Le lien entre la dysbiose et la schizophrénie : perspectives d'un nouveau traitement

Margaux Saez

▶ **To cite this version:**

Margaux Saez. Le lien entre la dysbiose et la schizophrénie : perspectives d'un nouveau traitement. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03472223

HAL Id: dumas-03472223

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472223

Submitted on 9 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 23 SEPTEMBRE 2021

Madame SAEZ Margaux

Née le 30 juillet 1996 à CANNES

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LE LIEN ENTRE LA DYSBIOSE ET LA SCHIZOPHRÉNIE : PERSPECTIVES D'UN NOUVEAU TRAITEMENT

JURY :

Présidente :	Madame le Docteur LEROYER Aurélie
Membres :	Madame le Docteur WOLFF Estelle (Directeur de thèse)
	Madame le Docteur GRISONI Stéphanie
	Monsieur le Docteur COUTURIER Bertrand

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

Je tiens à remercier Madame Estelle WOLFF, Docteur et maître de conférences à l'Université d'Aix-Marseille de Pharmacie, qui a accepté de présider et de diriger ma thèse. Merci pour ses conseils, son aide et son amitié.

Je tiens à remercier Madame Aurélie LEROYER, Docteur et maître de conférences à l'Université d'Aix-Marseille de Pharmacie d'avoir accepté d'être présidente de ma thèse ; ses enseignements sur l'immunologie m'ont toujours passionnée.

Je remercie Monsieur Bertrand COUTURIER, Docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie du Panache à Nice d'avoir accepté de faire partie du jury. Un grand merci pour ses nombreuses explications sur le métier de titulaire, le partage de sa vision du métier de pharmacien de demain et la confiance qu'il a placée en moi. J'adresse mes remerciements à Madame Audrey DESMONTS, Docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie du Panache à Nice, qui m'a permis de travailler dans cette belle pharmacie. C'est à leurs côtés que je me suis sentie à la hauteur pour devenir titulaire.

Je tiens aussi à remercier Madame Stéphanie GRISONI, Docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie Savelli à l'Île Rousse, qui a accepté de me prendre comme stagiaire pour mon stage de 6e année et a bien voulu faire partie du jury. Je lui en suis très reconnaissante. J'ai beaucoup appris humainement et professionnellement. Je remercie Hélène GUILLEMIN pour ses conseils et ses recommandations.

Je remercie en particulier Monsieur Patrick HAMAIDE, chef adjoint du département santé responsable BU de pharmacie, pour m'avoir expliqué comment utiliser les différents outils pour rédiger une thèse ; sans lui, la tâche aurait été beaucoup plus dure.

Merci aussi à toute l'équipe de la pharmacie Savelli : Florence, Nathalie, Martine L, Martine G, Smahane, Laurence, Angélique, Andrée, Babeth, Élisabeth L et Élisabeth P qui m'ont accueillie, véritablement intégrée et apporté leur soutien tout au long de mon stage. Merci en particulier à Elisabeth P et à Natalie L pour m'avoir fait découvrir l'île de beauté, les plantes du maquis et ces sommets qui ont rendu ce stage encore plus merveilleux.

Je remercie ma famille, ainsi que mes amis Léa, Marie, Nina, Laura, Lana, Coralie, Lona, Claire, Chloé, Mélanie, Perrine, Louise, Laure, Bérangère, Manon, et Charles qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide durant mes années d'études.

Et c'est avec une joie immense et le cœur ému que je dédie cette thèse à mes chers parents qui m'ont toujours soutenue et me soutiennent encore. Merci à mon père de m'avoir toujours encouragée à me dépasser et à donner le meilleur de moi-même. À ma mère, pour m'avoir épaulée à chaque étape de mon cursus scolaire et universitaire, pour avoir eu les bons mots dans les moments de doute et, enfin, pour être ma seconde plume.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION 19

2. LE SYSTEME NERVEUX 21

2.1. LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL 21

2.2. LES NERFS CRANIENS 24

2.2.1. Le nerf vague 24

2.3. LES COMPOSANTS CELLULAIRES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL 25

2.3.1. Les cellules gliales 25

2.3.2. Les neurones 26

2.4. LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME 38

2.4.1. Contrôle du SNA par le SNC 39

2.4.2. Le système nerveux entérique 40

3. LE SYSTEME DIGESTIF 42

3.1. HISTOLOGIE PRESENTE SUR TOUTE LA PAROI DIGESTIVE : LES 4 COUCHES 42

3.2. LES DIVERSES CELLULES DU TUBE DIGESTIF 43

4. LA SCHIZOPHRENIE 46

4.1. DEFINITION 46

4.2. EPIDEMIOLOGIE 46

4.3. ETIOPATHOGENIE 46

4.4. CLINIQUE 48

4.5. DEBUT DE LA MALADIE 48

4.5.1. Début brutal 48

4.5.2. Début insidieux ou progressif 48

4.6. DIAGNOSTIC 49

4.6.1. Syndrome dissociatif 49

4.6.2. Délire paranoïde 50

4.6.3. Dysfonctionnements cognitifs 50

4.7. SYMPTOMES POSITIFS ET NEGATIFS 51

4.7.1. Symptômes positifs 51

4.7.2. Symptômes négatifs 52

4.8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 52

4.9. STRATEGIE THERAPEUTIQUE 53

4.9.1. Structure de prise en charge thérapeutique 53

4.9.2. Arbre décisionnel de prise en charge de la maladie (32) 53

4.9.3. Traitements pharmacologiques 55

4.10. ÉVOLUTION 62

5. LE MICROBIOTE INTESTINAL 63

5.1. ANALYSE ET COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL 63
5.1.1. Identification 63
5.1.2. Composition du microbiote intestinal 65
5.1.3. Évolution du microbiote intestinal du nouveau-né à la personne âgée 67
5.2. FACTEURS INFLUENÇANT LE MICROBIOTE 69
5.2.1. Génétique et épigénétique 70
5.2.2. Le mode de naissance 71
5.2.3. Alimentation 72
5.2.4. Les médicaments 77
5.2.5. Le stress 79
5.3. FONCTIONS ET ROLES DU MICROBIOTE 80
5.3.1. Barrière 80
5.3.2. Métaboliques 83
5.3.3. Le système immunitaire 89
5.4. LA DYSBIOSE INTESTINALE 89

6. INTERACTIONS INTESTIN-CERVEAU 90

6.1. LES MOYENS POUR ETUDIER L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU 90
6.1.1. Études sur des souris axéniques 90
6.1.2. L'usage des antibiotiques 90
6.1.3. L'imagerie cérébrale 90
6.2. LES DIFFERENTS MOYENS DE COMMUNICATION ENTRE LE CERVEAU ET L'INTESTIN 93
6.2.1. Les voies de signalisation 93
6.2.2. Les messagers 111
6.3. LE MICROBIOTE ET LA PLASTICITE CEREBRALE 124
6.3.1. Le lien entre l'intestin et un facteur neurotrophique : le BDNF 125
6.3.2. Les prébiotiques et les probiotiques dans la plasticité cérébrale 126
6.4. LE COMPORTEMENT ET L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU 127
6.4.1. La prise alimentaire dictée par le microbiote 127
6.4.2. Le comportement 130

7. RELATION ENTRE SCHIZOPHRENIE ET DYSBIOSE INTESTINALE 134

7.1. DIFFERENCE DE COMPOSITION ENTRE LE MICROBIOTE DE PATIENTS SCHIZOPHRENES ET LE MICROBIOTE DE SUJETS SANS ATTEINTES PSYCHIATRIQUES 134
7.2. LE MICROBIOTE, L'EPIGENETIQUE ET LA SCHIZOPHRENIE 138
7.3. UNE DYSIMMUNITE CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES 139
7.3.1. Le lien entre les AGCC et la schizophrénie 139
7.3.2. La translocation bactérienne, source de l'inflammation 140
7.4. LES INFECTIONS PRECOCES OU REPETEES CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES 145
7.4.1. L'infection par T.Gondii 145
7.5. L'IMPACT DE L'ALIMENTATION DANS LA SCHIZOPHRENIE 147

7.5.1. Le gluten et la schizophrénie ... *147*
7.5.2. Le régime cétogène ... *148*
7.6. LES ACIDES BILIAIRES ... 149
7.7. UNE PERTURBATION DES VOIES METABOLIQUES ... 150
7.7.1. Les glycérophospholipides et les acyles ... *150*
7.7.2. La voie kynurénine/tryptophane ... *150*
7.7.3. Glutamate/NDMA/GABA et schizophrénie ... *152*
7.8. L'HYPOTHESE MEMBRANAIRE SELON L'EQUIPE DE HE ET AL. ... 153

8. LES PROBIOTIQUES ET LES PRÉBIOTIQUES À L'OFFICINE : COMPLEMENTS AUX TRAITEMENTS DE LA SCHIZOPHRENIE ? ... 154

8.1. LES PREBIOTIQUES ET L'ALIMENTATION FERMENTEE ... 154
8.1.1. Rôle des prébiotiques ... *155*
8.1.2. L'impact des prébiotiques sur le comportement ... *155*
8.1.3. Prébiotiques et schizophrénie ... *155*
8.2. LES PROBIOTIQUES ET LES PSYCHOBIOTIQUES ... 156
8.2.1. Les principales espèces retrouvées dans les probiotiques ... *156*
8.2.2. L'impact des probiotiques sur le cerveau ... *168*
8.2.3. L'intérêt des probiotiques dans la schizophrénie ... *170*

9. LA TRANSPLANTATION FECALE, UN TRAITEMENT POUR LA SCHIZOPHRENIE REFRACTAIRE AUX TRAITEMENTS ? ... 172

9.1. GREFFES FECALES A L'AP-HM/IHU EN SERINGUES ... 172
9.1.1. Sélection du donneur ... *172*
9.1.2. Préparation des seringues ... *173*
9.2. LE DOMAINE DE LA RECHERCHE, LA GREFFE AU-DELA DE L'INFECTION A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ... 174
9.2.1. Vers les gélules ... *175*
9.2.2. Les limites de la mise en place de la greffe fécale ... *177*

10. CONCLUSION ... 179

BIBLIOGRAPHIE ... 181

ABRÉVIATIONS

5-HT : sérotonine ou 5-hydroxytryptamine

AAe : acide aminée essentiel

ACTH : hormone adrénocorticotrope

ADH : vasopressine

ADN : acide désoxyribonucléique

AGCC : acides gras à chaîne courte

AMPA : α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionate

ATP : adénosine triphosphate

BDNF : brain-derived neurotrophic factor

BHE : barrière hémato-encéphalique

CEE : cellules entéro-endocrines

CK : cellules entérochromaffines de Kulchitsky-Masson

CRH : corticotropin-releasing hormone

FXR : farnesoid X receptor

GABA : acide ɣ-aminobutyrique

GF : germ free

GLP-1 : glucagon-like peptide-1

HH : hypotalamo-hypophysaire

IDO : indoleamine 2,3-dioxygénase

IgA : immunoglobulines A

IM : intramusculaire

LCR : liquide céphalo-rachidien

LPS : lipopolysaccharides

LT : lymphocytes T

NASH : Non Alcoolic Steato Hepatitis

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

NOD : nucleotide oligomerization domain receptors

PANSS : échelle des symptômes positifs et négatifs

PG : peptidoglycane

PLT : potentialisation à long terme

PUI : pharmacie à usage intérieur

PYY : peptide YY

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SNA : système nerveux autonome

SNC : système nerveux central

SNE : système nerveux entérique

SPF : sans pathogènes spécifiques

TD : tractus digestif

TDO : Tryptophan 2,3-dioxygénase

TLR : toll-like receptors

Tph1 : tryptophan hydroxylase 1

TSA : trouble du spectre autistique

UFC : unité formant colonie

VO : voie orale

FIGURES

Figure 1 : dessin des 4 lobes cérébraux (5). 22
Figure 2 : coupe médiane du cerveau (6). 23
Figure 3 : coupe horizontale du cerveau (8). 24
Figure 4 : production de dopamine à partir de la tyrosine (11). 26
Figure 5 : les principales voies dopaminergiques dans le cerveau (12). 28
Figure 6 : formation du glutamate à partir de l'α-cetoglutarate et de la glutamine (15). 30
Figure 7 : les différents récepteurs glutamatergiques (16). 31
Figure 8 : synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane (17). 32
Figure 9 : projections des différentes voies sérotoninergiques dans le cerveau à partir du noyau raphé (18). 33
Figure 10 : effet de la sérotonine sur les différents récepteurs sérotoninergiques (19). 34
Figure 11 : production du GABA à partir du glutamate (20). 35
Figure 12 : production de l'acétylcholine à partir de l'acétyl-CoA et de la choline (21). 37
Figure 13 : le système nerveux autonome et sa chaîne ganglionnaire (22). 38
Figure 14 : les plexus nerveux du SNE (23). 40
Figure 15 : les différentes couches cellulaires du tube digestif, de l'œsophage à l'anus (25). 43
Figure 16 : prise en charge de la schizophrénie selon les recommandations de 2021 (32). 54
Figure 17 : mécanisme d'action de l'aripiprazole (35) 56
Figure 18 : interactions entre les neurones dopaminergiques et sérotoninergiques (41). 58
Figure 19 : les principaux phylums en fonction de leur abondance. 66
Figure 20 : ADN compacté en chromosome puis décompacté (53). 70
Figure 21 : interactions entre de la barrière intestinale, le microbiote, le mucus et les IgA (70). 82
Figure 22 : les jonctions serrées entre deux cellules épithéliales entérocytaires (71). 82
Figure 23 : dégradation des glucides par les bactéries du microbiote (49). 84
Figure 24 : métabolisation des protéines par les bactéries du microbiote (49). 85
Figure 25 : représentation des différents gyrus (77). 91
Figure 26 : les différents Toll-like récepteurs présents sur les cellules immunitaires (83). 96
Figure 27 : implication de l'immunité innée et adaptative dans la protection de la barrière intestinale face au microbiote (87). 102

