

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 47

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention : Médecine Générale

Le 19 mai 2022

PAR
FRANCK DA SILVA

Né le 23 avril 1988 à TOULOUSE

Liens entre ocytocine et microbiote digestif dans la survenue des troubles neurodégénératifs de la
maladie d'Alzheimer,
de la naissance à la sénescence.

REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Président de thèse : Professeur Thomas VOGEL

Directeur de thèse : Professeur Marcel HIBERT



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- (1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- (1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011)** M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héléne Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoit P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre		45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre		47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0118	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr ZIMMER Alexis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pla	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.05.98	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples,
je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux
lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un
salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui
s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à
leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à
mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes
confrères si j'y manque.*

LISTE DES MEMBRES DU JURY

Président du jury :

Professeur Thomas VOGEL

Membres du jury :

Professeur Laurent MONASSIER

Professeur Anne-Sophie KORGANOW

Docteur Pierre MAYER

Directeur de Thèse :

Professeur Marcel HIBERT

REMERCIEMENTS

À mon honorable jury de thèse : mon président, le professeur Thomas VOGEL qui m'a fait l'honneur d'accepter ma demande. J'ai pris plaisir à assister à vos cours et conférences. Le professeur Laurent MONASSIER que je remercie de m'avoir "cuisiné" pour les oraux de pharmacologie ainsi que le Professeur Anne-Sophie KORGANOW et le docteur Pierre MAYER pour leur présence.

Un merci infini à ma famille, pour leur soutien et d'avoir fait de moi ce que je suis. Merci à mes parents particulièrement qui ont toujours cru en moi. A mon père, « pour son intelligence » et à ma mère, « pour son courage » ainsi qu'à mon frère, parce que c'est lui le plus Moche. Une pensée à mes grands-parents qui auront loupé cet événement de peu.

Merci à la B.B.D.P.T. pour avoir fait en partie de moi ce que je suis. Même si nos destinations sont différentes, ce chemin en votre compagnie aura été un parcours incroyable.

Merci aux faluchards de médecine qui m'ont soutenu, blâmé et motivé à tour de rôle, parfois simultanément. Puissent les Dieux être éternels. Merci à mes amis du F.C.E. qui auront été tour à tour des sujets d'observation et des compagnons de route.

Merci à A.L.E.C. d'avoir été un petit rayon de soleil.

Merci à toi, Léa, pour ta présence, ton rire et ton soutien. Merci pour ces moments de distractions, nécessaires à ma santé mentale dans ce dur labeur, qui mérite sa lime. Grâce à toi, je n'aurais jamais aussi bien compris à quel point l'ocytocine peut être importante.

Un merci infini au professeur Marcel HIBERT, sans qui ce travail n'aurait jamais pu commencer, ni se finir.

*« On naît. On meurt. C'est mieux si entre les deux on a fait quelque chose »
Francis BACON*

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	19
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	20
INTRODUCTION.....	21
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	25
RÉSULTATS.....	30
A) Description des études sélectionnées.....	30
B) Liens entre le microbiote et la maladie d'Alzheimer.....	32
C) Liens entre l'ocytocine et la maladie d'Alzheimer.....	35
D) Liens entre l'ocytocine et composition du microbiote intestinal.....	38
DISCUSSION.....	39
A) Résumé des principaux résultats.....	39
a) Sur le lien entre microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer.....	39
b) sur le lien entre l'ocytocine et la maladie d'Alzheimer.....	41
c) Sur le lien entre l'ocytocine et le microbiote intestinal.....	43
B) Qualité des études et mise en évidence de leurs biais.....	44
C) Qualité de cette revue de la littérature et évaluation des biais.....	45
D) Perspective de recherches.....	46
CONCLUSION.....	47
BIBLIOGRAPHIE.....	48
ANNEXES.....	52
Annexe 1 : Grille PRISMA-P : recommandations pour revue systématique de la littérature.....	52
Annexe 2 : Lignes directrices SPIRIT et STROBE.....	54
Annexe 3 : Évaluation de la qualité des études selon les lignes directrices SPIRIT et STROBE.....	58
Annexe 4 : Caractéristiques principales des références incluses.....	59
RÉSUMÉ.....	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET LEUR TRADUCTION ANGLAISE

AGCC : *Acides gras à chaînes courtes*

ARNr : *Acide RiboNucléique ribosomique*

ARNm : *ARN messenger*

AVP : *vasopressine (arginine-vasopressine)*

BDNF : *Facteur Neurotrophique issu du Cerveau (Brain-Derived Neurotrophic Factor)*

BMI : *Indice de Masse Corporelle (Body Mass Index)*

CRP-hs : *Protéine C Réactive hautement sensible*

HAS : *Haute Autorité de Santé*

HOMA-ir : *Homeostasis Model Assessment : modèle d'évaluation de l'homéostasie*

IFN : *Interféron*

IL : *Interleukine*

LPS : *LipoPolySaccharide*

MA : *Maladie d'Alzheimer (Alzheimer Disease)*

Mesh : *Medical Subject Heading*

MI : *Microbiote Intestinal (Gut Microbiome)*

MMSE : *Mini Mental Test Examination encore appelé Test de Folstein en France*

OXT : *Ocytocine (oxytocin)*

PICOS : *Patients, Interventions, Comparators, Outcomes and Study design*

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis*

NPV : *Noyaux ParaVentriculaires*

NSO : *Noyaux SupraOptiques*

SPIRIT : *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*

STROBE : *Strengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology*

SUDOC : *Système Universitaire de DOCumentation*

TEP scan : *Tomographie à émission de Positons couplée au scanner*

TNF : *Facteur de Nécrose Tumorale (Tumor Necrosis Factor)*

TSA : *Troubles du spectre de l'autisme*

TYM : *Test Your Memory*

WHO : *Organisation Mondiale de la Santé (OMS/WHO)*

LISTE DES ILLUSTRATIONSFigures

Figure 1 : La molécule d'ocytocine selon la représentation de Cram.....	24
Figure 2 : Diagramme de flux.....	31

Tableaux

Tableau 1 Nombre d'études issues de l'application des critères d'inclusion et d'exclusion en vue de répondre à la problématique.....	30
Tableau 2 : Impact du microbiote intestinale sur les marqueurs sanguins de l'inflammation.....	40
Tableau 3 : Comparaison de la composition des deux principaux embranchements bactériens dans la MA par rapport aux sujets témoins.....	40

I) INTRODUCTION

L'ocytocine (OXT), cette hormone existe chez la plupart des vertébrés et la totalité des mammifères depuis 700 millions d'années. Elle a d'abord été connue pour ses fonctions reproductives telles que la lactation et la parturition. Depuis plusieurs années, les scientifiques étudient son implication dans de nombreux comportements sociaux et psychologiques avec une explosion des recherches ces deux dernières décennies, notamment sur le lien avec les troubles du spectre de l'autisme. L'ocytocine est un nonapeptide formé au niveau des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus ; elle est transportée puis stockée par l'hypophyse postérieure qui la libère dans la circulation sanguine. Elle aura au niveau endogène des effets périphériques et centraux. En se fixant à son récepteur transmembranaire couplé à une protéine G, l'ocytocine augmente la force et la fréquence des contractions utérines en élevant la concentration de Ca^{2+} intracellulaire dans les cellules myométriales (1). Elle agit également sur la glande mammaire en contractant les canaux galactophores, ce qui favorise l'éjection du lait. Elle modifie aussi l'appareil cardio-vasculaire où, à doses élevées, elle a une action vasodilatatrice (1). C'est en 1906 que Sir Henry Dale découvre une substance issue de l'hypophyse qui, chez la chatte, démontre des propriétés contractiles sur l'utérus (2). Il partagera en 1936 avec Otto Loewi, le prix Nobel de physiologie ou de médecine pour ses découvertes sur les neurotransmetteurs, ou plus exactement, pour « leurs découvertes à propos de la transmission chimique des impulsions nerveuses ». La substance qui nous intéresse fut alors nommée ocytocine car dérivant du grec *ōkus* pour rapide et *tokos* pour accouchement, à cause de son rôle dans le déclenchement des contractions. Les anglophones préfèrent *oxytocin*, terme que nous avons utilisé tout le long de notre recherche, la littérature scientifique étant de nos jours principalement rédigée en anglais. Ce n'est qu'en 1953, que Vincent Du Vigneaud identifie sa structure faite d'une chaîne de neuf acides aminés seulement, puis la synthétisera pour la première fois en 1954 (3). Travaux qui lui vaudront le prix Nobel de chimie en 1955.

C'est au cours de ma période de remplacement, à l'occasion de nombreuses discussions après le retour de ma compagne de la salle d'accouchement où elle exerce, que j'entendais régulièrement parler de cette hormone incroyable qu'est l'ocytocine. Elle dispose d'un analogue de synthèse, le Syntocinon^R, utilisé en perfusion en France selon la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (4) pour :

- l'insuffisance des contractions en début ou pendant le travail,
- la délivrance dirigée, qui a pour but d'obtenir une bonne rétraction de l'utérus immédiatement après la naissance de l'enfant par voie basse ou césarienne,
- le traitement des hémorragies de la délivrance, liées à une inertie utérine.

Or, ce nano-peptide dispose de tant d'autres fonctions que nous ne sommes pas encore au bout de nos découvertes. Nous savons, par exemple, que l'ocytocine régule la mise en place, dès les premières semaines de vie, de l'affiliation et de l'attachement parents-enfant. Elle est également essentielle pour l'interaction sociale et l'établissement de liens d'attachement entre individus. Elle joue par ailleurs un rôle dans l'installation du microbiote intestinal via un contrôle sur les canaux chlore et le réticulum endoplasmique (5). Notre microbiote intestinal et notre cerveau communiquent sans cesse, dans les deux sens d'ailleurs (6) et certains n'hésitent pas à parler de *deuxième cerveau* (7). Pendant longtemps, le labyrinthe que forment nos intestins a été relié aux méandres, c'est le cas de le dire, de notre destin (8). À la lecture de la littérature scientifique actuelle, on découvre que les deux traitements expérimentaux les plus prometteurs dans les troubles du spectre autistique, le bumétanide (9, 10) et la transfusion de microbiote (11), sont en relation étroite avec le rôle de l'ocytocine au moment de la naissance. Après la lecture d'un article de *Marizzoni et al.* (12) sur un potentiel lien entre le microbiote et la maladie d'Alzheimer, je me suis donc demandé si on ne pouvait relier l'ocytocine, hormone initialement impliquée dans la

naissance, à la survenue beaucoup plus tardivement de troubles en rapport avec la sénescence cérébrale qu'est la maladie d'Alzheimer (MA).

