien

Le microbiote intestinal protège le tube digestif et l'organisme contre l'implantation et la prolifération de micro-organismes potentiellement pathogènes grâce à 3 mécanismes.

Le 1^{er} mécanisme est « l'interférence avec la colonisation ». Pour que des micro-organismes pathogènes s'installent, il faut qu'ils prennent une place laissée par le microbiote. Cette situation peut se présenter suite à la prise d'antibiotiques ou si des bactéries pathogènes envahissent de façon massive le microbiote initial. Un microbiote intestinal, dans des conditions optimales, recouvre toutes les parois des intestins, de sorte à ce qu'il ne reste aucune place à d'éventuels pathogènes pour s'y installer. Les bactéries créent également une compétition pour les nutriments disponibles, c'est-à-dire que les nutriments qu'elles ingèrent ne seront pas disponibles pour nourrir d'autres bactéries pathogènes.(3,11,22) Ce mécanisme engendre ce qu'on appelle l'« effet barrière » (cf. Partie 1 § 5).

Le 2^{ème} mécanisme est la synthèse de molécules antimicrobiennes appelées bactériocines²⁴. En effet, ces dernières ont une fonction bactéricide en transperçant les membranes de bactéries pathogènes.(3)

Le 3^{ème} mécanisme est la capacité de certaines des bactéries du microbiote à s'agréger aux pathogènes pour les piéger. Grâce à cette agrégation, les adhésines²⁵ des bactéries pathogènes ne peuvent plus se fixer à leurs récepteurs correspondant au niveau des cellules épithéliales. Ainsi, les pathogènes ne peuvent pas entraîner leurs pathologies.(3)

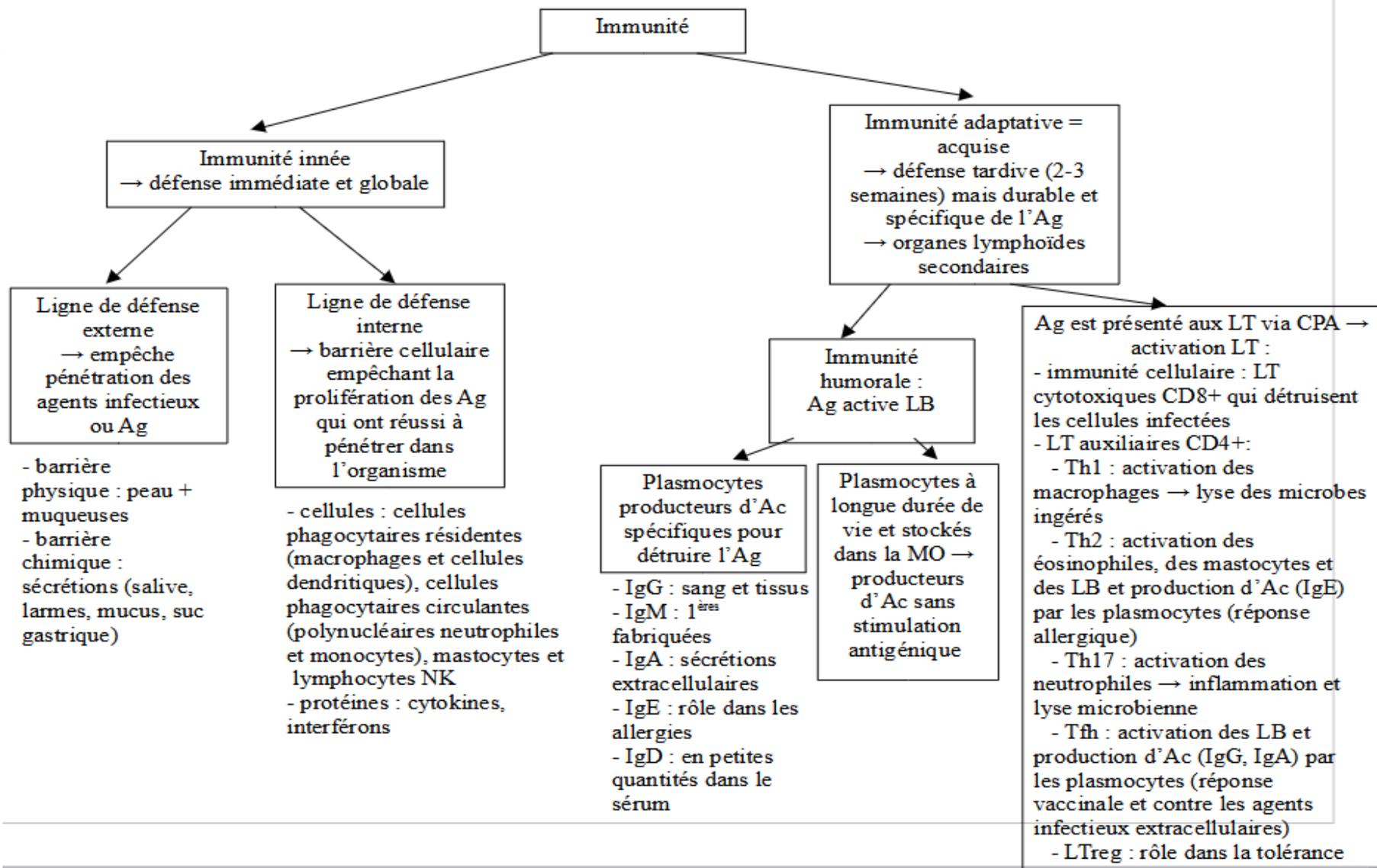
4.3.2 Maturation du système immunitaire

Au niveau du microbiote intestinal, on retrouve 70% des cellules immunitaires de l'organisme.(3) Ces dernières sont impliquées au sein des deux types d'immunité présentes chez l'Homme : l'immunité innée et l'immunité adaptative (Figure 8).

23 Animaux dépourvus de microbiote intestinal.

24 Protéines de petites tailles synthétisées naturellement par certaines bactéries pour lutter contre d'autres bactéries.

25 Molécules de surface permettant l'adhérence à un récepteur spécifique.



Ac = Anticorps

Ag = Antigène

CPA = Cellules Présentatrices de l'Antigène

Ig = Immunoglobuline

LB = Lymphocytes B

LT = Lymphocytes T

Tfh = T folliculaire helper

MO = Moelle osseuse

NK = Natural killer

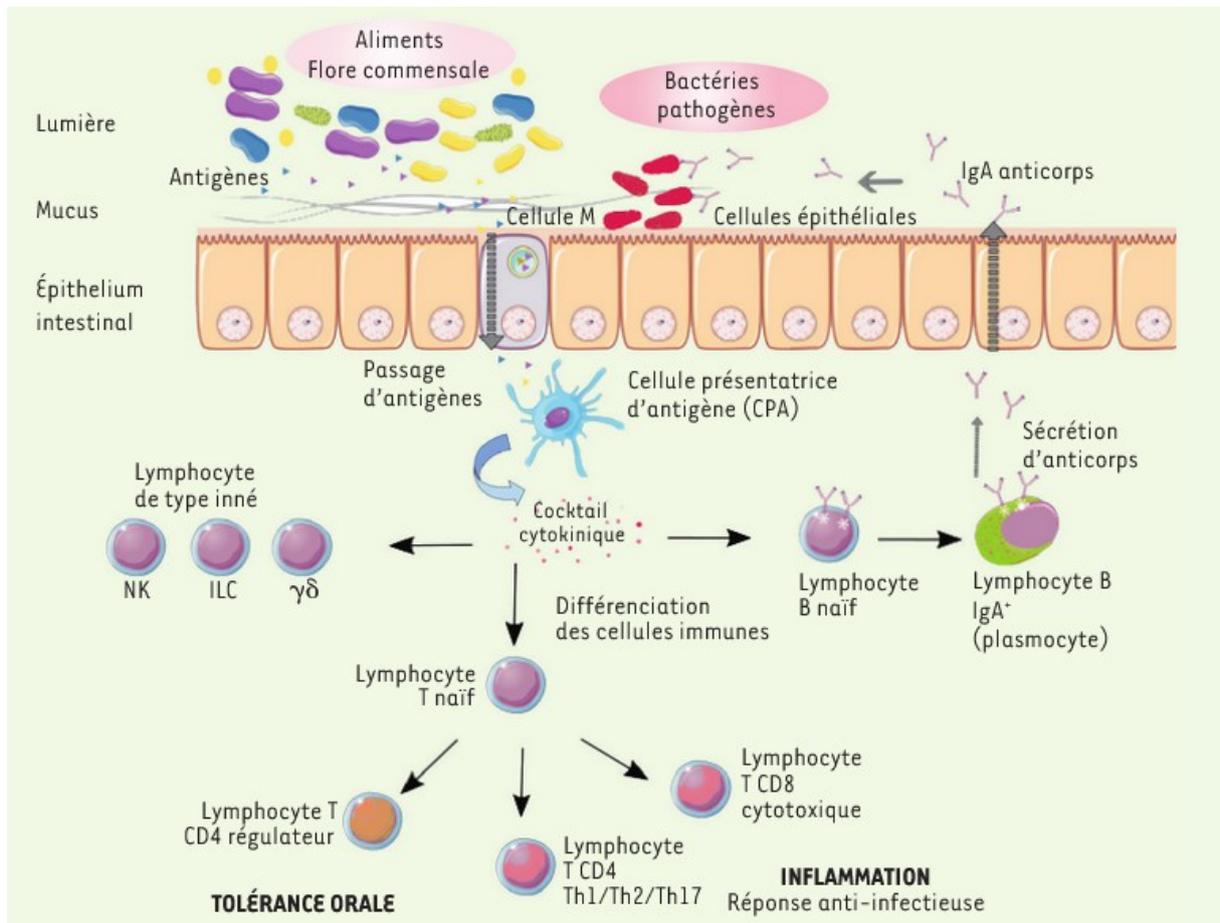
Figure 8: Organisation de l'immunité.(171)

Contrairement aux micro-organismes pathogènes, les micro-organismes peuplant les différents microbiotes du corps ne sont pas attaqués par le système immunitaire (SI). D'une part, les bactéries du microbiote intestinal restent au niveau de la lumière intestinale alors que la majorité des bactéries pathogènes adhèrent à l'épithélium et peuvent envahir les tissus environnants, générant alors des signaux différents perçus par le SI. D'autre part, les micro-organismes du microbiote ne sécrètent pas de facteurs de virulence²⁶ pouvant induire plus facilement des réactions immunitaires. Les cellules du SI reconnaissent ces motifs bactériens grâce à leurs récepteurs membranaires TLR (Toll Like Receptor) et cytoplasmiques NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain). La communication entre les bactéries du microbiote intestinal et les cellules du SI se fait essentiellement grâce à l'émission d'AGCC qui diffusent à travers le mucus.

Une structure centrale permettant au SI de faire la différence et de coordonner les réponses immunitaires envers les agents pathogènes et la tolérance aux antigènes non pathogènes (tels que ceux issus du microbiote) et aux aliments, est constituée par les plaques de Peyer. Ce sont des agrégats de tissus lymphoïdes (composés notamment de cellules immunitaires telles que les lymphocytes B et T, les macrophages et les cellules dendritiques) dispersés le long de la muqueuse intestinale. Celles-ci font partie des organes lymphoïdes secondaires qui sont le lieu d'activation des LB (immunité adaptative humorale) et des LT (immunité adaptative cellulaire). Ces activations ont lieu si les lymphocytes rencontrent leurs antigènes spécifiques. Si cette rencontre n'a pas lieu, les lymphocytes ne sont pas activés, on les appelle alors les lymphocytes naïfs. Les plaques de Peyer possèdent une couche de muqueuse composée de cellules M phagocytaires qui collectent les Ag pour les transporter à travers la barrière épithéliale vers les cellules présentatrices d'Ag (CPA). Ces dernières sont des cellules dendritiques qui étendent leurs dendrites à travers les cellules épithéliales pour capturer ces Ag et les présenter aux lymphocytes (Figure 9). En cas d'organisme pathogène, les LB deviennent alors producteurs d'Ig telle que l'IgA qui est majoritaire au niveau des muqueuses. Ce type d'Ac traverse la barrière intestinale et se lie aux micro-organismes, limitant ainsi leur prolifération au niveau de l'épithélium intestinal et facilitant leur élimination. Les LT peuvent, quant à eux, se différencier en LT CD4⁺ et LT CD8⁺ permettant une réponse anti-infectieuse spécifique générant une inflammation et la destruction des micro-organismes pathogènes. En revanche, lors de la rencontre entre des Ag non pathogènes et des LT spécifiques, les cellules dendritiques convertissent ces derniers en LT CD4⁺ régulateurs (LTreg) à fonction immunomodulatrice. Ces LTreg migrent vers les villosités et sécrètent l'interleukine²⁷ IL10. Cette molécule possède une action suppressive sur les cellules immunitaires (macrophages et Th1) au niveau des villosités intestinales et de la couche épithéliale. L'IL10 est essentielle au maintien du développement immunitaire et permet de prévenir l'inflammation inutile. Ces différentes présentations d'Ag permettent de créer un échantillonnage d'Ag. Cela permet d'entraîner ce que l'on appelle la tolérance aux antigènes du soi non pathogènes car le SI initie une réponse anti-inflammatoire. Ces LTreg permettent de contrebalancer l'inflammation et la réponse anti-infectieuse générées par les LT CD8⁺ et CD4⁺ (Th1, Th2, Tfh et Th17). Une rupture au niveau de ce processus peut entraîner des allergies et une maladie inflammatoire de l'intestin.(10,23–25,25–31)

26 Molécules produites par un agent infectieux contribuant au caractère pathogène et déclenchant le SI.

27 Protéines, plus précisément cytokines, produites par le système immunitaire et qui contribuent à l'activation ou l'inactivation de certaines cellules immunitaires.



Ig = Immunoglobuline

NK = Natural killer

ILC = cellules lymphoïdes innées

$\gamma\delta$ = lymphocytes T gamma delta

Figure 9: Immunité intestinale.(23)

Dans ce contexte, il a été montré qu'une autre fonction du microbiote intestinal est le développement et la maturation du SI via la maturation des plaques de Peyer. Un des mécanismes avancés est l'adhésion des bactéries segmentées filamenteuses²⁸ (famille *Clostridiaceae*, espèce *Candidatus arthromitus*) à l'épithélium des plaques de Peyer favorisant l'initiation des réponses immunes, grâce à des propriétés immunostimulantes. Cette adhésion avec les cellules épithéliales de l'intestin permet de fournir à ce type de bactérie les nutriments nécessaires à son développement permettant, à son tour, de favoriser le développement du SI intestinal.(29) En effet, une étude de 2010 sur des souris montre que ces bactéries segmentées filamenteuses induisent la production de lymphocytes Th17, d'IL22 et de peptides antimicrobiens. Cette étude conclue que les bactéries du microbiote intestinal joue un rôle dans la différenciation des lymphocytes Th17 au niveau de l'intestin et permettent un contrôle de la balance entre ces lymphocytes et les Treg.(32) Ce rôle clé du microbiote dans l'immunité a été conforté par d'autres études telles que celles travaillant sur des souris axéniques, et donc dépourvue de bactéries segmentées filamenteuses, qui ont montré que ces dernières possèdent un SI immature par rapport à des souris normales. En effet, ces souris présentent une rate, des ganglions lymphatiques et des plaques de Peyer anormaux. Ces effets disparaissent quand ces mêmes souris sont inoculées avec du microbiote venant de souris normales. Les souris axéniques présentent également une production d'anticorps d'environ 50

28 Bactéries à gram +, anaérobies, résidant dans l'iléon terminal où elles adhèrent aux cellules épithéliales.

fois inférieure à la production chez des souris normales et sont ainsi plus sensibles aux infections.(3,11,22)

4.4 Synthèse de vitamines

Il a aussi été montré que le microbiote intestinal joue un rôle dans la synthèse de certaines vitamines telles que les vitamines B5, B8 (biotine), B9 (folates), B12 et K. Il régule aussi d'autres voies métaboliques qui sont impliquées dans l'assimilation notamment des acides gras, du calcium, du magnésium et d'autres ions.(11,15,20) Ces mécanismes ont été peu étudiés.

5 Barrière intestinale et perméabilité intestinale

Le microbiote intestinal compose ce que l'on appelle la barrière intestinale (Figure 10). Celle-ci est une barrière entre les intestins et la circulation sanguine. Elle est constituée d'une couche de mucus et d'une monocouche basale de cellules épithéliales intestinales (entérocytes) interconnectées par des jonctions serrées. Le mucus est lui-même composé de 2 parties : une couche externe épaisse lâche et une couche interne fixée à l'épithélium. C'est au niveau de la couche externe que l'on retrouve le microbiote intestinal. C'est grâce à ces bactéries commensales que se crée le biofilm bactérien²⁹. La couche interne est exempte de bactéries et a pour rôle de protéger l'épithélium de la couche externe regroupant les bactéries. L'immunité innée et l'immunité adaptative jouent également un rôle dans cette protection (cf. Partie 1 § 4.3.2).(19)

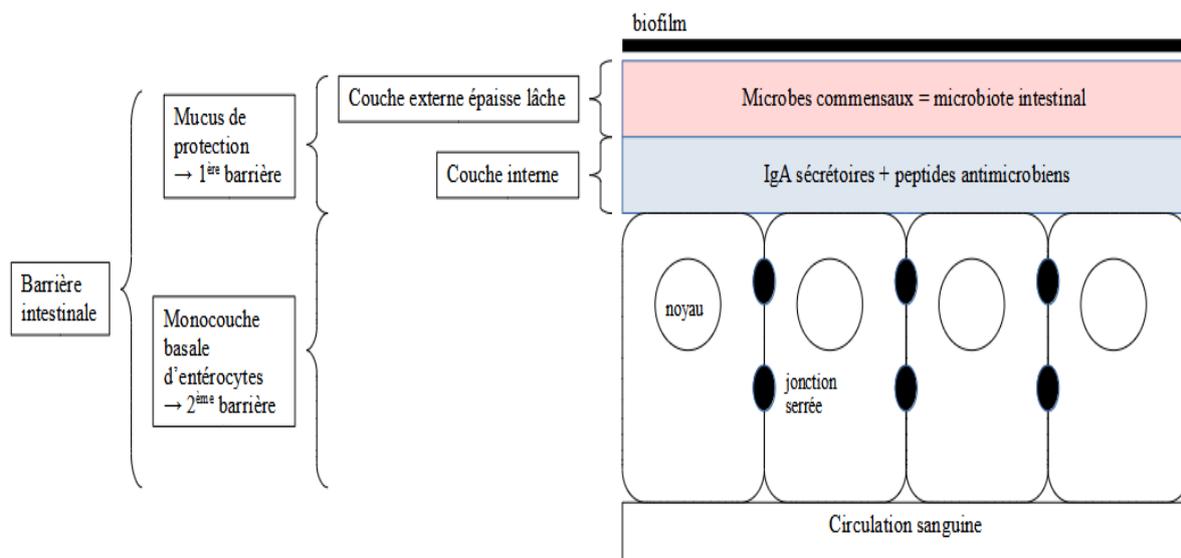


Figure 10: Schéma de la barrière intestinale.(19,172)

L'épaisseur du mucus ainsi que sa composition diffèrent selon l'état du microbiote de l'individu. Les bactéries ont également un rôle dans la régulation de l'expression des protéines des jonctions serrées (claudines et occludines), permettant une bonne intégrité de la barrière intestinale.(19) Les bactéries *Lactobacillus plantarum*, *Escherichia coli* Nissle 1917³⁰

29 Amas organisé de bactéries entouré d'une matrice et attaché à une surface permettant de protéger les bactéries.

30 Cette bactérie a été isolée par un médecin allemand durant la 1^{ère} guerre mondiale chez un soldat qui était le seul à ne pas avoir souffert de dysentérie au sein d'un régiment. Elle avait alors été utilisée comme probiotique.

et *Bifidobacterium infantis*, qui sont également utilisées en tant que probiotiques, permettent d'augmenter l'expression d'occludines et de claudines. Cette propriété permet de renforcer la barrière intestinale et donc de diminuer la perméabilité à ce niveau. Cette perméabilité adaptée permet de laisser passer les micronutriments mais empêche le passage de grosses molécules telles que des antigènes, des pathogènes ou des toxines.

A l'inverse, lors d'un contexte de stress ou d'infections par des bactéries pathogènes telles que *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio*, *Clostridium* ou *Bacteroides fragilis*, un état inflammatoire se produit. Cela altère les jonctions serrées et l'adhérence des cellules épithéliales avec comme conséquence une augmentation de la perméabilité intestinale, appelée hyperperméabilité. Cette hyperperméabilité laisse alors passer les grosses molécules, potentiellement nocives, normalement stoppées par l'intégrité de la barrière intestinale. L'inflammation générée par le passage de divers toxiques dans la circulation sanguine active l'immunité intestinale et peut engendrer une inflammation chronique si celle-ci persiste dans le temps.(33,34)

Par ailleurs, si le microbiote intestinal ne reçoit pas assez de fibres via l'alimentation, il devra dégrader les glycoprotéines composant le biofilm pour avoir sa source d'énergie nécessaire. C'est ainsi que la couche du mucus s'amointrit et que celle-ci devient plus sensible et perméable aux agents pathogènes.(3)

Des études sur des souris gnotoxéniques³¹ montrent que leur colonisation par un microbiote complexe entraîne une production d'IgA, ainsi que des réponses T équilibrées entre pro-inflammatoires et régulatrices. Cet équilibre entre les 2 entraîne une inflammation physiologique qui renforce la barrière intestinale innée. Ces réponses immunitaires d'IgA et T sont modulées selon la composition qualitative et quantitative du microbiote intestinal. A la survenue d'une lésion au niveau de la barrière intestinale, les bactéries du microbiote intestinal entrent en contact avec la muqueuse et favorisent les réponses Th17 et Th1 entraînant alors une inflammation pouvant être néfaste à long terme.(24)

6 Microbiote intestinal et santé

6.1 Définitions

On appelle normobiose l'état normal d'un microbiote.

Des critères permettent d'évaluer cette notion de normobiose tels que la composition phylogénétique, la diversité, les espèces centrales, les fonctions et les évolutions chronologiques et spatiales. C'est tout ce que l'on a évoqué en amont. A l'inverse, on parlera de dysbiose lorsqu'il y a un dérèglement, une perturbation d'un microbiote pouvant alors mener à des troubles et favoriser certaines pathologies.

6.2 Effets du microbiote intestinal sur la santé

6.2.1 Effets bénéfiques d'une normobiose

La normobiose a des répercussions bénéfiques sur l'ensemble de l'organisme. Il a été montré qu'elle apporte un bien-être, un confort digestif, une amélioration de l'humeur et du sommeil. (3,11,35) Ainsi, un microbiote sain contribue à une bonne santé puisqu'il coopère avec les différents systèmes de défense contre les maladies (cf. Partie 1 § 4.3).

31 Souris élevées dans un environnement stérile puis colonisées par des bactéries individuelles ou des microbiotes complexes selon l'étude.

6.2.2 Effets délétères d'une dysbiose intestinale

L'importance d'avoir un microbiote équilibré se révèle particulièrement dans les situations où celui-ci est perturbé entraînant ainsi des pathologies diverses.

La dysbiose peut représenter un déséquilibre qualitatif et/ou quantitatif du microbiote. Ce qui est par contre moins évident c'est de savoir si la dysbiose est une cause de la survenue d'une pathologie ou la conséquence suite à un dérèglement ou une maladie. Pour le moment, les différentes recherches ne permettent pas d'affirmer un lien de causalité direct entre une dysbiose particulière et l'apparition d'une pathologie spécifique.

6.2.2.1 Causes possibles de dysbioses

Plusieurs facteurs peuvent déstabiliser le microbiote intestinal : les traitements médicamenteux (antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons, chimiothérapies anticancéreuses...), les germes infectieux (salmonelles, clostridies...), les modifications du transit (diarrhée ou constipation), l'hygiène excessive, l'accouchement par césarienne, les bébés nourris au lait non maternel, le déséquilibre alimentaire avec un apport augmenté en lipides et protéines en défaveur des sucres complexes, la dénutrition et le vieillissement physiologique. L'hygiène de vie et le stress sont également suspectés d'influencer la santé du microbiote.

La diminution de la diversité bactérienne due au vieillissement s'accompagne d'une augmentation de l'oxydation, de l'inflammation cellulaire et de l'activation des cellules immunitaires. Ainsi, au fur et à mesure de l'avancée en âge, il y a installation d'une inflammation chronique au niveau de la muqueuse intestinale et il y a sécrétion de plus en plus de substances antimicrobiennes qui entrent en concurrence avec les bactéries du microbiote intestinal. Ainsi, la quantité de bactéries produisant les AGCC diminue. De plus, les bactéries potentiellement pathogènes peuvent en profiter pour proliférer car il n'y a plus la protection du microbiote. Le phylum *Firmicutes* (dont le genre *Faecalibacterium*) a tendance à diminuer alors que le phylum *Bacteroides* (dont le genre *Clostridium*) a tendance à augmenter.(3) Il y a également eu constatation que la perméabilité intestinale augmente avec l'âge.(36)

Tous ces facteurs amènent à une variation de la diversité qualitative et quantitative. Celle-ci est importante puisqu'on émet l'idée que plus le microbiote va être riche en terme de micro-organismes divers et variés meilleure sera la santé, et inversement.(3,5,8,11)

6.2.2.2 Pathologies associées à des dysbioses

Diverses études ont fait le lien, dans une certaine mesure, entre un appauvrissement en terme de diversité en espèces bactériennes peuplant le microbiote intestinal et certaines maladies telles que l'obésité, le diabète, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les infections, les troubles digestifs, les allergies alimentaires, certaines maladies neuropsychiatriques et certains cancers. Prenons l'exemple de la bactérie *Helicobacter pylori*, qui est souvent retrouvée au niveau de l'estomac de personnes atteintes de gastrite, d'ulcère voir même de cancer gastrique. Cette bactérie sécrète une enzyme, l'uréase, qui neutralise l'acidité gastrique lui permettant ainsi de survivre dans l'estomac et de proliférer. (11,15,20,37)

A l'heure actuelle, des données nous renseignent sur le fait que le microbiote intestinal est altéré dans un certain nombre de pathologies neuropsychiatriques ou neurodégénératives dont la maladie de Parkinson et l'autisme. Il faut cependant prendre en compte tous les éléments et facteurs rentrant dans la pathogenèse de ces différentes maladies. Le microbiote a certainement un rôle à jouer dans leur évolution, reste à savoir si c'est un rôle déterminant, mineur ou un des éléments favorisant à terme la maladie. Beaucoup de recherches sont en

cours sur ces domaines et d'autres pathologies, telles que la maladie d'Alzheimer, afin d'identifier un lien potentiel avec des dysbioses intestinales.

Avant de parler d'un lien potentiel entre une dysbiose et la maladie d'Alzheimer, la partie 2 de la thèse va resituer cette pathologie.

PARTIE 2 : MALADIE D'ALZHEIMER

1 Présentation de la maladie d'Alzheimer et épidémiologie

C'est le médecin allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915) qui a identifié pour la 1^{ère} fois la maladie d'Alzheimer et qui lui a donné son nom. Il travaille dans l'asile municipal de Francfort sur le Main, en tant que médecin psychiatre et neuropathologiste, lorsqu'il voit en consultation son 1^{er} cas de démence en 1901. C'est une femme de 51 ans consultant pour des troubles de la mémoire et du comportement. Le Dr Alzheimer lui diagnostique une forme grave de démence sénile de développement précoce. En 1906, la patiente décède et Alzheimer demande de récupérer son cerveau pour pouvoir l'analyser. Après analyse, il publie en 1907 une description de la « maladie de l'oubli » du cortex cérébral caractérisée par des dépôts à l'intérieur et entre les cellules nerveuses. C'est en 1910, que cette maladie est référencée et prend le nom de celui qui l'a découvert.(38)

La maladie d'Alzheimer, que je nommerai MA dans cette thèse, est une maladie neurodégénérative, c'est-à-dire une maladie chronique évolutive et irréversible touchant le système nerveux central et conduisant à la mort neuronale. Elle rentre dans la catégorie des démences et elle en est la forme la plus fréquente (la MA représente environ 2/3 des cas de démence). Une démence est désignée par toute perte de capacités intellectuelle qui freine les activités sociales et professionnelles de la vie quotidienne.(39)

Pendant un moment, la MA était considérée comme faisant partie des démences séniles, c'est-à-dire une maladie de personnes âgées où on retrouvait des troubles cognitifs. Épidémiologiquement, on pouvait parler de démence sénile de type Alzheimer lorsque la maladie débutait après 65 ans. Mais maintenant nous savons que la MA est une maladie qui évolue progressivement et lentement sur une vingtaine d'années et que la mise en place dans le cerveau des facteurs qui entraîneront cette maladie peut se faire à un âge plus précoce.(40)

La MA est en constante augmentation et devient un problème de santé publique majeur, surtout dans les pays industrialisés avec une population de plus en plus vieillissante. Elle est reconnue comme étant l'un des problèmes médicaux avec des coûts sociaux et économiques les plus importants.(41)

En France, en 2018, on compte 900 000 personnes atteintes de la MA ou démence apparentée, avec environ 225 000 nouveaux cas par an qui sont diagnostiqués. Au fil du temps, les chiffres augmentent de 5% pour les plus de 65 ans et près de 45% chez les femmes de plus de 90 ans. Au niveau européen, 5% des plus de 65 ans seraient touchés par la MA. On estime près de 50 millions les personnes atteintes de cette pathologie dans le monde (chiffre de 2018). Au niveau mondial, on recense 7,7 millions de nouveaux cas par an. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), ces chiffres peuvent doubler tous les 20 ans à cause, notamment, d'une espérance de vie en constante augmentation, d'un manque d'accessibilité de diagnostic et d'une mauvaise politique de prévention.(41–44)

La MA n'est pas universelle, chaque individu va développer ses propres symptômes, certains plus ou moins intensément avec une temporalité différente. On ne parle pas d'une maladie d'Alzheimer mais bien de plusieurs maladies d'Alzheimer propres à chaque individu. « Il existe autant de MA qu'il y a de personnes atteintes ». Selon l'atteinte ou non du lobe frontal, selon l'âge, selon l'ordre d'apparition et l'intensité des symptômes développés, chaque patient va exprimer la maladie de manière différente. On évoque maintenant le terme de maladies de type Alzheimer ou apparentées.(40)

Avant de rentrer dans la pathogenèse de la MA, je vais faire un point sur la physiologie cérébrale et aborder comment la mémoire s'organise puisque c'est celle-ci qui est majoritairement touchée chez les patients atteints de la MA.

2 Physiologie cérébrale et mémoire

2.1 Anatomie et organisation du cerveau

2.1.1 Anatomie du cerveau

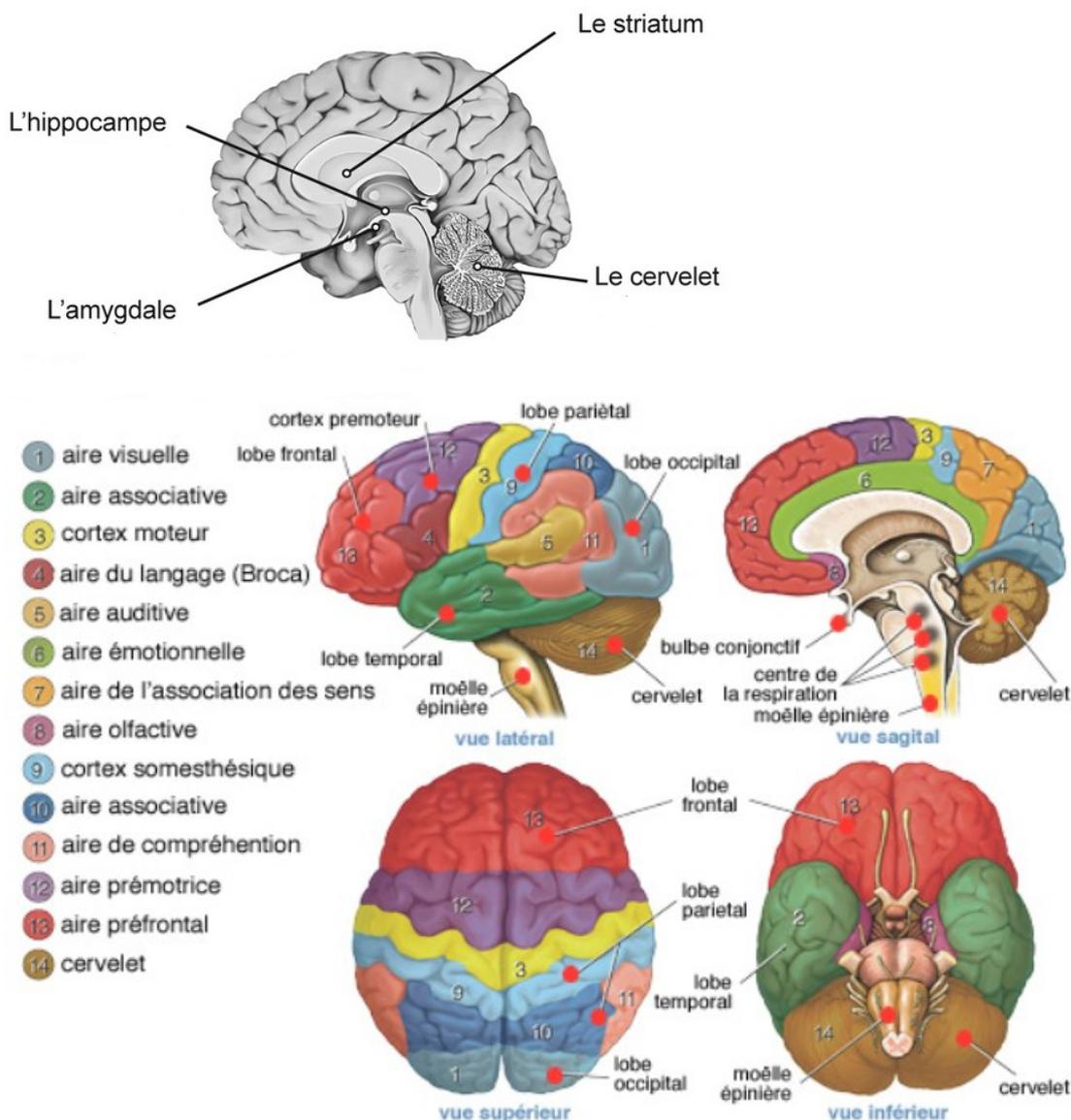


Figure 11: Anatomie du cerveau.(173)

Le cerveau est une structure anatomique située au niveau de la boîte crânienne et qui est à l'origine de la transmission et de l'intégration des informations en provenance soit du milieu extérieur (exemple : stimuli sensoriels), soit du milieu intérieur (exemple : signaux en provenance des différents organes). C'est une structure indispensable au corps humain qui est à l'origine de nombreux processus dont la mémorisation. Il est constitué de différents lobes selon leur localisation, qui sont plus ou moins associés à différentes fonctions (Figure 11). On

retrouve ainsi le lobe frontal (aires motrices avec des fonctions de cognition et de motricité), le lobe pariétal (aires gustatives et tactiles ayant comme fonctions le goût et le toucher), le lobe temporal (aires associatives auditives et olfactives ayant comme fonctions l'ouïe et l'odorat) et le lobe occipital (aires visuelles avec comme fonction la vue) sur chaque hémisphère du cerveau. Une atteinte au niveau d'un des lobes provoque une perturbation des fonctions associées.(45)

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, les régions qui sont plus spécifiquement touchées sont l'hippocampe et l'aire préfrontale. Pour la première, on la trouve au niveau des lobes temporaux. C'est une structure centrale dans les processus de mémorisation, du langage et de la perception visuelle (cf. Partie 2 § 2.2.5). Pour l'aire préfrontale, elle est située au niveau du lobe frontal et est associée à toutes les étapes de mémorisation en créant des liens entre les éléments mémorisés. Si cette aire est perturbée, les capacités d'apprentissages sont limitées. (45)gj Le cerveau fait partie intégrante du système nerveux humain et est plus particulièrement associé au système nerveux central.

2.1.2 Présentation du système nerveux central et du système nerveux périphérique

Dans l'organisme, les informations transitent via le système nerveux, que l'on divise généralement en 2 grandes sous-parties que sont le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP) (Figure 12 et Figure 13).

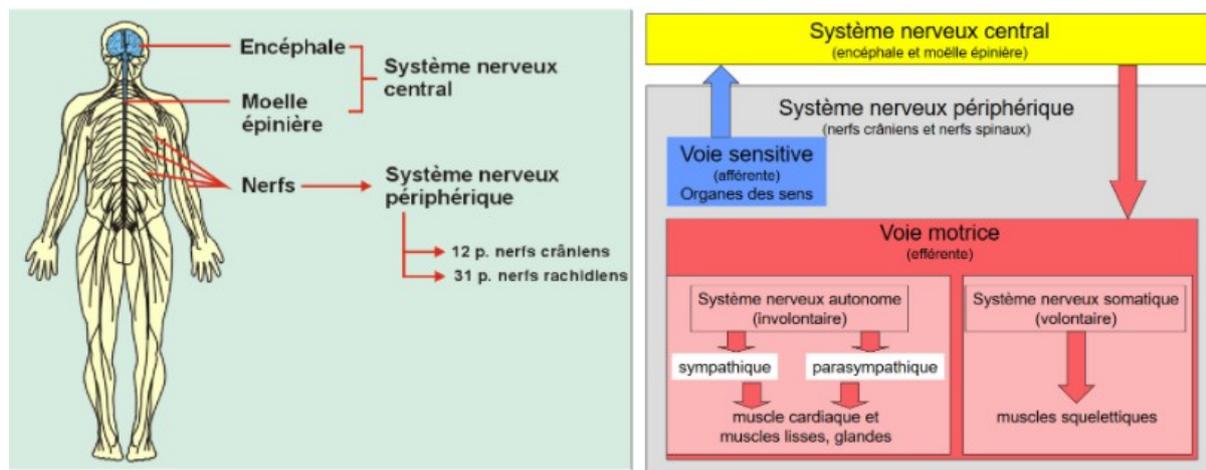
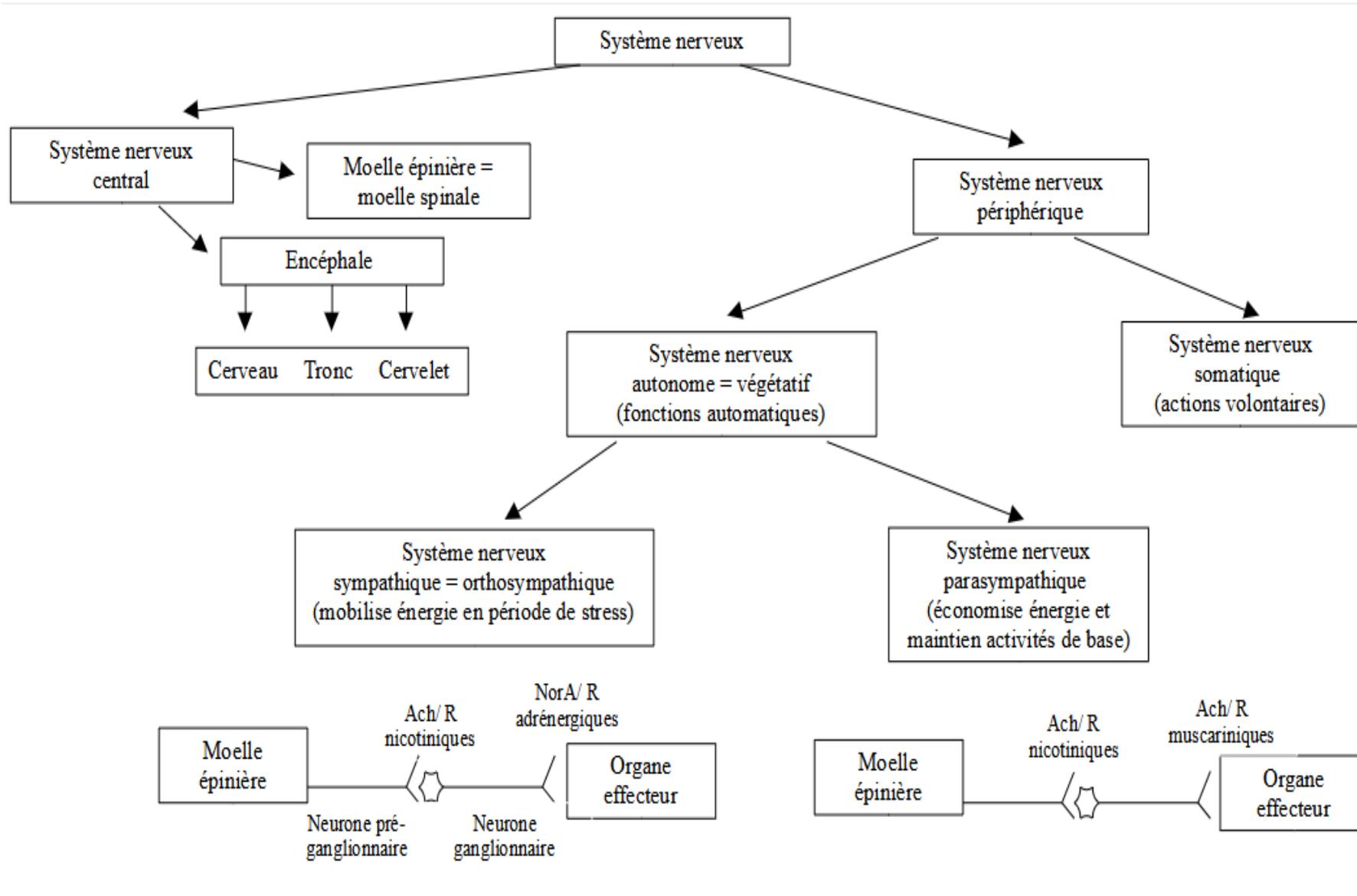


Figure 12: Présentation du système nerveux central et du système nerveux périphérique.(177)



Ach = acétylcholine
 NorA = noradrénaline
 R = récepteur

Figure 13: Organisation des systèmes nerveux central et périphérique.

