

# Microbiote, nerf vague et système nerveux central

Dr Gabriel ANDRE  
*vice président du GEMVI*  
*STRASBOURG*

# Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice

2006

Dr. Jane Foster PhD  
Hamilton Canada  
McMaster University



Hypothèse: la flore digestive commensale communique avec le cerveau et sa présence influence le développement et le comportement du SNC

Comparaison de souris adulte GF (Germ Free) vs SPF (Specific Pathogene Free)

Un comportement anxiolytique

Une diminution de l'ARNm du RcNMDA (amygdale) et du Rc5HT1A (gyrus denté)

Conclusion: la présence ou l'absence d'une flore bactérienne digestive a une influence sur le comportement et s'accompagne de modifications neurochimiques cérébrales

To our knowledge, ours is the first work to demonstrate an altered behavioral phenotype associated with the absence of intestinal microbiota.

Souris sans bactéries digestives moins anxieuses !! « Pas possible »

Publication refusée « cela doit être un artéfact »

Manipulations refaites et recontrôlées à maintes reprises : toujours le même résultat

Publication réadressée à plusieurs reprises à la revue ... et toujours la même réponse

2006

*Received:* 31 May 2010

*Accepted for publication:* 23 September 2010

## Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice

Dr. Jane Foster PhD

McMaster University



**Accepté...après 7 refus... au bout de 4 ans**

John CRYAN: effet des bactéries intestinales sur le cerveau

« je passais pour un illuminé! »

2014 présente le sujet à un séminaire sur la Maladie d'Alzheimer

« je n'ai jamais fais une conférence dans une salle

où il y avait si peu d'intérêt »



Maintenant l'axe intestin-cerveau est au cœur des plus grand meeting de neurosciences et John n'est plus « ce fou d'Irlandais »

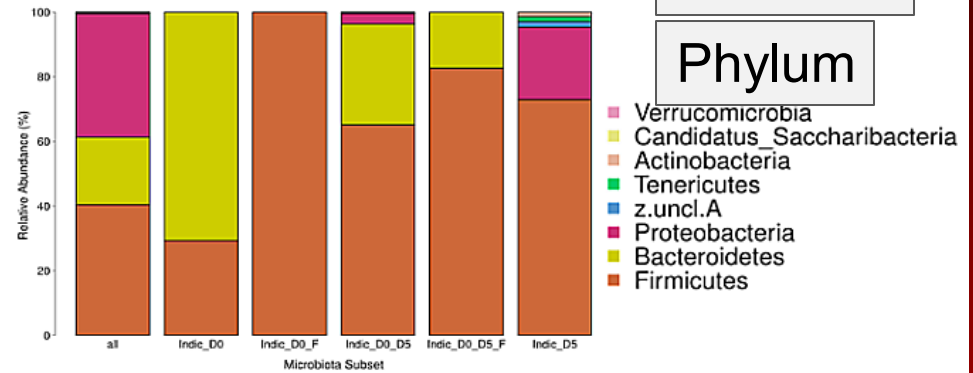
« Les trillions de bactéries ont des effets marqués sur le cerveau » NIH

# La communauté bactérienne

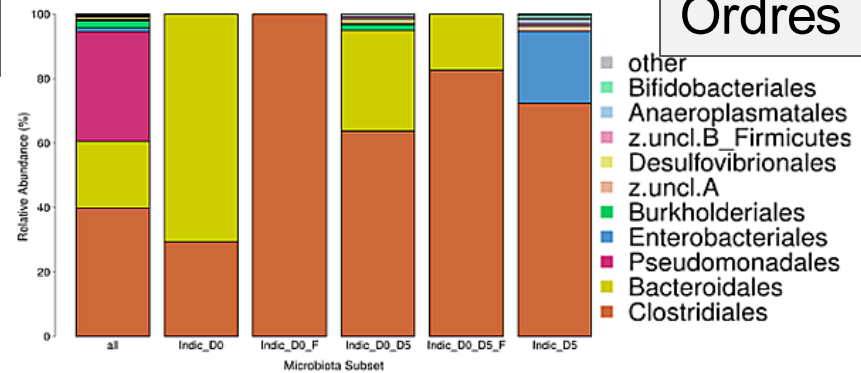
## Taxonomie bactérienne

### Souches

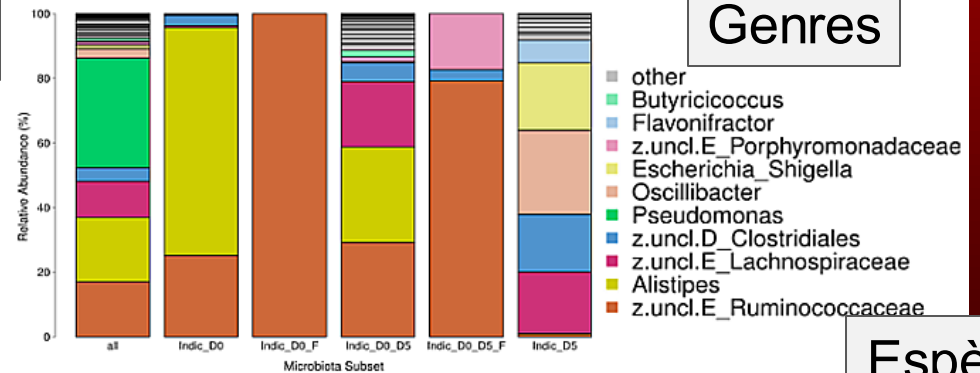
### Phylum



### Ordres

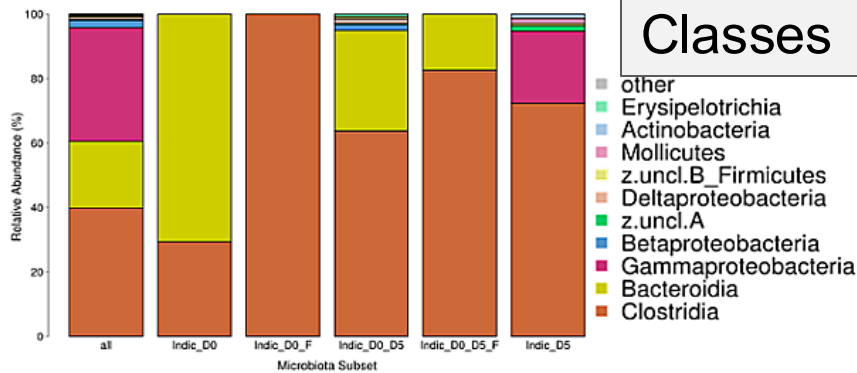


### Genres

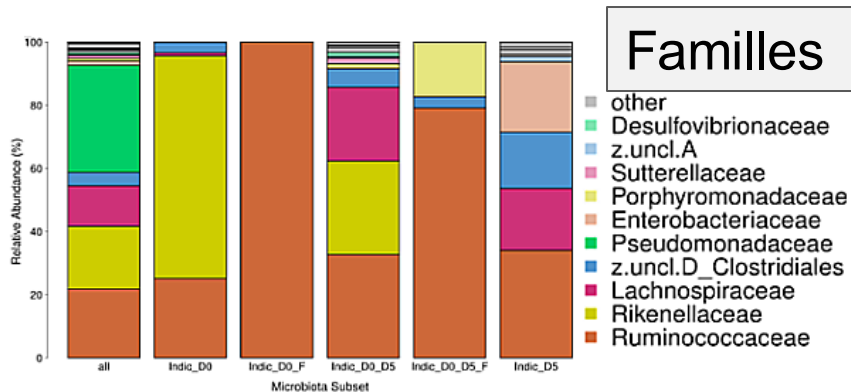


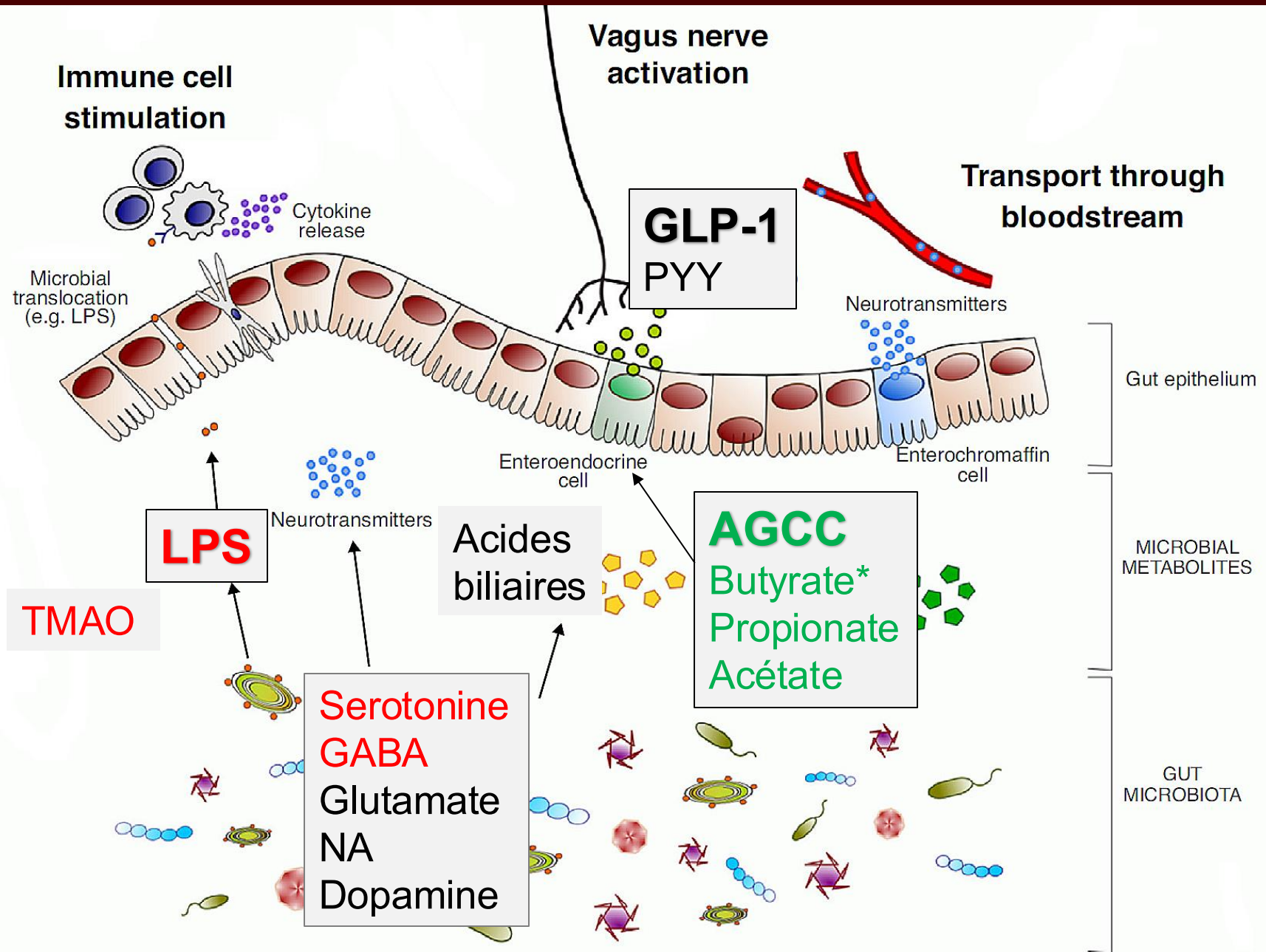
### Espèces

### Classes



### Familles





# Le Nerf Vague

Le plus long et le plus largement distribué des nerfs crâniens  
Stimulation afférente 80% efférente 20%

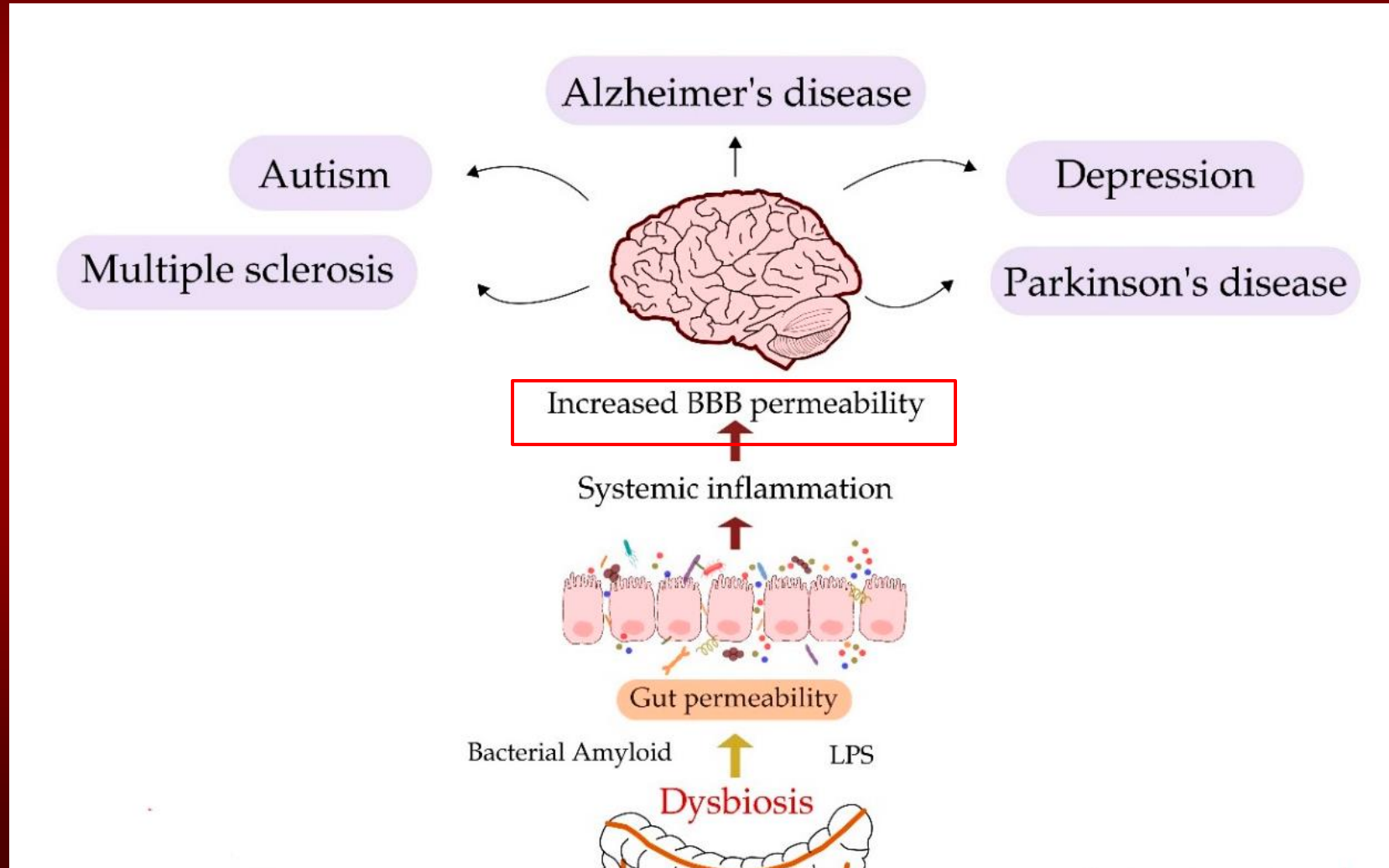
Relai indispensable entre le tractus digestif, le cœur  
les poumons et le cerveau  
pour transmettre les signaux métaboliques  
Régule les fonctions vitales pour maintenir équilibre et bien être

S'oppose à l'hyper activité **sympathique**  
stress, cortisol, NA, inflammation,  
Syndrome Métabolique, maladies neurodégénératives

Représentant du **parasympathique**  
Ach,  
antiinflammatoire sans immunosuppression  
s'oppose au Syndrome Métabolique  
et aux maladies dégénératives



On sait aujourd'hui qu'au delà de la stricte pathologie digestive, il y a un lien indissociable entre l'intestin et le cerveau avec des affections telles que Parkinson, Alzheimer, SEP, Dépression...



# Microbiote, nerf vague et système nerveux central

## 1. Une liaison bien réelle

- **Parkinson**      une affection d'abord intestinale
- **Autisme**        à la recherche d'un test diagnostique
- **Microplastiques**   connexion intestin-cerveau bien établie
- **Alzheimer**        une relation causale

## 2. Les pouvoirs extraordinaires du nerf vague

## 3. Utilité pratique

# La maladie de Parkinson

**La maladie de Parkinson  
débuté dans l'intestin  
avant d'envahir le cerveau**

*Hypothèse de BRAAK*

# Transplantation de Microbiote Fécale (TMF) pour traiter la maladie de Parkinson *une étude randomisée*

Patients avec PD âgés de 35 à 75 ans sévérité moyenne et dysbiose, coloscopie sans ATB (caecum) 15 placebos, 30 TFM 2 donneurs sains, suivi 12 mois, score moteur UPDRS (anomalie des mouvements)

TMF chez les rongeurs : amélioration motrice et de la dysbiose  
diminution de la perte de neurones dopaminergiques  
et de la neuro-inflammation

TMF chez l'homme : une dizaine d'études, résultats encourageants mais **pas de consensus**  
sélection des donneurs et des malades, préparation fécale (anaérobie, concentration, quantité transférée), prétraitement ATB, où transférer, une ou plusieurs fois ...