Véritable enjeu de santé publique depuis des années, on estime en 2015, la prévalence de la maladie d'Alzheimer en France à 900.000 personnes (13), et pas uniquement des personnes âgées puisque près de 33.000 cas se retrouveraient chez des moins de 60 ans (13). Selon l'OMS, à la même période, les démences toutes causes confondues, concernaient 47 millions de personnes avec des prédictions allant jusqu'à 75 millions pour 2030 et 132 millions pour 2050. La cause la plus courante est la MA avec 60 à 70 % des cas (14). Aux États-Unis en 2017 par exemple, 121404 morts sont attribuées à la MA, ce qui en fait la sixième cause de décès chez les Américains de tous âges confondus et la cinquième chez ceux âgés de 65 ans et plus (15). Un des problèmes est que la thérapeutique médicamenteuse stagne dans ce domaine. En effet, cela fait à présent 18 ans que la Mémantine (EBIXA[®]) a été commercialisée aux États-Unis et aucun nouveau traitement médicamenteux pour la maladie d'Alzheimer n'est sorti depuis. La *Food and Drug Administration* a bien annoncé le 7 juin 2021 la mise sur le marché américain de manière accélérée de l'Aducanumab (Aduhelm[®]) mais le coût du traitement est de 56 000 dollars par an et par patient. De plus, ce traitement est encore sous étroite surveillance (16) et les essais de phase 3 en question - EMERGE et ENGAGE - n'ont pas donné initialement des résultats probants (17).

En discutant de tout cela avec ma compagne sage-femme, ayant elle même produit un mémoire de fin d'étude sur l'impact des variations d'ocytocine sur l'attachement et le stress maternel (18), encadré par Monsieur Marcel Hibert, professeur de chimie organique en faculté de pharmacie de l'université de Strasbourg, j'ai décidé d'entrer en contact avec lui afin de discuter de la réalisation d'une thèse de médecine sur ce sujet. En explorant les différentes possibilités quant à la forme que pourrait prendre ma thèse, je me suis naturellement porté sur une revue systématique de la littérature. En effet, lecteur assidu de revues médicales du type *Prescrire*, et ayant tendance à

facilement me connecter à la base de données *Cochrane*, je suis devenu plutôt coutumier de ce type d'articles depuis quelques années.

Nous essayerons donc, via une revue systématique de la littérature scientifique internationale, de savoir quelles sont les implications de l'ocytocine et du microbiote digestif sur la survenue de la maladie d'Alzheimer.

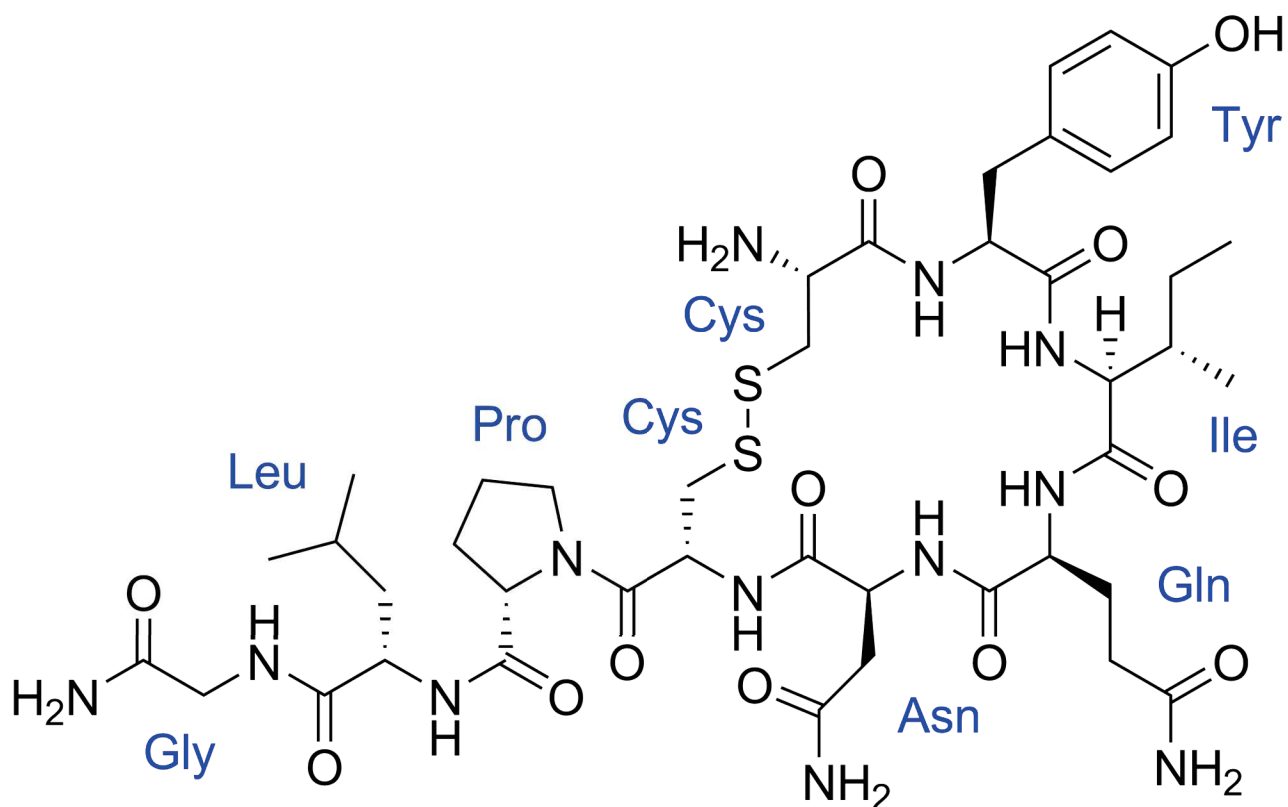


Figure 1: La molécule d'ocytocine selon la représentation de Cram (image libre de droit)

II) MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. Bases de données et équations de recherches

Avant de débiter cette revue de la littérature, il a fallu nous former encore un peu plus sur la méthodologie. Plusieurs articles nous ont semblé intéressants, mais les deux travaux qui y ont le plus contribué restent celui paru en Mars 2013 dans la revue *E Respect* par les Docteurs Julie Dupouy et Sherazade Kinouani (19) qui reprennent point par point les différentes étapes méthodologiques d'une revue systématique de la littérature, ainsi que la publication de Zaugg et al. (20) sur la méthodologie des revues systématiques afin d'améliorer les pratiques et l'organisation des soins. Nous avons donc essayé de respecter points par points les recommandations du protocole *Prisma-P* (21) pour la création d'une revue systématique de la littérature (Annexe 1).

Pour ce qui est de la recherche bibliographique, nous nous sommes tout naturellement informés sur les formations optionnelles proposées par le Département de Médecine Générale de Strasbourg en partenariat avec notre bibliothèque universitaire. Nous avons participé aux ateliers sur la recherche bibliographique, l'étude des bases de données de type *PubMed*, *Cochrane* et autres, ainsi que les formations à la bibliographie de type *Zotero*. En combinant ces formations nous avons pu nous familiariser avec les différentes bases de données et les termes *Mesh (Medical Subject Heading)*, utiles à la lecture des différents articles.

Notre recherche a commencé après notre première rencontre avec le professeur Hibert, en mars 2021, puis en interrogeant les bases de données jusqu'en septembre 2021 : *PubMed/Medline*, *EMBase* et la *Cochrane Library* pour les articles en anglais. Le Système Universitaire de Documentation (SUDOC), *Google Scholar* pour la littérature grise en français. La base de données de la revue *Prescrire* a également été interrogée.

D'après les documents à ma disposition, j'ai utilisé les critères d'inclusion en suivant la méthode PICOS (*Patients, Interventions, Comparators, Outcomes and Study design*) afin de rédiger mon équation de recherche pour les différents moteurs que nous avons pu solliciter. Différentes

équations ont été proposées afin d'arriver au résultat le plus sensible possible, en tenant compte des spécificités propres à chaque base de données. N'ont été sélectionnées que les revues en anglais et en français.

La revue internationale a été effectuée à l'aide des termes du *MeSH* pour le microbiote (« microbiome », « microbiota »), la maladie d'Alzheimer (« Alzheimer Disease », « Amyloid Beta-Peptides ») et l'ocytocine (« oxytocin »). Ils ont ensuite été combinés par le biais d'opérateurs booléens (AND/ET – OR/OU-NOT/SAUF).

Ce qui donne pour *Medline* via son moteur de recherche *PubMed* :

```
(("Oxytocin"[Mesh]) AND ("Microbiota"[Mesh] OR "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh])) OR (("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[Mesh]) AND ("Oxytocin"[Mesh])) OR (("Oxytocin"[Mesh]) AND ("Microbiota"[Mesh] OR "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) AND ("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[Mesh])) 31 résultats
```

Le site *EMBase* a été interrogé par les variations de formules :

```
"oytocin" AND "alzheimer" -"autis*" 52 résultats
"oytocin" AND "microbio*" -"autis*" 57 résultats
"microbiota" AND "alzheimer" -"autis*" 472 résultats
"oytocin" AND "microbio*" AND "alzheimer" 0 résultats
```

La bibliothèque *Cochrane* a été sollicitée via son moteur de recherche avancé, en combinant les termes suivants afin de pouvoir exclure les résultats portant les troubles du spectre autistique :

oxytocin, microbio*, alzheimer -autism 54 résultats

Le site de la revue *Prescrire* a été interrogé par les 3 mots-clefs de manière séparée :

Ocytocine, Alzheimer, microbiote 67 résultats

Le SUDoc a été interrogé à travers des combinaisons de mots-clefs :

((("oxyto*") ou ("ocyto*"))) et (("alzheimer" ou "amyloid *")) 5 résultats

("microbio*") et (("alzheimer" ou "amyloid*")) 41 résultats

((("oxyto*") ou ("ocyto*"))) et ("microbio*") 21 résultats

Pour finir, la littérature grise francophone a été balayée dans Google Scholar :

"oxytocin" AND "microbio*" AND "alzheimer" -"autis*" 58 résultats

B. Sélection des études

1. Double aveugle

Les résultats obtenus par ces différentes équations dans ces moteurs de recherche ont permis d'obtenir une liste d'études qui ont été compilées dans le logiciel de bibliographie libre qu'est *Zotero*. Les doublons ont été supprimés manuellement. La sélection des études a été réalisée par lecture des titres et des résumés en double aveugle par nos soins (FDS) ainsi que ceux de Léa JAECKEL (LJ), sage-femme diplômée. Aucune veille documentaire n'a été faite vu la proximité de la fin de la date d'inclusion.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les études devaient être réalisées en anglais ou en français.

Trois critères majeurs d'inclusion devaient être retrouvés dans le titre ou le résumé :

- Articles traitant d'un lien entre l'ocytocine et les troubles neuro-dégénératifs
- Articles traitant d'un lien entre microbiote et troubles neuro-dégénératifs
- Articles traitant d'un lien entre ocytocine et microbiote

Les critères d'exclusion de la première phase de sélection sur titre et résumé, étaient la non-réponse aux critères d'inclusion et l'absence de résumé disponible.

Les critères d'exclusion lors de la deuxième phase de sélection (la lecture complète des articles) étaient :

- Les études qui ne concernaient que des pathologies neuro-dégénératives différentes de la maladie d'Alzheimer (Maladie de Parkinson, Sclérose Latérale Amyotrophique, etc...)
- Les études sur les Troubles du Spectre de l'Autisme
- Les études sur des modèles animaux
- Les avis d'experts, les commentaires d'articles, les résumés de conférences/posters.

3. Déroulement de l'étude et recueil des données

Après mise en commun des publications sélectionnées lors de la première phase sur titre et résumé, les études ont été lues dans leur intégralité de manière indépendante par les deux investigateurs. À la fin de chaque étape, si un désaccord existait, nous lisions l'article en entier afin de confronter nos différents points de vue.

Au final, une synthèse narrative de la littérature internationale a été réalisée.

