INFORMATION IMPORTANTE :

*EN 2012, LE **PR K. REICHELT** A ETE INVITE A PRESENTER CES TRAVAUX INNOVATEURS AU **COMITE NOBEL**, QUI A RECONNU ET VALIDE L'ENSEMBLE DE CES RECHERCHES.*

PUBLICATION ***dans la maladie d'Alzheimer***

Traduction : Dr. Bernard Fillettaz

STELIOR REMERCIE CHALEUREUSEMENT LE PROFESSEUR K.REICHELT ET LE DR R.NATAF,

Pour leur collaboration et leur participation depuis des années dans le Collège Scientifique STELIOR. Ils ont permis à des milliers de personnes de profiter d'analyses performantes, de trouver de vraies réponses à leurs problèmes et de métamorphoser l' existence aussi bien des adultes que les enfants atteints de multiples maladies, pathologies physiques et psychiques (www.stelior.com)

nt Trends in Neurology Vol. 5, 2011

Changements des standards urinaires dans la maladie d'Alzheimer-Observations préliminaires

Nataf Roger[1] , Lien Erik Bisgaard[2], Engedal Knut[3], et Reichelt Karl Ludvig[2,*]

[1]Laboratoire de Biologie Médicale, 119 Ave Philippe Auguste, Paris, France
[2]Departement of Pediatric Research, University of Oslo, Oslo Univ. Hospitals, Rikshospitalet N-424 Oslo
[3]Departement of Geriatric Medecine, University of Oslo Hospitals Ullevål, Oslo, Norway

***Mots clés** : Alzheimer, Aluminium, oxidative stress, 8-oxo-guanosine, peptide, pterins*

Résumé Discussion
(L'article complet bas de la page)

Comme tous les vingt patients ont des mêmes déviations des mêmes variables, il est vraisemblable que les changements mesurés sont en relation avec la Maladie d'Alzheimer (MA). L'origine des différents facteurs pourraient être multiples, mais peuvent être depuis le cerveau.
Des augmentations en néoptérine et bioptérine indique une activation de l'immunité cellulaire, et l'augmentation de l'activité microgliale dans la MA est connue [15]. Laquelle précède l'autre, l'atteinte ou l'activation immunitaire ? Ceci reste ouvert et pour l'heure inconnu.
8-oxo-guanosine et 8-oxo-desoxyguanosine oxydés reflètent des atteintes oxydatives de l'ARN et de l'ADN respectivement [13]. Les données indiquent une atteinte cytoplasmique de l'ARN dominante et montrent que l'inflammation cytoplasmique est importante dans la MA. Ceci peut être dû à des virus, des protéines, des

peptides, une réaction immunitaire avec des anticorps et autres micro-organismes. Herpes virus simplex de type 1 ADN a été reporté dans les plaques amyloïdes [16] et des infections virales peuvent créer des stress oxydatifs [17]. Le germe est d'un intérêt particulier il peut devenir intracellulaire et sans membrane en présence de stress comme les antibiotiques [18]. Des études post-mortem des cerveaux de malades d'Alzheimer ont montré des signes extensifs de stress d'oxydatif [19,20] et des tissus post mortem montrent des peroxydations de lipides (Malonylaldéhyde, acroléine, isoprostanes et neuroprostanes) aussi bien que de l'oxydation de protéines (protéine carbonyles, nitrotyrosine) [21]. L'Hypoxanthine augmentée d'habitude montre des problèmes avec l'oxydation ou du stress oxydatif. Cependant, l'encéphalite spongiforme induite par des prions [22] qui semblent être des protéines, produisent des atteintes du cerveau, toutefois l'inflammation n'est pas une caractéristique dominante. Des protéines provenant de l'alimentation peuvent produire des cytokines inflammatoires dans l'intestin de l'autisme [23] et des peptides peuvent créer une encéphalite inflammatoire démyélisante expérimentale chez des mammifères [24]. En réalité certains peptides trouvés dans la sclérose multiple, créant une encéphalite démyélisante expérimentale, ne nécessitent pas d'adjuvants pour induire l'encéphalite [24].

L'augmentation peptidienne peut être étiologique ou la conséquence de la maladie. Les peptides sont d'excellents inhibiteurs de la peptidase [25] et peuvent ainsi être la cause de l'inhibition de la dégradation d'autres protéines et peptides. En général l'augmentation des peptides dans l'urine est due à des capacités diminuées des voies hydrolytiques normales [26, 27]. De nombreuses enzymes dégradent la β-amyloïde 1-40 et 1-42 [28,29] et certaines sont sensibles aux métaux lourds et spécialement au Hg. Une baisse de l'activité des peptidases est trouvée dans la MA [30-32]. Alors que l'halopéridol induit la synthèse de la peptidase [33], une diminution de la fibrillogenèse dans la MA traitée avec l'halopéridol peut indiquer le rôle de l'augmentation de peptides dans la pathologie [34].
La nature de l'augmentation des peptides est à l'étude en utilisant la spectroscopie de masse. Des peptides dérivés d'un précurseur de protéine β-amyloïde peuvent créer des problèmes amnésiques trouvés chez la souris [35] et des peptides, feuillets beta, inhibent la fibrillogenèse chez des rats [36]. C'est pourquoi les peptides en tant que tel peuvent être des agents dans cette maladie.

