

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 octobre 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/119004 A2

(51) Classification internationale des brevets :
G01N 33/94 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000626

(22) Date de dépôt international : 13 avril 2007 (13.04.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0603346 14 avril 2006 (14.04.2006) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY 1** [FR/FR];
24-30, rue du Lionnois, BP 60120, F-54003 Nancy Cedex
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **CHERY, Céline** [FR/FR]; 9, rue Lothaire II, F-54000 Nancy (FR).
LEFEBVRE, Emmanuelle [FR/FR]; 1, rue Gabriel Fauré,
F-54500 Vandoeuvre (FR). **MERTEN, Marc** [FR/FR]; 13,
rue Neuve, F-54370 Einville-au-Jard (FR).

(74) Mandataires : **GROSSET-FOURNIER, Chantal, Catherine** etc.; Grosset-Fournier & Demachy SARL, 54,
rue Saint-Lazare, F-75009 Paris (FR).

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

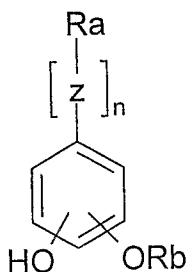
Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR DIAGNOSING *IN VITRO* OR *EX VIVO* PSYCHIATRIC DISORDERS AND/OR INTESTINAL DYSBIOSES

(54) Titre : METHODE DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* OU *EX VIVO* DE DESORDRES PSYCHIATRIQUES ET/OU DE DYSBIOSES INTESTINALES



(I)

(57) Abstract: The invention concerns the use of at least compounds of formula (I), wherein $n = 1$; Ra represents in particular -COOH; Rb represents in particular -CH₃; Z represents in particular -CH₂-CHOH-; said compound being, optionally, in the form of salts or when at least one asymmetrical carbon is present, in the form of isomers alone or in racemic mixture, as physiological marker for implementing a method for diagnosing *in vitro* or *ex vivo* psychiatric disorders and/or intestinal dysbioses.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation de l'un au moins des composés de formule (I) suivante : dans laquelle : * $n = 1$, * Ra représente notamment -COOH, * Rb représente notamment -CH₃-, * Z représente notamment -CH₂-CHOH-, * ledit composé étant le cas échéant sous forme de sels ou lorsqu'il y a présence d'au moins un carbone asymétrique,

sous forme d'isomères seuls ou en mélange racémique, comme marqueur physiologique pour la mise en œuvre d'une méthode de diagnostic *in vitro* ou *ex vivo* de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

WO 2007/119004 A2

METHODE DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* OU *EX VIVO* DE DESORDRES
PSYCHIATRIQUES ET/OU DE DYSBIOSES INTESTINALES

La présente invention concerne un nouveau marqueur biologique pour le
diagnostic de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

Plus particulièrement, l'invention concerne une méthode de diagnostic, notamment
in vitro ou *ex vivo* de désordres psychiatriques, notamment d'autisme, et/ou de
dysbioses intestinales.

Plus particulièrement, l'invention concerne une méthode de diagnostic, notamment
in vitro ou *ex vivo* d'autisme, ou de dysbioses intestinales associées à l'autisme.

L'autisme chez l'enfant, est un désordre psychiatrique hétérogène du point de vue
des mécanismes de pathogénécité. Cette pathologie, aussi nommée syndrome de
Kanner, survient habituellement dans la petite enfance, dans la première, deuxième ou
troisième année de l'enfant. Elle se caractérise par un désordre du langage, une
incapacité à développer des relations sociales, par des comportements rituels et répétitifs
et enfin par des retards mentaux plus ou moins importants.

Il existe de fortes présomptions en faveur d'un terrain génétique de cette maladie.
Toutefois, de plus en plus de recherches lient le dysfonctionnement du cerveau à un
déséquilibre métabolique dont l'origine serait dans les intestins. Des déséquilibres de la
flore intestinale, appelés dysbioses intestinales, sont très fréquemment rencontrés chez
les personnes atteintes de troubles psychiatriques.

Le diagnostic de désordres psychiatriques et notamment de l'autisme est
habituellement basé sur des observations cliniques attentives de l'individu. Le
diagnostic par observation est compliqué par le fait, d'une part, que beaucoup d'autres
désordres du système nerveux central peuvent aussi avoir des symptômes très
comparables à ceux de l'autisme, et d'autre part, par le fait que ces observations
fastidieuses de l'enfant, doivent être répétées et prolongées dans le temps et effectuées
par des spécialistes expérimentés en milieu hospitalier.

La demande de brevet EP 0 979 828, concerne une méthode de diagnostic de
l'autisme comprenant la détection de peptides de formule pyroGlu-Trp-GlyNH₂, Gly-
Ser-Glu-Asn et pyroGlu-Glu-Asp-Ser, dans un fluide biologique tel que le sang ou
l'urine, par des méthodes appropriées de type HPLC ou immunoprécipitation grâce à
des anticorps dirigés contre les peptides précités. Il est donné comme hypothèse dans

cette demande, que les taux élevés des métabolites cités ci-dessus chez les patients autistes ont comme origine possible une infection fongique.

La demande de brevet US 5, 686,311 expose une méthode de diagnostic de l'autisme basée sur la détermination d'une série de métabolites qui 1) sont susceptibles d'agir sur le Cycle de Krebs ou 2) sont d'origine bactérienne, tels que l'acide citramalique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide furan-2,5-dicarboxylique, l'acide 3-oxo-glutarique, l'acide dihydroxyphénylpropionique, l'acide carboxycitrique, l'acide 5-hydroxyméthyl-2-furoïque, l'acide furancarboxyglycine, l'acide phénylcarboxylique et l'arabinose. Ces composés sont détectés par GC/MS dans des fluides biologiques (urine, sang, salive et liquide cébrospinal) de patients autistes et leurs taux sont comparés à ceux détectés dans des échantillons issus de patients sains. Cependant, l'utilisation de ces métabolites comme marqueurs biologiques ne semble pas toujours permettre de diagnostiquer des désordres psychiatriques sans avoir recours à l'étude des symptômes cliniques.

Reichelt et al. (*Biol. Psychiatry*, 1986, 21 (13) 1279-90; *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 1981, 28, p.627-43 ; *Med. Hypothese*, 1995, 45 (5), p. 498-502) ont détecté un ensemble de peptides chez les enfants autistes et ont purifié certains de ces peptides présents dans leurs urines. Dans le but d'identifier des patients chez qui le syndrome de l'autisme serait causé par un mécanisme pathogène commun, ces peptides tels que le gluten et la caséine sont recherchés. Les peptides précités semblent n'être détectés que chez certains patients et non pas dans l'ensemble des cas d'autisme.

Des publications concernent l'étude de l'autisme par la mesure des taux d'un métabolite dopaminergique majeur, l'acide homovanilique (HVA), ou d'un métabolite issu de la norépinéphrine, l'acide vanillylmandélique (VMA), dans un fluide biologique.

Ces publications mentionnent que l'autisme semble être lié à un désordre neurobiologique mais présentent des résultats contradictoires.

A titre d'exemple, on peut citer celle de Robert T. Schultz et al. (*Charney, D.S. and Nestler, E.J. The neurobiology of Mental Illness* (2nd edition), *Oxford University Press*), dans laquelle est indiqué que le niveau de HVA dans le liquide cébrospinal de personnes autistes est soit augmenté, soit diminué, soit identique à celui de personnes saines ; de même certaines études du niveau urinaire de HVA rapportent que les niveaux sont similaires chez les sujets autistes et les sujets sains.

Dans la publication de Christopher J. McDougale (*J Clin Psychiatry* 2005 ;66 (suppl 10)), il est également décrit que le taux urinaire de HVA d'individus autistes ne diffère pas de celui des individus sains.