4. Évaluation de la qualité des études

Chaque article a été évalué par des échelles propres en fonction du type d'étude. Nous avons utilisé les critères STROBE (Annexe 2) pour les études observationnelles et les critères SPIRIT (Annexe 2) pour la recherche clinique. Les différents scores ont ensuite été transformés en pourcentage du nombre de critères validés pour pouvoir comparer les études entre elles (Annexe 3).

III) RÉSULTATS

A. DESCRIPTION DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

Grâce aux équations de recherche, 856 études ont été référencées (31 pour Pubmed, 54 dans la *Cochrane Library*, 581 dans *EMBase*, 67 dans le *SUDoc*, 58 dans *Google Scholar* et 65 issues de la revue *Prescrire*). Après analyse sur titre et résumé, le premier lecteur (FDS) a sélectionné 153 articles, le second (LJ) a sélectionné 166 articles. Treize désaccords sont apparus à la fin de cette première étape avec un taux de concordance de 92 %. L'analyse sur texte intégral a permis de conserver de manière consensuelle 18 documents (Tableau 1). Les éléments retenus étaient répartis géographiquement de la manière suivante :

Sept études avaient été réalisées en Asie (3 en Iran, 2 en Chine, 1 en Turquie, 1 en Corée du Sud), huit en Europe (3 en Italie, 4 aux Pays-Bas, 1 au Royaume-Uni) et trois aux États-Unis d'Amérique. Les dates de publication s'étendaient de 1990 à 2021. Un résumé des caractéristiques principales des études retenues a été synthétisé sous forme de tableau (Annexe 4). Le cheminement du processus de sélection a été reporté dans le diagramme de flux ci-dessous (Figure 2).

Tableau 1 Nombre d'études issues de l'application des critères d'inclusion et d'exclusion en vue de répondre à la problématique

Base de données	PUMED	COCHRANE	EMBASE	SUDOC	GOOGLE SCHOLAR	PRESCRIRE	TOTAL
Nombre d'études proposées	31	54	581	67	58	65	856
Nombre d'études retenues après élimination des doublons et première sélection sur titre/résumé	14	5	129	3	2	0	153
Nombre d'études retenues après lecture complète	12	2	4	0	0	0	18

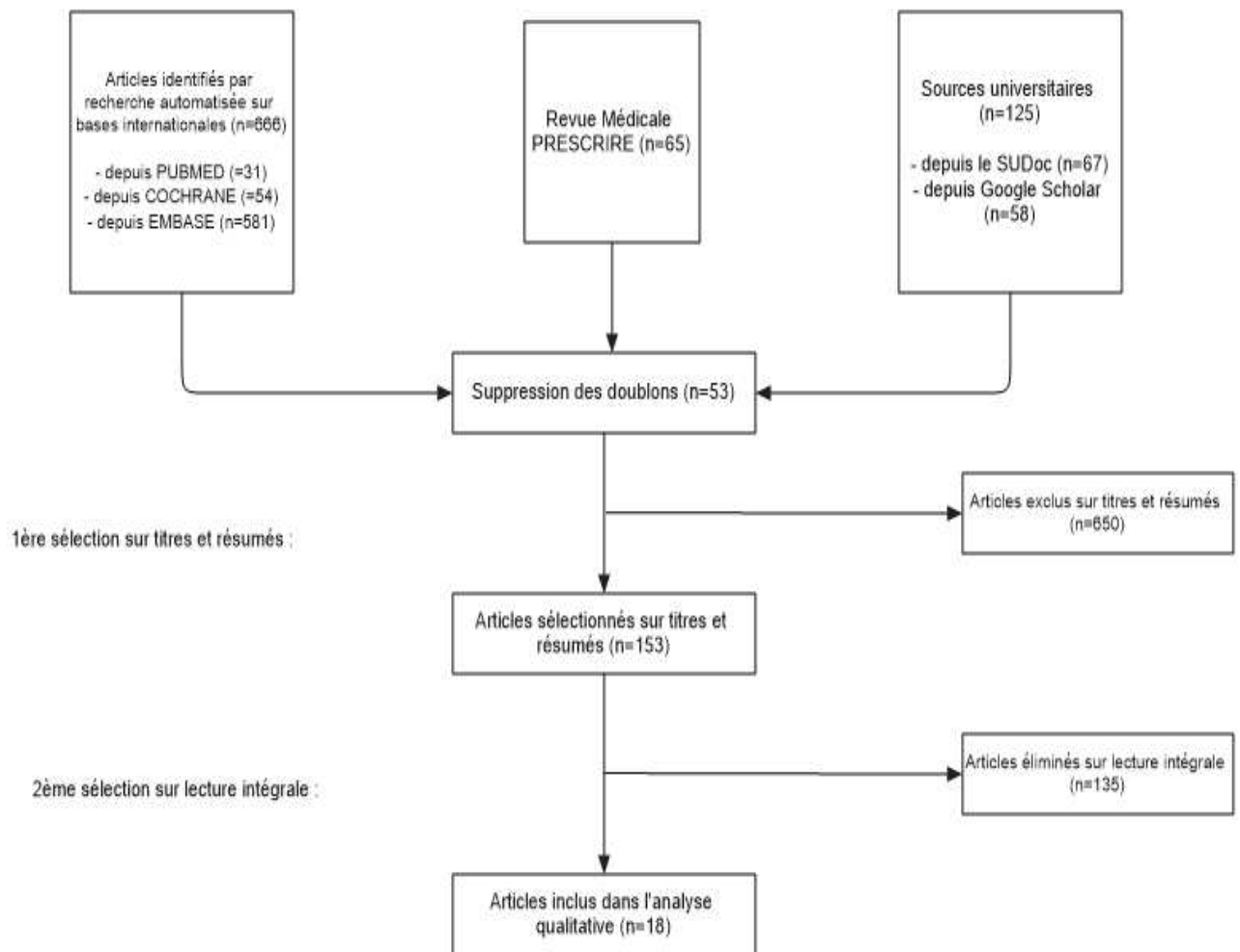


Figure 2: Diagramme de flux

B. Lien entre le microbiote et la maladie d'Alzheimer

Huit études ont été retenues pour mettre en évidence le lien entre le microbiote (MI) et la MA. Cinq études observationnelles et trois essais cliniques. Les dates de parution s'étalaient de 2017 à 2021.

Marizzoni et al. (12), dans une étude observationnelle transversale d'une cohorte de 89 patients (16 patients sains, 39 avec des troubles cognitifs légers et 34 déments de la MA), ont mis en évidence une corrélation positive entre les dépôts amyloïdes présents chez les MA, mesurés à la Tomographie à Émission de Positons (TEP) avec les taux sanguins de lipopolysaccharides (LPS) (ρ 0,32, p 0,006), l'acétate et le valérate (ρ 0,45, $p < 0,001$), les cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6, IL-18 et du Facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF- α) (ρ 0,25, $p \leq 0,012$) et les biomarqueurs de la dysfonction endothéliale ($\rho \geq 0,25$, $p \leq 0,042$). En revanche, il était négativement corrélé avec le butyrate ($\rho = -0,42$, $p=0,020$) et la cytokine anti-inflammatoire IL10 ($\rho = -0,26$, $p \leq 0,009$). Des niveaux élevés de LPS ont été associés à une surcharge amyloïde plus importante, notamment dans le cortex cingulaire frontal, postérieur et antérieur ($0,44 \leq \rho \leq 0,49$, $p < 0,001$) que dans le cortex temporal et pariétal. Pour les Acides Gras à Chaînes Courtes (AGCC), il existait une relation positive entre l'acétate et le valérate ainsi qu'une association négative du butyrate avec le dépôt d'amyloïde dans le cerveau. Le butyrate plus spécialement, semblait associé à une faible expression des cytokines anti-inflammatoires IL10 ($-0,29 \leq \rho \leq -0,26$, $p \leq 0,027$).

Pour *Cattaneo et al.* (22), les patients avec une amylose cérébrale confirmée au TEP ont montré des niveaux plus élevés des cytokines pro-inflammatoires IL-6, CXCL2, NLRP3 et IL-1b et des niveaux réduits de la cytokine anti-inflammatoire IL-10. Fait intéressant, l'abondance d'*Escherichia* et *Shigella* y était positivement corrélée alors que *E. rectale* y était moins abondant. Leurs données indiquaient qu'une augmentation de l'abondance d'*Escherichia* et *Shigella*, pro-inflammatoires au niveau du MI, était associée à un état inflammatoire périphérique et une plus grande surcharge amyloïdienne chez les patients atteints de la MA.

Vogt *et al.* (23) ont constaté que le MI des 25 participants atteints de MA avait une richesse et une diversité microbiennes réduites et une composition distincte par rapport aux 25 participants témoins asymptomatiques du même âge et sexe. Ils ont retrouvé notamment une baisse de *Dialister* (de la famille des Firmicutes) et une hausse des Bacteroïdes, associées à une surcharge amyloïde plus importante à la ponction lombaire via le rapport A β 42/A β 40. A Contrario, bien que Zhuang *et al.* (24) ont également retrouvé un changement dans la composition du MI chez les patients atteints de la MA, ils ont observé cette fois une baisse dans l'abondance des Bacteroïdes ($p=0,039$) et les Firmicutes se retrouvaient en mêmes proportions dans les deux groupes (43 patients AD vs 43 témoins appariés).

Toujours au niveau de la composition du MI, dans une étude observationnelle transversale chez une cohorte de 171 patients chinois (100 MA vs 71 témoins) de Ling *et al.* (25), il existait une diminution des espèces productrices de butyrate telle que *Faecalibacterium* (toujours de l'embranchement des Firmicutes), corrélée à la sévérité des symptômes de la MA (mesurée par le MMSE, le score de WAIS et l'indice de Barthel). Ils ont constaté eux aussi une baisse de la diversité totale du MI, une baisse des cytokines anti-inflammatoires, telles que l'Interféron gamma (IFN- γ), ainsi qu'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α ($p < 0.05$). Selon les deux études chinoises (24, 25), le ratio *Faecalibacterium/Bifidobacterium* dans le MI pouvait être discriminant entre les MA et les sujets témoins.

Enfin, trois essais cliniques randomisés en double aveugle, menés en intention de traiter, ont été analysés afin de déterminer si la supplémentation en probiotiques pouvait améliorer le déclin cognitif de la MA et des biomarqueurs sanguins de l'inflammation. Dans le premier essai, Akbari *et al.* (26) ont retrouvé une amélioration du MMSE (*Mini Mental State Examination*) ($+27,90\% \pm 8,07$ dans le groupe de MA vs $-5,03\% \pm 3,00$, $p < 0,001$) en traitant pendant 12 semaines avec un mélange de probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus fermentum*). Ils ont également noté une amélioration statistiquement significative

des biomarqueurs de l'inflammation comme la CRP-hs (Protéine C-réactive hautement sensible) ($-17.61\% \pm 3.70$ dans le groupe probiotiques vs $+45.26\% \pm 3.50$ $\mu\text{g/ml}$ dans le groupe placebo témoin, $p < 0.001$). Ils ont constaté par ailleurs une amélioration des marqueurs de la résistance à l'insuline. En effet le *Homeostatic Model Assessment of insuline resistance* (HOMA-IR) s'est amélioré après 12 semaines de traitement dans le groupe traité par probiotiques ($+28.84\% \pm 13.34$ vs $+76.95\% \pm 24.60$, $P = 0.002$) ainsi que le HOMA- β (pour estimer la fonction des cellules bêta des îlots de Langerhans) ($+3.45\% \pm 10.91$ vs $+75.62\% \pm 23.18$; $P = 0.001$).