Figure 28 : les principaux effets du microbiote sur les cellules immunitaires et leurs conséquences sur le SNC (89). 104
Figure 29 : le neuropode et son implication au niveau du SNA et du SNC (91). 106
Figure 30 : les différents noyaux de l'hypothalamus (94). 108
Figure 31 : les voies de dégradation du tryptophane (106). 115
Figure 32 : composition de la paroi des bactéries (129). 122
Figure 33 : stimulation des cellules TH17 par différents médiateurs de l'inflammation (181). 143
Figure 34 : préparation d'une greffe fécale à l'AP-HM IHU méditerranée. 174
Figure 35 : processus de préparation des gélules 176

TABLEAUX

Tableau 1 : les différents récepteurs dopaminergiques et leurs localisations (11). 27
Tableau 2 : neurotransmetteurs modulant l'activité dopaminergique (13). 29
Tableau 3 : effets de l'acétylcholine dans les différents tissus et les différents récepteurs impliqués (21). 36
Tableau 4 : les neurotransmetteurs impliqués dans la conduction de l'information entre les organes et le SNA (4). 39
Tableau 5 : neuromédiateurs excitateurs et inhibiteurs du SNE (24). 41
Tableau 6 : localisation et fonctions des cellules dans les différentes parties du tube digestif (25). 44
Tableau 7 : principaux effets indésirables des antipsychotiques atypiques selon les RCP respectifs. 59
Tableau 8 : effets indésirables des neuroleptiques classiques selon les RCP respectifs. 60
Tableau 9 : facteurs de pronostic de la schizophrénie (26). 62
Tableau 10 : exemples de métabolites produits par les bactéries du microbiote (72). 88
Tableau 11 : liste non exhaustive des cytokines pro et anti-inflammatoires sécrétées par les cellules immunitaires. 101
Tableau 12 : comparaison de la composition de microbiotes chez des sujets atteints de pathologies psychiatriques versus des sujets sains. Les bactéries en gras sont celles retrouvées dans l'étude. 135
Tableau 13 : analyse de l'implication de la voie kynurénine dans la schizophrénie. 151
Tableau 14 : données concernant la survie des bactéries à pH proche de celui de l'estomac 157
Tableau 15 : rôle des principales souches commercialisées en pharmacie 161
Tableau 16 : échantillons d'études évaluant l'impact de certaines souches ou de complexes de souches sur le cerveau. 169
Tableau 17 : taux de bactéries à différents degrés de conservation. 176

1. INTRODUCTION

« La normalité demeure une question relative à une époque et à une civilisation. Or, chaque culture a tendance à croire que son équilibre est la norme universelle. » Fernand Ouellette

La schizophrénie touche 23 millions de personnes dans le monde (1). Cette maladie, mal connue, amène à plusieurs années d'errance thérapeutique. Selon une étude du laboratoire Janssen sur 4 400 personnes dont :

- 113 patients ;
- 100 pharmaciens ;
- 1 102 français issus du grand public ;
- Et d'autres professionnels de santé ;

65 % du grand public ont déjà entendu parler de la schizophrénie mais ne savent pas ce qu'est exactement cette pathologie, et 95 % ignorent la prévalence de la maladie (2).

90 % des pharmaciens et 83 % des français considèrent cette maladie comme dangereuse (2).

Pour finir, 71 % des pharmaciens se sentent mal informés sur la schizophrénie et un pharmacien sur deeux n'est pas à l'aise pour initier un temps d'échange avec un patient atteint de schizophrénie. Or, chez ces derniers, le mot schizophrénie évoque l'isolement, la souffrance, la solitude, l'incompréhension… (2).

Depuis ma 3e année de pharmacie, les pathologies psychiatriques ont éveillé mon intérêt. Tout d'abord par rapport à leur complexité physiopathologique, les traitements comportant beaucoup d'effets indésirables, et aux conseils lors de la délivrance des traitements. Comme nous venons de le voir dans les données de l'étude, le pharmacien est souvent déstabilisé face à ces patients. Or, l'une des promesses du serment de Galien est de « Ne jamais oublier sa responsabilité et ses devoirs envers le malade et sa dignité humaine ».

Lors de mon stage à l'IHU Méditerranée, l'interne en charge de mon secteur m'a proposé comme idée de communication orale les études décrivant des liens entre « schizophrénie et dysbiose intestinale ».

Plus de 100 000 milliards de micro-organismes peuplent notre intestin et forment le microbiote. Divers facteurs, tels que nos habitudes de vie, l'alimentation, les prises d'antibiotiques, etc., peuvent modifier sa diversité : on parle alors de dysbiose intestinale. L'exploitation dans le domaine du microbiote est de plus en plus importante. Le marché des probiotiques, micro-organismes vivants supposés apporter un bénéfice sur la santé lors de leur ingestion, est en pleine explosion dans les pharmacies. En 2017, il a représenté 12 % en valeur et 7,5 % en volume du chiffre d'affaires. (3)

Face à cette expansion de produits contenant des probiotiques et à l'engouement des laboratoires pour ce domaine, le pharmacien peut être un peu dérouté et perdre son sens critique devant l'incitation des laboratoires à distribuer leurs gammes en officine.

J'ai saisi cette opportunité pour apprendre à mieux connaître la pathologie qu'est la schizophrénie, ainsi que ses possibles étiologies, mais aussi pour comprendre le rôle du microbiote sur notre organisme et les potentiels effets bénéfiques de diverses souches de probiotiques commercialisées en officine.

L'objectif était de trouver, au travers d'une analyse bibliographique, un lien entre la dysbiose et la schizophrénie, avec, en perspective, l'espoir d'un traitement autre ou complémentaire aux thérapies médicamenteuses conventionnelles.

Dans un premier temps, quelques rappels sur les systèmes nerveux et digestif seront utiles pour mieux appréhender les liens entre la schizophrénie et la dysbiose, que nous explorerons dans un second temps. Pour finir, nous verrons les pistes thérapeutiques en lien avec le microbiote pour améliorer la prise en charge de la schizophrénie.

2. LE SYSTEME NERVEUX

Pour comprendre les différents chapitres que nous allons aborder tout au long de cette thèse, il est intéressant de revoir un peu d'anatomie.

Le système nerveux est composé :

- Du système nerveux central :
    - Le cerveau ;
    - La moelle épinière.
- Du système nerveux périphérique :
    - Les nerfs périphériques ;
    - Le système nerveux autonome ;
    - Le système nerveux entérique (4).

2.1. Le système nerveux central

Le cerveau et la moelle épinière se situent à l'intérieur du crâne et du canal rachidien, respectivement recouverts des méninges. Entre deux membranes se trouve le liquide céphalo-rachidien (LCR), dans lequel « baigne » notre cerveau (4).

La surface du cerveau est faite de nombreux plis (les sillons) et de régions lisses (les gyrus). Anatomiquement, il est divisé en deux hémisphères cérébraux, délimités par une fissure longitudinale. Ces derniers sont eux-mêmes divisés en quatre lobes (Figure 1) :

- Le lobe frontal ;
- Le lobe pariétal ;
- Le lobe occipital ;
- Le lobe temporal.

En dessous se situe le cervelet (4).

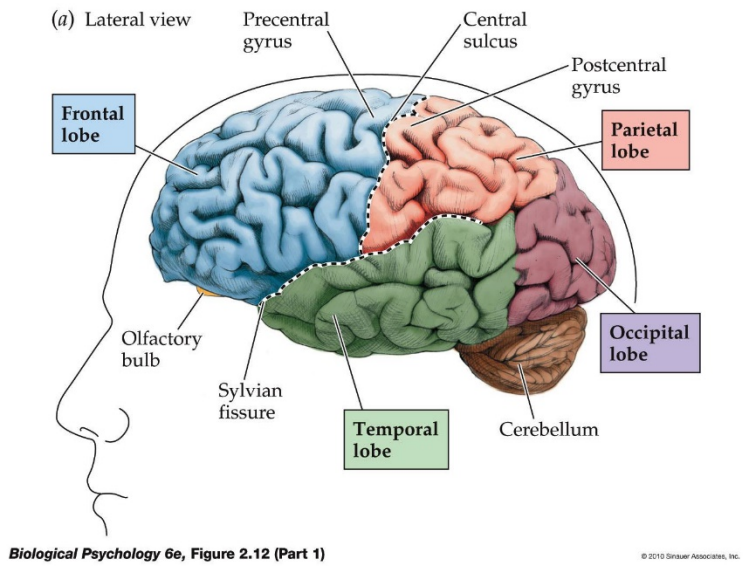

Figure 1 : dessin des 4 lobes cérébraux (5).

Lorsqu'une coupe médiane du cerveau est faite (Figure 2), on constate différentes structures (4) :

- Le corps calleux : composé de nombreuses fibres nerveuses qui connectent les deux hémisphères ;
- Le septum pellucidum : membrane qui sépare les deux ventricules cérébraux ;
- L'hypothalamus et l'hypophyse : système de régulation endocrinien ;
- Le thalamus : zone de traitement des informations provenant des organes sensoriels ;
- Le mésencéphale ;
- Le bulbe rachidien.

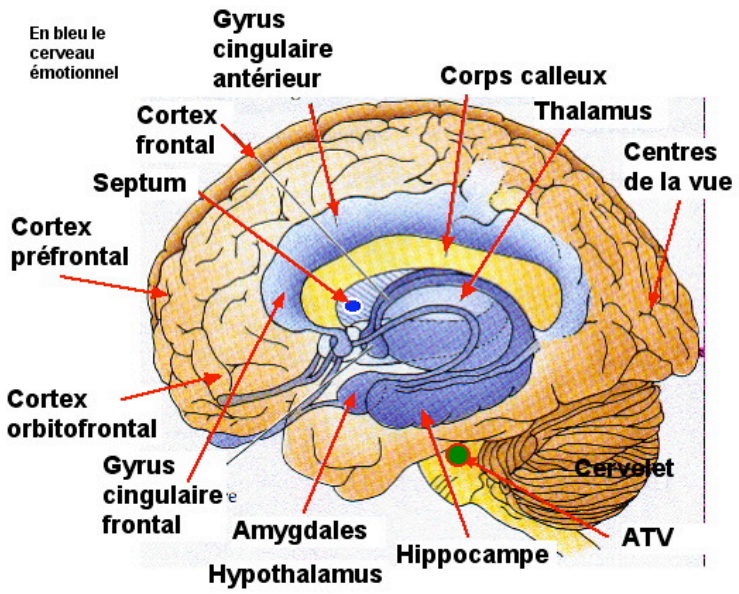

Figure 2 : coupe médiane du cerveau (6).

Dans une coupe horizontale (Figure 3), on aperçoit la structure interne du cerveau. La partie externe correspond au cortex, lequel est composé de :

- La substance grise qui contient les corps des cellules nerveuses ; on la retrouve autour de la substance blanche, mais aussi au niveau des noyaux du cerveau ;
- La substance blanche est, quant à elle, est composée de fibres nerveuses myélinisées qui constituent les voies nerveuses (4).

Comme l'illustre la figure 3, une coupe horizontale permet aussi de caractériser d'autres structures :

- Le noyau caudé ;
- Le putamen ;
- Le globus pallidus.

Ces trois structures forment le corps strié. Celui-ci joue un rôle très important dans les mouvements volontaires, la motivation, et la douleur (7). Dans cette coupe, on voit aussi le thalamus et la substantia nigra (4).

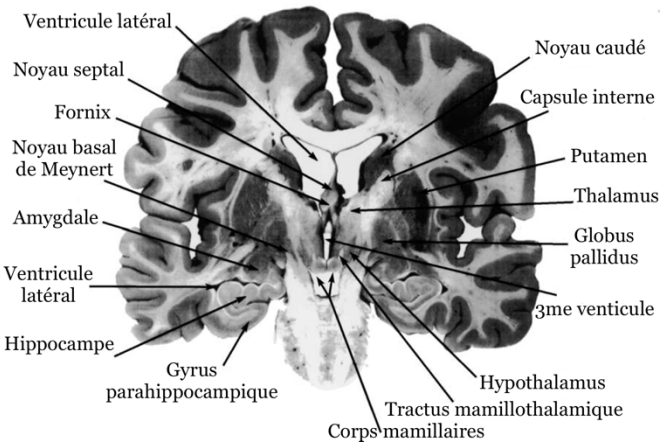

Figure 3 : coupe horizontale du cerveau (8).

2.2. Les nerfs crâniens

Il existe douze nerfs crâniens avec des fonctions motrices et/ou sensorielles. Le nerf qui nous intéresse le plus est le nerf vague ou nerf X.

2.2.1. Le nerf vague

Le nerf vague est le nerf le plus rapide et le plus direct pour connecter l'intestin au cerveau (9). Il s'agit d'un nerf parasympathique majeur de la poitrine et de l'abdomen, qui reçoit les informations de manière ascendante (afférente ou sensitive) par les viscères à 80 % et descendante (efférente ou motrice) à 20 % (4).

En fonction de la localisation, les fibres afférentes sont capables de détecter l'étirement, la tension et la présence de molécules produites par les bactéries de l'intestin, les hormones, les neurotransmetteurs et, ainsi, d'envoyer les informations au cerveau (4).

2.3. Les composants cellulaires du système nerveux central

Notre système nerveux central est composé de cellules nerveuses, appelées neurones, et de cellules gliales. Les corps cellulaires des neurones constituent la substance grise du cerveau et la moelle épinière (4).

2.3.1. Les cellules gliales

Concernant les cellules gliales, il en existe quatre sortes avec des fonctions propres :

- Les astrocytes : ces cellules présentent de longues extensions qui forment une barrière entre le sang et le LCR pour permettre la prévention des changements de composition sanguine. Ils peuvent éliminer un excès de neurotransmetteurs par exemple (4).

- Les oligodendrocytes : ils forment la gaine de myéline des axones des cellules nerveuses. Au niveau du système nerveux périphérique, on les appelle les cellules de Schwann. Cela permet d'augmenter la rapidité de la transmission nerveuse entre le cerveau, les organes et les tissus (4).