De même, dans la publication de Minderaa RB (*Noradrenergic and adrenergic functioning in autism, Biol Psychiatry*. 1994 Aug 15 ; 36(4):237-41. PMID : 79866888), le taux urinaire de l'acide vanillylmandélique chez des individus sains et autistes est mesuré (tableau 5 de la publication). Il est montré que les individus autistes ont un taux urinaire d'acide vanillylmandélique identique à celui des contrôles.

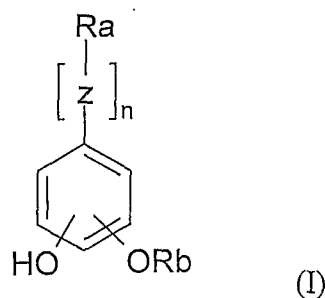
A ce jour, les méthodes de l'art antérieur ne fournissent pas encore de solution satisfaisante au problème du diagnostic rapide et sûr de l'autisme au moyen de marqueurs biologiques, sachant que chacun d'entre eux est intrinsèquement insuffisant pour discriminer une condition physiologique d'une situation pathologique.

L'un des buts de l'invention est de fournir un nouveau marqueur biologique sensible, fiable et d'utilisation rapide, pour le diagnostic de désordres psychiatriques, notamment l'autisme et/ou de dysbioses intestinales.

L'un des buts de l'invention est également de fournir un kit de diagnostic de désordres psychiatriques, notamment l'autisme et/ou de dysbioses intestinales.

L'un des buts de l'invention est de fournir des anticorps monoclonaux et polyclonaux et des hybridomes susceptibles de produire ces anticorps, lesquels peuvent être utilisés dans le kit de diagnostic ou comme antagonistes pour le traitement de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

La présente invention concerne l'utilisation de l'un au moins des composés de formule (I) suivante :



dans laquelle :

- * $n = 0$ ou 1 ,
- * Ra représente $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NR}_1\text{R}_2$, avec R_1 et R_2 représentant indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,

- * Rb représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, de préférence un groupe -CH₃,
- * Z représente -CH₂-Y-, Y représentant une chaîne hydrocarbonée de 1 à 2 atomes de carbone, le cas échéant substituée par un groupe OH, ladite chaîne comprenant le cas échéant un groupe -NH- et/ou -CO-,
- * lesdits composés étant le cas échéant sous forme de sels ou lorsqu'il y a présence d'au moins un carbone asymétrique, sous forme d'isomères seuls ou en mélange racémique,
- * lesdits composés étant différents de l'acide vanillyllactique, de l'acide vanillylpyruvique et du 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol,

comme marqueur physiologique pour la mise en œuvre d'une méthode de diagnostic *in vitro* ou *ex vivo* de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

Dans la présente invention, il a été trouvé de façon surprenante que chez les patients atteints de désordres psychiatriques, le pic de valeur de l'un au moins des composés définis ci-dessus, est significativement supérieur à la valeur obtenue pour un patient sain.

Il a également été trouvé de façon inattendue, que la présence de l'un au moins des composés définis ci-dessus dans un échantillon biologique d'un malade permet avantageusement de diagnostiquer l'autisme, ou des dysbioses intestinales associées à l'autisme.

En d'autres termes, de façon avantageuse, les composés de l'invention étant spécifiques du diagnostic de désordres psychiatriques (éventuellement associés à des dysbioses), ils ne permettent pas le diagnostic de dysbioses non associées à des désordres psychiatriques.

On entend par « marqueur physiologique » un marqueur biochimique permettant la mise en œuvre d'une méthode de diagnostic *in vitro* ou *ex vivo*.

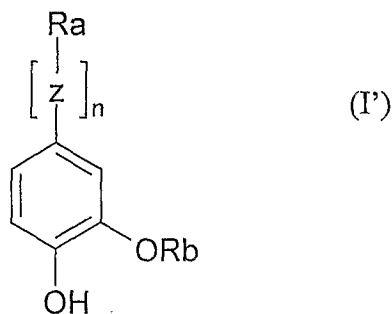
On entend, par sels, des sels pharmacologiquement acceptables tels que les sels d'ammonium, sodium, potassium, calcium, magnésium.

Le terme « désordres psychiatriques », tel qu'utilisé dans la présente invention, se réfère à des désordres psychiatriques ou neurologiques. Les désordres neurologiques concernent les troubles du système nerveux. Les désordres psychiatriques concernent les troubles ou dysfonctionnements mentaux et émotionnels. Ces désordres sont identifiés et

classifiés dans *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Revised : DSM-IV-TR*, Washington, DC : American Psychiatric Association ; 2000.

L'expression « dysbiose intestinale » définit un déséquilibre de la flore intestinale couramment observé chez des individus atteints de troubles psychiatriques de type autisme.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de l'un au moins des composés de formule (I') suivante :

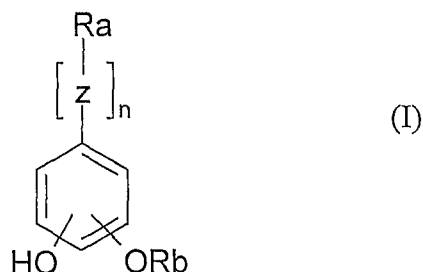


dans laquelle :

- * $n = 0$ ou 1 ,
- * Ra représente $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NR}_1\text{R}_2$, avec R_1 et R_2 représentant indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,
- * Rb représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, de préférence un groupe $-\text{CH}_3$,
- * Z représente $-\text{CH}_2-\text{Y}-$, Y représentant une chaîne hydrocarbonée de 1 à 2 atomes de carbone, le cas échéant substituée par un groupe OH, ladite chaîne comprenant le cas échéant un groupe $-\text{NH}-$ et/ou $-\text{CO}-$,
- * lesdits composés étant le cas échéant sous forme de sels ou lorsqu'il y a présence d'au moins un carbone asymétrique, sous forme d'isomères seuls ou en mélange racémique,
- * lesdits composés étant différents de l'acide vanillyllactique, de l'acide vanillylpyruvique et du 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol,

comme marqueur physiologique pour la mise en œuvre d'une méthode de diagnostic *in vitro* ou *ex vivo* de troubles psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

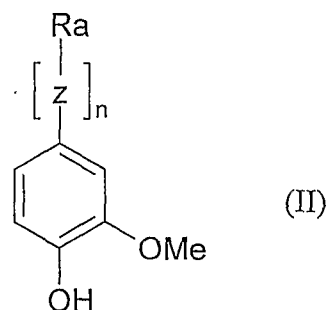
Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de l'un au moins des composés de formule (I) suivante :



dans laquelle :

- 5 * $n = 0$ ou 1 ,
- * Ra représente $-\text{COOH}$,
- * Rb représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, de préférence un groupe $-\text{CH}_3$,
- 10 * Z représente $-\text{CH}_2-\text{Y}-$, Y représentant une chaîne hydrocarbonée de 1 à 2 atomes de carbone, le cas échéant substituée par un groupe OH, ladite chaîne comprenant le cas échéant un groupe $-\text{NH}-$ et/ou $-\text{CO}-$,
- * lesdits composés étant le cas échéant sous forme de sels ou lorsqu'il y a présence d'au moins un carbone asymétrique, sous forme d'isomères seuls ou en mélange racémique,
- 15 * lesdits composés étant différents de l'acide vanillyllactique et de l'acide vanillylpyruvique.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de l'un au moins des composés de formule (II) suivante :



20 dans laquelle n, Ra, et Z sont tels que définis ci-dessus.