Dans leur étude coréenne, multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo, *Chong-Su et al.* (51) ont retrouvé une amélioration des fonctions cognitives chez des patients âgés de plus de 65 ans (âge moyen de 71,55 ans et MMSE moyen de 26,77/30) après 12 semaines de traitement par 4 gélules par jour de probiotiques composés de 1×10^9 unité de colonie de *Bifidobacterium bifidum* BGN4 et *Bifidobacterium longum* BORI. En effet, si les scores ne montraient pas de différence significative à la 4ème semaine, la flexibilité mentale a été significativement augmentée dans le groupe probiotiques par rapport au groupe placebo à la 12ème semaine ($p < 0,05$). S'il n'y a pas eu d'amélioration sur les échelles gériatriques de mesure de la dépression, ils ont quand même pu mettre en évidence une amélioration du score de stress dans le groupe probiotiques (-2.85 ± 1.16 ; $p < 0,05$) contre une aggravation dans le groupe placebo (1.38 ± 0.86 $p < 0,05$). Au niveau de la mesure du Facteur Neurotrophique Issu du Cerveau (*BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor*), dont le rôle est essentiel pour l'apprentissage, la mémoire et le stress, les auteurs notent une augmentation des concentrations sériques dans le groupe probiotiques (3.68 ± 2.69 ; $p < 0,05$) à la 12ème semaine contre une baisse dans le groupe placebo ($-3,32 \pm 2,35$ $p < 0,05$). Ils ont également pu démontrer l'existence d'un meilleur confort intestinal principalement sur les scores de fréquence de passage de gaz et la distension abdominale avec une amélioration significative dans le groupe des probiotiques par rapport au placebo ($3,44 \pm 0,19$ vs $2,77 \pm 0,21$; $3,15 \pm 0,22$ vs $2,46 \pm 0,22$, respectivement ; $p < 0,05$). Au niveau de la composition relative du MI, ils ont pu mettre en

évidence une baisse de l'abondance de certains embranchements des Firmicutes (Clostridiales et Eubacterium) et de certains Bacteroidetes (Prevotellaceae) dans le groupe probiotique ($p < 0,05$) sans changement dans le groupe placebo, au bout des 12 semaines de supplémentation.

A contrario, *Agahi et al.* (27) n'ont pas retrouvé d'amélioration des fonctions cognitives, évaluées par le score du Test Your Memory (TYM), dans une cohorte de 48 patients traités par 12 semaines par *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum* et *Bifidobacterium lactis*. Ils n'ont pas noté de changement significatif dans les biomarqueurs de l'inflammation tels que le TNF- α ($1.67\% \pm 1.33$ vs. $-0.15\% \pm 0.27$), IL-6 ($0.35\% \pm 0.17$ vs. $2.18\% \pm 0.15$), IL-10 ($0.05\% \pm 0.10$ vs. $-0.70\% \pm 0.73$). Il est important de noter que 83,5 % de leur population présentait un TYM très dégradé avec un score moyen de 10.63 ± 1.35 (pathologique pour des valeurs $< 47/50$).

C. Lien entre l'ocytocine et la maladie d'Alzheimer

Huit études ont été analysées, toutes des études observationnelles. Les dates de parution s'étaient de 1990 à 2020.

De manière intéressante, les études étaient soit réalisées dans les années 90, soit beaucoup plus tardivement, entre 2009 et 2020. Nous avons choisi de présenter les résultats de manière chronologique. L'OXT est étroitement liée à la vasopressine (AVP) avec une structure voisine (7 acides aminés en commun sur les 9 qui forment ces deux neuropeptides) bien que leurs effets soient différents.

Pour *Goudsmit et al.* 1990 (28), il n'y avait pas de différence dans le nombre total de cellules dans les Noyaux Para Ventriculaires (NPV) et Noyaux Supra Optiques (NSO) dans une cohorte de 10 patients atteints de la MA vs 30 témoins. En créant deux groupes de patients, dont la limite était l'âge (les plus de 60 ans et les moins de 60 ans), ils n'ont pas retrouvé de différence significative entre le nombre total des cellules des NPV et NSO. Par contre, dans les noyaux suprachiasmatiques, situés à la base de l'hypothalamus, ils ont constaté une corrélation négative significative entre les sujets jeunes et âgés ($\rho = -0,790$, $p < 0,01$), principalement chez les sujets de plus de 80 ans. Cela

pourrait signifier que la dégradation des cellules dans cet organe n'est pas linéaire mais accélérée dans les dernières décades de la vie et ainsi pourrait expliquer les perturbations du rythme circadien chez les personnes très âgées. Pour eux, contrairement aux noyaux suprachiasmatiques, les NSO et NPV ne dégénèreraient pas avec la MA.

Dans une étude où *Goudsmit* est cette fois deuxième auteur, *Wierda et al. 1991* (29), après avoir étudié par immunocytochimie le nombre de cellules à OXT dans le NPV, ont conclu qu'il n'y avait aucune différence significative entre les sujets jeunes et les sujets âgés, ni entre les patients atteints de MA et les sujets témoins (M-W : $p=0,17$, $p=0,83$). De plus, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre l'âge et le nombre de cellules à OXT dans les NPV chez les sujets témoins ($\rho=-0,29$, $p=0,21$), ni dans les cas de MA ($\rho=0,34$, $p=0,34$).

Cependant, pour *North et al. 1992* (30), la concentration en vasopressine dans le liquide céphalo-rachidien, prélevé via ventriculostomie chez les MA et par ponction lombaire chez les sujets témoins, était significativement réduite de 51 % chez les MA ($p < 0,007$). Celle de l'ocytocine était réduite de 70 % par rapport aux témoins ($p=0,092$). Il n'y avait pas de changement des concentrations entre les patients jeunes et âgés au sein de la population de témoins.

Pour *Van Zwieten et al. 1995* (31), il n'y avait aucune différence chez les MA dans la distribution des fibres immunoréactives à la vasopressine et à l'ocytocine dans le noyau parabrachial pontique. Le noyau parabrachial est innervé par des neurones d'AVP et d'OXT immuno-réactif. Il est considéré comme un centre de relais secondaire recevant des signaux impliqués dans la régulation du sommeil, du goût, des fonctions cardiorespiratoires, de l'homéostasie des fluides corporels et de la nociception. Le noyau parabrachial pontique est connecté au NPV et permet de réguler la balance des fluides corporels. C'est ainsi que la volémie ou les hémorragies et l'osmolalité activent les neurones à OXT et AVP dans le NPV via le noyau parabrachial.

En étudiant la relation qu'il pouvait exister entre l'âge et la concentration en OXT et AVP dans le NPV chez des patients âgés exempts de MA, *Calzà et al. 1997* (32), ont retrouvé une baisse des

neurones à OXT et AVP. La cohorte semblait faible et se composait de 5 patients âgés (78 ans \pm 2,3) et le groupe témoins de 3 personnes de 48,3 ans \pm 6,8.

À partir de 2009, les manières de procéder changent et voient apparaître de nouvelles techniques telles que l'hybridation *in situ* de l'ARN ou la démocratisation de l'imagerie par résonance magnétique. Ainsi, *Meynen et al. 2009* (33) n'ont pas retrouvé de différence significative des niveaux d'ARN messenger (ARNm) d'OXT dans le NPV dans leur groupe de 23 MA comparativement aux 6 sujets témoins (4158 \pm 472 vs 3700 \pm 843 ; $p=0,5$). Pas plus que dans le NSO (groupe MA : 757 \pm 176 vs les témoins : 1111 \pm 546 ; $p=0,7$). En comparant des sujets atteints de la MA présentant une dépression, caractérisée par l'échelle de Cornell, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée lors de la comparaison des groupes de six sujets témoins, des neuf patients MA déprimés et des 14 patients MA non déprimés, concernant les niveaux d'ARNm d'OXT dans le NPV ($P=0,8$) ni d'ARNm d'OXT dans le NSO ($p=0,14$).

Diodati et al. 2012 (34) ont remarqué, quant à eux, une augmentation de la protéine Tau, formant des enchevêtrements fibrillaires, 2,5 fois supérieure dans le NPV de 10 patients avec MA par rapport au groupe témoins ($t=2,5$; $p<0,05$) mais sans diminution du nombre de noyaux. Cependant, ils ne retrouvaient pas cette abondance de Tau dans le NSO, ni de différence dans la concentration des noyaux cellulaires. Le NPV semblait donc sensible à la pathologie liée à la protéine Tau dans la MA, alors que le NSO y paraissait résistant. Ils rappellent que dans les NPV, environ 50% des neurones produisent de l'ocytocine, alors que ceux du NSO ne sont que 10 à 15 % à en fabriquer. De plus, dans la MA, le nombre total de neurones semblait préservé dans ces deux structures.

Dans la dernière et donc la plus récente des études, celle de *Petekkaya et al. 2020* (35), les auteurs ont constaté que les patients du groupe MA avaient des volumes de l'hippocampe droit diminués à l'IRM ($p=0,004$), de même pour le signal de l'OXT au niveau cérébral après un test de contact de 10 minutes ($p=0,004$). De plus, à mesure que la valeur du volume du gyrus parahippocampique augmentait, la valeur du signal de l'OXT diminuait ($\rho =0,427$, $p=0,019$), mais il a été observé en

parallèle que la concentration plasmatique en OXT diminuait par rapport au groupe témoins ($\rho = 0,426$, $p = 0,019$). Pour finir, la concentration d'OXT plasmatique était statistiquement diminuée entre le groupe MA par rapport aux témoins ($p = 0,028$).

D. Lien entre l'ocytocine et la composition du microbiote intestinal

Dans une étude transversale sur 99 hommes afro-américains de 2018, *Barengolts et al.* (36) ont divisé leur cohorte en deux groupes : ceux avec un haut taux d'ocytocine plasmatique et ceux avec un taux bas (la limite étant le cinquantième percentile). Les auteurs ont mis en évidence une plus forte abondance de *Dialister*, de l'embranchement des Firmicutes, dans le MI de la population avec la plus haute concentration d'ocytocine. L'ocytocine, dans cette étude, était étudiée en tant qu'hormone comportementale, rattachée à l'obésité, au diabète de type 2 et aux troubles psychosociaux.

Dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo paru en 2020, *Narmaki et al.* (37) ont comparé les effets d'un régime hypocalorique associé ou non à une supplémentation en probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus reuteri*) pendant 12 semaines sur les indices anthropomorphiques, le comportement alimentaire et le niveau de certaines hormones, dont l'ocytocine et la leptine. Ils ont ainsi pu noter que les niveaux d'ocytocine dans le plasma a augmenté significativement dans le groupe probiotiques par rapport aux taux de base ($p < 0,001$) et que cette augmentation était significative par rapport au groupe placebo ($p = 0,02$). L'indice de masse corporelle (BMI) et le score d'appétit étaient également négativement corrélés aux taux d'ocytocine plasmatique (respectivement $\rho = -0,25$, $p = 0,04$ et $\rho = -0,37$, $p = 0,002$) mais positivement corrélés aux taux de leptine.