Alors que les patients Down (trigéniques) commencent leur démence ressemblant à l'Alzheimer, plus précocement, il a été montré qu'ils absorbent plus de gluten, de gliadine et de la caséine que la normal [37-40], une relation entre intestin et cerveau est possible.
De plus dans la maladie inflammatoire de bowel, des lésions blanchâtres postprandiales documentées NMR peuvent être trouvées presque immédiatement [41, 42] et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique pour le peptide β-amyloïde 1-42 a été publiée dans la MA [43]. En outre une dégénérescence cérébelleuse a été trouvée chez les patients coeliaques [44], ceci peut mener directement à l'atrophie cérébrale et à la démence [45,46]. Etant donné que la diététique apparemment protège la population contre la MA [47] une relation intestin-cerveau est aussi possible dans cette maladie.

Le rôle des ions métalliques a été beaucoup discuté [48]. De l'aluminium a été trouvé dans les plaques amyloïdes [49], montré par des effets Cholinotoxiques [50] ceci augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à certains peptides [51]. De l'hydroxyde d'aluminium injecté conduit à des déficits moteurs et à une dégénérescence des neurones moteurs [52]. De l'Al contenus dans des vaccins injectés persiste pour une longue durée dans le tissu du cerveau et est associé avec une dysfonction cognitive chronique [53]. Des dialyses répétées peuvent créés une encéphalopathie par l'Al, cependant, ceci n'entraine pas la formation de plaques et d'écheveaux fibrillaires. L'Al semble jouer un rôle important dans l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique, éventuellement aussi pour des taux normaux de mercure (Hg) [54, 55], et des peptides [51], alors que certaines diététiques préviennent la MA. Seul le Hg semble induire les plaques et les écheveaux neuro-fibrillaires [55]. L'augmentation des peptides pourrait refléter des peptidases qui sont inhibées par l'Al [56]. Des taux sanguins élevés d'Al ont été mis en relation avec des pertes de mémoire dans une population psychiatrique [57].

(Publication complète)

nt Trends in Neurology Vol. 5, 2011

Changements des standards urinaires dans la maladie d'Alzheimer-Observations préliminaires

Nataf Roger[1] , Lien Erik Bisgaard[2], Engedal Knut[3], et Reichelt Karl Ludvig[2,*]

[1]Laboratoire de Biologie Médicale, 119 Ave Philippe Auguste, Paris, France
[2]Departement of Pediatric Research, University of Oslo, Oslo Univ. Hospitals, Rikshospitalet N-424 Oslo
[3]Departement of Geriatric Medecine, University of Oslo Hospitals Ullevål, Oslo, Norway

Mots clés : Alzheimer, Aluminium, oxidative stress, 8-oxo-guanosine, peptide, pterins

Résumé

Des cas génétiques et sporadiques de la maladie d'Alzheimer (MA) sont connus, mais l'étiologie est la plupart du temps inconnue. Nous avons voulu chercher des déviations des valeurs métaboliques de composés à faibles poids moléculaires qui montreraient des voies clés impliquées dans l'étiologie de la maladie.
De la Neoptérine, de la Bioptérine (impliquées dans l'immunologie), 8-oxo-déoxyguanosine et 8-oxo-guanosine (stress oxydatif), les profiles des porphyrines (toxicité des métaux) et des composés semblables aux peptides par méthode de séparations par HPLC ont été mesurés dans les urines matinales à jeun. Toutes les mesures ont été comparées à celles de la Créatinine. Tous les patients ont montré une activation de l'immunité cellulaire. 70% ont montré des signes sévères d'oxydations inflammatoires de l'ARN cytoplasmique, alors que 30% montraient une augmentation modérée. Atteintes de l'ADN mesurées par le 8-oxo-déoxyguanosine. Les patients MA ont montrés des augmentations peptidiques.
Les profiles des porphyrines ont montrés des augmentations statistiquement significatives des coproporphyrines I et III. Nous pouvons conclure qu'une importante activation de l'immunité cellulaire et un important processus inflammatoire cytoplasmique ont été constatés dans la MA. Ce phénomène peut avoir lieu hors du SNC. Une augmentation en peptides met en évidence une baisse du métabolisme cellulaire normal. Les profiles des porphyrines indiquent une possible implication de l'Aluminium. Apparemment les plus grands changements se trouvent dans les marqueurs du stress oxydatif.