Le SNC centralise les informations en provenance de la périphérie pour pouvoir agir sur les organes. Il est constitué :

- d'une part de la moelle épinière, également appelée moelle spinale, qui se situe dans le canal médullaire de la colonne vertébrale,
- d'autre part par l'encéphale qui se situe dans la boîte crânienne et lui-même composé : du cerveau qui gère les fonctions cognitives, du tronc cérébral qui contrôle l'activité cardiaque et pulmonaire (fonctions végétatives) et du cervelet qui gère l'équilibre et la coordination des mouvements.

Le SNC permet de traiter des informations pour y réagir mais aussi de mémoriser certaines d'entre elles (Figure 14).

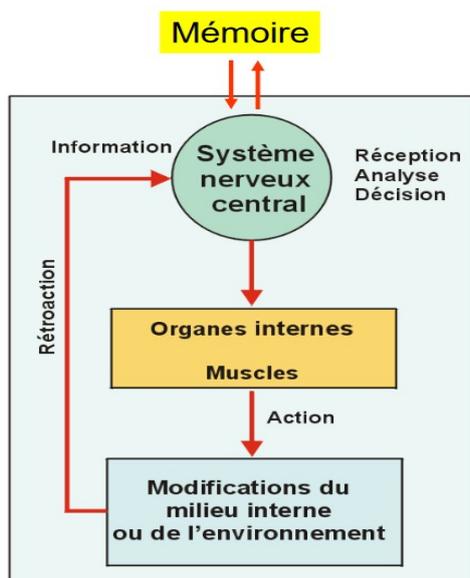


Figure 14: Mode d'action du système nerveux central. (177)

Le SNP est constitué des nerfs³² rachidiens (provenant de la moelle épinière), des ganglions nerveux³³ et des nerfs issus du cerveau, à l'exception des nerfs crâniens optiques et de la rétine qui font partie du SNC. Le SNP regroupe le système nerveux somatique régissant toutes les actions volontaires et le système nerveux autonome (SNA) ou végétatif gérant les fonctions automatiques du corps. Le SNA est lui-même composé du système nerveux sympathique (aussi nommé orthosympathique) et du système nerveux parasympathique (Figure 13).

(11,22,34,46–48)

2.1.3 Cellules composant les systèmes nerveux

Les différents systèmes nerveux sont constitués de 2 types de cellules : les neurones et les cellules gliales. Les neurones sont l'unité fonctionnelle, ce sont des cellules nerveuses permettant de conduire l'influx nerveux, c'est-à-dire l'information. On en possède 68 à 100 milliards. Dès le 5^{ème} mois de grossesse, le fœtus possède déjà 90 milliards de neurones et en fabrique 250 000 par minute, c'est ce qu'on appelle la neurogenèse. A ce moment là de la vie, il y a également 10 000 milliards de connexions par m³. (49) Les neurones sont organisés en réseau ce qui permet d'avoir une multitude de connexions entre tous les neurones pour que les informations transitent d'un neurone à l'autre. Les cellules du système nerveux sont composées d'un corps cellulaire ou soma, de dendrites et d'un axone (Figure 15). Le corps cellulaire contient le noyau qui possède le matériel génétique de la cellule. Les dendrites sont

32 Regroupement d'axones de neurones.

33 Regroupement de corps cellulaires de neurones.

des prolongements du corps cellulaire et ce sont elles qui reçoivent l'influx nerveux transmis par l'axone d'un neurone voisin. L'axone est un prolongement unique et plus long que les dendrites (jusqu'à 1 mètre). Le rôle de l'axone est de transmettre l'influx nerveux aux dendrites d'autres neurones. Ainsi, l'axone d'un neurone est en communication avec les dendrites d'un autre neurone. C'est grâce à ce réseau que l'information neuronale au sein du système nerveux se transmet.

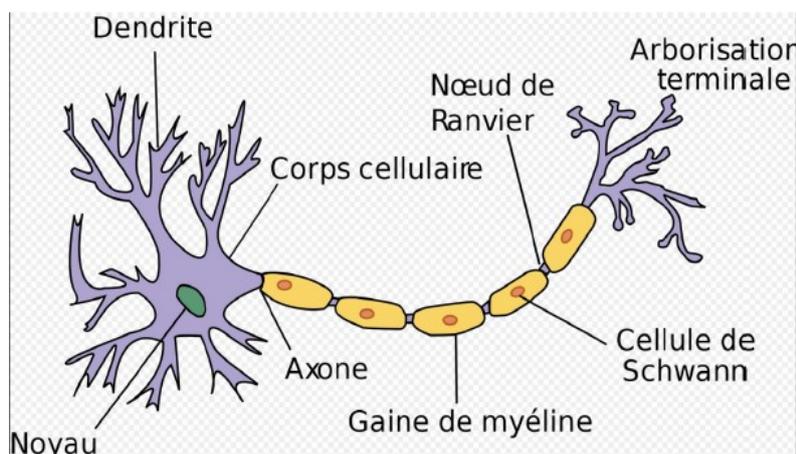


Figure 15: Représentation détaillée d'un neurone au niveau du système nerveux.(175)

Les cellules gliales constituent l'environnement des neurones et sont des cellules de soutien. Il existe 4 types différents de cellules gliales : les astrocytes³⁴, les oligodendrocytes, les cellules de Schwann et la microglie³⁵. Certaines de ces cellules gliales (oligodendrocytes au niveau central et cellules de Schwann en périphérie) enveloppent l'axone pour former une gaine de myéline (Figure 16).

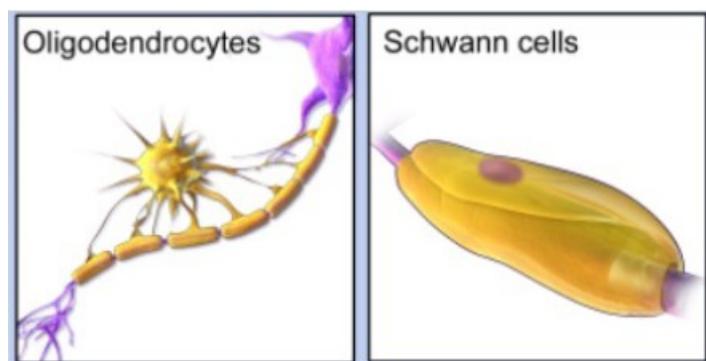


Figure 16: Représentation des oligodendrocytes et des cellules de Schwann autour des axones.(176)

La gaine de myéline a pour rôle de protéger l'axone et d'augmenter la vitesse de propagation des informations nerveuses qui le traversent. Au niveau des nœuds de Ranvier, la gaine de myéline est absente mais il y a la présence de canaux ioniques voltage-dépendants au niveau de la membrane de l'axone. Il y a ainsi des flux d'ions sodiques et potassiques à ces endroits permettant la transmission de l'influx nerveux, également appelé potentiel d'action. Grâce à ce système, les informations nerveuses passent de nœud en nœud et ainsi se propagent plus vite le long de l'axone. Sans rentrer dans le détail, il est à noter que la vitesse de conduction au niveau d'un axone augmente selon le diamètre de l'axone (plus le diamètre est grand, plus

34 Participent à l'apport de nutriments et à l'élimination des déchets.

35 Macrophages résidents du SNC, 1^{er} niveau de défense du système immunitaire inné cérébral.

la vitesse de conduction est grande) et selon la myélinisation de l'axone (plus la gaine est épaisse, plus la vitesse est grande). Pour donner un ordre d'idée de la différence de vitesse de conduction, les axones non myélinisés ont des vitesses de 0,5 à 3 m/s contre des vitesses pouvant aller jusqu'à 120 m/s pour des axones myélinisés. Les fibres nerveuses qui possèdent la plus grande vitesse de conduction sont donc les gros axones myélinisés.(47,50)

2.1.4 Transmission de l'information

Il existe une ramification à l'extrémité de l'axone qui s'appelle l'arborisation terminale. A chaque extrémité de ces ramifications se trouve un bouton synaptique, qui permet la zone de connexion entre 2 neurones appelée synapse (Figure 17). Pour avoir un ordre d'idée, un neurone est lié à environ 10 000 autres neurones via ces synapses. Une même synapse peut faire partie de différents réseaux d'interactions synaptiques.(51,52)

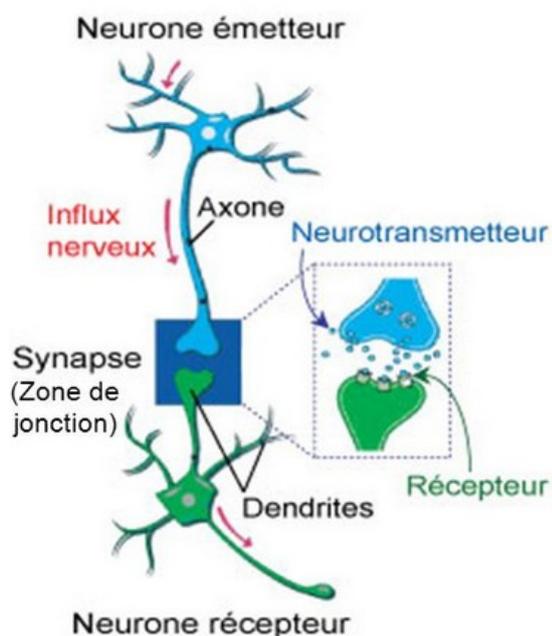


Figure 17: Zoom sur la jonction entre 2 neurones.(63)

Il existe 2 types de transmission : une transmission électrique (potentiel d'action) et une transmission chimique grâce à des neurotransmetteurs³⁶ (NT) lors de la transmission d'information du neurone présynaptique (neurone émetteur) au neurone post-synaptique (neurone récepteur) (Figure 18).

36 Molécule chimique qui assure la transmission de l'information d'un neurone à l'autre au niveau des synapses.

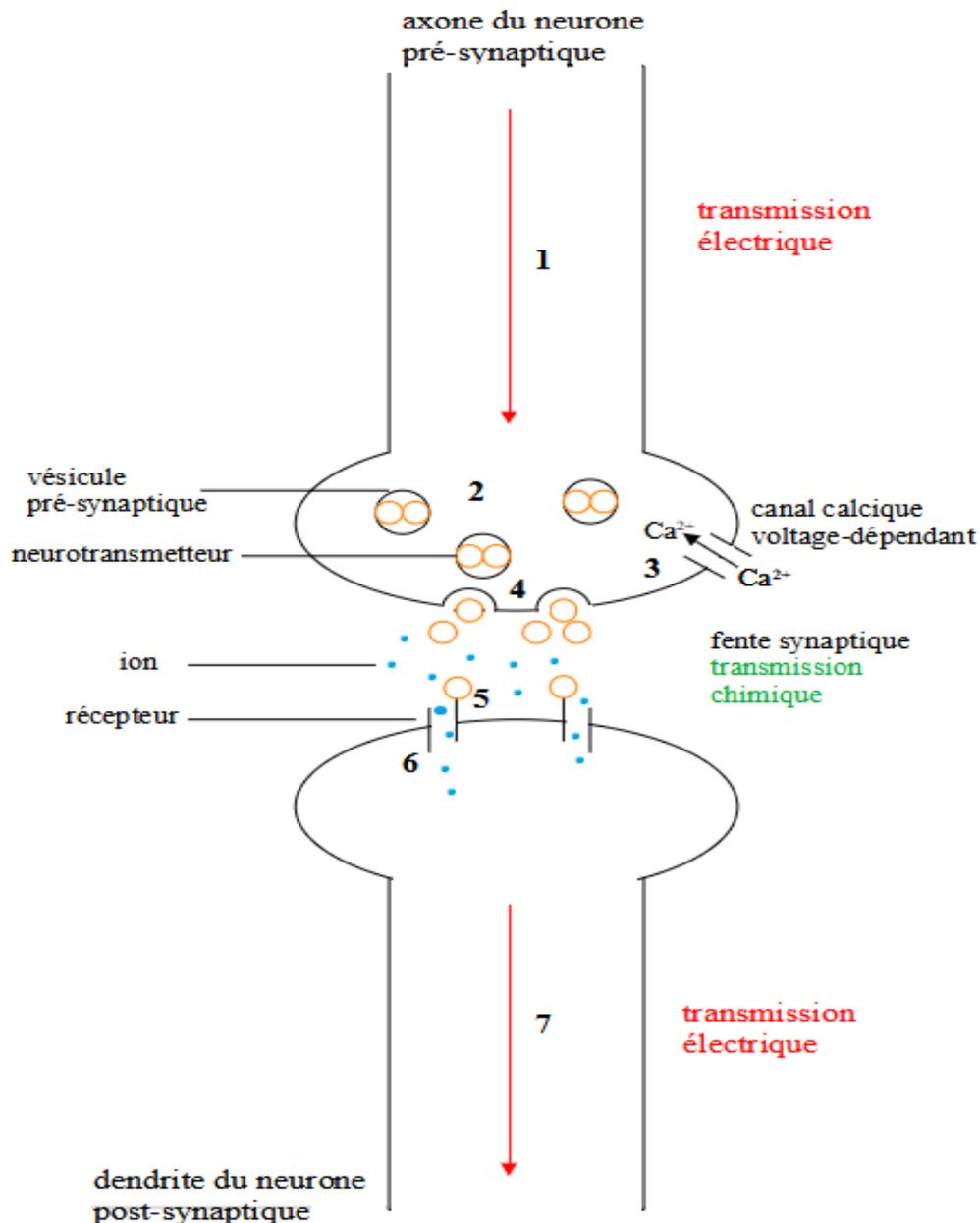


Figure 18: Étapes de la transmission d'informations d'un neurone à l'autre.

Voici, succinctement, les différentes étapes que l'on retrouve dans le passage d'informations au niveau neuronal, lorsqu'une impulsion arrive et qu'un neurone est activé (Figure 18).

- 1) Transmission du potentiel d'action le long de l'axone du neurone émetteur jusqu'au bouton terminal de celui-ci → c'est la transmission électrique.
- 2) Stockage des NT dans des vésicules présynaptiques au niveau du neurone émetteur.
- 3) Ouverture des canaux ioniques calciques voltage-dépendant suite à l'arrivée du potentiel d'action avec entrée d'ions calcium.
- 4) Libération du contenu des vésicules remplies de NT par exocytose (fusion des vésicules avec la membrane) dans la fente synaptique³⁷ → c'est la transmission chimique.
- 5) Fixation des NT sur leurs récepteurs au niveau de la membrane des épines dendritiques du neurone post-synaptique permettant ainsi l'ouverture des canaux ioniques au même niveau.
- 6) Passage des ions spécifiques des canaux ouverts (sodium, potassium).

³⁷ Espace intersynaptique entre le neurone émetteur et le neurone récepteur où le message chimique passe d'un neurone à l'autre.

7) Entrée des ions qui permet à nouveau d'initier le potentiel d'action au niveau de la dendrite du neurone post-synaptique → c'est la transmission électrique.

L'élimination des NT au niveau de la fente synaptique se fait par divers mécanismes que je ne vais pas expliquer dans cette thèse.

Les principaux NT actifs au niveau du cortex cérébral sont la dopamine, la mélatonine, la noradrénaline et la sérotonine. Mais il y a également de l'acétylcholine (ACh), de l'adrénaline, de l'histamine, du glutamate, des neuropeptides, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Si le seuil d'excitabilité du neurone post-synaptique est atteint, le potentiel d'action va continuer de se propager, atteindre son axone et deviendra le neurone présynaptique. L'impulsion se propage ainsi de neurone en neurone.

(47,51–53)

2.1.5 Barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) isole le SNC de la circulation sanguine. La BHE est composée d'une double barrière. Tout d'abord, il y a une couche de cellules endothéliales cérébrales situées autour des parois des capillaires sanguins. Ces cellules sont connectées entre elles par des jonctions serrées. Cette couche cellulaire est elle-même entourée d'astrocytes (Figure 19). Physiologiquement, cette barrière est faiblement perméable et très sélective. Les molécules qui peuvent traverser la BHE sont les substances nutritives, ainsi que le café, l'alcool, la nicotine, certaines hormones, les substances psychotropes et certains médicaments. Les déchets cérébraux peuvent également traverser la BHE pour être éliminés via la circulation sanguine. La majorité des molécules est arrêtée par la BHE, ce qui permet d'empêcher des substances potentiellement toxiques de pénétrer dans le cerveau et dans la moelle épinière.(39,54,55)

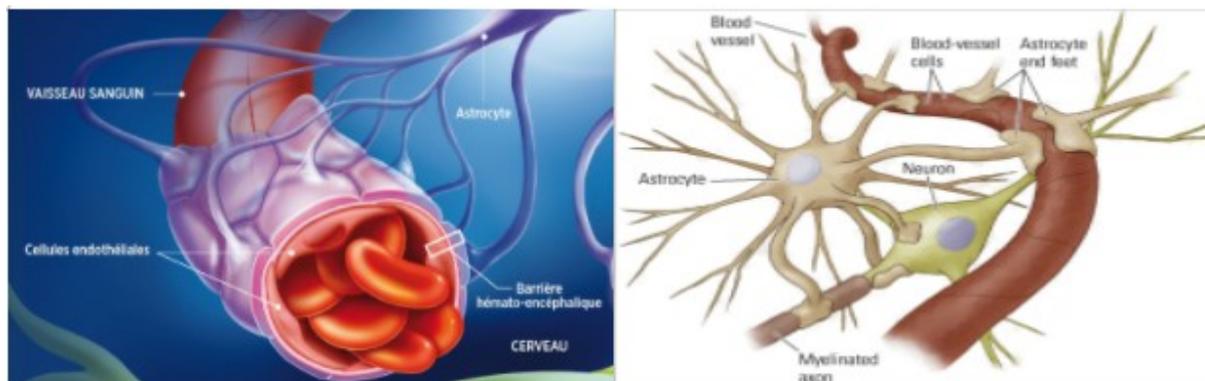


Figure 19: Schématisation de la barrière hémato-encéphalique.(54,174)

2.2 Physiologie de la mémorisation

La mémoire étant l'élément le plus perturbé dans la MA, il me semble important de faire un point sur la physiologie de la mémorisation.

2.2.1 Définition de la mémoire

La mémoire est « la fonction qui permet d'intégrer, de conserver et de restituer des informations pour interagir avec l'environnement. Elle rassemble les savoir-faire, les connaissances, les souvenirs. »(56) La mémoire humaine est capable d'enregistrer et de stocker plus d'1 million de milliards d'octets de données, soit 1 000 fois plus qu'un ordinateur.(49)

2.2.2 Mécanisme de la mémorisation

La mémorisation se fait grâce à un signal déclenchant qui va entraîner des modifications dans les connexions neuronales et ainsi former un réseau particulier de neurones, c'est ce que l'on appelle la trace mnésique.

Lors de la restitution de l'information, l'influx nerveux va effectuer le même trajet neuronal que lors du stockage, ce qui permet de rappeler l'information gravée. Ces traces mnésiques sont formées généralement suite à la répétition de l'activation des neurones concernés et peuvent s'accompagner de remaniements synaptiques grâce à la neuroplasticité (cf. Partie 2 § 2.2.3). En effet, une activation brève mais répétée ou une activation par un stimulus à haute fréquence du même circuit neuronal génère un ensemble de mécanismes renforçant les réponses synaptiques de ce réseau. C'est ce qu'on appelle la potentialisation à long terme (PLT). La PLT se définit par 2 phases qui sont, tout d'abord, l'établissement qui va durer environ 1 heure puis le maintien qui peut durer plusieurs jours. Cela permet à l'information associée d'être stockée sur du long terme.(57)

Avec le temps, ces modifications synaptiques peuvent disparaître, si elles ne sont pas consolidées, effaçant ainsi le souvenir mémorisé. Le processus d'oubli est essentiel pour l'équilibre du cerveau et le bon fonctionnement de la mémoire. En effet, grâce à ce processus, le cerveau peut sélectionner des informations secondaires non utiles à éliminer pour ne pas saturer les circuits neuronaux.(42,51,56–60)

2.2.2.1 Rôle du glutamate

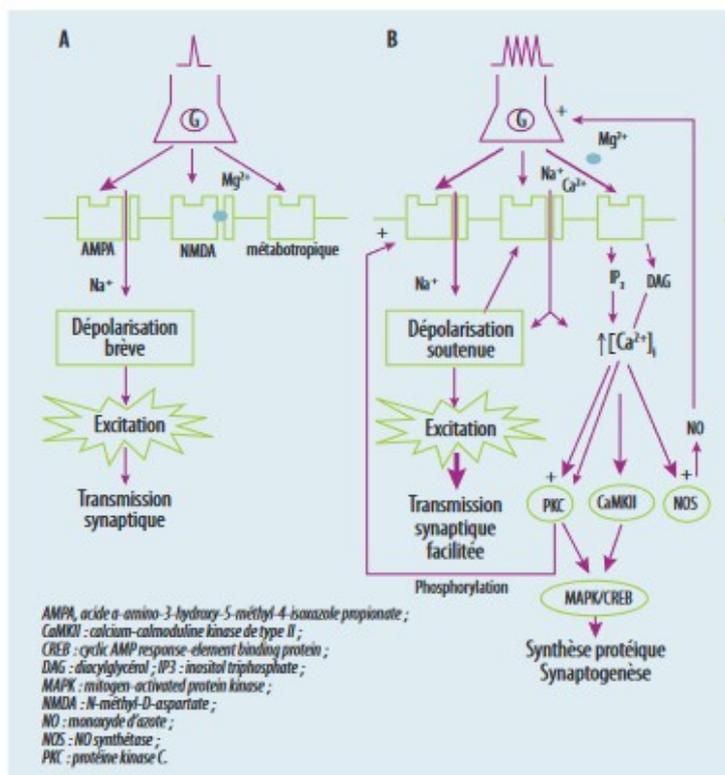
Beaucoup de synapses utilisent le glutamate comme NT. En effet, il est présent dans près de 2/3 des synapses cérébrales et est ainsi le principal NT excitateur cérébral. C'est le NT responsable de la PLT.(52) Il existe 2 types de récepteurs au glutamate au niveau des dendrites des neurones post-synaptiques : les récepteurs ionotropes et les récepteurs métabotropes.

Les récepteurs ionotropes sont des protéines membranaires contenant un canal ionique qui s'ouvrent suite à la fixation du glutamate qui est le messager chimique. Dans cette catégorie, on trouve les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et AMPA. La fixation du glutamate au niveau des récepteurs AMPA permet la transmission synaptique rapide de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre. Lorsqu'il y a une stimulation faible du neurone présynaptique, le glutamate active seulement ce type de récepteur qui entraînera une dépolarisation brève permettant la transmission synaptique de l'information (Figure 20 A). Les récepteurs NMDA, eux, ne sont pas tout de suite activés. En effet, leur activation nécessite une certaine valeur de dépolarisation à cause de l'ion Mg^{2+} qui obstrue l'ouverture du canal ionique. L'ion Mg^{2+} libère le passage si la valeur de dépolarisation requise est atteinte. Cela survient si la stimulation est répétée plusieurs fois ou s'il y a une forte stimulation. Dans ce contexte, la fixation du glutamate au niveau des récepteurs NMDA provoque l'ouverture du récepteur ionotrope calcique, permettant ainsi l'entrée massive des ions calcium au niveau du neurone post-synaptique, en échange de la sortie de l'ion Mg^{2+} dans la fente synaptique (Figure 20 B). La simple transmission synaptique est donc possible via l'activation des récepteurs AMPA mais c'est l'activation des récepteurs NMDA qui va permettre de déclencher la phase de maintien de la PLT. Les récepteurs métabotropes ne possèdent pas de canaux ioniques mais sont des récepteurs membranaires couplés à des protéines G. Lorsque le glutamate se fixe sur ce type de récepteur, cela libère des ions calcium situés dans le reticulum endoplasmique³⁸ en intracellulaire. Suite à ces différentes entrées d'ions calcium, il y a une cascade moléculaire impliquant notamment des protéines kinases³⁹ permettant *in fine* l'activation de gènes contenus dans le noyau du neurone post-synaptique (Figure 20 B). Cette activation permet la synthèse protéique et la formation de nouvelles synapses nécessaires à la phase de maintien de la PLT. Des chercheurs ont montré que l'activation initiale qui potentialise l'efficacité des

38 Compartiment d'une cellule où se déroule la fabrication de protéines et de lipides.

39 Enzyme ajoutant un ion phosphate à une molécule.

synapses laisse une marque permettant aux protéines ultérieurement synthétisées de renforcer spécifiquement ces synapses.(42,51,52,56,58–61)



A : Transmission synaptique.

B : Potentialisation à long terme.

Figure 20: Voies physiologiques de l'activation des synapses glutamatergiques. (60)

Ainsi, la PLT est liée, d'une part à l'activation des récepteurs AMPA et NMDA pour la transmission synaptique facilitée et, d'autre part, à l'activation des récepteurs NMDA et métabotropes pour la synthèse protéique et la formation de nouvelles synapses.(60) L'apprentissage d'une association entre 2 stimuli est liée à une augmentation de la capacité des synapses à libérer du glutamate. Une étude sur des animaux a montré qu'en bloquant leurs récepteurs NMDA, ils devenaient incapables d'apprendre à se localiser spatialement.(53) Des déficits mnésiques ont également été observés chez des souris mutantes dont des gènes codant des kinases ou des récepteurs précédemment évoqués sont inactivés.(53) D'autres études montrent que des inhibiteurs de la synthèse protéique perturbent la mémoire à long terme mais pas la mémoire à court terme.(53) En définitive, à la lueur de ces différents travaux, on comprend bien que l'inhibition d'un des mécanismes impliqués dans la mémorisation conduit inévitablement à une difficulté à consolider la connexion neuronale et participe ainsi à l'estompement du souvenir associé.

2.2.2.2 Rétrocontrôle

Il est à noter que les protéines kinases activées par l'augmentation du calcium intracellulaire phosphorylent aussi les récepteurs AMPA et NMDA menant à une augmentation de leur sensibilité et favorisant ainsi cette cascade réactionnelle. L'activation de certaines kinases module également l'activité de complexes protéiques qui participent à la mobilisation, à l'amarrage et à la fusion des vésicules synaptiques. L'ensemble permet d'augmenter la libération de NT dont le glutamate. On appelle cela un signal rétrograde car ce sont des messagers libérés par le neurone post-synaptique qui ont des conséquences sur le neurone présynaptique.

2.2.3 Plasticité neuronale

La plasticité neuronale, ou neuroplasticité, est la base de la mémoire. C'est la capacité du cerveau à modifier les connexions entre les neurones et à remodeler indéfiniment les circuits cérébraux. La plasticité se traduit par des modifications de la forme et/ou de la taille des synapses, de la transformation de synapses silencieuses en synapses actives ou de la formation de nouvelles synapses. Selon le degré d'activation des neurones, certaines synapses sont renforcées, d'autres minimisées et de nouvelles se forment. La configuration de ces changements synaptiques représente le souvenir impliqué. Les activités neuronales spécifiques de chaque souvenir s'activent selon les besoins, sinon tous les souvenirs accumulés seraient en permanence présents à l'esprit.

Cette capacité de plasticité s'améliore avec l'envie d'apprendre, de toujours solliciter et stimuler le cerveau. Cette capacité atteint un pic vers 25 ans où on considère que le cerveau est mature. A partir de ce moment-là, on observe un déclin progressif au cours duquel certaines régions entrent dans une phase de vieillissement avec un ralentissement dans le traitement d'informations.

Les mécanismes de plasticité sont essentiels à la création de traces mnésiques. C'est une notion qui joue un rôle important dans la maladie d'Alzheimer notamment. Le récepteur NMDA, évoqué précédemment, commande spécifiquement la plasticité sur une grande partie des voies qui fonctionnent avec le glutamate.

(42,51,56,58–60)

2.2.4 Réserve cognitive

Les capacités de maintien de la mémoire et d'adaptation en cas de lésions cérébrales dépendent de la réserve cérébrale et de la réserve cognitive de chaque individu. La réserve cérébrale correspond au tissu cérébral et la réserve cognitive correspond à la fonctionnalité de ce tissu. Ainsi, pour une même lésion cérébrale, les individus n'auront pas les mêmes conséquences sur leur capacité cognitive. Ceux qui ont une réserve cérébrale ou une réserve cognitive plus importante auront des troubles moins importants. Des études ont montré qu'un individu qui possède un bon volume cérébral ou un nombre élevé de neurones ou de synapses a moins de risque de présenter une démence précoce. Cette capacité est influencée par les gènes et par l'environnement. Ainsi, en cas de lésions pathologiques ou de perturbations physiologiques dues à l'âge, plus la réserve cognitive est importante, meilleure sera l'efficacité des réseaux neuronaux pour mettre en place des réseaux compensatoires. Un haut niveau d'éducation ainsi que des interactions riches sont liés à une survenue plus tardive des démences Alzheimer ou apparentées. En effet, des autopsies ont montré, chez des personnes ne présentant pas ou peu de symptômes cliniques de la MA, des lésions pourtant caractéristiques de la MA (cf.3). Cela est possible grâce à leur réserve cognitive suffisamment importante pour compenser les dommages neuronaux et ainsi maintenir un fonctionnement relativement normal. La constitution de cette réserve cognitive dépend des aptitudes innées, de l'apprentissage, du niveau d'éducation, de la stimulation intellectuelle, de la qualité des relations sociales, de l'alimentation (régime méditerranéen bénéfique, cf. Partie 4 § 1), du sommeil, de l'activité physique et des paramètres génétiques.(39,56,58)

2.2.5 Rôle de l'hippocampe dans la mémoire

La structure clé dans le fonctionnement de la mémoire est l'hippocampe. C'est une structure bilatérale du cerveau située dans les 2 lobes temporaux du cortex cérébral. Ces structures mesurent 3 à 5 mm et il y en a une qui est plus spécialisée dans les fonctions du langage et l'autre dans la perception visuelle.

L'hippocampe est le siège de la mémoire à court terme. C'est par cette structure que les informations transitent. L'hippocampe permet de créer les traces mnésiques et d'orienter chaque information à la région cérébrale qui lui correspond. L'information y sera

potentiellement stockée sur du long terme si elle est consolidée grâce aux divers mécanismes vus précédemment. L'hippocampe joue de nouveau un rôle lors de la restitution de l'information mémorisée en activant le chemin pour la retrouver dans les différentes régions cérébrales. Les neurones de l'hippocampe ont des axones qui peuvent aller jusqu'aux neurones situés dans le cortex. Certaines synapses de l'hippocampe ont une grande plasticité. (52)

2.3 Les différents types de mémoire

Comme évoqué précédemment, après avoir transitées par l'hippocampe, les informations sont stockées dans différentes régions cérébrales qui correspondent à des types de mémoire différents. Selon le type de mémoire utilisé, le cerveau stimule donc des réseaux neuronaux différents et met en jeu diverses structures cérébrales.

Les différentes mémoires forment un réseau (Figure 21) au sein duquel elles interviennent en étroite collaboration et communiquent entre elles. Un souvenir restitué peut ainsi faire appel à plusieurs types de mémoires et faire intervenir des neurones de plusieurs régions cérébrales pour former un réseau (exemple : une odeur et une musique associées à un évènement passé). Une même information peut également se retrouver dans plusieurs schémas de mémorisation.

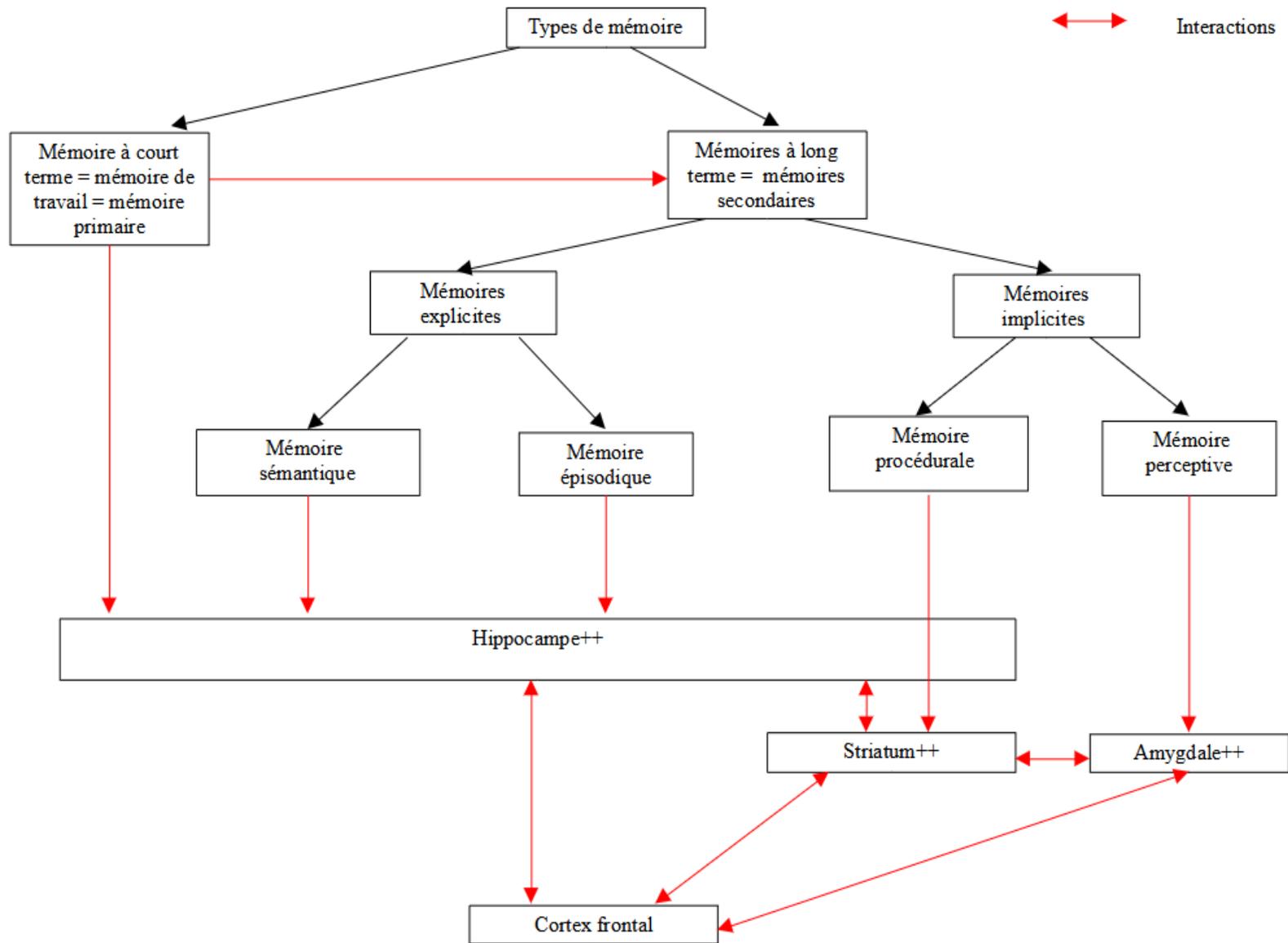


Figure 21: Classification des types de mémoires et des structures cérébrales impliquées. (49,53,56,58)

2.3.1 Mémoire à court terme ou mémoire de travail

La mémoire à court terme est la mémoire du présent, elle est sollicitée en permanence. Elle permet de stocker 7 unités d'informations (par exemple 7 chiffres) ± 2 . C'est ce qui s'appelle l'empan mnésique, c'est-à-dire la quantité d'informations que le cerveau est capable de retenir à court terme. Cette mémoire a une capacité de garder l'information pendant une durée limitée d'environ 20 secondes. C'est la mémoire immédiate (Tableau 1).

Cette mémoire stimule diverses aires du cortex préfrontal où l'information est rassemblée et organisée avant de pouvoir être restituée dans ce laps de temps très limité. Suite à cette restitution, soit l'information est effacée si elle n'est pas répétée, soit elle est mémorisée et stockée au niveau de la mémoire à long terme. Si un élément vient interrompre cette activation, alors cela a pour effet d'effacer immédiatement l'information en cours de mémorisation.(53,56,58,62)

2.3.2 Mémoires à long terme

Grâce à divers mécanismes de consolidation et de maturation pouvant prendre des années, certaines informations de la mémoire à court terme se retrouvent dans la mémoire à long terme. La mémoire à long terme stocke les informations pendant une longue période voire même pendant toute une vie (Tableau 1).

Les souvenirs contenus dans cette mémoire à long terme peuvent être disponibles rapidement grâce à un déclencheur et ainsi les rendre accessibles à la mémoire de travail qui peut les utiliser et/ou les moduler pour les mettre à jour avant qu'ils soit remis dans le stock de souvenirs de la mémoire à long terme.

La mémoire à long terme est la succession de 3 processus :

- L'encodage : traitement et élaboration de l'information pour former un souvenir ou des associations pour retrouver une information. C'est le travail de la mémoire à court terme.
- Le stockage/consolidation : il peut être définitif et nécessite des répétitions pour être consolidé. C'est le travail de la mémoire à long terme.
- La restitution des informations : activation de souvenirs, volontaire ou non, grâce aux indices de l'encodage.

(56,58,59)

Pour l'ensemble de ces processus de mémorisation, plusieurs structures cérébrales sont fortement impliquées telles que l'hippocampe, mais également le striatum pour la mémoire procédurale et l'amygdale pour la mémoire perceptive (Figure 21).

Tableau 1: Les différents types de mémoire et leurs spécificités. (56,58,59,63)

| | <i>Mémoire à court terme (62)</i> | <i>Mémoire à long terme</i> | | | |
|---|---|--|---|--|---|
| | | Mémoires explicites (consciente, déclarative) | | Mémoires implicites (inconsciente, non-déclarative) | |
| | | <i>Mémoire sémantique(64)</i> | <i>Mémoire épisodique ou autobiographique(65)</i> | <i>Mémoire procédurale(66)</i> | <i>Mémoire perceptive ou sensorielle(67)</i> |
| <i>Régions et structures impliquées dans le cerveau</i> | Hippocampe (lobe temporal), lobe frontal | Hippocampe (lobe temporal), lobe frontal | Hippocampe (lobe temporal), lobe pariétal, lobe frontal, lobe occipital | Hippocampe (lobe temporal), cervelet, striatum | Amygdale (lobe temporal) |
| <i>Fonctions</i> | Système de mémoire immédiat. Permet de mémoriser 7 unités d'informations. Stockage temporaire puis modulation pour une utilisation immédiate. | Mémoire du langage, des faits, des concepts et de la culture générale. | Mémoire des moments personnels et du passé individuel. Enregistre une information dans un contexte spatio-temporel défini et dans un contexte affectif défini. Permet de se situer dans le temps et l'espace et de se projeter dans le futur. | Apprentissage et stockage des savoir-faire physiques et manuels, automatismes. Mémoire du geste et de l'action. | Mémoire des sens et des voix. |
| <i>Durée du stockage</i> | Environ 20 sec (< 1 min) | | | | Mémoire iconique (visuelle) : 300-500 millisecondes Mémoire échoïque (auditive) : 1-2 secondes |
| <i>Déficiences affectant les neurones impliqués</i> | Difficultés de concentration et difficultés à faire plusieurs tâches en même temps. | Démence sémantique → incapacité à nommer des objets courants ou d'identifier des personnes familières, perte de souvenirs anciens. | 1 ^{ère} mémoire affectée dans la MA → perte des souvenirs récents = amnésie antérograde suite à la dégénérescence de l'hippocampe → incapacité d'acquiescer de nouveaux souvenirs. | Perte de certains automatismes. | Ce type de mémoire est résistant à la MA. |

3 Pathogenèse de la maladie d'Alzheimer

Tous les mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la MA ne sont pas élucidés car cette pathologie est complexe. Certains des mécanismes impliqués font l'objet de cette partie avec en premier lieu, la description des principales perturbations observées dans la MA, à savoir la présence de plaques amyloïdes en extracellulaire et d'enchevêtrements neurofibrillaires en intracellulaire. Ces 2 anomalies histopathologiques sont des éléments clés du diagnostic neuropathologique pour affirmer la MA.

3.1 Présence de plaques amyloïdes

La protéine précurseur des peptides β -amyloïdes (peptides $A\beta$) s'appelle la protéine précurseur amyloïde ou APP. Celle-ci est une glycoprotéine transmembranaire que l'on retrouve dans tous les types de cellules et de tissus du corps humain. C'est une protéine essentielle à la production de glycoprotéines et plus particulièrement au niveau du cortex cérébral, où elle est impliquée dans la synaptogenèse, le développement et la survie neuronale.(57,68) Le clivage de l'APP s'effectue par l'action de protéases nommées α -sécrétase, β -sécrétase et γ -sécrétase. C'est le clivage de l'APP par l'une ou l'autre de ces sécrétases qui conditionne le fait que le peptide amyloïde est normal ou anormal.

