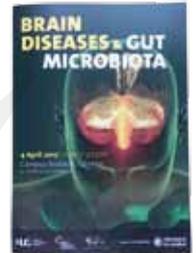


ACTUALITÉ • CONGRÈS

Deuxième symposium au sujet de l'association entre l'intestin et le cerveau

Flore intestinale et maladies cérébrales



Par l'axe intestin-cerveau, la flore intestinale avec ses milliards de bactéries et virus interagit avec le cerveau. Dans ce cadre, des effets négatifs et des maladies de l'hôte peuvent survenir. Par exemple, une multitude des données parle en faveur d'un lien entre l'apparition de la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou de l'autisme et une composition spécifique de la flore intestinale. Également le comportement de l'homme semble pouvoir être influencé par la flore intestinale. Ce « cross-talk » entre l'intestin et le cerveau se fait par des médiateurs circulants produits par les microorganismes ou par le système immunitaire de l'hôte. Le deuxième symposium « Brain Diseases & Gut Microbiota » a fait objet d'éventuels mécanismes pathologiques des différentes maladies du cerveau et du rôle de la flore intestinale en indiquant des options thérapeutiques.

Thérapie médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer en 2027

Au cours des années et décennies passées, beaucoup d'options thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer (AD) ont été explorées – des substances symptomatiques, « small molecules » modifiant la maladie et des options immunothérapeutiques – avec des traitements ciblés sur les protéines amyloïde ou tau ou encore d'autres cibles. Seulement quelques molécules sont entrées en étude de phase III et le taux d'études positives se trouvait à 0.4%. Au cours des derniers 15 ans, laissait entendre le Pr Ezio Giacobini, Genève, aucune nouvelle thérapie AD n'a été approuvée.

Des études incluant des patients légèrement ou moyennement atteints de l'AD ont démontré qu'une réduction ou une suppression de la formation de la β -amyloïde ou des plaques amyloïdes n'apportait aucun avantage clinique dans ce stade de maladie. Par conséquent, l'intérêt de la recherche se dirigerait vers la protéine tau. Les objectifs thérapeutiques sont la réduction des agrégats anormaux et du repliement incorrect de cette protéine, l'augmentation de la stabilité des microtubules, la réduction de la phosphorylation et l'immunisation active ou passive. Lorsque la thérapie par anticorps anti-tau est restreinte aux protéines extracellulaires dont la concentration est relativement faible, ces anticorps pourraient empêcher la dissémi-

nation et l'accumulation intracellulaire des filaments de protéine tau et ainsi ralentir la progression de la maladie.

Chez les personnes sans troubles cognitifs des plaques amyloïdes et des biomarqueurs de maladies neurodégénératives ont été détectés dans des concentrations partiellement très différentes et apparemment dépendantes de l'âge. Jack et collaborateurs (Lancet Neurology 2016) ont examiné ces résultats grâce au modèle « multistate transition » qui déterminait les taux de transition des stades (fig. 1) allant des troubles cognitifs peu limités au stade de démence chez des personnes âgées de 50 à 90 ans. Les biomarqueurs utilisés étaient amyloïde (au moyen de PET-amyloïde et de FDG-PET, IRM) et tau respectivement des maladies neurodégénératives (au moyen de PET-tau) qui ont détecté les types de maladie suivants :

- ▶ type 0, stade 0 : β -amyloïde négatif, tau négatif, sans neurodégénérescences; thérapie : aucune thérapie ou un traitement cholinergique (ChEI)
- ▶ type 1, stade 1 : β -amyloïde positif, tau négatif, sans neurodégénérescences (cas précliniques et les personnes avec mutations); thérapie : anti- β -amyloïde
- ▶ type 2 : β -amyloïde positif, tau positif, avec neurodégénérescences, sans inflammation; thérapie : immunisation avec l'anti- β -amyloïde ou l'anti-tau