- La microglie : ces cellules immunitaires sont présentes sur l'ensemble de la substance blanche et grise et sont les phagocytes du SNC (4).

- Les cellules épendymaires : elles forment l'épendyme (4).

2.3.2. Les neurones

Le SNC compte entre 85 et 100 milliards de neurones, présentant une grande diversité (10). Nous allons nous intéresser à certaines familles de neurones, notamment les dopaminergiques, glutamatergiques, sérotoninergiques et gabaergiques.

2.3.2.1. Les neurones dopaminergiques

La dopamine ou « hormone du bonheur » est l'un des neurotransmetteurs qui influencent le comportement. Elle est produite à partir de la tyrosine (11).

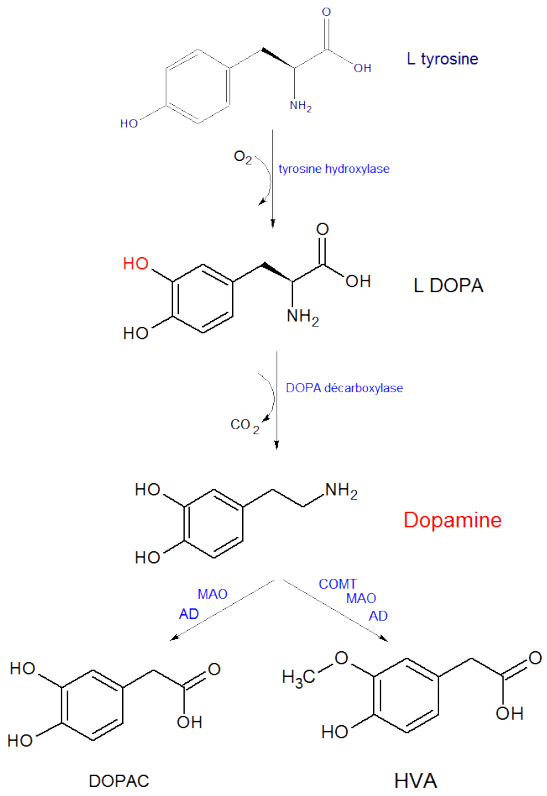

Figure 4 : production de dopamine à partir de la tyrosine (11).

La dopamine possède deux familles de récepteurs : le type D1 et le type D2. Dans chaque famille, il existe des sous-types. Comme nous pouvons voir dans le tableau ci-dessous, ils sont localisés à des endroits différents (11).

Tableau 1 : les différents récepteurs dopaminergiques et leurs localisations (11).

Localisation des récepteurs dopaminergiques (d'après Landry et Gies[8] 2009)					
	Famille de type D_1		Famille de type D_2		
	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
Protéine G	G_s	G_s	G_i	G_i	G_i
Localisation centrale	striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	hippocampe, hypothalamus	striatum, substance noire, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	tubercules olfactifs, noyau accumbens	amygdale, cortex, hippocampe
Localisation périphérique	artères, rein, tractus digestif	artères, rein, tractus digestif	terminaisons synaptiques, système nerveux entérique, area postrema, hypophyse	rein, area postrema	rein, cœur

La dopamine est utilisée dans de nombreuses voies (Figure 5) :

- La voie mésolimbique : elle part de l'aire tegmentale ventrale et va vers le striatum, il s'agit d'une voie associée à la notion de récompense (plaisir, renforcement positif) et au dégoût (11).

- La voie mésocorticale : elle démarre dans l'aire tegmentale ventrale pour aller jusqu'au cortex préfrontal permettant les fonctions exécutives (11).

- La voie nigrostriatale : la transmission de la dopamine se fait de la substance noire au putamen en passant par le noyau caudé. Elle est responsable des fonctions motrices, mais aussi des cognitions de la récompense et de l'apprentissage associatif (11).

- La voie infundibulaire : cette voie va du noyau arqué jusqu'à l'hypothalamus/hypophyse. Elle permet l'inhibition de la synthèse prolactine, hormone permettant la lactation (11).

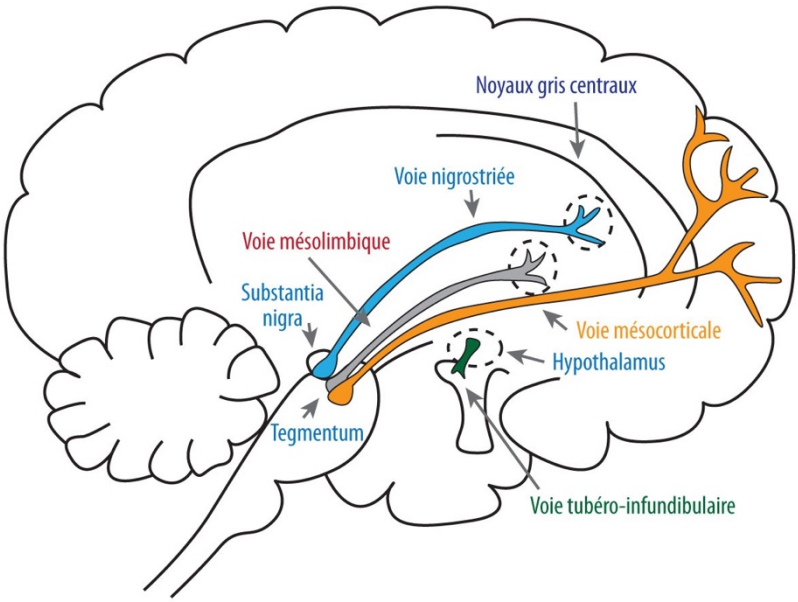

Figure 5 : les principales voies dopaminergiques dans le cerveau (12).

Il existe d'autres voies moins illustrées :

- Celle de la projection hypothalamo-spinale ;
- Celle qui se projette de l'aire tegmentale ventrale jusqu'à l'amygdale ;
- Une autre qui va de l'aire tegmentale ventrale jusqu'à l'hippocampe ;
- Puis une qui part aussi de l'aire tegmentale ventrale et rejoint le gyrus cingulaire ;
- Celle de l'aire tegmentale ventrale jusqu'au bulbe olfactif ;
- Et, pour finir, la voie qui démarre dans le SNC jusqu'au noyau sous-thalamique (13).

Nous voyons que la plupart des voies dopaminergiques démarrent de l'aire tegmentale ventrale. Cette aire, mais aussi la substance noire, sont régulées par d'autres neurotransmetteurs pour accentuer la libération de dopamine ou, au contraire, la diminuer, comme décrit dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : neurotransmetteurs modulant l'activité dopaminergique (13).

Origine	Molécules	Récepteurs	Effets sur la dopamine
Cortico-mésencéphalique	Glutamate		↑ mésocortical (3)
			↓ mésolimbique (14)
Noyaux du raphé	Sérotonine	5HT2A	↑
		5HT2C	↓
Mésolimbique	Acétylcholine	M2/M4	↓
		M1	↑
Striatum	GABA		↓

Nous verrons plus tard que les principaux traitements antipsychotiques dans la schizophrénie agissent sur les récepteurs dopaminergiques ou sérotoninergiques pour moduler la réponse de la dopamine retrouvée en excès dans la voie mésolimbique, et en déficit dans la voie mésocorticale.

2.3.2.2. Les neurones glutamatergiques

Le glutamate est LE neurotransmetteur excitateur du SNC. Il s'agit d'un acide aminé non essentiel, produit au niveau du SNC grâce à la transamination de l'α-cétoglutarate (provenant du cycle de Krebs) ou par désamination de la glutamine comme le montre la figure 6 (15).

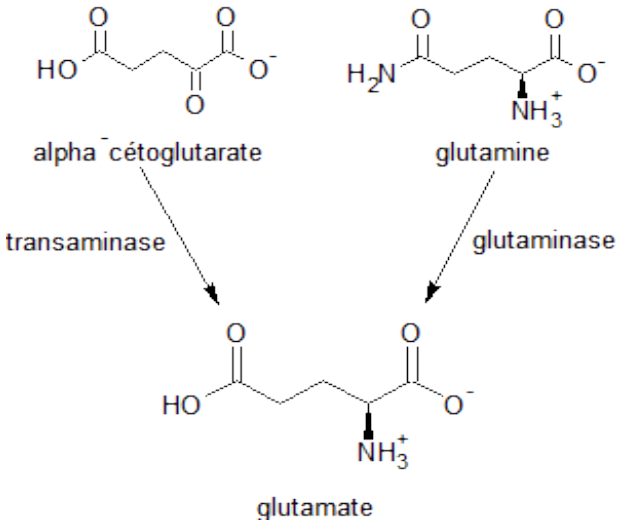

Figure 6 : formation du glutamate à partir de l'α-cetoglutarate et de la glutamine (15).

Ce neurotransmetteur se fixe sur les récepteurs AMPA (*α*-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate), NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate), kaïnate KAR et les récepteurs métabotropes (15).

2.3.2.2.1. Les récepteurs NMDA

Les récepteurs NMDA sont nombreux dans le système nerveux (illustrés dans la figure 7) et notamment dans la région de l'hippocampe. Ces récepteurs sont impliqués dans le processus d'apprentissage et de mémorisation (15).

2.3.2.2.2. Les récepteurs AMPA

Ces récepteurs sont responsables de l'activation d'autres cellules (15).

2.3.2.2.3. Les récepteurs kaïnate KAR

Ces récepteurs sont situés sur des neurones glutamatergiques ou gabaergiques, au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral. Ils peuvent être à la fois inhibiteurs en diminuant l'exocytose du glutamate ou du GABA, ou inversement (15).

2.3.2.2.4. Les récepteurs métabotropes du glutamate

Ils sont présents au niveau des neurones et des cellules gliales dans la région :

- De l'hippocampe ;
- Du thalamus ;
- Du cortex ;
- Du striatum ventral ;
- De l'amygdale cérébrale (15).

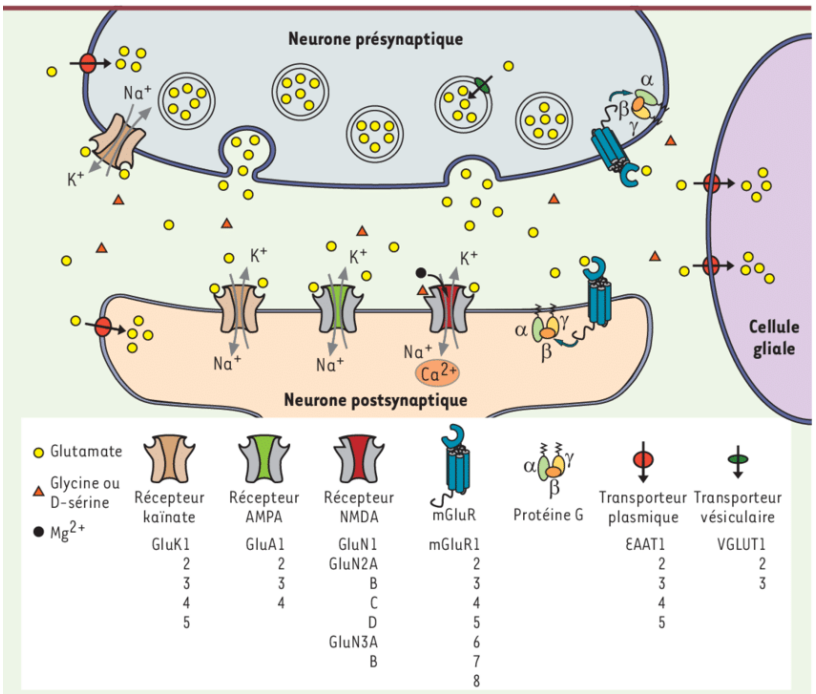

Figure 7 : les différents récepteurs glutamatergiques (16).

2.3.2.3. Les neurones sérotoninergiques

La sérotonine est aussi appelée 5-hydroxytryptamine ; ce neurotransmetteur est retrouvé dans le SNC, mais aussi au niveau des plexus intramuraux du tube digestif et dans les plaquettes (17).

Elle est produite à partir de l'acide aminé essentiel, le L-tryptophane, apporté par notre alimentation, comme décrit dans la figure 8.

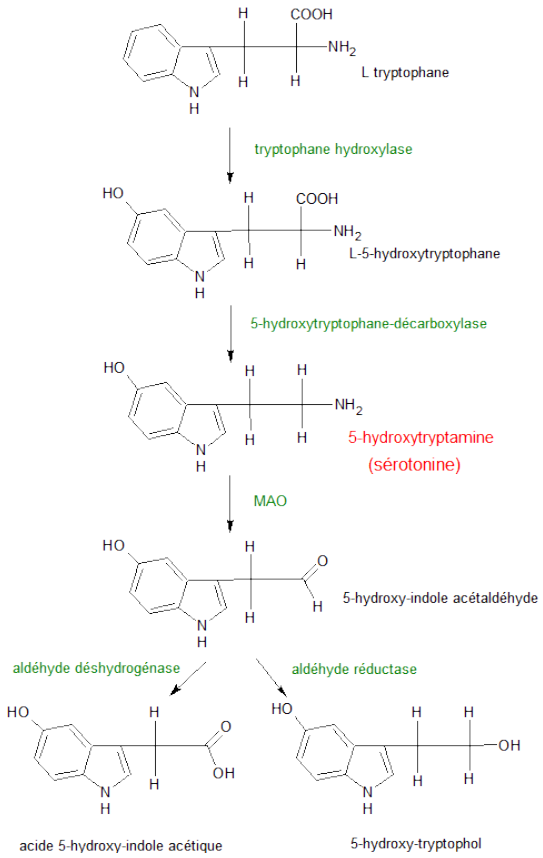

Figure 8 : synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane (17).

Au niveau du cerveau, la séronotine joue un rôle dans la régulation des humeurs en « privilégiant » l'état de bonheur. Elle réduit la prise de risque et permet une situation stable chez l'individu. Elle est, finalement, le contraire de la dopamine. Les neurones se situent au niveau du noyau du raphé du tronc cérébral pour se projeter dans l'ensemble du cerveau et de la moelle spinale (Figure 9) (17).