IV) DISCUSSION

L'objectif de cette revue était d'établir un potentiel lien entre microbiote intestinal, ocytocine et maladie d'Alzheimer au travers d'études relativement récentes. Nous voulions rechercher un lien pouvant expliquer l'homéostasie de l'axe intestin-cerveau tout au long de la vie, depuis la naissance avec ses processus complexes de construction, via l'ocytocine notamment, jusqu'à la dégénérescence cérébrale.

A. Résumé des principaux résultats

a) Sur le lien entre le microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer

Pour rappel, l'existence de plaques amyloïdes et l'implication de la protéine Tau hyper-phosphorylée sont identifiées pour la première fois dans la MA dans les années 1980 (38). La science s'accorde à dire aujourd'hui que ce sont les plaques séniles, constituées de protéines β -amyloïdes, responsables secondairement de l'hyper-phosphorylation de Tau, de la neuro-inflammation, du stress oxydatif et enfin la neuro-dégénérescence, que l'on retrouve dans la MA (38). De plus, le microbiote digestif est composé de micro-organismes (la plupart sont des bactéries) qui sont dix fois plus nombreux que le nombre de cellules du corps humain (39) et l'ensemble de leur génome est cent cinquante fois plus important que le nôtre (40). La majorité de nos études retrouvaient un lien entre la MA et une dysbiose intestinale (12, 22, 23, 24, 25). Nos auteurs semblaient tous d'accord pour évoquer un dérèglement dans l'homéostasie digestive qui se traduisait notamment par un appauvrissement de la diversité du MI et la production de molécules pro-inflammatoires. Nous avons résumé dans le tableau 2 l'influence de la dysbiose intestinale sur les marqueurs sanguins de l'inflammation.

Tableau 2 : Impact du microbiote intestinal sur les marqueurs sanguins de l'inflammation

Études	Marqueurs pro-inflammatoires	Marqueurs anti-inflammatoires
Marizzoni et al.	TNF- α \uparrow IL-6 \uparrow IL-18 \uparrow	IL-10 \downarrow Butyrate \downarrow
Cataneo et al.	TNF- α \uparrow IL-6 \uparrow IL-18 \uparrow	IL-10 \downarrow
Ling et al.	TNF- α \uparrow	INF- γ \downarrow
Agahi et al. (en ITT après 12 semaines)	TNF- α = IL-6 =	IL-10 =
Akbari et al. (en ITT après 12 semaines)	CRP-hs \downarrow	HOMA-IR amélioré HOMA-B amélioré

Bien que les études observationnelles ne s'accordent pas sur les bactéries incriminées, avec parfois une hausse des Bactéroïdètes (23), parfois une baisse (24), les projets analysés s'accordent pour dire que l'embranchement des Firmicutes est soit diminué (23, 25), soit en même abondance (24) chez les MA que chez les patients exempts de signes de la MA. Nous avons résumé les résultats dans le tableau 3 pour les deux principaux embranchements de bactéries qui se retrouvent statistiquement modifiés dans la MA par rapport aux sujets exempts de cette pathologie.

Tableau 3 : Comparaison de la composition des deux principaux embranchements bactériens dans la MA par rapport aux sujets témoins

Embranchement des bactéries retrouvées dans le MI des patients atteints de MA par rapport aux sujets témoins	Études
Firmicutes	Vogt \uparrow Zhuang = Ling \downarrow
Bactéroïdètes	Vogt \uparrow Zhuang \downarrow Ling =

Ainsi, nous avons pu constater que les résultats n'étaient pas tous en accord. Il est important de noter que les régions du monde étaient différentes, or nos habitudes alimentaires et notre écosystème impactent notre MI (41), ce qui pourrait expliquer ces différences. Cependant, tous les auteurs semblent s'accorder à dire que le rapport entre Firmicutes et Bactéroïdètes est un bon élément de discrimination de la MA.

Nos trois essais cliniques en intention de traiter avec la supplémentation en probiotiques n'ont pas conduit aux mêmes conclusions, avec dans deux cas une amélioration des fonctions

cognitives et des marqueurs de l'inflammation systémique (26, 51) et dans l'autre (27), aucune différence significative. De plus, *Chong-Su et al.* (51) notent également chez les sujets âgés traités par probiotiques, une amélioration dans la concentration sérique du BDNF, protéine impliquée dans la survie des neurones existants ainsi que dans la stimulation et le contrôle de la neurogenèse (52). Ces études ne sont pas contradictoires car les probiotiques n'étaient pas les mêmes, non plus que les biomarqueurs utilisés. Sans oublier que les auteurs ont émis l'hypothèse que, du fait de la plus grande avancée de la pathologie, les patients de *Akbari et al.* (26) ne semblaient pas répondre aux améliorations souhaitées.

À la lecture des articles sélectionnés, nous nous accordons pour dire que de nombreuses recherches ont montré que la MA est une pathologie inflammatoire qui peut commencer dans l'intestin et qu'elle est donc étroitement associée à un appauvrissement de la richesse du MI, ainsi qu'à un déséquilibre dans l'abondance de certains taxons. Ces éléments peuvent conduire à un déséquilibre dans la production de molécules pro- ou anti-inflammatoires qui peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et conduire à la neuro-inflammation. Deux essais cliniques en intention de traiter ont conclu que la supplémentation en probiotiques améliorerait le déclin cognitif chez les sujets âgés si elle était instaurée à un stade précoce, alors qu'à un stade avancé elle n'avait aucun effet.

b) Sur le lien entre ocytocine et maladie d'Alzheimer

Les études analysées s'étaient principalement sur deux périodes : entre 1990 et 1997, puis entre 2009 et 2020. Il semble exister une ellipse temporelle de 12 ans pendant laquelle les chercheurs semblaient moins s'intéresser au lien entre ocytocine et maladie d'Alzheimer. L'utilisation de nouvelles techniques telles que l'IRM fonctionnelle et l'utilisation du matériel génétique semble avoir ouvert de nouveaux axes de recherche.

Les résultats ne sont pas tous d'accord entre eux mais globalement, il ressort que la MA affecte peu la production d'OXT au niveau cérébral. Ainsi, plusieurs études (28, 29, 31, 33, 34) semblaient

affirmer que la MA n'impactait pas les neurones à OXT dans le NSO ni dans le NPV. Bien que *Diodati et al.* (34) remarquent une augmentation consécutive de la protéine Tau dans le NPV, le nombre de noyau de neurones à OXT n'y est pas significativement diminué par rapport aux sujets sains. De plus, le NSO n'est pas affecté par les enchevêtrements protéiques de Tau. A contrario, les 3 autres études (30, 32, 35) ont rapporté une baisse dans le matériel ocytoninergique en rapport avec la neuro-dégénéresence. Notons que *Calzà et al.* (32) n'ont pas étudié ce phénomène chez des patients déments mais uniquement âgés.

Il faut cependant préciser que ces études n'étaient jamais de grande envergure et que le matériel utilisé à chaque fois ne comptait qu'une poignée d'individus, tout au plus une dizaine pour certains travaux. Le matériel humain étant souvent difficile à recruter.

De plus, les auteurs conçoivent qu'il a pu exister une variation dans les résultats dus aux techniques de fixation ou de prélèvement, respectivement dans les analyses post-mortem (28, 29, 31, 32, 33, 34) ou *in vivo* (30, 35). *Petekkaya et al.* (35) rapportent par exemple, que le taux d'ocytocine a été optimisé par un test de caresses réalisé pendant 10 minutes chez les patients. Or, l'existence d'une grande variation de la réponse inter-individuelle à ce genre de stimuli est facilement envisageable. Pour *Meynen et al.* (33), le diagnostic de la dépression dans la MA est difficile en raison d'un chevauchement important des symptômes des deux entités (42). Pour éviter cet écueil, les auteurs ont utilisé l'échelle de Cornell (43) pour évaluer la dépression dans la démence.

En conclusion, si le lien entre MI et MA semblait assez clair, l'impact de la MA sur l'ocytocine et *a fortiori* celui de l'ocytocine sur la MA, restent assez nébuleux. Tout au plus pouvons-nous suggérer que l'hypothalamus, et plus particulièrement le NSO, semble être préservé de la dégénérescence rencontrée dans la MA.

c) Sur le lien ocytocine et microbiote intestinal

Au niveau du lien entre ocytocine et MI, si une étude (36) montre qu'il existe une corrélation entre l'abondance plus importante de Firmicutes et un taux d'ocytocine circulante plus élevé, s'agissant d'une étude observationnelle transversale, elle ne permet pas de déterminer le sens du lien de causalité. Si l'étude de *Narmaki et al.* (37) retrouvait une augmentation du taux d'ocytocine dans le groupe traité par probiotiques, ces changements pourraient être liés à une baisse du taux de leptine grâce à une perte de poids significative entre les deux groupes. Selon les auteurs, ces augmentations du taux d'ocytocine circulante pourraient avoir un lien avec l'augmentation de la sensibilité du corps à la leptine, qui est connue pour moduler les niveaux d'ocytocine et activer les neurones à ocytocine dans le noyaux paraventriculaire hypothalamique. Il a pu donc exister un biais de confusion et il ne semble pas exister de preuve directe du lien entre MI et ocytocine plasmatique chez l'Homme. De plus, un essai randomisé contrôlé de *Cooijmans et al.* (44) encore au cours de production, semblait lier le peau-à-peau quotidien avec une plus grande production d'ocytocine, hormone qui permet d'allonger la durée totale de l'allaitement (44), bénéfique à la mise en place du MI de l'enfant. Nous pouvons supputer ici un lien indirect entre le taux d'ocytocine et la régulation du MI.

Enfin, il est à noter que peu d'études sur l'humain ont été réalisées quant au lien entre l'ocytocine et la mise en place du microbiote. De nombreux modèles animaux existent, notamment sur les rongeurs. Plusieurs études (45) montrent une augmentation de la concentration de l'ocytocine et de son récepteur suite à l'ingestion de *Lactobacillus reuteri* en agissant sur le nerf vague, mais uniquement chez la souris. Nous n'avons pas connaissance de telles études chez l'être humain. Comme *Kingsbury* (5) nous le rappelle, la gestation chez l'humain est de 270 jours en moyenne, contre 18,5 et 21 jours respectivement chez la souris et le rat, de ce fait la maturation du système nerveux central et périphérique n'est pas identique. Les études chez les rongeurs, même si

elles semblent intéressantes, ne peuvent pas s'appliquer *stricto-sensu* chez l'humain et des recherches approfondies semblent nécessaires.

B. Qualité des études et mise en évidence de leurs biais

Cette revue systématique de la littérature contenait 14 études observationnelles et 4 essais randomisés en double aveugle de faible puissance.

Les études observationnelles ont plusieurs avantages :

- Pas de suivi donc pas de perdus de vue
- Résultats rapides, faible coût
- Possibilité d'étudier plusieurs évènements
- Adaptées aux objectifs descriptifs (la prévalence)

Mais présentent également plusieurs inconvénients :

- Non adaptées aux évènements rares
- Pas de mesure de l'incidence
- Génération d'hypothèses uniquement.