La métabolisation de cette protéine peut donc prendre 2 voies. Pour être dans son état normal, cette protéine emprunte la voie non amyloïdogène. A l'opposé, si elle emprunte la voie amyloïdogène, elle devient pathogène (Figure 22).(39)

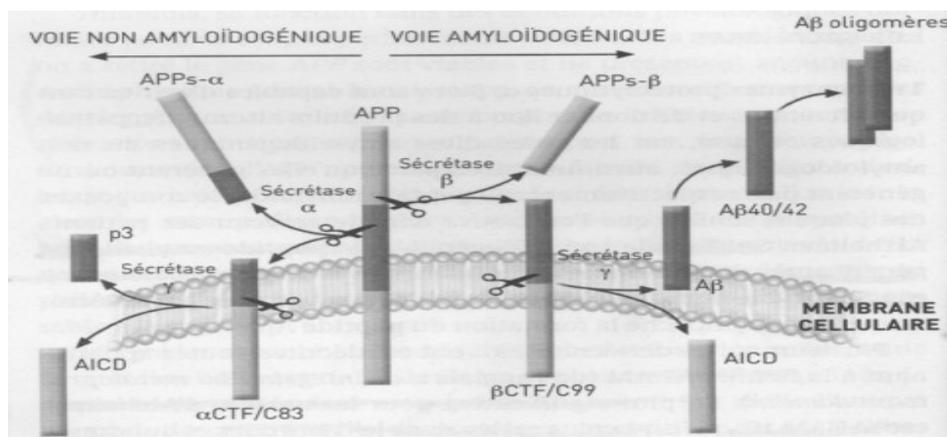


Figure 22: Voie non amyloïdogène et voie amyloïdogène.(39)

3.1.1 Voie non amyloïdogène

Cette voie représente 95% du métabolisme physiologique de l'APP. Succinctement, cette voie met en jeu 2 clivages par des sécrétases. L'APP est d'abord clivée par une α -sécrétase qui permet la formation d'un fragment APP α soluble (APPs- α) libéré dans le milieu extracellulaire et d'un fragment C-terminal d'APP lié à la membrane (α CTF ou C83). Ce dernier est clivé par une γ -sécrétase (Figure 22). Les différents fragments produits sont alors éliminés via la circulation générale, en passant la BHE, du fait de leur petite taille. Ces fragments peptidiques, correspondant à l'état normal des peptides amyloïdes, ont un rôle neuroprotecteur et sont essentiels pour la plasticité neuronale grâce à leur fonction de développement neuronal.(39)

3.1.2 Voie amyloïdogène

En suivant cette voie, l'APP subit d'abord un premier clivage à l'extérieur de la cellule par la β -sécrétase au niveau de la partie N-terminale de l'APP. On obtient ainsi un fragment APP β soluble (APPs- β) et un fragment C-terminal (β CTF ou C99). Le deuxième clivage s'effectue à

l'intérieur de la membrane cellulaire par l'enzyme γ -sécrétase au niveau de ce fragment β CTF (Figure 22). Ces 2 clivages successifs produisent des tailles variables de peptides $A\beta$ allant de 32 à 43 acides aminés selon la localisation des clivages (sites alternatifs de coupure par les β et γ sécrétases). Les peptides $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ sont les plus fréquents. Le peptide $A\beta_{42}$ provient du clivage en position 42 (42 acides aminés) et $A\beta_{40}$ provient du clivage en position 40 (40 acides aminés). A cause de ce mauvais clivage, les peptides obtenus sont trop gros et ils ont un mauvais repliement en formant des feuilletts β . Ils sont ainsi plus difficilement éliminés car ils ne passent pas la BHE et ils finissent par s'accumuler. S'il y a un déséquilibre entre la production et l'élimination des $A\beta$ en faveur de la production, cela entraîne la création d'oligomères solubles toxiques puis des fibrilles insolubles qui finissent par se déposer sur les neurones en formant des amas appelés plaques amyloïdes (= plaques séniles = plaques $A\beta$) dans le milieu extracellulaire. Ce processus s'auto-entretient puisque $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ favorisent et accélèrent l'agrégation pour passer d'oligomères en plaques. Dès que des fibrilles se rompent, il y a formation de nouveaux monomères prêts à s'agglomérer et ainsi de suite. Le noyau des plaques amyloïdes est surtout composé de peptides $A\beta_{42}$ qui sont plus neurotoxiques que les $A\beta_{40}$ car ils sont plus à risque de former des agrégations de dépôts d'amyloïdes. Physiologiquement, il devrait y avoir un rapport $A\beta_{42} / A\beta_{40}$ de 1/9 au niveau cérébral. Mais les peptides $A\beta_{42}$ deviennent prédominants chez les patients atteints de la MA. (39)

Le dépôt de plaques amyloïdes bouchent les synapses et donc la communication des neurones entre eux, entraînant une diminution de la propagation de l'influx nerveux. La neuroplasticité est alors perturbée et les circuits de mémorisation sont inutilisés amenant progressivement à la mort de neurones, causant des pertes de mémoire des personnes atteintes de la MA. Ces plaques amyloïdes peuvent apparaître jusqu'à 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes cliniques de la maladie.(39)

Il existe une hypothèse selon laquelle les petits oligomères $A\beta$ solubles, qui peuvent être extra et intracellulaires, sont plus neurotoxiques que les fibrilles insolubles ou les plaques amyloïdes. En effet, des corrélations positives ont été faites entre le taux d'oligomères solubles dans le cerveau et le taux de perte synaptique.(69) La toxicité de ces oligomères vient du fait qu'ils peuvent entraîner la formation de pores dans la membrane cellulaire. Cela provoque la fuite d'ions, la perte de l'équilibre du calcium cellulaire, la perte de potentiel de membrane, l'apoptose, la perte de synapses. Les oligomères peuvent également interagir avec les récepteurs neuronaux du glutamate et de l'Ach entraînant des cascades de signalisation intracellulaire pouvant être toxique pour le neurone (cf. Partie 2 § 3.4.1).(39)

L'élément déclencheur de ces clivages et de la formation d' $A\beta$ est encore inconnu. Mais on sait que plus l'âge avance, plus le clivage de l'APP emprunte la voie amyloïdogène car l' α -sécrétase est petit à petit remplacée par la β -sécrétase. De plus, les sécrétases β et γ sont prédominantes dans les régions membranaires riches en lipides par rapport à la sécrétase α , et plus on vieillit plus on a tendance à avoir des lipides dans les tissus. Ce constat est en corrélation avec le fait que l'obésité est un facteur de risque de développer une MA (cf. Partie 2 § 4.2.1). (21,34,39,41,49,69)

3.2 Enchevêtrements neurofibrillaires par hyperphosphorylation de la protéine tau

3.2.1 Définition, structure et rôle physiologique

Les protéines τ (tau) font parties de la famille des protéines associées aux microtubules⁴⁰ (MAP). Les protéines τ se retrouvent seulement au niveau des neurones et ont pour rôle de maintenir la stabilité de ces microtubules qui composent le squelette interne des axones. En stabilisant les neurones, les protéines τ participent à la fonction neuronale.(41) Physiologiquement, cette protéine possède 2 ou 3 moles de phosphate par mole de protéine. (39)

3.2.2 Hyperphosphorylations pathologiques

Les protéines τ situées dans les cellules nerveuses en croissance ont plus de risque d'être phosphorylées. A l'état d'équilibre, il existe une balance phosphorylation/déphosphorylation de ces protéines. Mais si la balance penche en faveur de la phosphorylation (cause encore inconnue), les protéines τ sont hyperphosphorylées (p-tau). Ainsi, chez un patient atteint de la MA, la protéine τ possède 10 à 12 moles de phosphate par mole de protéine. Cette hyperphosphorylation amène les protéines τ à s'agréger ensemble et à former des fibrilles insolubles à double hélice (filaments hélicoïdaux appariés). C'est l'agrégation de ces dernières qui donne ce qu'on appelle les enchevêtrements neurofibrillaires (Figure 23). Ces agrégats intraneuronaux se situent majoritairement au niveau des neurones de l'hippocampe et provoquent des stimuli toxiques délétères pour l'activité cérébrale. La fonction de stabilisation des microtubules est inhibée, altérant les transports axonaux et entraînant alors progressivement une neurodégénérescence.(39,41,69) Il semblerait également que ces phosphorylations s'étendent de proche en proche en empruntant la voie des neurones.(49) Ces enchevêtrements apparaissent entre 5 et 10 ans avant les symptômes cliniques de la MA.(39)

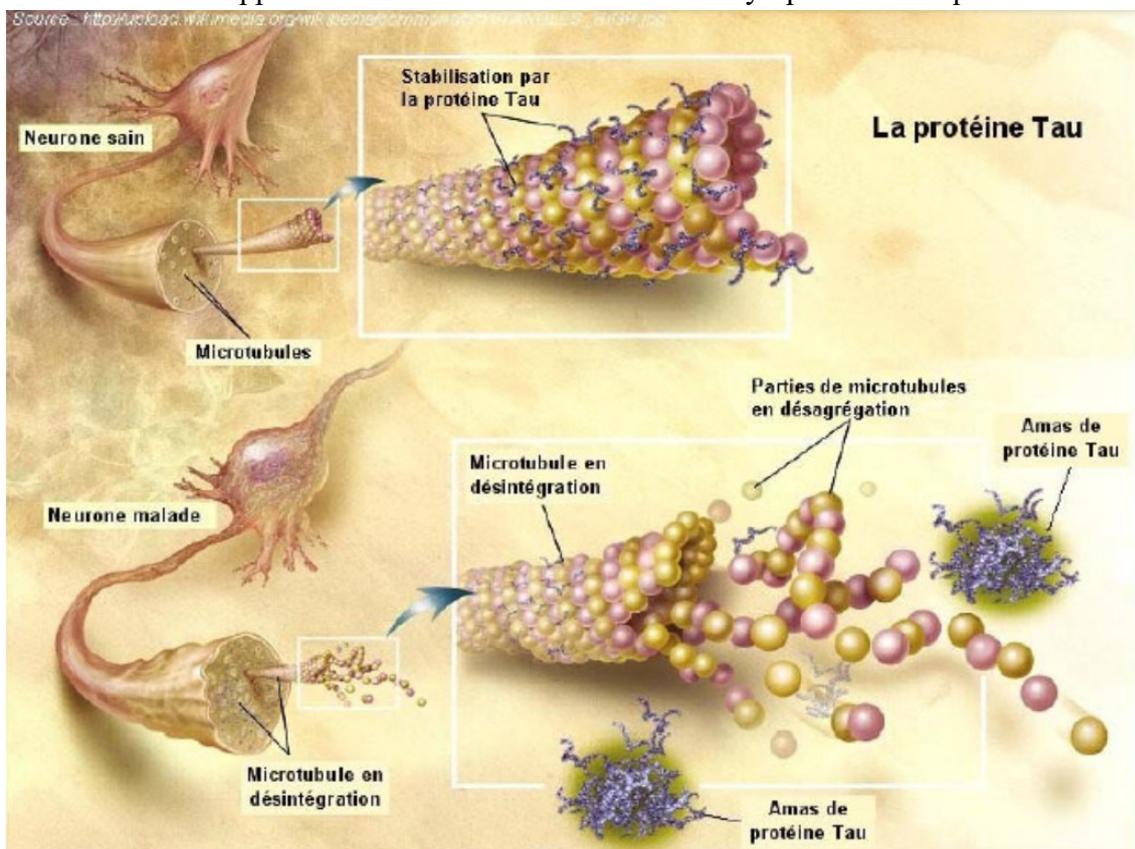


Figure 23: Différence entre protéine τ normale et hyperphosphorylée.(178)

40 Structures cylindriques creuses composant le cytosquelette des cellules eucaryotes dont les neurones.

3.3 Association des 2 mécanismes

A l'heure actuelle, on ne connaît pas la ou les causes de la formation de ces lésions. Plusieurs hypothèses sont en cours de recherche dont celle mettant en jeu le microbiote intestinal (cf. Partie 3 § 2). Il serait en effet intéressant de connaître l'origine pour éventuellement pouvoir développer un traitement efficace.(49)

Du fait de l'omniprésence de l'APP dans le corps humain, le peptide amyloïde peut également se former dans toutes les cellules et tous les tissus. Cependant, l'effet nocif du peptide amyloïde est essentiellement présent au niveau des neurones. Ainsi, il est suggéré que les oligomères amyloïdes déclenchent le processus d'hyperphosphorylation des protéines τ en activant des kinases. Cette hyperphosphorylation serait l'élément exécutif du mécanisme de neurodégénérescence. Des études ont montré que l'élimination des protéines τ prévient la toxicité du peptide amyloïde.(39) Parallèlement, l'altération des transports axonaux, suite à la désagrégation des microtubules, pourrait favoriser la voie amyloïdogène. L'ensemble formerait ainsi un cercle vicieux.(41,69)

3.4 Autres mécanismes potentiellement impliqués

D'autres mécanismes pourraient également être impliqués dans la pathogenèse de la MA tels que ceux présentés ci-après.

3.4.1 Excitotoxicité due à un excès de glutamate

On a précédemment parlé du rôle du glutamate dans le processus normal de mémorisation (cf. Partie 2 § 2.2.2). Physiologiquement, le glutamate est rapidement éliminé de la fente synaptique grâce à des systèmes de recapture au niveau des membranes neuronales et des astrocytes. Ces derniers ont un rôle important dans le métabolisme du glutamate car en fonction des besoins, ils récupèrent le glutamate dans la fente synaptique via un transporteur et le transforment en glutamine sous l'action de la glutamine synthétase. La glutamine est alors libérée et récupérée par le neurone présynaptique pour être recyclée à nouveau en glutamate sous l'action de la glutaminase neuronale permettant de remplir les vésicules présynaptiques (Figure 24).(60)

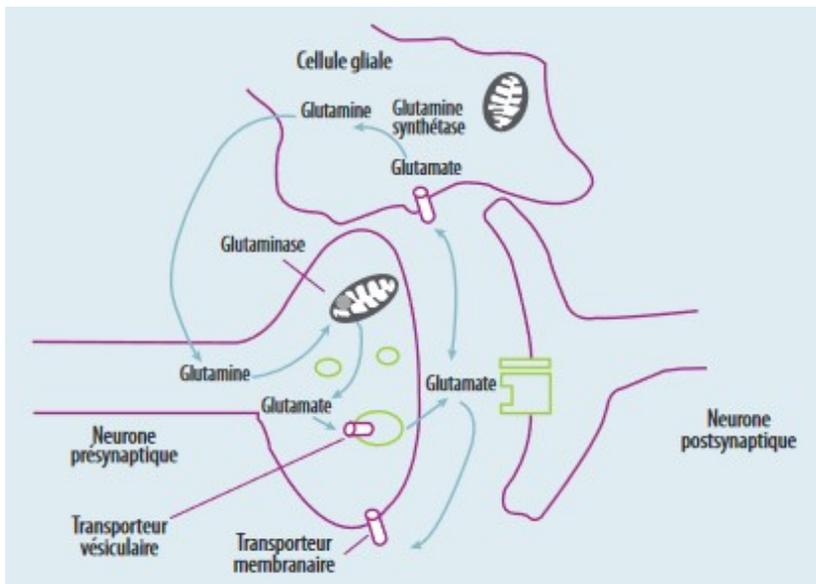
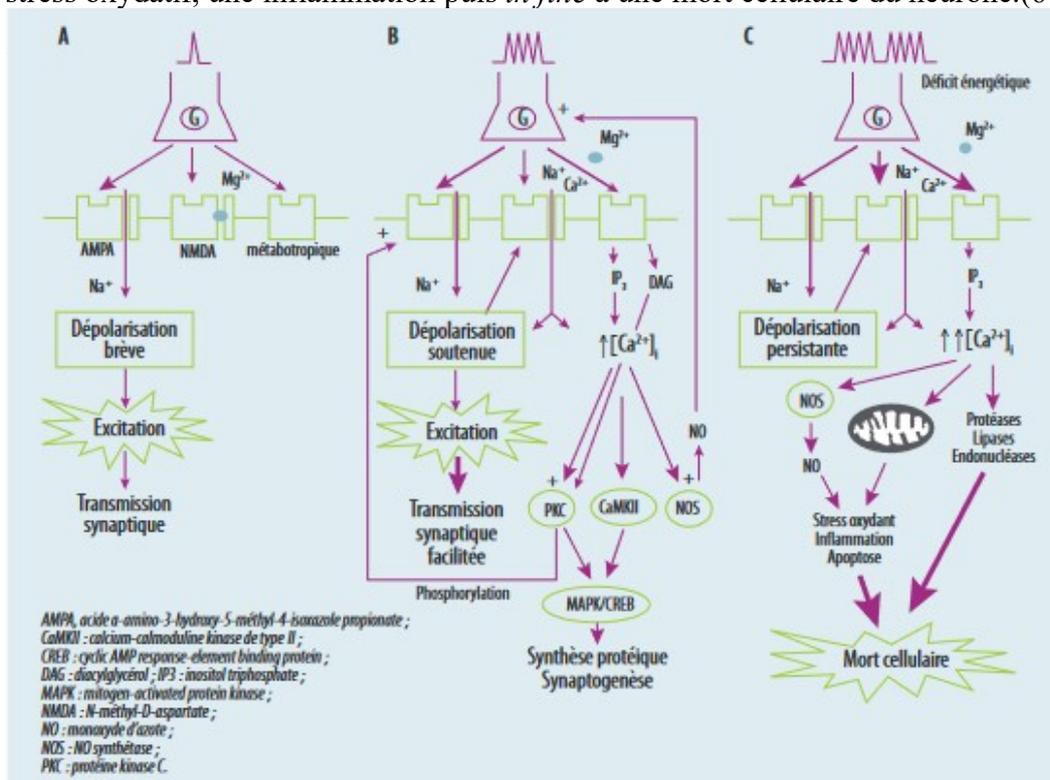


Figure 24: Métabolisme du glutamate au niveau neuronal.(60)

Lorsque ces systèmes de recapture ne sont plus aussi efficaces ou lorsque le recyclage du glutamate via les cellules gliales (astrocytes) vient à diminuer, la concentration en glutamate dans la fente synaptique augmente entraînant une forte dépolarisation du neurone postsynaptique qui peut être persistante. A l'inverse de la dépolarisation soutenue qui est

importante dans les processus physiologiques de mémorisation (cf. Partie 2 § 2.2.2 et Figure 20), rappelés ici dans la Figure 25, la dépolarisation persistante du neurone post-synaptique sous l'effet du glutamate, peut avoir des effets délétères et activer toute une série de réactions toxiques. C'est ce qu'on appelle l'excitotoxicité (Figure 25 C), qui aboutit à un stress oxydatif, une inflammation puis *in fine* à une mort cellulaire du neurone.(60)



- A: Transmission synaptique.
- B : Potentialisation à long terme.
- C : Excitotoxicité.

Figure 25: Voies physiologiques et pathologiques de l'activation des synapses glutamatergiques.(60)

On comprend ainsi que la balance entre effets bénéfiques (pour la plasticité neuronale) et effets délétères (induisant la mort neuronale) du glutamate dans la synapse neuronale est assez fragile et nécessite des systèmes de régulation assez fins, qui doivent dépendre de multiples facteurs.

Cependant une méta-analyse de 2018 portant sur 35 études apporte que les taux de glutamate dans le LCR des personnes témoins et atteintes de la MA ne sont pas significativement différents.(70) Par contre, une perturbation dans le métabolisme du glutamate au niveau cérébral modifie le taux en GABA (NT inhibiteur majeur du SNC). En effet, le GABA est produit à partir du glutamate (par des bactéries lactiques principalement).(21) Il a alors été montré par d'autres études que chez des personnes atteintes de la MA, le GABA est présent de façon anormalement élevé dans les astrocytes en post-mortem.(14,71,72)

3.4.2 Déficit cholinergique

L'Ach est un NT qui permet de réguler les performances cognitives ainsi que l'apprentissage et la mémoire. Ce NT intervient dans des synapses au niveaux des réseaux de cellules cérébrales, ce qui permet le remodelage des circuits corticaux cérébraux.(41)

Il existe une hypothèse cholinergique montrant qu'il existe un lien entre la dysfonction de l'activité cholinergique et les troubles cognitifs ainsi que les troubles du comportement. Dans

cette hypothèse, le déficit en Ach amène à une neurodégénérescence. Ainsi, en palliant ce déficit cholinergique, on peut réduire les symptômes des troubles cognitifs de la MA. C'est le cas des traitements inhibiteurs de la cholinestérase qui permettent de combler ce manque d'Ach (cf. Partie 2 § 7.3.1). L'Ach et la choline acétyl transférase présentent ainsi un déclin continu au niveau du cerveau des patients atteints de la MA.(41,73)

De plus, il a été montré que l'Ach peut inhiber les cytokines pro-inflammatoires telles que IL6, TNF α ou IL1 β . Un déficit en Ach au niveau cérébral pourrait alors favoriser une inflammation.(14)

3.4.3 *Stress oxydatif*

La production d'énergie au niveau des cellules (production d'adénosine triphosphate, ATP) se fait en grande partie via la chaîne respiratoire mitochondriale (voie aérobie) impliquant l'utilisation de l'oxygène. Ce processus donne des sous-produits à forte capacité oxydante, appelés espèces réactives de l'oxygène (ROS). Physiologiquement, les cellules ont le bagage enzymatique pour neutraliser la réactivité et le potentiel cytotoxique des ROS. Mais un déséquilibre en faveur de la production de ROS et au détriment de facteurs antioxydants peut donner des situations de stress oxydatif. Ces ROS peuvent avoir un rôle délétère en endommageant les structures cellulaires. Le cerveau est le plus sensible à ce stress oxydatif. En effet, celui-ci consomme 20% de l'oxygène à lui seul. Les neurones contiennent beaucoup d'acides gras polyinsaturés et l'interaction avec les ROS entraîne une réaction de peroxydation lipidique et une apoptose cellulaire.(39,41)

3.4.4 *Activation du phénotype M1 microgliale*

Comme vu précédemment, la microglie fait partie des cellules gliales des neurones. Il a été montré que la microglie au niveau neuronal pouvait présenter 2 phénotypes : M1 et M2. Le phénotype M2 anti-inflammatoire permet une bonne santé neuronale en phagocytant les cellules sénescentes⁴¹ et les formes toxiques d'A β , et en participant à la réparation tissulaire. Ce phénotype favorise la production de cytokines anti-inflammatoires dont IL10. En revanche, si l'activité microgliale devient trop importante, cela active préférentiellement l'autre phénotype M1, pro-inflammatoire.(21,39,41) Ce phénotype peut aussi être activé par des événements inflammatoires systémiques, par l'hyperphosphorylation de τ , mais aussi par la présence de protéines anormales amyloïdes et de lipopolysaccharides⁴² (LPS) bactérien. Ces composés peuvent effectivement se retrouver au niveau neuronal via des mécanismes qui seront revus plus en détail dans ce manuscrit (cf. Partie 3 § 2.2). Cette microglie M1 ainsi activée produit des cytokines pro-inflammatoires telles que IL1 β , IL6, IL8, IL12 et le TNF α . Ces dernières augmentent l'activité des sécrétases qui contribuent au dépôt de peptides A β . Il semble donc que l'activation du phénotype M1 de la microglie neuronale puisse être un des mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la maladie. On retrouve d'ailleurs cette microglie M1 dans le cerveau de personnes atteintes de la MA, à proximité des plaques amyloïdes.(21,74)

3.4.5 *Neuroinflammation*

L'inflammation cérébrale, ou neuroinflammation, est une réaction physiologique aux agressions exogènes et endogènes, c'est une protection du SNC. Le problème c'est lorsque cette inflammation devient excessive (neuroinflammation chronique), elle devient finalement néfaste pour le SNC, comme c'est le cas dans la MA.(39) Ce processus neuroinflammatoire chronique provoque une accélération du vieillissement de tout l'organisme et entraîne une dégénérescence des neurones avoisinants.(39,41)

41 Processus à l'origine du vieillissement des organismes.

42 Composants essentiels de la paroi des bactéries à Gram négatif dont certaines sont la cause de nombreuses pathologies.

3.5 Conséquence : neurodégénérescence

L'ensemble de ces mécanismes évoqués conduit à une neurodégénérescence, c'est-à-dire une mort neuronale. Celle-ci entraîne une diminution du volume et du poids du cerveau par perte de tissu cérébral. L'atrophie générée se manifeste notamment au niveau de la substance grise⁴³ cérébrale. Au niveau de la substance blanche⁴⁴, on remarque une perte de myéline et une activation des cellules gliales, dont la microglie M1 évoquée précédemment. Cela amène un cercle vicieux puisque la microglie M1 activée va sécréter des cytokines pro-inflammatoires facilitant la neurodégénérescence.(39) Ce processus a un impact négatif sur la plasticité cérébrale. C'est physiologique d'avoir une diminution de cette plasticité neuronale avec l'avancée en âge mais chez les patients atteints de la MA les effets sont majorés à cause de la neurodégénérescence accélérée.

Le poids d'un cerveau d'une personne non malade de 65 ans est d'environ 1 350 g, alors que celui d'une personne, de même âge, atteinte de la MA à un stade avancé peut tomber jusqu'à moins de 1 000 g. Ainsi, les personnes atteintes de MA perdent 8 à 10% de leur poids cérébral tous les 10 ans (contre 2% pour une personne non malade).(39,73)

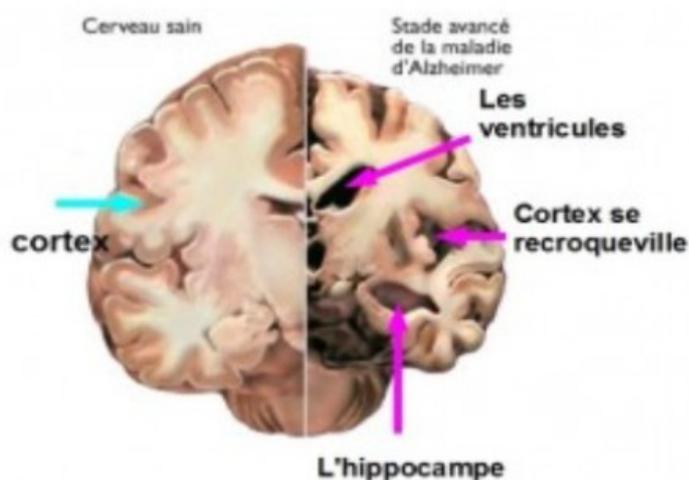


Figure 26: Comparaison entre un cerveau sain et un cerveau au stade avancé de la maladie d'Alzheimer.(179)

Les aires les plus touchées par la neurodégénérescence sont les lobes temporaux médians où on retrouve notamment l'hippocampe (Figure 26). Par conséquent, il y a une perte de mémoire des faits récents, appelée amnésie antérograde. Cette amnésie correspond aux souvenirs ou aux informations qui n'ont pas encore été orientés et stockés de manière durable dans d'autres structures du cerveau (cf. Partie 2 § 2.3). Les souvenirs plus anciens sont conservés tant que la maladie reste localisée au niveau de l'hippocampe. Mais au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, l'atrophie s'étend aux diverses régions cérébrales. Cela affecte ainsi une grande partie des fonctions cognitives, dont la mémoire à long terme, provoquant la diversité des symptômes de la MA (cf. Partie 2 § 5).(52,59) (34,40,43,75)

43 Contient les corps cellulaires des neurones ainsi que les arborisations dendritiques.

44 Contient les axones des neurones.

4 Formes de la maladie

La MA possède 2 formes distinctes : une forme familiale (héréditaire) et une forme sporadique (non héréditaire).

4.1 *Forme familiale*

La forme familiale est très rare avec 1% des cas de personnes touchées par la MA et se met en place avant 60 ans (forme à début précoce). Il existe moins de 1 500 personnes qui sont touchées par cette forme familiale ayant pour cause la transmission de mutations sur 3 gènes à hérédité autosomique dominante. Les gènes concernés codent pour l'APP (chromosome 21), les présénilines 1 (chromosome 14, gène PSEN1) et les présénilines 2 (chromosome 1, gène PSEN2). Les protéines présénilines 1 et 2 font parties du complexe protéique constituant la γ -sécrétase et permettent la fonction catalytique de cette sécrétase. Selon la ou les mutations, elles peuvent provoquer une sur-production de peptides β -amyloïdes, une augmentation de la production de A β 42 ou un changement dans la séquence d'acides aminés provoquant une augmentation de leur capacité d'agrégation. En pratique, lorsqu'il y a une personne de la famille atteinte de la MA, il y a un très faible sur-risque de développer soi-même la maladie. (34,39,39,40,43,69)

4.2 *Forme sporadique*

La forme sporadique est la forme majoritaire avec 99% des cas et apparaît à partir de 65 ans (forme tardive).(39,69) Cette forme est majoritairement due à l'accumulation de facteurs de risque qui influence le risque global d'un individu à être atteint de la MA. Ce qui reste mal compris dans cette forme c'est le point de départ du cercle vicieux évoqué précédemment où on retrouve des plaques amyloïdes et une hyperphosphorylation de la protéine τ au niveau intracérébral.(34,69)

4.2.1 *Facteurs de risques modifiables*

En 2014, une étude publiée dans *The Lancet Neurology* montre que un tiers des cas d'Alzheimer sont liés à des facteurs de risques modifiables. Les auteurs estiment que le risque de développer une MA est augmenté pour une personne présentant au moins un de ces 7 facteurs de risques : diabète, hypertension, obésité, inactivité physique, dépression, tabagisme et faible niveau de scolarité (Figure 27). A noter que dans certains cas d'hypertension ou dans le cadre d'un diabète de type 1, ce ne sont pas des facteurs de risques modifiables car le développement de ces pathologies ne sont pas liés aux modes de vie. Le facteur de risque hypertension est surtout valable à partir de 40 ans car selon des chercheurs du Davis Alzheimer's Disease Center de Californie, une hypertension à partir de cet âge peut entraîner des lésions cérébrales et favoriser son vieillissement. Au niveau mondial, le facteur qui représente le plus haut risque est le faible niveau de scolarité. Pris individuellement, pour les Etats-Unis, l'Europe et le Royaume-Uni, c'est l'inactivité physique qui est prédominante. Les auteurs estiment ainsi qu'en agissant à un âge précoce et en diminuant la prévalence de chaque facteur de risques, cela permettra d'avoir un impact positif sur la prévalence de la MA au niveau mondial.(76)

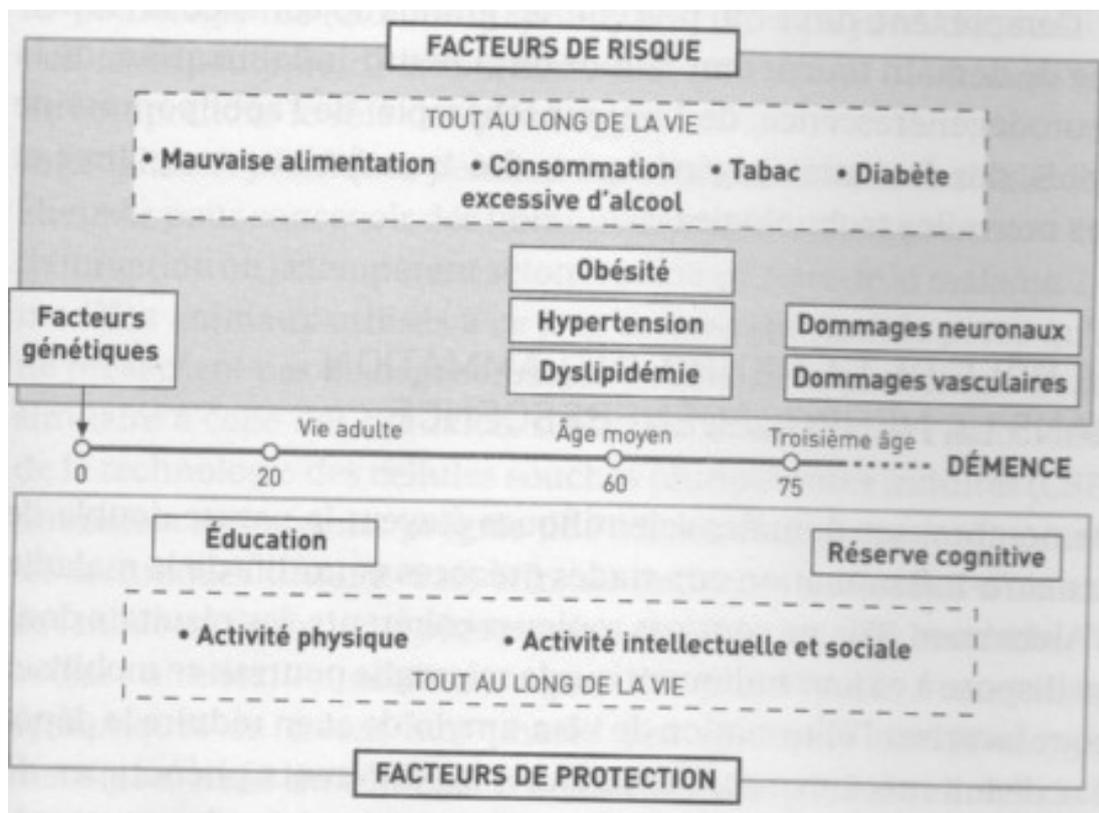


Figure 27: Facteurs de risque et de protection influençant le risque de développer la maladie d'Alzheimer.(39)

Parmi les autres facteurs de risque, on a également tous les médicaments ayant des effets anticholinergiques qui peuvent multiplier jusqu'à 50% le risque de MA. Dans ce type de médicaments, on retrouve les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques de 1^{ère} génération, les anxiolytiques, les antiépileptiques, les antitussifs, les traitements des incontinences urinaires. Une grande étude de janvier 2015 établit que l'utilisation de ce type de médicaments anticholinergiques, en diminuant le taux d'acétylcholine, expose à un sur-risque de développer une MA puisque les personnes atteintes de MA possèdent un déficit en acétylcholine (cf. Partie 2 § 3.4.2). Certains traitements anti-Alzheimers essaient de pallier ce déficit (cf. Partie 2 § 7.3.1).(73,77) La mauvaise alimentation et le manque de sommeil peuvent aussi être ajoutés à la liste. En effet, le manque de sommeil augmente le risque de développer la MA en laissant s'accumuler les peptides A β et τ nocifs qui sont normalement éliminés lors du sommeil.(49)

4.2.2 Facteurs de risque non modifiables

Parmi les facteurs de risque non modifiables, on trouve les facteurs génétiques, le sexe et l'avancée en âge.(43) La forme sporadique est liée à une trentaine de variants génétiques qui influencent, à degrés différents, les risques de développer ou non la MA. Ainsi, les variants vont accroître ou réduire légèrement le risque mais sans en être la cause directe, au contraire de la forme familiale.(39) On peut, par exemple, nommer plusieurs variants de l'apolipoprotéine E qui ont des effets différents sur le risque de développer une MA. Si une personne possède le variant 4 (ApoE4), il y a une augmentation du risque et le risque est d'autant plus élevé si les 2 gènes sont E4 sur chaque chromosome de la même paire (homozygote). Alors que le variant E2 est protecteur.

Les femmes sont plus à risque puisqu'elles vivent en général plus longtemps que les hommes. De plus, les femmes âgées d'aujourd'hui sont issues d'une génération où elles restaient le plus souvent à la maison sans travail, donc leur réserve cognitive (cf. Partie 2 § 2.2.4) est moins

importante car moins sollicitée de par ce mode de vie. Aujourd'hui, on peut considérer cela comme un biais dans l'étude puisque dans les temps actuels, la place des femmes dans le monde du travail a changé. Plusieurs études ont montré que le taux d'œstrogène est corrélé à un plus faible risque de développer la MA. Ainsi, avant la ménopause, les femmes sont plus protégées que les hommes. En effet, ces molécules hormonales ont une action neuroprotectrice en agissant contre les dommages neuronaux dus, notamment, à l'excitotoxicité. Les femmes âgées étant ménopausées, elles n'ont plus cette protection. (39,42,43,78,79)

5 Symptomatologie et évolution

La MA touche 7 points de la cognition (= facultés intellectuelles) se répercutant dans les activités de la vie quotidienne où la personne devient de plus en plus dépendante. Ces points de la cognition sont : les troubles de la mémoire, du langage, des gestes, la diminution des capacités de reconnaissance, les difficultés d'orientation, les troubles de la pensée et du jugement et les troubles du comportement. Chaque malade est unique et exprime de façon propre et plus ou moins fortement certains de ces symptômes dans un ordre variable suivant l'évolution de la maladie et les zones touchées du cerveau. Au début de la maladie, les symptômes ne sont pas forcément spécifiques, ce qui amène à un retard de diagnostic et donc à un retard de prise en charge et d'adaptation. Les personnes atteintes de la MA ne se rendent pas compte de leur maladie et des symptômes associés c'est pourquoi il est souvent difficile de leur faire entendre raison et de les amener à consulter ou à se faire aider car ils ne perçoivent pas le problème. Dans la plupart des cas, MA et dépression sont corrélées chez les personnes âgées.(43) On peut également observer une perturbation émotionnelle chez les personnes atteintes, se traduisant soit par une indifférence soit par une surexpression.(40)

On peut parler de 3 phases dans la MA. La première est la phase pré-symptomatique où les symptômes cliniques ne sont pas encore perceptibles. En effet, comme on l'a vu précédemment, les anomalies cérébrales (peptides A β et hyperphosphorylation de τ) peuvent commencer 15-20 ans avant l'apparition des premiers symptômes. La deuxième phase est le déficit cognitif léger (DCL) et la troisième est la démence. Les personnes atteintes de DCL à cause de la MA présentent un décroît cognitif supérieur à la population générale mais elles ne présentent pas de problèmes pour continuer les activités de la vie quotidienne. La démence due à la MA, elle, affectent les activités de la vie quotidienne.(39)

5.1 *Troubles de la mémoire*

C'est le symptôme principal de cette maladie et en général le premier qui se manifeste. En effet, comme on l'a déjà évoqué, ce sont les neurones de l'hippocampe qui sont les premiers à être altérés. C'est tout d'abord la mémoire à court terme ainsi que la mémoire épisodique qui sont perturbées car ce sont celles où l'hippocampe est le plus impliqué. Au début, les personnes atteintes peuvent très bien se souvenir de faits anciens mais ils auront plus de mal à retenir les faits récents. Par contre la personne aura tendance à parler de son passé comme si c'était le présent avec un décalage temporel. Il y aura également des difficultés à retenir de nouvelles informations de façon fréquente et handicapante pour la vie quotidienne. Puis, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, ce sera les autres types de mémoires à long terme qui seront altérés. A un stade très avancé, la mémoire procédurale peut finir par être perturbée, alors que c'est la mémoire la plus ancrée. Seule la mémoire perceptive est résistante à la MA car cette mémoire n'emprunte pas le chemin hippocampique (Tableau 1). Ces troubles mnésiques sont à différencier des pertes de mémoire bénignes pouvant arriver chez les plus de

50 ans (mémoire à court terme) ou chez les déprimés, anxieux, surmenés ou les personnes prenant des benzodiazépines (amnésie antérograde).(40,43,49)

L'un des premiers symptômes caractéristiques de cette maladie est donc ce que l'on appelle des troubles de la mémoire immédiate. Puis, à cause de l'évolution de la maladie, les symptômes seront liés à un déficit de la mémoire à long terme. Ce déficit entraînera également d'autres symptômes que les troubles de la mémoire.

5.2 *Autres symptômes*

5.2.1 *Troubles du langage = aphasie*

Ces symptômes se manifestent par un langage plus découpé voir incohérent avec des mots non adaptés. La personne a tendance à chercher ses mots et son vocabulaire devient limité. On peut aussi observer des troubles de l'écriture ou de la compréhension. La conséquence est un isolement vis-à-vis des autres et donc un isolement social.(43) Il peut être intéressant dans ce cadre d'être suivi par un orthophoniste. Ce symptôme est en lien avec une perturbation de la mémoire sémantique.

5.2.2 *Troubles des gestes = apraxie*

Ces troubles des gestes du quotidien amènent petit à petit à une perte d'autonomie. La personne devient alors dépendante de quelqu'un pour l'aider pour les activités de la vie courante.(43) Ces troubles peuvent apparaître lorsque la mémoire procédurale est touchée.

5.2.3 *Diminution des capacités de reconnaissance = agnosie*

Ces troubles de reconnaissance touchent les objets mais aussi les visages, c'est pourquoi certaines personnes finissent par ne même plus reconnaître leurs proches.(43) Ce symptôme est en lien avec une perturbation de la mémoire sémantique.

5.2.4 *Difficultés d'orientation*

Ces symptômes englobent l'orientation dans le temps et dans l'espace avec au début des difficultés de repérage dans les nouveaux lieux puis dans les lieux connus. La conséquence de ces symptômes sont des fugues pouvant être fréquentes puisque la personne ne reconnaîtra pas le lieu où elle se trouve et tentera alors de partir.(43)

5.2.5 *Troubles de la pensée et du jugement*

Ces troubles affectent l'organisation, la compréhension, la prise de décision ainsi que le fait d'avoir une opinion personnelle.(43)

5.2.6 *Troubles du comportement*

Ces troubles surviennent à un stade avancé de la MA et se traduisent par le fait que la personne suit ses impulsions primaires car il n'y aura plus la barrière de la réflexion. Il y a une désinhibition. Ceci peut se traduire par une agressivité par exemple, ce qui peut changer la personnalité de la personne. Ce sont des signes qui sont remarqués assez tôt par l'entourage. Si ces troubles surviennent soudainement, cela peut évoquer soit qu'il y a eu un changement trop perturbant dans l'environnement de la personne soit qu'une maladie sous-jacente se rajoute. Majoritairement, ces symptômes sont peu importants mais chez certaines personnes ils peuvent être prédominants et peuvent nécessiter une hospitalisation.(40,43)

5.2.7 *Autres symptômes non spécifiques*

Il peut y avoir également une apathie progressive, une fatigue chronique, une dépression, des chutes fréquentes, une perte d'appétit et de poids.(43)

5.3 Evolution

La maladie évolue inexorablement vers un état de dépendance où la personne finit par devenir grabataire. Selon les personnes, cet état arrive plus ou moins précocement et amène inévitablement au décès. Dans la plupart des cas, le décès survient en moyenne une dizaine d'années après le début des symptômes. On note que dans la majorité des cas, la cause du décès est une infection pulmonaire suite à une fausse route ou à une dénutrition/déshydratation. Plus la maladie apparaît de façon tardive et plus son évolution est rapide. La phase terminale correspond au moment où la personne est complètement dépendante dans les déplacements et la communication.(43)

6 Diagnostic

Avant 2007, le diagnostic de la MA n'était établi qu'en post-mortem par étude anatomo-pathologique cérébrale en détectant la présence de plaques séniles amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires. Depuis, les technologies ont progressé et permettent d'établir un diagnostic précoce de la MA. Ces technologies peuvent être utilisées quand une personne présente des symptômes évocateurs, mais également lors de la phase pré-symptomatique. On favorise le diagnostic précoce de cette maladie pour pouvoir la contenir et retarder le plus possible son évolution.