## Le microbiote contribue-t-il à la pathogénie de la PD ?

Dysfonction GI 20 ans avant les premiers signes

Question essentielle à la quelle tente de répondre cette étude

# Transplantation de Microbiote Fécale (TMF) pour traiter la maladie de Parkinson *une étude randomisée*

Patients avec PD âgés de 35 à 75 ans sévérité moyenne et dysbiose, coloscopie sans ATB (caecum) 15 placebos, 30 TFM 2 donneurs sains, suivi 12 mois, score moteur UPDRS (anomalie des mouvements)

Score de mouvement NS

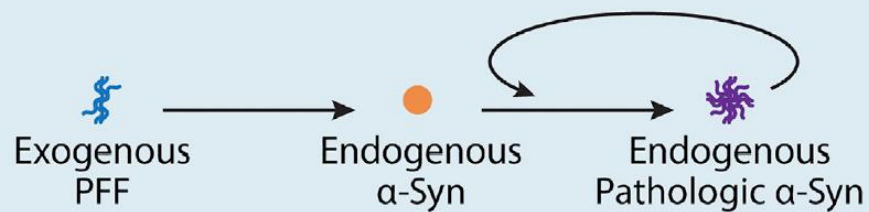
AEs GI FMT 53% Placebo 7%  $p < 0,003$

Amélioration motrice et non motrice Placebo > TMF

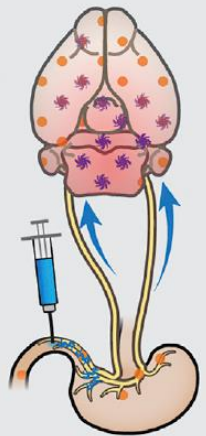
Augmentation TT Dopaminergique Placebo > TMF

Amélioration de la dysbiose Placebo > TMF

# Transneuronal Propagation of Pathologic $\alpha$ -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease

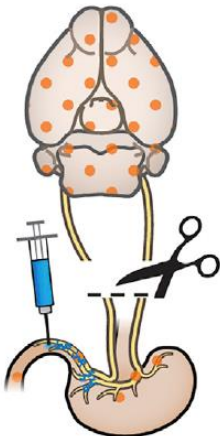


Normal



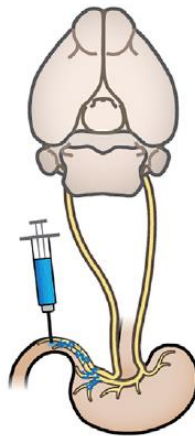
PD

Vagotomy



No - PD

*Snca*<sup>-/-</sup>



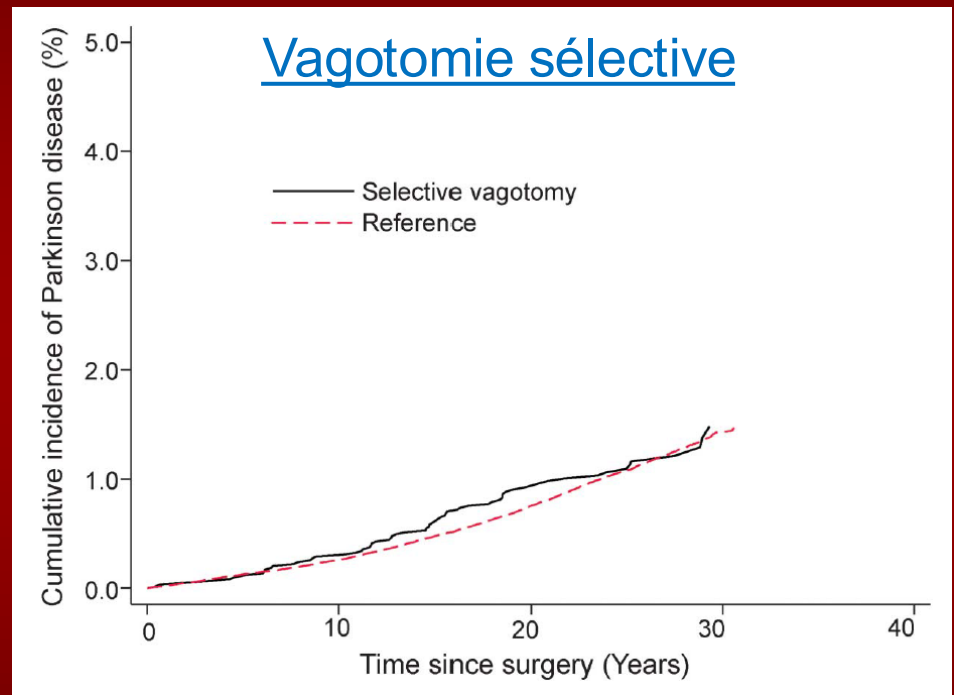
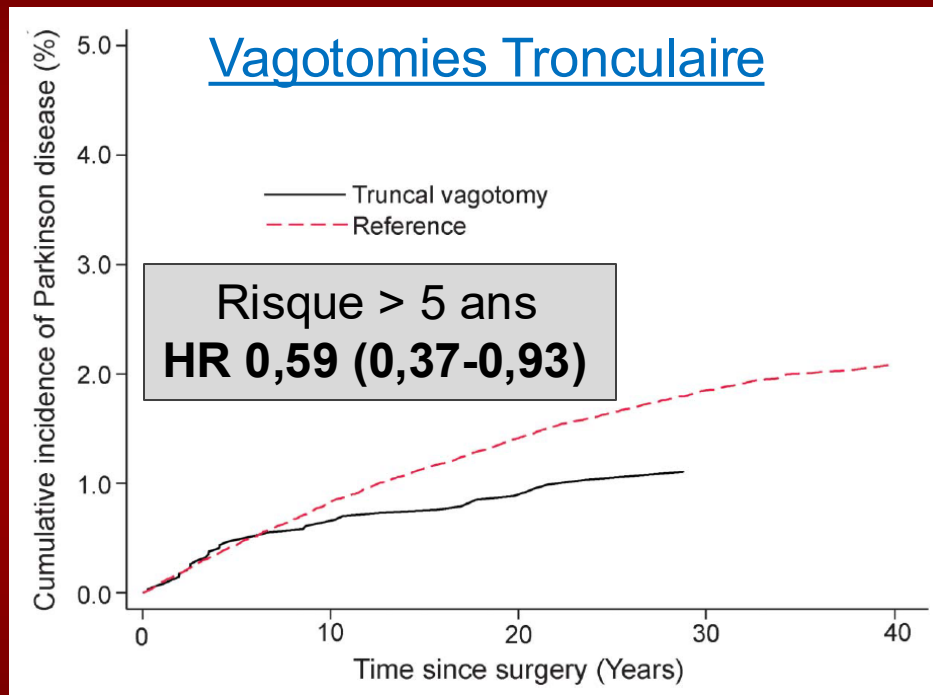
No - PD

- Injection d' $\alpha$ -synucléine fibrillaire dans la musculaire duodéno-pylorique
- Diffusion cérébrale avec perte des neurones dopaminergiques et apparition concomitante de symptômes moteurs et non moteur PD like
- Une vagotomie tronculaire et un déficit en  $\alpha$ -synucléine prévient la diffusion cérébrale et la pathologie
- L' $\alpha$ -synucléine endogène est nécessaire à l'apparition de la pathologie

Étude en faveur de l'hypothèse de BRAAK

# Vagotomie et maladie de Parkinson

Registres Nationaux Suédois, 9430 vagotomies ( 3445 tronculaires, 5970 sélectives) 1970-2010



Diminution du risque de MP par une vagotomie tronculaire au moins 5 ans avant le diagnostic

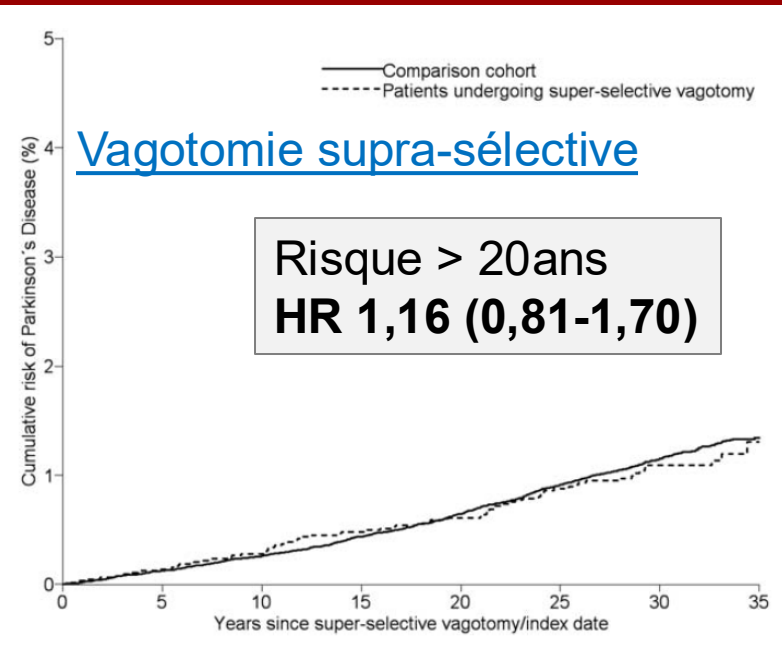
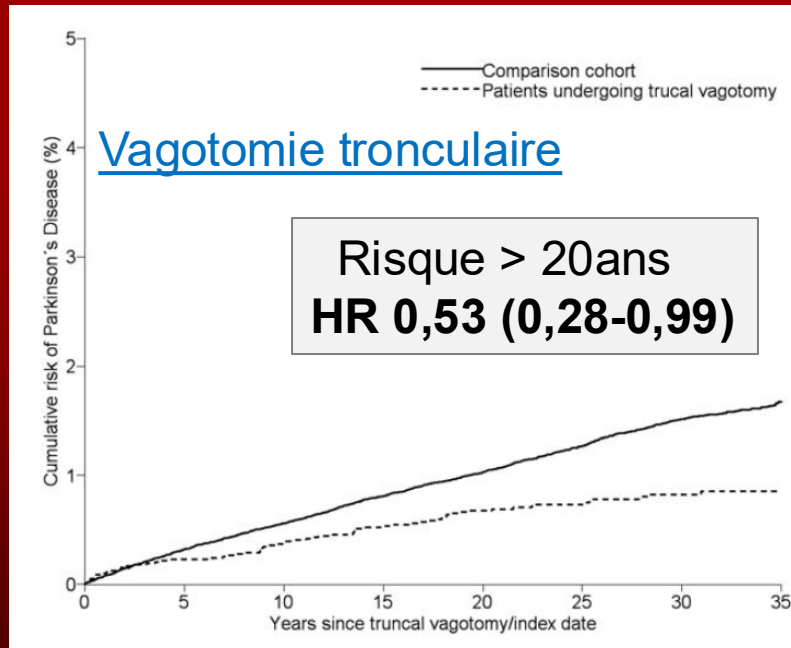
Une solution pour les patients avec une mutation du gène **LRRK2** (pénétrance 80%) ?

# Vagotomie et risque ultérieur de maladie de Parkinson

Registre danois, cohorte 66711 patients opérés de 1977 à 1995,  
vagotomie tronculaire 5339, vagotomie supra-sélective 5870

Argument pour la diffusion de l' $\alpha$ -synucléine à partir du tractus digestif  
pas de protection avec vagotomie sélective

Vagotomie facteur d'inflammation : perte du rôle antiinflammatoire du NV  
un excès de comorbidité : diabète, athérisme, rhumatismes inflammatoires



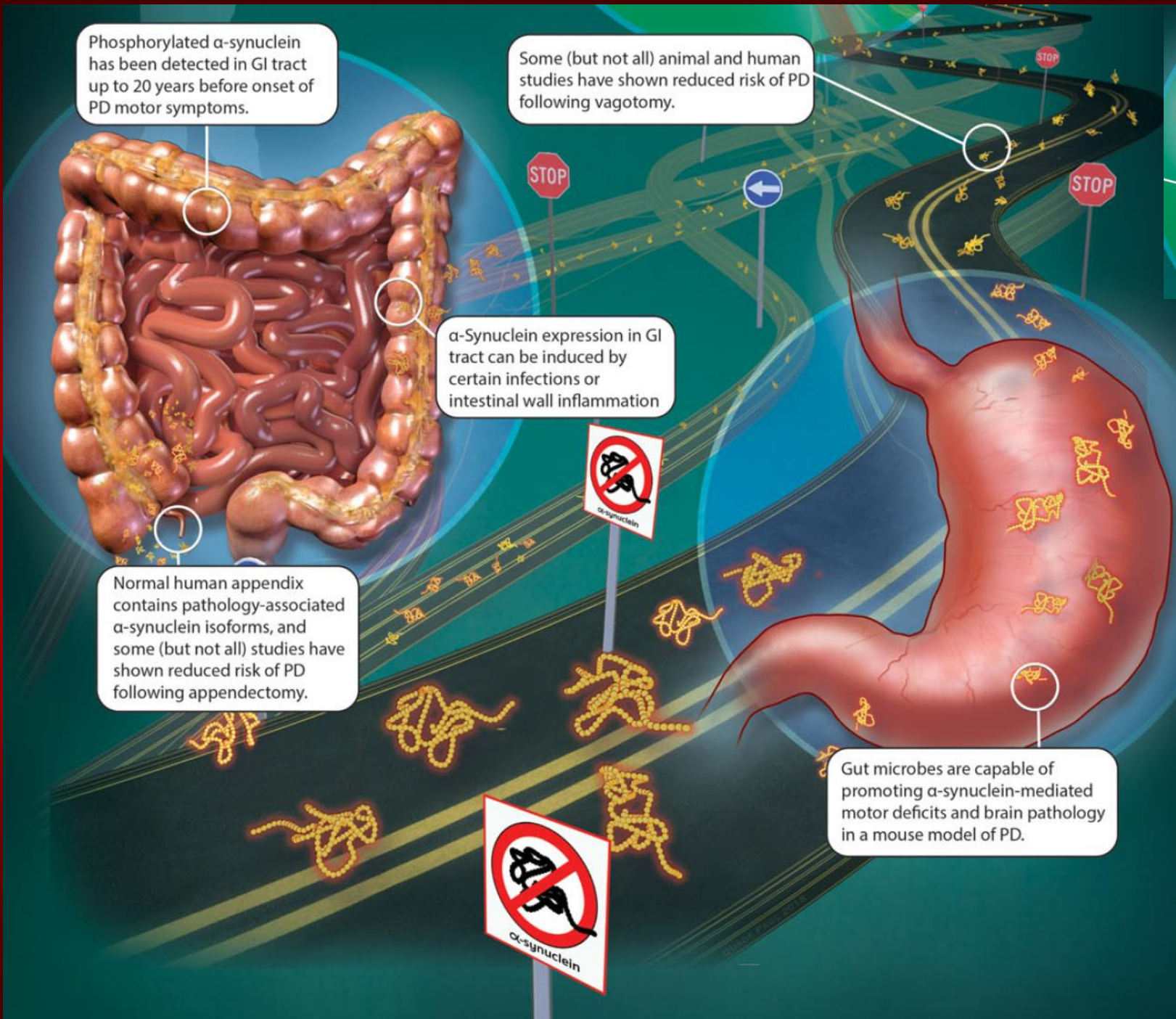
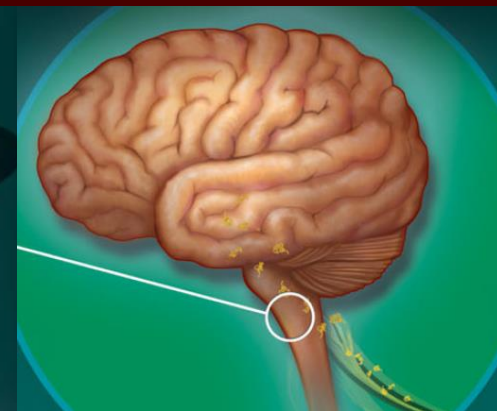
Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein has been detected in GI tract up to 20 years before onset of PD motor symptoms.

Some (but not all) animal and human studies have shown reduced risk of PD following vagotomy.

$\alpha$ -Synuclein expression in GI tract can be induced by certain infections or intestinal wall inflammation

Normal human appendix contains pathology-associated  $\alpha$ -synuclein isoforms, and some (but not all) studies have shown reduced risk of PD following appendectomy.

Gut microbes are capable of promoting  $\alpha$ -synuclein-mediated motor deficits and brain pathology in a mouse model of PD.



# Microbiote, nerf vague et système nerveux central

## 1. Une liaison bien réelle

- Parkinson      une affection d'abord intestinale
- **Autisme**      à la recherche d'un test diagnostique
- Microplastiques    connexion intestin-cerveau bien établie
- Alzheimer      une relation causale

## 2. Les pouvoirs extraordinaires du nerf vague

## 3. Utilité pratique

# Marqueurs polymicrobiens et fonctionnels du microbiote intestinal et TSA (Troubles du Spectre Autistique)

Analyse des selles 1627 enfant (1-13ans) 5 cohortes

## A la recherche d'un test diagnostique

Métagénomique par séquençage et métagénomique fonctionnelle

Sont altérés avec un TSA :

14 archées, 51 bactéries, 7 mycètes,

18 virus, 27 gènes bactériens et 18 voies métaboliques

Bonne précision diagnostique avec AUC 0,91

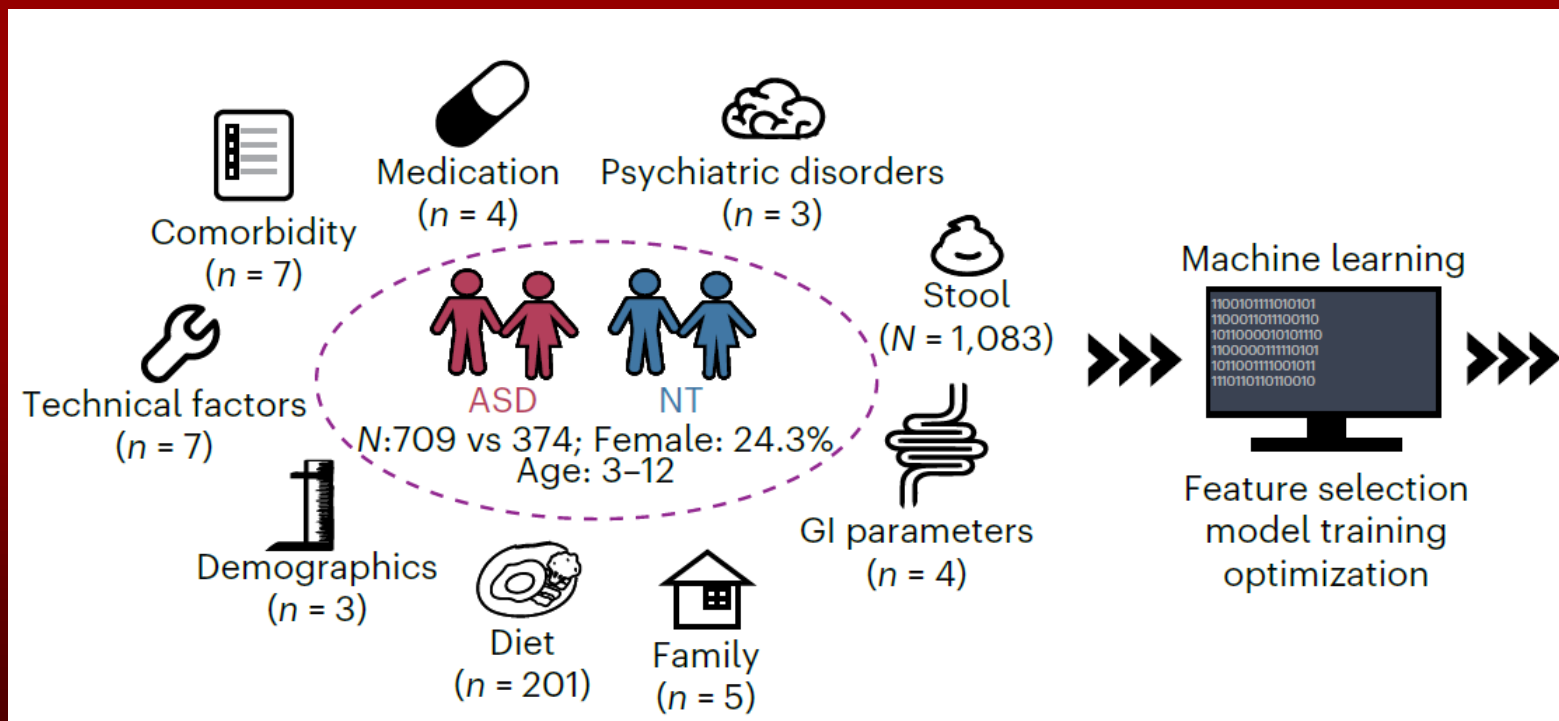
Ubiquinol-7 et Thiamine diphosphate moins abondant chez TSA

- Lien entre altération du microbiote et retard de développement
  - TMF d'individu avec TSA à des souris aseptisées entraine un comportement autistique
  - TMF d'individu sains à des enfants avec TSA améliore les symptômes (*KANG 2019*)
- De nombreuses études pas concluantes, recours à d'autres communautés microbiennes

# Marqueurs polymicrobiens et fonctionnels du microbiote intestinal et TSA (Troubles du Spectre Autistique)

Analyse des selles 1627 enfants (1-13ans)

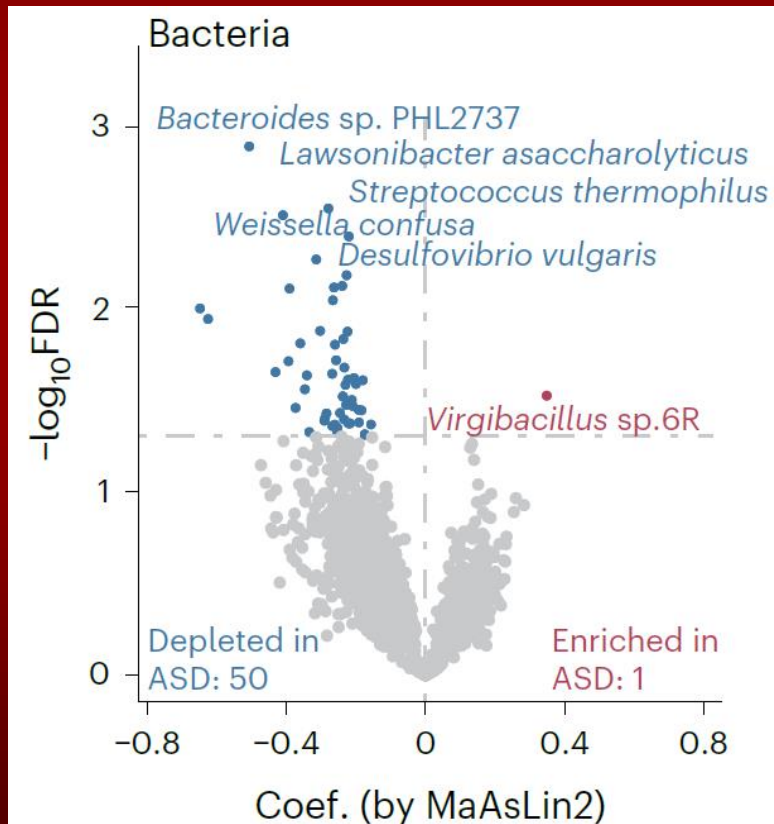
- Analyse de 236 facteurs liés à l'hôte, **facteurs confondants**  
**Impact significatif de 21 facteurs**, prise en compte ultérieure  
Explique 10 à 15% de la variabilité des 4 espèces
- 10 téraoctets de séquences, 6,34 gigabases pour chaque métagénome