* Auteur pour correspondance :
Karl.L.Reichelt@rr-research.no
karlr@ulrik.uio.no

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est un syndrome marqué par la perte de neurones. Pertes de mémoires, pertes d'aptitudes du langage et du raisonnement. Le coût pour l'humanité est immense sur le plan personnel et économique. Le départ est habituellement graduel à l'âge de 60 à 70 ans. Il y a des formes familiales avec des débuts plus tôt. (40-50 ans), mais la plupart des cas sont des formes sporadiques avec des débuts tardifs [1]. Les causes des formes sporadiques sont inconnues. Plusieurs facteurs de risques sont connus comme le vieillissement du cerveau, l'allèle Apo-lipoprotéine E e4, des facteurs vasculaires comme l'hypertension, le diabète, hypercholestérolémie et l'hyper-homocystéinémie [2]. Les particularités les plus connues sont les dépôts extracellulaires de plaques β-amyloïdes dans le cortex cérébral et les écheveaux neurofibrillaires intracellulaires des protéines Tau hyperphosphorilées. Des repliements étendus et des insolubilités marquantes des polymères filamenteux sont typiques de la maladie [3].

L'amyloïde bêta est neurotoxique [4] induit l'apoptose des synapses et des dendrites. Toutefois cela peut également brouiller des neuro-signaux par des déplacements physiques d'axones. De plus ces composés interfèrent avec des récepteurs d'insuline sur les neurones [5], et augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphaliques [6].

Le sous-groupe génétique centré autour du gène Presiniline (PS-1) sur le chromosome 14 ; Presiniline 2 (PS2) sur le chromosome 1 et le précurseur génétique de la protéine β -amyloïde sur le chromosome 21. Tous semblent être autosomiques et dominants. Les personnes au syndrome de Down ont un chromosome 21 supplémentaire, montrent souvent un départ tôt d'une démence apparentée à la MA.

Il y a relativement peu de connaissances sur l'immunologie et la MA. Une hypothèse est que de petits gradients inflammatoires pourraient avoir des rôles dans la pathogénie de la MA. Ainsi certaines cytokines inflammatoires dans le cerveau telles que IL-1, IL-6 et TNF, ont été trouvées être augmentées dans la MA [7,8].

Notre but a été de mesurer l'activation de l'immunité cellulaire, stress oxydatif, excrétion peptidique et profiles des porphyrines dans la MA et tenter de définir des domaines qui nécessitent des investigations supplémentaires.

Matériels et méthodes

Vingt patients provenaient du Département de Médecine gériatrique de l'Hôpital Universitaire d'Oslo, Ullevä. Après une évaluation assurée, incluant des tests neuropsychologiques, des examens physiques, tests sanguins et scanners CT du cerveau, ils ont été diagnostiqués comme souffrant de la MA selon les critères de recherches ICD-10, par un examinateur avec une longue expérience dans ce domaine. Les limites d'âges de 68-88 avec moyenne à 80.5. Dix étaient des femmes et dix des hommes.

Les urines à jeun ont été collectées et congelées et si possible protégées contre la lumière par des feuilles d'aluminium. Il n'y avait pas d'indication d'inflammation urinaire dans ce groupe.

Après un dégel dans une chambre froide (4°C) le pH a été mesuré et la créatinine déterminée par le Département de Biochimie médicale du Rikshospitalet. Des échantillons aliquotes dans des monovettes en milieu de borate tamponné ont été envoyées par express à Paris dans des boites avec des éléments maintenant la congélation. Toutes les mesures ont été mises en rapport avec la créatinine. Les contrôles étaient des membres de l'équipe de l'Hôpital et quelques enseignants des deux sexes, sans troubles neurologiques et psychiatriques apparents. La moyenne d'âge était de 70 avec des limites 61-79. n=30 pour les données peptidiques.

Les autres variables ont été comparées aux contrôles du Dr Nataf avec des comparaisons de plus de 50 pour chaque analyse et d'âge de 50-82. Comme la différence homme-femme était très faible (pas significative) une moyenne homme-femme a été choisie n=50.

Détermination des nucléosides urinaires oxydés

De l'urine congelée, masquée pour le diagnostic, collectée dans des tubes de borate tamponné, a été décongelée et diluée 1 :1 avec de l'acétate de lithium tamponné contenant des standards internes 15N5 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine 98% (Cambridge Isotope Laboratories).

Après un mélange et centrifugation à 5000 x g pendant 10 minutes, 20µl de surnageant a été injecté dans un chromatographe, UPLC-MS/MS Thermoscientific.