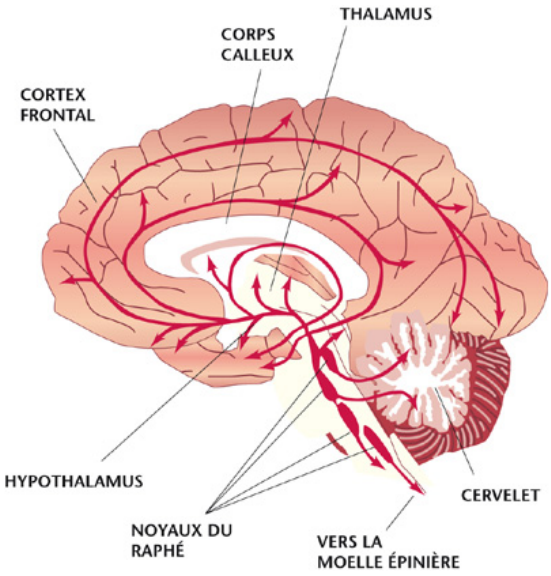

Figure 9 : projections des différentes voies sérotoninergiques dans le cerveau à partir du noyau raphé (18).

Il faut savoir que la sérotonine est présente à 80 % dans le tube digestif et est produite à 95 % par ce dernier. Elle sera synthétisée et stockée par les cellules chromaffines (17).

Il existe environ 7 récepteurs sérotoninergiques, dont certains sont illustrés dans la figure 10 :

- Les récepteurs 5HT3 (inotropes) : excitateurs situés sur les fibres sensitives extrinsèques vagales et splanchniques. Leur action induit nausées et vomissements (17).

- Les récepteurs 5HT 1, 2, 4, 5, 6 : diminuent ou augmentent l'activité neuronale (17).

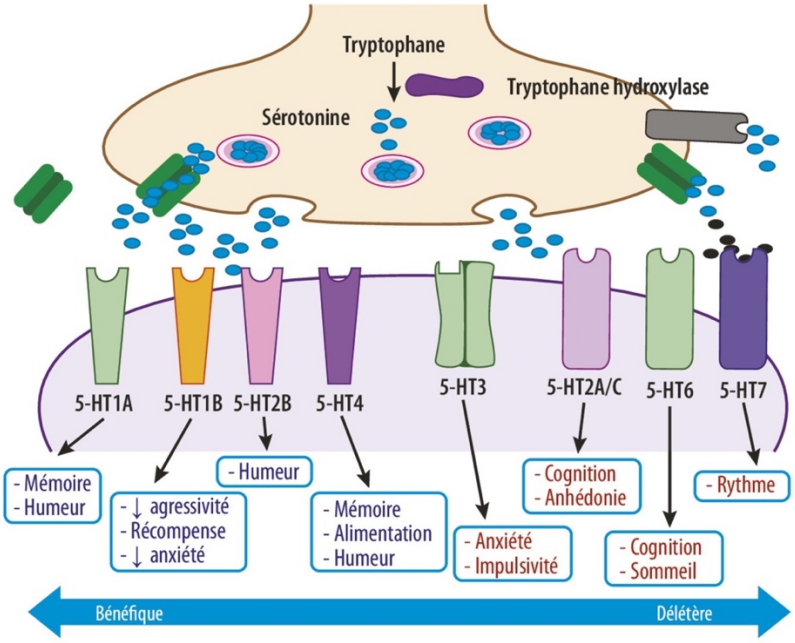

Figure 10 : effet de la sérotonine sur les différents récepteurs sérotoninergiques (19).
Les antipsychotiques atypiques agissent sur les récepteurs 5HT2A et inhibent alors les troubles liés à son activation (19).

La sérotonine est extrêmement importante pour le bien-être. Son rôle est multiple ; c'est ainsi qu'elle intervient dans :

- La thermorégulation ;
- La régulation des comportements alimentaires et sexuels ;
- Le cycle circadien ;
- Le sommeil ;
- La douleur ;
- L'anxiété ;
- Le contrôle moteur ;
- Le transit intestinal (17).

2.3.2.4. Les neurones gabaergiques

Le GABA (acide ɣ-aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteur du SNC (20).

Le GABA est produit à partir d'acide glutamique, c'est-à-dire le glutamate (Figure 11).

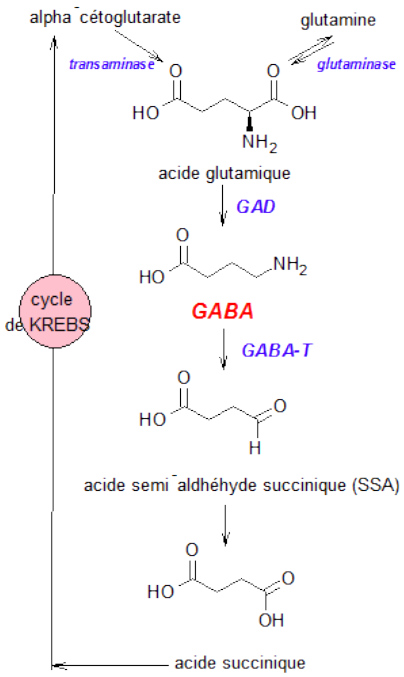

Figure 11 : production du GABA à partir du glutamate (20).

L'activation de ces récepteurs entraîne une hyperpolarisation des cellules, ainsi que leur inhibition (20).

2.3.2.5. Les neurones cholinergiques

Les neurones cholinergiques sont présents au niveau du SNC et du système nerveux périphérique. Ils sécrètent de l'acétylcholine qui agit sur deux types de récepteurs : les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques localisés à différents endroits et ayant des actions différentes (Tableau 3) (21).

Tableau 3 : effets de l'acétylcholine dans les différents tissus et les différents récepteurs impliqués (21).

Tissu	Effet de l'acétylcholine	Récepteurs
Système nerveux (hippocampe)	Mémorisation Apprentissage	M1
Cœur	Diminution de la fréquence cardiaque	M2
Vaisseaux	Vasodilatation Baisse de la pression artérielle	M3
Poumon	Contraction des bronches Sécrétion de mucus	M3
Intestin, Estomac	Contractions, sécrétions	M3
Glandes salivaires	Sécrétion	M3
Œil	Contraction des pupilles Larmes	M3
Muscles squelettiques	Contraction	N

Les récepteurs nicotiniques sont donc excitateurs alors que les muscariniques sont excitateurs ou inhibiteurs (21).

La figure 12 illustre comment l'acétylcholine est produite à partir de la choline et de l'acéty-CoA (21).

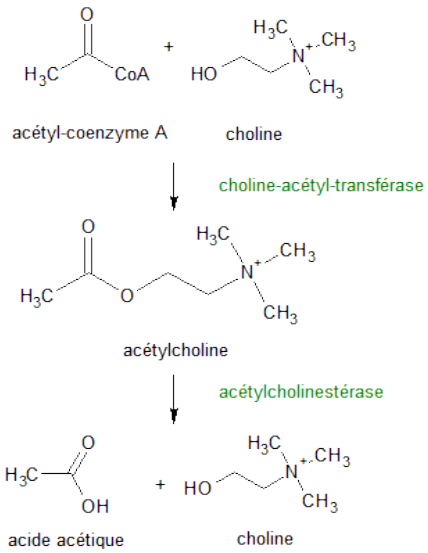

Figure 12 : production de l'acétylcholine à partir de l'acétyl-CoA et de la choline (21).

Nous venons de voir, dans cette partie, la composition du système nerveux central, les principales zones anatomiques et les différents neurotransmetteurs. Nous allons voir maintenant le système nerveux autonome et l'importance de son implication au niveau du tube digestif.

2.4. Le système nerveux autonome

Le SNA régule le bon fonctionnement des organes internes. Il n'agit pas directement sur eux mais passe par des ganglions autonomes (Figure 13) qui sont en dehors du SNC. Les fibres entre le SNC et le ganglion sont appelées les fibres préganglionnaires, et celles entre le ganglion et l'organe effecteur les fibres post-ganglionnaires (4).

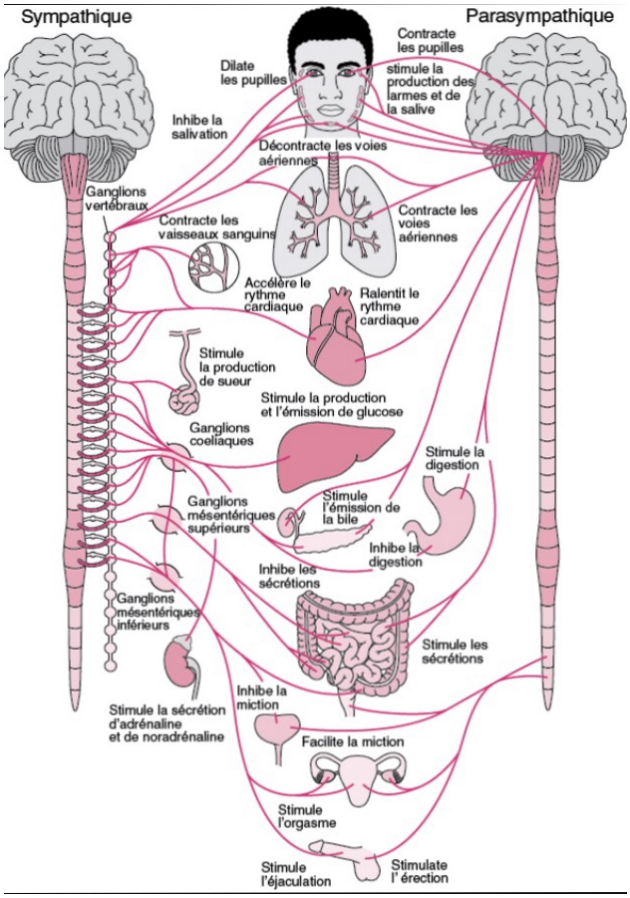

Figure 13 : le système nerveux autonome et sa chaîne ganglionnaire (22).

Dans le SNA on distingue :

- Le système nerveux autonome orthosympathique : il nous aide, par exemple, lors d'une mise en situation stressante. Il augmente la fréquence cardiaque, la vasodilatation du muscle squelettique, et la vasoconstriction dans les organes viscéraux. Ces réactions se

font par le biais de l'adrénaline, qui agit comme neurotransmetteur terminal par les fibres post-ganglionnaires pour permettre le transfert de l'information (4).

- Le système nerveux autonome parasympathique joue plutôt plus un rôle dans la digestion, la diminution de la fréquence cardiaque, etc. Le neurotransmetteur parasympatholytique est l'acétylcholine (4).

Il a été découvert que d'autres neurotransmetteurs étaient impliqués dans le SNA (tableau 4) (4).

Tableau 4 : les neurotransmetteurs impliqués dans la conduction de l'information entre les organes et le SNA (4).

Molécules	Neuropeptides
Acétylcholine	Enképhaline, endorphine
Noradrénaline	VIP (peptide vasoactif intestinal)
ATP	Substance P
Sérotonine	Neuropeptide Y
Dopamine	Neurotensine
GABA	Somatostatine
Glutamate	Endothéline
Monoxyde d'azote	

Nous allons voir dans le chapitre sur le microbiote, que des bactéries sont capables de synthétiser certains neurotransmetteurs et donc d'agir sur le SNA.

2.4.1. Contrôle du SNA par le SNC

Le SNA agit de manière inconsciente selon les informations des fibres viscérales et afférentes somatiques. Mais il est aussi régulé par le SNC, notamment par l'hypothalamus (4).

Par exemple, en réponse à un stress ou à un danger, l'hypothalamus déclenche une réaction de défense, ce qui active le SNA ; la fréquence cardiaque augmente et le flux sanguin se dirige vers les muscles. L'hypothalamus permet le maintien de l'homéostasie et règle une partie de l'action du SNA (4).

2.4.2. Le système nerveux entérique

Les neurones orthosympathiques et parasympathiques ont une action sur les neurones du tractus gastro-intestinal. On appelle ces neurones, qui forment le système nerveux entérique, les neurones entériques. Le SNE représente une sous-partie du SNA et agit au niveau du système digestif (4).

Le SNE est composé de deux plexus interconnectés, représentés dans la figure 14 :

- Le plexus sous-muqueux : il contrôle l'activité sécrétoire, ainsi que le flux sanguin vers l'intestin, et régule l'activité de la musculaire muqueuse ;

- Le plexus myentérique : il est moteur et contrôle la motilité du tractus gastro-intestinal (4).

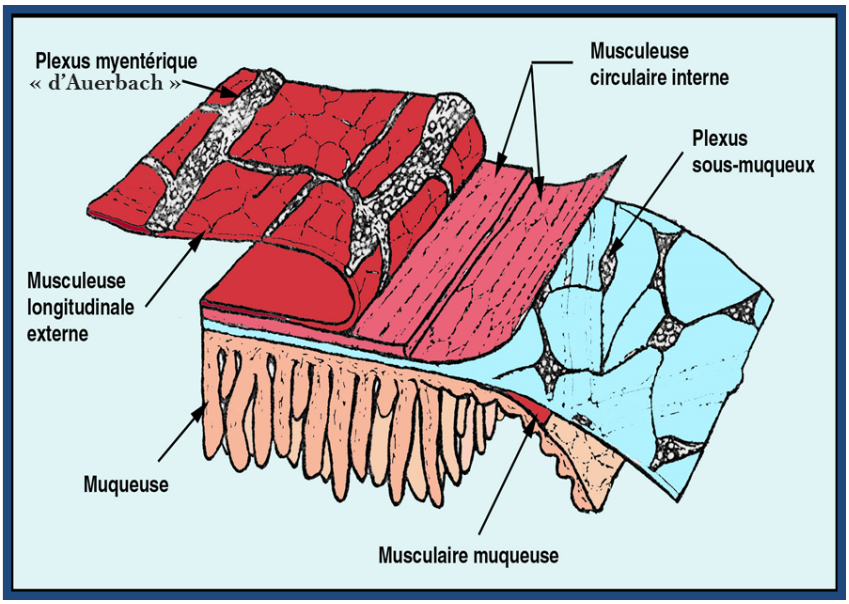

Figure 14 : les plexus nerveux du SNE (23).
De bas en haut, la muqueuse, la musculaire muqueuse, le plexus sous-muqueux, la musculeuse circulaire interne, la musculeuse longitudinale externe avec le plexus myentérique (23).