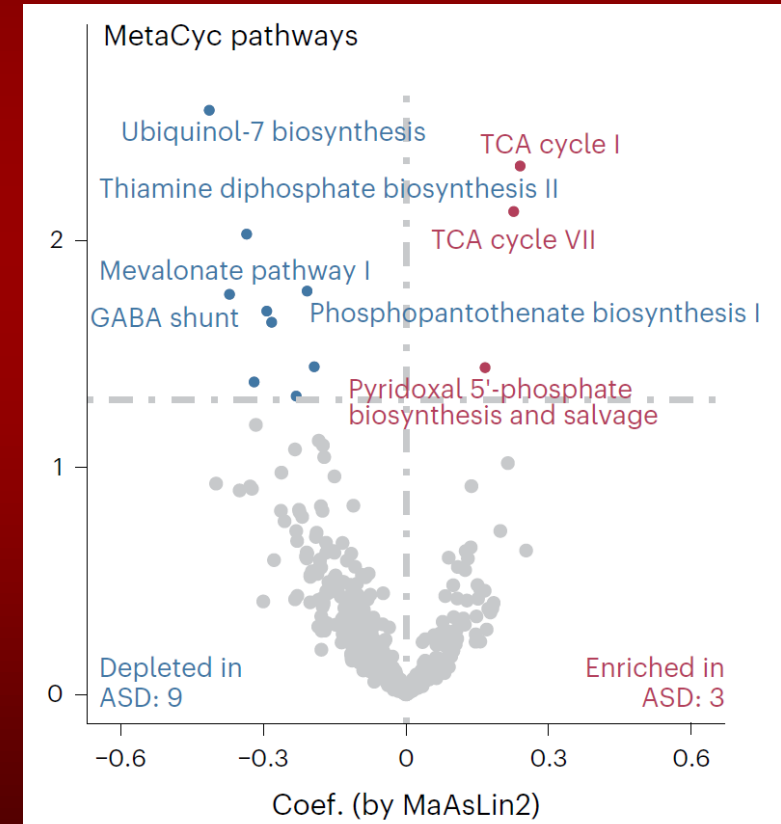
# Marqueurs polymicrobiens et fonctionnels du microbiote intestinal et TSA (Troubles du Spectre Autistique)

Analyse des selles 1627 enfants (1-13ans)

**Le plus souvent microorganismes en moins** (50 vs 1 pour les bactéries)



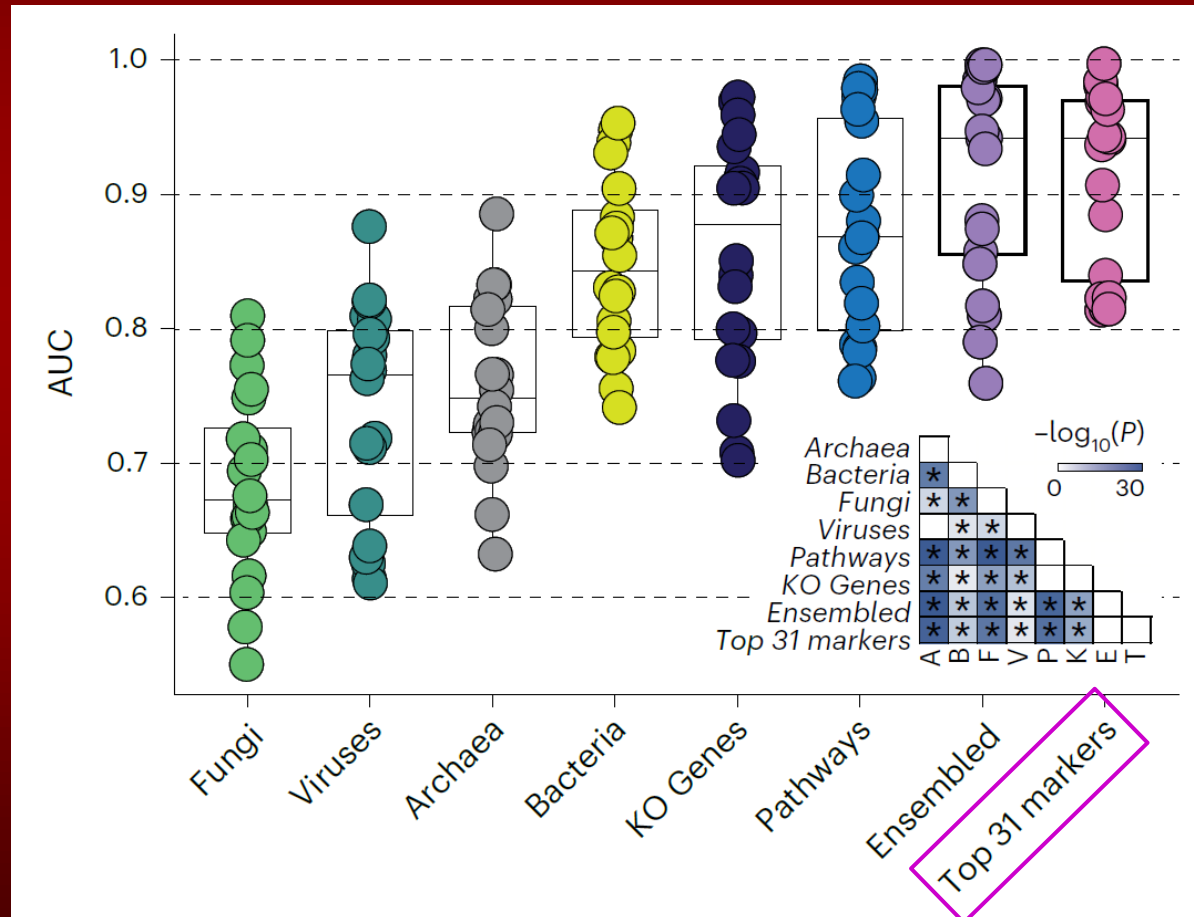
**Le plus souvent voies métaboliques diminuées** (9 associations vs 3)



# Marqueurs polymicrobiens et fonctionnels du microbiote intestinal et TSA (Troubles du Spectre Autistique)

**Le test diagnostique est il performant ?**

La courbe ROC et son AUC TSA vs témoins



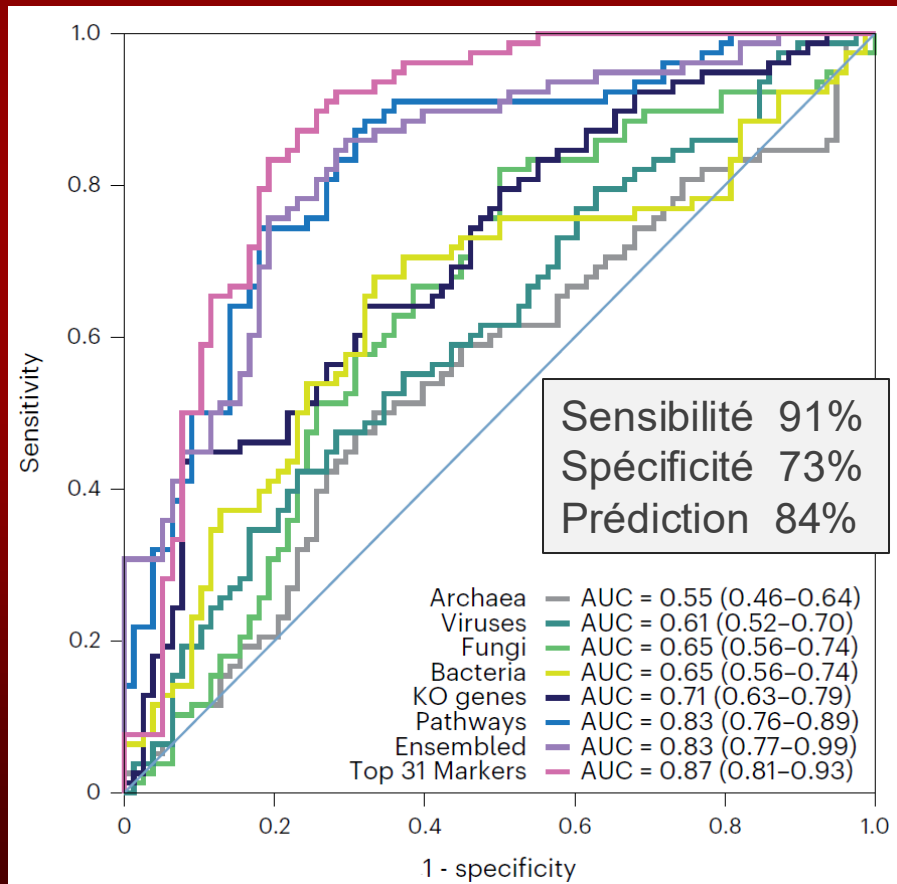
**AUC 0,91**

# Marqueurs polymicrobiens et fonctionnels du microbiote intestinal et TSA (Troubles du Spectre Autistique)

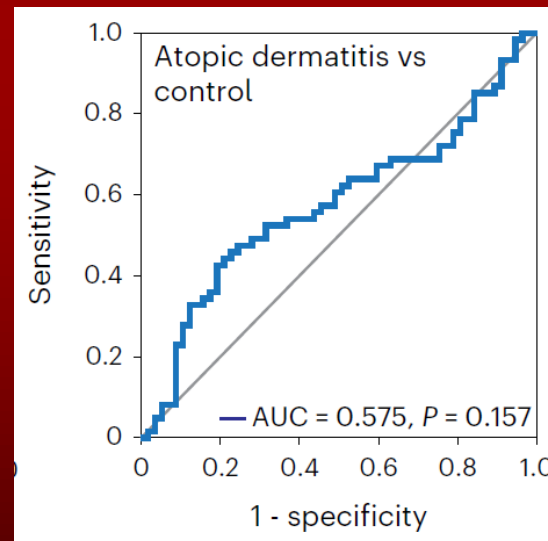
Analyse des selles 1627 enfants (1-13ans)

## Le test diagnostique est-il validé et est-il spécifique?

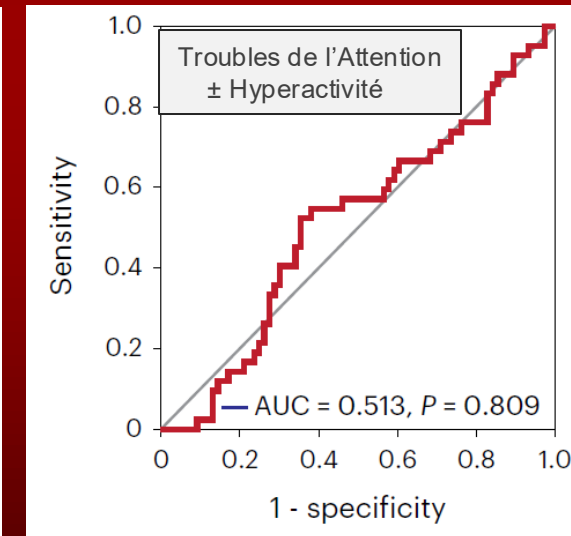
Cohorte hospitalière indépendante



Eczéma



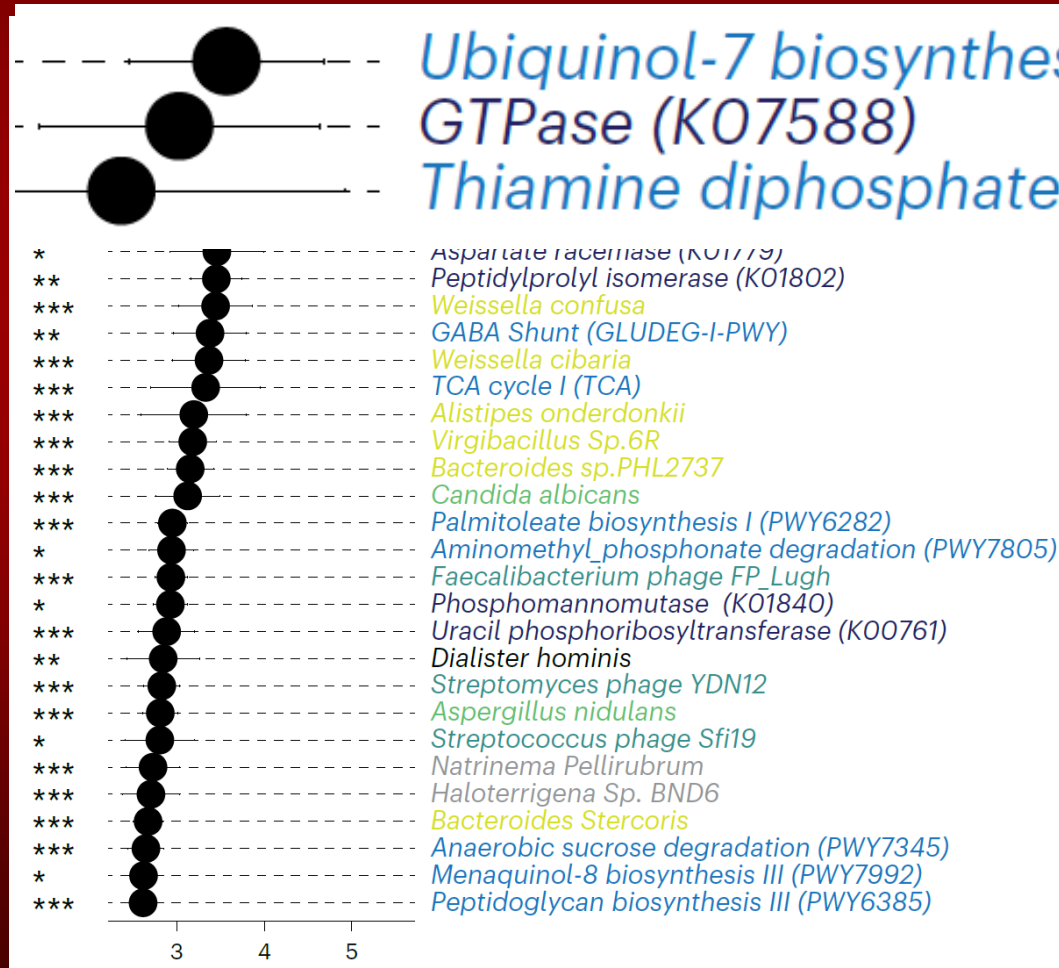
TDAH



# Marqueurs polymicrobiens et fonctionnels du microbiote intestinal et TSA (Troubles du Spectre Autistique)

Analyse des selles 1627 enfants (1-13ans)

## Analyse détaillée des 31 marqueurs



Ubiquinol-7 biosynthesis  
antioxydant déjà tt pour TSA  
GTPase  
Thiamine diphosphate biosynthesis  
déficit associé à des troubles mentaux

*Streptococcus thermophilus,*  
*Lawsonibacter asaccharolyticus,*  
*Weissella confuse, Weissella cibaria*  
*and Bacteroides sp. PHL2737*

# Marqueurs polymicrobiens et fonctionnels du microbiote intestinal et TSA (Troubles du Spectre Autistique)

Analyse des selles 1627 enfants (1-13ans)

Validation avec des métagénomés américains et asiatiques, jeune âge, sexe

**Ubiquinol** et **Thiamine diphosphate** constamment diminuées

17 enzymes sont concernées par ces 2 voies métaboliques  
et sont pour la plupart diminuées dans les cohortes TSA

- Rôle dans la santé mentale et la transduction du signal nerveux
- Cibles thérapeutiques futures

Pourquoi ces bons résultats : les 4 familles, séquençage métagénomique,  
les voies métaboliques, les variables liées à l'hôte, algorithmes IA

Pas de traitement pour modifier le cours des TSA

Dysbiose générée par les préférences diététiques des TSA ?

Non, les altérations demeurent après correction

# Marqueurs polymicrobiens et fonctionnels du microbiote intestinal et TSA (Troubles du Spectre Autistique)

Analyse des selles 1627 enfant (1-13ans)

## Pourra-t-on réduire le délai avant diagnostique?

- Moins précis que l'Endotest salivaire, mais... pas si mal !
- Précision diagnostic encore améliorée par **la prise en compte des gènes de risque** (pas évalués dans cette étude) en plus des données de la métagénomique
- Étude cas-contrôle ; **la causalité ne peut en être déduite**, mais le microbiote influence pour le moins la sévérité ou l'expression des troubles autistiques
- Validation prospective dans tout le spectre du neurodéveloppement, dans d'autres aires géographiques, facteurs confondants résiduels .... avant de démontrer l'universalité du test et d'en faire **un test diagnostic**
- Diagnostic avant un an ...en cours

# Microbiote, nerf vague et système nerveux central

## 1. Une liaison bien réelle

- Parkinson      une affection d'abord intestinale
- Autisme        à la recherche d'un test diagnostique
- **Microplastiques**   connexion intestin-cerveau bien établie
- Alzheimer      une relation causale

## 2. Les pouvoirs extraordinaires du nerf vague

## 3. Utilité pratique

# Mind over Microplastics: Exploring Microplastic-Induced Gut Disruption and Gut-Brain-Axis Consequences

- Les microplastiques pénètrent depuis l'intestin à travers tout le corps avec des effets nocifs sur les systèmes immunitaires et le SNC  
Ce polluant ubiquitaire contribue sans doute à l'augmentation de l'incidence des maladies intestinales et neurodégénératives
- L'absorption orale des microplastiques entraîne une **dysbiose microbienne intestinale**  
Absorption GI, activation immunitaire, dépôts dans les tissus(SNC) atteinte neuronale
- **Hypothèse troublante des microplastiques à l'origine d'une augmentation des maladies dégénératives**

L'inflammation digestive **augmente la perméabilité de la BHM** et est impliquée dans la survenue de maladies neurodégénératives (pesticides AD, PD)  
On ne connaît pas encore la part qui revient à l'accumulation tissulaire, à une toxicité induite, à une activation immunitaire, à des dommages histologiques ou à des modifications du microbiote.