Des séparations ont été obtenues sur Hypersil Gold (150x2.4 mm, 3µ) maintenues à 1°C pour augmenter la rétention des nucléosides, avec 13' de phase A (acétate d'ammonium 2.5 mM/H2O Ph 5), à 200µl de flux d'écoulement isocratique, suivi par 15' en gradient à 30% phase B (Méthanol) pendant jusqu'à 28' ; la ionisation a été dans un mode positif (M+H) et la quantification obtenue par des pics de 12' et 13', 300-168 et 284-168 m/z transitions pour respectivement 8-o-G et 8-o-d-G contre IS (m/Z 289-173).

La limite de quantification était 1.5 et 1.2 nM, le % de reproductibilité 5.1 et 5.3 pour respectivement 8-oxo-Guanosine et 8-oxo-2' déoxyguanosine.

Les valeurs pour des patients et contrôles ont été exprimées en nano moles/g Cr (Créatinine). La créatinine urinaire en France a été mesurée en utilisant un spectrophotomètre à dosage (Vitros 250) décrit dans des bulletins techniques par le fournisseur (Ortho Clinical Diagnosis, Johnson et Johnson).

Détermination des ptérines urinaires

De l'urine congelée, masquée pour le diagnostic, collectée dans des tubes de borate tamponné, a été décongelée et diluée 1 :1 avec phase mobile, mélangée, centrifugée à 3500 x g pendant 15 minutes et 20µl de surnageant a été injecté dans un chromatographe HPLC avec détection à fluorescence (λex 353, λem 438 nm,) Varian Prostar 363-Varian S.A.

La séparation a été obtenue sur colonne Waters Atlantis dc18 (150x4.6 mm, 5μ), avec phase mobile (KH2PO4, méthanol, acétonitrile, 97/2/1), avec flux d'écoulement isocratic 1000μl/min.

La limite de quantification était 10 nm/l et la reproductibilité entre 5 et 7 % pour toutes ptérines, néoptérine, 6-bioptérine, dihydrobioptérine (BH2), tétrahydrobioptérine (BH4).

Les valeurs des patients et des contrôles ont été exprimées par rapport à la créatinine urinaire, des nmoles/g de Cr porphyrines ont été analysées par HPLC comme décrit [9-11] ; en utilisant un détecteur à fluorescence comme décrit et enregistré en nano moles/g, des niveaux de créatinine-peptide ont été déterminés comme décrit. [12] En bref : Des équivalents d'urines à jeun de 250 nano moles de créatinine ont été analysés par HPLC sur colonnes en phase inversée c-18 (Vydac C-18 colonne peptide/protéine No : 201SP 54, 0.5x20 cm) à 30 °C. Un gradient d'acide trifluoroacétique acétonitrile a été utilisé. Des substances à détection ou à élution ont été utilisées à 215nm (peptide bonds), 280nm (groupes aromatiques) et 325nm (composés semblables à l'Indolyle/acryloyle). Des analyses identiques montrèrent moins de 2% de variation dans des séries de 10.

Statistiques

Alors que les variables étudiées sont normalement distribuées, nous avons utilisé le t-test, mais étant donné les différences en DS des contrôles et patients, la correction Waelch a été utilisée. La différence entre contrôles hommes et femmes n'était pas statistiquement différente, ceux-ci ont été regroupés.

Ethique

Un consentement éclairé écrit a été obtenu de la part des patients. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Eastern-Norway : N° S 06270a.mmitteee.

Résultats

Le pH des urines a eu une moyenne de 5.7± 0.9 (n = 20) ce qui est normal.

Dans le tableau 1 les données pour la Neoptérine et la Bioptérine et le tableau 2 les données pour 8-oxo-Guanosine et 8-oxo-deoxy-Guanosine sont affichées. La Bioptérine (tableau 1) est un cofacteur pour la NO-synthétase et est corrélé avec l'activité cytokine de l'inflammation et constitue l'antidote antioxydant de la réponse immunitaire cellulaire associée avec le stress oxydatif.
Une augmentation statistiquement significative de l'activité de l'immunité cellulaire a été trouvée (tableau 1). Une atteinte oxydative de l'ARN cytoplasmique mesurée par la 8-oxo-guanosine est dominante (tableau 2). L'atteinte de l'ADN mesurée par la 8-oxo-deoxyguanosine [13] est modérée, les 2 sont statistiquement significatifs. 70% ont montré une atteinte sévère et 30% une atteinte de l'ARN modérée.

De même l'Hypoxanthine a été augmentée 57.3±49.49 (n = 20) alors que les contrôles avaient 15±11.17 (n = 217) et p = 0.001 en µmoles / Mole de Créatinine comme unités. L'élution des peptides après l'acide hippurique montre une augmentation significative, toutefois avec une variation considérable (tableau 3). Leur nature peptidique a été confirmée par des hydrolyses et des analyses d'acides aminés comme décrits [14]. Quelques pics ont été soumis au spectroscope de masse et ceci sera reporté séparément.