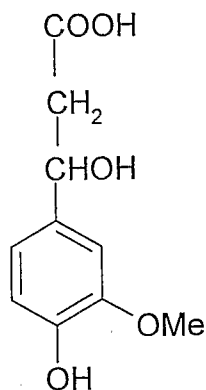
Selon un autre mode de réalisation, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de l'un au moins des composés de formule (I) ou (II), dans laquelle :

- * $n = 0$ ou 1 ,
- * R_a représente $-\text{COOH}$,
- * Z représente $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$,
- * lesdits composés étant différents de l'acide vanillyllactique.

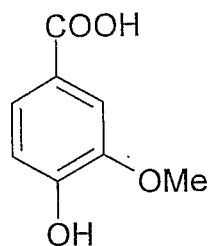
Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de l'un au moins des composés de formule (I) ou (II), dans laquelle :

- * $n = 1$,
- * R_a représente $-\text{COOH}$,
- * R_b représente $-\text{CH}_3-$,
- * Z représente $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$,
- * lesdits composés étant différents de l'acide vanillyllactique.

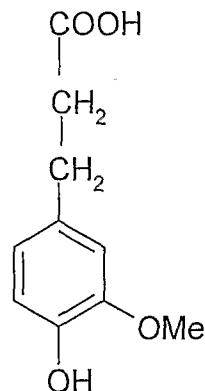
Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le composé de formule (II) est choisi parmi l'un des composés suivants :



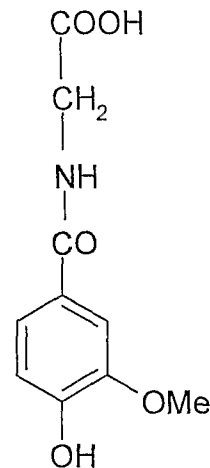
Acide 3-méthoxy-4-
hydroxyphényl-3-
hydroxy-propionique



Acide vanillique



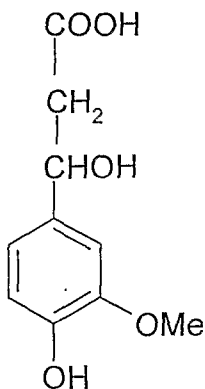
Acide vanillylpropionique



Vanillylglycine

5

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le composé de formule (II) utilisé est l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique et répond à la formule suivante :



10

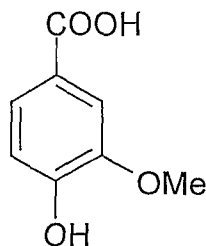
Le composé tel que défini ci-dessus est l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique, nommé aussi acide vanillyl-3OH-propionique ou vanillylhydracrylique. Ce composé est un produit intermédiaire d'une des voies de dégradation bactérienne de l'acide férulique (provenant des polyphénols alimentaires).

15

Dans la présente invention, il a été trouvé de façon surprenante que chez les patients atteints de désordres psychiatriques, le pic de valeur de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique est significativement supérieur à la valeur obtenue pour un patient sain. Les niveaux significatifs dudit composé, mis en évidence

par des méthodes appropriées, notamment la GC/MS, chez tout les patients analysés, permettent de considérer ledit composé comme un marqueur sensible et fiable pour le diagnostic de l'autisme et autres désordres psychiatriques.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le composé de formule (II) utilisé est l'acide vanillique et répond à la formule suivante :



Dans la présente invention, il a été trouvé de façon surprenante que chez les patients atteints de désordres psychiatriques, le pic de valeur de l'acide vanillique est significativement supérieur à la valeur obtenue pour un patient sain.

Les composés peuvent être utilisés seuls ou en mélange, par exemple l'acide Vanillylpropionique (VPA) en mélange avec la Vanillylglycine (VG) ; ou l'acide Vanillylpropionique (VPA) en mélange avec l'acide Vanillique (VA) ; ou l'acide Vanillylpropionique (VPA) en mélange avec la Vanillylglycine (VG) et l'acide Vanillique (VA) ; ou encore l'acide Vanillique (VA) en mélange avec la Vanillylglycine (VG).

Les désordres psychiatriques impliqués dans l'invention appartiennent au groupe constitué de l'autisme, des retards de développement, des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, ou la maladie de Parkinson.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, le désordre psychiatrique impliqué dans l'invention, est l'autisme.

De façon avantageuse, le désordre psychiatrique impliqué dans l'invention est l'autisme lié à la dysbiose intestinale.

La présente invention concerne également, une méthode de diagnostic et/ou de pronostic, notamment in vitro ou ex vivo, de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales, caractérisée en ce qu'elle comprend une étape de détermination d'une variation de la quantité de l'un au moins des composés définis ci-dessus, présente dans un échantillon biologique prélevé sur un patient, par rapport à la quantité de ce(s) même(s) composé(s) présente dans un échantillon biologique prélevé chez un individu sain.

Le diagnostic est positif si la variation de la quantité pour au moins l'un des composés, par exemple dans un échantillon urinaire et notamment pour l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique, est supérieure à 20 microgrammes par milligramme de créatinine, plus préférentiellement de 20 à 180 microgrammes par milligramme de créatinine.

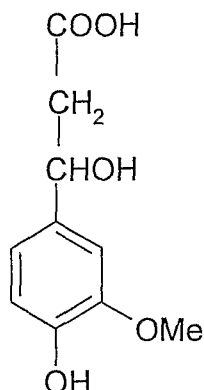
Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une méthode telle que définie ci-dessus, dans laquelle la détermination par une méthode appropriée, d'une augmentation de la quantité de l'un au moins des composés définis ci-dessus, présente dans un échantillon biologique prélevé sur un patient, par rapport à la quantité de ce(s) même(s) composé(s) présente dans un échantillon biologique prélevé chez un individu sain, correspond au diagnostic de l'autisme et/ou de dysbioses intestinales.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne la méthode telle que définie ci-dessus, dans laquelle la quantité de l'un au moins des composés définis ci-dessus, présente dans un échantillon biologique prélevé sur un patient, et la quantité de ce(s) même(s) composé(s) présente dans un échantillon biologique prélevé chez un individu sain, est mesurée par chromatographie, par spectrophotométrie, par une méthode immunologique, notamment de test ELISA, ou immuno-néphélométrique et préférentiellement par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC/MS).

Ces procédés sont connus et utilisés par l'homme de l'art et sont appliqués avec succès pour l'analyse d'échantillons biologiques en routine (sérum, urine, sang, etc.) afin de doser un grand nombre d'analytes, tels que les protéines, les peptides, les stéroïdes naturels ou les drogues. Ces procédés sont référencés dans l'ouvrage de P. Tijssen « *Practice and Theory of Enzyme Immunoassays* », Elsevier, Amsterdam 1985. Toutefois, le principal avantage de la technique GC/MS est sa simplicité de manipulation, son faible temps d'analyse, et avant tout, sa grande spécificité et sensibilité de détection qui permet une caractérisation plus fine dudit composé dans des échantillons biologiques, en comparaison aux autres méthodes connues de l'homme de l'art.

Dans la présente invention, l'analyse et la quantification de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique par GC/MS peut être effectuée sur la base de fragments ioniques caractéristiques de rapport m/z de 297 et 428.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, dans la méthode telle que définie ci-dessus, la détermination d'une augmentation de la quantité dudit composé de formule :



5 présente dans un échantillon biologique prélevé sur un patient, par rapport à la quantité de ce même composé présente dans un échantillon biologique prélevé chez un individu sain, correspond au diagnostic de l'autisme et/ou des dysbioses intestinales.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'échantillon biologique impliqué dans l'invention est choisi parmi l'urine, le sang, la salive, le liquide cébrospinal ou les
10 selles.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne la méthode telle que définie ci-dessus, dans laquelle la quantité de l'un au moins des composés définis ci-dessus, notamment la quantité du composé acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique, présente dans un échantillon d'urine prélevé sur
15 un patient, est supérieure à environ 20 microgrammes par milligramme de créatinine et notamment de 20 à 180 microgrammes par milligramme de créatinine.