Dans les études retenues, il a pu exister un biais de survie sélective avec une sélection de patients plus âgés mais peu poly-pathologiques. Il a également pu subsister un doute sur la possibilité d'un biais d'information dans la façon de recueillir les données ou dans la façon de classer les malades/non malades à l'origine d'une erreur dans l'estimation de l'effet de l'exposition sur la maladie. Même si les différents auteurs tentent de prendre en compte les facteurs de confusion avant les études, par les critères d'inclusion et de non inclusion, ou de déterminer les facteurs qui devront être pris en compte dans l'analyse, du fait de l'utilisation d'études observationnelles, nous ne pouvons éliminer un risque de biais de confusion.

La Haute Autorité de Santé (HAS) rappelle que les études observationnelles transversales n'ont qu'un niveau de preuve scientifique de niveau 4 sur 4 qui peuvent conduire à un grade C de recommandations, soit le niveau de preuve scientifique le plus faible (46).

Quant aux 4 essais cliniques, leur niveau de preuve serait plutôt intermédiaire du fait de la puissance insuffisante de leurs protocoles (notamment la taille de l'effectif).

Les études sélectionnées ont été évaluées au niveau de leur méthodologie par des critères certifiés par les instances internationales et ont des scores allant de 55 % à 86 % et ont été incluses quelles que soient leur pourcentage de validation des critères.

C. Qualité de cette revue de la littérature et évaluation des biais

Cette revue systématique de la littérature a été menée durant les mois de juin à septembre 2021 tout en essayant de répondre à la question suivante : existe-t-il un lien entre l'ocytocine, le microbiote intestinal et la survenue de la maladie d'Alzheimer ? Les articles ont été sélectionnés grâce aux sites de recherche bibliographique automatisée que sont *EMBase*, *PubMed*, la *Cochrane Library* pour la littérature « blanche ». Nous avons également interrogé les moteurs de recherche *Google Scholar*, pour le versant international, le *SUDoc* et la revue *Prescrire* pour la partie francophone pour inclure la littérature « grise » afin d'englober le plus de résultats possibles. Les mots clefs du langage *MeSH* ont été sectionnés suite à la lecture de travaux déjà existants. Cependant, il n'y a pas eu de validation par une personne extérieure et qualifiée dans ce domaine. Nous avons sélectionné les articles en double aveugle par deux intervenants différents (LJ et FDS). Toutes les études répondants aux différents critères de sélection ont été incluses quelles que soient leurs caractéristiques. Cependant les données n'ont été extraites puis analysées que par un seul lecteur (FDS). Certaines études rédigées dans d'autres langues que le français et l'anglais ont dû être écartées (une en chinois et deux en néerlandais). Certaines études ont été éliminées d'emblée car le résumé n'était pas disponible, certaines l'ont été dans un second temps car l'article entier n'était pas consultable via les ressources universitaires de la faculté de médecine de Strasbourg ou n'aboutissait simplement à aucun résultat (plusieurs descriptions de protocoles d'études sans

données utilisables). Malgré des critères d'inclusion et d'exclusion bien précis et une méthodologie en double aveugle, il peut subsister un biais de subjectivité dans le choix final.

D. Perspective de recherches

Nous avons donc vu que de plus en plus d'études abordent le problème de la MA par le versant digestif. Or, cela permettrait l'utilisation de molécules peu coûteuses, déjà présentes en grande quantité dans le monde, et surtout avec peu d'effets indésirables graves : les probiotiques. Il nous semble prometteur de continuer les recherches dans ce domaine, surtout que le MI se retrouve impliqué dans d'autres domaines neurologiques que la MA.

Et s'il existait d'ailleurs un lien entre maladie d'Alzheimer, les troubles du spectre de l'autisme (TSA), le MI et l'ocytocine ?

Ainsi, *Karahmadi et al.* (47) ont par exemple montré une amélioration statistiquement significative des tests sur des enfants atteints de TSA grâce à la Mémantine en traitement adjuvant, médicament qui est le dernier en date pour essayer de ralentir la MA. Certains auteurs comme *Tomova et al.* (48) ont rapporté qu'il existait également le même déséquilibre entre Bacteroidetes/Firmicutes dans le MI des enfants présentant un TSA que dans la MA. Autistes, chez qui il semble exister aussi un problème lié à l'ocytocine (49). Pour finir, certains psychanalystes comme Mme Bergeret-Amselek, font se rejoindre les deux pathologies au travers de l'approche cognitivo-comportementale (50), avec dans un cas un trouble de la construction du sujet et dans l'autre de sa déconstruction. Et si ces deux pathologies étaient finalement une maladie d'origine digestive ?

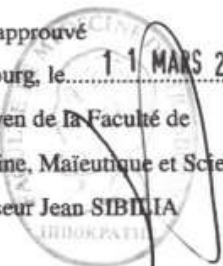
V) CONCLUSION

Ce travail avait pour but de mettre en évidence les interactions entre ocytocine, microbiote intestinal et maladie d'Alzheimer. Force est de constater qu'il existe une homéostasie claire entre ces éléments, sans pour autant avoir pu mettre en exergue un lien de causalité évident. S'il est clair que le maintien d'une bonne hygiène de vie alimentaire est nécessaire, elle ne saurait expliquer à elle seule la survenue de maladies neuro-dégénératives. Troubles qui ne semblent pas être liés uniquement à un dérèglement dans la production d'ocytocine qui pourrait survenir avec l'âge. Quant à la question de l'impact de l'alimentation sur les taux de ce que certains appellent « l'hormone de l'amour », si un lien a été mis en évidence chez les rongeurs, il semble bien plus complexe à mettre en évidence chez l'humain.

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer reste et restera encore de nombreuses années, vu la population mondiale vieillissante, un enjeu de santé publique majeur, tant par sa prévalence que pour son coût de prise en charge pour les sociétés. Il semble évident que des recherches doivent donc être poursuivies, éventuellement de type longitudinale, tout au long de la vie des individus.

Finalement, pour reprendre un concept qu'un des pères de la médecine évoquait déjà il y a près de 2500 ans et que nous citons toujours en guise d'introduction devant nos pairs : « Que ton alimentation soit ta première médecine. » (Hippocrate, *De l'aliment*).

VU et approuvé
Strasbourg, le... 11 MARS 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



VU
Strasbourg, le.....10-03-2022.....
Le président du jury de thèse
Professeur..T Vogel.....

RÉFÉRENCES

1. Rigouzzo A. Ocytociques Et Césarienne | PDF | Contraction du muscle | Muscle squelettique
2. Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol.* 31 mai 1906;34(3):163-206.
3. Vigneaud V du, Ressler C, Swan CJM, Roberts CW, Katsoyannis PG, Gordon S. THE SYNTHESIS OF AN OCTAPEPTIDE AMIDE WITH THE HORMONAL ACTIVITY OF OXYTOCIN. *J Am Chem Soc.* 1 oct 1953;75(19):4879-80.
4. syntocinon_-_ct-5833.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-08/syntocinon_-_ct-5833.pdf
5. Kingsbury MA, Bilbo SD. The inflammatory event of birth: How oxytocin signaling may guide the development of the brain and gastrointestinal system. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 1 oct 2019;55:100794.
6. Mayer E. La connexion cerveau intestin. Guy Trédaniel. 2017.
7. Joly Gomez F. L'intestin notre deuxième cerveau. Marabout. 2016.
8. Aucher, dominique. Le Labyrinthe au coeur de l'homme et inversement. La Table d'émeraude. 2007. (MCOR).
9. Lemonnier E, Ben-Ari Y. The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects. *Acta Paediatrica.* 2010;99(12):1885-8.
10. Lemonnier E, Degrez C, Phelep M, Tyzio R, Josse F, Grandgeorge M, et al. A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl Psychiatry.* déc 2012;2(12):e202-e202.
11. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* 23 janv 2017;5(1):10.
12. Marizzoni M, Cattaneo A, Mirabelli P, Festari C, Lopizzo N, Nicolosi V, et al. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 1 janv 2020;78(2):683-97.
13. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
14. Assemblée mondiale de la Santé 70. Projet de plan mondial d'action de santé publique contre la démence : rapport du Directeur général [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2017 [cité 9 sept 2021]. Report No.: A70/28. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274883>
15. Association A. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia.* 2019;15(3):321-87.

16. Focus sur l'aducanumab [Internet]. France Alzheimer. 2021 [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/conseil-scientifique-france-alzheimer-aducanumab/s-disease-facts-and-figures>. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(3):321-87.
17. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(4):696-701.
18. Jaeckel L, Hibert M, Voillequin S. Ocytocine et comportements maternels: impact des variations d'ocytocine sur l'attachement et le stress [Internet]. Strasbourg, France: Ecole de sages-femmes de Strasbourg; 2016 [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: https://publication-theses.unistra.fr/public/memoires/2016/med/2016_jaekel_lea.pdf
19. MARS 2013 | e-respect [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://e-respect.fr/revue/8/mars-2013>
20. Zaugg V, Savoldelli V, Sabatier B, Durieux P. Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques. *Santé Publique*. 2014;26(5):655.
21. PRISMA-P Group, Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. Déc 2015;4(1):1.
22. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*. Janv 2017;49:60-8.
23. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 19 oct 2017;7(1):13537.
24. Zhuang Z-Q, Shen L-L, Li W-W, Fu X, Zeng F, Gui L, et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2018;63(4):1337-46.
25. Ling Z, Zhu M, Yan X, Cheng Y, Shao L, Liu X, et al. Structural and Functional Dysbiosis of Fecal Microbiota in Chinese Patients With Alzheimer's Disease. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020;8((Ling Z.; Cheng Y.) State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, School of Medicine, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou, China).
26. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016;8:256.
27. Agahi A, Hamidi G, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghypour A, et al. Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double blind clinical trial. *Frontiers in neurology* [Internet]. 2018;9(AUG).
28. Goudsmit E, Neijmeijer-Leloux A, Swaab DF. The human hypothalamo-neurohypophyseal system in relation to development, aging and Alzheimer's disease. *PROG BRAIN RES*.

1992;93((Goudsmit E.; Neijmeijer-Leloux A.; Swaab D.F.) Netherlands Inst. for Brain Research, 1105 AZ Amsterdam, Netherlands):237-48.