# Mind over Microplastics: Exploring Microplastic-Induced Gut Disruption and Gut-Brain-Axis Consequences

Les microplastiques **diminuent la diversité** microbienne perturbent la flore et **sélectionnent une flore pathogène** et activent l'immunité innée

Modèle murin avec ingestion de MPs

TMF de souris saines réverse IBD

Les anomalies de la BHM surviennent après la dysbiose

Souris AD augmentation de la  $\beta$ A

→ confirme le lien entre MPs et dysbiose

Seuil des 10  $\mu$ m

95% des MPs de l'eau de boisson < 10 $\mu$ m

MPs < 10mm peuvent être internalisés par l'épithélium intestinal après 12h d'exposition

MPs < 10 $\mu$ m passe la BHM (souris)

Danger des MPs pour la cellule

MP pas létal pour la cellule, **stress oxydatif** et **lésions cellulaires**

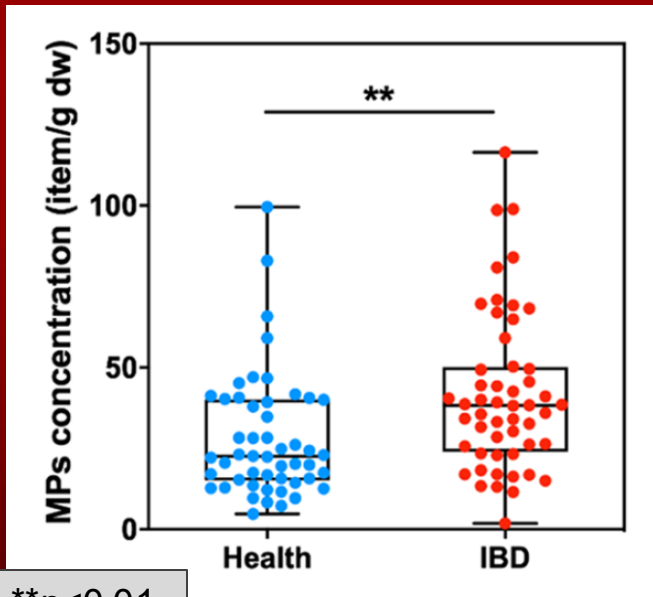
Activation de l'immunité innée se propage dans le corps entier  
par le système circulatoire et le nerf vague

# Analysis of Microplastics in Human Feces Reveals a Correlation between Fecal Microplastics and Inflammatory Bowel Disease Status

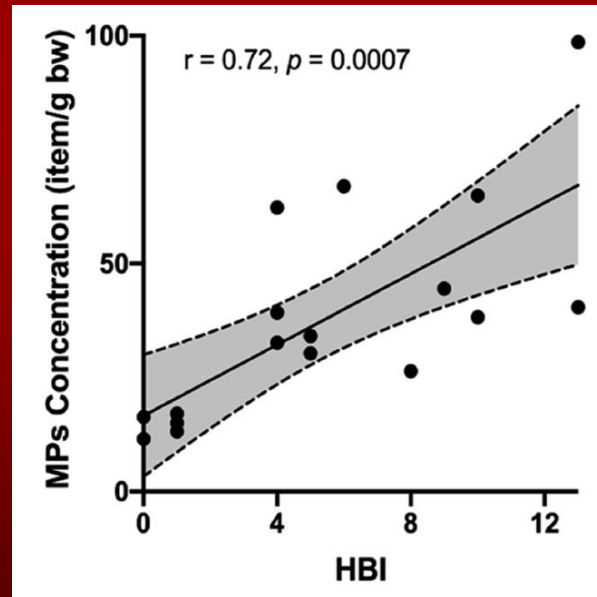
Analyse de selles chez des patients avec IBD 15 variétés de MPs retrouvés 10-300µm

## Première démonstration

- Avec IBD plus de Microplastiques que chez les témoins (41 vs 28 it/g)
- Corrélation entre les MPs des selles et la présence et la sévérité de l'IBD



\*\*p<0,01



## Contenants plastiques

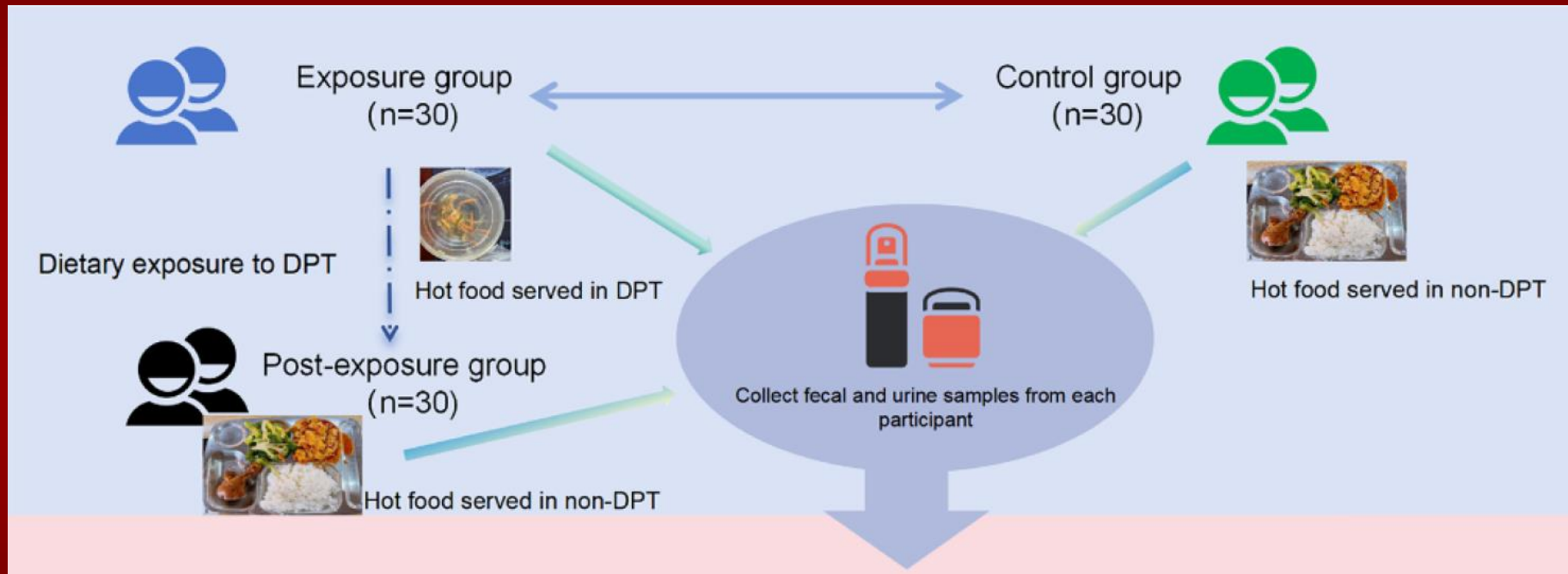
eau x 2,1 p<0,0001  
nourriture x 2,0 p<0,0001

**Poussières** x1,9 p<0,0001

Polyéthylène téréphtalate 30%  
Polyamides 10%

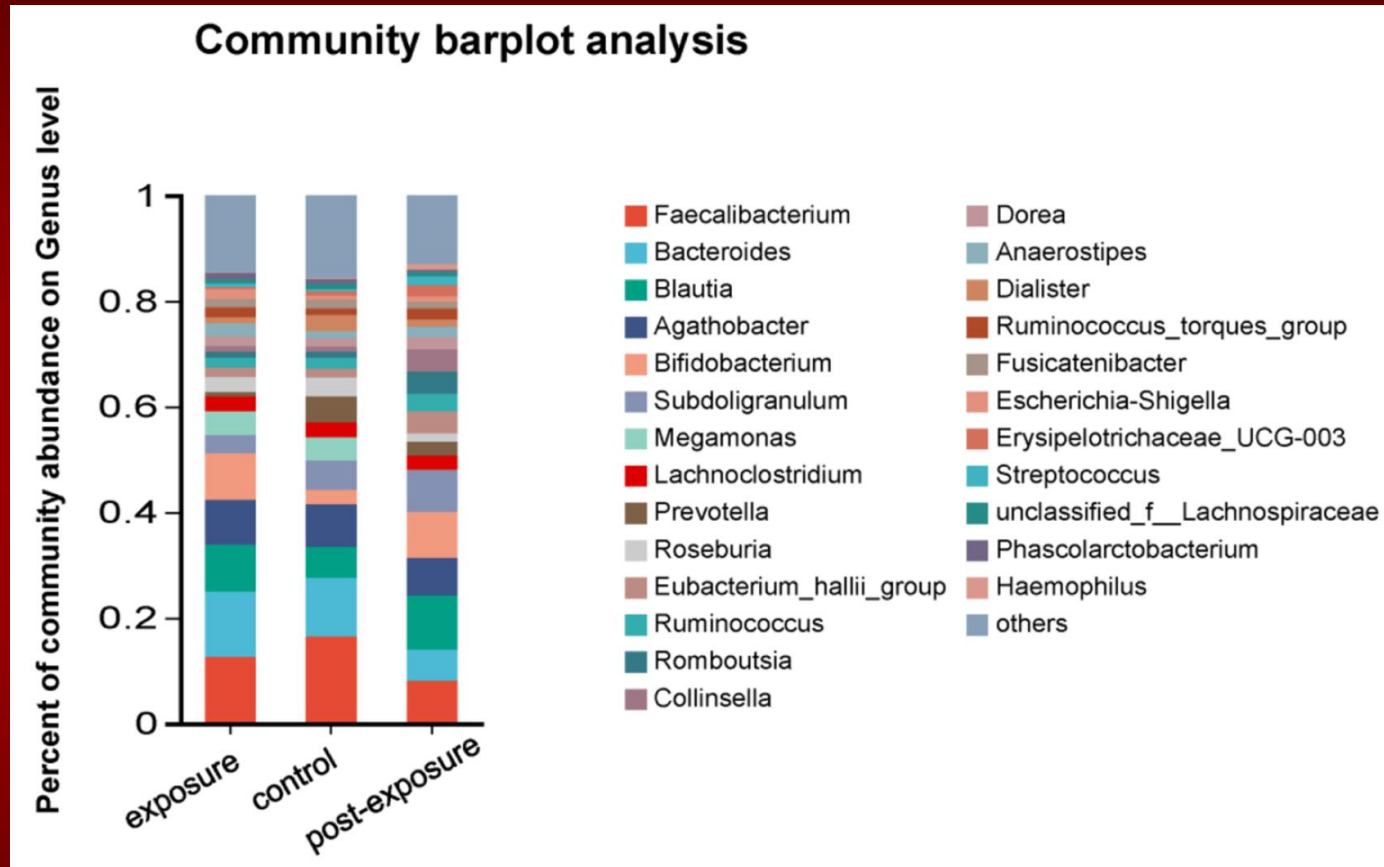
# Effects of thermal exposure to disposable plastic tableware on human gut microbiota and metabolites: A quasi-experimental study

30 étudiants 3 repas/j chauds dans contenant plastique vs 30 avec même repas contenant verre  
Évaluation selles et urines j0, j30 et j60 après 1 mois d'abandon des contenants plastiques



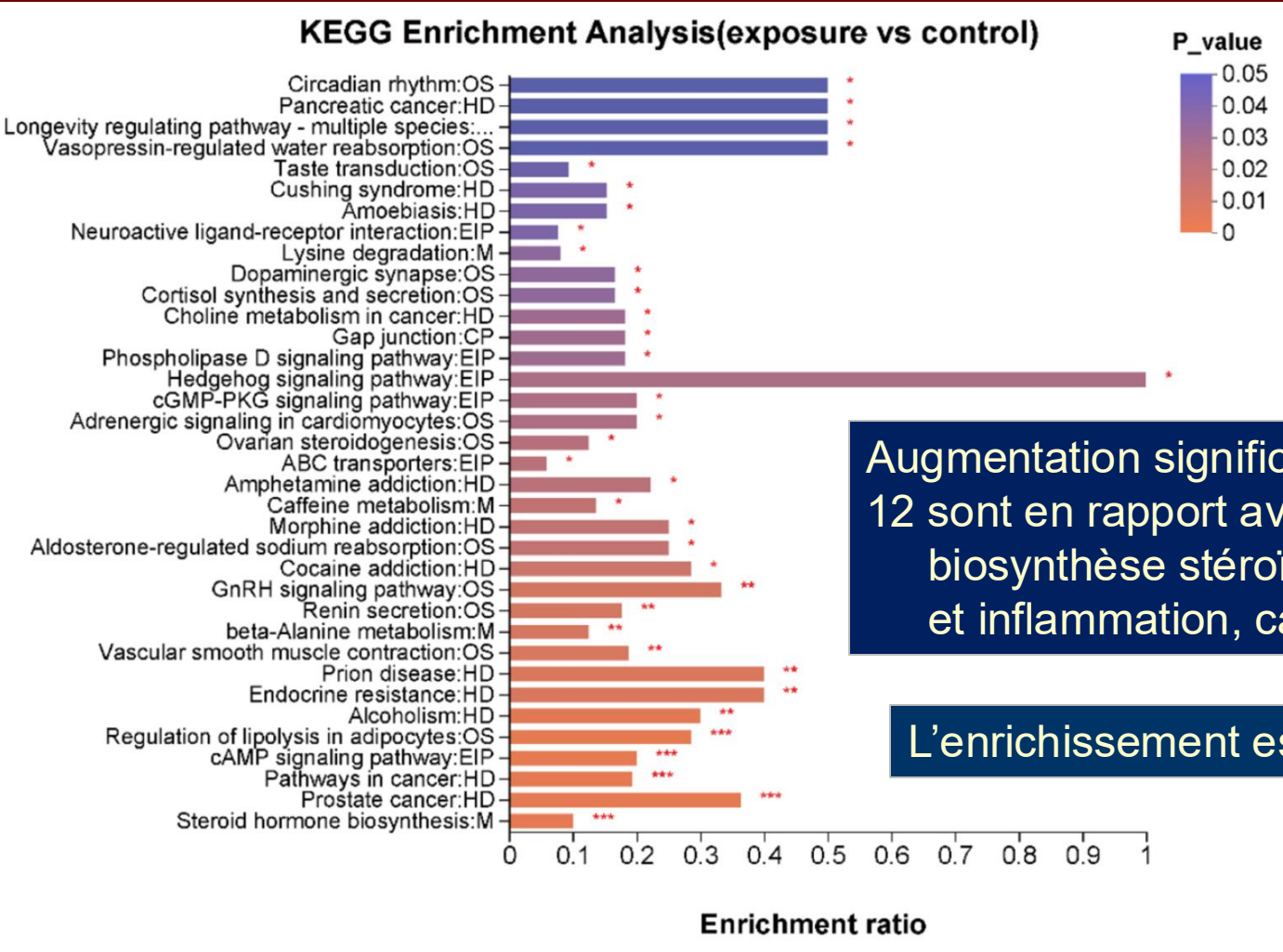
Les modifications du microbiote et des métabolites concernent surtout le SNC, le métabolisme énergétique et l'inflammation, **encore majorées 1 mois après expo.** Une exposition 1 mois à des contenants plastiques chauds a des effets considérables et inattendus sur la santé

# Effects of thermal exposure to disposable plastic tableware on human gut microbiota and metabolites: A quasi-experimental study



Les variations des communautés bactériennes en diversité et nombre, ne sont significatives qu'à distance 1 mois après l'arrêt de la contamination aux MP

# Effects of thermal exposure to disposable plastic tableware on human gut microbiota and metabolites: A quasi-experimental study



Augmentation significative de 36 voies métaboliques  
12 sont en rapport avec une pathologie humaine  
biosynthèse stéroïdienne, neurotransmetteurs  
et inflammation, cancers, cancers de la prostate

L'enrichissement est encore majoré à distance

# Effects of thermal exposure to disposable plastic tableware on human gut microbiota and metabolites: A quasi-experimental study

- Des millions de MPs libérées par la chaleur

Évaluation dans cette étude des **microparticules** de 20 à 500µm

Dans une autre étude, plus de 2 billions de **nanoparticules** libérées par cm<sup>2</sup> de plastique après 3mn de microonde

- MPs (0,3 µm) retrouvés dans le cerveau 2h après l'exposition (souris)

Dérégulation des rythmes circadien, du sommeil

↓butyrate, ↑NA, ↑Cortisol

Dépression et anxiété

↑tryptophane

# Plastic Teabags Release Billions of Microparticles and Nanoparticles into Tea

HERNANDEZ & coll Environ. Sci. Technol. 2019, 53, 12300-12310

Tea shop Montréal

4 marques différentes Nylon et Polyéthylène téréphthalate (remplacent le papier)

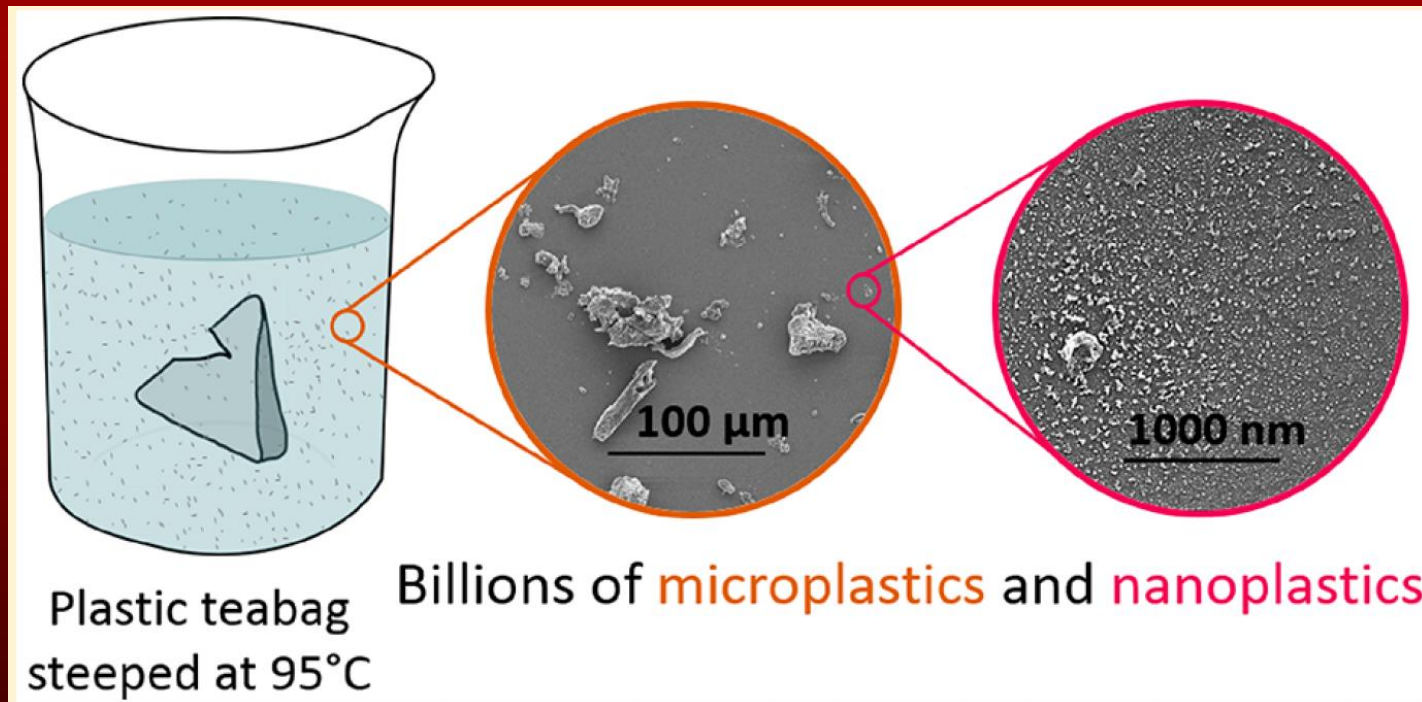
Sachet dans une eau à 95°C durant 5 minutes