La présente invention concerne des anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre l'un au moins des composés définis ci-dessus, en particulier dirigés contre l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique.

20 Les anticorps monoclonaux peuvent être obtenus par immunisation de souris avec l'un des composés définis ci-dessus, par exemple l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique, couplée à une protéine ou un peptide de couplage selon les techniques classiques connues de l'homme de l'art. Les immunocytes prélevés après immunisation sont fusionnés avec un myélome murin déficient pour l'hypoxanthine
25 guanine phosphoribosyl transférase. Un milieu de sélection permet la survie des hybridomes, et la sélection de l'hybridome sécrétant l'anticorps spécifique anti- acide 3-

méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique est effectuée par des techniques immunologiques classiques.

La présente invention concerne également, le kit de diagnostic de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales comprenant :

- un ou plusieurs réactifs, notamment anticorps dirigé contre l'un au moins des composés définis ci-dessus, susceptibles de détecter la présence dans un échantillon biologique, de l'un au moins des composés définis ci-dessus,
- éventuellement, un échantillon témoin contenant l'un au moins des composés en quantité prédéterminée indicative du diagnostic positif de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales,
- éventuellement, un échantillon témoin contenant l'un au moins des composés en quantité prédéterminée indicative du diagnostic négatif de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

La technique utilisée pour la réalisation du kit est de type ELISA compétitive. Elle est basée sur la compétition entre l'un des composés définis ci-dessus, par exemple l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique, conjugué à de la peroxydase ou à un fluorochrome ou à un conjugué radiomarqué et l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique présent dans l'échantillon et ce pour un nombre limité de sites de fixation (anti-corps absorbés). La quantité de conjugué fixé est détectée par comptage de la radioactivité ou par fluorimétrie ou par l'addition d'un substrat chromogénique ou luminescent suivie d'une détection spectrométrique. La quantification est effectuée par comparaison avec une gamme standard qui est présente dans le kit. L'intensité de la lecture est inversement proportionnelle à la quantité d'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique présente dans le standard ou l'échantillon.

La présente invention concerne des hybridomes susceptibles de produire des anticorps monoclonaux tels que définis ci-dessus, en particulier des anticorps monoclonaux dirigés contre l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique.

La présente invention concerne l'utilisation d'antagonistes de l'un au moins des composés définis ci-dessus, pour le traitement de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

De façon avantageuse, les antagonistes sont choisis parmi les anticorps polyclonaux ou monoclonaux dirigés contre les composés décrits ci-dessus.

DESCRIPTION DES FIGURES

Figure 1 :

La figure 1 correspond au chromatogramme obtenu par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) après l'analyse d'un échantillon d'urine d'un contrôle sain. Cette figure illustre les concentrations des divers composés dérivés triméthylsilylés (TMS) où les pics sont identifiés tels que : A, acide lactique ; B, urée ; C, étalon interne ; D, acide 2-oxoglutarique ; E, acide hippurique ; F, acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique ; G, acide citrique.

Figure 2 :

La figure 2 correspond au chromatogramme obtenu par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) après l'analyse d'un échantillon d'urine d'un enfant autiste. Cette figure illustre les concentrations des divers composés dérivés triméthylsilylés (TMS) où les pics sont identifiés tels que : A, acide lactique ; B, urée ; C, étalon interne ; D, acide 2-oxoglutarique ; E, acide hippurique ; F, acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique ; G, acide citrique.

Figure 3 :

La figure 3 correspond au chromatogramme obtenu par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) permettant de caractériser le spectre de masse du composé identifié comme le dérivé TMS de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique retrouvé chez un patient autiste. L'axe des abscisses correspond à la masse en Dalton des fragments ioniques. Les fragments ioniques 297 et 428 permettent d'identifier le composé A, acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique.

Figure 4 :

La figure 4 correspond à l'histogramme comparatif relatif à la quantité du dérivé TMS de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique respectivement entre 27 contrôles sains (A) et 27 patients autistes (B). L'axe des abscisses correspond à la quantité de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique en $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine. Les valeurs des médianes sont représentées, ainsi que leurs pourcentiles à 95%. La quantité dudit composé chez les patients autistes est supérieure à 20 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine et chez les contrôles sains est comprise entre 0 et 15 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine. Par ailleurs, des données issues d'analyses chromatographiques démontrent que le rapport de surface de la quantité dudit composé chez les patients autistes est supérieur à 0,1 et

chez les contrôles sains est compris entre 0 et 0,07 (résultats non montrés). Le test de Mann et Whitney met en évidence une différence significative avec un Ucal de 3,2.

Figure 5 :

La figure 5 correspond à l'histogramme comparatif relatif à la quantité du dérivé TMS de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique entre 62 contrôles sains (A) et 45 patients souffrant de pathologies psychiatriques caractérisées par un retard sévère du développement et non autistiques (B). L'axe des abscisses correspond à la quantité de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique en $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine. Les valeurs des médianes sont représentées ainsi que leurs pourcentiles à 95%. La quantité dudit composé chez les patients atteints de diverses neuropathies non autistiques est supérieure à 20 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine et chez les contrôles sains est comprise entre 0 et 15 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine. Par ailleurs, des données issues d'analyses chromatographiques démontrent que le rapport de surface entre les taux dudit composé de patients atteints de diverses neuropathies non autistiques et de contrôles sains est compris entre 0 et 0,07 pour les contrôles sains et supérieur à 0,1 pour les patients du groupe (B) (résultats non montrés). Le test de Mann et Whitney met en évidence une différence significative avec un Ucal de 4,74.

Figure 6 :

La figure 6 présente l'histogramme relatif à la quantité du dérivé TMS de la vanillylglycine (VG) respectivement entre 27 contrôles sains (A) et 27 patients autistes (B). L'axe des abscisses correspond au rapport de surface de la quantité de vanillylglycine. Les valeurs des médianes sont représentées, ainsi que leurs pourcentiles à 95%. La valeur de la médiane chez les patients autistes (B) est 0,2 et la valeur de la médiane chez les contrôles sains (A) est 0,04. Pour la vanillylglycine (VG), le rapport de surface de la quantité dudit composé chez les patients autistes est compris entre 0,12 et 0,72 et chez les contrôles sains est compris entre 0 et 0,1. Le test de Mann et Whitney met en évidence une différence significative avec un Ucal de 3,6.

L'acide vanillique (VA) et l'acide vanillylpropionique (VPA) ont également été testés et ont montré un rapport de surface supérieurs chez les patients autistes à celui des patients sains.

Figure 7 :

La figure 7 présente l'histogramme relatif à la quantité du dérivé TMS de l'acide vanillique (VA) respectivement de 38 sujets témoins (A) et de 40 patients autistes (B). L'axe des abscisses correspond au rapport de surface de la quantité d'acide vanillique.

Les valeurs des médianes sont représentées ainsi que leur pourcentiles à 95%. La valeur de la médiane chez les patients autistes (B) est 0,44 et la valeur de la médiane chez les contrôles sains (A) est 0,124. Par ailleurs, des données issues d'analyses chromatographiques démontrent que le rapport de surface, par rapport à l'étalon interne, de la quantité dudit composé chez les patients autistes est compris entre 0,16 et 1,07 et est compris entre 0,07 et 0,45 chez les contrôles sains. Le test de Mann et Whitney met en évidence une différence significative avec un Ucal de 3,63.