29. Wierda M, Goudsmit E, Van der Woude PF, Purba JS, Hofman MA, Bogte H, et al. Oxytocin cell number in the human paraventricular nucleus remains constant with aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. Oct 1991;12(5):511-6.
30. North WG, Harbaugh R, Reeder T. An evaluation of human neurophysin production in Alzheimer's disease: preliminary observations. *Neurobiol Aging*. Avr 1992;13(2):261-5.
31. van Zwieten EJ, Ravid R, Swaab DF. Differential vasopressin and oxytocin innervation of the human parabrachial nucleus: no changes in Alzheimer's disease. *Brain Res*. 4 mars 1996;711(1-2):146-52.
32. Calzà L, Pozza M, Coraddu F, Farci G, Giardino L. Hormonal influences on brain ageing quality: focus on corticotropin releasing hormone-, vasopressin- and oxytocin-immunoreactive neurones in the human brain. *J Neural Transm (Vienna)*. 1997;104(10):1095-100.
33. Meynen G, Unmehopa UA, Hofman MA, Swaab DF, Hoogendijk WJG. Hypothalamic vasopressin and oxytocin mRNA expression in relation to depressive state in Alzheimer's disease: a difference with major depressive disorder. *J Neuroendocrinol*. Août 2009;21(8):722-9.
34. Diodati D, Cyn-Ang L, Kertesz A, Finger E. Pathologic evaluation of the supraoptic and paraventricular nuclei in dementia. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(2):213-9.
35. Petekkaya E, Burakgazi G, Kuş B, Melek İM, Arpacı A. Comparative study of the volume of the temporal lobe sections and neuropeptide effect in Alzheimer's patients and healthy persons. *Int J Neurosci [Internet]*. 2020;((Petekkaya E.) Department of Anatomy, The Faculty of Medicine, University of Kastamonu, Kastamonu, Turkey).
36. Barengolts E, Green SJ, Eisenberg Y, Akbar A, Reddivari B, Layden BT, et al. Gut microbiota varies by opioid use, circulating leptin and oxytocin in African American men with diabetes and high burden of chronic disease. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194171.
37. Narmaki E, Borazjani M, Ataie-Jafari A, Hariri N, Doost A, Qorbani M, et al. The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial. *Nutritional neuroscience [Internet]*. 2020
38. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 19 juill 2002;297(5580):353-6.
39. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. Mai 2017;38:1-7.
40. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ Pollut*. Mars 2017;222:1-9.
41. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. Août 2012;488(7410):178-84.

42. Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, Bäckman L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology*. 10 déc 1999;53(9):1998-2002.
43. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*. 1 févr 1988;23(3):271-84.
44. Cooijmans KHM, Beijers R, Rovers AC, de Weerth C. Effectiveness of skin-to-skin contact versus care-as-usual in mothers and their full-term infants: study protocol for a parallel-group randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 6 juill 2017;17(1):154.
45. Sarkar A, Harty S, Johnson KV-A, Moeller AH, Carmody RN, Lehto SM, et al. The role of the microbiome in the neurobiology of social behaviour. *Biol Rev Camb Philos Soc*. Oct 2020;95(5):1131-66.
46. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux
47. Karahmadi M, Tarrahi MJ, Vatankhah Ardestani SS, Omranifard V, Farzaneh B. Efficacy of Memantine as Adjunct Therapy for Autism Spectrum Disorder in Children Aged <14 Years. *Adv Biomed Res*. 1 oct 2018;7:131.
48. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. Janv 2015;138:179-87.
49. Yamasue H, Domes G. Oxytocin and Autism Spectrum Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;35:449-65.
50. Bergeret-Amselek C. Et si Alzheimer(s) et autisme(s) avaient un lien ? Enjeux et perspectives [Internet]. Érès; 2018 [cité 4 déc 2021]. & *Biobehavioral Reviews*. 1 nov 2014;47:410-30.
51. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. Janv 2021;76(1):32.
52. Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, Luskin MB. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci*. juill 1998;11(4):234-45.

ANNEXES

Annexe 1 : Grille PRISMA-P : recommandations pour revue systématique de la littérature**PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol***

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis

Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

Annexe 2 : Lignes directrices SPIRIT et STROBE

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle SPIRIT 2013.

Items recommandés à aborder dans un protocole d'essai clinique et ses documents associés* :

Section/item	N°	Description
Informations administratives		
Titre	1	Titre descriptif identifiant le type d'étude, la population, les interventions, et, si applicable, l'acronyme de l'essai
Enregistrement de l'essai	2a	Identifiant et nom d'enregistrement de l'essai. Si ce n'est pas encore fait, nom du registre envisagé
	2b	Tous les éléments du Système d'enregistrement international des essais cliniques de l'Organisation Mondiale de la Santé ⁹
Version du protocole	3	Date et identifiant de la version
Financement	4	Sources et types de ressources financières, matérielles et autres formes de soutien
Rôles et responsabilités	5a	Noms, affiliations et rôles des contributeurs au protocole
	5b	Nom et coordonnées du promoteur de l'essai
	5c	Rôle du promoteur et des financeurs, le cas échéant, dans la conception de l'étude ; la collecte, la gestion, l'analyse et l'interprétation des données ; la rédaction du rapport ; et la décision de soumettre le rapport pour publication, y compris si ils auront l'autorité absolue sur l'une de ces activités
	5d	Composition, rôles et responsabilités du centre de coordination, du comité de pilotage, du comité directeur, de l'équipe de gestion des données, et des autres individus ou groupes qui supervisent l'essai, le cas échéant (voir item 21a pour comité de surveillance des données)
Introduction		
Contexte et motifs	6a	Description de la problématique de recherche et justification pour entreprendre l'essai, y compris le résumé des études pertinentes (publiées ou non) examinant les bénéfices et risques pour chaque intervention
	6b	Explication sur les choix des comparateurs
Objectifs	7	Objectifs spécifiques ou hypothèses
Conception de l'essai	8	Description de la conception de l'essai, y compris le type d'étude (par exemple : essai en bras parallèles, en bras croisés, en plan factoriel, en groupe unique), facteur de répartition, et cadre de conception (par exemple : supériorité, équivalence, non-infériorité, exploratoire)
Méthodes : Participants, interventions, et résultats		
Contexte de l'étude	9	Description du contexte de l'étude (par exemple : dispensaire, centre hospitalier universitaire) et liste des pays/régions où les données seront recueillies. Coordonnées de l'endroit où la liste des sites d'étude peut être obtenue
Critères d'éligibilité	10	Critères d'inclusion et d'exclusion des participants. Le cas échéant, critères d'éligibilité des centres d'étude et des individus qui assureront les interventions (par exemple : chirurgiens, psychothérapeutes)
Interventions	11a	Interventions pour chaque groupe, avec suffisamment de détails pour permettre de les reproduire, y compris comment et quand elles seront réalisées
	11b	Critères d'interruption ou de modification des interventions assignées à un participant donné (par exemple : changement de posologie médicamenteuse en cas d'effet indésirable, à la demande du sujet, ou en cas d'amélioration/aggravation de la maladie)
	11c	Stratégies pour améliorer l'observance aux protocoles d'intervention, et procédures de suivi de l'observance (par exemple : restitution de médicaments, tests de laboratoire)
	11d	Soins et interventions concomitants pertinents qui sont autorisés ou interdits pendant l'étude
Résultats	12	Résultats principaux, secondaires, et autres critères, y compris la mesure de variables spécifiques (par exemple : pression artérielle systolique), type de métrique (par exemple : variation par rapport à la mesure initiale, valeur finale, délai avant événement), méthode d'agrégation (par exemple : médiane, proportion), et le moment d'évaluation de chaque résultat. Une explication de la pertinence clinique des critères de jugement d'efficacité et de sécurité est fortement recommandée

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle SPIRIT 2013 (suite).

Section/itém	N°	Description
Chronologie de participation des sujets	13	Calendrier des inclusions, des interventions (y compris les périodes d'arrêt et latences d'effet), des évaluations et des consultations pour les participants. Un diagramme synoptique est fortement recommandé (voir Fig. 1)
Taille de l'échantillon	14	Estimation du nombre de sujets nécessaire pour atteindre les objectifs de l'étude, et comment il a été déterminé, y compris les hypothèses cliniques et statistiques utilisées pour les calculs de la taille de l'échantillon
Recrutement	15	Stratégies pour recruter suffisamment de participants afin d'atteindre la taille prévue de l'échantillon
Méthodes : Affectation des interventions (pour les essais contrôlés)		
Attribution :		
Séquençage	16a	Méthode d'attribution des sujets dans les groupes (par exemple : numéros générés aléatoirement par ordinateur), et liste de tous les facteurs de stratification. Pour réduire la prévisibilité d'une séquence aléatoire, les détails de toute restriction prévue (par exemple : allocation par blocs) doivent être fournis dans un document distinct qui n'est pas accessible à ceux qui recrutent les participants ou assignent les groupes
Mécanisme de dissimulation de l'affectation	16b	Mécanisme de mise en œuvre de l'attribution (par exemple : central téléphonique, enveloppes séquentiellement numérotées, opaques, scellées), décrivant les mesures pour dissimuler la séquence jusqu'à ce que les groupes soient affectés
Exécution	16c	Qui va générer la séquence d'allocation, qui recrutera les participants, et qui attribuera les participants dans les groupes d'interventions
Insu (masquage)	17a	Qui sera mis en aveugle après affectation dans les groupes d'interventions (par exemple : participants à l'essai, professionnels de santé, évaluateurs des résultats, analystes des données), et comment
	17b	Si mise en aveugle, circonstances dans lesquelles la levée de l'insu est autorisée, et procédure pour lever l'insu à l'un des participants affectés au cours de l'essai
Méthodes : Collecte, gestion et analyse des données		
Méthodes de collecte des données	18a	Règles de collecte et d'évaluation des résultats, des données initiales, et des autres données de l'essai, y compris les processus associés pour garantir la qualité des données (par exemple : mesures doublées, formation des évaluateurs) et description des outils de l'étude (par exemple : questionnaires, examens de laboratoire) ainsi que leur fiabilité et validité, si connus. Coordonnées de l'endroit où les formulaires de collecte de données peuvent être trouvés, s'ils ne figurent pas dans le protocole
	18b	Règles favorisant le maintien des participants et le suivi complet, y compris la liste de tous les résultats devant être collectés pour les participants qui abandonnent ou dévient des protocoles d'intervention
Gestion des données	19	Règles de saisie, de codage, de sécurisation et de stockage des données, y compris les procédures dédiées pour garantir la qualité des données (par exemple : double saisie des données, contrôles de l'étendue des valeurs). Coordonnées de l'endroit où les détails des procédures de gestion des données sont disponibles, s'ils ne figurent pas dans le protocole
Analyses statistiques	20a	Méthodes statistiques pour l'analyse des critères de jugement principaux et secondaires. Coordonnées de l'endroit où d'autres détails du plan d'analyse statistique peuvent être trouvés, s'ils ne figurent pas dans le protocole
	20b	Méthodes pour les analyses supplémentaires (par exemple : analyses en sous-groupe et méthodes d'ajustement)
	20c	Définition de la population d'analyse en précisant les règles en cas de non-observance du protocole (par exemple : analyse en intention de traiter), et méthodes statistiques pour traiter les données manquantes (par exemple : imputation multiple)
Méthodes : Surveillance		
Surveillance des données	21a	Composition du comité de surveillance et de suivi ; synthèse de son rôle et du contenu des rapports ; déclaration indiquant s'il est indépendant du promoteur et de ses concurrents ; et coordonnées de l'endroit où plus de détails sur sa charte de fonctionnement peuvent être trouvés, s'ils ne figurent pas dans le protocole. Sinon, exposé des raisons pour lesquelles un comité de surveillance et de suivi n'est pas nécessaire

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE.

	Item N°	Recommandation
Titre et résumé	1	(a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
Introduction		
Contexte/justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	3	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses <i>a priori</i>
Méthodes		
Conception de l'étude	4	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	6	(a) <i>Étude de cohorte</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi <i>Étude cas-témoin</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins <i>Étude transversale</i> – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants (b) <i>Étude de cohorte</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés <i>Étude cas-témoin</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	7	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	8*	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Biais	9	Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille de l'étude	10	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	12	(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d) <i>Étude de cohorte</i> – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités <i>Étude cas-témoin</i> – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé <i>Étude transversale</i> – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
Résultats		
Population	13*	(a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux
Données descriptives	14*	(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt (c) <i>Étude de cohorte</i> – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE (suite).