6.1 Consultation médicale

La première étape vers le diagnostic de la MA est un interrogatoire de la personne concernée au moyen de tests standardisés pour comparer l'état présent de l'état passé de la personne ou pour comparer plusieurs personnes entre elles. Le médecin peut se poser la question de la présence d'une MA lorsqu'une personne âgée se présente pour des troubles intellectuels ou mnésiques s'il a écarté toute autre maladie susceptible de causer ces types de symptômes. Dans le cas où il suspecte une MA, il adresse la personne vers un spécialiste pour pouvoir conclure éventuellement à cette pathologie. Ce dernier l'interroge en présence d'une personne de confiance, fait un examen clinique et lui fait passer des tests psychométriques afin d'évaluer le fonctionnement intellectuel dont le test MMSE qui est détaillé ci-après. Plusieurs spécialistes peuvent conduire cette « consultation mémoire » dont les neurologues, gériatres et psychiatres. Des examens complémentaires peuvent aussi être effectués pour écarter tout diagnostic différentiel.(43)

6.2 Test MMSE (Mini-Mental State Examination of Folstein)

C'est le test le plus utilisé pour explorer les fonctions mentales (Figure 28). Il permet d'évaluer la mémoire à court terme mais aussi l'orientation dans le temps et l'espace, la capacité de calculs et la compréhension de demandes simples.

Chaque bonne réponse vaut 1 point. A la fin du test, si la personne récolte moins de 25 points sur les 30, le diagnostic de MA peut être évoqué. Attention, la limite de ce test est le niveau d'éducation puisqu'une personne avec un faible taux d'éducation aura forcément un nombre de points relativement faible sans pour autant être atteinte de la MA. Le professionnel de santé doit donc en prendre compte dans son évaluation.

On classe la MA en 4 stades selon le résultat au test MMSE :

- Score > 20 points (mais inférieur à 25) : forme légère = 1^{ère} phase avec une altération de la mémoire et de la personnalité. Durant cette phase, la personne perçoit qu'il y a un problème ce qui peut amener à une dépression.

- Score entre 10 et 20 points : forme modérée avec des signes évocateurs de la MA tels que les difficultés d'orientation, l'agnosie, l'aphasie.
- Score inférieur à 10 points : forme sévère avec une amnésie très prononcée, difficulté de compréhension, de langage, d'écriture, de marche avec des chutes fréquentes. Si la personne ne l'est pas déjà, le placement dans une structure adaptée devient urgente.(43)

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

| | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

| | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Langage / 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Figure 28: Test MMSE. (180)

6.3 Imagerie de Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM permet de détecter la MA à un stade plus précoce, c'est-à-dire lorsque les symptômes ne sont pas encore assez présents pour pouvoir affirmer le diagnostic de cette pathologie. Elle permet également d'écartier d'autres maladies comme les pathologies cérébro-vasculaires, les hématomes ou les tumeurs cérébrales (diagnostic différentiel). En effet, les dépôts de peptides amyloïdes et l'hyperphosphorylation des protéines τ peuvent se remarquer des années avant tout symptôme grâce à une IRM au niveau du cerveau. On retrouve également une inflammation étendue dans les zones touchées.(43)

L'IRM détecte l'atrophie corticale dont celle des hippocampes en 1^{er} lieu (hippocampes aplatis) (Figure 29). Nous savons aujourd'hui que la mesure volumétrique des hippocampes est un bon indicateur diagnostique. En effet, l'atrophie de cette structure cérébrale est un signe positif en faveur d'une potentielle présence de cette maladie.(40)

Les patients possédant un pacemaker sont contre-indiqués à l'utilisation de l'IRM. Dans ces cas, l'IRM peut être remplacée par un scanner cérébral.(80)

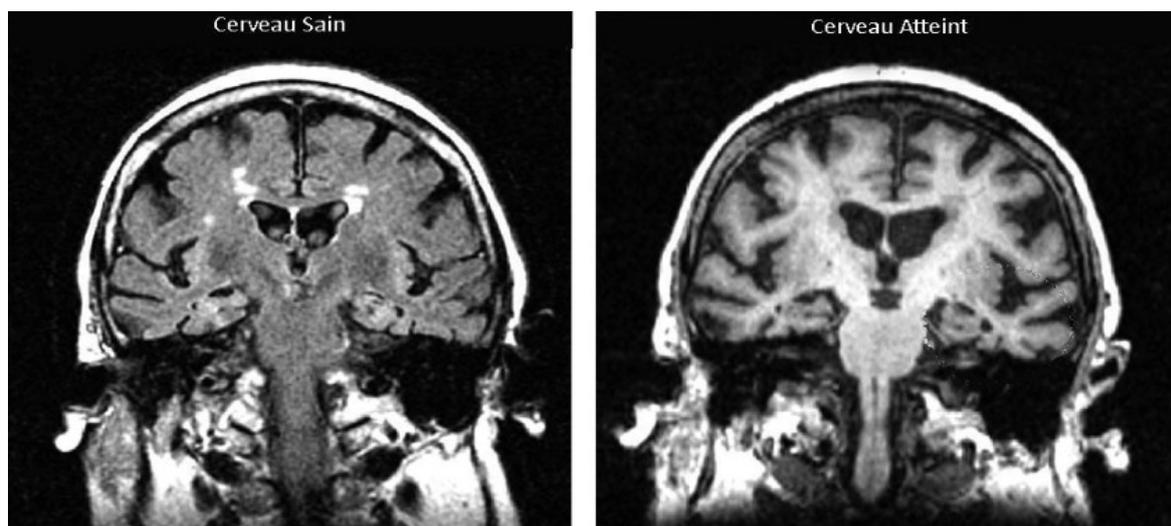
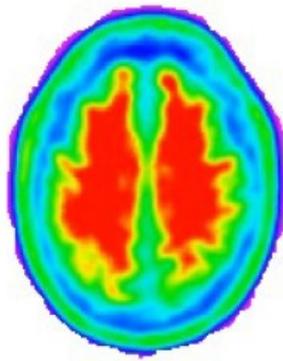


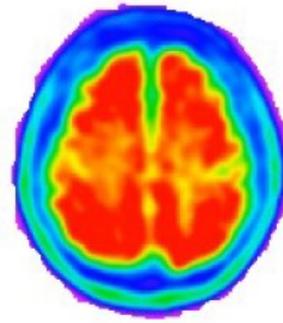
Figure 29: Comparaison d'IRM cérébrale d'un sujet sain et d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer(181).

6.4 Tomographie par Emission de Positons (TEP)

Le TEP permet d'avoir une imagerie fonctionnelle et de mettre en lumière la baisse de performance du cerveau (hypo-métabolisme). Cette technique permet également de visualiser les plaques amyloïdes. Chez un homme atteint de la MA, la charge en peptides amyloïdes est plus importante et apparaît en rouge (Figure 30), à l'inverse d'un homme sain dont le TEP fait apparaître plus de zones bleues et vertes.(80)



Homme sain



Homme atteint

Figure 30: Visualisation par TEP de la charge en protéines β -amyloïdes dans le cerveau de 2 hommes de 62 ans.(80)

6.5 Biomarqueurs

Depuis 2011, les critères de diagnostic intègrent l'usage des biomarqueurs. Un biomarqueur est un facteur biologique mesurable permettant d'indiquer la présence ou l'absence d'une maladie ou le risque de la développer. Ces biomarqueurs peuvent être présents dans l'organisme avant tous symptômes cliniques. Ainsi, ils peuvent être utiles pour détecter la maladie lors de la phase pré-symptomatique de celle-ci. Les potentiels biomarqueurs de la MA sont les niveaux de peptides β -amyloïdes dans le cerveau (détectés par TEP) et dans le liquide céphalo-rachidien⁴⁵ (LCR) et les niveaux de protéines τ dans le LCR. Le LCR est le lieu où les protéines et les peptides du cerveau éliminés se retrouvent. On peut analyser le LCR et doser diverses protéines grâce à la ponction lombaire.(39,80,81).

Ces biomarqueurs sont corrélés avec la pathogenèse de la MA. Le rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ est un indicateur de la charge amyloïde et un taux bas au niveau du LCR reflète un plus grand dépôt d'amyloïde au niveau du cerveau. En effet, les agrégats d'amyloïdes, qui se déposent dans le cerveau des personnes MA, capturent les peptides solubles entraînant ainsi la diminution de sa présence dans le LCR. Donc, la diminution du peptide $A\beta_{42}$ dans le LCR est un biomarqueur de l'apparition de plaques séniles au niveau cérébral.

La protéine τ , bien que majoritairement intracellulaire, présente quelques quantités extracellulaires qui peuvent se retrouver dans le LCR. Cette quantité extracellulaire augmente lorsque la quantité de protéine τ est augmenté en intracellulaire. Sa sécrétion est alors facilitée en extracellulaire. Le résultat p-tau est un marqueur des enchevêtrements neurofibrillaires et un niveau élevé au niveau du LCR reflète un plus grand taux d'enchevêtrements au niveau cérébral. Donc, l'augmentation de la présence de τ (de 2 à 3x la normale) et de p-tau (tau phosphorylée) est un biomarqueur de la MA. De plus, plus le rapport p-tau/ $A\beta_{42}$ est élevé, plus cela implique un stade avancé de la MA. La protéine YKL-40 est un marqueur de l'activation microgliale qui peut également être dosée dans le LCR. Elle est plus élevée au niveau du LCR des personnes atteintes de la MA.(39)

7 Prise en charge

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement capable de guérir la MA. La prise en charge de cette pathologie est une prise en charge globale. Il faut accompagner les patients dans une démarche globale et pluri-professionnelle qui s'inscrit dans le cadre de ce que l'on appelle un parcours de soins coordonnés. On y retrouve des rendez-vous avec un orthophoniste pour

⁴⁵ Liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière.

maintenir les fonctions de communication (aphasie), un kinésithérapeute (apraxie), un ergothérapeute (rééducation), un psychologue ou un psychiatre. Le but de cette prise en charge globale physique et mentale dans un environnement adapté est de garder un état d'autonomie satisfaisant le plus longtemps possible ainsi qu'une bonne qualité de vie, tout en soutenant au mieux l'entourage aidant. Il faut savoir que dans beaucoup de cas, les aidants décèdent avant leur proche atteint de la MA à cause de l'énergie que cette fonction demande. Ces derniers ont donc également besoin d'aide, notamment d'un soutien psychologique. (43,82)

7.1 Suivi et environnement

Il faut penser à aménager de façon adéquate l'environnement du patient ou à le placer dans un établissement adapté. Si la personne atteinte de MA reste à son domicile, il faut, le plus rapidement possible, mettre en place des éléments facilitant sa vie au quotidien pour combler le handicap dû à sa maladie. On peut par exemple, écrire des notes un peu partout dans la maison pour que celle-ci puisse s'y retrouver, mettre en place un cahier pour noter les informations importantes, sécuriser le domicile pour éviter tout danger.(43)

Une fois le diagnostic posé, le patient peut être suivi dans un centre de la mémoire. Il en existe 220 recensés à ce jour sur tout le territoire français.(83) Les patients peuvent y avoir accès grâce à l'orientation du médecin traitant ou d'un spécialiste. Ces centres proposent des consultations mémoires abordant des calculs, des dessins, des exercices visant à évaluer les fonctions cognitives à un temps défini ainsi que son évolution vis-à-vis des précédentes consultations. Le suivi dans ce type de centres est important pour que le patient et son entourage se sentent soutenus dans cette épreuve qui va être de plus en plus difficile à gérer à cause de la progression plus ou moins rapide de la maladie. Ces centres sont pluridisciplinaires puisqu'ils regroupent des neurologues, des gériatres, des psychologues cliniciens, des neuropsychologues, des orthophonistes et des assistantes sociales. C'est également un lieu de recherche puisque ces centres peuvent proposer à certains de leurs patients de faire partie d'une étude clinique.(40) Six mois après le diagnostic, le patient consulte à nouveau le spécialiste puis 1 fois tous les ans pour faire un suivi de l'évolution. La personne garde des rendez-vous trimestriels avec son médecin traitant pour un contrôle plus global.

7.2 Traitements psychosociaux

La prise en charge psychosociale permet de stabiliser une bonne qualité de vie en pratiquant une activité physique adaptée, en accompagnant une vie sociale satisfaisante et en luttant contre l'isolement. On retrouve ces types de traitement au niveau de centres spécialisés dans ce type de maladies.(43)

7.2.1 Mesures psychothérapeutiques

Le psychothérapeute permet de soutenir le patient au début de sa maladie lors de l'annonce du diagnostic et l'accompagne vis-à-vis des conséquences que cette maladie engendre. Les patients peuvent se confier et s'exprimer tout au long de la progression de la maladie. Les consultations chez un psychothérapeute sont encore plus importantes chez les patients agressifs ou dépressifs pour qu'ils puissent s'exprimer librement.(43)

7.2.2 Mesures de stimulation intellectuelle

La stimulation cognitive est importante, ainsi elle rentre également dans cette prise en charge globale avec des mises en situations adaptées pour essayer de conserver au maximum l'autonomie de la personne dans les activités de la vie quotidienne et ainsi repousser un peu plus l'état de dépendance.(82) Pour cela, il faut optimiser la réserve cognitive qui est plus ou

moins importante selon le niveau intellectuel et culturel, le degré d'activités sociales et les aptitudes de chaque individu. Pour les personnes ayant une réserve cognitive importante, il y a une facilité à trouver des stratégies de remplacement pour lutter contre les troubles amenés par la MA.(40,43)

7.2.3 Mesures de stimulation émotionnelle

Ce sont des activités visant à prévenir l'isolement et à garder une forme de communication avec les autres même si l'expression orale devient de plus en plus compliquée. Les personnes peuvent alors exprimer leurs sentiments à travers des objets ayant une signification pour elles. (43)

7.2.4 Mesures de communication

Ces mesures s'adressent surtout aux personnes aidantes et à l'entourage pour apprendre à garder une bonne communication avec leur proche atteint de la MA pour que celui-ci ne soit pas perdu ou ne se renferme. Il faut par exemple bien se placer face à la personne, attendre que celle-ci nous voit et nous écoute, parler lentement en faisant attention à voir si elle comprend, laisser du temps pour que celle-ci réponde.(43)

7.2.5 Activité Physique Adaptée = APA

C'est une mesure complète puisqu'elle permet :

- des bénéfices physiques pour le corps : autonomie et maintien d'un tonus musculaire pour éviter au maximum les chutes par exemple,
- des bénéfices psychosociaux pour le moral : lutte contre l'isolement, bonne vie sociale avec une humeur stable,
- de jouer un rôle dans la mémorisation.

Les médecins traitants sont habilités, dans le contexte de MA, à prescrire de l'APA en stipulant les objectifs recherchés, tout en décrivant les contre-indications propres à chaque patient. Les éducateurs définissent alors un protocole adapté. Les frais ne sont pas remboursés par l'assurance maladie mais peuvent être pris en charge soit par les mutuelles soit par certaines collectivités. Il faut dans ce cas se renseigner auprès de sa mairie.(43,82)

7.3 Traitements médicamenteux

Le traitement médicamenteux de la MA repose sur 2 approches :

- le traitement symptomatique qui normalise les mécanismes neurotransmetteurs pour améliorer les symptômes cognitifs et psycho-comportementaux,
- le traitement modificateur qui vise les mécanismes physiologiques pour freiner l'évolution de la maladie.

Du fait de la complexité de la pathogenèse de la MA, il est difficile de diminuer les symptômes de la MA avec une monothérapie. C'est pourquoi des médicaments multi-cibles ou des bithérapies ont plus de chance d'entraîner des résultats plus prometteurs.

7.3.1 Inhibiteurs de cholinestérase

Les inhibiteurs de la cholinestérase⁴⁶ se basent sur l'hypothèse cholinergique de la pathogenèse de la MA évoquée précédemment (cf. Partie 2 § 3.4.2). Ils permettent de restaurer un taux normal d'Ach dans le cerveau, le seuil de ce messager chimique étant diminué chez les personnes atteintes de la MA.(41,43)

Cette famille de médicaments est indiquée dans les formes légères à modérément sévères de la MA. Dans cette catégorie, on trouve la tacrine qui a été la première molécule utilisée à partir de 1993 (Figure 31). Elle n'est plus utilisée actuellement. On trouve également le donépézil (1996), la rivastigmine (2000) et la galantamine (2001) (Figure 31).(41)

46 Enzyme qui catalyse l'hydrolyse de l'acétylcholine en acétate et en choline dans la fente synaptique.

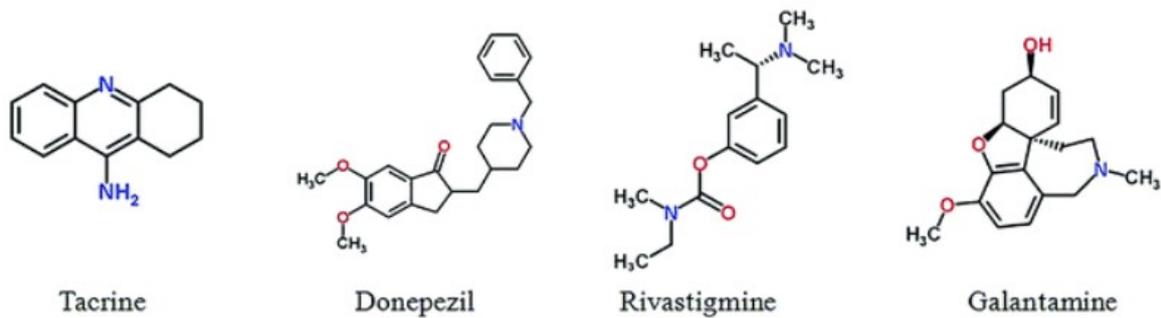


Figure 31: Structures des molécules tacrine, donépézil, rivastigmine et galantamine.(41)

Ces médicaments sont uniquement symptomatiques, ils ne permettent ni une évolution favorable ni même d'empêcher une évolution défavorable de la MA car ils ne traitent pas la cause. Leur efficacité est modeste car ils agissent seulement à court terme et essentiellement sur les troubles cognitifs, du comportement et de l'orientation. Les études réalisées sur ces médicaments versus placebo sont difficilement transposables à la vie réelle car elles ont été faites sur des sujets plus jeunes, sans comorbidités et sans prendre d'autres médicaments pouvant générer des interactions médicamenteuses. Idéalement, le traitement doit être réévalué tous les 6 mois et bénéficier d'une décision lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire après 1 an de traitement. Cette évaluation est d'autant plus importante que des effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation de ces médicaments. Ils peuvent être bénins à première vue telles que des diarrhées mais peuvent être à l'origine d'une déshydratation chez des personnes âgées ressentant moins le besoin de boire. On retrouve également des effets indésirables cardiovasculaires et/ou neuropsychiatriques pouvant altérer la qualité de vie voir provoquer un décès. C'est pourquoi un électrocardiogramme est généralement prescrit avant la mise en place du traitement. A cela s'ajoutent les possibles interactions médicamenteuses pouvant survenir chez des personnes âgées polymédiquées. C'est un spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre) qui décide en premier lieu si ce type de médicament est intéressant pour le patient ou pas, puis le médecin généraliste peut prendre le relai sur un an.(43,81,82)

A cause de l'efficacité médiocre, de la mauvaise tolérance et d'une prise en charge non suffisante à eux seuls, les médicaments actuels de cette catégorie ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de la MA ne sont plus inclus dans les recommandations officielles de la haute autorité de santé (HAS) depuis mai 2018. La commission de la transparence de la HAS a conclu à un service médical rendu⁴⁷ (SMR) insuffisant. Ces médicaments ont donc été déremboursés par la sécurité sociale depuis le 1^{er} août 2018.(43,82)

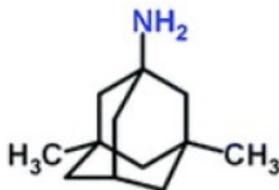
7.3.2 Antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

Comme vu précédemment, le glutamate est un NT qui joue un rôle important dans les processus de mémorisation mais qui peut également devenir toxique pour les neurones s'il active de façon trop permanente ses récepteurs (cf. Partie 2 § 2.2.2.1 et § 3.4.1). Des études ont montré que le blocage sélectif des récepteurs NMDA perturbe l'encodage et la consolidation des souvenirs, sans avoir d'effet sur la restitution.

La mémantine (Figure 32) est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA d'affinité modérée. Elle est indiquée dans les formes modérément sévères à sévères de la MA. Elle agit

47 SMR : critère de santé publique utilisé pour classer les médicaments ou dispositifs médicaux en fonction de leur utilité thérapeutique ou diagnostique.

en protégeant les neurones d'un excès de glutamate (excitotoxicité) en modulant l'activation des récepteurs NMDA tout en permettant leur activité physiologique.(39,43,60)



Memantine

Figure 32: Structure de la molécule mémantine.(41)

7.4 Prévention

Il n'existe pas de mesures efficaces prouvées pour prévenir la MA mais une hygiène de vie adaptée peut contribuer à retarder son apparition. L'une des plus importantes est de préserver son niveau intellectuel en stimulant ses neurones grâce à des activités cérébrales en variant régulièrement l'activité (jeux de société à réflexion, mots croisés, lecture, jeux de mémorisation.). En effet, le fait de varier permet de stimuler les différentes mémoires et donc de faire travailler l'ensemble des régions cérébrales. Si une personne fait toujours la même activité, le circuit neuronal se renforce pour devenir automatique et finalement il y aura moins de sollicitation. Avoir une vie sociale active ainsi qu'une activité physique régulière sont également des facteurs protecteurs vis-à-vis de cette maladie. En effet, des études portant sur l'activité physique régulière ont montré que celle-ci favorise l'oxygénation du cerveau et diminue de 30% le risque de développer une MA. Un bon sommeil est également important pour éliminer les déchets cérébraux, ainsi que des moments de relaxation ou de méditation. La musique est une bonne voie puisqu'elle stimule toutes les mémoires. Enfin, l'alimentation est une grande partie de la prévention et je vais en parler plus en détail ultérieurement dans la partie 4. Cette hygiène de vie respectée tout au long de la vie permet une progression plus lente de la MA (sur plusieurs années) en maintenant la réserve cognitive. On peut également prévenir les pathologies à risque cardiovasculaire qui sont des facteurs de risque de déclencher une MA.(43,49)

Les approches thérapeutiques actuelles ciblent les formes constituées de la MA où les fonctions cognitives sont déjà trop atteintes pour pouvoir être guéries. Ainsi, il serait intéressant d'agir en amont avec de la prévention et notamment en agissant sur le microbiote intestinal.

PARTIE 3 : CORRELATION MICROBIOTE-ALZHEIMER

Comme nous l'avons vu dans la partie 1 de cette thèse, le microbiote intestinal a des rôles primordiaux dans le bon fonctionnement de l'organisme. Parmi ses différentes fonctions, des études récentes ont montré qu'il pouvait avoir une influence sur le cerveau, ce qui a conduit certains à qualifier le microbiote intestinal humain de « 2^{ème} cerveau ». L'axe cerveau-intestin-microbiote est une piste de recherche beaucoup investiguée actuellement. Des liens ont ainsi été établis entre cet axe et certains troubles psychiatriques (tels que la dépression et l'anxiété) et certains troubles neurologiques avec comorbidités gastro-intestinales (tels que la maladie de Parkinson et l'autisme). Le microbiote intestinal pourrait également être un maillon déterminant dans l'évolution de certaines maladies neurodégénératives telles que la MA. C'est ce que nous allons essayer de découvrir dans cette partie.

1 Axe cerveau-intestin-microbiote

1.1 Présentation du système nerveux entérique

Parmi les différents systèmes nerveux présentés précédemment (cf. Partie 2 § 2.1.2), il a été montré qu'au sein du système nerveux périphérique, et plus particulièrement du système nerveux autonome, on peut regrouper l'ensemble des structures nerveuses présentes au sein de l'intestin dans une entité appelée système nerveux entérique (Figure 33).

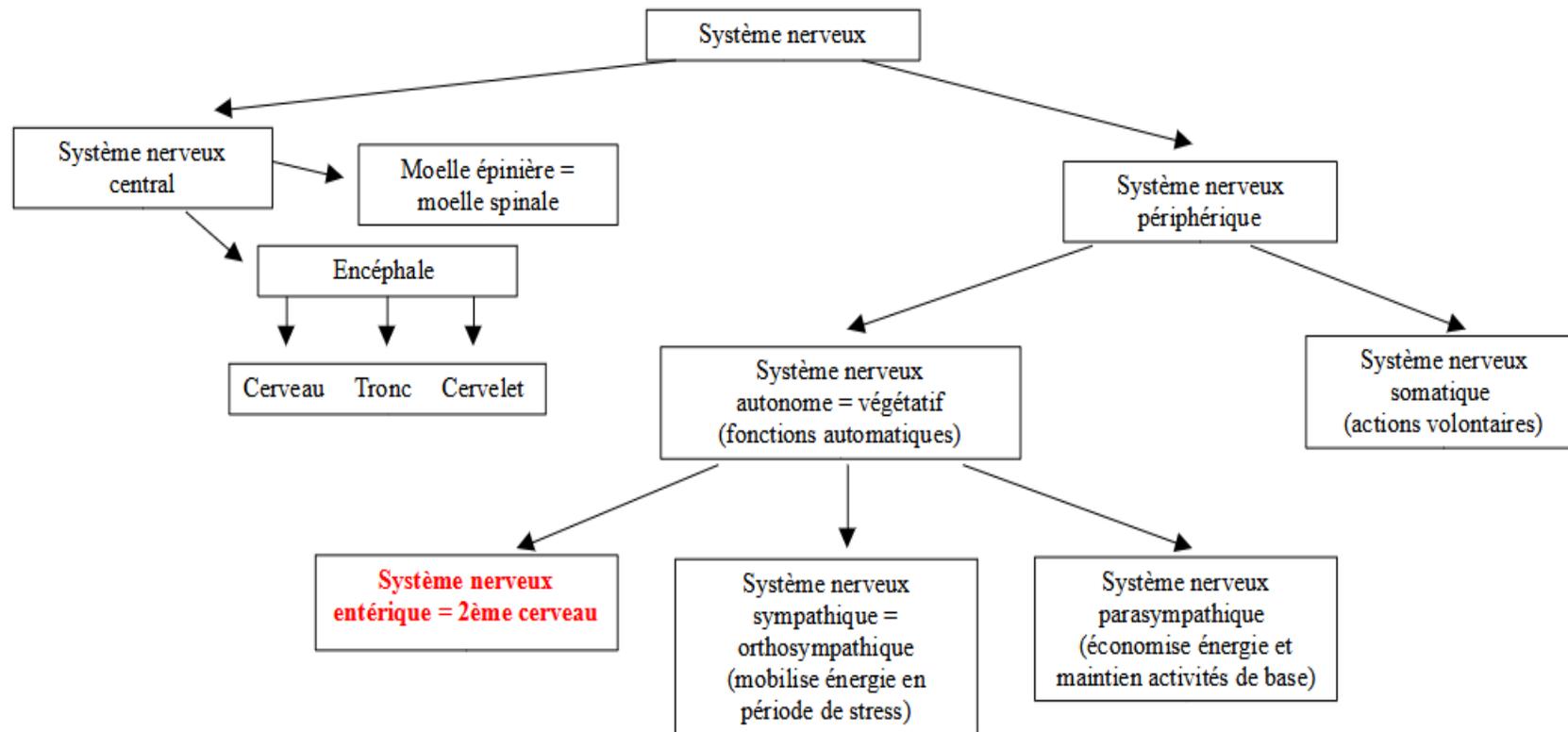


Figure 33: Place du système nerveux entérique parmi les différents systèmes nerveux.

Le SNE est composé de milliers de petits ganglions tout le long du tube digestif au niveau de la paroi. Ces ganglions se composent d'autant de neurones que la moelle épinière (environ 200 millions) et de cellules gliales entériques connectés par des faisceaux de fibres nerveuses, comme les autres systèmes nerveux présentés précédemment (cf. Partie 2 § 2.1.2). Le SNE se constitue de 2 grands ensembles de ganglions, appelés plexi ganglionnaires : le plexus myentérique et le plexus sous-muqueux. Le plexus myentérique (ou plexus d'Auerbach) est situé entre les couches de muscles longitudinaux et circulaires (Figure 34). Il forme un réseau continu de la bouche à l'anus avec des terminaisons nerveuses qui innervent le muscle longitudinal, le muscle circulaire et la muqueuse. Il est impliqué dans le contrôle de la motricité gastro-intestinale. Le plexus sous-muqueux (ou plexus de Meissner) est situé entre le muscle circulaire et la muqueuse (Figure 34). Les ganglions de ce plexus se situent au niveau du petit intestin et du côlon et quelques-uns sont situés dans l'estomac avec des terminaisons nerveuses qui innervent la muqueuse. Ce plexus contrôle les fonctions de sécrétion et de perméabilité de la barrière intestinale.(84,85)

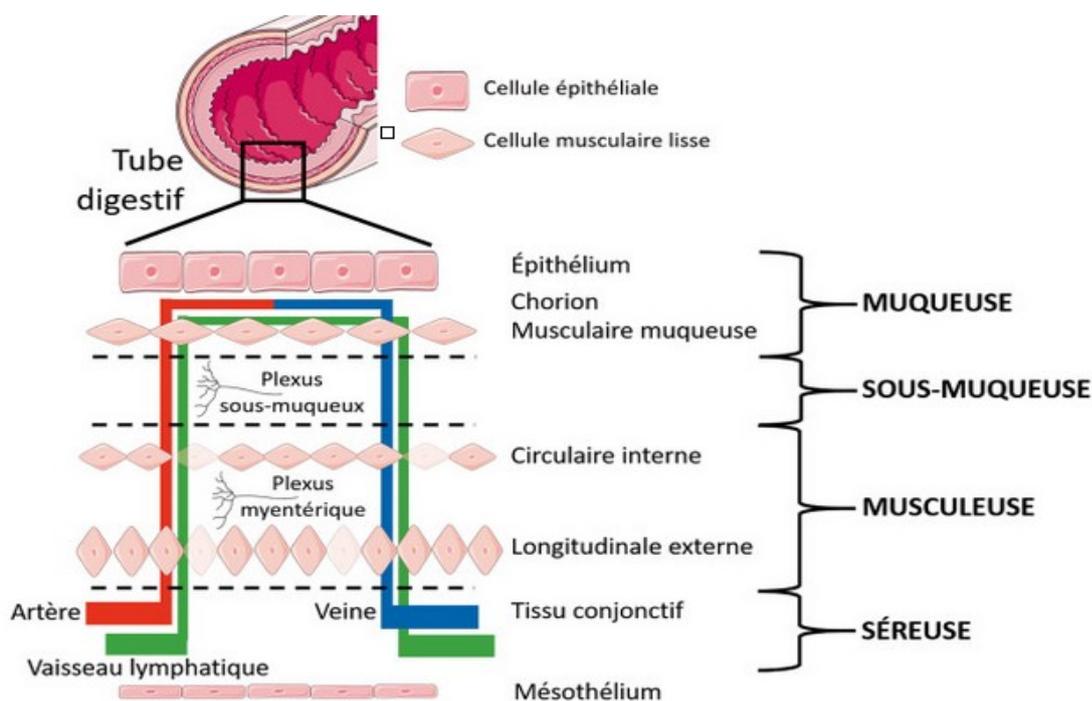


Figure 34: Les différentes couches de l'intestin.(183)

Le SNE contrôle ainsi diverses fonctions gastro-intestinales (motricité, sécrétion, perméabilité). C'est le système nerveux intrinsèque du tractus gastro-intestinal. Les NT du SNE sont identiques à ceux retrouvés au niveau du SNC, tels que la sérotonine, l'acétylcholine, le glutamate et le GABA.(48,85)

1.2 Axe cerveau-intestin

1.2.1 Voie du nerf vague

Le SNE est en interaction avec les différents systèmes nerveux tout en restant indépendant. En effet, le SNE interagit d'une part avec le système sympathique via les ganglions pré-vertébraux et d'autre part avec le système parasympathique et le SNC via le nerf vague. Le nerf vague est le principal représentant du système parasympathique. L'interaction, via ce nerf, entre SNE et SNC est bidirectionnelle. Cependant, le nerf vague comporte environ 85% de fibres afférentes, c'est-à-dire du SNE vers le SNC. Les trajets au niveau de ce nerf se font donc majoritairement des organes (dont le tube digestif) au cerveau. Ce nerf est également

appelé nerf pneumogastrique, qui est la X^{ème} paire des nerfs crâniens, dans sa localisation crânienne. Ce nerf naît dans le bulbe rachidien, émerge du tronc de l'encéphale et descend le long du cou à proximité de l'œsophage puis se divise en branches qui innervent les organes thoraciques et digestifs (Figure 35). Il possède également des innervations au niveau de la veine porte. Ce nerf termine son trajet intestinal au niveau des cellules entérochromaffines de la paroi intestinale. Les neurones entériques forment des connexions avec le nerf vague dans les ganglions myentériques. C'est la principale voie qui constitue l'axe cerveau-intestin. Cette voie permet la transmission d'informations sur l'état du tractus gastro-intestinal au SNC. (2,19,34,52,84–88)

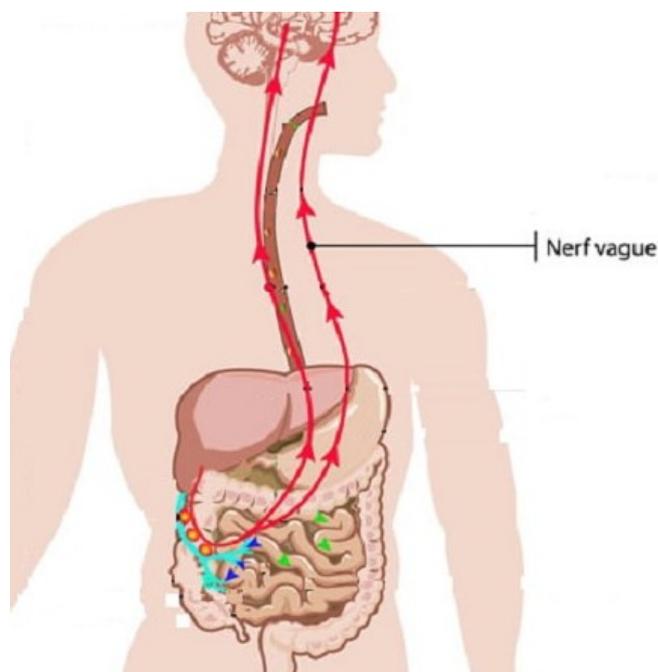


Figure 35: Localisation des nerfs vagues.(182)

Les récepteurs situés au niveau du nerf vague peuvent alors détecter les peptides intestinaux régulateurs tels que ceux sécrétés par les cellules entéroendocrines⁴⁸ (CEE) ainsi que les molécules inflammatoires, les composants alimentaires et les métabolites bactériens qui peuvent diffuser au travers de l'épithélium intestinal et se retrouver à proximité des afférences nerveuses du nerf vague. Tout cela permet d'envoyer les informations vers le SNC.(19,34,89)

1.2.2 Voie entéroendocrine

Les CEE (Figure 36) mentionnées précédemment, en plus d'activer directement les terminaisons vagues afférentes adjacentes dans l'intestin (cf. Partie 3 § 1.2.1), sont aussi à l'origine de nombreuses molécules de signalisation dans la circulation sanguine. En effet, ces cellules localisées entre les cellules épithéliales intestinales, constituent le système endocrinien de l'intestin et assurent la régulation des fonctions digestives. Elles sécrètent des molécules telles que la gastrine, l'incrétine, la sécrétine, la substance P, suite à des stimuli chimiques ou mécaniques dans la circulation sanguine. Ces dernières peuvent alors atteindre le SNC via cette voie après franchissement de la BHE.(19,90)

Parmi ces CEE, on trouve notamment les cellules entérochromaffines (CEC) qui sécrètent de la sérotonine. Non seulement ces cellules présentent une connexion avec le nerf vague (via des synapses), mais elles sécrètent aussi de la sérotonine dans la circulation générale

48 Cellules du tractus gastro-intestinal ayant comme fonction de sécréter des hormones dans la circulation sanguine.

permettant une action à distance sur le SNC. Le SNE est le principal fournisseur de sérotonine à 90% qui est stockée au niveau de ces CEC.(19,87)

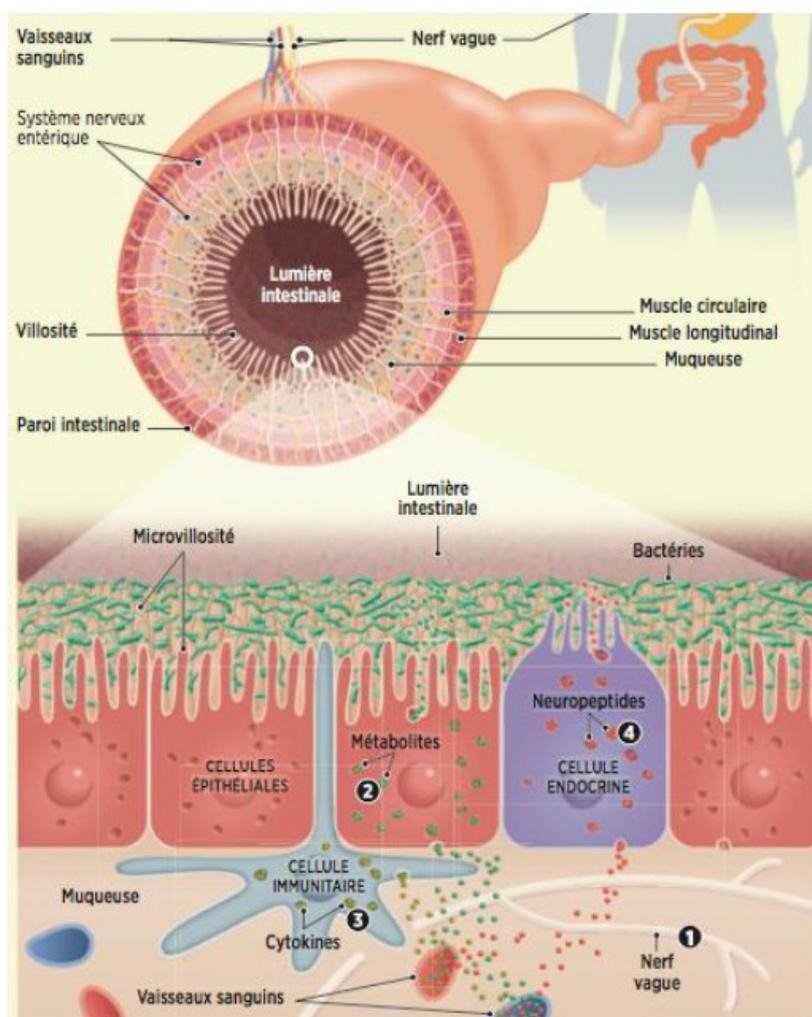


Figure 36: Zoom sur les cellules composant les intestins.(89)

1.3 Interactions du microbiote intestinal et de l'axe cerveau-intestin

1.3.1 Observations en faveur d'interactions du microbiote avec l'axe cerveau-intestin

1.3.1.1 Signalisation descendante ou voie efférente : du cerveau au microbiote intestinal

Les neurones efférents transmettent des informations qui partent du SNC et qui sont relayés par le SNE pour contrôler les intestins. Des études sur des rongeurs ont souligné une augmentation de la perméabilité intestinale suite à du stress aigu ou chronique. Cette augmentation de perméabilité favorise le passage de bactéries comme *E. coli* et donc des lipopolysaccharides (LPS) qui entraîne une inflammation au niveau de l'intestin. Des expérimentations ont été effectuées sur des modèles murins dépressifs et l'augmentation de leur perméabilité intestinale et de leur inflammation a été normalisée suite à un traitement antidépresseur. Ainsi, cette expérience a permis de montrer que le cerveau a une action sur les intestins. Des études précliniques et cliniques ont également montré que le stress entraîne une diminution de la quantité de lactobacilles au niveau des intestins. En effet, les substances

sympathomimétiques produites lors de stress par le SNA, modifient l'épaisseur, la composition et la qualité du mucus qui est composé de bactéries du microbiote intestinal dont des lactobacilles. L'ensemble forme une partie de la barrière intestinale (cf. Partie 1 § 5). Les molécules de stress libérées entraînent donc une dégradation de la couche de mucus qui sera moins protectrice.(19)

1.3.1.2 Signalisation ascendante ou voie afférente : du microbiote intestinal au cerveau

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la tomographie par émission de positons (TEP) ont permis de montrer qu'il y a existence d'une perturbation de la fonction cérébrale au repos chez les personnes qui présentent des troubles digestifs fonctionnels. Cela témoigne d'une possible altération au niveau de l'axe cerveau-intestin.(2)

Différentes études précliniques ont montré le rôle du microbiote intestinal dans la réactivité au stress, à l'anxiété, à la dépression, à la réponse nociceptive, au comportement alimentaire, ainsi que dans la neurogenèse au niveau de l'hippocampe. Par exemple, il a été montré que l'absence de microbiote intestinal normal à la naissance a une répercussion négative sur la réponse au stress d'une personne lorsque celle-ci devient adulte.(19) Cela peut être partiellement rétabli grâce à un apport précoce avec des espèces bactériennes propices au bon développement du microbiote intestinal. De la même façon, des souris sous traitement antibiotique au long court ont eu une réduction de la neurogenèse de l'hippocampe entraînant des déficits dans leur reconnaissance d'objets. Un transfert de monocytes⁴⁹ et l'apport de probiotiques ont rétabli leur phénotype. Il a aussi été montré que l'apport de probiotiques réduit les comportements anxieux et les comportements de type obsessionnel compulsif et améliore les maladies en lien avec l'inflammation.(19)

Ainsi, des études précliniques ont souligné l'influence du microbiote intestinal sur le SNC mais ces études pointent également la limite de reproductibilité et d'éléments hors cibles qui doivent nécessiter une amélioration au niveau de ce type d'expérimentation pour avoir des résultats concluants, interprétables et significatifs.