Figure 8 :

La figure 8 présente l'histogramme relatif à la quantité du dérivé TMS de l'acide vanillylpropionique (VPA) respectivement de 38 sujets témoins (A) et de 40 patients autistes (B). L'axe des abscisses correspond au rapport de surface de la quantité d'acide vanillylpropionique. Les valeurs des médianes sont représentées ainsi que leur pourcentiles à 95%. La valeur de la médiane chez les patients autistes (B) est 0,04 et la valeur de la médiane chez les contrôles sains (A) est 0,011. Les données issues d'analyses chromatographiques démontrent que le rapport de surface, par rapport à l'étalon interne, de la quantité dudit composé chez les patients autistes est compris entre 0,014 et 0,053 et est compris entre 0,003 et 0,022 chez les contrôles sains. Le test de Mann et Whitney met en évidence une différence significative avec un Ucal de 4,47.

Figure 9 :

La figure 9 correspond à l'histogramme comparatif relatif à la quantité du dérivé TMS de l'acide dihydroxyphénylpropionique entre 27 contrôles sains (A), 27 patients autistes (B) et 18 patients non autistes souffrant de dysbioses intestinales (C). Les valeurs des médianes sont représentées ainsi que leurs pourcentiles à 95%. Le rapport de surface de la quantité dudit composé chez les patients non autistes souffrant de dysbioses intestinales est supérieur à celui des patients autistes.

PARTIE EXPERIMENTALE

Exemple 1 : Fréquence et quantité de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique chez les patients autistes.

Une analyse GC/MS de l'urine de 27 patients autistes permet d'identifier un pic important ayant les mêmes caractéristiques (temps de rétention et spectre de masse) que l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique. Ce pic a été quantifié par intégration de l'aire comprise sous le pic des fragments ioniques spécifiques de rapport m/z de 297 et 428. Une analyse réalisée sur les urines de patients montre que la fréquence des cas où le composé décrit dans l'invention est détecté dans l'urine est statistiquement différente chez les patients autistes comparée à 27 patients sains. L'étalon interne utilisé est l'acide orthohydroxyphenylacétique dont la quantification est basée sur les ions de fragmentation 296, 281, 252 et 164.

Les résultats sont reportés dans les figures 1 à 4.

Exemple 2 : Fréquence et quantité de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique chez les patients atteints d'autres désordres psychiatriques.

Une analyse GC/MS de l'urine de 45 patients atteints d'autres désordres psychiatriques permet d'identifier un pic important ayant les mêmes caractéristiques (temps de rétention et spectre de masse) que l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique. Ce pic a été quantifié par intégration de l'aire comprise sous le pic des fragments ioniques spécifiques de rapport m/z de 297 et 428. Une analyse réalisée sur les urines de plusieurs patients montre que la fréquence des cas où le composé décrit dans l'invention est détecté dans l'urine est statistiquement différente chez les patients non autistes mais ayant des désordres psychiatriques et/ou psychomoteurs comparée à 62 patients sains.

L'étalon interne utilisé est l'acide orthohydroxyphenylacétique dont la quantification est basée sur les ions de fragmentation 296, 281, 252 et 164.

Les résultats sont reportés dans la figure 5.

Exemple 3 : Fréquence et quantité de la vanillylglycine (VG) chez les patients autistes.

Le protocole utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Il a permis d'identifier un pic important ayant les mêmes caractéristiques (temps de rétention et spectre de masse) que la vanillylglycine. Ce pic a été quantifié par intégration de l'aire comprise sous le pic des fragments ioniques spécifiques de rapport m/z de 369, 354 et 223.

Le résultat est reporté dans la figure 6.

Exemple 4 : Fréquence et quantité de l'acide vanillique (VA) chez les patients autistes.

Le protocole utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Il a permis d'identifier un pic important ayant les mêmes caractéristiques (temps de rétention et spectre de masse) que l'acide vanillique (VA). Ce pic a été quantifié par intégration de l'aire comprise sous le pic des fragments ioniques spécifiques de rapport m/z de 312, 297 et 267.

Le résultat est reporté dans la figure 7.

Exemple 5 : Fréquence et quantité de l'acide vanillylpropionique (VPA) chez les patients autistes.

Le protocole utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Il a permis d'identifier un pic important ayant les mêmes caractéristiques (temps de rétention et spectre de masse) que l'acide vanillylpropionique (VPA). Ce pic a été quantifié par intégration de l'aire comprise sous le pic des fragments ioniques spécifiques de rapport m/z de 340, 310, et 325.

Le résultat est reporté dans la figure 8.

Exemple 6 : Fréquence et quantité de l'acide dihydroxyphénylpropionique chez les patients autistes et les patients non autistes souffrant de dysbioses intestinales.

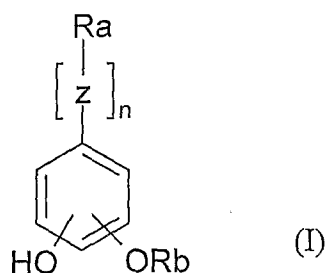
Le protocole utilisé est le même que celui de l'exemple 1, comprenant 18 patients atteints de dysbiose, 27 patients autistes et 27 patients sains.

Il a permis d'identifier un pic important ayant les mêmes caractéristiques (temps de rétention et spectre de masse) que l'acide dihydroxyphénylpropionique. Ce pic a été quantifié par intégration de l'aire comprise sous le pic des fragments ioniques spécifiques de rapport m/z de 398, 267 et 179.

Les résultats de la figure 9, montrent que l'acide dihydroxyphénylpropionique permet le diagnostic de dysbioses non associées à des désordres psychiatriques. En d'autres termes, il n'apparaît pas être un marqueur biologique spécifique du diagnostic de désordres psychiatriques.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de l'un au moins des composés de formule (I) suivante :

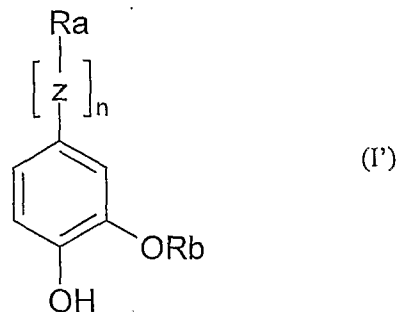


dans laquelle :

- * $n = 0$ ou 1 ,
- * Ra représente $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NR}_1\text{R}_2$, avec R_1 et R_2 représentant indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,
- * Rb représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, de préférence un groupe $-\text{CH}_3$,
- * Z représente $-\text{CH}_2-\text{Y}-$, Y représentant une chaîne hydrocarbonée de 1 à 2 atomes de carbone, le cas échéant substituée par un groupe OH, ladite chaîne comprenant le cas échéant un groupe $-\text{NH}-$ et/ou $-\text{CO}-$,
- * lesdits composés étant le cas échéant sous forme de sels ou lorsqu'il y a présence d'au moins un carbone asymétrique, sous forme d'isomères seuls ou en mélange racémique,
- * lesdits composés étant différents de l'acide vanillyllactique, de l'acide vanillylpyruvique et du 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol,

comme marqueur physiologique pour la mise en œuvre d'une méthode de diagnostic *in vitro* ou *ex vivo* de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

2. Utilisation selon la revendication 1, de l'un au moins des composés de formule (I') suivante :

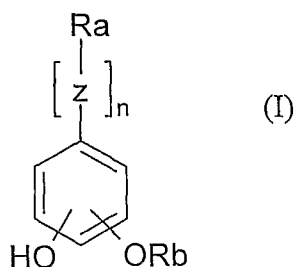


dans laquelle :