La donnée de la porphyrine indique une augmentation significative des niveaux des coproporphyrines 1 et 3 (uP et /cxP tableau 4) qui pourrait indiquer un effet de composés Aluminium, Arsenic ou PCB. Toutefois l'arsenic est une cause improbable étant donné l'origine des patients, mais des PCB ne sont pas exclus.

Tableau 1. Marqueurs de l'activité immunitaire.

Catégorie	N=	Néoptérine	Bioptérine	Rapport Biopt./néopt.	% Activité immunitaire
Alzheimer	20	324.6±86.7	356.1±191.2	1.09±0.56	90
Contrôles	50	163.3±42.4	195±64.7		
Valeur p		0.0001	0.002	Ns	

Les unités sont en nano moles/g de Créatinine urinaire

La néoptérine augmente montrant l'activation des monocytes et la stimulation des cellules Th1

La détérioration cognitive dans la MA est suivie par une augmentation de la néoptérine avec facteur de nécrose tumorale alpha comme la cytokine clé.

Tableau 2. Atteinte oxydative nucléotide

Catégorie	N=	8-oxo-doexy-guanosine	8-oxo-guanosine	%RNA (atteinte cytoplasmique)
Alzheimer	N = 20	31.8±2.38	79.65±4.0	70% sévère 30% modérée
Contrôles 95% C.I.	N = 50	15.7±5.6	31.3±8.4	
p		=0.008	=0.001	

Exprimée en nano moles/g créatinine. (Un gramme de créatinine représente environ la production quotidienne). L'augmentation de la 8-oxo-guanosine montre l'atteinte ou l'inflammation de l'ARN cytoplasmique.

Tableau 3. Niveaux des peptides des contrôles et de l'Alzheimer.

Item	Moyenne(n=)	SD
Alzheimer	599(n=19)	±339
Contrôles	238(n=30)	±86
Valeur p	<0.02	

Des pics de peptides élués après l'acide hippurique de l'HPLC en séries mesurées comme espace intégré sous la courbe nm, laquelle pour une large majorité représente l'absorption des liens peptidiques. La grande DS est principalement due par quelques grands pics dans l'état de maladie. Les urines à jeun et un volume équivalent à 250 nanomoles de créatinine ont été analysées.

Tableau 4. Changements des porphyrines dans l'Alzheimer.

Item	uP	7cxP	6cxP	5cxP	prcP	cP
Alzheimer	28.56±6.63	5.38±2.41	0.71±0.8	2.63±1.44	4.89±4.91	93.8±59.4
Contrôles	12.25±3.6	3.2±1.1	0.6±0.3	2.5±0.85	5.7±2.5	96±35.5
p	0.0001	0.0001	0.37	0.71	0.46	0.88

uP=uroporphyrine ; 7cxP=heptacarboxyporphyrine ; 6cxP=Hexacarboxyporphyrine ; 5cxP=pentacarboxyporphyrine ; prcP=précoproporphyrine ; cP=coproporphyrine.
Les chiffres sont en nano moles/g créatinine. (Un gramme de créatinine est environ la production quotidienne)
L'augmentation en uroporphyrine et 7-carboxyporphyrine est due à l'interférence avec l'enzyme URO-D-uroporphyrine décarboxylase par As, Al ou le polychlorinate de bisphényle.

Discussion

Comme tous les vingt patients ont des mêmes déviations des mêmes variables, il est vraisemblable que les changements mesurés sont en relation avec la MA. L'origine des différents facteurs pourraient être multiples, mais peuvent être depuis le cerveau.
Des augmentations en néoptérine et bioptérine indique une activation de l'immunité cellulaire, et l'augmentation de l'activité microgliale dans la MA est connue [15].
Laquelle précède l'autre, l'atteinte ou l'activation immunitaire ? Ceci reste ouvert et pour l'heure inconnu.
8-oxo-guanosine et 8-oxo-desoxyguanosine oxydés reflètent des atteintes oxydatives de l'ARN et de l'ADN respectivement [13]. Les données indiquent une atteinte cytoplasmique de l'ARN dominante et montrent que l'inflammation cytoplasmique est importante dans la MA. Ceci peut être dû à des virus, des protéines, des peptides, une réaction immunitaire avec des anticorps et autres micro-organismes. Herpes virus simplex de type 1 ADN a été reporté dans les plaques amyloïdes [16] et des infections virales peuvent créer des stress oxydatifs [17]. Le germe est d'un intérêt particulier il peut devenir intracellulaire et sans membrane en présence de stress comme les antibiotiques [18]. Des études post-mortem des cerveaux de malades d'Alzheimer ont montré des signes extensifs de stress d'oxydatif [19,20] et des tissus post mortem montrent des peroxydations de lipides (Malonylaldéhyde, acroléine, isoprostanes et neuroprostanes) aussi bien que de l'oxydation de protéines (protéine carbonyles,