A l'heure actuelle, les études cliniques traitant du lien entre microbiote intestinal et SNC ont été faites à petite échelle. D'autres études, elles, n'ont pas eu des résultats concluants sur le fait qu'un apport en bactéries apporte une meilleure réponse vis-à-vis du groupe placebo. Cependant, les études sur ce sujet augmentent en nombre et en qualité.(19)

Le fait d'avoir une dysbiose intestinale entraîne également une baisse d'expression des gènes de plasticité synaptique. Donc, le système nerveux est moins capable de créer et de défaire des synapses, ce qui a pour conséquence un moins bon fonctionnement du cerveau avec une diminution des capacités d'apprentissage et de mémorisation.(19)

Il a ainsi été montré que le microbiote intestinal peut influencer les interactions intestin-cerveau à différents niveaux et à différents moments de la vie.(34)

1.3.2 Potentielles molécules impliquées dans les interactions entre le microbiote et l'axe cerveau-intestin

Les AGCC sont les principaux médiateurs microbiens de l'axe intestin-cerveau. Des études ont montré que les AGCC d'origine microbienne (cf. Partie 1 § 4.2) sont des ligands de divers récepteurs que l'on peut retrouver aux niveaux des cellules entéroendocrines (GPR41) et des cellules entérochromaffines. L'activation de ces récepteurs permet l'activation du système sympathique. Des expériences *ex vivo* ont montré que *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium fragilis* activent, par ce mécanisme, les neurones afférents intestinaux.(19,91)

49 Type de globules blancs.

Les AGCC permettent également la médiation de la communication entre le microbiote et le SNC via la circulation sanguine en diffusant à travers la barrière intestinale puis en passant la BHE. Une fois au niveau cérébral, ils peuvent interagir avec les neurones et les cellules gliales dont la microglie.(2,19,39)

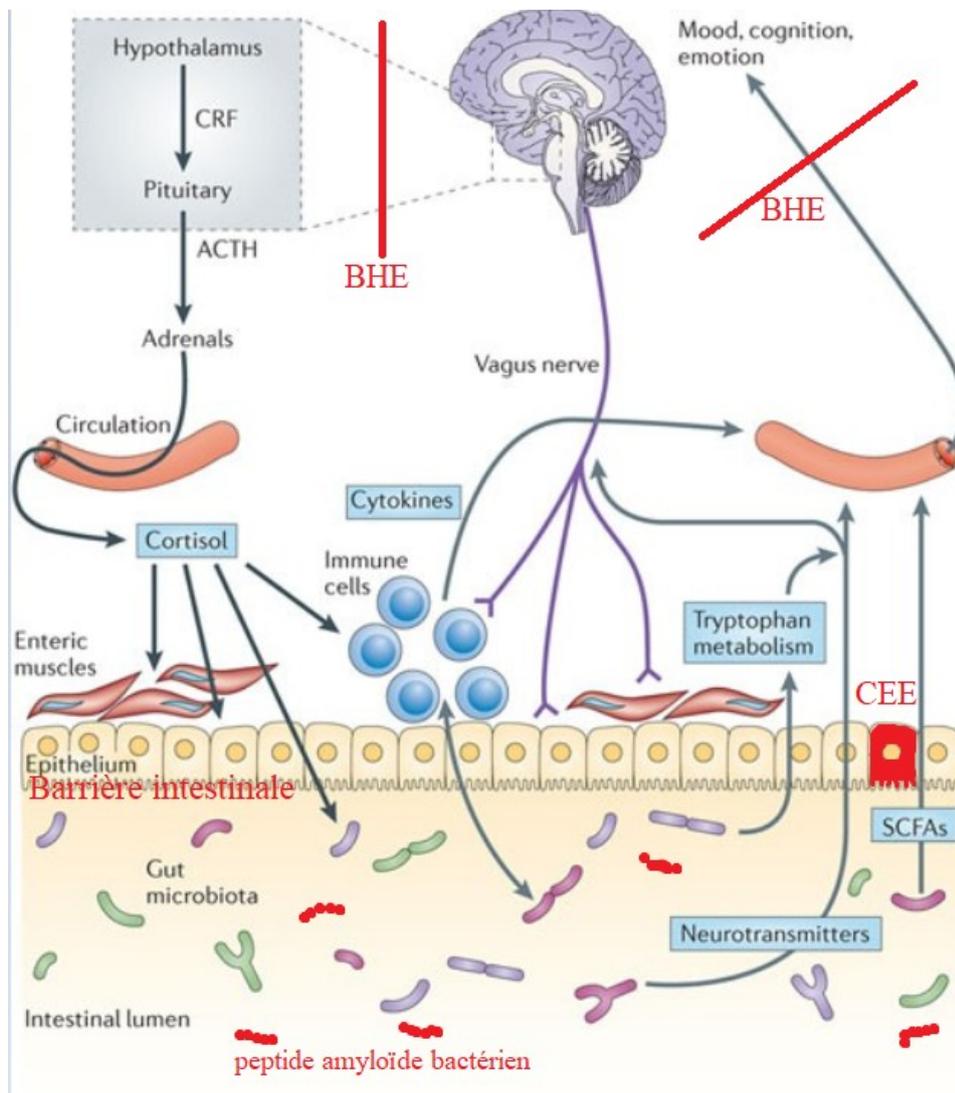
Le microbiote intestinal contribue à la production de molécules neuroactives telles que l'acide γ -aminobutyrique (GABA), la sérotonine et la dopamine qui sont des neurotransmetteurs. En effet, des études montrent que les genres *Lactobacillus* (phylum *Firmicutes*, famille *Lactobacillaceae*) et *Bifidobacterium* (phylum *Actinobacteria*, famille *Bifidobacteriaceae*) ainsi que les familles *Bacteroidaceae* (phylum *Bacteroidetes*), *Enterococcaceae* et *Streptococcaceae* (phylum *Firmicutes*) et *Propionibacteriaceae* (phylum *Actinobacteria*) peuvent métaboliser le glutamate pour produire du GABA.(14,92,93) De la même façon, alors que la sérotonine est normalement synthétisée dans les CEC à partir du tryptophane issu de l'alimentation, il a été montré que les genres *Corynebacterium* et *Streptococcus*, ainsi que l'espèce *E. coli* (bactéries présentes dans le microbiote) sont aussi capables de produire directement de la sérotonine.(94)

Certaines bactéries du microbiote intestinal sont des producteurs non négligeables d'APP, protéine précurseur de peptides amyloïdes bactériens. Un des rôles de ces derniers, au niveau intestinal, est de créer un biofilm permettant une bonne liaison entre les cellules bactériennes (adhérence) et ainsi de résister à diverses agressions.(2,34) Par exemple, la région C-terminale de la bactérie *Escherichia coli* a la capacité de synthétiser une structure de type amyloïde, la protéine « curli ». D'autres travaux, dont une étude de Li B. et al. en 2019 (95), ont montré qu'il existe également d'autres espèces du microbiote intestinal qui sont capables de sécréter des amyloïdes extracellulaires et qui sont associées à la production de fibres amyloïdes. Ces bactéries font parties du genre *Streptococcus* (famille *Streptococcaceae*), *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus* de la famille *Staphylococcaceae*), *Mycobacterium tuberculosis* (famille *Mycobacteriaceae*), *Streptomyces* (famille *Streptomycetaceae*), *Pseudomonas* (famille *Pseudomonadaceae*) et *Bacillus subtilis* (famille *Bacillaceae*). Il y a également des bactéries de la famille *Enterobacteriaceae* avec *Salmonella* (*Salmonella typhimurium* et *Salmonella enterica*), *Klebsiella pneumoniae* et *Citrobacter*.(2,14,96) Ce sont également des bactéries que l'on a plus tendance à retrouver chez les personnes âgées.(90) On verra plus en détail le fait que les amyloïdes bactériens intestinaux présentent des similitudes dans leur structure tertiaire avec ceux du SNC et pourraient ainsi interagir avec le système nerveux humain au niveau de l'axe cerveau-intestin (cf. Partie 3 § 2.2.5).

1.4 Vers le modèle cerveau-intestin-microbiote

1.4.1 Modèle de signalisation tripartite

Un modèle évoque le fait qu'il y a des boucles de communication circulaires englobant le cerveau (SNC), l'intestin (SNE) et le microbiote intestinal. En partant de ce modèle, si une perturbation a lieu, peu importe l'endroit où elle se situe, elle aura une répercussion sur l'ensemble de la boucle (Figure 37). L'alimentation, le stress, les médicaments et les infections par exemple, perturbent l'ensemble de ce système et provoquent ainsi des troubles cérébro-intestinaux. Les communications entre les différents systèmes nerveux se font via les signalisations et les molécules que l'on a vu précédemment.(19)



BHE = barrière hémato-encéphalique
 CEE = cellule entéroendocrine

Figure 37: Interactions cerveau-intestin-microbiote.(184)

1.4.2 Barrières impliquées

La signalisation ascendante est protégée par 2 barrières, que nous avons déjà évoquées précédemment, que sont la barrière intestinale au niveau de l'intestin (cf. Partie 1 § 5) et la barrière hémato-encéphalique (BHE) au niveau du cerveau (cf. Partie 2 § 2.1.5). La perméabilité de ces 2 barrières est une notion importante et celle-ci est modulée selon le microbiote intestinal, l'état de stress ainsi que l'état inflammatoire de l'individu. Selon leur perméabilité, la quantité d'informations transmises des intestins au cerveau varie.

On a déjà vu précédemment (cf. Partie 1 § 5), l'influence du microbiote intestinal sur l'intégrité de la barrière intestinale. Ici, on peut ajouter que le microbiote intestinal a également une influence sur la BHE. En effet, le microbiote intestinal a un rôle dans la régulation de l'expression des protéines transmembranaires des jonctions serrées (occludine et claudine-5) présentes pour réguler la perméabilité de la BHE. Des études sur des souris axéniques montrent que ces souris ont une BHE plus perméable que les souris normales et que lorsqu'on leur administrent un microbiote intestinal normal, l'intégrité de la BHE est partiellement restaurée. Les AGCC servent de métabolites de signalisation principale dans le développement et le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et de la BHE. Ainsi, le

niveau de perméabilité diminue si l'individu est colonisé par des bactéries productrices d'AGCC. A l'opposé, la perméabilité de la BHE peut être augmentée à cause d'une activation de l'immunité qui inclut notamment les lipopolysaccharides (LPS). A rappeler que les LPS sont des composants essentiels de la paroi des bactéries à Gram négatif dont certaines sont la cause de nombreuses pathologies (infections urinaires, diarrhées, septicémies).(19)

Nous avons vu dans cette partie les connexions existantes entre cerveau, intestin et microbiote. Plusieurs auteurs font référence à ce système en le nommant axe cerveau-intestin-microbiote. Différents signaux ascendants partant du microbiote semblent pouvoir influencer le cerveau via différentes voies, en passant par la transmission nerveuse entérique et la voie vagale, la circulation générale ou en activant certains processus immunitaires. On peut donc penser que le microbiote peut avoir des conséquences sur certaines activités cérébrales et la partie suivante va s'intéresser plus particulièrement à sa potentielle influence dans la MA.

2 Lien microbiote-Alzheimer

Les altérations le long de ce grand axe cerveau-intestin-microbiote et donc une dysbiose intestinale peuvent avoir un rôle important dans la naissance des pathologies neurodégénératives dont fait partie la MA. On a vu qu'on ne connaissait pas encore la cause exacte de l'initiation de la formation de plaques séniles et de l'hyperphosphorylation de la protéine τ . Cependant, il y a de plus en plus d'hypothèses qui sont émises sur le fait qu'une des causes de la pathogenèse de la MA peut provenir d'un dérèglement au niveau du microbiote intestinal. En effet, de plus en plus d'études récentes (2016-2021), notamment cliniques, suggèrent qu'une dysbiose du microbiote intestinal est un facteur clé qui influence la fonction du SNC via l'axe microbiote-intestin-cerveau conduisant à un risque accru de développer une MA.(14)

Dans cette partie, nous allons donc faire un tour d'horizon de l'implication du microbiote intestinal sur la pathogenèse de la MA. Cependant, il est à noter que les mécanismes exacts sont encore inconnus et que pour l'instant les points qui sont évoqués ici ne sont encore qu'au stade d'hypothèse.

2.1 Dysbiose intestinale chez les MA

Une étude de Morris et al. en 2017 a montré que 85% des patients atteints de démence en générale ont une composition bactérienne de leur microbiote intestinal différente de celle des personnes en bonne santé.(72) D'autres études appuient ce constat sur le fait que le microbiote intestinal des personnes atteintes de la MA est différent, moins riche et moins diversifié qu'une personne non malade de même âge et même sexe.(97-99) Ainsi, divers familles et genres bactériens diffèrent entre le groupe témoin et le groupe atteint de la MA (cf. Annexe 1).

Plus précisément, on peut noter que la proportion en bactéries des phyla *Firmicutes* et *Actinobacteria* est significativement diminuée au niveau du microbiote intestinal des personnes atteintes de la MA, par rapport aux témoins sains.(97,99) De plus, certaines études ont aussi montré une diminution du genre *Akkermansia* (famille *Akkermansiaceae*), appartenant au phylum *Verrucomicrobia*, chez les souris transgéniques surexprimant APP par rapport à des souris témoins.(98) Au niveau du phylum *Actinobacteria*, les genres qui sont en quantité plus faibles sont *Bifidobacterium* (famille *Bifidobacteriaceae*) et *Adlercreutzia* (famille *Eggerthellaceae*).(97) Au niveau du phylum *Firmicutes*, les familles concernées par la diminution sont *Clostridiaceae* (dont les genres *Clostridium* et *SMB53*), *Oscillospiraceae* (dont le genre *Ruminiclostridium*), *Turicibacteraceae* (dont le genre *Turicibacter*), *Peptostreptococcaceae*, *Mogibacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae* (dont les genres *cc115* et

Allobaculum pour lesquels une diminution significative chez des souris transgéniques surexprimant APP a aussi été observée par rapport à des souris témoins (98)), *Lachnospiraceae* (dont le genre *Lachnospira*), *Veillonellaceae* avec le genre *Dialister*. (97,100) La diminution de certains de ces genres chez les personnes présentant une MA, tels que *SMB53* et *Dialister* majoritairement, montrent une pathologie plus sévère de la MA à travers les biomarqueurs du LCR avec une diminution du rapport A β 42/A β 40 et une augmentation de p-tau, p-tau/A β 42 et YKL-40. Or, comme on l'a vu précédemment (cf. Partie 2 § 6.5), ces résultats révèlent la présence d'anomalies histopathologiques au niveau cérébral. Ces études suggèrent ainsi que *Dialister* et *SMB53* pourraient protéger contre le développement et/ou la progression de la MA. La diminution de *Turicibacter* est également corrélée à l'augmentation de YKL-40, marqueur de l'activation microgliale.(97)

Toutefois, au sein de ce même phylum (*Firmicutes*), certains genres semblent plus abondants au niveau du microbiote des personnes atteintes de la MA. C'est le cas des genres *Fusicatenibacter*, *Dorea* et *Blautia* (famille *Lachnospiraceae*), *Gemella* (famille *Gemellaceae*) et *Phascolarctobacterium* (famille *Acidaminococcaceae*). L'augmentation de *Blautia* chez les MA est corrélée avec une diminution du biomarqueur A β 42/A β 40 et une augmentation des biomarqueurs p-tau et p-tau/A β 42.(95,97)

De la même façon, les phyla *Bacteroidetes* et *Proteobacteria* voient aussi leur nombre augmenter chez les personnes atteintes de la MA. Au niveau du phylum *Bacteroidetes*, c'est notamment les genres *Prevotella* (famille *Prevotellaceae*), *Bacteroides* (famille *Bacteroidaceae*) et *Alistipes* (famille *Rikenellaceae*) qui sont augmentés chez les sujets MA par rapport aux sujets sains.(97,100) Cependant, une étude de 2021 qui ne présente pas de biais de prise médicamenteuse, présente qu'il y a, au contraire, une diminution du genre *Bacteroides*.(100) *In fine*, les différentes lectures d'études à ce sujet tendent à montrer une augmentation du genre *Bacteroides* mais une diminution de l'espèce *Bacteroides fragilis* chez les personnes atteintes de la MA. L'augmentation de *Bacteroides* chez les MA est corrélée avec une diminution du biomarqueur A β 42/A β 40 et une augmentation des biomarqueurs p-tau, p-tau/A β 42 et YKL-40.(97) Le phylum *Proteobacteria* voit sa quantité augmentée, notamment les bactéries de la famille *Enterobacteriaceae*, dont le genre *Escherichia*, chez les personnes MA par rapport aux sujets sains.(95,99) On trouve également le genre *Bilophila* de la famille *Desulfovibrionaceae* qui est plus abondant chez les personnes atteintes de la MA. Cela a été confirmé par une autre étude clinique chinoise en 2018 portant sur 86 personnes. (97)

Il n'est pas encore évident de connaître précisément les différences entre un microbiote intestinal de personnes saines et celui de personnes atteintes de la MA. Il peut également y avoir de nombreux biais ou facteurs influençant la composition du microbiote. Les recherches se basent sur différents micro-organismes et certaines concluent leurs résultats sur des phyla, d'autres sur des familles, d'autres sur des genres ou espèces. Ces variations peuvent amener à des résultats différents selon la cible étudiée.

Malgré tout, les études permettent de montrer qu'il y a bien une différence entre le microbiote intestinal de témoins sains et celui de personnes atteintes de la MA. De plus, selon les auteurs, le degré de sévérité de la dysbiose intestinale augmente avec le stade de la maladie (déficit cognitif léger à démence liée à la MA).(100) Nous allons donc tenter de comprendre maintenant en quoi cette dysbiose peut-elle être liée à la MA, quelles sont ses conséquences et les liens possibles avec la maladie.

2.2 Conséquences de la dysbiose intestinale et liens possibles avec la MA

2.2.1 Augmentation des LPS pro-inflammatoires

Chez les personnes atteintes de la MA, il a été observé une augmentation de lipopolysaccharides (LPS) dans l'intestin. En effet, comme vu précédemment, on retrouve généralement chez ces malades, une augmentation des bactéries du genre *Bacteroides* (phylum *Bacteroidetes*) et des bactéries du phylum *Proteobacteria* (dont *Escherichia coli* principalement) qui sont des bactéries à Gram négatifs (cf. Annexe 1). Pour rappel, les bactéries à Gram négatifs ont leur membrane externe qui est principalement composée de LPS. Ceci induit une forte présence de LPS au niveau intestinal. Les LPS sont immunogènes et libèrent des cytokines pro-inflammatoires et peuvent donc déclencher une inflammation locale et même systémique après translocation des molécules de l'intestin vers la circulation générale. C'est d'ailleurs par ce mécanisme qu'on peut avoir un choc septique lorsque l'on est infecté par ce type de bactéries pathogènes.(101)

A partir de la circulation générale, les LPS peuvent alors traverser la BHE et atteindre le SNC. Ils interagissent avec les neurones et les cellules gliales et entraînent l'activation de la microglie. Cela provoque une neuroinflammation qui fait partie des mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la MA (cf. Partie 2 § 3.4.5).

De plus, il a été observé une colocalisation de LPS et de fragments de la bactérie *E. coli* avec des peptides A β 40/42 au niveau des plaques amyloïdes dans les cerveaux de personnes atteintes de la MA suite à une analyse post-mortem.(95,102) Par ailleurs, des études montrent que l'injection systémique de LPS chez des souris sauvages et transgéniques favorisent le dépôt amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine τ .(39,97) (2,14,97)

2.2.2 Diminution des AGCC

Une étude de 2017 a montré que le taux d'AGCC au niveau fécal chez des modèles murins de la MA était nettement diminué en comparaison à des souris contrôles. Or, la synthèse d'AGCC est permis grâce à l'action des bactéries intestinales et la proportion d'AGCC est déterminée par la diversité du microbiote intestinal (cf. Partie 1 § 4.2). Il est donc suggéré que les déficits cognitifs de la MA pourraient être liés à une diminution du taux d'AGCC à cause d'une dysbiose intestinale.(103) Parmi le phylum *Firmicutes*, les familles *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae*, *Oscillospiraceae* et *Ruminococcaceae* sont les principales productrices d'AGCC qui semblent faire défaut chez les patients MA (cf. Annexe 1).(21)

De plus, une étude de 2017 détermine que les AGCC produits par le microbiote intestinal peuvent moduler la maturation et la fonction de la microglie. En effet, les AGCC favorisent l'activation du phénotype M2 qui va à son tour favoriser la production de cytokines anti-inflammatoires dont IL10.(104) Les AGCC peuvent également avoir une action sur les protéines de jonction serrée et ainsi réguler l'intégrité de la BHE. En effet, une étude de 2014 a montré que le traitement de souris sans germe avec des bactéries productrices d'AGCC a diminué la perméabilité de la BHE en augmentant l'expression des protéines de jonction serrée.(21) Une faible perméabilité de la BHE permet de bloquer le passage aux molécules potentiellement néfastes pour le cerveau.

2.2.2.1 Butyrate

On a vu précédemment que les bactéries du phylum *Firmicutes* ont tendance à diminuer chez les personnes atteintes de la MA. Différentes études ont montré que des bactéries de ce phylum sont des productrices de butyrate. On peut ainsi citer la famille *Oscillospiraceae* avec les espèces *Ruminococcus bromii* et *Faecalibacterium prausnitzii* et la famille *Lachnospiraceae* avec les genres *Butyrivibrio*, *Coprococcus*, *Eubacterium* dont les espèces *Eubacterium rectale* et *Eubacterium hallii* (cf. Annexe 1). Ainsi, le microbiote intestinal des

personnes atteintes de la MA possède un plus faible taux de bactéries synthétisant du butyrate. (72,105,106)

Or, des études ont montré que le butyrate est une molécule aux effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs. En effet, cet AGCC a une action bénéfique sur la neuroinflammation médiée par la microglie et sur le retardement de la dégénérescence neurologique. Le butyrate est également associé à une meilleure mémoire de travail et de reconnaissance d'objets. (14,21,106–108) Un taux réduit en butyrate peut également avoir des effets négatifs sur la barrière intestinale, sur la BHE et sur l'équilibre des LT auxiliaires et Treg. De plus, selon une étude *in vitro* de 2017 (109), le butyrate peut inhiber fortement les agrégations d'A β . On peut donc supposer que le butyrate produit par ce type de bactéries a des effets protecteurs dans le développement de la MA.(14,72,105)

2.2.2.2 Acétate

La production d'acétate est majoritairement due à la présence de *Lactobacillus* (phylum *Firmicutes*) et *Bifidobacterium* (phylum *Actinobacteria*). (105) Or, on a vu précédemment, que le genre *Bifidobacterium* et le phylum *Firmicutes* ont tendance à diminuer chez les personnes atteintes de la MA (cf. Annexe 1). L'acétate favorisant la prolifération des lymphocytes Treg, on peut supposer que sa diminution de production par le microbiote entraîne une perte de la fonction régulatrice et de tolérance de l'immunité.(14)

2.2.3 Perturbations de production des NT

Comme vu précédemment (cf. Partie 3 § 1.3.2), le microbiote intestinal contribue à la production de molécules neuroactives telles que le GABA, la sérotonine et la dopamine. On peut donc s'attendre à ce qu'une dysbiose intestinale puisse avoir un impact sur la production de ces différents NT et donc des conséquences sur les fonctions cognitives, en admettant que leur production au niveau intestinal soit suffisamment importante pour être captée par le nerf vague et avoir des effets au niveau central.

2.2.3.1 Glutamate et GABA

On a vu précédemment que le genre *Bifidobacterium* (phylum *Actinobacteria*, famille *Bifidobacteriaceae*) est capable de métaboliser le glutamate pour produire du GABA. Or, on a vu également que ce genre bactérien a tendance à diminuer chez les personnes présentant une MA.(14,93) En conséquence, une étude de 2020 portant sur l'analyse de cerveaux atteints de la MA en post-mortem a montré des taux significativement diminués de GABA au niveau des régions temporales.(110)

Les AGCC ont la capacité de stimuler les cellules endocrines du tractus gastro-intestinal pour synthétiser, notamment, du GABA. Donc si les AGCC sont diminués, comme ça peut être le cas chez les MA, cela a une conséquence négative sur la synthèse du GABA.(21) Or, on a vu précédemment que le glutamate et le GABA sont fortement impliqués dans les mécanismes de mémorisation et de fonctions cognitives et peut même être à l'origine de phénomènes d'excitotoxicité pour le glutamate. Une diminution du GABA et une augmentation du glutamate en lien avec une dysbiose intestinale peuvent donc être à l'origine de perturbations au niveau des fonctions cognitives.

2.2.3.2 Acétylcholine

Comme vu précédemment (cf. Partie 2 § 3.4.2), il existe une hypothèse cholinergique concernant la pathogenèse de la MA. En effet, chez les personnes atteintes de MA, on retrouve un déficit en Ach au niveau cérébral. Certaines bactéries telles que *Bacillus subtilis* (famille *Bacillaceae*) et *Lactobacillus plantarum* (famille *Lactobacillaceae*) sont capables de produire de l'Ach.(2,14) Ces bactéries font parties du phylum *Firmicutes* qui a tendance à diminuer chez les personnes MA (cf. Annexe 1).

2.2.3.3 Sérotonine et tryptophane

Il a été observé des taux de sérotonine et de tryptophane, ainsi que de leurs métabolites, significativement réduits à la fois dans les urines, le sérum, les fluides cérébrospinaux ou les cerveaux (post-mortem) de patients atteints de la MA par rapport à des groupes témoins sains. (111–114)

Le tryptophane est absorbé par l'épithélium intestinal pour accéder à la circulation générale et est aussi métabolisé par le microbiote intestinal, notamment en sérotonine.(21)

Dans un premier temps, comme vu précédemment, une diminution des AGCC tels que l'acétate et le butyrate peut diminuer indirectement la synthèse de sérotonine par régulation du gène codant pour la tryptophane hydroxylase au niveau des cellules entérochromaffines, qui interviennent dans la synthèse de plus de 80% de la sérotonine de l'organisme.(94) Ils ont également la capacité de stimuler les cellules endocrines du tractus gastro-intestinal pour synthétiser, notamment, de la sérotonine.(21) De plus, d'après l'étude de Whiley et al. en 2021, on peut aussi attribuer cette baisse des taux de tryptophane et de ses métabolites à une mauvaise absorption au niveau intestinal. Il a été montré que cette baisse de biodisponibilité peut être due à une altération du microbiote intestinal ou à une altération de la barrière intestinale. Ils concluent que la biodisponibilité du NT peut être perturbée dans la MA, ceci pouvant être dû à une inflammation systémique.(111)

On comprend ainsi que les taux de tryptophane dans la circulation générale peuvent être influencés par la composition du microbiote et avoir ainsi un impact au niveau cérébral.

2.2.4 Stress oxydatif

On a vu, lors de l'évocation des différents mécanismes de pathogenèse de la MA, que la production de stress oxydatif pouvait être l'un de ces mécanismes (cf. Partie 2 § 3.4.3).

Le microbiote intestinal est impliqué dans le taux de stress oxydatif au niveau cérébral en augmentant la production de radicaux libres ou en perturbant les systèmes antioxydants. Sans expliquer toute la chaîne de réactions, les bactéries des genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et la bactérie *E. coli* peuvent augmenter le taux d'oxyde nitrique qui favorise l'hyperperméabilité de la BHE (cf. Annexe 1). L'oxyde nitrique réagit avec le superoxyde pour former du peroxyde nitrique, un fort oxydant qui contribue à la neurotoxicité dans la MA. Selon une étude, le stress oxydatif augmente le dépôt d'A β et ce dernier entraîne des réactions oxydatives, c'est un cercle vicieux. Les cytokines pro-inflammatoires peuvent également libérer des ROS dégradant les neurones et les cellules gliales.(14)

2.2.5 Induction de production de peptides amyloïdes

L'origine du dépôt de protéines A β au niveau cérébral est inconnue. Cependant, à l'heure actuelle, plusieurs études *in vitro* et *in vivo*, laissent supposer que le microbiote intestinal pourrait être impliqué dans ce dépôt.

On a vu précédemment que des bactéries du microbiote intestinal sont sécrétrices d'APP (cf. Partie 3 § 1.3.2). Chez les personnes présentant une MA, il a été observé une augmentation de certaines bactéries productrices d'APP (cf. Partie 3 § 2.1) telles que dans la famille des *Enterobacteriaceae* (phylum *Proteobacteria*) avec notamment, l'augmentation des espèces *Citrobacter sp*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* et *S. enterica* et *Pseudomonas sp* (cf. Annexe 1). Cela est en corrélation avec le fait qu'on retrouve une expression augmentée de l'APP dans le SNE des personnes présentant une MA. De plus, une étude faite sur des souris transgéniques surexprimant la protéine APP au niveau entérique présente le fait que celles-ci ont une accumulation de peptides A β au niveau des neurones du SNE. Celles-ci présentent alors une diminution en nombre de leurs neurones entériques, une dysmotilité et une sensibilité augmentée à l'inflammation. On peut alors penser que ces

changements au niveau du SNE en lien avec la surexpression de la protéine APP soient corrélés avec l'expression de la MA.(34)

A cause de cette dysbiose, la présence d'APP et donc de peptides amyloïdes bactériens au niveau intestinal est augmentée. Le problème apparaît quand ces peptides se replient mal, à cause d'une inflammation intestinale par exemple, pour former une structure tertiaire en feuillets β pathogènes et se propager d'une façon similaire à celle des prions⁵⁰. En effet, des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré qu'il existe un mimétisme moléculaire permettant aux amyloïdes bactériens de provoquer un ensemencement croisé. Cela signifie qu'une protéine amyloïdogène ayant une structure tertiaire en feuillets β pathogènes amène une autre protéine à se configurer de la même façon. Selon certaines conditions, ces structures peuvent passer du tractus gastro-intestinal au SNC, en passant la barrière intestinale et la BHE, surtout chez les personnes âgées à cause d'une hyperperméabilité de ces 2 barrières. Ainsi, par une expression accrue des peptides amyloïdes bactériens et par l'ensemencement croisé, on a une augmentation du risque d'un mauvais repliement des protéines neuronales dans le cerveau. Comme ces peptides amyloïdes produits par ce type de bactérie ont une structure tertiaire ainsi qu'une immunogénicité qui ressemble aux amyloïdes A β 42 présents dans le SNC, ils ont le même rôle pathogène que ces derniers. Donc, à cause de ce mauvais repliement, les peptides ont plus de risque de s'agglomérer pour former des plaques. Ces agrégats déclenchent alors une réponse inflammatoire systémique et une neurodégénérescence perturbant ainsi certaines fonctions cérébrales dont la mémoire, comme on l'a vu précédemment (cf. Partie 2 § 3.1).(2,34,96,115)

De plus, une exposition, au niveau de l'intestin, à des peptides amyloïdes bactériens entraîne une réponse immunitaire qui favorise la production endogène d'amyloïde neuronal au niveau du cerveau.(34,116,117) Une étude de 2020 portant sur un modèle murin a observé que l'administration de peptides A β entériques entraîne des troubles cognitifs de type MA. Ils ont ainsi évoqué le fait que la MA peut survenir en premier lieu au niveau des intestins avant de prendre place dans le cerveau.(14)

2.2.6 Induction de l'hyperphosphorylation de la protéine tau

Une étude de 2019 conforte l'augmentation du phylum *Bacteroidetes* et la diminution des phyla *Firmicutes* et *Actinobacteria* chez des souris transgéniques τ ⁵¹. L'étude suggère également que la diminution de l'abondance, au niveau intestinal, de *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Eubacterium* notamment, comme observé chez les personnes atteintes de la MA, implique une augmentation de la pathologie τ dans le cerveau (cf. Annexe 1).(14,118)

2.2.7 Perturbation de la perméabilité intestinale et cérébrale

Comme vu précédemment, chez les personnes atteintes de MA, on retrouve une diminution du phylum *Actinobacteria* avec, notamment, diminution du genre *Bifidobacterium*. Ce type de dysbiose entraîne une diminution de l'expression des occludines et des claudines qui sont des protéines de jonction serrée permettant l'intégrité de la barrière intestinale et de la BHE. Cette perturbation entraîne une hyperperméabilité de barrière intestinale et de la BHE (cf. Annexe 1).(21,97)

De plus, lorsque le microbiote intestinal présente une dysbiose entraînant une augmentation de LPS et d'amyloïdes bactériens, comme observé dans la MA (cf. Partie 3 § 2.2.1), cela favorise la production de cytokines pro-inflammatoires et de cellules de l'immunité. Cela contribue à un état inflammatoire intestinal et chronique à bas bruit. Cet état favorise l'hyperperméabilité intestinale permettant à des substances potentiellement nocives de passer

50 Protéine qui est devenue pathogène suite à un changement de sa conformation dans l'espace, c'est une protéine mal repliée qui s'accumule et forme des dépôts car elle est difficilement éliminée.

51 Souris surexprimant dans leurs neurones cérébraux la protéine tau humaine mutée favorisant sa phosphorylation et son agrégation.

dans le sang dont la fuite d'amyloïdes bactériens et de LPS. Cela suractive le système immunitaire, amenant à une infiltration de cellules immunitaires et à une surproduction de cytokines pro-inflammatoires. L'état inflammatoire a alors tendance à devenir systémique par passage des molécules pro-inflammatoires. Cet état inflammatoire systémique favorise l'augmentation de la perméabilité de la BHE. Cette hyperperméabilité au niveau de la BHE favorise l'entrée des LPS et d'autres molécules potentiellement néfastes dans le SNC. L'inflammation chronique déclenche des dommages axonaux et une démyélinisation neuronale. L'altération de cet axe et des différentes barrières provoque une neuroinflammation (étude de 2020) pouvant conduire à la neurodégénérescence.(14,21,33,34,71,74,102)

2.2.8 Activation de la microglie

Le microbiote intestinal a un rôle dans le développement et la fonction de la microglie. En effet, des études portant sur des souris axéniques montrent que ces souris ont une perturbation de la maturation de la microglie, entraînant ainsi une diminution des réponses précoces face à l'exposition à des pathogènes. Cette perturbation est normalisée par l'apport en AGCC ou d'un mélange complexe de bactéries (pas de précision sur la composition dans l'étude). Lorsque les chercheurs ont administré des antibiotiques chez les souris adultes libérées de pathogènes spécifiques, ils ont remarqué que la microglie de celles-ci repassait à un stade immature qui se renormalise suite à la colonisation avec un microbiote complexe (non précisé). Ils en ont déduit qu'il est important que le microbiote soit actif et en bon état tout le long de la vie pour garder une bonne signalisation microbienne et ainsi avoir une bonne maturation microgliale.(19,104) Une dysbiose intestinale entraîne des perturbations au niveau de la maturation, de la différenciation et de la fonction de la microglie. Comme mentionné précédemment, il existe 2 formes actives de la microglie : la forme M1 pro-inflammatoire et la forme M2 anti-inflammatoire, l'activation de la forme M1 étant impliquée dans la pathogenèse de la MA (cf. Partie 2 § 3.4.4). Les bactéries intestinales vu précédemment qui produisent de l'oxyde nitrique et de l'APP, activent la microglie et favorisent cette forme M1. En effet, les peptides amyloïdes bactériens issus de l'APP, peuvent se fixer aux récepteurs de la microglie. Celle-ci est alors activée et libère des facteurs pro-inflammatoires. La microglie peut normalement identifier les peptides A β 42. Si elle en est incapable, cela peut être causé par un stress oxydatif élevé, une activation immunitaire anormale ou des pathologies chroniques.(14,34)

2.2.9 Neuroinflammation et voie immunitaire

Comme vu précédemment, chez les personnes atteintes de MA, on retrouve une diminution du phylum *Actinobacteria* avec, notamment, diminution du genre *Bifidobacterium*. Les bactéries de ce genre sont beaucoup impliquées dans les mécanismes anti-inflammatoires. La diminution de ce genre fait perdre l'homéostasie intestinale et l'équilibre pro/anti inflammatoire en contribuant à faire pencher la balance vers l'inflammation.(97,101) Les cytokines pro-inflammatoires impliquées sont IL1 β , IL6, IL17A, TNF- α , IL22, NLRP3, CXCL2. Les cytokines anti-inflammatoires qui ont tendance à diminuer sont notamment IL4 et IL10.

On a vu que la production d'amyloïdes bactériens augmente chez les patients atteints de la MA. Ces peptides induisent la libération d'interleukines pro-inflammatoires au niveau intestinal. Celles-ci peuvent alors pénétrer au niveau du cerveau en traversant la barrière intestinale puis la BHE qui sont rendues hyperperméables par les mécanismes vus précédemment.

Cela est cohérent avec une étude de 2017 montrant que des patients présentant un déficit cognitif avec amylose cérébrale⁵² possèdent des taux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires, telles que IL6, CXCL2, NLRP3 et IL1 β , par rapport aux sujets contrôles et

52 Accumulation, au niveau du cerveau, de dépôts de protéines amyloïdes formant des fibrilles amyloïdes.

aux patients présentant un déficit cognitif mais sans amylose cérébrale. L'augmentation de ces cytokines a été corrélée avec l'augmentation de l'abondance des bactéries pro-inflammatoires *Escherichia/Shigella* et la diminution de bactéries anti-inflammatoires telles que *Bacteroides fragilis* et *Eubacterium rectale* (cf. Annexe 1).(119) Une diminution de la cytokine anti-inflammatoire IL10 a également été observée chez ceux ayant une amylose cérébrale. Ces derniers ont significativement moins d'*Eubacterium rectale* et significativement plus d'*Escherichia/Shigella* par rapport aux 2 autres groupes (déficit cognitif sans amylose et sujets contrôles sains).(119)

Ainsi, les dysbioses liées à ces types de bactéries, que l'on retrouve chez les MA, sont potentiellement liées à un état inflammatoire périphérique chez les patients atteints de troubles cognitifs avec amylose cérébrale.(115) L'inflammation peut prendre la voie de la circulation sanguine avec le passage de cytokines pro-inflammatoires, comme vu précédemment. La pathologie progresse lentement le long des nerfs autonomes sacrés et du noyau moteur dorsal des nerfs vagues pour terminer au cortex mésencéphalique⁵³.(2,14)

Ainsi, l'inflammation initialement intestinale puis systémique se retrouve au niveau du cerveau provoquant une neuroinflammation. Or, comme vu précédemment, la neuroinflammation fait partie des mécanismes de la pathogenèse de la MA en favorisant la neurodégénérescence (cf. Partie 2 § 3.4.5).

2.3 Implication d'un seul agent infectieux

Une infection multiplie par 2 le risque de développer une MA en 5 ans. Le taux dans le sang de molécules inflammatoires comme la protéine C réactive et l'IL6 est élevé des années avant la déclaration de la démence.(102)

De nombreuses études ont été menées pour identifier s'il y a un lien entre des troubles intestinaux et des infections bactériennes avec la MA. Une étude de 2018 présente le fait qu'une infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est positivement liée au risque de développer une MA. Cette étude est en adéquation avec une méta-analyse publiée début 2020 qui a analysé de nombreux articles sur ce sujet. Les résultats de l'étude suggèrent que la MA est significativement associée à des troubles intestinaux ainsi qu'au rôle délétère de *H. pylori* dans le développement de cette maladie. En effet, il existe une prévalence significativement élevée d'infection à cette espèce de bactérie chez les personnes atteintes de MA en Europe et Asie de l'Est (sauf au Japon). Le mécanisme est le suivant : suite à une infection à *H. pylori*, l'organisme produit des Th1 et Th17 pour éliminer la bactérie. Ces LT produisent des cytokines pro-inflammatoires. Mais *H. pylori* échappe à la réponse immunitaire en produisant des Th2 et des Treg qui libèrent l'IL10 anti-inflammatoire. Th1 et Th17 sont ainsi éliminés. L'ensemble conduit à favoriser la propagation gastrique de *H. pylori*. Suite à cette propagation, il y a diverses cascades dont une induction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui peuvent altérer la BHE. *H. pylori* a des propriétés pro-inflammatoires et a la capacité de stimuler le dépôt d'A β au niveau du SNC (Figure 38).(21,120,121)

53 Région du tronc cérébral.

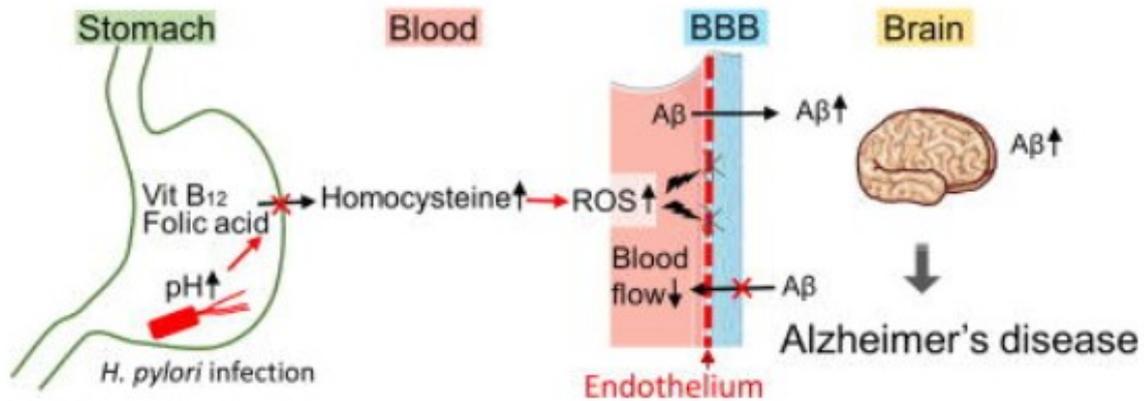


Figure 38: Rôle d'une infection chronique à *Helicobacter pylori* dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.(121)

Une étude de 2015 montre également que cette bactérie aurait la capacité d'induire une hyperphosphorylation de la protéine τ . Le mécanisme se fait via l'activation de la glycogène synthase kinase-3 β (GSK-3 β). L'administration d'inhibiteurs de cette molécule a diminué l'hyperphosphorylation de la protéine τ induite par la bactérie *H. pylori*.(122)

Plusieurs études ont montré que l'éradication de *H. pylori* peut être un moyen dans la prévention de tauopathies et est associée à une diminution du risque de progression de la MA, par rapport à l'absence de son éradication. L'étude en question a été faite sur des patients ayant reçu un diagnostic de MA et d'ulcère gastroduodéal liée à *H. pylori*. (121,122)

2.4 Conclusion

Tous les éléments évoqués dans cette sous-partie sont étroitement entrelacés et chacun agit, d'une façon ou d'une autre, sur un autre élément (Figure 39).