- * $n = 0$ ou 1 ,
- * Ra représente $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NR}_1\text{R}_2$, avec R_1 et R_2 représentant indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,
- * Rb représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, de préférence un groupe $-\text{CH}_3$,
- * Z représente $-\text{CH}_2-\text{Y}-$, Y représentant une chaîne hydrocarbonée de 1 à 2 atomes de carbone, le cas échéant substituée par un groupe OH, ladite chaîne comprenant le cas échéant un groupe $-\text{NH}-$ et/ou $-\text{CO}-$,
- * lesdits composés étant le cas échéant sous forme de sels ou lorsqu'il y a présence d'au moins un carbone asymétrique, sous forme d'isomères seuls ou en mélange racémique,
- * lesdits composés étant différents de l'acide vanillyllactique, de l'acide vanillylpyruvique et du 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol,

comme marqueur physiologique pour la mise en œuvre d'une méthode de diagnostic *in vitro* ou *ex vivo* de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

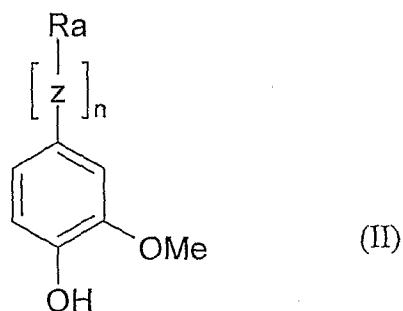
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, de l'un au moins des composés de formule (I) suivante :



dans laquelle :

- * $n = 0$ ou 1 ,
- * Ra représente $-\text{COOH}$,
- * Rb représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, de préférence un groupe $-\text{CH}_3$,
- * Z représente $-\text{CH}_2-\text{Y}-$, Y représentant une chaîne hydrocarbonée de 1 à 2 atomes de carbone, le cas échéant substituée par un groupe OH, ladite chaîne comprenant le cas échéant un groupe $-\text{NH}-$ et/ou $-\text{CO}-$,
- * lesdits composés étant le cas échéant sous forme de sels ou lorsqu'il y a présence d'au moins un carbone asymétrique, sous forme d'isomères seuls ou en mélange racémique,
- * lesdits composés étant différents de l'acide vanillyllactique et de l'acide vanillylpyruvique.

4. Utilisation selon la revendication 1 à 3, de l'un au moins des composés de formule (II) suivante :



dans laquelle n , Ra, et Z sont tels que définis dans la revendication 1 à 3.

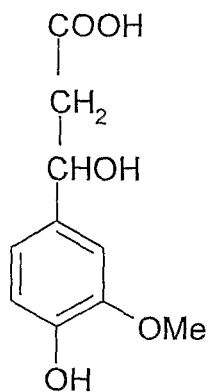
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, de l'un au moins des composés de formule (I) ou (II), dans laquelle :

- * $n = 0$ ou 1 ,
- * Ra représente $-\text{COOH}$,
- * Z représente $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$,
- * lesdits composés étant différents de l'acide vanillyllactique.

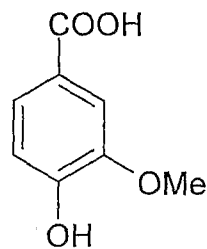
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, de l'un au moins des composés de formule (I) ou (II) dans laquelle :

- * $n = 1$,
- * Ra représente $-\text{COOH}$,
- * Rb représente $-\text{CH}_3-$,
- * Z représente $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$,
- * lesdits composés étant différents de l'acide vanillylactique.

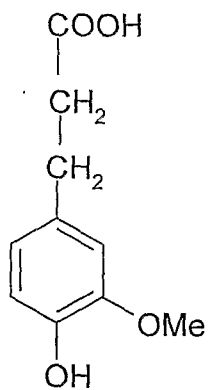
7. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le composé de formule (II) est choisi parmi l'un des composés suivants :



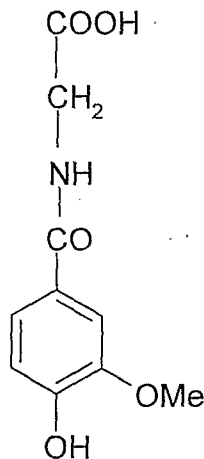
Acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxypropionique



Acide vanillique

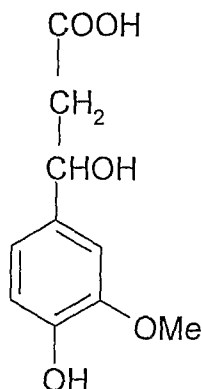


Acide vanillylpropionique



Vanillylglycine

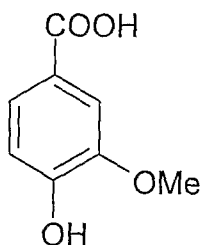
8. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit composé répond à la formule suivante :



(acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique)

5

9. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit composé répond à la formule suivante :



(acide vanillique)

10

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que les désordres psychiatriques appartiennent au groupe constitué de l'autisme, des retards de développement, des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson.

15

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que ledit désordre psychiatrique est l'autisme.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que ledit désordre psychiatrique est l'autisme lié à la dysbiose intestinale.

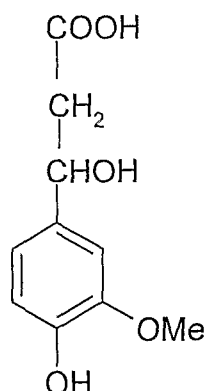
20

13. Méthode de diagnostic *in vitro* ou *ex vivo* de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales, caractérisée en ce qu'elle comprend une étape de détermination d'une variation de la quantité de l'un au moins des composés définis dans l'une des revendications 1 à 9, présente dans un échantillon biologique prélevé sur un patient, par rapport à la quantité de ce(s) même(s) composé(s) présente dans un échantillon biologique prélevé chez un individu sain.

14. Méthode selon la revendication 13, caractérisée en ce que la détermination par une méthode appropriée, d'une augmentation de la quantité de l'un au moins des composés définis dans l'une des revendications 1 à 9, présente dans un échantillon biologique prélevé sur un patient, par rapport à la quantité de ce(s) même(s) composé(s) présente dans un échantillon biologique prélevé chez un individu sain, correspond au diagnostic de l'autisme et/ou de dysbioses intestinales.

15. Méthode selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que la quantité de l'un au moins des composés définis dans l'une des revendications 1 à 9, présente dans un échantillon biologique prélevé sur un patient, et la quantité de ce(s) même(s) composé(s) présente dans un échantillon biologique prélevé chez un individu sain, est mesurée par chromatographie, par spectrophotométrie, par une méthode immunologique, notamment par un test ELISA, ou immuno-néphélométrique et préférentiellement par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC/MS).

16. Méthode selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, caractérisée en ce que la détermination d'une augmentation de la quantité dudit composé de formule :



5 présente dans un échantillon biologique prélevé sur un patient, par rapport à la quantité de ce même composé présente dans un échantillon biologique prélevé chez un individu sain, correspond au diagnostic de l'autisme et/ou des dysbioses intestinales.

10 17. Méthode de diagnostic *in vitro* ou *ex vivo* selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, caractérisée en ce que l'échantillon biologique est choisi parmi l'urine, le sang, la salive, le liquide cébrospinal ou les selles.

15 18. Méthode selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisée en ce que la quantité de l'un au moins des composés définis dans l'une des revendications 1 à 9, notamment la quantité du composé acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique, présente dans un échantillon d'urine prélevé sur un patient, est supérieure à environ 20 microgrammes par milligramme de créatinine et notamment de 20 à 180 microgrammes par milligramme de créatinine.