recherche **Microparticules** 5mm → 100nm et **Nanoparticules** < 100 nm

Microscopie électronique

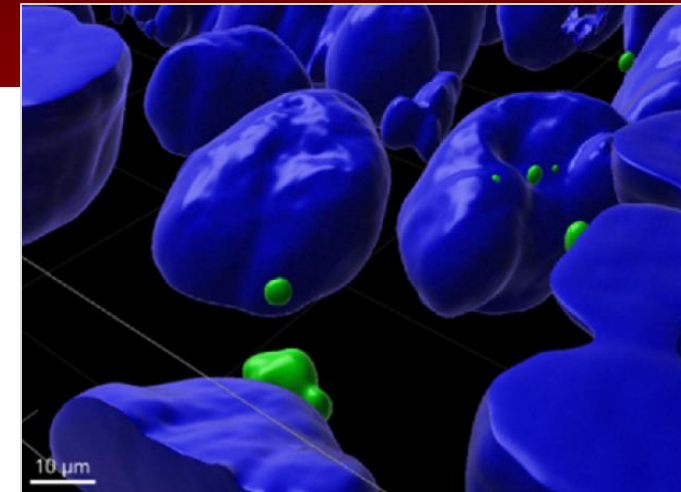
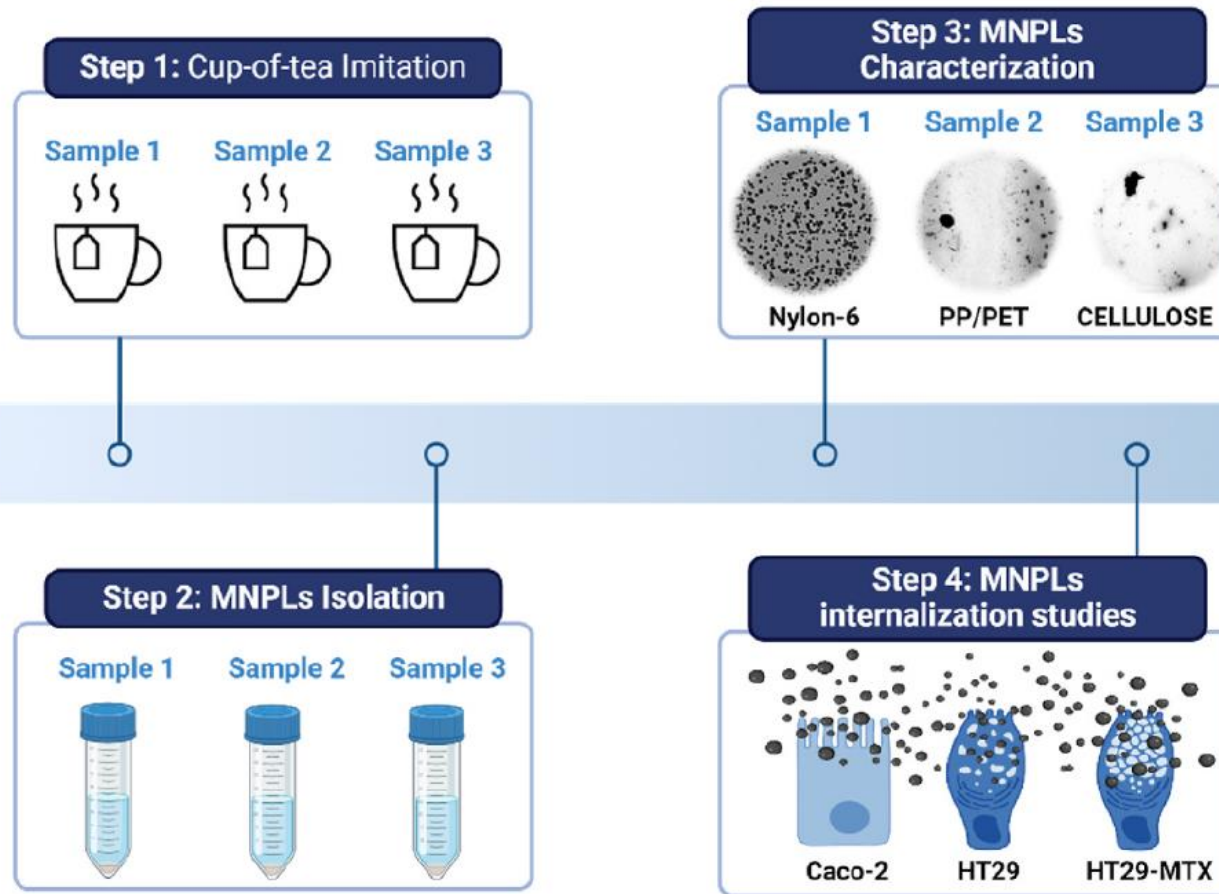
Spectroscopie infrarouge avec transformation Fourier

Spectroscopie photoélectronique X



# Teabag-derived micro/nanoplastics (true-to-life MNPLs) as a surrogate for real-life exposure scenarios

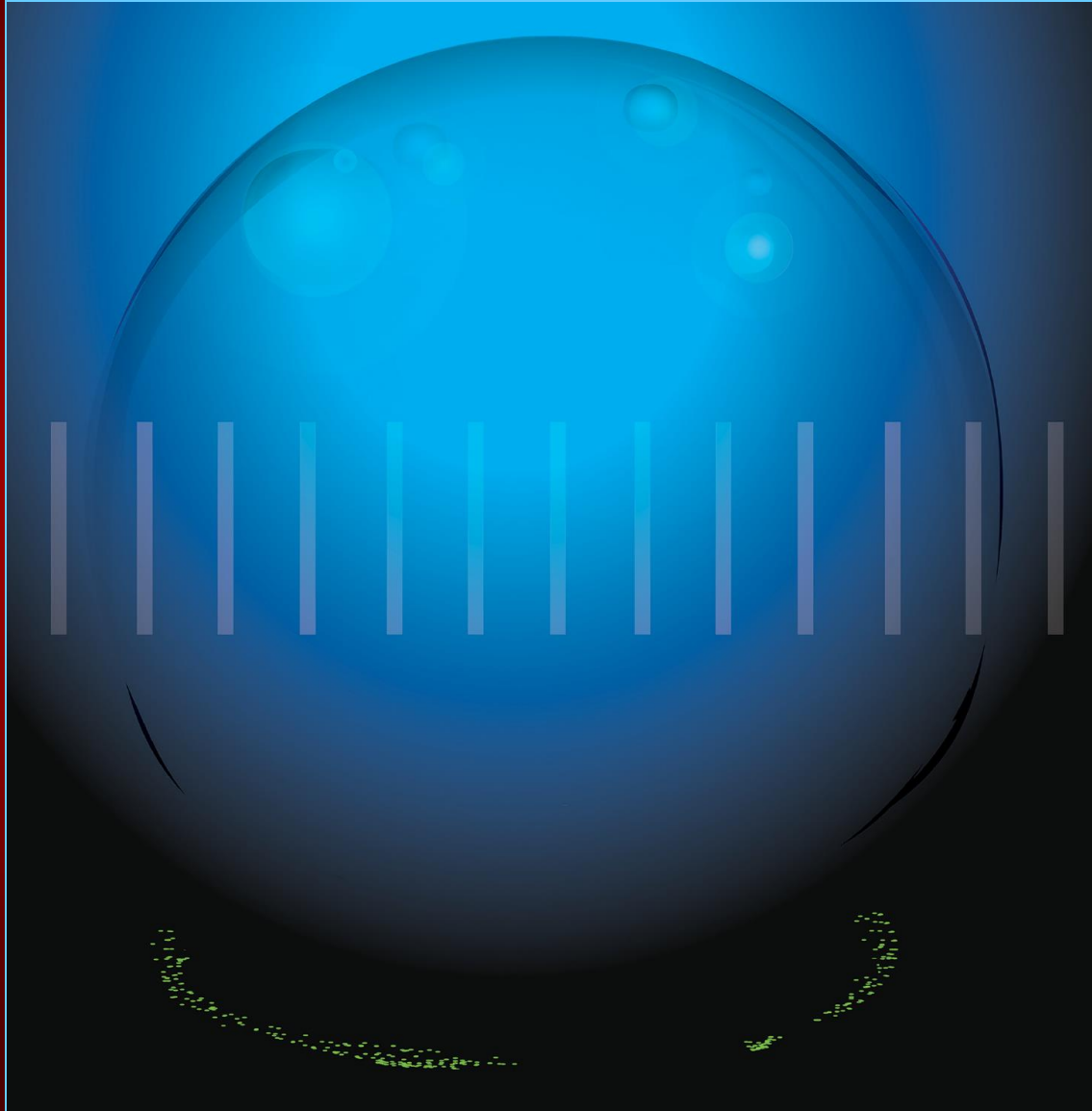
BANAEI & coll Chemosphere 2024, 368, 143736



Un maximum de  
microparticules  
1-200nm

Internalisation après  
une exposition de 24h

# Micro-plastiques et Nano-plastiques



- Une seule microparticule peut se décomposer **en millions** de nanoparticules
- Le nombre de particules s'accroît de façon **exponentielle**, à mesure qu'elles deviennent plus petites
- Plus elles sont petites, plus elles sont **difficiles et couteuses** à analyser

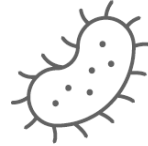
20 $\mu$ m

Human cells



2 $\mu$ m

Bacteria



100nm

Viruses



1nm

Molecules & Atoms



Microplastic

Nanoplastic

m

mm

$\mu$ m

nm

Å

May enter cells

May cross blood-brain barrier

OEil nu >1mm

Microscope optique >100 $\mu$ m

Spectroscope >1 $\mu$ m

Chromato. + spectro. de masse <1 $\mu$ m

# Microbiote, nerf vague et système nerveux central

## 1. Une liaison bien réelle

- Parkinson      une affection d'abord intestinale
- Autisme        à la recherche d'un test diagnostique
- Microplastiques   connexion intestin-cerveau bien établie
- **Alzheimer**      une relation causale

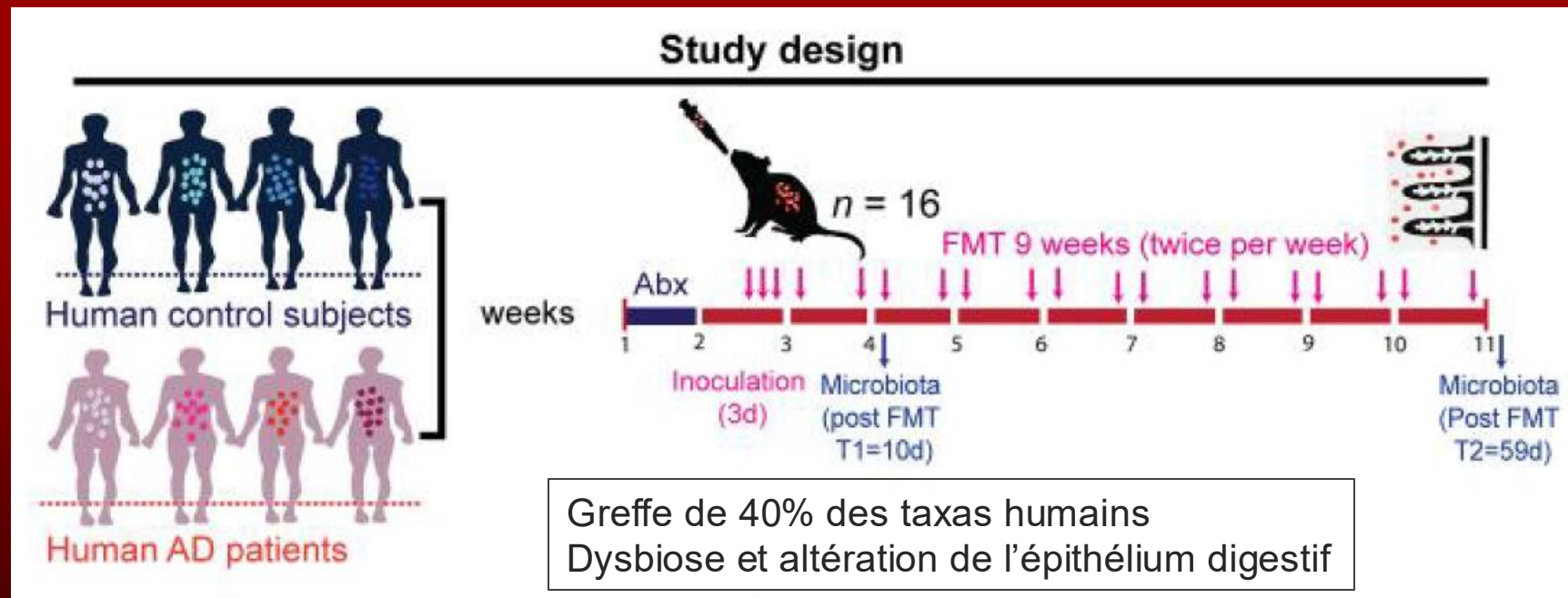
## 2. Les pouvoirs extraordinaires du nerf vague

## 3. Utilité pratique

# Le microbiote de patients Alzheimer détériore la cognition et la neurogénèse de l'hippocampe

Question encore sans réponse: les symptômes de patients AD et les modifications cellulaires cérébrales sous jacentes peuvent elles être transmises à un organisme sain par le microbiote intestinal, positionnant **le microbiote comme un médiateur critique** de la symptomatologie Alzheimer

Selles récoltées: 43 MA (MMSE 19) et 51 témoins prélèvements sanguins  
Rats sains de 11 semaines, cocktail ATB 7 jours, gavage oral après 3j



# Le microbiote de patients Alzheimer détériore la cognition et la neurogénèse de l'hippocampe

Hippocampe rôle critique dans l'apprentissage et la mémoire la mémoire  
une des premières régions cérébrales touchées dans la MA

Il existe **une neurogénèse chez l'adulte (NHA)** et cette plasticité cellulaire unique est un médiateur clé de nombre de fonctions cognitives telles que la mémoire spatiale, la capacité de séparation, la régulation des émotions (toutes perturbées dans la MA)

Dysfonction de NHA **précède**  $\beta$ A et tau (SALTA 2023)

Altération du microbiote dans la MA

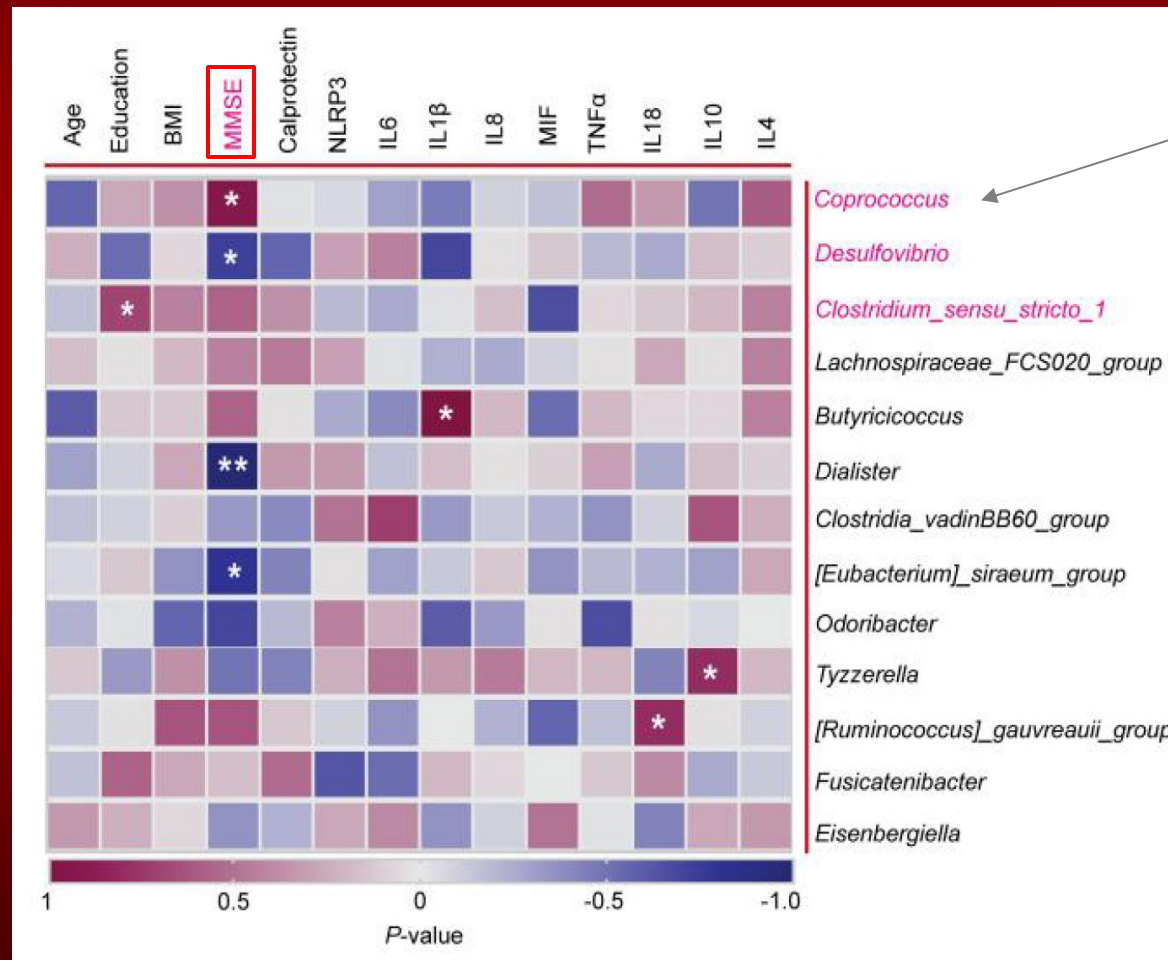
Modèle murin: TMF symptômes et altérations NHA transférables (régulé microbiote)

Notre modèle MA: diminution de la variété microbienne et prédominance d'une flore inflammatoire

# Le microbiote de patients Alzheimer détériore la cognition et la neurogénèse de l'hippocampe

Métadonnées circulatoires et microbiotiques des donneurs

**Une association significative entre MMSE et la signature microbiotique**



*Coprococcus*  
*Butyrate*

# Le microbiote de patients Alzheimer détériore la cognition et la neurogénèse de l'hippocampe

**Les altérations du microbiote digestif dans la MA sont elle causales?**

TMF de patients MA et de témoins à des rats adultes sans microbiote

## Evaluation du comportement

- TMF avec témoins  
Aucune modification comportementale
- TMF avec MA :  
Diminution de **la mémoire** et de plusieurs tests cognitifs  
les perturbations du cognitives observées sont dépendantes  
de la **neurogénèse de l'hippocampe**  
(essentielle à certaines fonctions de la mémoire et de l'humeur)  
La sévérité des perturbations est corrélée aux scores cognitifs des patients

# Le microbiote de patients Alzheimer détériore la cognition et la neurogénèse de l'hippocampe

**Les altérations du microbiote digestif dans la MA sont-elles causales?**

## Évaluation de la neurogénèse

### **Rat TMF de patients MA**

Diminution de la neurogénèse, les cellules ne peuvent plus intégrer en aussi grand nombre les circuits fonctionnels matures de la mémoire  
Ce déficit de NHA est **proportionnel** aux scores cognitifs et à la variété microbienne

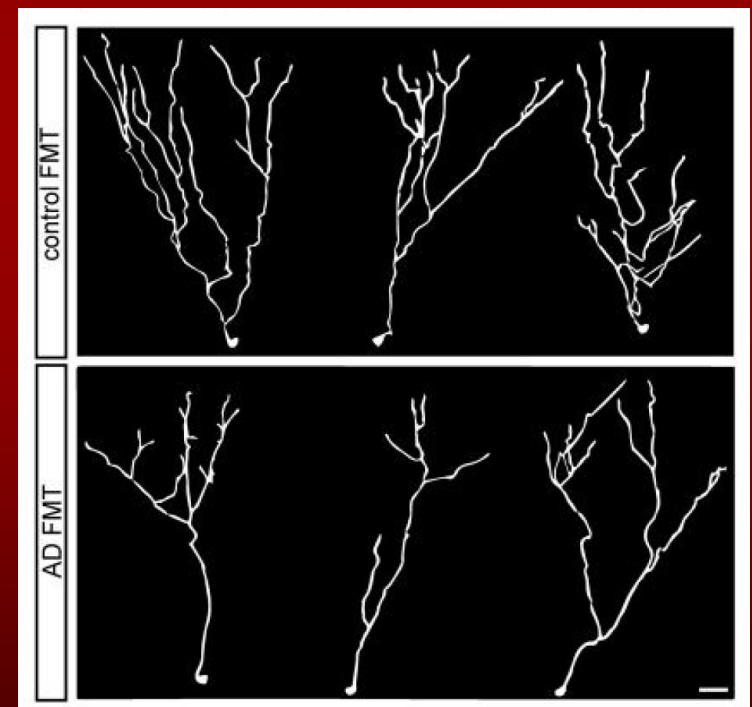
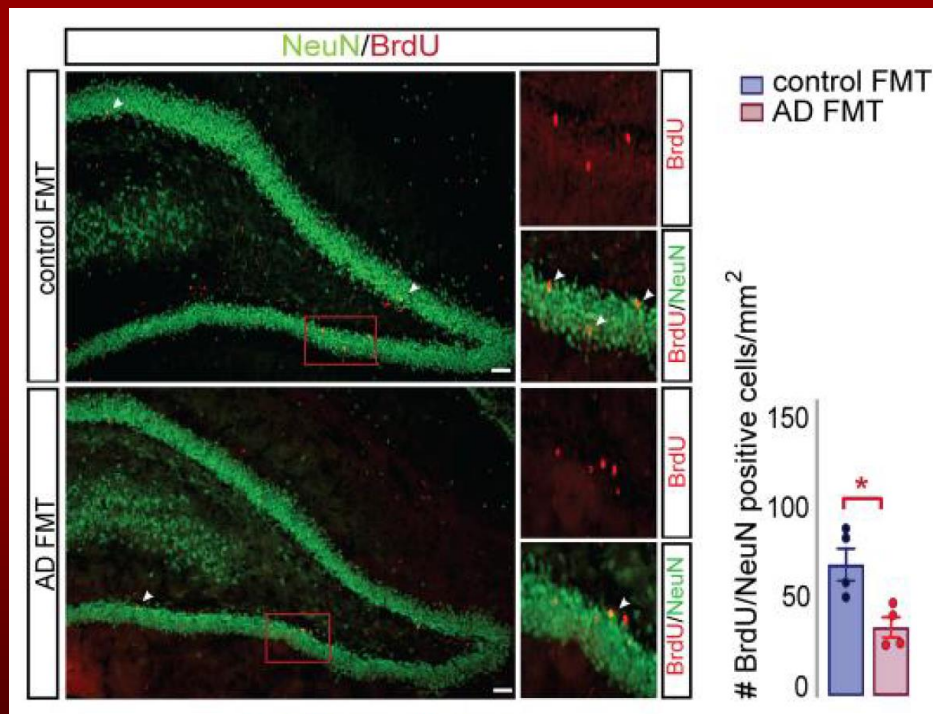
### **Chez l'homme** pas possible in vivo