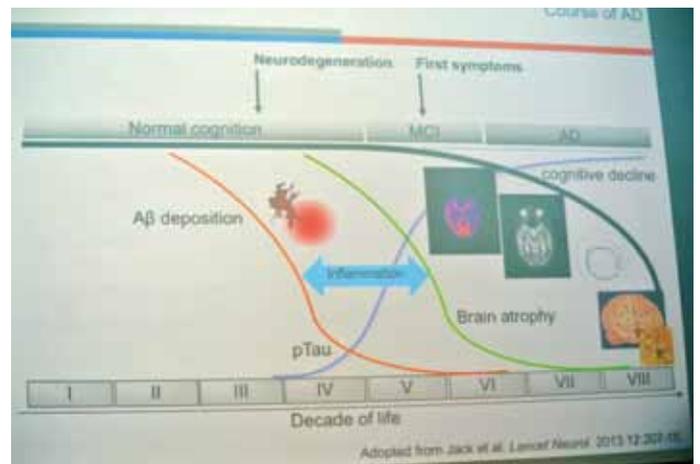


Fig. 1 : Stades de l'évolution des maladies associées à des troubles cognitifs

- ▶ type 3 : β -amyloïde positif, tau positif, avec neurodégénérescences, avec inflammation; thérapie : immunisation avec l'anti- β -amyloïde ou l'anti-tau et traitement anti-inflammatoire
- ▶ autres types : =seulement des neurodégénérescences ou seulement des tau positifs, pour ces deux types aucune thérapie spécifique n'existe à l'heure actuelle. Le type SNAP (suspected non-Alzheimer pathology) (25% des personnes sans signes cliniques) ne présente que les biomarqueurs des maladies neurodégénératives. Le type PART (primary age-related tauopathy) est PET amyloïde négatif sans troubles neurodégénératifs par contre PET tau positif. Ce groupe de personnes est en général plus âgé et peut montrer un large spectre de troubles cognitifs allant de l'absence jusqu'aux troubles cognitifs graves.

Conclusions par rapport au modèle séquentiel de Jack :

- ▶ 20 à 30% des personnes âgées sans troubles cognitifs peuvent être PET β -amyloïde positives (Pike et al. 2007; Alzstein et al. 2008).
- ▶ La majorité des cas précliniques ne présente aucune corrélation temporelle entre les neurodégénérescences et l'apparition de β -amyloïde.
- ▶ Les neurodégénérescences et la protéine tau peuvent se produire également sans la β -amyloïde (Sperling et al. 2013).

Bilan : Les nouvelles thérapies AD ne devraient pas s'orienter sur les critères neuropathologiques, mais plutôt la sous-typisation au moyen de l'imagerie moléculaire (PET) pour assurer une thérapie visant le phénotype.

Produits métaboliques bioactifs – rôle des bactéries intestinales, axe intestin-cerveau, « bacterial seeding » des agrégats protéiniques

Axe intestin-cerveau

La flore intestinale fait partie intégrante de l'axe intestin-cerveau et joue un rôle décisif dans les troubles gastrointestinaux. Selon la composition de la flore intestinale, les produits alimentaires contenant des polyphénols sont métabolisés de manière différente, résultant dans des taux individuels des métabolites des acides phénolique ou gras à chaîne courte, expliquait le **Pr Giulio M. Pasinetti**, New York. Ces métabolites utilisables par le cerveau peuvent influencer les mécanismes pathologiques de l'AD en interagissant avec la β -amyloïde et en diminuant la formation des plaques. La composition individuelle de la flore intestinale provoque une transformation variable des éléments alimentaires en substances bioactives. Par conséquent elle entraîne différents bénéfices modulables pour le consommateur de la nourriture.