20 19. Kit de diagnostic de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales comprenant :

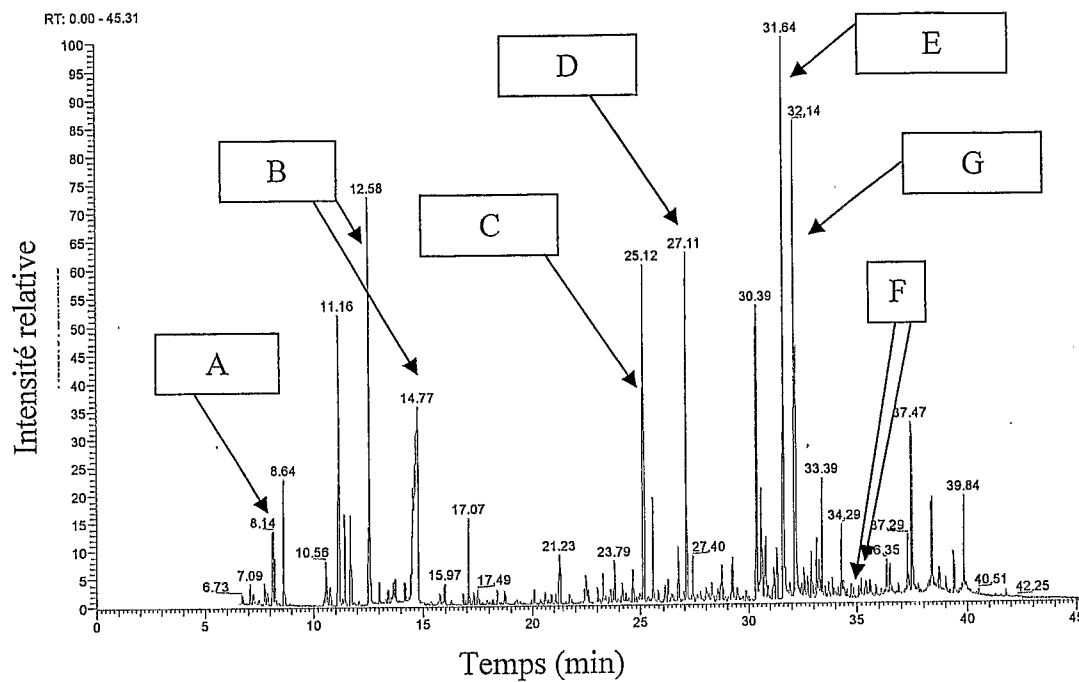
- un ou plusieurs réactifs, notamment anticorps dirigé contre l'un au moins des composés définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, susceptibles de détecter la présence dans un échantillon biologique, de l'un au moins des composés définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9,

- éventuellement, un échantillon témoin contenant l'un au moins des composés en quantité prédéterminée indicative du diagnostic positif de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales,
- éventuellement, un échantillon témoin contenant l'un au moins des composés en quantité prédéterminée indicative du diagnostic négatif de désordres psychiatriques et/ou de dysbioses intestinales.

20. Anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre l'un au moins des composés définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, notamment dirigés contre l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxy-propionique.