nitrotyrosine) [21]. L'Hypoxanthine augmentée d'habitude montre des problèmes avec l'oxydation ou du stress oxydatif. Cependant, l'encéphalite spongiforme induite par des prions [22] qui semblent être des protéines, produisent des atteintes du cerveau, toutefois l'inflammation n'est pas une caractéristique dominante. Des protéines provenant de l'alimentation peuvent produire des cytokines inflammatoires dans l'intestin de l'autisme [23] et des peptides peuvent créer une encéphalite inflammatoire démyélisante expérimentale chez des mammifères [24]. En réalité certains peptides trouvés dans la sclérose multiple, créant une encéphalite démyélisante expérimentale, ne nécessitent pas d'adjuvants pour induire l'encéphalite [24].

L'augmentation peptidienne peut être étiologique ou la conséquence de la maladie. Les peptides sont d'excellents inhibiteurs de la peptidase [25] et peuvent ainsi être la cause de l'inhibition de la dégradation d'autres protéines et peptides. En général l'augmentation des peptides dans l'urine est due à des capacités diminuées des voies hydrolytiques normales [26, 27]. De nombreuses enzymes dégradent la β-amyloïde 1-40 et 1-42 [28,29] et certaines sont sensibles aux métaux lourds et spécialement au Hg. Une baisse de l'activité des peptidases est trouvée dans la MA [30-32]. Alors que l'halopéridol induit la synthèse de la peptidase [33], une diminution de la fibrillogenèse dans la MA traitée avec l'halopéridol peut indiquer le rôle de l'augmentation de peptides dans la pathologie [34].
La nature de l'augmentation des peptides est à l'étude en utilisant la spectroscopie de masse. Des peptides dérivés d'un précurseur de protéine β-amyloïde peuvent créer des problèmes amnésiques trouvés chez la souris [35] et des peptides, feuillets beta, inhibent la fibrillogenèse chez des rats [36]. C'est pourquoi les peptides en tant que tel peuvent être des agents dans cette maladie.

Alors que les patients Down (trigéniques) commencent leur démence ressemblant à l'Alzheimer, plus précocement, il a été montré qu'ils absorbent plus de gluten, de gliadine et de la caséine que la normal [37-40], une relation entre intestin et cerveau est possible.
De plus dans la maladie inflammatoire de bowel, des lésions blanchâtres postprandiales documentées NMR peuvent être trouvées presque immédiatement [41, 42] et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique pour le peptide β-amyloïde 1-42 a été publiée dans la MA [43]. En outre une dégénérescence cérébelleuse a été trouvée chez les patients coeliaques [44], ceci peut mener directement à l'atrophie cérébrale et à la démence [45,46]. Etant donné que la diététique apparemment protège la population contre la MA [47] une relation intestin-cerveau est aussi possible dans cette maladie.

Le rôle des ions métalliques a été beaucoup discuté [48]. De l'aluminium a été trouvé dans les plaques amyloïdes [49], montré par des effets Cholinotoxiques [50] ceci augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à certains peptides [51]. De l'hydroxyde d'aluminium injecté conduit à des déficits moteurs et à une dégénérescence des neurones moteurs [52]. De l'Al contenus dans des vaccins injectés persiste pour une longue durée dans le tissu du cerveau et est associé avec une dysfonction cognitive chronique [53]. Des dialyses répétées peuvent créés une encéphalopathie par l'Al, cependant, ceci n'entraine pas la formation de plaques et d'écheveaux fibrillaires. L'Al semble jouer un rôle important dans l'augmentation de la

perméabilité de la barrière hémato encéphalique, éventuellement aussi pour des taux normaux de mercure (Hg) [54, 55], et des peptides [51], alors que certaines diététiques préviennent la MA. Seul le Hg semble induire les plaques et les écheveaux neuro-fibrillaires [55]. L'augmentation des peptides pourrait refléter des peptidases qui sont inhibées par l'Al [56]. Des taux sanguins élevés d'Al ont été mis en relation avec des pertes de mémoire dans une population psychiatrique [57].

Conclusions

Nos données indiquent que la physiopathologie de l'Alzheimer est complexe. Cependant des évidences de dommages de l'ARN cytoplasmique suggèrent que de l'inflammation et de l'activation immunitaire cellulaire est présente. Il est possible que l'augmentation de l'Al peut réduire l'activité des métallo-peptidases et créer des augmentations peptidiques et peptide-uriques, desquelles dépendent des baisses de chutes des voies normales hydrolytiques. L'Al induit des augmentations de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et l'inhibition de la peptidase pourrait être étiologique, mais nécessite plus de recherches. Selon des résultats récents, l'Al peut être un facteur activant pour le Hg comme indiqué [54, 55].