Ces différentes activités sont effectuées par des voies intrinsèques, des réflexes de boucle courte qui sont activés par divers neurotransmetteurs :

- La cholécystokinine ;
- La substance P ;
- Le VIP : polypeptide intestinal vasoactif ;
- La sérotonine 5-HT ;
- La somatostatine ;
- Les enképhalines.

Des neuromédiateurs excitateurs et inhibiteurs (Tableau 5) agissent aussi sur la contraction ou la dilatation musculaire (4).

Tableau 5 : neuromédiateurs excitateurs et inhibiteurs du SNE (24).

Excitateurs	Inhibiteurs
Acétylcholine	Monoxyde d'azote
Substance P	ATP
Neurokinine A	GABA
	Neuropeptide Y

3. LE SYSTEME DIGESTIF

Le système digestif est souvent considéré comme notre second cerveau en raison de ses nombreuses fonctions (25) :

- Ingestion de nourriture ;
- Stockage temporaire des aliments ;
- Régulation de la motilité gastro-intestinale ;
- Sécrétion de liquide, de sucs et d'enzymes digestifs ;
- Digestion ;
- Absorption ;
- Élimination ;
- Production de sérotonine ;
- Etc.

Comme nous l'avons vu dans la partie relative au SNE et au SNA, plusieurs voies sont impliquées dans l'activité du tractus digestif :

- Les voies intrinsèques par le système entérique ;
- Les voies extrinsèques par le para et l'orthosympathique.

3.1. Histologie présente sur toute la paroi digestive : les 4 couches

Dans cette partie, nous aborderons le côté histologique du tractus digestif pour pouvoir mieux comprendre, par la suite, l'impact du microbiote sur les cellules digestives (25).

Sur l'ensemble du tractus digestif, 4 couches forment ce dernier ; de l'intérieur vers l'extérieur, nous retrouvons (25) :

- La muqueuse (en partant de la lumière intestinale vers le milieu intérieur) : épithélium, chorion, musculaire muqueuse ;
- La sous-muqueuse : tissu conjonctif qui contient le plexus nerveux de Meissner ;

- La musculeuse avec une couche circulaire et une couche longitudinale ; entre les deux se trouvent le plexus myentérique d'Auerbach et les cellules de Cajal (pacemaker qui contrôle le péristaltisme) ;
- L'adventice, tissu conjonctif riche en adipocytes (25).

On retrouve, malgré tout, des différences histologiques sur toute la longueur du tube digestif comme il est possible de le voir dans la figure 15 (25).

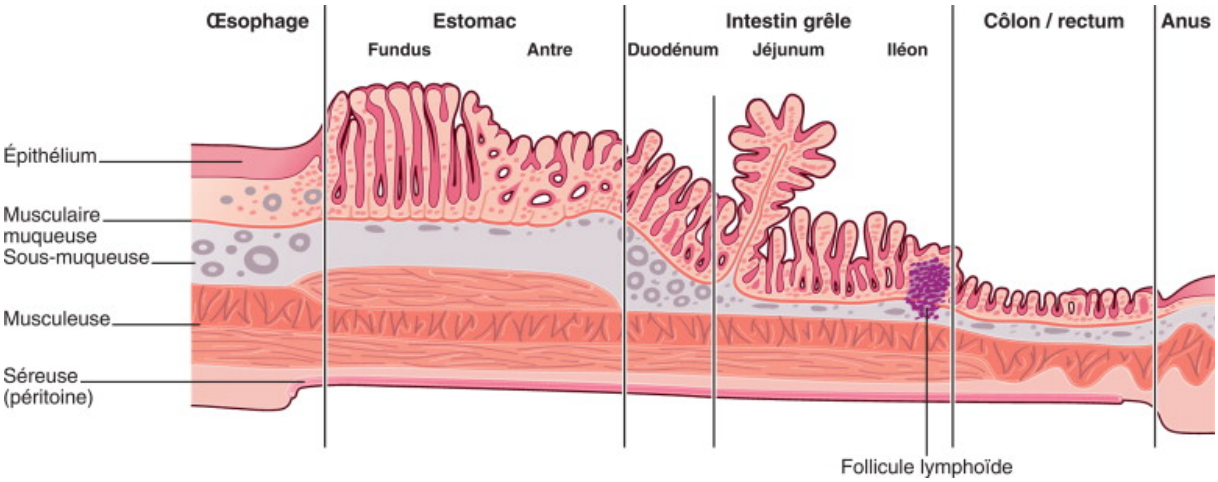

Figure 15 : les différentes couches cellulaires du tube digestif, de l'œsophage à l'anus (25).

3.2. Les diverses cellules du tube digestif

Au sein des diverses portions du tube digestif, les cellules ne sont pas toutes les mêmes.

On y retrouve (25) :

- Des entérocytes ;
- Des cellules sécrétrices ;
- Des cellules chimiosensorielles ;
- Du tissu lymphoïde ;

dispersés à différents niveaux du TD.

Les différentes cellules sont récapitulées dans le tableau ci-dessous avec leur localisation et leurs fonctions.

Tableau 6 : localisation et fonctions des cellules dans les différentes parties du tube digestif (25).

Organe		Partie de la muqueuse	Cellules	Sécrétion
Œsophage			Malpighiennes non kératinisantes	
Estomac	Cardia	Épithélium de surface	Cellules à pôle muqueux fermé	Mucus
		Glandes cardiales		Mucus
	Fundus	Épithélium de surface	Cellules à pôle muqueux fermé	Mucus
		Glandes fundiques	Cellules principales	Pepsine
			Cellules bordantes	Facteur intrinsèque
			Cellules entérochromaffines	Histamine
	Antre	Épithélium de surface	Cellules à pôle muqueux fermé	Mucus
		Glandes antrales	Cellules mucosécrétantes	Mucus
			Cellules entérochromaffines	Gastrine
Intestin grêle		Villosités Cryptes	Entérocytes	
			Cellules caliciformes	Mucus
			Cellules entérochromaffines	
		Cryptes	Cellules de Paneth	Lysozyme Défensines
Côlon/Rectum		Cryptes	Entérocytes	
			Cellules caliciformes	Mucus
			Cellules de Paneth	Lysozyme Défensines
Anus		Type rectal	Cellules caliciformes	
		Type malpighien	Malpighiennes non kératinisantes	

Les cellules entérochromaffines digestives sont des cellules épithéliales qui sécrètent des amines ou des peptides hormonaux, tels que le GLP-1 et le PYY. Elles ont un rôle important dans le lien entre le tractus digestif et le microbiote (25).

Nous venons de voir les différents éléments qu'il était important d'introduire, pour pouvoir comprendre la complexité de l'impact du microbiote sur le cerveau et les maladies psychiatriques, et notamment la schizophrénie.

4. LA SCHIZOPHRENIE

4.1. Définition

La schizophrénie est un trouble mental chronique, plus ou moins sévère selon les cas, et qui appartient à la classe des troubles psychiatriques (26).

4.2. Epidémiologie

La schizophrénie est une maladie ubiquitaire, qui touche environ 0,7 % de la population française (27). L'incidence d'apparition est de 0,2 à 0,6 pour 1 000 personnes. Il s'agit d'un trouble psychiatrique persistant et invalidant, nécessitant une prise en charge sur le long cours (26). Malheureusement, la réponse aux traitements n'est pas toujours efficace à 100 %, et c'est pourquoi il y a une surmortalité élevée avec 10 % de suicides (26).

4.3. Etiopathogénie

La cause exacte de l'apparition de la schizophrénie n'est pas connue ; plusieurs hypothèses sont avancées. Des études ont mis en avant le fait qu'une exposition précoce à un agent viral (*Influenza, Herpès simplex, CMV, Toxoplasma gondii),* pendant la grossesse, était associée à un risque plus élevé de développer une schizophrénie (28). Le caractère génétique est significatif car, en effet, il y a 30 % de risques d'être atteint de schizophrénie si les 2 parents sont atteints et 10 % si l'un des parents est atteint (26).

Concernant le sexe, le risque est presque identique : de l'ordre de 1,4, c'est-à-dire 60 % d'hommes et 40 % de femmes, mais l'apparition chez la femme est plus tardive (27). Un âge maternel avancé lors de la grossesse pourrait être aussi un facteur de risque et une interaction précoce mère-enfant de mauvaise qualité pourrait être à l'origine d'une schizophrénie (26).

Les hypothèses neurobiologiques sont celles qui ont été le plus étudiées et le plus démontrées.

Tout d'abord, il y a l'hypothèse dopaminergique : chez les patients schizophrènes, on observe une hyperdopaminergie liée à une hypofrontalité cérébrale explorée en imagerie cérébrale fonctionnelle (26).

De plus, il y aurait une perturbation des systèmes sérotoninergique, noradrénergique, glutamatergique, GABAergique, et des neuropeptides. En effet, on constate une hypoglutamatergie chez ces patients, entraînant une hyperactivité dopaminergique au niveau mésolimbique et une hypoactivité dopaminergique au niveau méso-cortical. Ainsi, l'ensemble du système mésocorticolimbique est perturbé (26).

Des données de travaux de neuro-imagerie cérébrale ont révélé les informations suivantes chez les patients schizophrènes (26) :

- Une hypofrontalité ;
- Un dysfonctionnement de la région cingulaire antérieure ;
- Une diminution de la densité de matière grise ;
- Une diminution de la densité de matière blanche ;
- Une relative indifférenciation des hémisphères gauche et droit ;
- Une asymétrie des sillons temporaux droit et gauche ;
- Une dysmaturation du cortex associatif et des voies corticolimbiques.

Anatomiquement parlant, il est donc possible de dire qu'il existe une différence au niveau cérébral entre un patient schizophrène et une personne non atteinte.

Au cours de cette thèse, nous allons exposer différentes hypothèses, toutes en lien avec le microbiote, sur l'une des étiologies possibles de la schizophrénie.

4.4. Clinique

L'apparition de la schizophrénie débute après l'âge de 15 ans. Le patient présente alors des symptômes dissociatifs, avec ou sans symptômes délirants, avec ou sans repli autistique. Ces troubles évoluent de manière constante sur 6 mois au minimum et incluent au moins un mois de symptômes, avec, deux ou plus, de manifestations telles que des idées délirantes, hallucinations, discours désorganisés ou un comportement grossièrement désorganisé ou catatonique et des symptômes négatifs selon le DSM IV. Ces symptômes auront automatiquement une répercussion au niveau professionnel, social et personnel (26). Il faut environ 18 mois entre l'apparition des symptômes et une prise en charge médicamenteuse adaptée (27). Beaucoup de patients restent encore non diagnostiqués, où le sont tardivement.

4.5. Début de la maladie

4.5.1. Début brutal

L'apparition brutale de la maladie concerne 50 à 65 % des cas. Le patient va avoir un accès psychotique aigu ou une bouffée délirante aiguë, un syndrome confuso-onirique, c'est-à-dire une incohérence dans son discours, et un onirisme (apparition de visions, hallucinations...) (26).

Le patient va aussi présenter un trouble du comportement ; il peut faire preuve d'agressivité envers lui-même ou envers les autres, s'automutiler, fuguer... A cela, vont s'ajouter des épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes. Dans l'épisode dépressif, le patient va ressentir une froideur affective, des idées délirantes comme la possession, la persécution, le mysticisme. Quant à l'épisode maniaque, le patient aura des hallucinations et pourra avoir des épisodes de barrages de la pensée ou de fading, au cours desquels il arrête de penser et de bouger (26).

4.5.2. Début insidieux ou progressif

Le début insidieux ou progressif, plus rare, concerne 35 à 50 % des cas. Il faut, dans ce contexte, rechercher une rupture avec l'état antérieur de la personne, notamment une modification de la personnalité et de l'affectivité. Le patient devient froid, ambivalent au niveau affectif et présente un intérêt récent ou un goût prononcé pour des activités inhabituelles (religions, sectes, ésotérisme). Le patient devient faible physiquement et psychologiquement, ses résultats

scolaires chutent, il présente un apragmatisme (incapacité à réaliser une action (29)), de la clinophilie (envie de rester dans son lit éveillé). Des troubles de la conduite sexuelle, vécue avec détachement, peuvent apparaître avec des troubles de la conduite alimentaire (26).

4.6. Diagnostic

Le diagnostic se base sur un trépied clinique : la dissociation, le délire paranoïde et l'autisme (26).

4.6.1. Syndrome dissociatif

Le syndrome dissociatif est une rupture de l'unité psychique provoquant un relâchement des processus associatifs qui permettent le fonctionnement mental. Le syndrome dissociatif comprend les dissociations psychiques, affectives et comportementales (26).

4.6.1.1. Dissociation psychique

Dans la dissociation psychique, le patient souffre d'une surstimulation des perceptions intérieures et extérieures ; il a une difficulté à se concentrer sur des tâches et des activités car il est en incapacité à filtrer les stimuli extérieurs (26).

Des troubles du cours de la pensée, avec des pensées discontinues (arrêt brutal du discours), un discours inaudible, ralenti, avec des réponses latentes, une invention de mots, et/ou une réponse à côté, vont également être observés. Pour finir, il sera constaté une perturbation de la logique, avec des raisonnements pseudo-scientifiques et une sensation de toute puissance (26).

4.6.1.2. Dissociation affective

La dissociation affective se fait dans le cercle de la vie familiale, sociale et sentimentale. Le patient ressent une indifférence affective, un retrait et un désintérêt. On constate aussi des réactions émotionnelles brutales, inappropriées (parathymie), telles que la colère violente, les rires immotivés... (26).