Des études avec des animaux gnotobiotiques et flore intestinale humanisée ont montré un effet positif sur la psyché et les capacités cognitives pour les probiotiques microbiotiques provenant d'une alimentation riche en polyphénols (Goodman et al. PNAS 2011; Faith et al. Science 2013). La figure 2 donne un bref aperçu des actions pathologiques par lesquelles l'alimentation riche en polyphénols pourrait influencer positivement les capacités cognitives (Sperling et al. Sci Translat Med 2011). De plus, la neuroplasticité peut elle aussi être influencée par la nourriture. Ainsi les métabo-

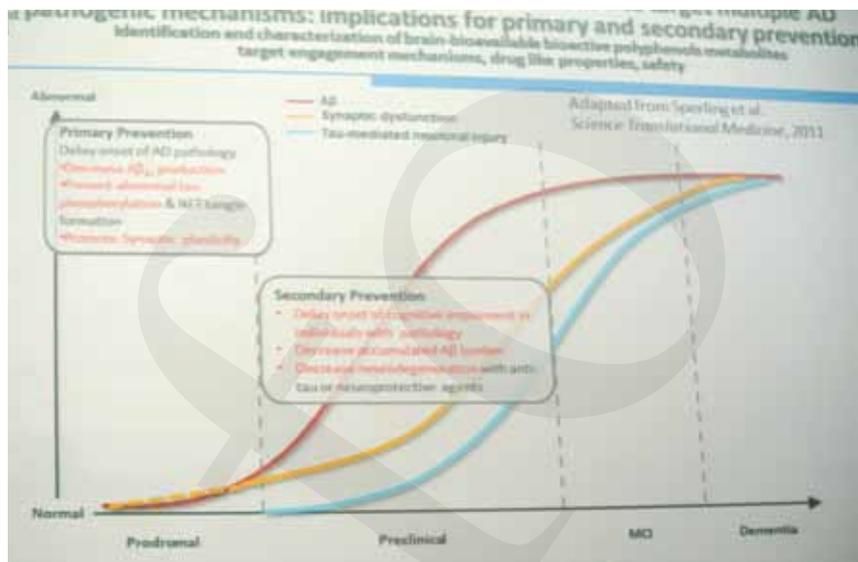


Fig. 2 : Préventions primaire et secondaire de la maladie d'Alzheimer par une alimentation riche en polyphénols

lites des polyphénols modulent les processus qui libèrent le glutamate, qui activent la cascade de signalisation PI3K/mTOR et la synthèse de l'Arc IEG. Des processus qui sont liés à l'amélioration de la transmission, à la croissance des synapses et une densité augmentée de récepteurs (Spencer 2009).

Chez les rats la nourriture riche en polyphénols a amélioré le comportement social sous stress. Vice versa le stress a influencé les taux plasmatiques de certains acides phénoliques probablement par la flore intestinale. Le bénéfice d'un traitement polyphénolique sous forme d'amoinissement du phénotype dépressif dépendant du stress est associé à une normalisation des concentrations plasmatiques de l'acide 3-hydroxybenzoïque (Wang D et al. Mol Nutr Food Res 2015). Dans un essai sur animal, le stress social par l'environnement menait à une modification de la flore intestinale en fonction du temps. À condition que la composition de la flore intestinale des animaux sujets au stress soit dépendante de leur résistance au stress.

Le rôle de la flore intestinale dans la maladie d'Alzheimer

Deux types de lésions du tissu nerveux caractérisent l'AD : les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire, a expliqué la **Dre Annamaria Cattaneo**, Londres. Se pose alors la question de savoir si les plaques amyloïdes causent les réactions inflammatoires ou si vice versa l'inflammation stimule les plaques β -amyloïdes. La barrière muqueuse de la voie gastro-intestinale est un régulateur principal des réactions immunologiques et inflammatoires en émettant des métabolites et des signaux inflammatoires dans la circulation. Le dérèglement du système immunitaire est associé à la dysbiose intestinale. Celle-ci se trouve de plus en relation avec quelques maladies du cerveau, par ex. la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, la dépression et l'autisme (Miyake S. et al. J Neurosciences 2015; Jiang H et al. J Neurosciences 2015). Une corrélation positive a ainsi été montrée entre les concentrations sériques des cytokines et les bactéries intestinales proinflammatoires, comme *Escherichia* et *Shigella*, (Cattaneo A et al. Neurobiol Aging 2017).

Bilan : Les données d'études indiquent une composition spécifique de la flore intestinale chez des patients atteints d'AD. Chez ces derniers les taux sériques des lipopolysaccharides bactériens sont également plus élevés que dans le groupe de contrôle.