SPECULATION

Un espoir documenté est que la médication anti-inflammatoire [58] et l'anti-oxydation intracellulaire [59] devraient être une partie du traitement. Ceci a été suggéré pour la maladie de Parkinson [60]. Nous pensons que N-acétyl-cystéine qui augmente le glutathion intracellulaire [59], lorsqu'il est soutenu par la vitamine C serait probablement une voie idéale pour augmenter la capacité antioxydante, de même que la capacité intracellulaire de chélation des métaux. Ce qu'il faudrait faire pour activer l'immunité est encore incertain, mais le déclin cognitif dans la MA est accompagné d'une augmentation de néopterine plasmatique [61]. Un rôle futur de peptides qui bloquent la formation d'amyloïde-β 1-42 est également une possibilité [36, 62] éventuellement combinés avec une thérapie de chélation.

REFERENCES

1. Selkoe, D.J. 2004, Ann. Intern. Med., 140, 627-638.
2. Kivipelto, ;. 2004, BMJ., 322, 1447-1451.
3. Selkoe, D.J. 2004, Nature Cell Biol., 6, 1054-1061.
4. Mattson, M.B., Partin, J., and Begley, J.G. 1998, Brain Res., 807, 167-178.
5. Zhao, W-Q., De Felice, F.G., Fernandez, S., Chen, H., Lambert, M. P., Quon, M. J., Krafft, G., and Klein, W.L. 2008, Faseb J., 22, 246-260.
6. Su, G. C., Arendash, G. W., Kalaria, R. N., Bjugstad, K. B., and Mullan, M. 1998, Brain Res., 818, 105-117.
7. Leonard, B. E. 2008, Neurochem. Res., 32, 1749-1756.
8. Bermejo, P., Martin-Arrgon, S., and Benedi, J. 2008, Immunol. Letters, 117, 198-202.
9. Bowers, M., Acher, I. D., Davies, H. A., and Woods, J. S. 1992, J. Clin. Lab. Med., 120, 272-281

10. Pingree S. D., Simmonds, P. L., Rummel, K. T., and Woods, J. S. 2001, Toxicol. Sci., 61, 234-240.
11. Fowler, B. A. 2001, Toxicol. Sci., 61, 197-198.
12. Reichelt, K. L. and Knivsberg, A-M. 2003, Nutrit. Neurosci., 6, 19-28.
13. Kasai, H., Kawai, K., and Li, Y. –S. 2008, Genes and Environment, 30, 33-40.
14. Reichelt, K. L. 1998, J. Pediat. Gastroenterol. And Nutr., 26, 305-309.
15. El Koury, J. and Luster, A. D. 2008, TIPS, 29, 626-632.
16. Wozniak, M., Mee, A., and Itzahki, R. 2009, J. Pathol., 217, 131-138.
17. Schwarz, K. B. 1996, Free Radical. Biol. & Med., 21. 641-649.
18. Schroder, A., Kland, R, Peschel, A., von Eiff, C., and Aepfelbacher, M. 2006, Med. Microbiol. Immunol., 195, 185-194.
19. Pratico, D. and Sung, S. 2004, J. Alzheimer's Dis., 6, 171-175.
20. Pratico, D. 2008, TIPS, 29, 609-615.
21. Subbarao, K. V., Richardson, J. S., and Ang, L. C. 1990, J. Neurochem., 55, 342-345.
22. Prusiner, S. B. Molecular biology of Prion disease Science, 1991, 252, 1515-1522.
23. Juonouchi, H., Sun, S., and Itokazu, N. 2002, Neuropsychobiol., 46, 76-84.
24. Levine, S., Saltzman, A., and Deibler, G. E. 1990, PSEBM, 195, 325-351.
25. La Bella, F. S., Geiger, J. D., and Glavin, G. B. 1985, Peptides, 6, 645-660.
26. Abassi, Z., Golomb, E., and Keiser, H. R. 1992, Metabolism, 41, 683-685.
27. Watanabe, Y., Kojima-Kumatsu, T., Iwaki-Egawa, S., and Fujimoto, Y. 1993, Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol., 81, 323-350.
28. Mentiem, R., Ludwig, R., and Martensen, I. 1998, J. Neirochem., 70, 721-726.
29. Oba, R., Igarashi, A., Kamata M., Nagata, K., Takano, S., and Nakagawa, H. 2005, Eur. J. Neurosci., 2, 733-745.
30. Gibson, A. M., Edwardson, J. A., and McDermott, J. R. 1991, Neurosci. Res. Comm., 9, 73-81.
31. Weber, S. J., Louis, R. B., Trombley, L., Bissette, G., Davies, P., and Davis, T. P. 1992, J. Gerontology, 47, B18-25.
32. Terwel, D., Markerink, M., and Jolles, J. 1992, Dementia., 3, 108-113.
33. Davis, P.D. and Colling-Berglund, A. 1987, Psychoneuroendocrinol., 12, 253-260.
34. Higaki, J., Murphy, G. M., and Cordell, B. 1987, J.Neurochem., 68, 3-7.
35. Flood, J. F., Morley, J.E., and Roberts, E. 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 3363-3366.
36. Soto, C., Sigurdsson, E. M., Morelli, L., Kumar, R.A., Castano, E.M., and Frangione, B. 1998, Nature Med., 4, 822-826.
37. Kanavin, Ø., Scott, H., Fausa, O., Ek, J., Gaarder, P. I., and Brabdtzaeg, P. 1998, Acta. Med.Scand., 224, 473-477.
38. Reichelt, K. L., Lindback, T., and Scott, H. 1994, Acta Paediat. Japon, 36, 489-492.
39. Carlsson, A., Axelsson, I., Borulf, B., Bredberg, A., Forslund, M., Lindberg, B., Sjøberg, K., and Ivarsson, S. A. 1998, Pediatrics, 101, 272-275.
40. Failla, P., Ruberto, C., Pagano, M. C., Lombardo, M., Bottaro, G., Perichon, B., Krishnamoorthy, T., Romano C., and Ragusa, A. 1996, J. Pediat. Gastroenterol. And Nutr., 23 303-306.
41. Geissler, A., Andus, T., Roth, M., Kullmann, F., Caesar, I., Held, P., Gross, V., Feuerbach, S., and Schömerich, F. 1995, Lancet, 345, 897-898.
42. Hart, P. E., Gould, S. R., Mac Sweeney, J. E., Clifton, A., and Schon, F. 1998, Lancet, 351, 1558.
43. Pluta, R., Barcikowska, M., Januszewski, S., Misika, A., and Lipkowski, A. W. 1997, Neuroreport, 7, 1261-1265.