4.6.1.3. Dissociation comportementale

Le patient est dans l'ambivalence avec des états psychiques opposés. On parlera aussi de bizarreries : dans la gestuelle, l'attitude et les manières. Le syndrome catatonique est retrouvé chez beaucoup de patients schizophrènes ; il se caractérise par un négativisme psychomoteur (clinophilie, refus alimentaire, opposition, mutisme), une catalepsie, une inertie : suspension des gestes, une stéréotypie verbale et une parakinésie (26).

4.6.2. Délire paranoïde

Pour que le délire paranoïde soit un symptôme de la schizophrénie, il faut qu'il dure plus de 6 mois. Ce délire se caractérise par des apparitions polymorphes, telles que des hallucinations, ou un automatisme mental (26).

4.6.3. Dysfonctionnements cognitifs

Selon Wikipédia, la cognition est « l'ensemble des processus mentaux qui se rapportent à la fonction de connaissance et mettent en jeu la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, l'intelligence, la résolution de problèmes, la prise de décision, la perception ou l'attention (30). »

Plusieurs tests peuvent être mis en place par le psychiatre pour évaluer le dysfonctionnement cognitif du patient (26).

- Pour l'évaluation de la mémoire verbale, une liste de 16 mots est lue à voix haute ; généralement un individu non atteint en retient 10, contre 6 pour le patient schizophrène. De plus, il sera impossible à ce dernier de retenir la liste même si celle-ci est répétée 4 fois (26).

- Concernant l'attention, il est demandé de ne pas cliquer sur la souris de l'ordinateur si le stimulus est présenté 2 fois de suite à l'écran. La consigne n'est pas respectée chez le patient schizophrène (26).

- Le Wisconsin Card Sorting Test est un test qui permet d'estimer les capacités d'exécution des patients schizophréniques. Le sujet est devant une table sur laquelle des cartes de formes géométriques, de couleurs et de nombres différents sont disposées devant lui. Le patient doit alors associer les cartes à une des quatre cartes maîtresses du jeu. Le principe 1 est de les ranger par couleur après 10 réponses successives exactes. Et le principe 2 est de les ranger par forme. Le patient schizophrène a du mal à s'adapter et à comprendre les consignes (26).

- Pour évaluer la fluidité verbale, le patient doit donner un maximum de mots sur un thème en une minute, généralement les patients schizophrènes ont moins de mots en nombre et plus de mots hors thème (26).

4.7. Symptômes positifs et négatifs

On peut donc classer les symptômes de la schizophrénie en deux parties distinctes : les positifs et les négatifs.

4.7.1. Symptômes positifs

Les symptômes positifs sont des phénomènes (ou manifestations) qui s'ajoutent aux fonctions mentales habituelles de l'individu, à ses pensées (31).

Les hallucinations sont les symptômes positifs les plus fréquents. Une hallucination est un trouble de la perception sans objet. Les hallucinations auditives sont retrouvées majoritairement. Le patient entend une voix, familière ou étrangère - distincte de sa propre pensée - et, le plus souvent, menaçante et insultante. Cette voix peut commenter les pensées et le comportement du sujet. Il peut s'agir aussi d'hallucinations auditives mais non verbales comme un sifflement, un bourdonnement ou des rires lointains. Les hallucinations peuvent, sinon, être d'origine sensorielle : olfactives, tactiles (sensations de brûlures de certains organes, pression des vaisseaux sanguins), sexuelles et plus rarement visuelles (26).

A ces hallucinations s'ajoutent des idées délirantes ; ce sont des croyances erronées impliquant une interprétation des perceptions ou expériences ; le patient a la sensation d'être persécuté, espionné, poursuivi. Il a tendance à surestimer ses capacités, on parle de mégalomanie (26).

Les troubles de la pensée font partie des symptômes positifs ; le sujet passe d'un thème à un autre, avec peu de lien et de logique, ses pensées apparaissent comme absurdes. On pourrait donc décrire cela comme de la bizarrerie, c'est-à-dire des idées incompréhensibles ou invraisemblables. Par exemple, le sujet pense qu'il est un extraterrestre, qu'il est manipulé par télépathie et qu'on lui vole ses pensées (26).

Le patient présente généralement un comportement désorganisé, excentrique, extravagant, sans but ; il porte des vêtements inadaptés, débraillés, voire a une conduite sexuelle inadaptée en public (26).

4.7.2. Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs sont plus difficiles à déceler. On les définit comme une dégradation des aptitudes habituelles. Ces symptômes sont souvent confondus avec les comportements propres à l'adolescence (31). Les patients présentent une alogie (difficulté à communiquer), une apathie, un apragmatisme, un retrait social (isolement), affectif, une anhédonie (difficulté à ressentir du plaisir), une tendance dépressive et un ralentissement moteur. Tout cela peut être perçu comme de la paresse, de l'indifférence chez la personne, alors qu'en fait il s'agit de signes précurseurs de la schizophrénie (26).

4.8. Diagnostic différentiel

Avant de confirmer le diagnostic de la schizophrénie, le psychiatre doit d'abord s'assurer qu'il n'existe pas d'affection organique à l'origine des troubles, telle qu'une épilepsie temporale, une tumeur frontale ou temporale, une neurosyphilis, le sida, une encéphalite herpétique, la maladie de Wilson, la chorée de Huntington, un lupus ou une intoxication au monoxyde de carbone (26).

4.9. Stratégie thérapeutique

4.9.1. Structure de prise en charge thérapeutique

L'hospitalisation d'un patient schizophrène est nécessaire pour poser un diagnostic, faire des bilans complémentaires et instaurer un traitement antipsychotique. L'hospitalisation sera indiquée si le patient présente des angoisses importantes, un risque suicidaire, une exacerbation des délires ou des symptômes négatifs. Dans tous les cas, l'hospitalisation est une mesure de protection pour le patient (26).

D'autres structures extrahospitalières peuvent prendre en charge les patients schizophrènes, à savoir (26) :

- Le centre médico-psychologique ;
- Le centre d'accueil thérapeutique à temps partiel ;
- Le centre d'aide pour le travail ;
- Les ateliers protégés ;

4.9.2. Arbre décisionnel de prise en charge de la maladie (32)

Le VIDAL Recos a fait la synthèse du guide ALD n° 23 de la HAS, du DSM-V et des lignes directrices pour déterminer un arbre décisionnel de la prise en charge de la schizophrénie avec les données que nous connaissons actuellement sur la physiopathologie (Figure 16).

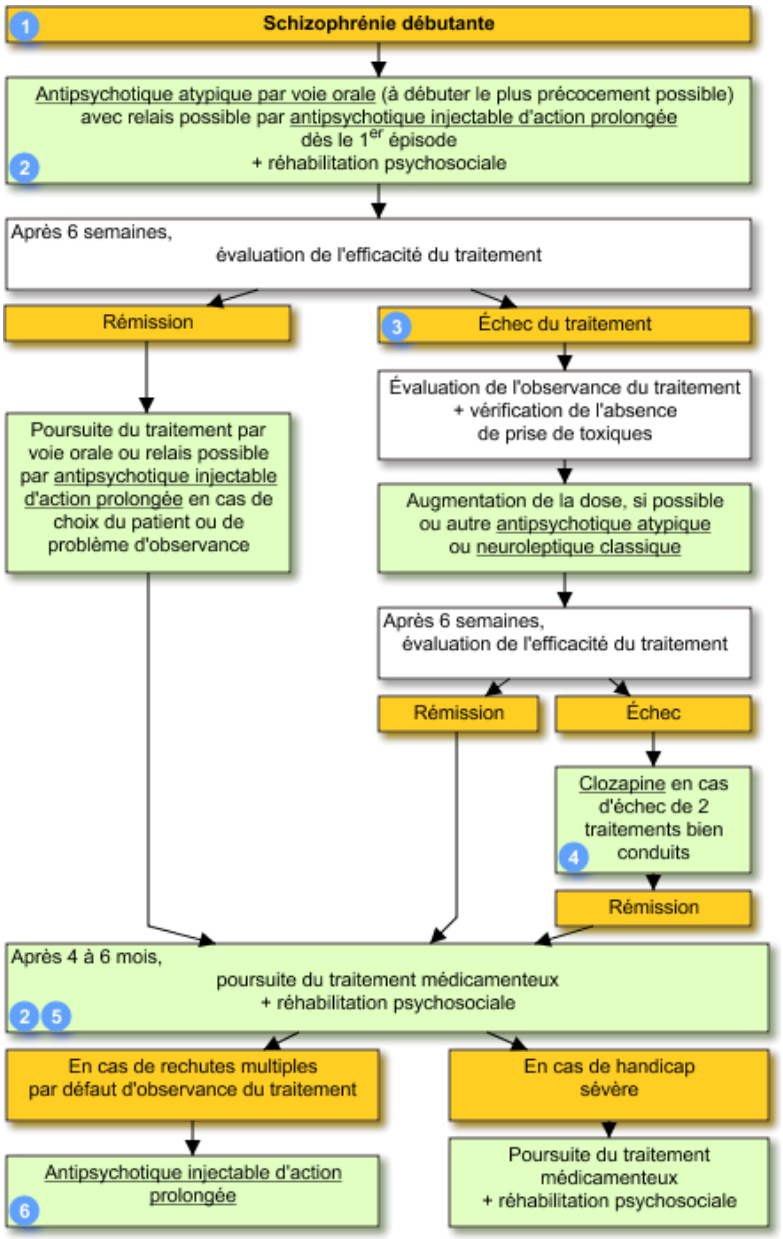

Figure 16 : prise en charge de la schizophrénie selon les recommandations de 2021 (32).

Comme nous pouvons l'observer sur la figure 16, le traitement démarre généralement par la prise d'un antipsychotique atypique par voie orale. En cas d'échec du traitement, il est possible de changer pour un autre antipsychotique atypique ou un neuroleptique classique. Pour certains patients souffrant de nombreuses rechutes, de poussées évolutives ou de troubles du comportement, la voie IM est utilisée pour avoir une action pendant 2 à 4 semaines et, donc, une meilleure efficacité (32).

Nous allons voir les différences entre ces deux classes pharmacologiques, qui auront un impact important sur la vie du patient.

4.9.3. Traitements pharmacologiques

4.9.3.1. Antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques sont :

- Amisulpride (Solian®), VO, IM ;
- Aripiprazole (Abilify®), VO, IM ;
- Clozapine (Leponex®), VO ;
- Olanzapine (Zyprexa®), VO, IM ;
- Quétiapine (Xeroquel®), VO ;
- Rispéridone (Risperdal®), VO ;
- Palipéridone (Xeplion®), injectable.

Comme cela ressort de l'arbre décisionnel, ce sont des traitements de première intention. Ce choix thérapeutique est expliqué par leur efficacité sur les symptômes positifs et négatifs et par le fait qu'ils présentent moins d'effets indésirables extrapyramidaux (tremblements de type parkinsonien-like) et effets endocriniens (hyperprolactinémie) (32).

4.9.3.1.1. Mécanismes d'actions

Tous les antipyschotiques (sauf la clozapine) agissent comme antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 pré et post-synaptiques, au niveau des voies mésolimbiques (à l'origine des symptômes positifs), mésocorticales (responsables des symptômes négatifs) et tubéro-infundibulaires (effets endocriniens). Quant à la voie nigro-striée, avec les antipsychotiques atypiques celle-ci est moins touchée et ils permettent d'atténuer le risque d'un syndrome extrapyramidal (33).

En effet, les antipsychotiques atypiques agissent sur d'autres neurones notamment les neurones sérotoninergiques, muscariniques, adrénergiques et histaminergiques.

Chaque traitement agit de manière plus ou moins importante sur chacune des voies, et c'est pour cela qu'il est possible de changer d'antipsychotique atypique pour trouver celui qui aura le meilleur rapport bénéfice/risque chez le patient (26).

- L'amisulpride agit de manière préférentielle au niveau des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 du système limbique et strial.

- L'aripiprazole est considéré comme :
    - Un agoniste partiel des récepteurs D2 et des récepteurs 5HT1a ;
    - Un antagoniste des récepteurs 5HT2a ;
    - Il présente in vitro une affinité modérée pour les récepteurs alpha1 adrénergiques et histaminiques.

Ainsi, du fait de son action agoniste partielle des récepteurs D2, il aura une action plutôt antagoniste au niveau de la voie méso-limbique (car à ce niveau la dopamine est retrouvée en excès) et agoniste au niveau mésocortical, là où le taux de dopamine est diminué (Figure 17). Cela permet donc d'agir sur l'ensemble des symptômes du patient (34). Au niveau de la voie nigro-striée et tubéro-infundibulaire, le blocage n'est pas complet. C'est pourquoi les effets indésirables sont diminués (33).

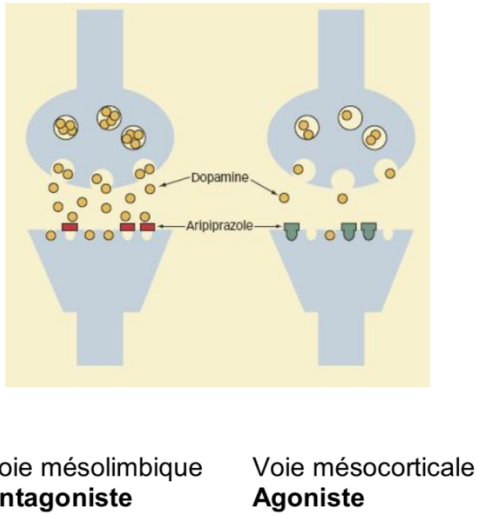

Figure 17 : mécanisme d'action de l'aripiprazole (35)

- L’olanzapine agit de manière très spécifique au niveau des récepteurs 5HT2c, en inhibant la production de sérotonine. Cette molécule agit également au niveau des récepteurs dopaminergiques mais aussi muscariniques, adrénergiques et histaminiques (36).