Un fait qui laisse soupçonner un passage de l'intestin à la circulation sanguine. Les mécanismes pathologiques exacts utilisés par les produits bactériens dans le développement d'AD sont encore à examiner.

Agrégation des protéines aux tissus cérébraux par « bacterial seeding »

Dans l'intestin les protéines amyloïdes peuvent catalyser des repliements de protéines endogènes erronés avec pour conséquence des maladies neurodégénératives, a expliqué le **Pr Robert P. Friedland**, Louisville. Diverses bactéries produisent de l'amyloïde extracellulaire et peuvent mener vers « le cross seeding » avec la β -amyloïde mal repliée, la protéine tau et l'amyloïdose (Ono et al. 2012; Guo et al. 2011; Lundmark et al. 2005). La flore intestinale est modifiée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (Hill-Burns et al. 2017). De plus, des bactéries intestinales sont associées à la pathologie d'AD chez des souris (Harach et al. 2017). Les causes des maladies associées aux protéines mal repliées comme l'AD, la maladie de Parkinson et autres ne sont pas encore complètement déterminées ainsi que la cause de l'inflammation des tissus cérébraux. Cependant, l'amyloïde mal repliée et l'inflammation sont nécessaires pour la pathologie.

Actuellement, il existe deux hypothèses pour la participation bactérienne à l'AD : dans l'une, l'exposition à l'amyloïde bactérienne augmente le nombre d'agrégats de protéines neuronales dans l'intestin, le nez et la bouche conduisant à la dissémination de protéines mal repliées à la façon d'un prion dans le cerveau via le système nerveux autonome. L'autre hypothèse soupçonne que le système immunitaire inné reconnaît l'amyloïde bactérienne et, par le « priming » des cellules immunitaires, augmente les réactions inflammatoires aux protéines amyloïdes déposées avec l'âge dans le cerveau (Friedland 2015; Honada et Littman 2016; Thaiss et al. 2016).

Bilan : Le génome humain est difficilement modifiable. Ce qui n'est pas le cas pour le métagénome qui peut être modifié par la nourriture au cours de deux semaines en ayant des effets sur l'inflammation, sur la toxicité oxydative et sur le cancer (Ou et al. 2012). Ces mécanismes pourraient être utilisés de manière préventive et thérapeutique.

Apolipoprotéine E humaine et peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens (AMP) sont les armes de la réponse immunitaire innée, a introduit la **Dre Katia Pane**, Naples. Ils ont des effets contre les endotoxines ou bactéricides ainsi que des qualités immunomodulatrices et cicatrisantes. Les cellules d'épithélium intestinal forment une barrière entre les bactéries intestinales et le système immunitaire en notant que ces dernières jouent un rôle critique dans le contrôle du microbiote. Dans ce cadre, les AMPs sont essentiels pour le maintien de l'homéostasie avantageuse intestinale. Les maladies associées aux troubles de la barrière intestinale sont habituellement accompagnées d'une synthèse diminuée d'AMPs (Heintz C, Mair W. Cell 2014; Kamada M et al. Nat Rev Immunol 2013).

Aussi, des protéines n'étant pas absolument associées à la défense immunitaire peuvent faire fonction d'AMPs. Ainsi deux peptides dérivés d'apolipoprotéine E présentent des effets antibactériens, immunomodulateurs et anti-biofilm sans effets cytotoxiques sur cellules humaines. L'apolipoprotéine est beaucoup plus qu'une protéine chargée de transporter des molécules hydrophobes. Selon l'isotype, l'apolipoprotéine E présente des effets cardiovasculaires ou neurologiques, ou a un impact sur des maladies infectieuses. La formation des plaques amyloïdes en cas de AD est fortement corrélée au génotype ApoE4 (Mahley RW Annu Rev Genomics Hum Genet 2000).

▼ **Dr. Heidrun Ding**

Source : Brain Diseases & Gut Microbiota, 4.4.2017, Campus Biotech, Genève