In vitro en culture de cellules humaines embryonnaires (HPCs) exposées au sérum de patients MA

Diminution de la capacité proliférative des cellules HPCs et ce proportionnellement au score MMSE du patient prélevé

# Le microbiote de patients Alzheimer détériore la cognition et la neurogénèse de l'hippocampe

- Diminution significative du nombre de cellules BRDU+ au niveau du GD des rats avec TMF AD, indiquant une diminution de la survie des nouveaux neurones
- Diminution significative de la complexité dendritique chez les rats colonisés



# Le microbiote de patients Alzheimer détériore la cognition et la neurogénèse de l'hippocampe

Cette étude montre pour la première fois que des symptômes de MA peuvent être transférés par le microbiote intestinal à un organisme jeune et sain confirmant **le rôle causal** de la dysbiose intestinale dans la MA

Bien plus la NHA apparaît comme un processus cellulaire central convergent pour les changements cognitifs

Elle est modulée dans la MA par les facteurs circulatoires systémiques et ceux provenant de l'intestin

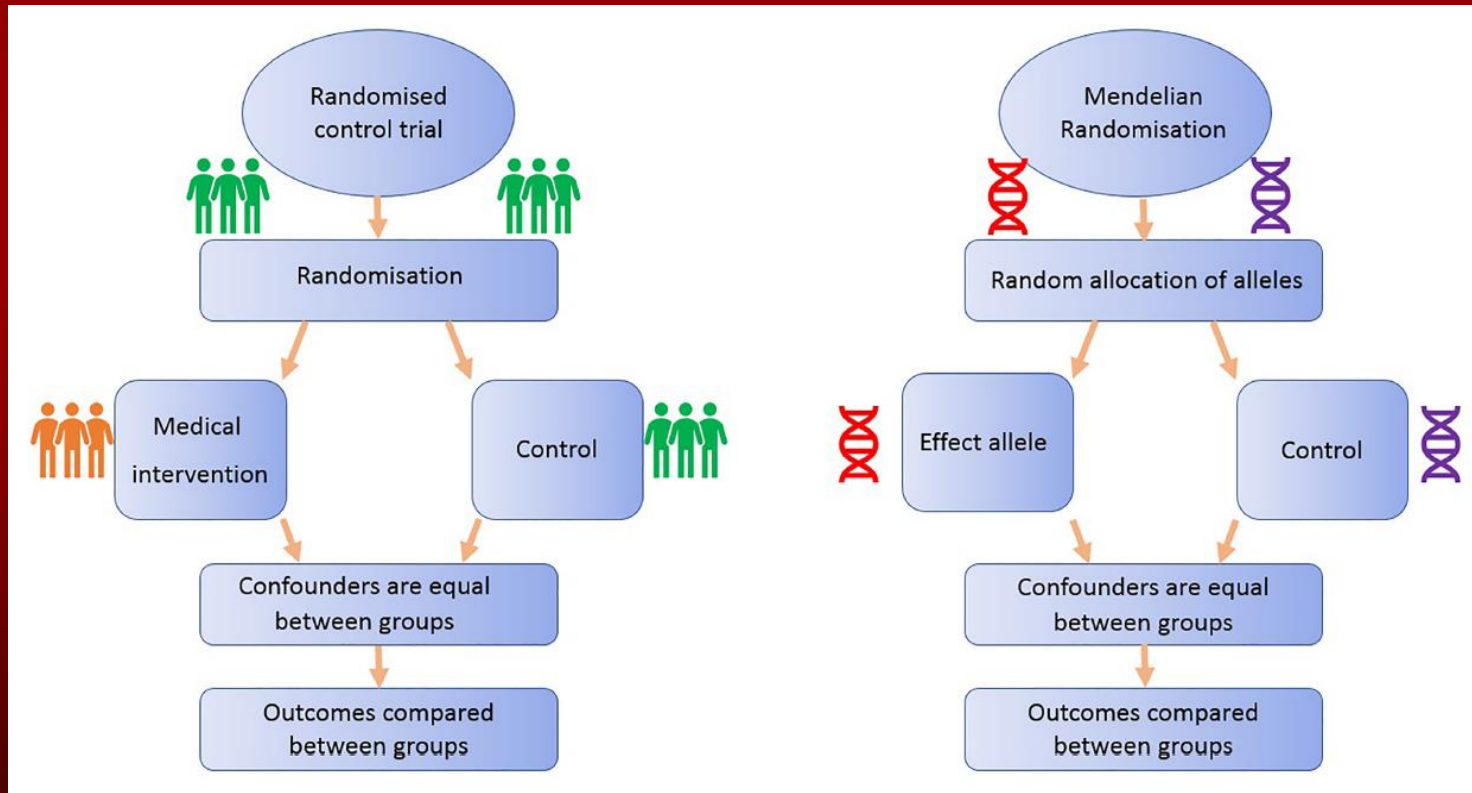
# Establishing or Exaggerating Causality for the Gut Microbiome: Lessons from Human Microbiota-Associated Rodents

we found that 95% of published studies (36/38) on HMA rodents reported a transfer of pathological phenotypes to recipient animals, and many extrapolated the findings to make causal inferences to human diseases. We posit that this exceedingly high rate of inter-species transferable pathologies is implausible and overstates the role of the gut microbiome in human disease. We advocate for a more rigorous and critical approach for inferring causality to avoid false concepts and prevent unrealistic expectations that may undermine the credibility of microbiome science and delay its translation.

# La randomisation mendélienne et lien de causalité

RM bidirectionnelle **utilisant les SNP** de microbiotes, des métabolites bactériens et de malades Alzheimer à partir de bases de données.

Résultats: causalité démontrée pour *Holdmanella* et de *Parabactéroides* médiée par une diminution de la *Glutamine* et une augmentation de l'*Alanine* dans la survenue de la Maladie d'Alzheimer



# La Randomisation Mendélienne au secours de l'épidémiologie ?

Les études observationnelles: les facteurs de confusion empêchent une interprétation causale

La randomisation mendélienne un variant génétique à la place d'un risque modifiable auquel il est associé  
les gènes parentaux distribués de façon aléatoire limitent les facteurs de confusion

Limite

- Le variant est-il associé au facteur de risque étudié
- Le variant explique-t-il la totalité de l'effet? C'est rare, SNP
- Ne porte que sur les facteurs de risque modifiables (environnement..)

**Pas une panacée, entre les études observationnelles et les RCT**

# Microbiote, nerf vague et système nerveux central

## 1. Une liaison bien réelle

- Parkinson      une affection d'abord intestinale
- Autisme        à la recherche d'un test diagnostique
- Microplastiques   connexion intestin-cerveau bien établie
- Alzheimer      une relation causale

## 2. Les pouvoirs extraordinaires du nerf vague

## 3. Utilité pratique

# Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial



DAWSON & coll Lancet  
2021, 397, 1545-1553

La stimulation vagale pour rééducation motrice  
après AVC est un exemple remarquable  
d'application à l'homme de modèles  
de stimulations animales

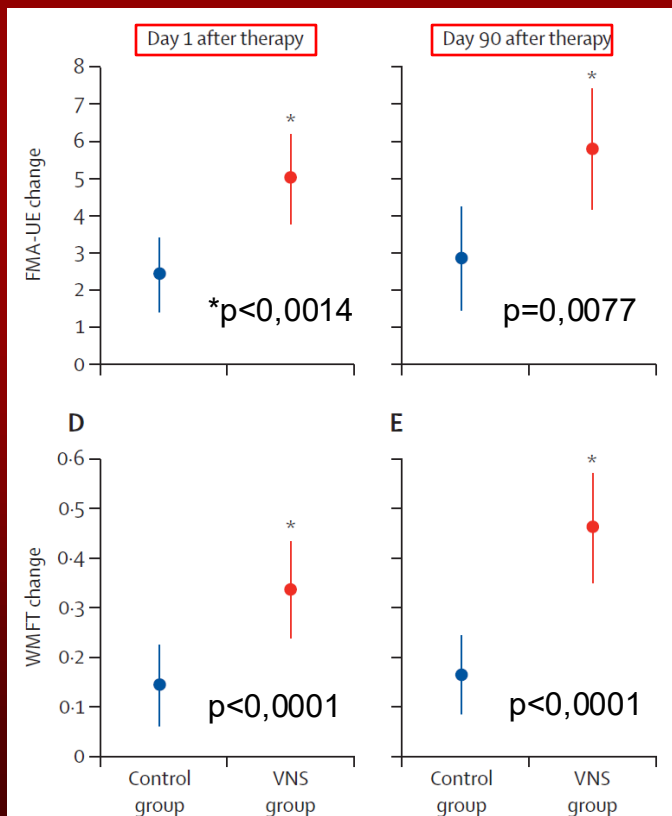
# Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial



DAWSON & coll Lancet  
2021, 397, 1545-1553

RCT 108 patients avec paralysie ou parésie du bras, AVC >9 mois, âge 20 à 80 ans  
53 VNS vs 55 contrôles, 3 séances par semaine sur **6 semaines** (422 stimulations/90mn)  
Score FMA-UE et WFMT à 6 sem et **90 jours après arrêt de la stimulation**

Choix de nerf vagal gauche (arythmie)

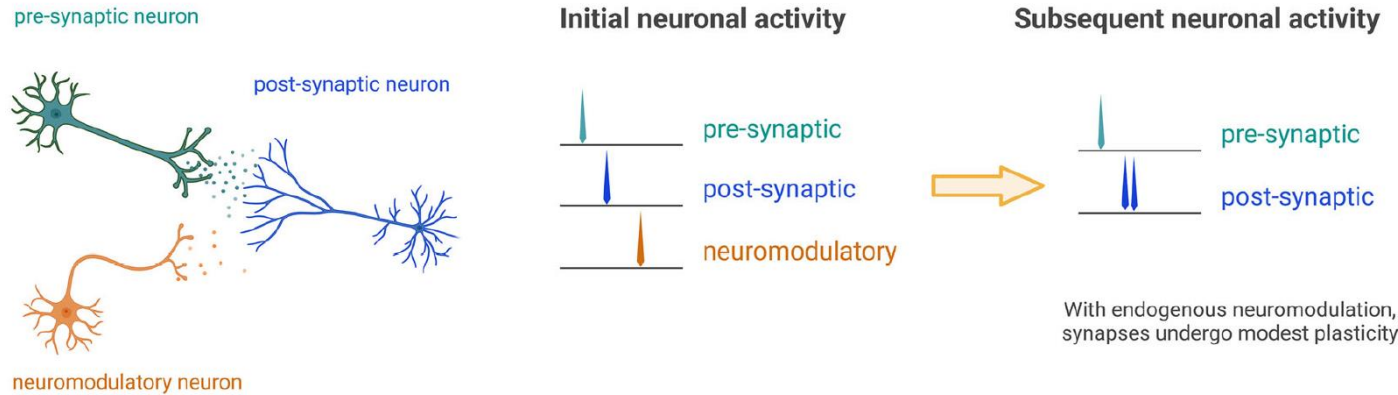


- Temps moyen après AVC 3 ans (>10ans)
- Avec VNS amélioration 2 à 3x supérieure à la rééducation seule  
**triplement des connexions synaptiques** au niveau du cortex moteur
- **Maintien de la réponse 90 jours** après l'arrêt de la VNS

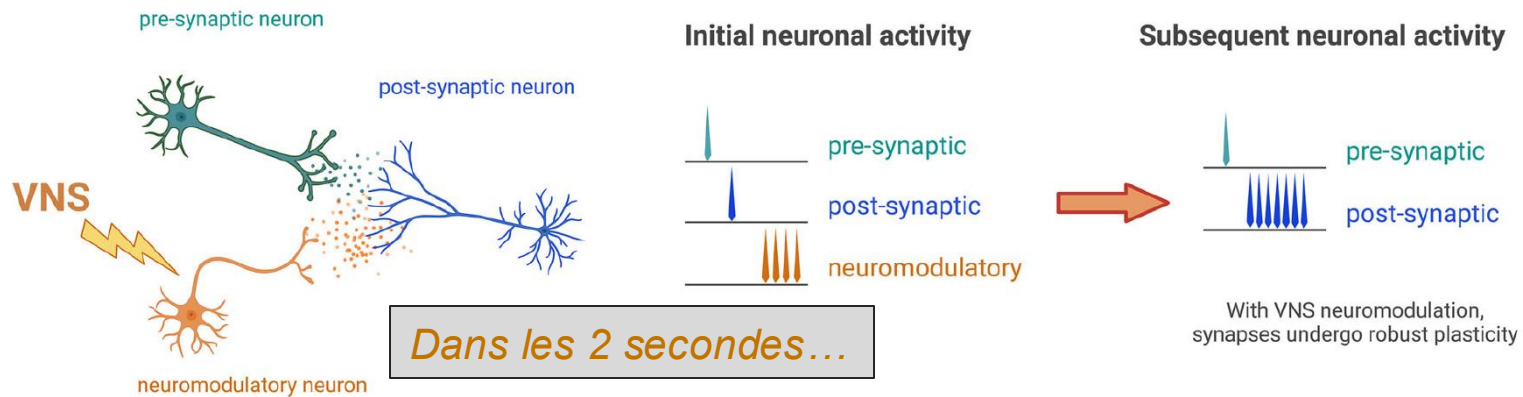
# Stimulation du nerf vague et rééducation d'un AVC

La neuromodulation par renforcement est le mécanisme par lequel le nerf vague stimule la plasticité

## Physical training alone



## Physical training + VNS



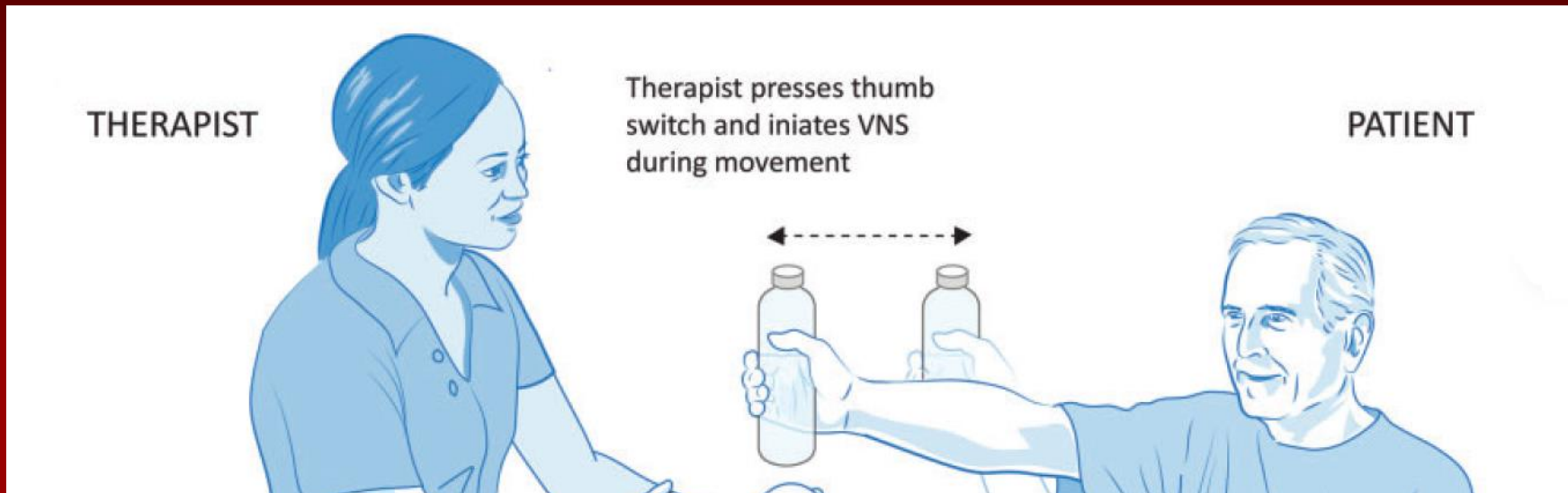
## Anti-inflammatoire

Apoptose ↓  
Excitotoxicité ↓  
Angiogénèse  
Mitochondrie

## Plasticité neuronale

Neurogénèse ↑

# La stimulation du nerf vague



15 à 30% de complications

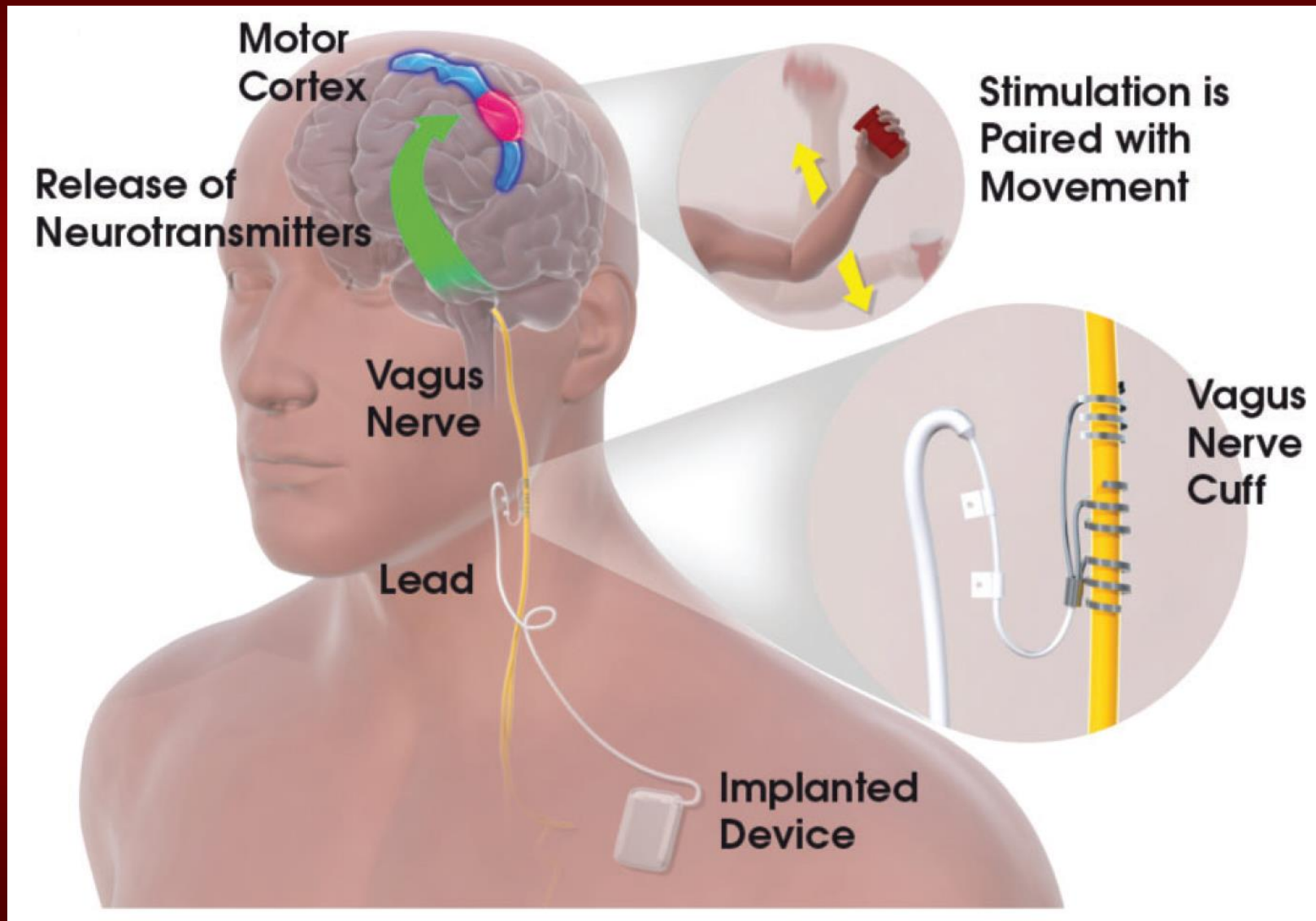
Enrouement, paresthésie, maux de tête, essoufflement, arythmies, troubles respiratoires