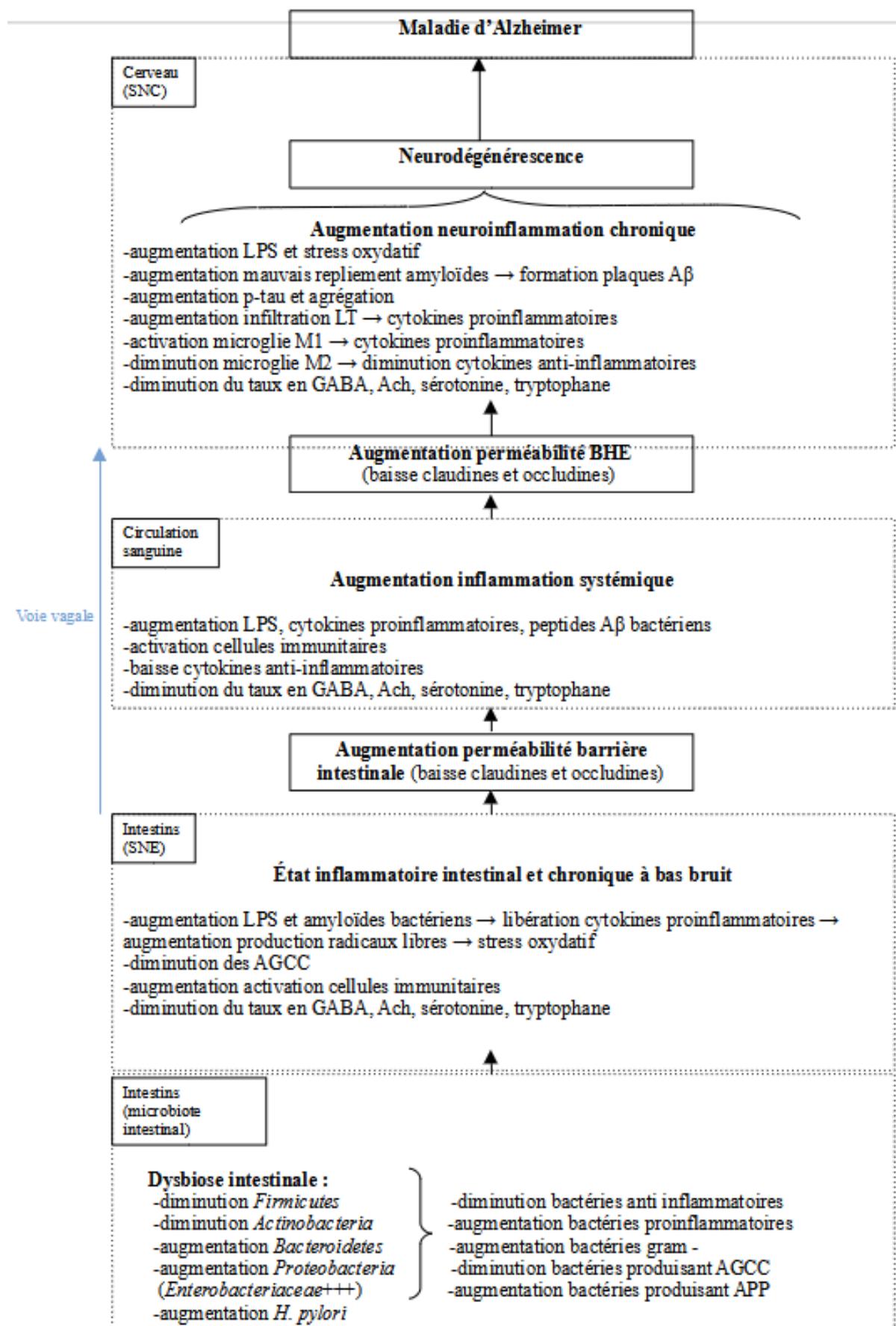


Figure 39: Implication du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.(2,34)

Ainsi, une étude de 2020 de Wei et al. met en relation le fait qu'une dysbiose du microbiote intestinal peut augmenter la perméabilité de la BHE, induire l'hyperphosphorylation de τ en activant la voie GSK-3 β au niveau de l'hippocampe, favoriser l'activation de la microglie et augmenter la production de cytokines inflammatoires (IL1 β , TNF α) au niveau de l'hippocampe. Cela a pour conséquence, à terme, d'entraîner des troubles cognitifs.(123)

De nombreuses études cliniques et expérimentales ont été réalisées au cours de ces dernières années sur l'implication du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer ainsi que sur les mécanismes mis en jeu. Il y a encore beaucoup de choses à découvrir et à comprendre et tout n'est pas encore très clair et précis. Cependant, les recherches se font de plus en plus fréquentes sur ce sujet et petit à petit, les voiles se lèvent permettant de comprendre un peu mieux comment tout cela est imbriqué. Les études montrent qu'il y a en effet une différence entre le microbiote intestinal d'une personne saine et celle d'une personne atteinte de la MA, pour une même tranche d'âge. Ce qui est encore un peu compliqué à mettre en lumière c'est de savoir si cette différence est une cause ou une conséquence de la pathologie. La diversité bactérienne est moindre chez les personnes atteintes de la MA avec augmentation ou diminution de certains genres bactériens. Cependant, les souches exactes impliquées sont encore floues et parfois les résultats sont contradictoires entre les études.

La compréhension de l'implication du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la MA peut permettre de développer de nouvelles voies thérapeutiques. Il serait également intéressant que des plans de santé se mettent en place avec pour objectif principal l'amélioration de la santé intestinale pour prévenir des troubles neurologiques qui pourraient survenir plus tard.

PARTIE 4 : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES EN LIEN AVEC LE MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Comme vu précédemment, diverses études montrent les liens possibles entre le microbiote intestinal et le développement de la MA (cf. Partie 3). On peut donc s'interroger sur les possibilités de thérapies en lien avec le microbiote intestinal pour agir à la fois de manière préventive et curative.(34) Pourrait-on prévenir voire traiter cette pathologie en retrouvant un bon équilibre intestinal ? Dans cette partie, nous allons justement aborder les différentes pistes qui ont été développées jusqu'à présent pour influencer sur le microbiote intestinal avec pour objectif de diminuer la pathogenèse de la MA en lien avec la dysbiose intestinale.

Plusieurs pistes sont à étudier : l'alimentation, les probiotiques ou encore la transplantation fécale. C'est ce que nous allons analyser dans cette partie.(124)

1 Alimentation

L'alimentation a une influence sur le microbiote. En effet, il a été montré que certains régimes alimentaires pouvaient favoriser la prolifération de bactéries protectrices, ou bien, à l'inverse, engendrer la prolifération de bactéries pro-inflammatoires, qui à long terme, pourraient favoriser le développement de pathologies comme la MA. Nous avons d'ailleurs vu précédemment que des maladies comme le diabète de type 2 ou l'obésité sont des facteurs de risque de la MA (cf. Partie 2 § 4.2.1). Or l'alimentation joue un rôle fondamental dans ce type de maladies. C'est pourquoi, dans cette partie, nous allons aborder les différents axes de l'alimentation pouvant avoir un impact sur la prise en charge de la MA.

1.1 Influence du régime alimentaire sur la MA

1.1.1 Régimes néfastes favorisant une dysbiose intestinale

Certains types d'alimentation ont été référencés néfastes pour le microbiote intestinal. C'est le cas de l'alimentation occidentale. En effet, dans ce type d'alimentation, il y a un excès d'apport en protéines, en lipides (notamment en graisses saturées), en aliments hautement transformés, en glucides simples et en amidon qui ne nourrissent pas correctement le microbiote. Il est également trop pauvre en sucres complexes et notamment en fibres qui, comme on l'a vu, sont bénéfiques pour le microbiote intestinal et donc pour l'organisme en général.(3) Une étude, nommée INCA 3, a montré que l'apport en fibres en France est en moyenne de 20 g par jour. Or, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) recommande un apport de 30 g de fibres par jour.(125)

L'ensemble entraîne une dysbiose intestinale en augmentant le nombre de bactéries produisant des résidus néfastes. Ces derniers attaquent le mucus intestinal qui engendre une hyperperméabilité intestinale et toutes les conséquences que l'on a vues précédemment (cf. Partie 3). L'inflammation systémique engendrée fait partie des paramètres augmentant le risque de la MA (cf. Partie 2 § 3.4.5).(21) Cela est soutenu par une étude de 2020 qui montre un lien entre une alimentation riche en graisses saturées et le risque de développer une MA.(2)

1.1.2 Régimes bénéfiques

Il existe notamment le régime DASH (Dietary Approaches to Stopping Hypertension). Ce régime consiste à éliminer de l'alimentation les produits transformés et de réduire la consommation en sel pour permettre de prévenir l'hypertension artérielle et la prise de poids. Comme vu dans la partie 2, l'hypertension artérielle, surtout à partir de 40 ans, ainsi que l'obésité sont des facteurs de risque de la MA. Le régime MIND (Mediterranean dash Intervention for Neurodegenerative Delay), qui fait partie du régime DASH, cible, plus spécifiquement, le bon fonctionnement du cerveau. Le régime MIND est un régime préventif sur du long terme contre la neurodégénérescence permettant ainsi de réduire les risques de développer des maladies, notamment une MA. Il s'appuie sur le régime méditerranéen (Figure 40). Ce dernier se compose notamment d'huile d'olive, fruits secs oléagineux, légumineuses, fruits, légumes verts à feuilles, poissons, baies, légumes secs, volaille, céréales complètes, aliments riches en bonnes graisses (œufs, soja, tournesol, colza, levure, arachides), en acides gras polyinsaturés (oméga 3 = $\omega 3^{54}$) et en polyphénols (foie de porc, poulet, cabillaud, poissons gras, haricot), huile de lin, colza, chanvre, graines de chia. C'est un régime également faible en viande, en produits laitiers et en sucreries. Ce type de régime est en lien avec un meilleur état cognitif chez les personnes en bonne santé et présente un risque diminué de développer une MA grâce à un effet neuroprotecteur et anti-inflammatoire. Il présente également un intérêt chez les personnes déjà atteintes de la MA.(21,126,127)

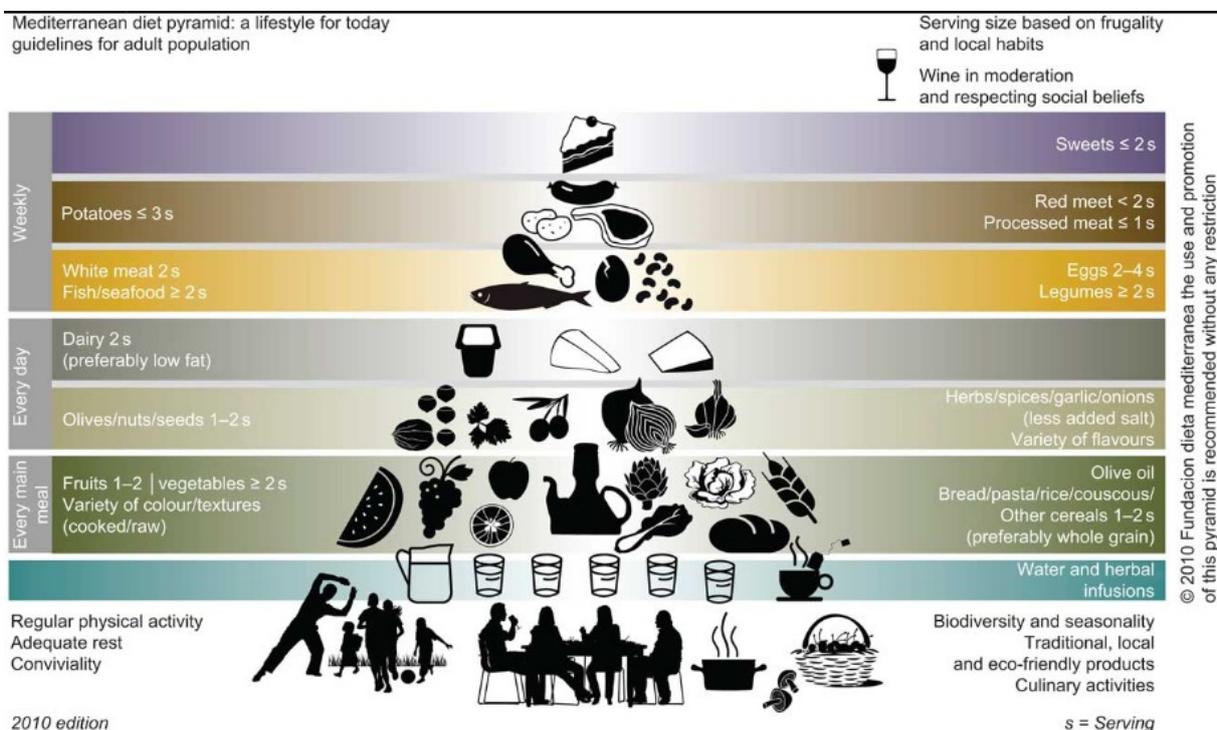


Figure 40: Visualisation du régime méditerranéen.(191)

Pour appuyer ces dires, quelques études ont analysé l'impact de différentes alimentations selon les groupes de population. Par exemple, le peuple chasseurs-cueilleurs Hadza de Tanzanie, a une alimentation riche en fibres et pauvre en graisses. L'analyse de leur microbiote a montré que celui-ci est très diversifié et lié à une augmentation d'espèces bactériennes aux capacités fermentaires telles que *Roseburia*, *Eubacterium rectale* et *Ruminococcus bromii* du phylum *Firmicutes*. En effet, ces types de bactéries sont capables de métaboliser les sucres complexes des végétaux. En revanche, dans les pays industrialisés, qui possèdent une alimentation riche en protéines et en graisses animales et faible en fibres, les

54 Acides gras essentiels (non produits par le corps donc qui doivent être intégrés via l'alimentation).

bactéries de ce phylum diminuent. En complément de cette diminution, il y a une augmentation et une prédominance de bactéries faisant partie des genres *Bacteroides* et *Alistipes* (phylum *Bacteroidetes*) et du genre *Bilophila* (phylum *Proteobacteria*), qui on l'a vu (cf. Partie 3 § 2.1), ont tendance à être augmentés chez les personnes atteintes de la MA. Ce type bactérien est en effet augmenté lors d'apport d'aliments pré-cuisinés à haut contenu énergétique car ce sont des bactéries capables de supporter les sucs biliaires.(3)

1.2 Constituants impliqués, notion de prébiotiques

Les nutraceutiques concernent tout aliment ayant une action bénéfique sur l'organisme. Parmi eux, on peut citer les prébiotiques qui sont des substances alimentaires non digestibles. Ils correspondent aux composants de l'alimentation pris en charge par les bactéries du microbiote intestinal et permettant le développement de certaines populations de bactéries pouvant former un microbiote intestinal optimal.

1.2.1 Les sucres complexes

Parmi les prébiotiques, on retrouve les sucres complexes non digérés dans l'intestin grêle, notamment les fibres, qui apportent l'énergie nécessaire pour les bonnes bactéries (cf. Partie 1 § 4.2). Le type de sucres complexes ainsi que la quantité ingérée sera déterminante quant à la qualité du microbiote intestinal. La consommation de sucres complexes permet l'émergence de bactéries à action anti-inflammatoire et productrice d'AGCC permettant une protection du mucus intestinal. On peut nommer quelques bactéries anti-inflammatoires évoquées précédemment, qui se nourrissent de sucres complexes de l'alimentation : *Faecalibacterium* et *Bifidobacterium*. On a vu que ces 2 genres bactériens ont tendance à diminuer chez les personnes présentant une MA et que ces bactéries permettent la production d'AGCC (cf. Partie 1 § 4.2 et Partie 3 § 2.4). Il est important d'en consommer régulièrement et de les intégrer durablement dans l'alimentation pour profiter de ces bénéfices. En effet, si leur consommation n'est pas régulière, les conséquences bénéfiques diminuent rapidement et le microbiote intestinal a tendance à revenir à son état initial.(3,10,11,16) De plus, si l'apport en sucres complexes est insuffisant, les bactéries puisent dans le mucus composant la barrière intestinale pour pouvoir survivre. Celui-ci s'amointrit et la barrière intestinale devient plus perméable. Cela entraîne également une diminution de la fermentation et donc une diminution de la production d'AGCC. L'ensemble engendre une dysbiose intestinale et la diminution de la couche de protection des intestins (mucus) pouvant créer une inflammation chronique à bas bruit (cf. Partie 3 § 2.2).(3)

Il existe 2 types de fibres : les fibres solubles et les fibres insolubles. Les fibres solubles se trouvent majoritairement au niveau du cœur des végétaux. C'est ce type de fibres qui a une action prébiotique en nourrissant les bactéries. Les aliments riches en fibres solubles sont : céréales (avoine, seigle, sarrasin, orge), légumes (carotte, courgette, asperge, pomme de terre, courge, cœur d'artichaut, navets, choux de Bruxelles), fruits (orange, pamplemousse, pêche, pomme, prune, coing, fraise, pruneaux, avocat), psyllium, ail, fruits secs. Les fibres insolubles se trouvent majoritairement dans la paroi des végétaux. C'est l'ingestion de ce type de fibres qui permet de lutter contre la constipation en augmentant le volume du bol alimentaire. Ces fibres favorisent également l'effet de satiété. Elles sont cependant moins bien digérées que les fibres solubles, pouvant entraîner, chez certaines personnes aux intestins fragiles, des gaz et des ballonnements. Les aliments riches en fibres insolubles sont : céréales complètes (blé complet, son de blé, riz complet, boulgour), légumes (épinards, petits pois), fruits (rhubarbe, pomme avec la peau, poire, datte, amande), légumineuses (haricots rouges, lentilles, pois chiches, brocolis), graines de lin et chia.

On trouve également dans cette catégorie les β -glucanes. Ce sont des polysaccharides constitués de glucose liés par des liaisons β (Figure 41). On les retrouve notamment dans les céréales complètes (orge, flocon d'avoine), le pain complet, le shiitaké (champignon asiatique).

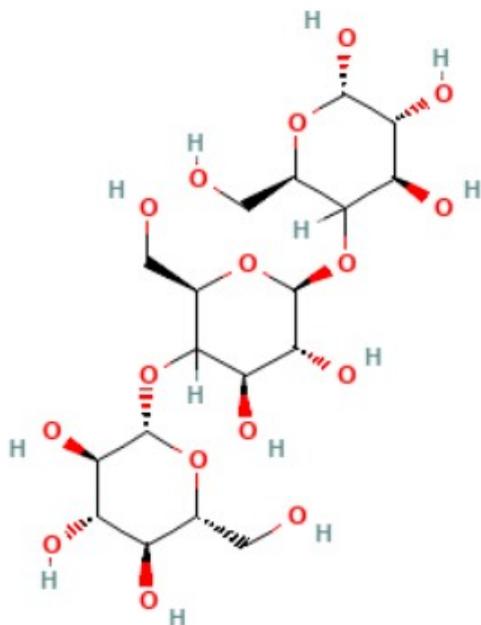


Figure 41: Structure d'un β -glucane.(193)

On peut évoquer également les fructooligosaccharides (FOS) qui sont des molécules composées de glucose et de fructose (Figure 42). Les FOS font partie des fructanes avec un nombre n compris de 2 à 9. Si le nombre n est élevé (> 10), on les appelle inuline ou levane. Les FOS ne sont pas assimilables directement par l'intestin grêle mais ils sont digérés par le microbiote intestinal, ce sont donc des prébiotiques. En effet, ils favorisent la multiplication de *Bifidobacterium*. On peut trouver ces molécules dans les aliments tels que certaines céréales (blé, seigle, orge, épeautre), certains légumes (artichaut, betterave, ail, poireau, oignon, échalote, asperge, salsifis cuits), certains fruits (pamplemousse, nectarine, pêche blanche, prune, pastèque, datte, banane séchée, raisin sec), certaines oléagineuses (noix de cajou, pistache), certaines légumineuses (haricot blanc et rouge, flageolet, pois chiches, graine de soja) ainsi que le pissenlit et la racine de chicorée.(21,128)

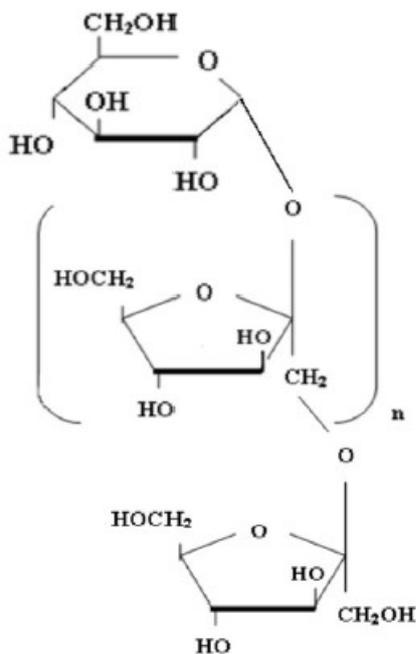


Figure 42: Structure de base d'un fructooligosaccharide.(190)

1.2.2 Les lipides

1.2.2.1 Oméga-3

Les $\omega 3$ (acides gras polyinsaturés à longues chaînes) permettent d'empêcher les dépôts de protéines amyloïdes au niveau du cerveau. Ils permettent une bonne communication entre les neurones (aident à créer des synapses) en s'incorporant dans leur membrane (50% du tissu cérébral sont des lipides) et luttent contre l'inflammation de bas grade. Des analyses sur le taux d' $\omega 3$ dans le plasma et le cerveau ont montré que ces taux sont diminués chez les patients atteints de la MA par rapport aux sujets sains de même âge. Des études ont montré que les symptômes à un stade léger ont pu être ralentis grâce à la prise de compléments alimentaires à base d' $\omega 3$ pendant 6 mois. Deux à trois repas de petits poissons gras (sardine, hareng, maquereau) par semaine et la consommation d'huile végétale de colza, lin ou cameline, d'une poignée de fruits à coque (noix, amandes) et de graines de chia tous les jours assurent une bonne source d'apport en $\omega 3$.(69,129) Des études sur des adolescents ont montré que les tâches impliquant les hippocampes sont mieux réalisées chez ceux consommant plus d' $\omega 3$ par rapport à ceux consommant plus de lipides saturés.(130)

A titre d'exemple, le DHA (acide docosahexaénoïque, Figure 43) possède une action neuroprotectrice à large spectre. Le DHA est l'acide gras majoritaire au niveau des membranes neuronales. Cet $\omega 3$ joue un rôle dans la neurogenèse, protège contre l'apoptose et contre la neurotoxicité des peptides β -amyloïdes. On le retrouve dans les petits poissons gras. Plusieurs études ont montré le fait qu'une supplémentation en DHA de courte durée protège les fonctions cognitives chez les personnes ayant des atteintes prodromales⁵⁵ à une MA. Cependant, ces effets ne sont pas concluants chez des personnes ayant déjà une MA avérée. Ainsi, un apport suffisant en DHA est associé à un risque moindre de développer une MA dans un cadre préventif.(69)

55 Symptômes avant-coureurs d'une maladie.

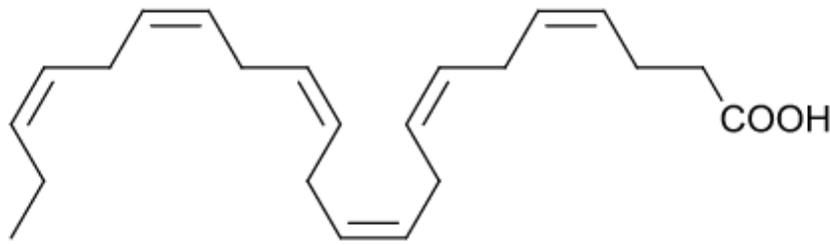


Figure 43: Structure de l'acide docosahexaénoïque (DHA).(192)

1.2.2.2 Oméga-6

Parmi les $\omega 6$, on peut parler notamment de l'acide arachidonique qui est un acide gras polyinsaturé à longue chaîne (Figure 44). Cet acide gras fait partie des phospholipides qui constituent les membranes cellulaires de l'organisme, notamment au niveau du cerveau, des muscles et du foie. On retrouve cette molécule dans les graisses alimentaires de types animales (viandes, fromages, beurre, œufs). Si ces produits sont consommés en trop grande quantité cela peut être néfaste pour l'organisme à long terme. En effet, cette molécule contribue à un état inflammatoire en synthétisant des molécules pro-inflammatoires. Des auteurs ont montré qu'un régime riche en acide arachidonique augmente la sensibilité des souris aux effets neurotoxiques des oligomères de peptides β -amyloïdes mais sans augmentation significative au niveau cérébral.(131,132)

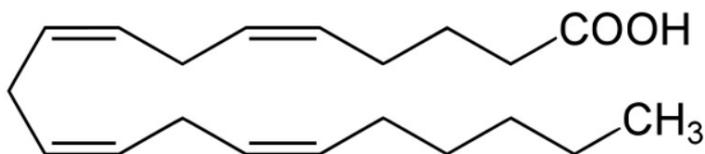


Figure 44: Structure de l'acide arachidonique.(187)

1.2.2.3 Cholestérol

Dans la catégorie des lipides, on peut évoquer également le cholestérol (Figure 45) qui est un acide gras majeur des membranes cellulaires dont des neurones. Une synthèse d'études suggère que l'augmentation transitoire des niveaux de cholestérol au niveau neuronal entraîne une surproduction de peptides β -amyloïdes.(131)

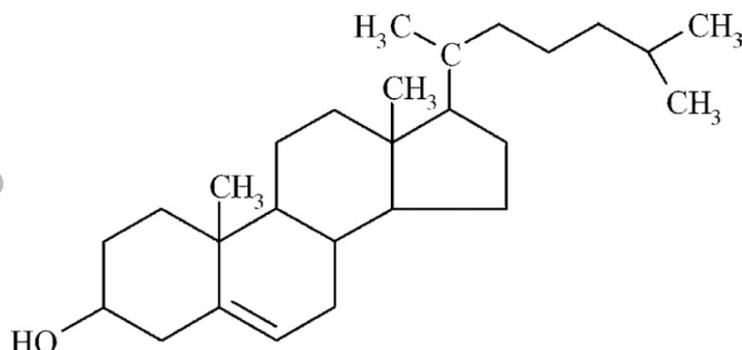


Figure 45: Structure du cholestérol.(188)

1.2.3 Les vitamines

Les vitamines C, E, B6, B9 et B12 empêchent les processus de dégradation cellulaire dans le cerveau. On retrouve de la vitamine C dans presque toutes les variétés de légumes et fruits (notamment les baies). Les vitamines B se situent notamment dans les lentilles, les choux de Bruxelles, les céréales complètes, les légumes à feuilles, les viandes, les poissons, les œufs,

les produits laitiers (B12) et la mâche. On peut trouver de la vitamine E dans l'huile de tournesol, l'huile de germe de blé, les amandes et les noisettes.(129)

Plus spécifiquement, on peut parler de la choline qui fait partie des vitamines de type B. Elle est présente dans les aliments de consommation courante. Cette molécule est le précurseur des constituants de la membrane cellulaire (ex : phosphatidylcholines). Elle est également le précurseur de l'acétylcholine, déjà évoqué précédemment, qui joue un rôle dans la pathogenèse de la MA (cf. Partie 2 § 3.4.2). Des études sur des souris ont montré une diminution significative de la charge de plaques amyloïdes et une amélioration de la mémoire spatiale grâce à une supplémentation à vie en choline. Cette supplémentation a permis une diminution de la voie amyloïdogène et une diminution de l'activation de la microglie. La conclusion de cette étude suggère que « la modification du régime alimentaire tout au long de la vie peut réduire la pathologie de la MA. »(133)

1.2.4 Les polyphénols

La consommation d'aliments riches en polyphénols permet de baisser l'inflammation cérébrale et d'avoir une action antioxydante. Les molécules anti-oxydantes ont un impact sur le stress oxydatif, qui on l'a vu, a potentiellement un rôle dans la pathogenèse de la MA (cf. Partie 2 § 3.4.3). Des études sur des souris atteintes de MA ont montré que les polyphénols diminuent la production de peptides A β grâce à l'inhibition de l'oligomérisation et des effets cellulaires neurotoxiques. On retrouve ces molécules notamment dans le curcuma, les baies rouges (myrtilles, mures), le thé vert et les raisins.(69,73)

1.2.5 Alcool et autres drogues

L'alcool, les drogues, les carences en vitamine B9 et B12 sont également à éviter puisqu'ils peuvent créer une inflammation du tube digestif qui, on l'a vu, est néfaste pour l'organisme. (73)

1.3 Propositions thérapeutiques en lien avec l'alimentation et son influence sur le microbiote intestinal

1.3.1 Régimes alimentaires à déconseiller

Une étude pré-clinique sur des souris adolescentes, en régime hyperlipidique saturé, a montré que cela a eu comme effet de perturber la consolidation (mémoire à long terme) de la mémoire spatiale. Cependant, ce régime n'a pas eu d'impact sur la mémoire à court terme ni chez des souris adultes. L'étude a conclu que les régimes hyperlipidiques pendant l'adolescence diminuent la capacité de neurogenèse et augmentent la neuroinflammation au niveau des hippocampes. Cette période est donc un moment vulnérable aux effets de l'alimentation sur les mémoires dépendantes des hippocampes.(130)

1.3.2 Régimes alimentaires à conseiller

Plusieurs études cliniques ont été effectuées sur des types alimentaires évoqués précédemment (cf. Partie 4 § 1.1.2). En 2013, une étude finlandaise nommé FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) a pris en compte 3 aspects de prévention que sont la stimulation de la mémoire, l'activité physique et la nutrition. Cette étude d'intervention gériatrique pour prévenir les troubles cognitifs et le handicap a montré l'importance de ces actions pour diminuer le risque de développer un trouble neurocognitif majeur. Cette étude a été réalisée sur 1 280 personnes âgées de 60 à 77 ans ayant un risque élevé de développer une démence. Sur 2 ans, ces personnes ont suivi un programme de stimulation cognitive, d'exercice physique encadré et pratiqué à l'hôpital, ainsi que des conseils nutritionnels avec des résultats positifs démontrés.(70,134)

De plus en plus d'études concernant le régime méditerranéen, DASH et MIND notamment sont réalisés pour montrer leur potentiel lien sur le déclin cognitif et la démence (Figure 46). Plusieurs de ces études ont conclu à un effet protecteur vis-à-vis de ces pathologies cérébrales en ralentissant le déclin cognitif, voire dans certains cas à inverser les déficits cognitifs dans la MA.

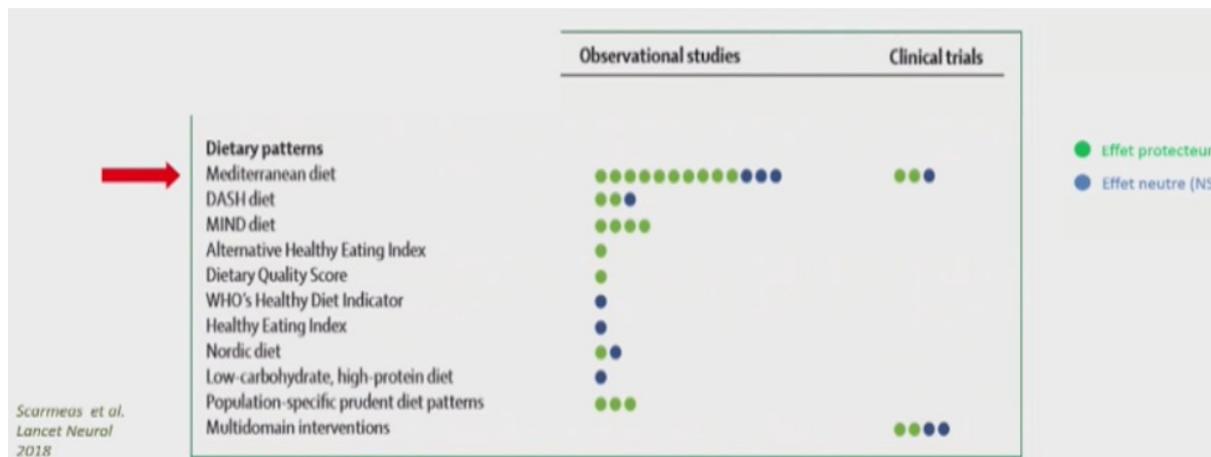


Figure 46: Synthèse sur l'effet de divers profils alimentaires sur le déclin cognitif et la démence.(130)

Une étude a regroupé 64 études (entre 1997 et 2015) qui ont analysé l'impact de l'alimentation sur la MA. Parmi ces études, 50 ont révélé un lien entre le régime alimentaire et l'incidence de la MA dont 10 qui ont révélé un lien bénéfique significatif avec le régime méditerranéen.(135) Depuis, d'autres études ont été effectuées sur l'impact du régime méditerranéen sur le déclin cognitif et la démence. Beaucoup d'entre elles concluent que ce type de régime a un effet protecteur dans cette indication. En effet, par exemple, des études épidémiologiques observationnelles ont remarqué que l'IRM et les tests cognitifs étaient de meilleures qualités lorsque les personnes adoptent un régime méditerranéen. Cela est en accord avec des essais cliniques sur 4 ans qui ont observé que les personnes suivant ce régime ont une meilleure cognition que ceux ayant une alimentation occidentale classique.(130)

Une étude de 2020 a analysé le profil du microbiote intestinal d'environ 600 participants de 5 pays européens différents avant et après l'administration d'un régime méditerranéen sur 1 an adapté aux personnes âgées. Ainsi, ils ont conclu que l'adhésion à ce régime est positivement associée à l'amélioration de la fonction cognitive et à une augmentation de la production d'AGCC et négativement associée à des marqueurs inflammatoires tels que IL17. Ils ont également remarqué que l'adhésion à ce régime augmente la diversité du microbiote intestinal avec un ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* plus élevé.(136) Or, on a vu précédemment que le phylum *Firmicutes* a tendance à être diminué chez les MA alors que le phylum *Bacteroidetes* a tendance à être augmenté (cf. Partie 3 § 2.1).

On peut notamment évoquer une publication de 2021 sur une étude concernant plus de 16 000 participants sur une vingtaine d'années. En conclusion, le régime méditerranéen est inversement associé à l'incidence de la démence avec un risque global réduit de 20%. Ils ont également noté que ce lien est plus important pour la démence non Alzheimer chez les femmes et pour la démence Alzheimer chez les hommes ainsi que pour les participants qui étaient moins instruits.(137)

Une étude clinique humaine de 2021 travaillant sur un régime cétogène méditerranéen a permis d'augmenter la quantité des *Enterobacteriaceae*, *Akkermansia*, *Slackia*, *Christensenellaceae* et *Erysipelotriaceae* tout en réduisant *Bifidobacterium* et *Lachnobacterium*. Cela a joué également sur les AGCC en augmentant le propionate et le butyrate. Cette modulation du microbiote intestinal a amélioré les biomarqueurs de la MA au niveau du LCR des patients présentant des troubles cognitifs légers.(21)

Concernant le régime DASH, on peut citer une étude américaine publiée le 17 juin 2020 dans *Neurology* et réalisée par l'équipe du Dr Klodian Dhana. Cette étude a eu pour objectif de quantifier « l'impact d'un mode de vie sain sur le risque de démence d'Alzheimer ». Pour cela, lui et son équipe se sont basés sur les données de 2 populations d'études ayant une moyenne d'âge de 73,2 ans et de 81,1 ans au début de l'étude. Cette étude a suivi ces populations sur 6 ans. L'analyse se base grâce à un score sur leur mode de vie allant de 0 à 5 correspondant au nombre de recommandations suivies. Les recommandations sont : une activité physique d'intensité modérée à élevée d'au moins 150 minutes par semaine, une non consommation de cigarette, une consommation légère à modérée d'alcool (équivalent à moins de 15 g par jour pour les femmes et moins de 30 g par jour pour les hommes), un régime DASH et des activités cognitives. En analysant les données recueillies, les scientifiques ont pu calculer que les personnes ayant un score de mode de vie sain entre 2 et 3 ont 37% de risque en moins de développer une démence d'Alzheimer que ceux ayant un score entre 0 et 1. Ce pourcentage passe à 60% chez les personnes ayant un score entre 4 et 5. Cette étude conclut donc qu'une combinaison de plusieurs facteurs de mode de vie sain est favorable et corrélée à une diminution du risque de développer une démence d'Alzheimer jusqu'à 60% si les 5 recommandations sont suivies. Il y a un lien favorable entre avoir des comportements et des habitudes de vie saines et un risque plus faible de développer une démence. Suite à la publication de cette étude, le Dr Dhana espère que « cette étude motivera les gens à adopter un mode de vie sain en ne fumant pas, en étant physiquement et cognitivement actifs et en ayant une alimentation de haute qualité » et qu'« à partir de ces résultats et du fait que les facteurs de style de vie que nous avons étudiés sont modifiables et contrôlent directement l'individu, il est impératif de les promouvoir simultanément chez les personnes âgées comme stratégie pour retarder ou prévenir la démence d'Alzheimer ». La limite de cette étude c'est qu'elle ne permet pas de déterminer l'importance individuelle de chaque recommandation. (138,139)

Concernant le régime MIND, une étude de 2018, mettant en jeu un lien entre ce régime alimentaire et une meilleure cognition, rapporte un intérêt positif chez les personnes en bonne santé. Cependant, aucun lien bénéfique n'a été trouvé pour des personnes ayant déjà une MA. (140)

Cependant, depuis, d'autres études ont été réalisées, montrant un lien protecteur entre le régime MIND et la démence (Figure 46). En effet, un essai contrôlé randomisé multicentrique sur 3 ans, sorti en 2021, a été réalisé sur ce régime. Cet essai consiste à tester les effets du régime MIND sur la fonction cognitive chez 604 personnes à risque de développer une MA. Elle démontre que ce régime permet de booster les fonctions cérébrales, d'améliorer la concentration et le tonus du cerveau.(21,126)

Ainsi, plusieurs études montrent qu'« un bon régime alimentaire est un moyen efficace de prévenir ou de retarder la progression de la maladie ». En effet, des analyses suggèrent que le type d'alimentation peut affecter la production de bêta-amyloïde, le traitement de la protéine τ et réguler l'inflammation et le stress oxydatif en lien avec la MA. Comme on l'a vu précédemment, ces modifications sont en lien avec la qualité du microbiote intestinal. (124,141) De nombreuses autres études sont en cours aujourd'hui pour continuer d'analyser le lien des comportements sains et la diminution du risque de démence Alzheimer.

1.3.3 Prébiotiques et autres molécules

Diverses études ont analysé l'impact de certains nutriments sur le déclin cognitif et la démence (Figure 47). On peut en ressortir le fait que certains nutriments tels que les polyphénols, quelques vitamines et les $\omega 3$ ont fait l'objet de quelques études montrant un effet

protecteur. Cependant, on peut également noter que chaque nutriment fait l'objet de discordance avec des résultats parfois contraires.