- La quétiapine est un antagoniste des récepteurs 5HT2a majoritairement, et des récepteurs dopaminergiques. La quétiapine est un produit qui va se métaboliser en norquétiapine, laquelle aura une affinité pour les récepteurs histaminiques et alpha1 adrénergiques. Ce qui explique les moindres effets indésirables extrapyramidaux de la quétiapine (37).

- La rispéridone est un antagoniste monoaminergique et, comme la quétiapine, il antagonise les récepteurs 5HT2 et dopaminergiques (38).

- Enfin, la clozapine est une molécule différente des autres, car son action réside dans l’inhibition des récepteurs dopaminergiques D4 et non D2. Elle présente de forts effets anti-adrénergiques, anticholinergiques et antihistaminiques et joue un rôle d’inhibiteur de la réaction d’éveil. C’est pour cela que cette molécule est utilisée en dernier recours, ou chez les patients parkinsoniens atteints de schizophrénie (39).

Pour conclure, on peut dire que les antipsychotiques atypiques agissent (Figure 18) :

- par un antagonisme des récepteurs 5HT2a ;
- par un mécanisme de dissociation rapide de la liaison au récepteur D2 ;
- par un agonisme partiel des récepteurs D2 ;
- par un agonisme des récepteurs 5HT1a (40).

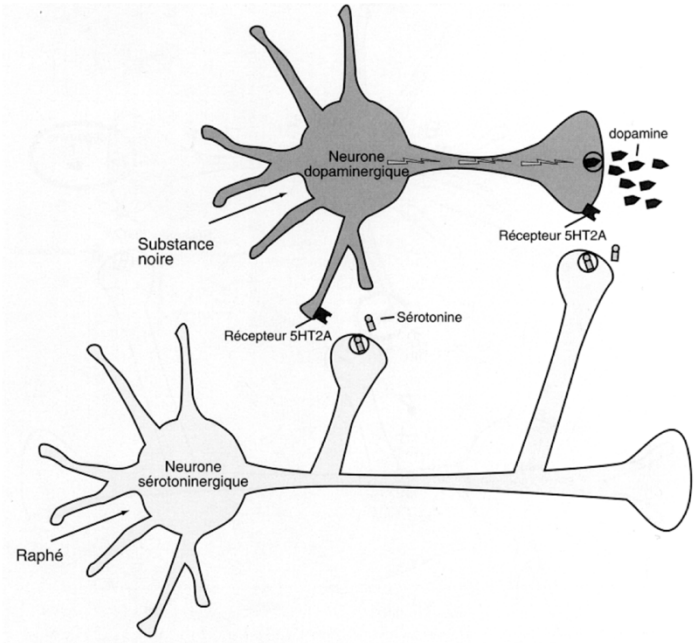

Figure 18 : interactions entre les neurones dopaminergiques et sérotoninergiques (41).

4.9.3.1.2. Effets indésirables

De par leur mécanisme d'action, les antipsychotiques atypiques présentent tout de même de nombreux effets indésirables qui sont listés dans le tableau 7.

Tableau 7 : principaux effets indésirables des antipsychotiques atypiques selon les RCP respectifs.

Effets indésirables		
Anticholinergiques	Central	Sédation Confusion Troubles cognitifs
	Périphérique	Sécheresse buccale Rétention urinaire Constipation
Antisérotoninergique Anti-adrénergique Antihistaminique	Syndrome métabolique	Prise de poids Dérégulation lipidique Hypertension Diabète Obésité
Antidopaminergique		Hyperprolactinémie Gynécomastie Galactorrhée Ostéoporose Troubles sexuels
Autres		Troubles vasculaires

Il est à noter, que la délivrance de la clozapine nécessite une surveillance hématologique avec une NFS tous les 7 jours pendant les 18 premières semaines, puis une tous les mois.

4.9.3.2. Neuroleptiques classiques

Les neuroleptiques classiques utilisés dans la schizophrénie sont employés en deuxième intention en raison de leurs nombreux effets indésirables, très délétères pour la vie du patient :

- Chlorpromazine (Largactil®), VO, injectable ;
- Flupentixol (Fluanxol®), VO, injectable ;
- Halopéridol (Haldol®), VO, injectable ;

- Pipotiazine (Piportil®), VO, injectable ;
- Zuclopenthixol (Clopixol®) VO, IM, injectable (32).

4.9.3.2.1. Mécanismes d'actions

Les neuroleptiques classiques sont des inhibiteurs dopaminergiques D2 au niveau de l'ensemble des voies. Ils ont aussi des effets antihistaminiques, adrénolytiques et anticholinergiques marqués (33).

4.9.3.2.2. Effets indésirables

Tableau 8 : effets indésirables des neuroleptiques classiques selon les RCP respectifs.

Effets indésirables		
Anticholinergiques	Central	Sédation Confusion Troubles cognitifs
	Périphérique	Sécheresse buccale Rétention urinaire Constipation
Anti-adrénolytiques		Hypotension orthostatique Tachycardie réflexe
Anti-dopaminergiques		Hyperprolactinémie Gynécomastie Galactorrhée Ostéoporose Troubles sexuels
Syndrome malin des neuroleptiques		Hyperthermie (≥ 38 °C) Rigidité musculaire Troubles de la conscience Tremblements Incontinence
Photosensibilité		Avec les phénothiazines
Troubles extrapyramidaux		Syndrome parkinsonien-like

4.9.3.3. Traitements complémentaires

La psychiatre pourra prescrire des traitements complémentaires à visée sédative.

- Les benzodiazépines sont prescrites en cas d'angoisse majeure (oxazépam, clonazepam, diazépam) (26).
- Les antidépresseurs sont utilisés en cas de dépression post-psychotique, d'épisodes dépressifs ou en présence de symptômes négatifs (26).

4.9.3.3.1. Électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie est indiquée dans des situations exceptionnelles, telles qu'une importante catatonie, un risque suicidaire ou un trouble thymique sévère. Généralement, il sera prescrit une série de 20 séances, réparties sur 2 à 3 semaines, et jusqu'à 3 ou 4 séances après la levée de la symptomatologie (26).

4.9.3.3.2. Psychothérapie

La psychothérapie peut être de soutien ou cognitive et comportementale avec des programmes de réhabilitation psychosociale. Cette réhabilitation psychosociale doit toujours être envisagée dans la prise en charge des patients. En fonction de la sévérité de la schizophrénie, elle peut comprendre une prise en charge en hôpital de jour, un travail en atelier protégé, ou l'obtention d'un poste adapté en milieu non protégé (26).

4.9.3.3.3. Psychothérapie d'inspiration ou d'orientation psychanalytique

Il peut s'agir d'une thérapie familiale ou de mesures de sociothérapie qui peuvent se faire en structures hospitalières, extrahospitalières, ou par des consultations et/ou des visites à domicile par des infirmiers. De plus, les associations de patients et familles de patients jouent un rôle très important dans la prise en charge non médicamenteuse des patients et l'évolution de la maladie (26).

4.10. Évolution

A l'apparition de symptômes, on peut être en présence d'un simple accès ou de symptômes persistants dans le temps (26).

On parlera de résistance lorsqu'il y aura eu l'usage d'au moins 3 traitements neuroleptiques appartiennant à 2 familles différentes, prescrits à doses efficaces pendant au moins 6 semaines sans amélioration clinique sur les 5 dernières années. Les rechutes au cours des 5 premières années prédisent l'évolution de la maladie (26).

On peut déterminer quelques facteurs de pronostic de la schizophrénie (Tableau 9) :

Tableau 9 : facteurs de pronostic de la schizophrénie (26).

Bon pronostic	Mauvais pronostic
Début tardif	Début précoce
Début aigu	Début insidieux
Symptômes dépressifs	Célibataire, divorcé ou veuf
Symptômes positifs	Syndromes négatifs
Symptômes de soutien de bonne qualité	Nombreuses rechutes

80 à 70 % des patients schizophrènes n'arriveront pas à s'insérer dans la vie sociale. 40 à 60 % des patients sont handicapés par cette maladie et le taux de suicides est de 10 % dans les 6 premières années avec 20 à 40 % de tentatives (26) (27).

Une grande partie des données est tirée du collège sur la psychiatrie médecine. Comme nous pouvons le constater, aucune stratégie thérapeutique ne mentionne le tractus digestif, le microbiote, ni même de lien entre les deux. Or, de plus en plus d'études se penchent sur l'impact du microbiote sur notre cerveau. Nous allons donc voir ce qu'est le microbiote, de quoi il est composé, et ce que nous savons à ce jour à son sujet.

5. LE MICROBIOTE INTESTINAL

Selon le Larousse, le microbiote est « un ensemble de bactéries, virus et levures vivants dans un milieu déterminé » (42). Chez l'homme, il existe plusieurs types de microbiotes : buccal, génital, digestif, etc., avec plus ou moins de spécificités. Tous ces micro-organismes interagissent et coopèrent en chaîne trophique (chaîne alimentaire), symbioses, biofilms ou s'antagonisent tout en restant à l'équilibre. Ici, nous parlerons du microbiote du tube digestif, qui lui-même se décline en différentes compositions en fonction de la partie anatomique concernée. En effet, l'acidité, l'activité péristaltique, la présence d'acide biliaire, la présence ou non d'oxygène vont influencer la composition bactérienne (43).

5.1. Analyse et composition du microbiote intestinal

Pour pouvoir étudier le microbiote, le côlon est la zone anatomique la plus pertinente, car la plus abondante. Au niveau de cette partie de notre corps, il n'y a pas d'oxygène et l'ensemble des réactions chimiques ou développements se fait sans ce gaz, on parle de milieu anaérobie (44). Ainsi, les bactéries vivantes dans le côlon sont dites anaérobies strictes. C'est pourquoi réussir à recréer le même milieu et pouvoir entreprendre une culture de microbiote est particulièrement difficile (45).

5.1.1. Identification

Les chercheurs ont ainsi essayé de trouver divers moyens pour identifier la composition du microbiote sans passer par la culture. Des normes standardisées d'obtention des selles ont été mises en place par *l'International Human Microbiome Standards* (http://www.human-microbiome.org/index.php) ; il doit s'agir des selles brutes récoltées et préservées du contact avec l'air pendant 4 heures. Elles peuvent être congelées et conservées à -80°C ou être conservées plusieurs jours à température ambiante (45).

Ill existe différentes techniques pour pouvoir détecter les espèces bactériennes.

5.1.1.1. Technique d'identification par la métagénomique

La métagénomique étudie l'accès de l'ensemble des gènes d'un écosystème complexe, par exemple : l'intestin, l'océan, l'air, le sol. Cette technique a pu quantifier 10 millions de gènes, mais aussi certaines de leurs fonctionnalités. Cette approche consiste à récupérer l'ADN des bactéries présentes dans l'intestin grâce à la récolte des selles. Cet ADN est alors amplifié puis séquencé. Ainsi, on se retrouve avec des portions d'ADN composées de nucléotides que l'on compare à une base de données pour pouvoir les identifier et en déterminer le rôle (46).

5.1.1.2. Technique d'identification par la métatranscriptomique

La métatranscriptomique s'intéresse au transcriptome. L'expression des gènes passe par la transduction et la transcription de l'ARN en une protéine qui aura une fonction précise dans notre organisme. La métagénomique sert donc à savoir quels gènes sont présents dans les bactéries de notre intestin alors que la métatranscriptomique permet de donner une idée sur l'activité réelle de nos bactéries dans l'intestin. Malheureusement, les ARN sont difficiles à obtenir car ils sont vite dégradés. Mais cette technique n'est utilisée que dans de rares laboratoires spécialisés (45).

5.1.1.3. Technique d'identification par la métaprotéomique

Le protéome représente l'ensemble des protéines d'un organisme. Il permet de décrire l'activité d'un composant de manière précise et fiable. Les protéines agissent de manière directe ou indirecte sur l'organisme d'un individu (métabolisme, récepteurs, etc.). Il est possible d'étudier ces protéines grâce à la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, et d'en déterminer les fonctions. L'application dans le domaine du microbiote est encore faible (45).

5.1.1.4. Technique d'identification par la métabolomique

Cette technique vise à identifier les métabolites produits par un organisme notamment grâce à la récupération du plasma ou des urines. Quelques essais par centrifugation sur du contenu intestinal ont été menés. Mais cela n'a pas encore été utilisé en pratique courante (45).

5.1.2. Composition du microbiote intestinal

Comme nous venons de le voir, l'identification du microbiote est particulièrement compliquée compte tenu de l'impossibilité de cultiver la plupart des bactéries. Seulement 30 % des bactéries dominantes peuvent être cultivés. Ainsi, sa composition ne reste encore pas totalement élucidée. Mais l'avènement du séquençage haut débit a ouvert de nouvelles perspectives. Au total, il y aurait plus 100 000 milliards de bactéries qui peupleraient notre intestin (45).

5.1.2.1. Phylums et genres bactériens dominants

Grâce aux chercheurs Moore en 1974 et Finegold en 1983, il a été possible d'identifier et de classer les bactéries qui composent le microbiote en fonction des règles de la taxonomie (points communs, différences génétiques) (45).

Ainsi, la classification se fait par :

1- Le phylum ;
2- La classe ;
3- L'ordre ;
4- La famille ;
5- Le genre ;
6- Les espèces ;
7- Les sous-espèces ;
8- Les souches (47).

Nous n'allons pas dresser la liste complète de l'ensemble des bactéries. Mais certaines sont dominantes par rapport à d'autres.

On y retrouve 4 principaux phylums (souches primitives), les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes*, les *Proteobacteria* et les *Actinobacteria* (45).

Il existe bien entendu d'autres phylums de bactéries dits « sous-dominants », plus difficiles à identifier. Car, en effet, nous possédons aussi des bactéries pathogènes qui sont régulées par les bactéries commensales du microbiote, lesquelles empêchent leur prolifération (45).

- Les *Firmicutes* représentent 16 à 22 % des bactéries dominantes. Il s'agit de bactéries Gram-positives (45).

- Les *Bacteroidetes* sont des bactéries Gram-négatives et représentent approximativement 9 à 42 % des bactéries (45).

- Les *Actinobacteriae* représentent un faible pourcentage, soit de 0,7 à 10 % (45).