Pb techniques 4 à 17%

Déconnection , pb de batterie, rupture de sonde



# La stimulation du nerf vague



# OMENTAL TRANSPOSITION FOR CEREBRAL INFARCTION: A 13-YEAR FOLLOW-UP STUDY

Sœur Josefa, none catholique de 61ans, hypertendue, AVC ischémique  
par occlusion de l'artère cérébrale moyenne gauche

**Aphasie de Broca, hémiparésie droite et alexie, marche spastique avec canne**

Son état est stable depuis 2 ans

En Aout 1984, 2an ½ après l'AVC **Transposition épiploïque** au niveau  
de l'hémisphère cérébral gauche

J3 Diminution de la spasticité, augmentation de la force musculaire du bras G  
amélioration de la vitesse de parole

J12 Amélioration de la marche et de la parole

J42 Reprise de la lecture « comme avant mon accident »

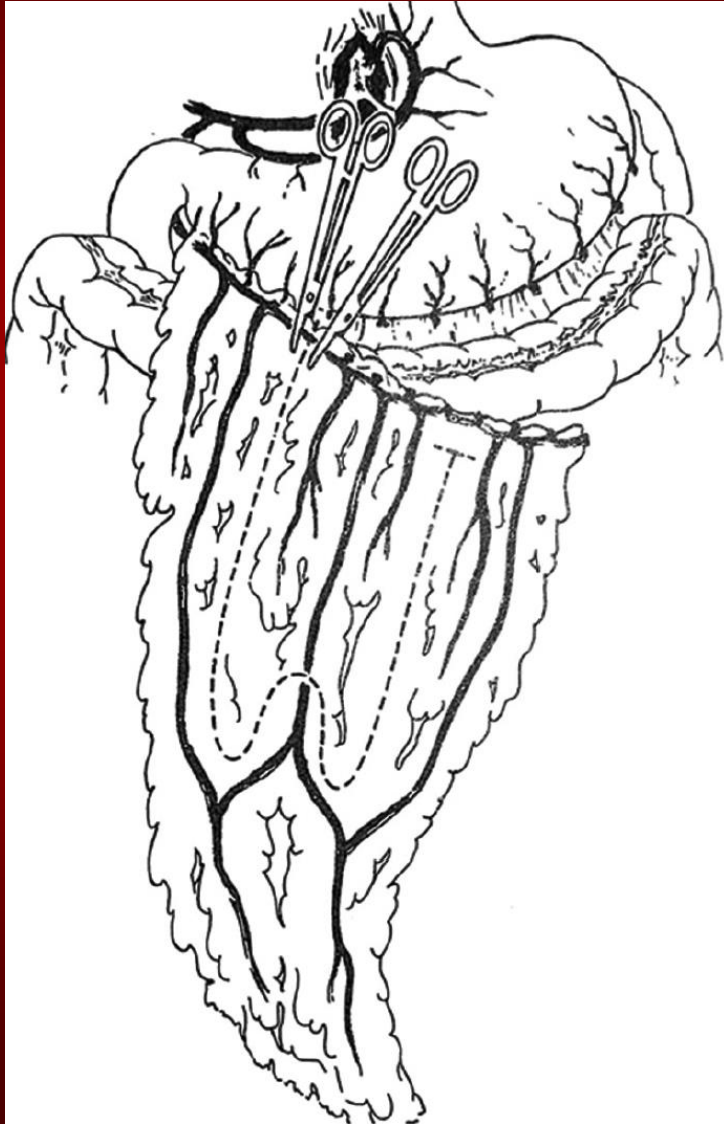
11ans QI 113 à l'âge de 73 ans (113 avant l'AVC) tests de attention mémoire  
et de compréhension à un niveau supérieur

13ans Bonne mémoire, bonne attention, vie quotidienne normale, fait ses comptes

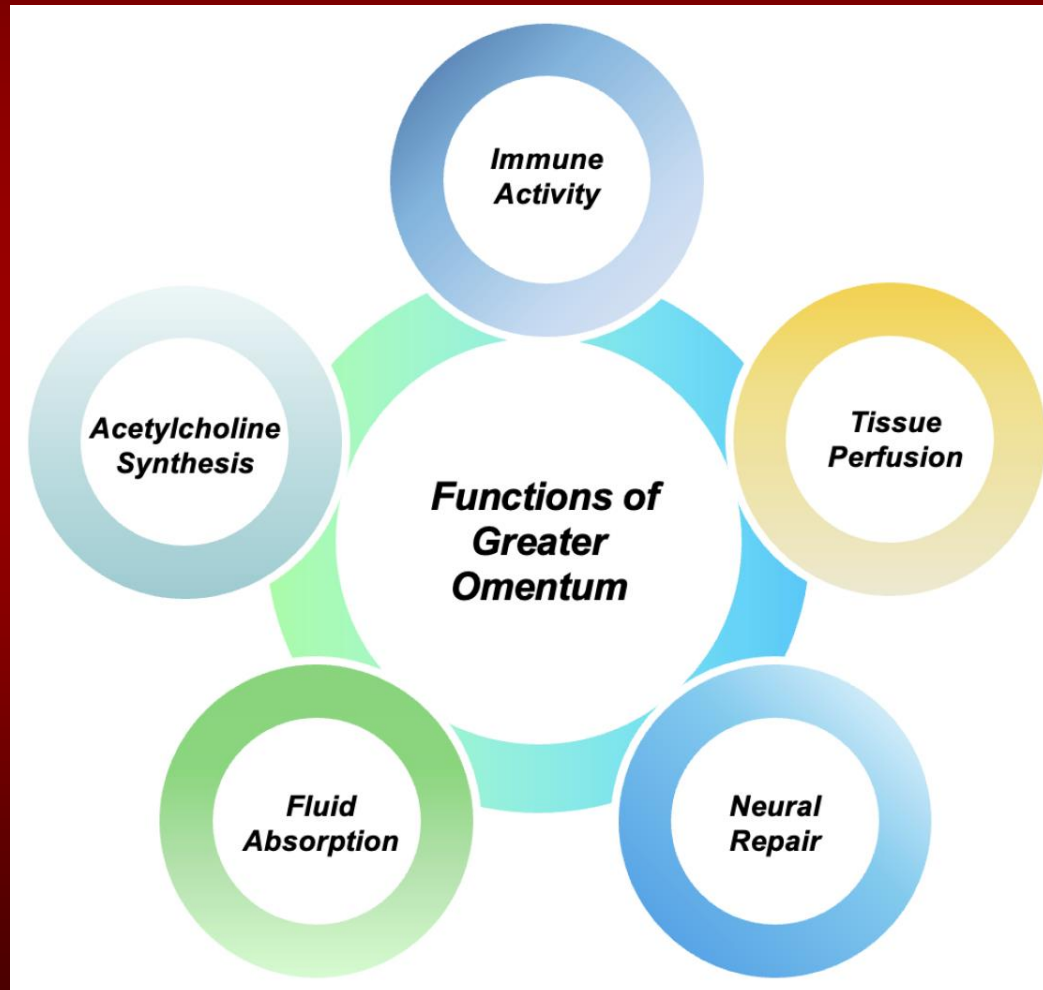
et **conduit sa voiture...**

# La transposition épiploïque

GOLDSMITH Neurological Research 2021, 26, 555-564



## Greater Omentum: Multifaceted Interactions in Neurological Recovery and Disease Progression



# Stimulation du nerf vague : les indications

<b>Epilepsie</b> réfractaire	FDA 1997	iVNS, tcVNS, taVNS
<b>Dépression</b> pharmaco-résistante	FDA 2007	iVNS, taVNS
<b>Obésité</b> morbide	FDA 2015	iVNS, taVNS
<b>Céphalées</b> invalidantes	FDA 2017	tcVNS <i>gammaCore</i> , taNVS
<b>AVC</b> rééducation motrice	FDA 2021	iVNS, taNVS ipsilatéral

**Douleur**    *taVNS cerebromed Nemo* certif EU 2012  
lupus, pancréatite chronique, endométriose



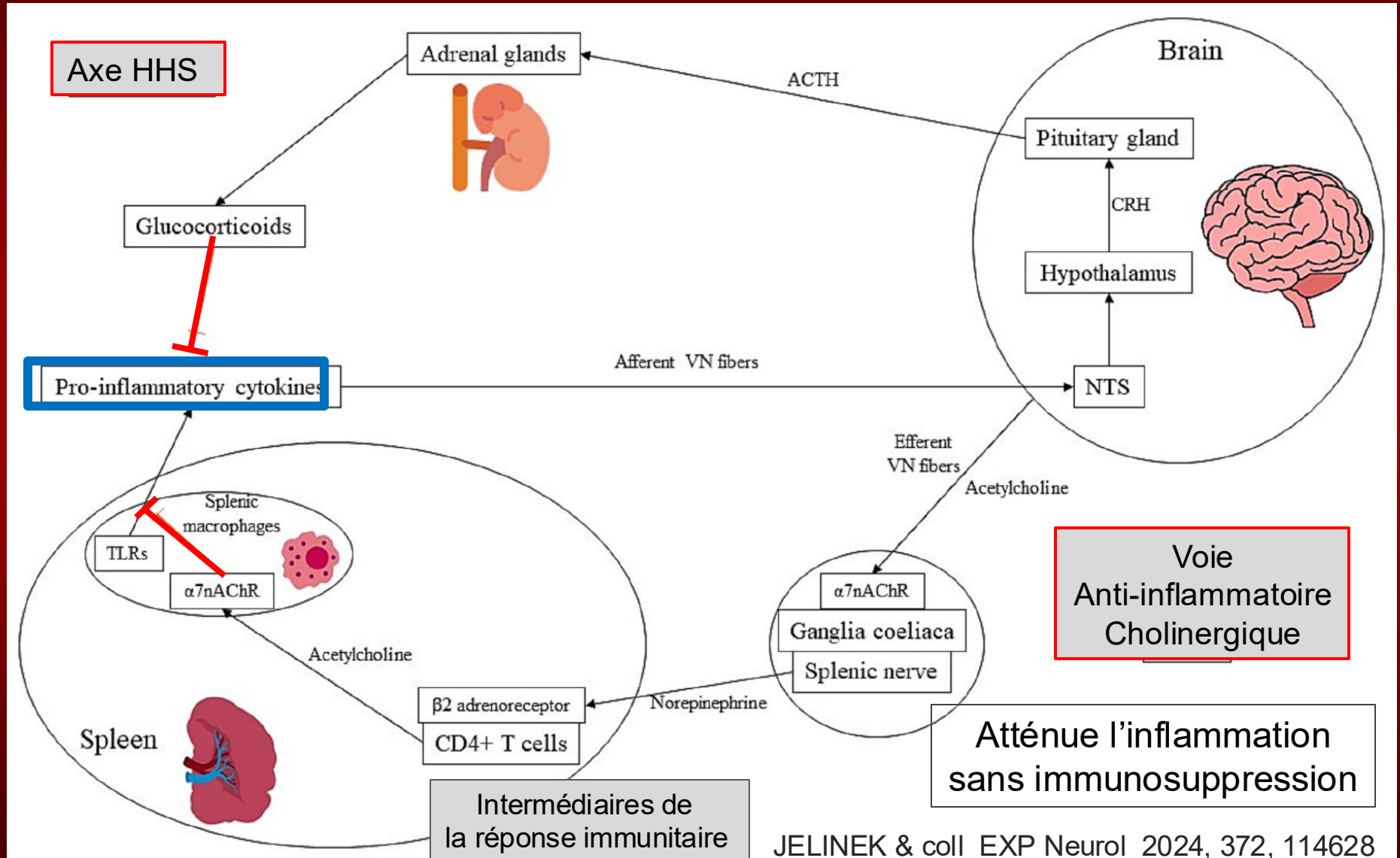
## Inflammation

diabète, Crohn, RA, lupus, sclérose systémique, septicémie,  
ischémie myocardique, insuffisance cardiaque, covid long, sommeil, SAOS

## Gastroentérologie

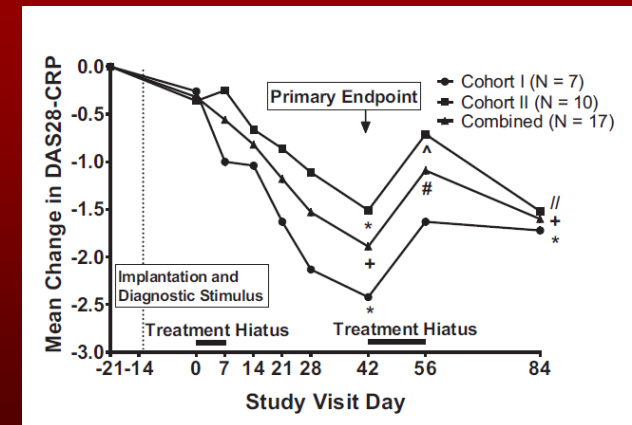
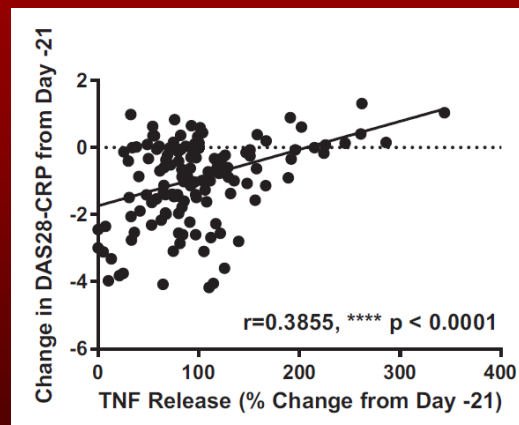
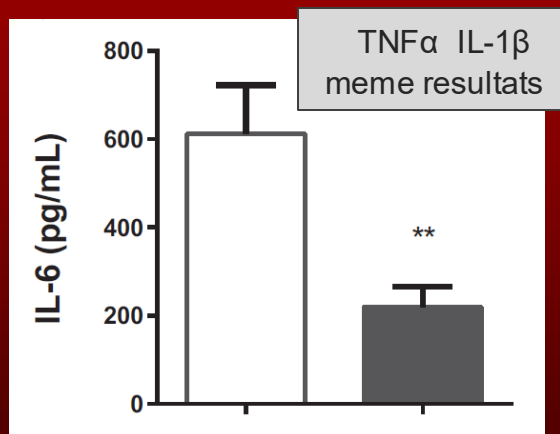
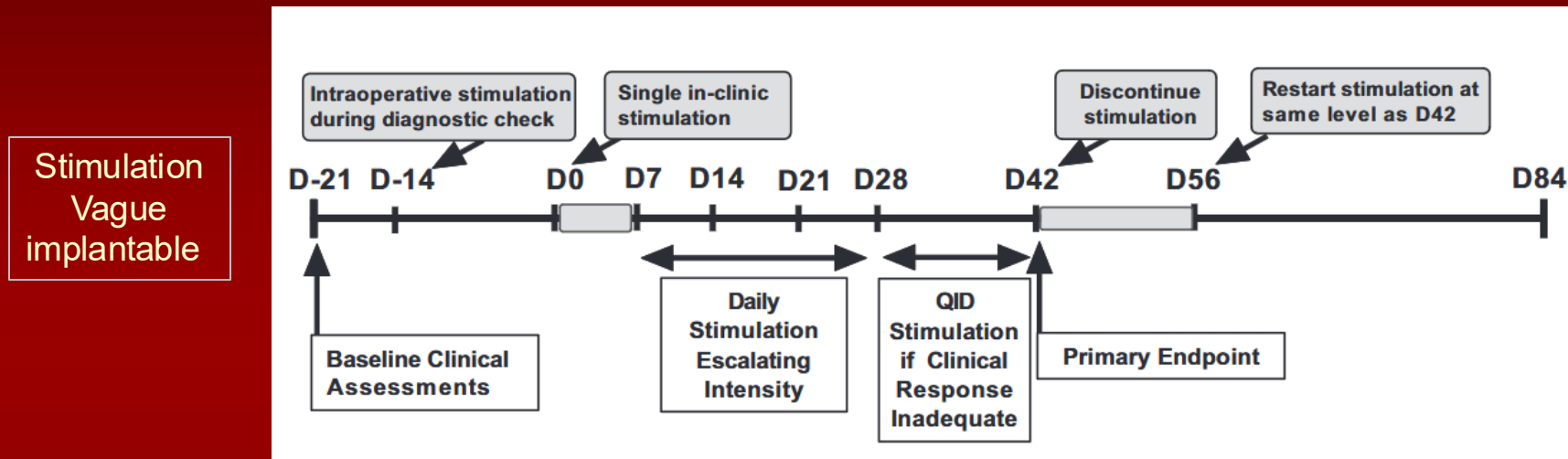
intestin irritable, reflux, gastroparésie

# Voies antiinflammatoires périphériques du nerf vague



# Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis

Une solution, chez l'homme, pour les maladies inflammatoires et auto-immunes



+ 20%:70% réponse +70%:30% réponse

KOOPMAN & coll PNAS 2016, 113, 8284-8286

# Microbiote, nerf vague et système nerveux central

## 1. Une liaison bien réelle

- Parkinson      une affection d'abord intestinale
- Autisme        à la recherche d'un test diagnostique
- Microplastiques   connexion intestin-cerveau bien établie
- Alzheimer      une relation causale

## 2. Les pouvoirs extraordinaires du nerf vague

## 3. Utilité pratique

# Régime méditerranéen, microbiote et cognition

NU-AGE intervention  
diététique, 5 pays européens  
MedDiet 1an, 612, 65-79ans

		ITA	UK	NED	POL	FRA
	<u>IL-17</u>					
fr	Gait-speed time					
fr	FriedScore					
	<u>Leptin</u>					
	<u>hsCRP</u>					
C	BabCok Memory					
	<u>adiponectin</u>					
C	CAMDEX-Q					
	<u>sGP130</u>					
fr	Hand Grip Strength					
C	Constructional Praxis					