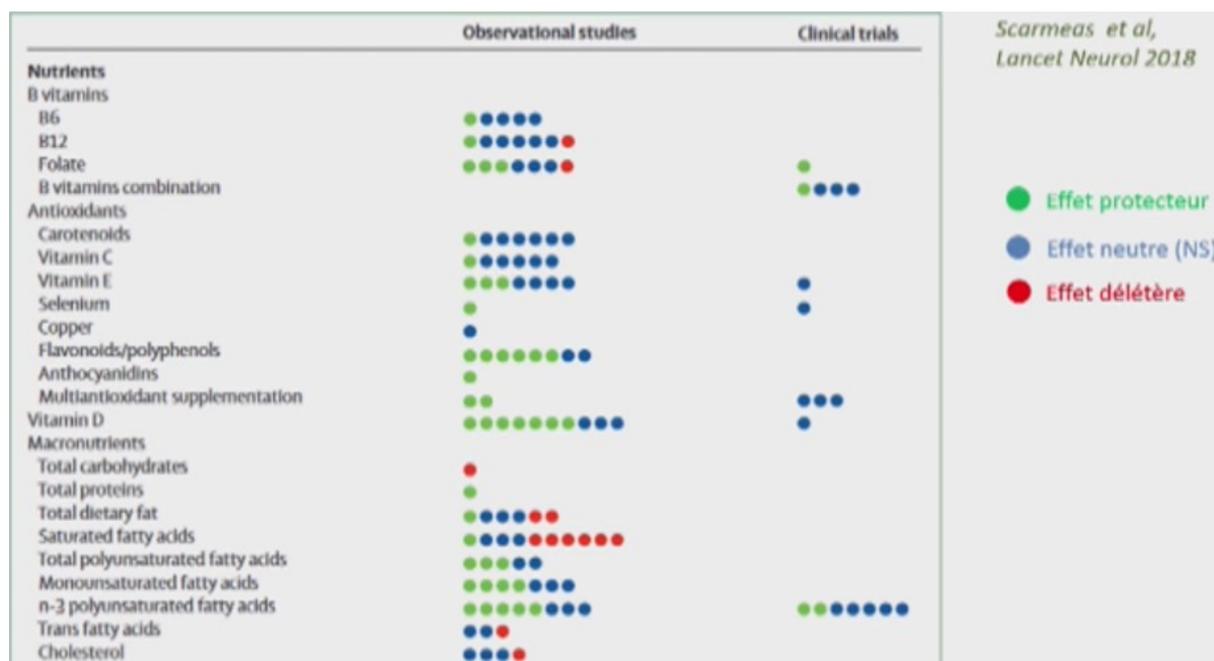


Figure 47: Synthèse de l'impact de nutriments sur le déclin cognitif et la démence. (130)

1.3.3.1 Apport direct d'AGCC

1.3.3.1.1 Études *in vitro*

Par rapport à la lecture des études évoquées dans la partie 3, l'apport en AGCC peut être une approche intéressante dans l'homéostasie neuronale. Dans des études *in vitro*, l'administration systémique d'acide butyrique, d'acide valérique et d'acide propionique a permis de contrecarrer la conversion des peptides A β en plaques amyloïdes neurotoxiques. (21)

1.3.3.1.2 Études pré-cliniques

Pour continuer sur l'apport potentiellement bénéfique des AGCC, on peut évoquer une étude de 2016 montrant que le butyrate de sodium a atténué l'hyperperméabilité de la BHE en rétablissant l'expression d'occludines et de la zonula occludens-1 chez des souris présentant un traumatisme cérébral. Les auteurs ont également cité que cet AGCC a un effet neuroprotecteur grâce à la restauration de la BHE suite à son altération. (142) Une autre étude de 2020 sur des modèles de souris transgéniques à un stade précoce de la MA montre qu'un régime alimentaire de 12 semaines à base de butyrate de sodium a permis d'atténuer les déficits de mémoire par rapport à un régime témoin. Avec ce type de régime, les auteurs ont également constaté une diminution de 40% des niveaux d'A β cérébraux. (143)

1.3.3.2 Sucres

1.3.3.2.1 Études pré-cliniques

Une étude de 2020 chez des souris montre qu'un apport élevé en fibres (0,037 g/kcal) a significativement diminué les déficits cognitifs. Cette étude montre que cet apport en fibres a augmenté l'expression de sérotonine et de noradrénaline et a supprimé la neuroinflammation. Cet apport a également permis de restructurer le microbiote intestinal et d'augmenter la formation d'AGCC. L'étude a également analysé que l'augmentation des lactobacilles et les taux d'AGCC sont positivement corrélés à des améliorations comportementales. (144) L'administration d'oligosaccharides à des souris transgéniques APP/PS1 a significativement amélioré la mémoire, l'apoptose des neurones et régulé négativement l'expression des peptides A β 42. (21)

Une étude de 2021, sur des souris ayant reçu une injection intra-hippocampique d'oligomère A β 25-35, a découvert que grâce à un prétraitement avec du lactulose, cela peut moduler le microbiote intestinal et diminuer la neuroinflammation. Ainsi le lactulose aurait un effet neuroprotecteurs par anti-inflammation et autophagie. Cette administration améliore également le niveau d'expression des protéines synaptiques des souris MA.(145)

Une étude de 2019 dévoile que les FOS peuvent améliorer les déficits cognitifs chez les souris transgéniques APP/PS1 en régulant le microbiote intestinal. En effet, après 6 semaines d'administration de FOS chez ces souris, la composition microbienne intestinale altérée a été rétablie en diminuant la quantité de bactéries du phyla *Proteobacteria*, des familles *Helicobacteraceae* et *Desulfovibrionaceae* tout en augmentant la quantité en *Lactobacillus*. (21,146)

L'administration d'inuline (classe des fructanes, Figure 48) a permis de diminuer l'expression des gènes inflammatoires au niveau de l'hippocampe chez des souris surexprimant ApoE4, avant le développement d'A β .(21)

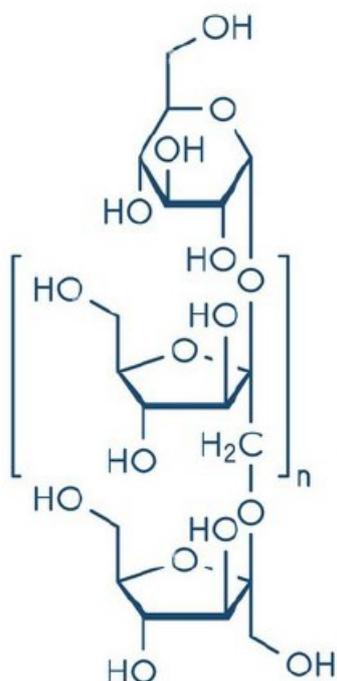


Figure 48: Structure de base de l'inuline.(189)

1.3.3.2.2 Études cliniques

Un prébiotique, l'oligomannate de sodium GV-97 a eu une approbation en 2019 en Chine pour le traitement de la MA légère à modérée. En effet, ce prébiotique a démontré une amélioration solide et constante de la cognition dans un essai clinique de phase 3 portant sur 818 personnes atteintes de la MA à un stade léger à modéré. L'essai montre une légère amélioration du score cognitif après 36 semaines avec ce prébiotique. C'est une association d'oligosaccharides linéaires (Figure 49) dérivés d'algues marines brunes *Echlonia kurome* Okamura. D'après les études, ce prébiotique permettrait de reconstituer le microbiote intestinal, de réduire l'infiltration périphérique des cellules immunitaires induite par les métabolites dans le cerveau, d'inhiber la neuroinflammation et d'améliorer les troubles cognitifs. Une autre étude a aussi montré que cette molécule bloque le stress oxydatif cellulaire et réduit la production de TNF- α pro-inflammatoires.(14,147–149)

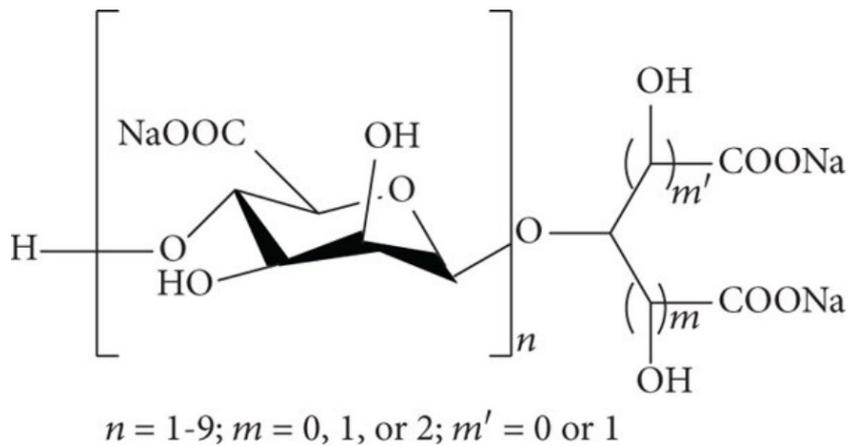


Figure 49: Structure de l'oligomannate de sodium.(186)

1.3.3.3 Lipides – Omega-3

Des études, faites il y a quelques années, n'ont pas montré d'effets bénéfiques significatifs entre le mode de vie et les capacités cognitives. C'est le cas de l'essai français préventif multidomaine sur la MA, nommé MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial), dont les résultats finaux sont sortis en 2013. Cette étude avait été réalisée sur 1 680 personnes âgées de plus de 70 ans suivies sur 3 ans. Le programme de cette étude a intégré une stimulation cognitive, des conseils pour une activité physique des patients chez eux et un plan nutritionnel dont un apport journalier en $\omega 3$.(70,138,139)

1.3.3.4 Autres molécules

Une étude préclinique de Syeda et al. de 2018 sur des souris transgéniques MA a montré que l'ingestion d'aliments composés de protéines de soja (aliments contenant des FOS), graines de chia (aliments riches en sucres complexes et en $\omega 3$) et de curcuma (épice riche en polyphénols) a permis de réduire la quantité de bactéries pro-inflammatoires et d'augmenter celles qui sont anti-inflammatoires telles que *Akkermansia muciniphila* et *Faecalibacterium prausnitzii*. Cette modulation du microbiote intestinal a eu des effets sur les marqueurs pathologiques de la MA dont une amélioration cognitive, une diminution des agrégats amyloïdes et de l'hyperphosphorylation de τ , une diminution du stress oxydatif et de la neuroinflammation.(21)

L'administration de sésamol, molécule dérivée du phénol (Figure 50) et retrouvée dans l'huile de sésame, a une fonction antioxydante et a permis d'améliorer la synthèse d'AGCC chez des rats qui ont un régime riche en graisses. Cela a eu comme conséquence une amélioration des déficits cognitifs et de la structure synaptique. Parallèlement, cette étude a constaté une inhibition de l'accumulation d'A β .(21)

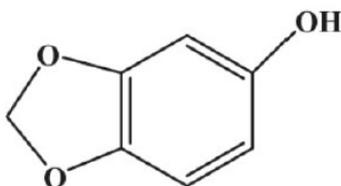


Figure 50: Structure du sésamol.(185)

L'administration de jatrorrhizine, alcaloïde protoberberine (Figure 51) extrait du rhizome de *Coptidis* (Figure 52), a modulé l'abondance des phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* perturbés chez les MA. Son administration a permis de diminuer les déficits de mémoire et de diminuer le taux de plaques A β au niveau du cortex et de l'hippocampe de souris APP/PS1.(21)

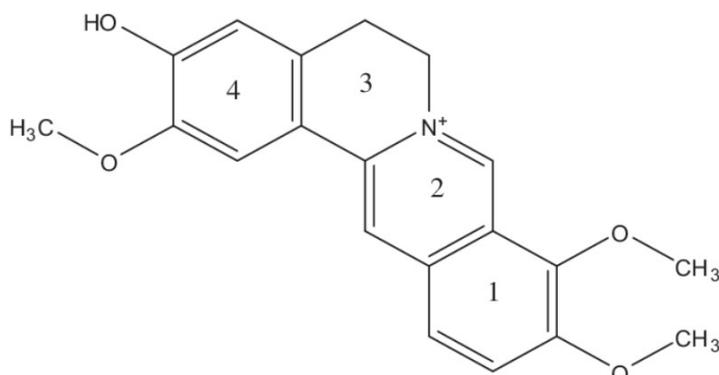


Figure 51: Structure de la jatrorrhizine.(195)



Figure 52: *Coptis chinensis*.(194)

1.4 Probiotiques

1.4.1 Définition et signification

Le mot « probiotique » vient des mots grecs « pro » signifiant « en faveur » et « biotikos » qui signifie « la vie ». Selon l'OMS, les probiotiques sont des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantités suffisantes, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ». Ce sont des bonnes bactéries responsables du bon fonctionnement de l'organisme et empêchant la colonisation des mauvaises bactéries. L'utilisation de probiotiques est nommée bactériothérapie orale. Un probiotique doit être administré vivant et en quantité suffisante, des études doivent avoir établi son utilité, il doit être sûr et avoir un effet bénéfique.(3) Les probiotiques utilisés pour restaurer le microbiote intestinal lors de dysbioses et ayant un impact dans l'axe microbiote-intestin-cerveau sont appelés psychobiotiques.(14)

Actuellement, dans la catégorie probiotiques, on trouve majoritairement des bactéries lactiques⁵⁶. Ces bactéries regroupent 13 genres bactériens différents : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Carnobacterium*, *Oenococcus*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Tetragenococcus* et *Vagococcus*. Ce sont des bactéries qui produisent des bactériocines qui ont un rôle dans l'immunité (cf. Partie 1 § 4.3.1).(150) Actuellement, ce sont majoritairement les lactobactéries et les bifidobactéries qui sont utilisées en qualité de probiotiques. Ces bactéries possèdent une bonne résistance à l'acidité de l'estomac et possèdent une bonne capacité de colonisation.(3)

1.4.2 Propriétés, mécanismes et limites

Pour avoir l'effet bénéfique des probiotiques, il faut que ceux-ci soient ingérés en grande quantité. Ils doivent également être gastro-résistants pour pouvoir atteindre l'intestin et adhérer aux cellules intestinales.(20) Les probiotiques permettent de rééquilibrer le microbiote intestinal en passant d'une dysbiose à une normobiose. Comme vu précédemment, des dysbioses peuvent être provoquées par la prise d'antibiotiques avec une destruction partielle

⁵⁶ Bactéries fermentant les sucres en acide lactique.

de bactéries bénéfiques du microbiote telles que celles des genres *Bifidobacterium* et *Clostridium*. La prise de probiotiques contenant ces différentes espèces peut alors permettre d'accélérer la restauration de la flore endogène, de l'effet barrière associé et d'éviter d'éventuelles prochaines infections.(20)

La limite principale des probiotiques c'est qu'ils ne proposent qu'un nombre très restreint de souches bactériennes. Or nous l'avons vu, le microbiote intestinal est très riche et diversifié. Un spectre restreint ne peut pas restaurer une altération globale du microbiote.(3) Une autre limite que l'on peut évoquer c'est le fait que les probiotiques ne sont pas une composition individualisée. En effet, chaque être humain possède un microbiote très différent et sa composition tend à revenir à l'initiale une fois la source extérieure arrêtée. Donc potentiellement, dès lors que le probiotique est arrêté, les colonisations introduites sont finalement rapidement éliminées car celles-ci n'étaient pas adaptées à l'hôte.(3)

De plus, pour certains scientifiques comme le Dr Donatini, les probiotiques ne sont pas forcément un traitement adapté dans la MA. Il explique son avis sur le fait que c'est seulement à partir du colon que la flore bactérienne devient vraiment abondante et « qu'on ne peut pas combattre un excès de bactéries en rajoutant des bactéries ». Il prend donc cette méthode de traitement avec prudence et ajoute qu'il faudrait tout d'abord faire des mesures avant de décider si oui ou non on conseille des probiotiques. Il ajoute également « pas de probiotique si tout va bien et s'il y a trop de bactéries dans l'estomac et le grêle c'est aussi une contre-indication ». Il ajoute que cet excès de bactéries peut se mesurer via le taux de gaz respiratoire, encore faut-il prendre l'habitude et le temps de faire cette mesure avant d'instaurer un traitement à base de probiotiques.(151)

1.4.3 Sélections d'études mettant en lumière un intérêt potentiel à l'utilisation de probiotiques dans la maladie d'Alzheimer

1.4.3.1 Études précliniques sur modèles animaux

Certaines études montrent qu'un apport en probiotiques permet de rétablir des déficits de mémoire, suite à une alimentation non adéquate et que l'administration de bactéries lactiques telles que des bifidobactéries, ont des effets bénéfiques dans des pathologies cérébrales. (19,21) En effet, diverses études montrent que ce type de supplémentation améliore l'intégrité de la barrière intestinale et de la BHE, diminue la neuroinflammation, le stress oxydatif et le déclin cognitif grâce à une restauration du microbiote intestinal.(14)

1.4.3.1.1 Études utilisant une seule souche de probiotiques

Le genre *Akkermansia* a tendance à diminuer chez les personnes atteintes de la MA (Tableau 2). En 2017, une étude préclinique sur des souris montre que l'administration de bactéries appartenant au genre *Akkermansia*, au niveau des intestins entraîne une diminution de l'inflammation systémique qui fait partie des facteurs entrant dans la pathogenèse de la MA. L'abondance relative d'*Akkermansia* est négativement corrélée avec la quantité d'A β 42 pathogène au niveau cérébral.(98)

La supplémentation en *Bifidobacterium* a diminué le taux de LPS au niveau intestinal et a amélioré les propriétés de la barrière intestinale.(97) Lee et al. ont découvert en 2019, que lors de l'administration par voie orale de la souche bactérienne *Bifidobacterium longum* (NK46) à des souris transgéniques atteintes d'une MA familiale, il y a eu induction d'effets anti-inflammatoires. Ces propriétés sont en lien avec une diminution des taux de LPS et une diminution de l'expression de TNF- α pro-inflammatoire. Cette bactériothérapie a également provoqué des modifications de la composition du microbiote intestinal avec une augmentation de l'abondance du genre *Bacteroides* et une réduction de l'abondance des phyla *Firmicutes* et

Proteobacteria. Les scientifiques ont également constaté une suppression de l'accumulation d'A β au niveau des hippocampes.(152)

Une étude de 2020 analyse, sur des souris transgéniques APP/PS1, l'effet d'un traitement pendant 4 semaines par le probiotique *Clostridium butyricum* dans la MA. La conclusion est que ce traitement prévient les troubles cognitifs, les dépôts d'A β , l'activation de la microglie, la production de TNF- α et d'IL1 (cytokines pro-inflammatoires) au niveau cérébral. Le microbiote intestinal est restauré ainsi que le taux de butyrate sécrété grâce au *Clostridium butyricum*. Les auteurs concluent que le traitement par ce probiotique pourrait diminuer la neuroinflammation médiée par l'activation de la microglie via la sécrétion du butyrate par restauration de la bactérie *Clostridium butyricum*.(153)

Chez des souris modèles MA et des souris de type sauvage, l'administration de *Lactobacillus reuteri* SL001 a permis d'avoir une plus grande diversité de leur microbiote intestinal. Suite à cette administration, les résultats montrent une réduction de la proportion *Firmicutes/Bacteroidetes* avec plus précisément une augmentation de l'abondance de *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bacillus* et *Bifidobacteria* chez les souris modèles MA.(154)

Une étude de la même année s'est intéressée à l'effet de la bactérie *Agathobaculum butyriciproducens* (SR79), qui est productrice d'acide butyrique, sur des modèles murins de troubles cognitifs induits par LPS (1^{er} groupe) ou transgéniques APP/PS1 (2^{ème} groupe). Chez le 1^{er} type de souris, l'administration de SR79 a ainsi amélioré la fonction cognitive et diminué l'activation de la microglie. Chez le 2^{ème} groupe, cette administration a considérablement amélioré la reconnaissance de nouveaux objets et a nettement réduits le dépôt de plaque A β et l'activation microgliale au niveau du cortex pariétal et des hippocampes. Le SR79 a également diminué significativement les taux d'expression génique de l'IL1 β et a régulé la neuroinflammation.(155)

Une étude sur l'utilisation à court terme d'une souche de *Bifidobacterium breve* a permis d'empêcher le déclin des fonctions cognitives chez les souris MA avec une diminution de la neuroinflammation et de la réponse immunitaire.(21) Une autre étude sur ce probiotique *B. breve* (souche A1) montre que son administration orale chez des souris modèles MA empêche le dysfonctionnement cognitif et que son métabolite acétate améliore partiellement le déclin cognitif chez ces souris. Au niveau génétique, l'analyse montre qu'il y a suppression des expressions hippocampiques de l'inflammation et des gènes immuno-réactifs induits par l'A β .(156)

Des études ont suggéré l'effet potentiellement bénéfique d'une association entre des probiotiques et les médicaments usuels de la MA. Une étude s'est penchée sur l'impact de *Lactobacillus plantarum* car sa diminution dans les intestins est associé à des troubles cognitifs. Ainsi, dans cette étude, ce probiotique a permis d'augmenter les effets thérapeutiques bénéfiques de la mémantine chez des souris APP/PS1. En effet, après 12 semaines de traitement avec cette association, les capacités cognitives, ainsi que l'intégrité et la plasticité neuronale ont été améliorées. De plus, ils ont constaté une diminution des taux d'A β dans les hippocampes ainsi qu'une diminution de la neuroinflammation.(21,157)

1.4.3.1.2 Études utilisant des associations de probiotiques

Une étude a analysé l'effet de l'administration de *Bifidobacterium bifidum* et de *Lactobacillus plantarum* associée à un entraînement physique pendant 8 semaines chez des rats MA suite à l'injection intra-cérébroventriculaire de peptide A β 1-42 (Tableau 2). Les résultats montrent que l'utilisation combinée de probiotiques et de l'entraînement physique a eu des effets

bénéfiques significatifs sur les tests proposés, dont l'apprentissage spatial, par rapport au groupe MA. Cela a également eu un impact en réduisant significativement le nombre de cellules mortes au niveau du cerveau de ces rats par rapport au groupe MA. Ils ont également remarqué que cette combinaison a augmenté significativement le taux d'Ach cérébral.(158)

Dans une autre étude, l'administration d'une formule à base de bactéries lactiques et de bifidobactéries (SLAB51) a permis de moduler le microbiote intestinal de souris atteintes de la MA en augmentant l'abondance relative du genre *Bifidobacterium* et la diminution de la classe des *Campylobacterales*. Ces groupes bactériens sont impliqués dans la régulation des voies inflammatoires. Cette modulation du microbiote et l'augmentation de la concentration intestinale en AGCC a contribué à contrecarrer le déclin cognitif par diminution des agrégats A β et des lésions cérébrales ainsi qu'à restaurer partiellement des voies neuronales lésées. L'administration de SLAB51 a également permis de diminuer le stress oxydatif.(21)

Sur des souris sujettes à la sénescence accélérées, l'administration pendant 12 semaines de ProBiotic-4 a significativement amélioré les fonctions cognitives, les déficits de mémoire, les lésions neuronales et synaptiques cérébrales, l'activation gliale et la composition du microbiote au niveau des fèces. ProBiotic-4 est une formule composée de *B. lactis*, *L. casei*, *B. bifidum* et *L. Acidophilus*. La supplémentation a également permis d'atténuer considérablement les perturbations liées au vieillissement de la barrière intestinale et de la BHE, de diminuer l'IL6, le TNF- α , la concentration plasmatique et cérébrale des LPS ainsi que leur récepteur TLR4 au niveau de la microglie.(159)

Une formule à base de *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *Bifidobacterium lactis* et *B. longum* a été administré pendant 8 semaines à des rats ayant reçu de l'A β 42. Comparé au groupe des rats MA sans probiotiques, le groupe des rats MA avec probiotiques a eu une amélioration significative de la mémoire spatiale et de l'apprentissage et a eu une diminution du stress oxydatif.(21,160)

Au cours d'une autre étude sur modèle animal, la modulation du microbiote intestinal par administration de *Lactobacillus helveticus* R0052 et de *Bifidobacterium longum* R0175 a significativement réduit les taux de cytokines pro-inflammatoires au niveau du sérum et des hippocampes. Cette formule a également diminué l'apoptose hippocampique et diminué les effets nocifs des LPS sur la mémoire.(21)

1.4.3.2 Études cliniques

Selon des études cliniques, donner une supplémentation en probiotiques composés de lactobacilles et de bifidobactéries à des personnes ayant la MA, a eu des répercussions positives sur leurs fonctions cognitives, sensorielles et émotionnelles (Tableau 2).(115)

Un essai clinique randomisé en double aveugle et contrôlé a été réalisé en 2016 sur 60 personnes atteintes de MA pour évaluer les effets d'une supplémentation avec du lait enrichi en probiotiques sur les fonctions cognitives. Les probiotiques présents dans cette supplémentation étaient *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus fermentum*. Après 12 semaines de supplémentation, les patients traités par ces probiotiques ont eu une amélioration significative de leur score MMSE. Les scientifiques n'ont cependant pas constaté d'effet significatif sur les biomarqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation. Ils notent comme conclusion que « la consommation de probiotiques pendant 12 semaines affecte positivement la fonction cognitive et certains statuts métaboliques chez les patients atteints de MA ».(21,97,161)

On a évoqué précédemment des études précliniques qui ont analysé le probiotique *Bifidobacterium breve A1*. On peut citer également une étude clinique de 2019, randomisée, *versus* placebo et en double aveugle, qui a été réalisée sur cette souche bactérienne. Ainsi, une supplémentation en *Bifidobacterium breve A1* pendant 12 semaines a permis d'augmenter les tests neuropsychologiques de manière significative chez les personnes âgées souffrant de troubles de mémoire. Les résultats suggèrent l'innocuité de la supplémentation en *Bifidobacterium breve A1* ainsi que son potentiel dans le maintien de la fonction cognitive chez les sujets âgés souffrant de problèmes de mémoire.(162)

D'autres études ne font pas de corrélation entre certaines supplémentations et un effet bénéfique sur les symptômes de la MA. C'est par exemple le cas d'une étude clinique prospective qui a été réalisée en 2018 où des personnes atteintes de la MA ont pris un mélange de probiotiques (souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*). Cette supplémentation n'a pas montré d'effet significatif sur les indices de cognition ou la biochimie des patients atteints sévèrement de la MA.(14) Certaines montrent que l'apport en probiotiques ne modifie pas de façon significative la composition du microbiote intestinal. Malgré ça, leur apport induit une modification transitoire de l'état transcriptionnel du microbiome.(19)

C'est ce que déduit également une étude de 2021 qui a analysé diverses données provenant d'essais cliniques randomisés sur des personnes atteintes de la MA recevant des souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* pour conclure que cette supplémentation n'a pas montré d'effet bénéfique sur les fonctions cognitives.(163)

Tableau 2: Exemples de souches probiotiques et leurs effets en lien avec la MA.

| | Souches | Effets | Cible de l'étude | Références |
|------------------------|--|---|-------------------------|-------------------|
| <i>Agathobaculum</i> | <i>Agathobaculum butyriciproducens</i> (SR79) | Production acétate butyrique. Amélioration fonction cognitive, reconnaissance de nouveaux objets. Diminution activation de la microglie, dépôt de plaque A β et l'activation microgliale au niveau du cortex pariétal et des hippocampes. Diminution des taux d'expression génique de l'IL1 β . Régulation de la neuroinflammation. | Étude préclinique. | (155) |
| <i>Akkermansia</i> | | Diminution de l'inflammation systémique Diminution de la quantité d'A β 42 pathogène au niveau cérébral. | Étude préclinique. | (98) |
| <i>Bifidobacterium</i> | <i>Bifidobacterium breve A1</i> | Production d'acétate. Diminution de la neuroinflammation et de la réponse immunitaire → empêche ou restaure le déclin des fonctions cognitives. | Étude préclinique. | (21,156) |
| | <i>Bifidobacterium longum</i> | Pas de différence significative par rapport au groupe placebo → amélioration des fonctions cognitives dans les 2 groupes. | Étude clinique. | (162) |
| | <i>Bifidobacterium longum</i> | Action anti-inflammatoire, diminution du taux de LPS et de l'expression de TNF- α pro-inflammatoire. Supprime l'accumulation d'A β au niveau des hippocampes. | Étude préclinique. | (152) |
| <i>Clostridium</i> | <i>Clostridium butyricum</i> | Sécrétion de butyrate. Prévention : troubles cognitifs, dépôts A β , activation de la microglie, production de TNF- α et d'IL au niveau cérébral. Prévention de la neuroinflammation. | Étude préclinique. | (153) |
| <i>Lactobacillus</i> | <i>Lactobacillus plantarum</i> | Augmentation de l'efficacité de la mémantine : -amélioration des capacités cognitives, de l'intégrité et de la plasticité neuronale. -diminution des taux d'A β dans les hippocampes -diminution de la neuroinflammation. | Étude préclinique. | (157) |
| | <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus reuteri</i> SL001 | Normalisation des changements de comportement induits par le stress. Augmentation de l'abondance de <i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacillus</i> et <i>Bifidobacteria</i> . | Étude préclinique. | (19,154) |

| | | | | |
|----------|--|--|--------------------|--------------------|
| Formules | <i>Bifidobacterium bifidum</i> et <i>Lactobacillus plantarum</i> | Diminution abondance <i>Bacteroides</i> . Amélioration troubles de la mémoire spatiale. + entraînement physique : -amélioration de l'apprentissage spatial, des taux en Ach au niveau cérébral. -diminution du nombre de cellules mortes au niveau cérébral. | Étude préclinique. | (164) (158) |
| | <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i> et <i>L. fermentum</i> | Amélioration significative du score MMSE. | Étude clinique. | (161) |
| | <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 et <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 | Réduction significative des taux de cytokines pro-inflammatoires au niveau du sérum et des hippocampes. Diminution de l'apoptose hippocampique et des effets nocifs des LPS sur la mémoire. | Étude préclinique. | (21) |
| | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> et <i>B. longum</i> | Amélioration de la mémoire spatiale et de l'apprentissage. Diminution du stress oxydatif. | Étude préclinique. | (160) |
| | ProBiotic-4 (<i>B. lactis</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i> et <i>L. acidophilus</i>) | Amélioration des fonctions cognitives, des déficits de mémoire, des lésions neuronales et synaptiques cérébrales, de l'activation gliale et de la composition du microbiote au niveau des fèces. Diminution des perturbations liées au vieillissement de la barrière intestinale et de la BHE, IL6, TNF- α , de la concentration plasmatique et cérébrale des LPS ainsi que leur récepteur TLR4 au niveau de la microglie. | Étude préclinique. | (159) |
| | SLAB51 (bifidobactéries et autres bactéries lactiques) | Augmentation relative du genre <i>Bifidobacterium</i> . Augmentation de la concentration intestinale en AGCC, diminution des agrégats A β et des lésions cérébrales, restauration partielle des voies neuronales lésées, diminution du stress oxydatif. → contrecarre le déclin cognitif | Étude préclinique. | (21) |

2 La transplantation fécale

2.1 Méthode

La recherche sur le microbiote intestinal amène à de nouvelles pratiques médicales telles que la transplantation fécale. C'est une technique relativement récente consistant à intégrer des matières fécales venant d'un microbiote intestinal sain à une personne malade dont la pathologie est en lien avec une dysbiose. Contrairement aux probiotiques où l'on introduit un nombre très limité de souches bactériennes, la transplantation fécale permet une greffe d'un microbiote intestinal dans son ensemble. L'intérêt également de cette technique c'est de pouvoir transplanter tous les types bactériens dont ceux qui ne sont pas cultivables et donc ceux qui ne peuvent pas exister en tant que probiotiques. Cette transplantation via une sonde nasogastrique ou via un lavement (voie rectale), permet aux bonnes bactéries mises en place de proliférer dans leur nouvel environnement et ainsi de rétablir un bon microbiote à son nouvel hôte.(3,71)

2.2 Indication

Ce procédé est aujourd'hui uniquement utilisé lors d'infections multi-récurrentes à *Clostridium difficile* qui devient de plus en plus résistante à bon nombre d'antibiotiques. C'est une bactérie qui déclenche de fortes diarrhées entraînant une pathologie appelée colite pseudo-membraneuse à cause de fragments de muqueuses retrouvés dans les selles.(71) Dans cette indication, ce procédé a un taux de guérison de 80 à 100% du fait que cette maladie est quasiment exclusivement liée à un problème au niveau du microbiote intestinal. Une étude faite en 2017, sur des personnes atteintes d'infection récurrente à *C. difficile*, a montré que la transplantation fécale entraîne une modification significative de la diversité du microbiote intestinal avec une résolution complète des symptômes.(165) A l'heure actuelle des études sont en cours pour voir si cette transplantation fécale peut être bénéfique dans les MICI.(11) En effet, certaines études ont montré que les patients souffrant de rectocolite hémorragique qui ont bénéficié d'une transplantation fécale ont eu une disparition totale de leurs symptômes liés à cette pathologie.(16) La transplantation fécale a également été testée avec succès dans le syndrome du côlon irritable ainsi que dans la constipation.(21)

2.3 Risques et limites

Comme chaque microbiote est différent, un microbiote sain peut être très bien adapté au donneur mais pourrait ne pas l'être pour le receveur, impliquant un échec du traitement.(3) Cette inadaptation peut également entraîner un risque de transmission d'agents pathogènes. En effet, certains micro-organismes pathogènes peuvent ne pas être nocifs chez une personne (le donneur est considéré « sain ») mais l'être chez une personne fragile (ici le receveur). Cela peut alors entraîner des infections plus ou moins graves. On appelle ce type d'infections des infections opportunistes. Le donneur doit donc réaliser préalablement des tests pour savoir s'il est porteur de micro-organismes potentiellement pathogènes.(11) De plus, certains échecs de ce traitement peuvent être dus au fait que beaucoup de bactéries sont sensibles à l'oxygène et celles-ci peuvent être tuées lors des différentes manipulations et donc on se retrouve avec un microbiote moins riche qu'initialement.

Cette technique permet d'essayer de s'orienter vers une approche individualisée convenant aux caractéristiques génétiques de l'individu, mais pour le moment cela reste très difficile à mettre en place, notamment parce que ces micro-organismes sont difficiles à cultiver. Une possibilité est de catégoriser des groupes de personnes via leur entérotipe⁵⁷ où on pourrait

57 Groupe de composition bactérienne intestinale spécifique chez l'Homme permettant de classer les microbiotes intestinaux en différents types.

greffer d'un individu à un autre du même groupe sans danger et en ayant un maximum de chance pour que le microbiote du donneur soit adapté et accepté sur le long terme par le receveur afin de rétablir un microbiote sain. Certains professionnels parlent de « consortiums microbiens » en fonction des divers entérotypes qui existent.(3)

2.4 Potentiel intérêt thérapeutique de la transplantation fécale dans la MA

Alors que les indications de la transplantation fécale sont encore très limitées, et présentent les limites énoncées plus haut, plusieurs éléments et études nous révèlent toutefois un potentiel intérêt dans le traitement de la MA.

Une étude de 2019 par Fujii et al. effectuée sur des souris humanisées sans germes recevant par transplantation des échantillons de selles de volontaires sains ou de patients affectés par la MA, ont permis aux auteurs de conclure que le microbiote intestinal d'une personne malade a affecté le comportement de la souris transplantée.(166) Cela est confirmé par une autre étude sur des souris sans germe transplantée par un microbiote fécale de souris atteintes de la MA où il y a eu une augmentation significative du taux d'A β cérébral.(167)

Une étude de Sun et al. en 2019 sur des souris transgéniques APP/PS1 a permis de montrer que le traitement par transplantation fécale peut améliorer les déficits cognitifs et diminuer les dépôts A β au niveau cérébral. Il y a également diminution de la phosphorylation de la protéine τ et des taux d'A β 40 et A β 42. La plasticité synaptique est également améliorée avec notamment une augmentation de l'expression de la synapsine I⁵⁸. Ils ont également observé une diminution des taux de COX-2 qui sont une famille d'enzymes liés à des facteurs pro-inflammatoires. Cette étude a permis de montrer les effets neuroprotecteurs de la transplantation fécale contre la MA chez ces souris. La transplantation fécale chez ces souris transgéniques a permis d'inverser les altérations observées telles que la quantité trop importante des bactéries *Desulfovibrio* (phylum *Proteobacteria*) et *Akkermansia* (phylum *Verrucomicrobia*) et la régulation négative de *Alloprevotella* (phylum *Bacteroidetes*). Habituellement, les protéobactéries augmentent au cours du vieillissement et sont liées à l'inflammation, elle-même liée à la MA. La transplantation fécale chez les souris transgéniques a permis d'inverser ce taux en protéobactéries. Suite à la transplantation, ils ont donc constaté une amélioration significative des déficits cognitifs, du taux d'A β , du fonctionnement synaptique, de la neuroplasticité et de la neuroinflammation.(21,167) Sur cette même étude, on peut également parler de l'incidence de la transplantation fécale sur les AGCC. En effet, la transplantation fécale a inversé significativement la diminution du butyrate chez les souris transgéniques APP/PS1. La conclusion de cette étude est que la transplantation fécale sur des souris transgéniques APP/PS1 a permis d'empêcher l'émergence d'une pathologie semblable à la MA. Ces effets protecteurs sont dus à l'inversion du microbiote intestinal et des AGCC, dont le butyrate.(167)

Une autre étude, de 2020 par Kim et al., a montré que la composition du microbiote intestinal des souris transgéniques de type MA (avec enchevêtrement amyloïdes et neurofibrillaires, ainsi qu'une gliose réactive et des déficits de mémoire) diffèrent de celle des souris saines sauvages. Les souris transgéniques montrent également une perte de l'intégrité de leur barrière épithéliale, ainsi qu'une inflammation intestinale et systémique chronique. Des transplantations fréquentes à long terme du microbiote fécal des souris saines chez les souris transgéniques ont permis d'atténuer la formation de plaques amyloïdes, la phosphorylation de la protéine τ et donc les enchevêtrements neurofibrillaires. Cela a également amélioré la réactivité gliale, les troubles cognitifs et la plasticité synaptique.(14,21,168)

58 Protéine présynaptique répondant à l'activité neuronale et qui régule la disponibilité des vésicules synaptiques pour libérer les NT.

Ces différentes études chez l'animal suggèrent qu'une modulation du microbiote intestinal par transplantation fécale peut être une stratégie pour améliorer la pathologie et les symptômes de la MA.

Un premier cas chez l'homme décrit en 2020, va d'ailleurs dans ce sens. Il s'agissait d'un homme de 82 ans qui souffrait d'infections récurrentes à *Clostridium difficile* résistantes à plusieurs ATB. En rapport avec cette pathologie, il a bénéficié d'une transplantation de 300 mL de matières fécales venant du microbiote sain de sa femme de 85 ans. Suite à cette transplantation, les analyses de selles qui ont eu lieu deux mois après sont rendues négatives à *Clostridium difficile*. Lors de cette visite de suivi, la femme de ce monsieur a relaté une amélioration concernant l'acuité mentale ainsi que de l'affect de son mari. Le gastro-entérologue puis le neurologue ont alors refait un test MMSE et auquel il a obtenu un score de 26 qui correspond à une cognition normale. Avant la transplantation fécale son score était à 20. Quatre mois plus tard, il n'y a pas de progression des symptômes de la MA avec même une amélioration de la mémoire signalée par le patient qui retrouve certains éléments oubliés. Six mois plus tard, c'est une amélioration de l'humeur avec un meilleur aspect social qui est rapportée. Le score MMSE est alors monté à 29. C'est, selon l'auteur, le 1^{er} rapport d'un cas d'inversion rapide des symptômes liés à la MA chez une personne ayant bénéficié d'une transplantation de matières fécales pour une infection à *Clostridium difficile* récurrente. Il est évidemment à noter que c'est un rapport de cas isolé concernant une seule personne et que, pour avoir des résultats concluants et significatifs, il faudrait qu'une étude clinique sur plusieurs individus soit menée. Mais cela nous permet de voir que c'est une piste intéressante à explorer.(71)

Conclusion

Cette thèse a permis de faire un tour d'horizon sur les connaissances actuelles concernant le microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer ainsi que le lien qui les unit (axe cerveau-intestin-microbiote). On a également fait le point sur les voies préventives et potentiellement thérapeutiques pouvant améliorer la santé cognitive des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

Dans la 1^{ère} partie, nous avons vu l'organisation et les fonctions du microbiote intestinal ainsi que l'importance d'une normobiose. Ainsi, une dysbiose intestinale peut avoir de forts impacts négatifs sur l'ensemble de l'organisme.

Dans la 2^{ème} partie, nous avons fait un tour d'horizon de l'organisation cérébrale, de la fonction de la mémoire ainsi que de la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer pour mieux comprendre cette pathologie majeure.

Dans la 3^{ème} partie, nous avons étudié le lien microbiote intestinal et cerveau via l'axe cerveau-intestin-microbiote puis plus spécifiquement le rôle du microbiote intestinal dans la maladie d'Alzheimer.

Dans la 4^{ème} partie, nous avons fait le point sur les voies préventives et potentiellement thérapeutiques pouvant améliorer la santé cognitive des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer via l'alimentation, les probiotiques et la transplantation fécale.

En conclusion de ces 4 parties, nous pouvons en ressortir que même si, à l'heure actuelle, nous n'avons pas toutes les cartes en main pour obtenir un traitement capable de guérir la maladie d'Alzheimer, la modulation du microbiote intestinal en agissant sur une dysbiose ou en maintenant une normobiose peut sûrement permettre d'en modérer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints. Cela peut également permettre d'en prévenir l'arrivée ou du moins de la retarder.

De nombreuses personnes ont tendance à avoir un microbiote intestinal perturbé par leurs conditions de vie. En vieillissant, ces perturbations entraînent une dysbiose intestinale. Ainsi, les bactéries du phylum *Firmicutes* ont tendance à diminuer alors que celles du phylum *Bacteroidetes* augmentent, comme c'est le cas chez les personnes présentant une maladie d'Alzheimer. Cette dysbiose intestinale liée au vieillissement peut être compensée par l'alimentation et les probiotiques. En effet, comme on l'a vu, plusieurs études montrent la corrélation entre l'apport d'une alimentation saine ou de probiotiques et le développement de bonnes bactéries qui ont un impact sur les symptômes et/ou la pathogenèse en lien avec la MA. Il est toutefois important d'individualiser les régimes et les apports selon chaque individu. Il est à noter que la consommation d'un seul type d'aliment, même si celui-ci est bon pour la santé, n'est pas la solution. En effet, on a vu que même pour des bons nutriments, certaines études montrent potentiellement des effets néfastes. L'importance est la diversité en quantité raisonnable. Il faut également faire attention à la dénutrition et à se faire plaisir à manger.