	Item N°	Recommandation
Données obtenues	15*	<i>Étude de cohorte</i> – Rapporter le nombre d'événements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps <i>Étude cas-témoin</i> – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés <i>Étude transversale</i> – Reporter le nombre d'événements survenus ou les indicateurs mesurés
Principaux résultats	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus (b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées (c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées—par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
Discussion		
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
Autre information		
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

Annexe 3: Évaluation de la qualité des études selon les lignes directrices SPIRIT et STROBE

AUTEURS	STROBE études observationnelles	SPIRIT essais cliniques
Agahi		76 %
Akbari		81 %
Barengolts	86 %	
Calzà	72 %	
Cattaneo	86 %	
Chong-Su		86 %
Diodati	77 %	
Goudsmit	59 %	
Ling	82 %	
Marizzoni	86 %	
Meynen	77 %	
Narmaki		76 %
North	55 %	
Petekkaya	82 %	
Van Zwieten	77 %	
Vogt	77 %	
Wierda	55 %	
Zhuang	86 %	

Annexe 4: Caractéristiques principales des références incluses

Titre de l'article	Auteur	Date de publication	Pays	Objectif principal	Design	Type d'étude	Population/âge moyen
Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with whanges in gut microbiota in communityDwelling older alduts : A randomized, double-blinded, Placebo-controlled, multicenter trial	CHONG-SU K. et al.	06/04/20	Corée du Sud	Montrer que la consommation de probiotiques sur 12 semaines a des effets bénéfiques sur la santé intestinale et contribue à l'amélioration des troubles cognitifs et mentaux chez les personnes âgées.	Quantitatif	essai contrôlé randomisé, multi-centrique, en double aveugle contre placebo	53 patients (27 femmes, 26 hommes)/ 71,55 ans
Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly	CATTANEO A. et al.	31/08/16	Italie	Tester l'association entre l'amylose cérébrale et (1)les bactéries pro-inflammatoires du MI and (2) les marqueurs d'inflammation périphériques de la MA	Quantitatif	observationnelle transversale	83 patients/ 69 ans ±7
Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial	AKBARI et al.	26/11/16	Iran	Démontrer qu'un traitement par probiotiques pendant 12 semaines affecte positivement les fonctions cognitives et le statut métabolique de patients atteints de la MA. Étude en intention de traiter.	Quantitatif	essai contrôlé randomisé en double aveugle	60 patients / 79,3 ans ± 2,2
Structural and Functional Dysbiosis of Fecal Microbiota in Chinese Patients With Alzheimer's Disease	LING Z et al.	04/02/21	Chine/ Province de Zhejiang	Explorer les altérations structurelles et fonctionnelles du microbiote fécal ciblant la région V3-V4 du gène de l'ARNr 16S par séquençage MiSeq, et analyser leurs associations avec les caractéristiques cliniques de la MA. Fournir de nouvelles cibles pour le diagnostic précoce et non invasif ainsi que le traitement par des probiotiques personnalisés pour les patients chinois avec la MA.	Quantitatif	observationnelle	171 patients / 73,65 ans ± 8,5

Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease	MARRIZZONI et al.	28/08/20	Italie	Étudier l'association entre la pathologie amyloïde, les produits bactériens tel que les lipopolysaccharides et les acides gras à chaînes courtes (acétate, valérate, butyrate), les médiateurs de l'inflammation et les marqueurs de la dysfonction endothéliale dans la maladie d'Alzheimer	Quantitatif	observationnelle transversale	89 patients / 69,6 ans ± 6,9
Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease	VOGT M. N. et al.	19/10/17	USA/ Wisconsin	Caractériser les communautés microbiennes digestives chez des individus avec diagnostic de MA. Examiner la relation entre le MI et la MA par la mesure des biomarqueurs de la MA dans le LCR.	Quantitatif	observationnelle	50 patients / 70,3 ans ± 7,4
Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease	ZHUANG Z-Q et al.	26/03/18	Chine/ Chongqing	Prouver que le microbiote digestif des patients atteints de la MA est significativement différent de celui des patients contrôle.	Quantitatif	observationnelle	86 patients / 69,92 ans ± 9
The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial	NARMAKI E. et al.	15/10/20	Iran	Évaluer les effets de la supplémentation en probiotiques sur les indices anthropométriques, le comportement alimentaire et les niveaux hormonaux des femmes obèses atteintes d'addiction alimentaire.	Quantitatif	essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo	62 patientes en ITT / 34,6 ans ± 6,5

Doe's severity of Alzheimer's Disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota ? A double blind clinical trial	AGAHI A. et al.	15/08/18	Iran	Évaluer la réponse des biomarqueurs inflammatoires et oxydatifs à un traitement probiotique chez des patients atteints de la MA.	Quantitatif	essai contrôlé randomisé en double aveugle	28 patients / 80,1 ans \pm 1,7
An Evaluation of Human Neurophysin Production in Alzheimer's Disease: Preliminary Observations	NORTH W.	1992	USA/ New Hampshire	Étudier les taux de la neurophysine associée à la vasopressine et à l'ocytocine dans les LCR des MA. Mesurer les concentration de vasopressine et d'ocytocine par radio-immunologie.	Quantitatif	observationnelle	8 patients AD et 20 patients témoins / 66 ans \pm 2,5
Pathologic evaluation of the supraoptic and paraventricular nuclei in dementia	DIODATI D. et al.	01/03/12	Royaume-Uni	Évaluation anatomopathologique des noyaux supraoptiques et paraventriculaires dans la démence	Quantitatif	observationnelle	33 patients (dont 11 MA et 9 témoins) / 62,55 ans pour les MA
Comparative study of the volume of the temporal lobe sections and neuropeptide effect in Alzheimer's patients and healthy persons	PETEKKAYA E. et al	26/09/20	Turquie	Comparaison volumétrique des structures médiales du lobe temporal et des neuropeptides entre des patients avec MA et des patients témoins.	Quantitatif	observationnelle	30 (7 hommes et 8 femmes dans chacun des 2 groupes) / 72,90 ans \pm 4,5

Differential vasopressin and oxytocin innervation of the human parabrachial nucleus: no changes in Alzheimer's disease.	ZWIETEN Van E.J et al.	22/08/95	Pays Bas	Étude de la distribution des fibres immunoréactives à la vasopressine et à l'ocytocine dans le noyau parabrachial pontique du cerveau humain atteints de MA vs sujets témoins à l'aide d'anticorps polyclonaux purifiés	Quantitatif	observationnelle	5 MA et 5 témoins / 79 ans pour les MA et 80 ans pour les témoins.
Hormonal influences on brain ageing quality: focus on corticotropin releasing hormone-, vasopressin- and oxytocin-immunoreactive neurones in the human brain	CALZA L. et al.	23/07/97	Italie	Étudier la distribution des neurones à CRH, vasopressine et ocytocine dans le NPV chez des patients âgés vs patients témoins.	Quantitatif	observationnelle	5 âgés et 3 témoins / 78 ans \pm 2,3 vs 48,3 ans \pm 6,8
Hypothalamic Vasopressin and Oxytocin mRNA Expression in Relation to Depressive State in Alzheimer's Disease: A Difference With Major Depressive Disorder	MEYNEN G. et al.	14/07/09	Pays Bas	Déterminer la relation entre l'expression génique de l'ocytocine et la vasopressine dans le NPV et le NSO entre l'état dépressif de la MA et des témoins sans dépression ni démence.	Quantitatif	observationnelle prospective	23 MA (9 dépressifs, 14 sans dépression) et 6 témoins / 82 ans
Oxytocin Cell Number in the Human Paraventricular Nucleus Remains Constant With Aging and in Alzheimer's Disease	WIERDA W. et al.	17/06/91	Pays Bas	Déterminer le schéma de vieillissement de la population de cellules d'ocytocine (OXT) dans le NPV par immunocytochimie	Quantitatif	observationnelle	10 MA de 46 à 97 ans vs 20 témoins de 15 à 90 ans

Gut microbiota varies by opioid use, circulating leptin and oxytocin in African American men with diabetes and high burden of chronic disease	BARENGOLT S E. et al.	26/02/18	USA/ Illinois	Montrer que l'axe intestin-cerveau est impliqué dans les associations entre le MI et la santé psycho-métabolique. Notamment que Lactobacilli et Bifidobacteria sont liées à la circulation sanguine de la leptine et de l'ocytocine.	Quantitatif	observationnelle transversale	99 patients / 56,9 ans ± 5,2
The Supraoptic and Paraventricular Nuclei of the Human Hypothalamus in Relation to Sex, Age and Alzheimer's Disease	GOUDSMIT E. et al.	27/03/90	Pays Bas	Étude post-mortem des altérations dans le nombre de cellules dans l'hypothalamus avec l'âge et la MA.	Quantitatif	observationnelle	10 MA de 46 à 97 ans vs 30 témoins de 10 à 93 ans. Deux groupes de comparaison : les > 60 ans et les < de 60 ans



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DA SILVA

Prénom : FRANCK

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

« J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète »

Signature originale :

A STRASBOURG le 07/09/2021

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ

Introduction : La maladie d'Alzheimer est un problème majeur de santé publique dans le monde mais sans traitement efficace à ce jour. Au vu des travaux récents sur le microbiote intestinal et de l'implication de l'ocytocine dans l'homéostasie des fonctions globales de l'organisme, il semble pertinent de se demander comment sont liés les trois.

Objectif : mettre en évidence le lien entre la maladie d'Alzheimer, le microbiote intestinal et l'ocytocine chez l'humain.

Matériel et méthode : Revue systématique narrative de la littérature internationale. Six bases de données internationales et francophones ont été interrogées par deux lecteurs.

Résultats : 856 documents ont été référencés dont 18 ont été retenus. Il existe un lien entre la dysbiose du microbiote intestinale et la neuro-inflammation qui pourrait être à l'origine des perturbations rencontrées dans la maladie d'Alzheimer. Les noyaux supra-ventriculaires et supra-optiques dans l'hypothalamus qui produisent l'ocytocine semblent épargnés par la neuro-dégénérescence mais son rôle dans le vieillissement n'est pas clairement établi. Peu d'études chez l'humain mettent en évidence un lien entre ocytocine et microbiote intestinal même si les recherches chez les rongeurs semblent prometteuses et soulignent l'axe bi-directionnel intestin-cerveau.

Conclusion : cette étude a montré qu'il existe un lien tripartite entre maladie d'Alzheimer, ocytocine et microbiote intestinal. Même si leurs intrications restent encore mal définies à ce jour, les probiotiques pourraient constituer une perspective d'avenir dans le traitement des maladies neurologiques en jouant sur la régulation de la neuro-inflammation, notamment via l'ocytocine.

Rubrique de classement : D.E.S de médecine générale

Mots-clés : Ocytocine, Maladie d'Alzheimer, Microbiote intestinale, revue systématique de la littérature

Président :

Pr Thomas VOGEL

Asseseurs :

Pr Anne-Sophie KORGANOW

Pr Laurent MONASSIER

Pr Marcel HIBERT (directeur de thèse)

Dr Pierre MAYER

Adresse de l'auteur :

Franck Da Silva

12 rue du Welschbruch

67200 Strasbourg