## MedDiet et Démence

Meta-analyse 65955 participants  
> 65ans, DCL ou MA

Avec une bonne adhérence au régime

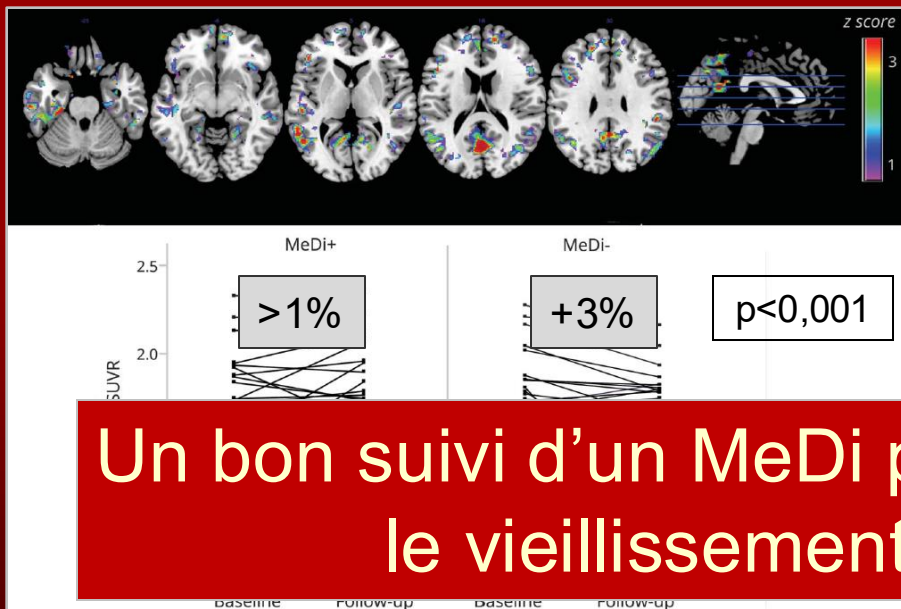
**Démence** OR 0,89 (0,84-0,94)  $p < 0,001$

**Alzheimer** OR 0,73 (0,62-0,85)  $p < 0,001$

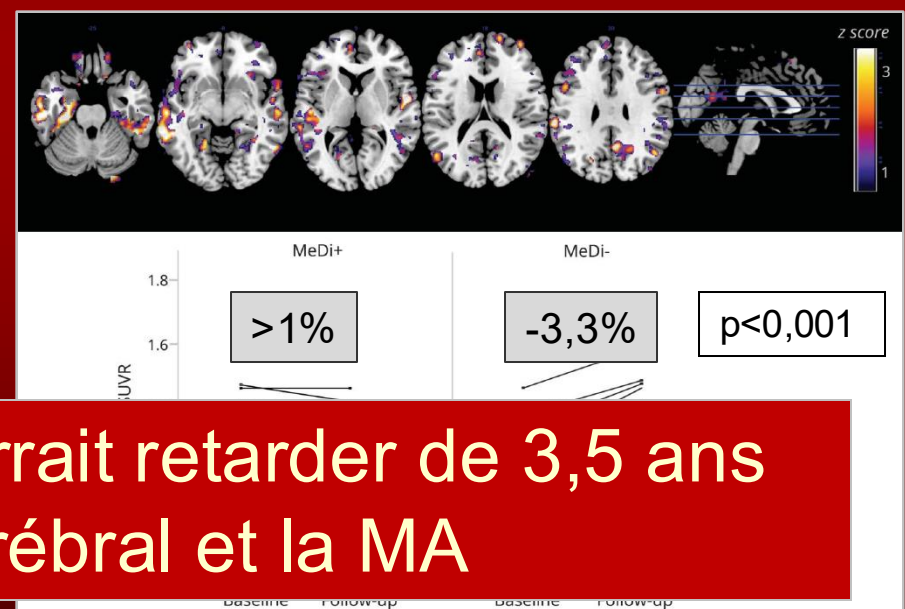
# Régime méditerranéen et modification des biomarqueurs de la MA sur 3 ans chez des adultes d'âge mûr

Évaluation longitudinale de 70 sujets (30 à 60 ans) 68% de femmes, cognitivement normaux, 34 MeDi+ vs 36 MeDi- sur 3 ans, interaction avec bio marqueurs  
Volume cérébral (IRM), dépôts  $\beta A$  ( $^{11}CPIB$ ), métabolisme du glucose ( $^{18}FDG$ )

## Dépôts $A\beta$



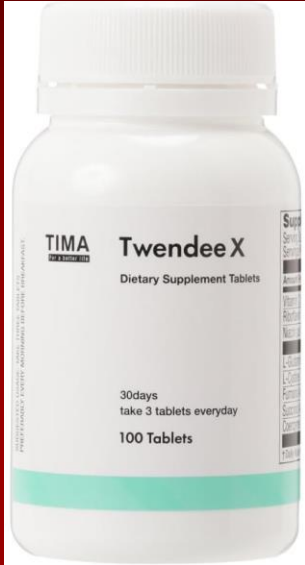
## Consommation de glucose



Un bon suivi d'un MeDi pourrait retarder de 3,5 ans le vieillissement cérébral et la MA

# Controlling Gut Microbiota by Twendee X<sup>®</sup> May Contribute to Dementia Prevention

YOU & coll Int J of Molec Sci 2023, 24, 16642



TWENDEE X | Antioxydants japonais | Complément breveté dans le monde entier pour la réduction du stress oxydatif | Réduit diverses souches liées à l'âge | Élève votre bien-être | 100 comprimés

1cp/20kg

L-glutamine (34.6 wt%), ascorbic acid (34.2 wt%), L-cystine (18.2 wt%), coenzyme Q10 (3.6 wt%), succinic acid (3.6 wt%), fumaric acid (3.6 wt%), riboflavin (1.5 wt%), niacin amid (0.7 wt%).

195<sup>80</sup> \$ (1,96\$ / count)

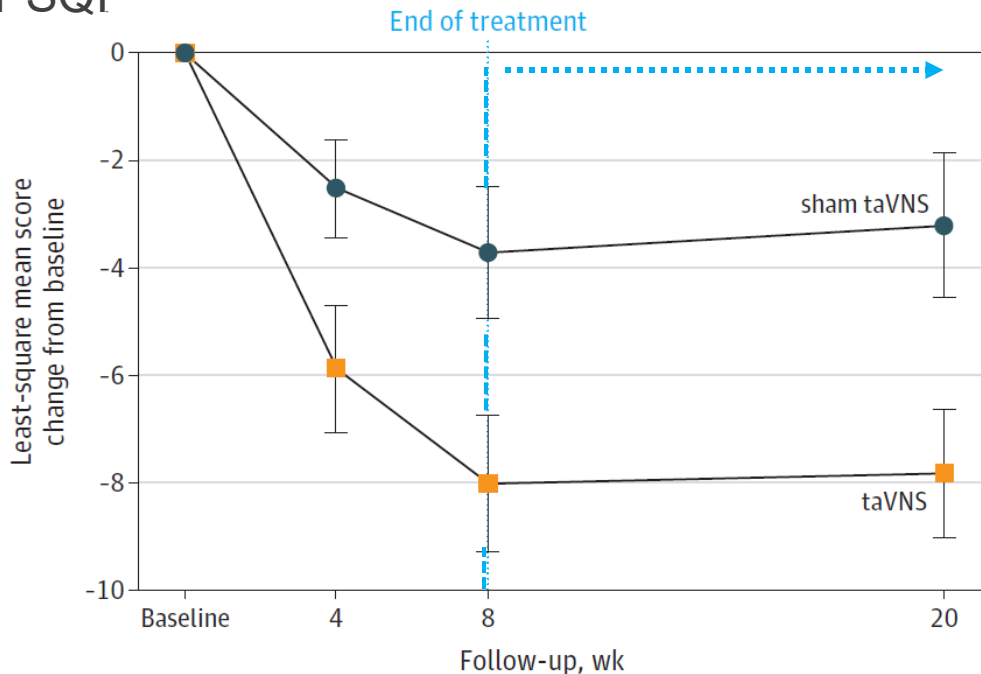
Livraison GRATUITE **31 janvier**  
**- 5 février**

# Stimulation Transcutanée Auriculaire du nerf vague et insomnie chronique

RCT 72 patients avec insomnie chronique, stimulation bilatérale 30mn 2x/j, 5j/sem, 8 sem  
Stimulation alternée de 4Hz (5 sec) et 20Hz (10 sec) avec des pulses de 0,2ms,  
Intensité 0,8 à 1,5mA, auto-administration at Home

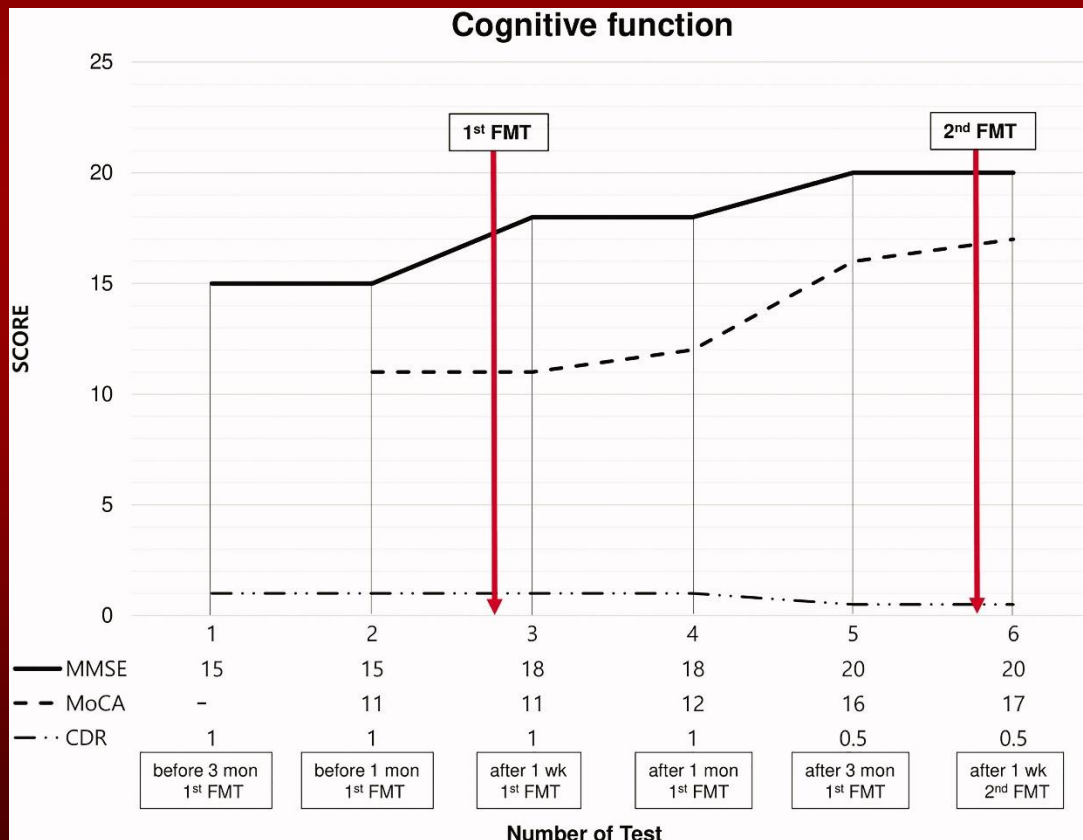
SDZ-IIB Hwato electroacupuncture instrument

PSQI



# Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report

PARK & coll Curr Med Res and Op 2022, 37, 1737-1741



Femme AD 90 ans TMF homme de 27 ans en bonne santé  
2 dépôts par colonoscopie après une simple préparation

Composition microbienne favorable, butyrate

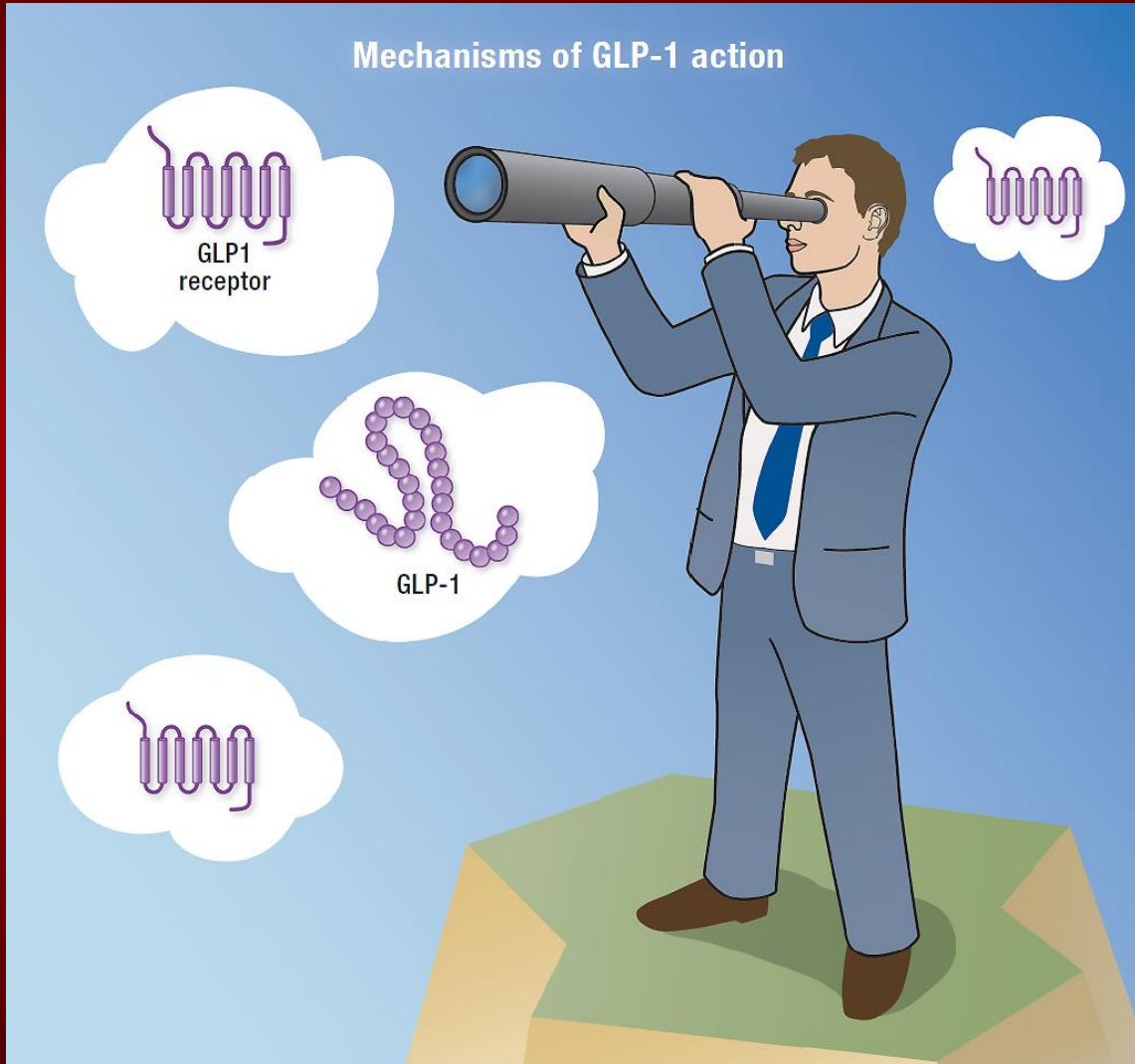
# **Obesity drugs have another superpower: taming inflammation**

**The blockbuster medications that reduce body weight also reduce inflammation in organs such as the brain, raising hopes that they can treat Parkinson's and Alzheimer's diseases.**

Nature news 24-01-2024

**GLP-1 un « carburant » pour le nerf vague?**

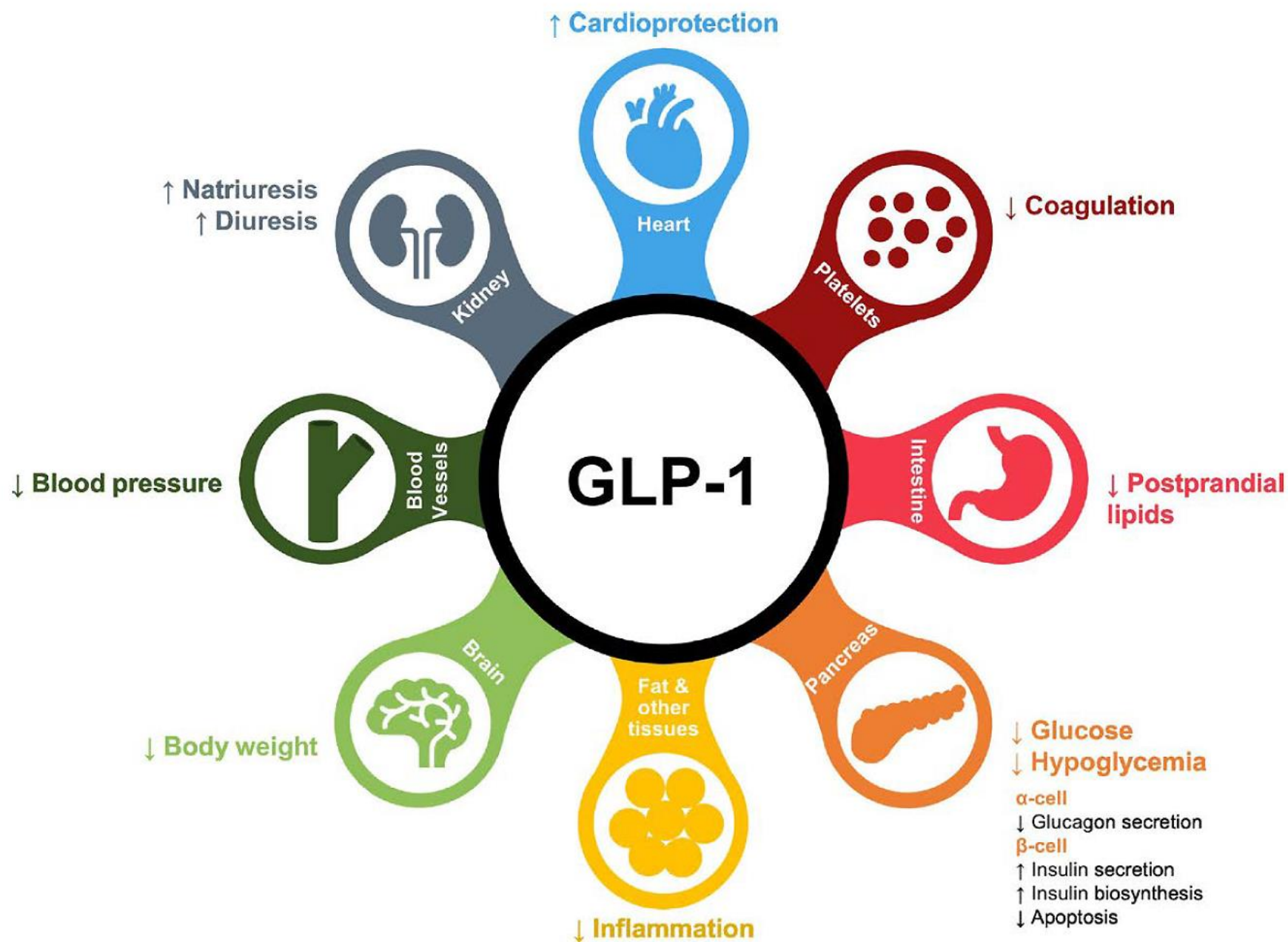
# Les mystères du GLP-1



Les RcGLP-1 sont largement distribués dans tout le SNC

Produit par certains neurones (PPGneur.) qui l'utilise comme neurotransmetteur

GPL-1Rc pas exprimés dans hépatocytes, cardiomyocytes, cellules rénales et vasculaires  
→ effet indirect



# Electroacupuncture could balance the gut microbiota and improve the learning and memory abilities of Alzheimer's disease animal model

JIANG & coll PLOS one 2021, 16:e0259330

## 2 études randomisées en cours chez l'homme

Amélioration des symptômes, augmentation de la diversité bactérienne digestive

Bactéries favorables et leurs métabolites

→ stimulation du nerf vague

→ réponse immunitaire

→ amélioration de la fonction cérébrale



# REBYOTA ADMINISTRATION

THE CAUSES, RISK AND  
PREVENTION OF RECURRENCE  
OF CLOSTRIDIODES DIFFICILE  
INFECTION (CDI)

Approuvé FDA 7 déc 2022

## Rebyota prices

Rectal Suspension

from **\$9,546.19**  
for 150 milliliters

# Microbiote, nerf vague et système nerveux central

Le microbiote est une nouvelle médecine...  
et peut être aussi  
l'avenir de la médecine