On a vu qu'une bonne hygiène de vie alimentaire permet de favoriser la prolifération de bonnes bactéries notamment anti-inflammatoires. Cependant, c'est une hygiène à garder tout au long de la vie pour qu'il y ait un impact. De même pour l'utilisation de probiotiques, si un jour des « psychobiotiques » ayant une indication en lien avec la maladie d'Alzheimer arrivaient sur le marché, il faudrait sûrement prendre ce traitement à vie avec une hygiène de vie adaptée. En effet, si on arrête la source extérieure, le microbiote intestinal a tendance à revenir à son état initial. Une solution peut-être plus durable serait la transplantation fécale.

Le rôle et la place du pharmacien sur ce sujet est de s'informer sur le microbiote intestinal et sur les probiotiques, de connaître l'implication de ce microbiote dans les pathologies pour pouvoir orienter les personnes souffrant de dysbiose et permettre de prévenir certaines pathologies en proposant des probiotiques dans certaines situations pour éviter des complications à plus long terme. Son rôle est également d'amener à une bonne hygiène de vie et notamment alimentaire chez les personnes en bonne santé en prévention mais également chez les personnes présentant des troubles cognitifs. Les pharmaciens ont également un rôle important dans l'accompagnement et l'aiguillage des patients lors de doutes ou lors d'évocation de symptômes pouvant alerter sur la maladie d'Alzheimer.

Pour conclure, à l'heure actuelle, bien que certaines études montrent une corrélation entre dysbiose intestinale et maladie d'Alzheimer, il faut creuser davantage pour comprendre ce lien via l'axe cerveau-intestin-microbiote. De plus, il est compliqué de connaître le rôle exact du microbiote intestinal dans cette pathologie et si la dysbiose intestinale présente chez les personnes atteintes est la cause ou la conséquence de la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Le niveau de preuve concernant l'utilisation de probiotiques dans l'indication de la maladie d'Alzheimer n'est pour l'instant pas suffisante pour une application clinique. Toutefois, il y a de bonnes raisons de penser que le sujet n'est pas clos et que d'autres études devraient paraître dans les années à venir permettant de mieux comprendre ce lien complexe mais néanmoins bien réel entre le microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer.

Bibliographie

1. Ma santé passe par mes microbiotes - Allô cerveau ! Ici c'est le microbiote [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.masantepasseparmesmicrobiotes.fr/programme/cerveau-microbiote>
2. Oluwatobi PE, Ese IG, Oluwatumininu PA, Eghosa M. Microbiota Gut-Brain Axis and Neurodegenerative Disease: A systematic review on Alzheimer's disease, Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson Disease. *Romanian Neurosurg.* 2020;34:116-22.
3. Naccache L. Le microbiote humain. RBA Coleccionables. Barcelone; 2018. 139 p. (Les défis de la science; vol. 20 Le microbiote humain).
4. Burucoa - Microbiote nos bactéries nous dirigent.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cpias-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/2017/11/8-microbiote-nos-bacteries-nous-dirigent.pdf>
5. Mangin L. Le microbiote : un allié de très longue date [Internet]. Purlascience.fr. Pour la Science; [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.purlascience.fr/sd/biologie/le-microbiotenbsp-un-allie-de-tres-longue-date-9599.php>
6. Balière C. Les Escherichia coli potentiellement pathogènes dans l'environnement littoral: cas des STEC et des EPEC [Internet] [These de doctorat]. [Brest]: Université de Bretagne occidentale; 2016. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01505750/document>
7. Malbezin C. Place des probiotiques dans la prise en charge de pathologies humaines [Internet]. Université de Picardie Jules Verne; 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01997103/document>
8. PiLeJe | Historique : Les premières études sur le microbiote intestinal [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes/premieres-etudes>
9. Intro_Bricaire-Guardiola_FR.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: https://institut-servier.com/sites/default/files/publications/Intro_Bricaire-Guardiola_FR.pdf
10. Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel MJ. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2007;31:533-42.
11. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
12. Les sucs digestifs et les enzymes [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: https://patrice-hardouin.canoprof.fr/eleve/HR/1_STHR/nutrition_humaine_eleve/activities/sucs_digestifs.xhtml
13. pH au corps humain [Internet]. News-Medical.net. 2018 [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/pH-in-the-Human-Body-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/pH-in-the-Human-Body-(French).aspx)

14. Wu S, Liu X, Jiang R, Yan X, Ling Z. Roles and Mechanisms of Gut Microbiota in Patients With Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:650047.
15. Le rôle du gros intestin dans la digestion - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/nutrition/corps-aliments/digestion-aliments.html>
16. Kaoutari AE, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *Med Sci Paris.* 2014;30:259-65.
17. Sansonetti PP. Des microbes et des petits d'hommes: hasard et nécessité de l'holobiose [Internet]. 2018 [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL3324100217667897499_Sansonetti_Lecon6_31_01_18.pdf
18. Seksik P. Gut microbiota and IBD. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2010;34:S44-51.
19. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6:133-48.
20. Probiotiques : comment bien les choisir ? | PiLeJe [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>
21. Bonfili L, Cecarini V, Gogoi O, Gong C, Cuccioloni M, Angeletti M, et al. Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer's disease. *FEBS J.* 2021;288:2836-55.
22. PiLeJe | Microbiotes : État des lieux de la recherche & des connaissances [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes/connaissances>
23. Bouterin V, Piastra-Facon F, Risson E. Le microbiote intestinal, un modulateur clé de la physiologie immunitaire. *Med Sci Paris.* 2019;35:571-4.
24. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *Med Sci Paris.* 2016;32:961-7.
25. Immunology in the Gut Mucosa [Internet]. 2013 [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=gnZEge78_78
26. Organes lymphoïdes primaires et secondaires — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoides/fiches-organes-et-tissus-lymphoides/les-organes-lymphoides>
27. Les cellules dendritiques et l'orientation de la réponse adaptative (dernière version) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immuniteinee/cd-et-orientation-de-la-reponse-adaptative-version-bis>

28. Siri A, Boysson H de, Boursier G. Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4+. médecine/sciences. 2012;28:646-51.
29. Lécuyer E. Impact du microbiote sur la maturation du système immunitaire de l'hôte: analyse des fortes propriétés immunostimulantes de la bactérie segmentée filamenteuse en souris gnotobiotiques [Internet]. [Paris]: Université Pierre et Marie Curie; 2012. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00833008/document>
30. Miquel S. Facteurs de virulence de Escherichia coli adhérents et invasifs associés à la maladie de Crohn: caractérisation et régulation de leur expression [Internet]. [Clermond-Ferrand]: Université d'Auvergne; 2012. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00719695/document>
31. L'interleukine 10 et sa fonction dans l'organisme | Monsystemeimmunitaire [Internet]. 2017 [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.monsystemeimmunitaire.fr/linterleukine-10-et-sa-fonction-dans-lorganisme/>
32. Ivanov II, Manel N. Les bactéries filamenteuses segmentées induisent les cellules Th17 dans l'intestin. Med Sci MS. 2010;26(4):352-5.
33. Roy Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. J Neuroimmunol. 2019;328:98-104.
34. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. J Neurogastroenterol Motil. 2019;25:48-60.
35. Doré J, Corthier G. The human intestinal microbiota. Gastroentérologie Clin Biol. 2010;34:S7-15.
36. Man AL, Bertelli E, Rentini S, Regoli M, Briars G, Marini M, et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. Clin Sci. 2015;129:515-27.
37. Informations sur Helicobacter pylori [Internet]. Helicobacter. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/informations-sur-helicobacter-pylori/>
38. Comment la maladie d'Alzheimer a t-elle été découverte ? [Internet]. Fondation Alzheimer. 2019 [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-alzheimer.org/comment-la-maladie-dalzheimer-a-t-elle-ete-decouverte/>
39. Naccache L. Le futur de l'Alzheimer. RBA Coleccionables. Barcelone; 2018. 143 p. (Les défis de la science; vol. 30 Le futur de l'Alzheimer).
40. Allô docteurs Alzheimer : une consultation de suivi [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.france.tv/france-5/allo-docteurs/1947371-emission-du-lundi-21-septembre-2020.html>
41. Liu Z, Zhang A, Sun H, Han Y, Kong L, Wang X. Two decades of new drug discovery and development for Alzheimer's disease. RSC Adv. 2017;7:6046-58.
42. Replay Infrarouge - L'aventure Alzheimer - France 2 [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.france.tv/la1ere/guyane/infrarouge/1947277-l-aventure-alzheimer.html>

43. Maladie d'Alzheimer - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer.html>
44. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
45. Aires_Fonction [Internet]. [cité 21 juin 2022]. Disponible sur: https://ecole-partouche.com/fichiers_documents/AIRES_FONCTIONN.pdf
46. Burucoa PC. Microbiote : nos bactéries nous dirigent [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cpias-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/2017/11/8-microbiote-nos-bacteries-nous-dirigent.pdf>
47. docThom. Cerveau / Crâne / Encéphale / Système nerveux central - Encyclopédie [Internet]. Vocabulaire médical. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/347-cerveau-crane-encephale-systeme-nerveux-central>
48. docThom. Parasympathique / Sympathique / Système nerveux entérique [Internet]. Vocabulaire médical. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/193-parasympathique-sympathique-systeme-nerveux-enterique>
49. Voyage au centre de la mémoire [Internet]. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.france.tv/actualites-et-societe/sante/2759469-voyage-au-centre-de-la-memoire.html>
50. Aphysionado - Conduction nerveuse [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/aphysionado/home/cellsnv/PA/conductionnerveuse>
51. dia-sn6-synapses.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2021]. Disponible sur: <https://edu.ge.ch/decandolle/sites/localhost.decandolle/files/dia-sn6-synapses.pdf>
52. Naccache L. La mémoire. RBA Coleccionables. Barcelone; 2018. 141 p. (Les défis de la science; vol. 2 La mémoire).
53. Laroche - Les mécanismes de la mémoire.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/memoire-attention-et-apprentissage/memoire/LAROCHE-Pour_la_Science.pdf
54. Alzheimer : un problème « d'étanchéité » du cerveau [Internet]. Sciences et Avenir. 2015 [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/alzheimer-un-probleme-d-etancheite-du-cerveau_28646
55. Jusqu'ici impénétrables, les voies d'accès au cerveau s'entrouvrent [Internet]. Sciences et Avenir. 2015 [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/jusqu-ici-impenetrables-les-voies-d-acces-au-cerveau-s-entrouvrent_29013
56. Mémoire · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/memoire/>

57. Le cerveau à tous les niveaux [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_07/a_07_m/a_07_m_tra/a_07_m_tra.html
58. Markowski G. Types et rôle de la mémoire humaine [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.gerflint.fr/Base/Pologne1/types.pdf>
59. Laroche S. Les mécanismes de la mémoire [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/memoire-attention-et-apprentissage/memoire/LAROCHE-Pour_la_Science.pdf
60. Deplanque D. Maladie d'Alzheimer : dualité des effets physiologiques et pathologiques du glutamate. 2010;14:396-406.
61. Activation post-synaptique par les canaux ioniques usuels et contribution particulière des NMDA [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2014 [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://palli-science.com/activation-post-synaptique-par-les-canaux-ioniques-usuels-et-contribution-particuliere-des-nnmda>
62. La Mémoire à court terme ou La Mémoire du travail [Internet]. 2017 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=75bMugaiJ7I>
63. Le corps humain Le système nerveux. - ppt télécharger [Internet]. [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3124738/>
64. La Mémoire sémantique [Internet]. 2017 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=QSrRQEPVsYE>
65. La Mémoire épisodique [Internet]. 2017 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=OQFGG6OhpHY>
66. La Mémoire procédurale [Internet]. 2017 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=2JMqjvpOJOo>
67. La Mémoire perceptive [Internet]. 2017 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=0g7AYOQBmx8>
68. Nouvelles connaissances sur une protéine majeure impliquée dans la maladie d'Alzheimer [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite/proteine-alzheimer/>
69. Olivier_Alzheimer.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/02/Olivier_Alzheimer.pdf
70. Manyevitch R, Protas M, Scarpello S, Deliso M, Bass B, Nanajian A, et al. Evaluation of Metabolic and Synaptic Dysfunction Hypotheses of Alzheimer's Disease (AD): A Meta-Analysis of CSF Markers. *Curr Alzheimer Res*. 2018;15:164-81.
71. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report - Sabine Hazan, 2020 [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060520925930>
72. Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso JR, Sanz Y, Walder K, et al. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in

the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. *Mol Neurobiol.* 2017;54:4432-51.

73. Projet microbiote [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://app.racontr.com/projects/projet-microbiote/>
74. Browne TC, McQuillan K, McManus RM, O'Reilly JA, Mills KHG, Lynch MA. IFN- γ Production by Amyloid β -Specific Th1 Cells Promotes Microglial Activation and Increases Plaque Burden in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Immunol.* 2013;190:2241-51.
75. Alzheimer : une nouvelle piste de recherche prometteuse [Internet]. Allo docteurs. 2010 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/maladies/cerveau-et-neurologie/maladie-d-alzheimer/alzheimer-une-nouvelle-piste-de-recherche-prometteuse_1688.html
76. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13:788-94.
77. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia. *JAMA Intern Med.* 2015;175:401-7.
78. André G, Poisbeau P. Oestrogènes (E2, THS, SERMS) progestatifs et cerveau. *Reprod Hum Horm.* 2004;17:357-72.
79. Ankri J. Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. *Gerontol Soc.* 2009;32:129-41.
80. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/symptomes-et-diagnostic/diagnostic/>
81. Maladie d'Alzheimer : la recherche avance [Internet]. Allo docteurs. 2012 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/maladies/cerveau-et-neurologie/maladie-d-alzheimer/maladie-d-alzheimer-la-recherche-avance_8275.html
82. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale
83. Cartographie des Centres Mémoire [Internet]. Fédération des Centres Mémoire. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.centres-memoire.fr/cartographie-centres-memoire/>
84. Grasset E. Décrypter les interactions entre système nerveux et microbiote intestinal pour mieux traiter le diabète de type 2. *Corresp Metab Horm Diabetes Nutr.* 2018;22:159-84.

85. Système nerveux entérique : définition [Internet]. AquaPortail. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-14729-systeme-nerveux-enterique.html>
86. Neurosciences/La motricité digestive — Wikilivres [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikibooks.org/wiki/Neurosciences/La_motricit%C3%A9_digestive
87. Broli-Valentini A, Guedon A, Delmas V. Connexion anatomique entre le système nerveux et l'intestin. *Morphologie*. 2021;105:S31.
88. Bonaz B. Communication entre cerveau et intestin. *Rev Médecine Interne*. 2010;31:581-5.
89. Drean GL. La fonction, endocrine intestinale [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://hal.inrae.fr/hal-03309699/document>
90. *Microbiote-et-cerveau.pdf* [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://sante-naturelle-tout-simplement.com/wp-content/uploads/2020/08/Microbiote-et-cerveau.pdf>
91. Mancini AD, Poitout V. Les récepteurs membranaires des acides gras de la cellule β - De nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2 ? *Med Sci Paris*. 2013;29:715-21.
92. Wu L, Han Y, Zheng Z, Peng G, Liu P, Yue S, et al. Altered Gut Microbial Metabolites in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Signals in Host-Microbe Interplay. *Nutrients*. 2021;13:228.
93. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev*. 2016;74:624-34.
94. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161:264-76.
95. Li B, He Y, Ma J, Huang P, Du J, Cao L, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimers Dement*. 2019;15:1357-66.
96. Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLOS Pathog*. 2017;13:e1006654.
97. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017;7:13537.
98. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, et al. Reduction of A β amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep*. 2017;7:41802.
99. Liu P, Wu L, Peng G, Han Y, Tang R, Ge J, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain Behav Immun*. 2019;80:633-43.

100. Guo M, Peng J, Huang X, Xiao L, Huang F, Zuo Z. Gut Microbiome Features of Chinese Patients Newly Diagnosed with Alzheimer's Disease or Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;80:299-310.
101. Lin TL, Shu CC, Chen YM, Lu JJ, Wu TS, Lai WF, et al. Like Cures Like: Pharmacological Activity of Anti-Inflammatory Lipopolysaccharides From Gut Microbiome. *Front Pharmacol*. 2020;11:554.
102. Zhan X, Stamova B, Jin LW, DeCarli C, Phinney B, Sharp FR. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2016;87:2324-32.
103. Zhang L, Wang Y, Xiayu X, Shi C, Chen W, Song N, et al. Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;60:1241-57.
104. Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18:965-77.
105. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7:189-200.
106. Ling Z, Zhu M, Yan X, Cheng Y, Shao L, Liu X, et al. Structural and Functional Dysbiosis of Fecal Microbiota in Chinese Patients With Alzheimer's Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8:634069.
107. Ferrante RJ, Kubilus JK, Lee J, Ryu H, Beesen A, Zucker B, et al. Histone Deacetylase Inhibition by Sodium Butyrate Chemotherapy Ameliorates the Neurodegenerative Phenotype in Huntington's Disease Mice. *J Neurosci*. 2003;23:9418-27.
108. Steckert AV, Comim CM, Igna DMD, Domingui D, Mendonça BP, Ornell F, et al. Effects of sodium butyrate on aversive memory in rats submitted to sepsis. *Neurosci Lett*. 2015;595:134-8.
109. Ho L, Ono K, Tsuji M, Mazzola P, Singh R, Pasinetti GM. Protective Roles of Intestinal Microbiota derived Short Chain Fatty Acids in Alzheimer's Disease-type Beta-Amyloid Neuropathological Mechanisms. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:83-90.
110. Govindpani K, Turner C, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Impaired Expression of GABA Signaling Components in the Alzheimer's Disease Middle Temporal Gyrus. *Int J Mol Sci*. 2020;21:8704.
111. Whiley L, Chappell KE, D'Hondt E, Lewis MR, Jiménez B, Snowden SG, et al. Metabolic phenotyping reveals a reduction in the bioavailability of serotonin and kynurenine pathway metabolites in both the urine and serum of individuals living with Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13:20.
112. Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Kimura M, Takahashi J, Kikuchi T. Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer type dementia. *Neurosci Lett*. 1992;141:9-12.

113. Snowden SG, Ebshiana AA, Hye A, Pletnikova O, O'Brien R, Yang A, et al. Neurotransmitter Imbalance in the Brain and Alzheimer's Disease Pathology. *J Alzheimers Dis.* 2019;72:35-43.
114. Garcia-Alloza M, Gil-Bea FJ, Diez-Ariza M, Chen CPLH, Francis PT, Lasheras B, et al. Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 2005;43:442-9.
115. Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacol Res.* 2018;129:329-36.
116. Coquel AS. Dynamique de l'agrégation protéique chez la bactérie *Escherichia coli* [Internet] [These de doctorat]. INSA de Lyon; 2012 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00778887>
117. Partouche D. Analyse de l'assemblage de peptides amyloïdes bactériens [Internet] [These de doctorat]. Université Paris-Saclay (ComUE); 2018 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2018SACLX084>
118. Sun BL, Li WW, Wang J, Xu YL, Sun HL, Tian DY, et al. Gut Microbiota Alteration and Its Time Course in a Tauopathy Mouse Model. *J Alzheimers Dis JAD.* 2019;70:399-412.
119. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging.* 2017;49:60-8.
120. Fu P, Gao M, Yung KKL. Association of Intestinal Disorders with Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:395-405.
121. Park AM, Omura S, Fujita M, Sato F, Tsunoda I. *Helicobacter pylori* and gut microbiota in multiple sclerosis versus Alzheimer's disease: 10 pitfalls of microbiome studies. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2017;8:215-32.
122. Wang XL, Zeng J, Yang Y, Xiong Y, Zhang ZH, Qiu M, et al. *Helicobacter pylori* filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3 β . *J Alzheimers Dis JAD.* 2015;43:153-65.
123. Wei S, Peng W, Mai Y, Li K, Wei W, Hu L, et al. Outer membrane vesicles enhance tau phosphorylation and contribute to cognitive impairment. *J Cell Physiol.* 2020;235:4843-55.
124. Goyal D, Ali SA, Singh RK. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;106:110112.
125. Herbreteau V, Guillot BB, Schlich P. Enrichissement en fibres des produits céréaliers : aspect sensoriels. *Projet Céréfibres. Innov Agron.* 2019;78:41.
126. Liu X, Morris MC, Dhana K, Ventrelle J, Johnson K, Bishop L, et al. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) study: Rationale, design and

- baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND diet on cognitive decline. *Contemp Clin Trials*. 2021;102:106270.
127. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1094-103.
128. Fructo-oligosaccharides (FOS) - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/fructo-oligosaccharides-oligofructoses-fos.html>
129. Pauli C. Le cerveau. Guido Huss. Pologne; 2016. 275 p.
130. [REPLAY] Les impacts de l'alimentation sur la mémoire tout au long de la vie [Internet]. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=laMa6eg-KUo>
131. Dufлот V. Les lipides dans la maladie d'Alzheimer. *OCL*. 2018;25:D401.
132. L'alimentation, l'alternative aux anti-inflammatoires ? [Internet]. Sante et nutrition. 2016 [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sante-et-nutrition.com/alimentation-inflammation/>
133. Velazquez R, Ferreira E, Knowles S, Fux C, Rodin A, Winslow W, et al. Lifelong choline supplementation ameliorates Alzheimer's disease pathology and associated cognitive deficits by attenuating microglia activation. *Aging Cell*. 2019;18:e13037.
134. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013;9:657-65.
135. Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2017;127:161-75.
136. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. 2020;69:1218-28.
137. Andreu-Reinón ME, Chirlaque MD, Gavrila D, Amiano P, Mar J, Tainta M, et al. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13:700.
138. Dhana K, Evans DA, Rajan KB, Bennett DA, Morris MC. Healthy lifestyle and the risk of Alzheimer dementia: Findings from 2 longitudinal studies. *Neurology*. 2020;95:374-83.
139. Five healthy lifestyle choices tied to dramatic cut in dementia risk [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.mdedge.com/neurology/article/224351/alzheimers-cognition/five-healthy-lifestyle-choices-tied-dramatic-cut>

140. Calil SRB, Brucki SMD, Nitrini R, Yassuda MS. Adherence to the Mediterranean and MIND diets is associated with better cognition in healthy seniors but not in MCI or AD. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;28:201-7.
141. Zhang M, Zhao D, Zhou G, Li C. Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *J Agric Food Chem*. 2020;68:12800-9.
142. Li H, Sun J, Wang F, Ding G, Chen W, Fang R, et al. Sodium butyrate exerts neuroprotective effects by restoring the blood-brain barrier in traumatic brain injury mice. *Brain Res*. 2016;1642:70-8.
143. Fernando WMADB, Martins IJ, Morici M, Bharadwaj P, Rainey-Smith SR, Lim WLF, et al. Sodium Butyrate Reduces Brain Amyloid- β Levels and Improves Cognitive Memory Performance in an Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model at an Early Disease Stage. *J Alzheimers Dis*. 2020;74:91-9.
144. Liu Z, Li L, Ma S, Ye J, Zhang H, Li Y, et al. High-Dietary Fiber Intake Alleviates Antenatal Obesity-Induced Postpartum Depression: Roles of Gut Microbiota and Microbial Metabolite Short-chain Fatty Acid Involved. *J Agric Food Chem*. 2020;68:13697-710.
145. Lee YS, Lai DM, Huang HJ, Lee-Chen GJ, Chang CH, Hsieh-Li HM, et al. Prebiotic Lactulose Ameliorates the Cognitive Deficit in Alzheimer's Disease Mouse Model through Macroautophagy and Chaperone-Mediated Autophagy Pathways. *J Agric Food Chem*. 2021;69:2422-37.
146. Sun J, Liu S, Ling Z, Wang F, Ling Y, Gong T, et al. Fructooligosaccharides Ameliorating Cognitive Deficits and Neurodegeneration in APP/PS1 Transgenic Mice through Modulating Gut Microbiota. *J Agric Food Chem*. 2019;67:3006-17.
147. Wang X, Sun G, Feng T, Zhang J, Huang X, Wang T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Res*. 2019;29:787-803.
148. Wang S, Li J, Xia W, Geng M. A marine-derived acidic oligosaccharide sugar chain specifically inhibits neuronal cell injury mediated by beta-amyloid-induced astrocyte activation in vitro. *Neurol Res*. 2007;29:96-102.
149. Un médicament chinois extrait d'algues brunes est autorisé en Chine [Internet]. Fondation Médéric Alzheimer. 2020 [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/un-medicament-chinois-extrait-dalgues-brunes-est-autorise-en-chine>
150. Dortu C, Thonart P. Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. BASE [Internet]. 1 janv 2009 [cité 3 avr 2022]; Disponible sur: <https://popups.uliege.be/1780-4507/index.php?id=3626>
151. L'intestin notre deuxième cerveau - Probiotique - Phytothérapie [Internet]. Naturo-Passion.com. 2014 [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://naturo-passion.com/flore-intestinale-recommandations-dr-donatini>

152. Lee HJ, Lee KE, Kim JK, Kim DH. Suppression of gut dysbiosis by *Bifidobacterium longum* alleviates cognitive decline in 5XFAD transgenic and aged mice. *Sci Rep.* 2019;9:11814.
153. Sun J, Xu J, Yang B, Chen K, Kong Y, Fang N, et al. Effect of *Clostridium butyricum* against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease via Regulating Gut Microbiota and Metabolites Butyrate. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64:1900636.
154. Liu M, Hu R, Guo Y, Sun W, Li J, Fan M, et al. [Influence of *Lactobacillus reuteri* SL001 on intestinal microbiota in AD model mice and C57BL/6 mice]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao Chin J Biotechnol.* 2020;36:1887-98.
155. Go J, Chang DH, Ryu YK, Park HY, Lee IB, Noh JR, et al. Human gut microbiota *Agathobaculum butyriciproducens* improves cognitive impairment in LPS-induced and APP/PS1 mouse models of Alzheimer's disease. *Nutr Res N Y N.* 2021;86:96-108.
156. Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017;7:13510.
157. Wang QJ, Shen YE, Wang X, Fu S, Zhang X, Zhang YN, et al. Concomitant memantine and *Lactobacillus plantarum* treatment attenuates cognitive impairments in APP/PS1 mice. *Aging.* 2020;12:628-49.
158. Shamsipour S, Sharifi G, Taghian F. An 8-Week Administration of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus plantarum* Combined with Exercise Training Alleviates Neurotoxicity of A β and Spatial Learning via Acetylcholine in Alzheimer Rat Model. *J Mol Neurosci MN.* 2021;71:1495-505.
159. Yang X, Yu D, Xue L, Li H, Du J. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10:475-87.
160. Athari Nik Azm S, Djazayeri A, Safa M, Azami K, Ahmadvand B, Sabbaghziarani F, et al. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1-42) injected rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018;43:718-26.
161. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:256.
162. Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao JZ. Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes.* 2019;10:511-20.
163. Krüger JF, Hillesheim E, Pereira ACSN, Camargo CQ, Rabito EI. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2021;79:160-70.
164. Wang F, Xu T, Zhang Y, Zheng T, He Y, He F, et al. Long-term combined administration of *Bifidobacterium bifidum* TMC3115 and *Lactobacillus plantarum* 45

- alleviates spatial memory impairment and gut dysbiosis in APP/PS1 mice. *FEMS Microbiol Lett.* 2020;367:48.
165. Khanna S, Vazquez-Baeza Y, González A, Weiss S, Schmidt B, Muñoz-Pedrogo DA, et al. Changes in microbial ecology after fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection affected by underlying inflammatory bowel disease. *Microbiome.* 2017;5:55.
166. Fujii Y, Nguyen TTT, Fujimura Y, Kameya N, Nakamura S, Arakawa K, et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2019;83:2144-52.
167. Sun J, Xu J, Ling Y, Wang F, Gong T, Yang C, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Transl Psychiatry.* 2019;9:189.
168. Kim MS, Kim Y, Choi H, Kim W, Park S, Lee D, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut.* 2020;69:283-94.
169. Immunité intestinale et flore - ppt télécharger [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1846761/>
170. Figure 1 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain. [Internet]. ResearchGate. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-larbre-phylogenetique-des-bacteries-residant-dans-le_fig1_264231211
171. Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
172. Hyperperméabilité intestinale : la clé de voûte des troubles digestifs, des maladies auto-immunes et de l'inflammation chronique [Internet]. Green Coach Nutrition. 2021 [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://greencoachnutrition.com/hyperpermeabilite-intestinale-la-cle-de-voute-des-troubles-digestifs-des-maladies-auto-immunes-et-de-linflammation-chronique/>
173. 521-popup-geographie-cerveau-0646010.jpg (Image JPEG, 555 × 415 pixels) [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <http://tpe2015-puce-retiniene.e-monsite.com/medias/images/521-popup-geographie-cerveau-0646010.jpg>
174. Astrocytes control synapse function [Internet]. Jon Lieff, MD. 2013 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://jonlieffmd.com/blog/astrocytes-control-synapse-function>
175. Futura. Neurone [Internet]. Futura. [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-neurone-209/>
176. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Cellules gliales [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain1a_1.html

177. Le système nerveux [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: https://edu.ge.ch/decandolle/sites/localhost.decandolle/files/diaporama_s.n.12016-2017.pdf
178. #. Alzheimer et syndromes apparentés : la protéine Tau impliquée dans la dégénérescence neuronale serait capable de protéger l'ADN [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2011 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/alzheimer-et-syndromes-apparentes-la-proteine-tau-impliquee-dans-la-degenerescence-neuronale-serait-capable-de-proteger-ladn/13782/>
179. La maladie d Alzheimer – Sciences de la vie et de la terre [Internet]. [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <http://francois.derouin.free.fr/svtclggsand/?p=11167>
180. a) Etape 1: Le MMS :: Alzheimer [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://tpe-alzheimer-ism.webnode.fr/ii-la-detection-de-la-maladie/etape-1-le-mms-mini-mental-state-/>
181. HebibMahdi.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://dl.ummo.dz/bitstream/handle/ummo/12517/HebibMahdi.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
182. Lyon SH Agence Web Ruby On Rails. Le nerf vague : tout savoir avec vos ostéopathes [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.reflexosteo.com/blog-sante-bien-etre/le-nerf-vague-tout-savoir-avec-vos-osteopathes-299>
183. Bessaguet F, de Bandt JP, Desmoulière A. L'estomac. *Actual Pharm.* 2021;60:53-6.
184. 41583_2012_Article_BFnrm3346_Fig1_HTML.jpg (Image JPEG, 500 × 590 pixels) [Internet]. [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: https://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1038%2Fnm3346/MediaObjects/41583_2012_Article_BFnrm3346_Fig1_HTML.jpg
185. Fig. 1. (A) Structure of Sesamol. (B) Studied Sesamols. [Internet]. ResearchGate. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/A-Structure-of-Sesamol-B-Studied-Sesamols-XBr-Ethyl-CHCH-2-CCH-CF-3-Me-Cl_fig1_264155188
186. Chemical structure of sodium oligomannurate targeting A β accumulation. [Internet]. ResearchGate. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-sodium-oligomannurate-targeting-Ab-accumulation_fig8_340338898
187. acide arachidonique - Dictionnaire des Sciences Animales [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <http://dico-sciences-animales.cirad.fr/liste-mots.php?fiche=290&def=acide+arachidonique>
188. Fig. 1. Model of the cholesterol structure. [Internet]. ResearchGate. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Model-of-the-cholesterol-structure_fig1_244286393
189. Limited A. L'inuline, structure chimique. Sweet, glucides indigestibles, présent dans la chicorée et nombre d'autres plantes. Formule topologique Image Vectorielle Stock - Alamy [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.alamyimages.fr/l->

inuline-structure-chimique-sweet-glucides-indigestibles-present-dans-la-chicoree-et-nombre-d-autres-plantes-formule-topologique-image185380717.html

190. Figure 2.3. The structure of fructooligosaccharides. [Internet]. ResearchGate. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-structure-of-fructooligosaccharides-adapted-from-Yun-with-permission-390_fig2_268016383
191. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14:2274-84.
192. Acide docosahexaénoïque [Internet]. Dictionnaires et Encyclopédies sur « Academic ». [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://fr-academic.com/dic.nsf/frwiki/48848>
193. PubChem. beta-Glucan [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439262>
194. Štítnický MB. Coptis chinois (Coptis chinensis Franch.) [Internet]. Adaptogeny.cz. 2017 [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://fr.adaptogens.com/c-13822.aspx>
195. Scheme 1. The chemical structure of jatrorrhizine. [Internet]. ResearchGate. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Scheme-1-The-chemical-structure-of-jatrorrhizine_fig11_256610771

Annexes

Annexe 1: Bactéries ayant un rôle potentiel dans la pathogenèse de la MA.

| Phylum | Famille | Genre/Espèce | Effets/Actions | Dysbiose dans MA et conséquences | Références |
|--|---------------------------|--|---|--|------------|
| <i>Actinobacteria</i> (diminution au niveau du microbiote des personnes atteintes de la MA) | <i>Bifidobacteriaceae</i> | <i>Bifidobacterium</i> dont <i>Bifidobacterium infantis</i> | Métabolise glutamate → GABA Productrice acétate Anti-inflammatoire et neuroprotecteur Augmente expression occludines et claudines | Diminution → hyperperméabilité intestinale et de la BHE → pro-inflammation par perte de l'équilibre inflammatoire → troubles cognitifs | (97,105) |
| | <i>Eggerthellaceae</i> | <i>Adlercreutzia</i> | | Diminution | |
| <i>Bacteroidetes</i> (augmentation au niveau du microbiote des personnes atteintes de la MA) | <i>Bacteroidaceae</i> | <i>Bacteroides</i> | Bactéries à gram - → LPS → cytokines proinflammatoires | Augmentation → diminution biomarqueurs Aβ42/Aβ40 → augmentation biomarqueurs p-tau, p-tau/Aβ42 et YKL-40 → augmentation inflammation → baisse des capacités cognitives | (97,100) |
| | | <i>Bacteroides fragilis</i> | Anti-inflammatoire Augmente expression occludines et claudines | Diminution → hyperperméabilité intestinale | |
| | <i>Prevotellaceae</i> | <i>Prevotella</i> | | Augmentation → troubles cognitifs | (100) |
| | <i>Rikenellaceae</i> | <i>Alistipes</i> | | Augmentation | (97) |
| | <i>Acidaminococcaceae</i> | <i>Phascolarctobacterium</i> | | Augmentation | (97,99) |
| | <i>Bacillaceae</i> | <i>Bacillus subtilis</i> | Productrice Ach et dopamine Sécrète APP | | (97) |

| | | | | | |
|---|----------------------------|--|--|--|------------------|
| <i>Firmicutes</i> (diminution au niveau du microbiote des personnes atteintes de la MA) | <i>Clostridiaceae</i> | <i>Clostridium</i> | Productrice AGCC → anti-inflammatoire et neuroprotecteur | Diminution → hyperperméabilité intestinale | (97) |
| | | <i>SMB53</i> | Productrice AGCC → anti-inflammatoire et neuroprotecteur | Diminution → diminution Aβ42/Aβ40 → augmentation p-tau, p-tau/Aβ42 et YKL-40 | (97) |
| | <i>Erysipelotrichaceae</i> | <i>Allobaculum</i> | | Diminution | (97,98) |
| | | <i>cc115</i> | | | |
| | <i>Gemellaceae</i> | <i>Gemella</i> | | Augmentation | (97) |
| | <i>Lachnospiraceae</i> | <i>Blautia</i> | | Augmentation → diminution Aβ42/Aβ40 → augmentation p-tau et p-tau/Aβ42 → petit score MMSE | (95,97) |
| | | <i>Butyrivibrio</i> | Productrice butyrate | | |
| | | <i>Coprococcus</i> | Productrice butyrate | | |
| | | <i>Dorea</i> | | Augmentation → petit score MMSE | (95) |
| | | <i>Eubacterium</i> | | Diminution → augmentation tauopathies dans SNC | (21,105,118,119) |
| <i>Eubacterium rectale</i> | | Anti-inflammatoire Productrice butyrate | Diminution → augmentation cytokines pro-inflammatoires par déséquilibre de la balance | | |
| <i>Eubacterium hallii</i> | | Productrice butyrate | Diminution corrélée avec présence d'amylose cérébrale | | |
| <i>Fusicatenibacter</i> | | | Augmentation → petit score MMSE | (95) | |
| <i>Lachnospira</i> | Productrice AGCC | Diminution | (100) | | |

| | | | | | | |
|------------------------|------------------------------|---|--|---|--------------|-------|
| | | | | → diminution capacités cognitives | | |
| | <i>Lactobacillaceae</i> | <i>Lactobacillus</i> | Métabolise glutamate Productrice acétate | Corrélation négative avec les tauopathies | (105,118) | |
| | | <i>Lactobacillus plantarum</i> | Productrice Ach Augmente expression occludines et claudines | | | |
| | <i>Mogibacteriaceae</i> | | | Diminution | (97) | |
| | <i>Oscillospiraceae</i> | <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | Productrice butyrate Anti-inflammatoire | | | (105) |
| | | <i>Ruminiclostridium</i> | Productrice AGCC | Diminution → diminution des capacités cognitives | | (100) |
| | | <i>Ruminococcus bromii</i> | Productrice butyrate | | | (105) |
| | <i>Peptostreptococcaceae</i> | | | Diminution | (97) | |
| | <i>Ruminococcaceae</i> | | Productrice AGCC | Diminution | (97) | |
| | <i>Streptococcaceae</i> | <i>Streptococcus</i> | Sécrète APP | Corrélation négative avec les tauopathies | (118) | |
| | <i>Turicibacteraceae</i> | <i>Turicibacter</i> | | Diminution → augmentation biomarqueur YKL-40 | (97) | |
| <i>Veillonellaceae</i> | <i>Dialister</i> | | Diminution → diminution Aβ42/Aβ40 → augmentation p-tau et p-tau/Aβ42 | (97) | | |
| | <i>Desulfovibrionaceae</i> | <i>Bilophila</i> | | Augmentation | (97,99) | |
| | | <i>Citrobacter</i> | Gram - | Sécrètent amyloïdes bactériens | | |
| | | <i>Escherichia</i> dont <i>E. coli</i> | Pro-inflammatoire Productrice dopamine Gram - → LPS → cytokines proinflammatoires Synthétise protéine | Augmentation → augmentation état inflammatoire intestinal → augmentation amyloïdes bactériens → stress oxydatif → hyperperméabilité intestinale → neuroinflammation excessive et chronique | (95,115,119) | |

| | | | | | |
|---|---|--|---|--|------------|
| <i>Proteobacteria</i> (augmentation au niveau du microbiote des personnes atteintes de la MA) | <i>Enterobacteriaceae</i> (augmentation) | | curli Produit exotoxines et oxyde nitrique Perturbe jonctions serrées | → déficience cognitive avec amylose cérébrale | |
| | | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Gram - → LPS → cytokines proinflammatoires Sécrète APP | | |
| | | <i>Salmonella</i> dont <i>S. typhimurium</i> et <i>S. enterica</i> | Gram - → LPS → cytokines proinflammatoires Perturbe jonctions serrées Sécrète APP | Hyperperméabilité intestinale | |
| | | <i>Shigella</i> | Pro-inflammatoire | Augmentation → idem <i>Escherichia</i> | |
| | <i>Helicobacteraceae</i> | <i>Helicobacter pylori</i> | Activent GSK-3β Perturbe jonctions serrées | Hyperphosphorylation de la protéine tau Hyperperméabilité intestinale | (122) |
| | <i>Pseudomonadaceae</i> | <i>Pseudomonas</i> | Gram - → LPS → cytokines proinflammatoires Sécrète APP | | |
| | <i>Verrucomicrobia</i> | <i>Akkermansiaceae</i> | <i>Akkermansia muciniphila</i> | Productrice propionate Anti-inflammatoire | Diminution |

Nom – Prénoms : LE PENMELEN Fanny, Clarisse, Yannick

Titre de la thèse : Le microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer : des traitements en perspectives ?

Résumé de la thèse : L'importance d'un bon microbiote intestinal prend de plus en plus d'ampleur dans la santé humaine. En effet, de nombreuses études montrent un lien entre une dysbiose intestinale et certaines pathologies digestives pouvant également occasionner des perturbations au niveau du cerveau. De nombreuses personnes ont tendance à avoir un microbiote intestinal perturbé par leurs conditions de vie et en vieillissant, ces perturbations entraînent une dysbiose intestinale pouvant être une des causes de pathologies cérébrales telles que la maladie d'Alzheimer. Cette thèse permet de faire un tour d'horizon sur les connaissances actuelles concernant le microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer ainsi que le lien qui les unit, appelé axe cerveau-intestin-microbiote. Elle aborde également les voies préventives et potentiellement thérapeutiques pouvant améliorer la santé cognitive des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Actuellement, des pistes sont proposées pour prendre soin du microbiote intestinal avec une alimentation équilibrée riche en prébiotiques, ainsi que l'utilisation de probiotiques adaptés pour rétablir le microbiote perturbé. La transplantation fécale peut également être un moyen intéressant pour permettre de restaurer plus durablement un microbiote intestinal.

MOTS CLÉS : MICROBIOTE INTESTINAL, DYSBIOSE, MALADIE D'ALZHEIMER, AXE CERVEAU-INTESTIN-MICROBIOTE, ALIMENTATION, PROBIOTIQUES

JURY

PRÉSIDENT : Mr BARD Jean-Marie, Professeur des universités-Praticien hospitalier, UFR Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme ROULLIER Catherine, Maître de Conférences des Universités, UFR Pharmacie de Nantes

Mme MELIANI Mary, Pharmacien d'officine, Bouaye