21. Hybridomes susceptibles de produire les anticorps monoclonaux définis selon la revendication 20.

1/9



2/9

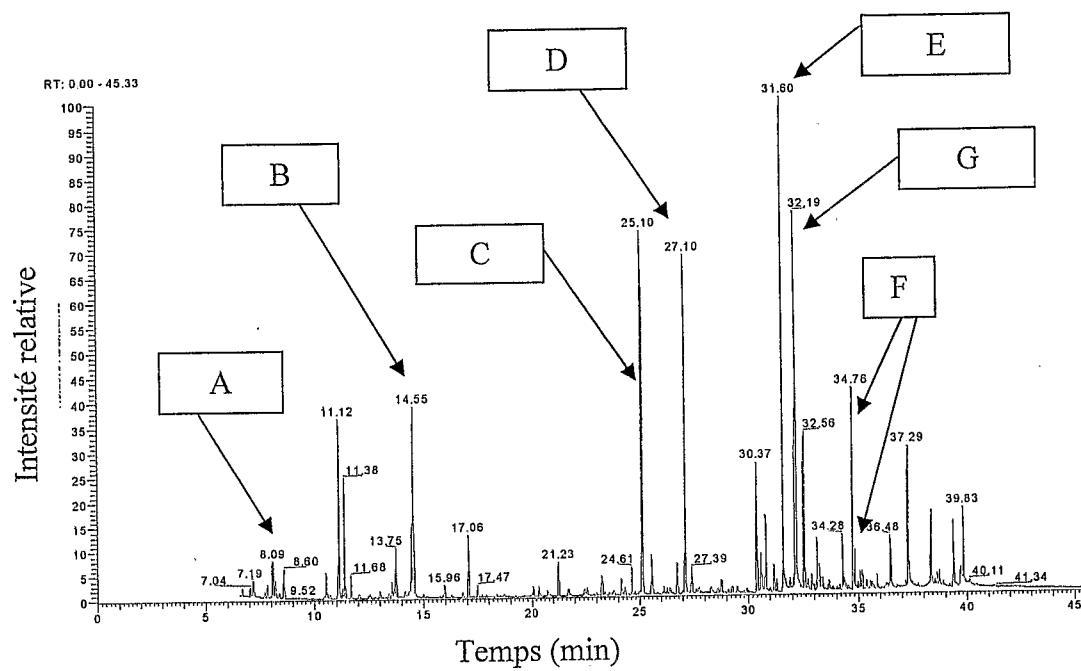


Figure 2

3/9

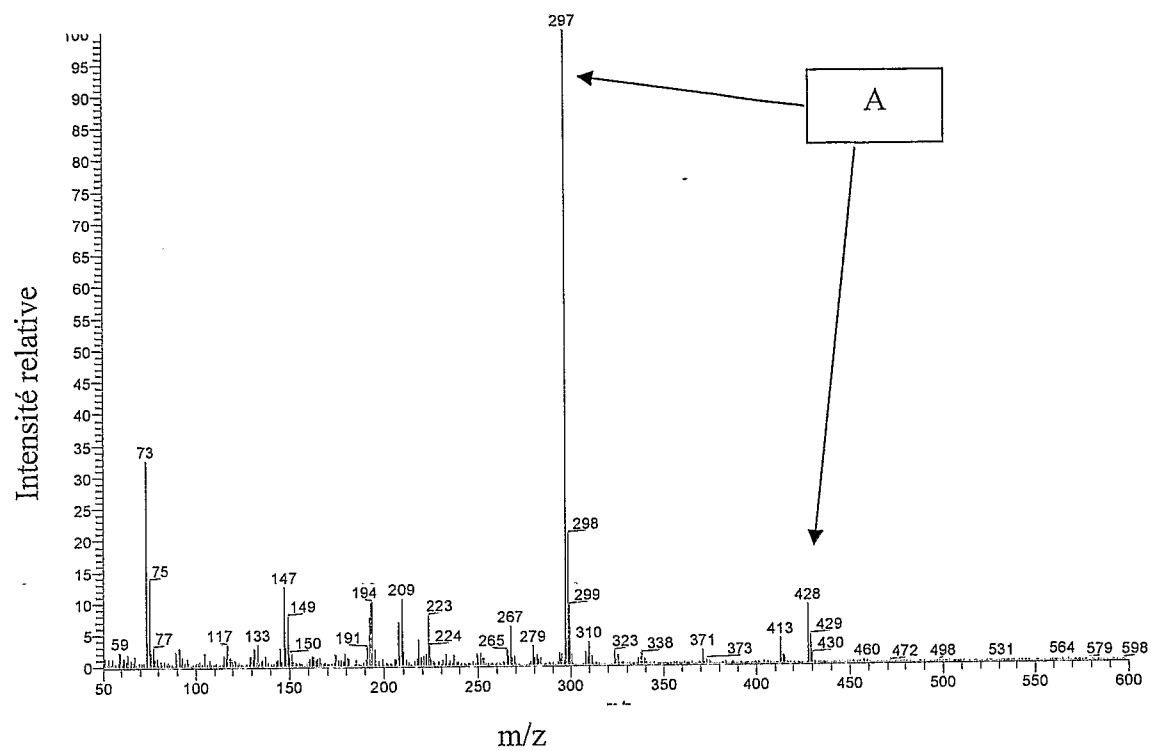


Figure 3

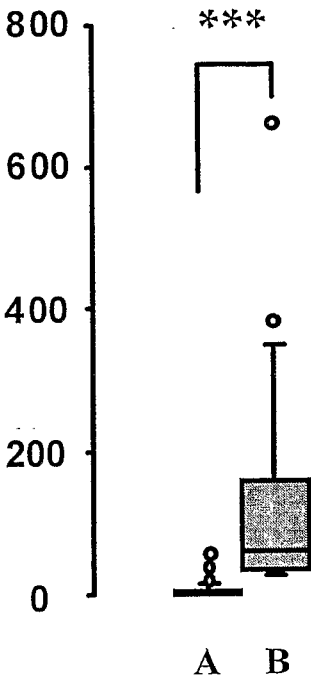


Figure 4

5/9

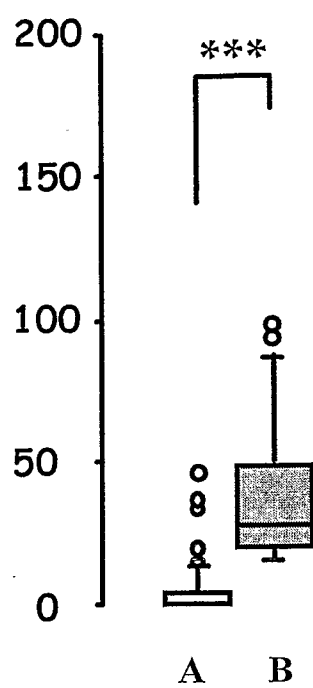


Figure 5

6/9

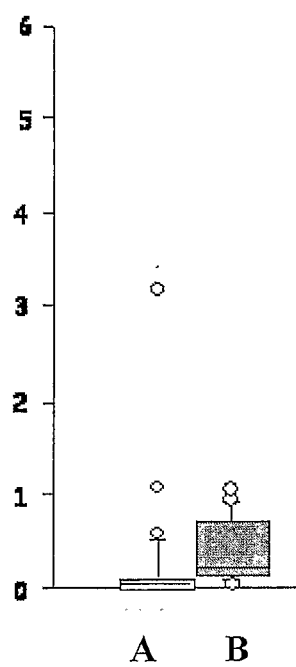


Figure 6

7/9

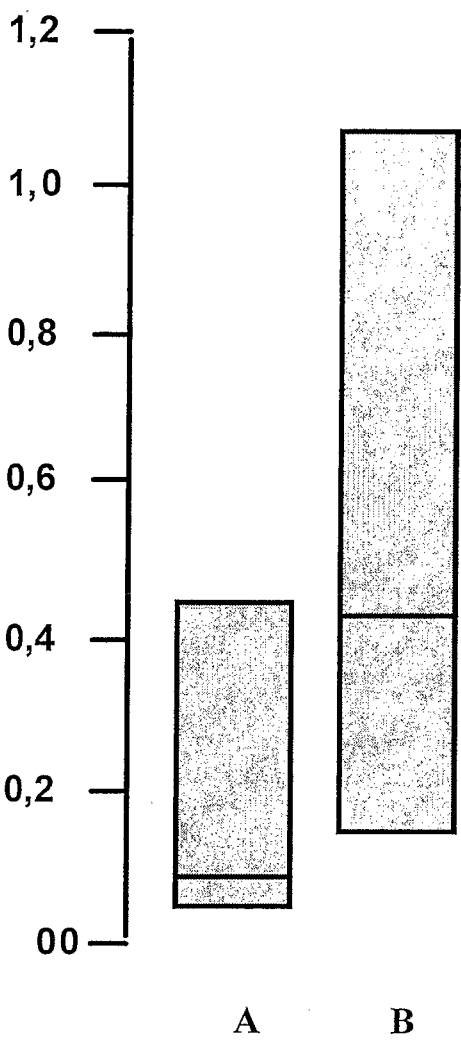


Figure 7

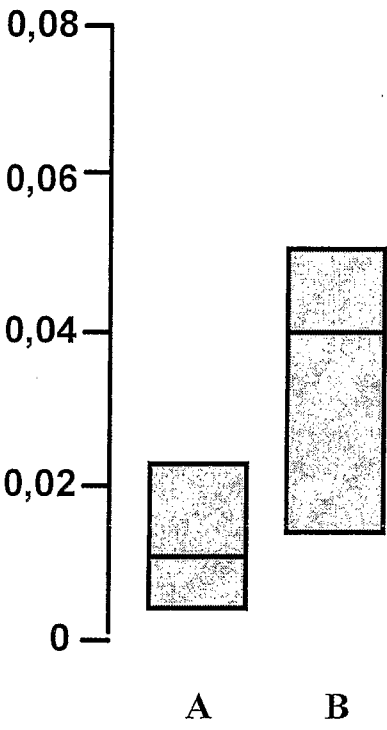


Figure 8

9/9

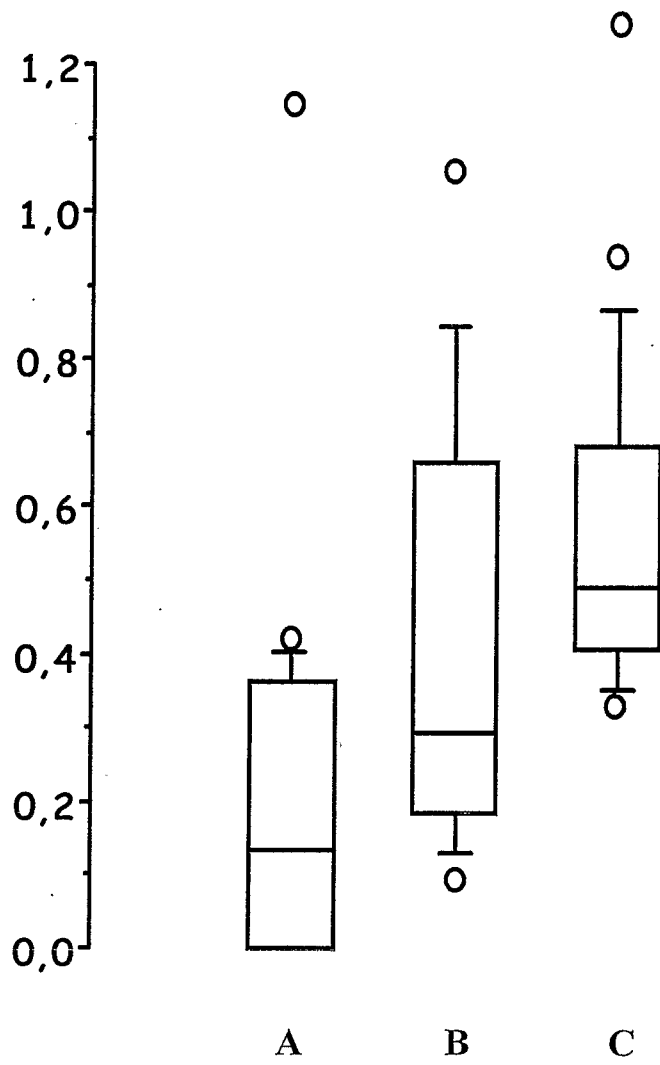


Figure 9