44. Hernaszewski, R A., Rigby, S., and Dagleish, A. G. 1999, Postgrad. Med. J., 67, 1023-1024.
45. Collin, P., Pirtilla, T., Nurmikkeo, T, Some, H, Erila, T, and Keyrilainen, O. 1991, Neurology, 41, 372-375.
46. Johnson, K. 2006, Clin. Neurol. News., 2, 1-2.
47. Gu, Y., Nieves, J. W., Yaakov, S., Luchsinger, and Scarmeas, N. 2010, Arch. Neurology, 67, 699-706.
48. Zatta, P, Drago D, Bolognin, S., and Sensi, S. L. 2009 TIPS, 30, 346-355.
49. Yumoto, S., Kasimu, S., Ohsaki, A., and Ishikawa, A. 2009, J. Inorganic Biochem., 103, 1579-1584.
50. Gulya, K., Rakonczay, Z., and Kasa, P, 1990, J.Neurochem., 54, 1020-1026.
51. Banks, W. A. and Kastin, A. J. 1985, Psychopharmacol., 86, 84-89.
52. Shaw, C. A. and Petrik, M. S. 2009, J. Inorganic Biochem., 103, 1556-1562.
53. Couette, M., Boisse, M, -F., Maison, P., Brugieres, P., Chevalier, X., Gherardi, R. K., Bachoud-Levi, A. –C., and Auther, F –J. 2009, J. Inorganic Biochem., 103, 1671-1673.
54. Mutter, J., Curth, A., Naumann, J., Deth, R., and Walach, H. 2010, J. Alzheimers Dis., 22 357-374.
55. Haley, B. D. 2007, Medical Veritas, 4, 1510-1524.
56. Banks, W. A., Maness, L.M., Banks, M.F., and Kastin, A. J. 1996, Neurotoxicol. And Teratology, 18, 671-677.
57. Sohler, A., Pfeiffer, C. C., and Papaioannou, R 1981, J. Orthomol. Psychiat. 10, 1-7.
58. Weggen, S., Rogers, M., and Eriksen, J. 2007, TIPS, 28, 536-543.
59. Berk, M., Ng, F., Dean, O., Dodd, S., and Bush, A. I. 2008, TIPS, 29 346-351.
60. Prasad, K. N., Cole, W. C., and Kumar, B. 1999, J. Am. Coll. Nutr., 18, 279-282.
61. Blasko, I., Knauss, G., Falkensimmer, G., Griesmacher, A., Wurzner, R., Marksteiner, J., and Fuchs, D. 2007, J. Psychiat. Res., 41, 694-701.
62. Yanker, B. A., Duffy, L. K, and Kirschner, D. A. 1990, Science, 250, 279-282.

Traduction : Dr Bernard Fillettaz