- Les *Protéobacteriae* sont minoritaires, de l'ordre de 2,5 à 4,6%. Lorsqu'il est en quantité importante, ce phylum est souvent associé à des pathologies (48).

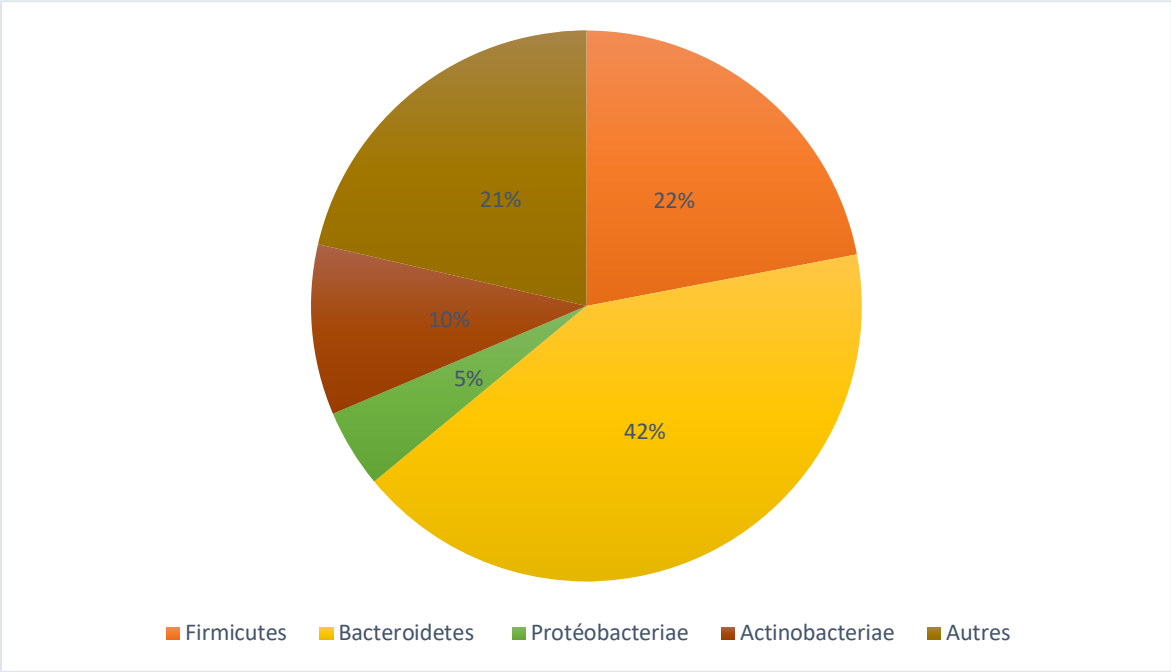

Figure 19 : les principaux phylums en fonction de leur abondance.

Après l'identification d'une partie du microbiote intestinal, il a été démontré que 6 genres bactériens étaient plus abondants que les autres (49) :

- Le genre *Bacteroides* (phylum Bacteroidetes) ;
- Le genre *Eubacterium* (phylum Firmicutes) ;
- Le genre *Bifidobacterium* (phylum Actinobacteria) ;
- Le genre *Clostridium* (phylum Firmicutes) ;
- Le genre *Peptostreptococcus* (phylum Firmicutes) ;
- Le genre *Ruminococcus* (phylum Firmicutes) ;

En fonction de divers facteurs, leur répartition peut être modifiée mais la composition du microbiote est relativement stable au cours de la vie d'un individu.

On peut dire qu'il y a environ :

- 10^9 à 10^{10} UFC/g de selles de bactéries dominantes anaérobies strictes ;
- 10^6 à 10^8 UFC/g de selles de bactéries sous-dominantes aérobies-anaérobies strictes ;
- Une quantité inférieure à 10^6 UFC/g de selles d'autres bactéries (45). Il s'agit par exemple de *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, et de la levure *Candida* (49).

5.1.3. Évolution du microbiote intestinal du nouveau-né à la personne âgée

Le microbiote change et évolue au cours de l'âge. Du nouveau-né à la personne âgée, le microbiote se modifie quantitativement mais aussi qualitativement en fonction d'un grand nombre de facteurs, dont certains sont sûrement encore inconnus. En outre, chaque individu présente un microbiote qui lui est propre (45).

5.1.3.1. Nouveau-né

Lors de sa naissance, le nouveau-né est plongé dans un univers rempli des bactéries provenant de sa mère : vaginales, fécales, orales, cutanées... Elles vont commencer à le coloniser. Dans l'équipe de Rousseau C et al., l'implantation de *C.difficile* chez des nouveau-nés de 0 à 13 mois, était associée à celle des genres *Ruminococcus* et *Klebsiella,* alors qu'en l'absence de

colonisation antérieure, le genre *Bifidobacterium* était prédominant. Ainsi, la colonisation du microbiote se fait de manière sélective. Il s'en dégagerait malgré tout un « schéma général » de colonisation chez l'enfant (45).

Les bactéries aérobies-anaérobies facultatives, soit *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, sont les premières à coloniser le nourrisson. Comme ces dernières consomment de l'oxygène pour se multiplier, les bactéries anaérobies : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* peuvent alors s'implanter. Puis, en fonction de divers facteurs que nous étudierons dans le chapitre 5.2, le microbiote du nourrisson va se diversifier. C'est à l'âge de 3 ans environ que le microbiote devient stable (45).

5.1.3.2. Adolescence

L'adolescence est une période difficile. De nombreux évènements viennent perturber l'équilibre physique et psychique de l'individu. Ce dernier est soumis à une importante quantité de stress, ainsi qu'à des fluctuations hormonales, modifications alimentaires, cérébrales, etc. La corrélation avec l'apparition de troubles mentaux n'est pas clairement définie mais les facteurs susmentionnés pourraient être l'une des raisons de l'apparition des troubles mentaux à cet âge-là (45). Avec tous ces changements, l'étude du microbiote semble être une piste pour trouver des solutions.

Il a été constaté que la population microbienne se modifie quantitativement et qualitativement à cette période (45). La diversité microbienne à l'adolescence est moins prononcée que celle de l'âge adulte. Il a été observé une diminution du nombre de bactéries aérobies-anaérobies facultatives et une augmentation des anaérobies (45). Agans R et al. ont comparé le microbiote intestinal d'adultes et celui d'adolescents et ont constaté que, chez ces derniers, il y avait une quantité plus importante de *Bifidobacterium* et de *Clostridium* que chez l'adulte. Ainsi qu'une diminution du genre *Prevotella*. Ce dernier genre était associé à une grande diversité de gènes (50).

La transplantation, par greffe fécale, de microbiote d'adolescent chez des souris sans microbiote a été effectuée par Karen-Anne McVey Neufeld et al. ; les rongeurs ont eu une réactivité plus importante au stress, une augmentation du taux d'adrénocorticotrophine (précurseur du cortisol,

dit vulgairement l'hormone du stress). Les souris présentaient un comportement anxieux, une asociabilité et un dysfonctionnement cognitif (50).

D'un adolescent à un autre, le microbiote sera significativement différent, selon les divers évènements vécus au cours de cette période. C'est pourquoi davantage d'études doivent être menées pour essayer de comprendre si l'apparition de certaines pathologies, notamment mentales, ne seraient pas en lien avec une perturbation du microbiote altérant l'axe intestin-cerveau-microbiote.

5.1.3.3. Personne âgée

La prise alimentaire chez le sujet âgé est altérée, en raison de problèmes de goût, d'odorat et de la prise de nombreux médicaments. La perte de mobilité, les chutes, la sédentarité… ont des conséquences sur le physique de la personne âgée mais aussi sur son microbiote. L'infection à *Clostridium difficile* est notamment importante dans cette tranche d'âge (51).

Au niveau des modifications de la composition du microbiote, on retrouve :

- Une diminution du groupe *Clostridium coccoïdes* (du phylum *Firmicutes*) ;

- Un rapport *Firmicutes/Bacteroïdetes* plus faible ;

- Une augmentation des bactéries anaérobies facultatives : *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Enterobacteriae,* soit des espèces considérées comme pathogènes lorsqu'elles se retrouvent en trop grande quantité (51).

5.2. Facteurs influençant le microbiote

Si chaque individu possède une composition de son microbiote qui lui est propre, c'est parce que beaucoup de facteurs ont un impact sur ce dernier. Nous allons voir le rôle de la génétique et de l'épigénétique, du mode de naissance, de l'alimentation et des médicaments.

5.2.1. Génétique et épigénétique

Selon le Larousse, l'épigénétique est une branche de la génétique qui étudie les variations de l'activité des gènes induites par l'environnement (52). Cela se produit, par exemple, par la méthylation ou la non-méthylation de l'ADN (Figure 20). La méthylation de l'ADN entraîne une répression de l'expression d'un gène alors que la non-méthylation va permettre au gène de s'exprimer (53).

Il existe aussi l'acétylation de résidus de lysine de l'ADN. Pour pouvoir être transcrite, l'ADN doit se retrouver sous forme décompactée, ouverte. L'histone acétyltransférase va alors rajouter un groupement acétyl sur les lysines et permettre le déroulement de l'ADN (53).

En fonction de ses conditions de vie, de ses habitudes, etc., un individu va potentiellement avoir son ADN modifié de manière réversible ou non, entraînant des changements sur l'expression de ses gènes et, donc, sur certaines fonctions de son organisme (53).

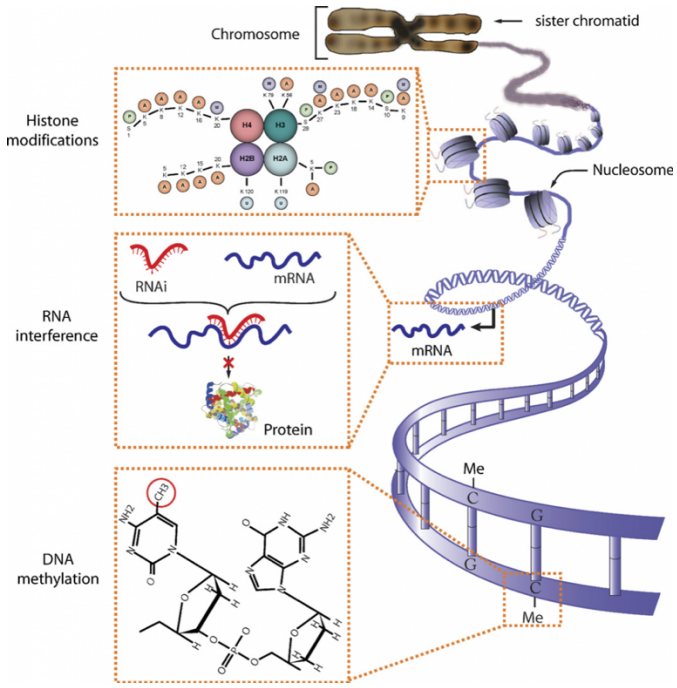

Figure 20 : ADN compacté en chromosome puis décompacté (53).
Le groupement Me représente la méthylation et donc l'inactivation de l'expression de cette partie de l'ADN (53).

Les nutriments, ainsi que le microbiote - via ses métabolites - peuvent altérer la méthylation de l'ADN et la signature des histones. Par exemple, les genres comme *Clostridium*, *Eubacterium*, *Butyrivibrio* produisent du butyrate grâce aux fibres non digérées par notre organisme. Ce butyrate entraînerait l'inhibition des histones désacétylases, enzymes permettant l'acétylation, ce qui aurait pour conséquence la diminution de l'accessibilité de l'ADN pour les enzymes de transcription selon l'équipe de Bourassa et al. (54).

La flore intestinale est aussi donneuse de groupements acétyles grâce à la production des différents métabolites (55).

La méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones ne sont pas les seules modifications épigénétiques ; les ARNs non codants jouent aussi un rôle important. Il s'agit d'ADN transcrits en ARN mais qui ne seront pas traduits en protéines. Dans ces derniers, ceux qui nous intéressent sont les microARN qui régulent l'expression des gènes en les inactivant, empêchant ainsi leur expression. Le cortex préfrontal et les amygdales seraient des centres de régulations des microARN ; lors d'une destruction du microbiote par la prise d'antibiotiques, le taux d'expression des microARN était diminué chez les souris. Après recolonisation, l'ensemble des modifications sont revenues à la normale (9).

5.2.2. Le mode de naissance

La composition du microbiote, en fonction du type d'accouchement (césarienne ou voie vaginale) a beaucoup été étudiée.

Lors de la naissance par voie basse, l'enfant est au contact du microbiote vaginal et fécal de sa mère, tandis que lors d'une césarienne, l'enfant rencontre les bactéries présentes dans l'air et celles émanant des soignants. Ainsi, la colonisation ne se fait pas aussi précocement que pour un enfant né par voie vaginale (45).

Lors du passage de l'enfant au niveau du vagin, son microbiote ressemble à celui retrouvé chez la mère, ce qui n'est pas le cas des enfants nés par césarienne qui présentent un microbiote plus proche de celui de la peau et de l'environnement, avec une quantité de *Staphylococcus* importante. Une notion intéressante a été relevée, à savoir que le microbiote cutané de la mère

n'était pas corrélé avec celui de son enfant, ce qui démontre une « contamination » d'origine non maternelle (45).

L'équipe de Biagi E et al. a constaté une diminution de la colonisation des *Bifidobacteries*, des *Bacteroides* et des *Lactobacillus* chez les enfants nés par césarienne (45).

Bien entendu il ne s'agit pas d'un schéma strict ; certaines césariennes sont effectuées lorsque l'enfant a déjà été en contact avec une partie du microbiote vaginal, d'autres ont un caractère d'urgence ; il y a donc beaucoup de variabilités qui entrent en jeu.

5.2.3. Alimentation

Il a été largement établi que l'alimentation influençait le microbiote. De la naissance à la mort, l'individu est soumis à différents types de régimes alimentaires. Dans les premiers âges de la vie, en fonction du choix de sa mère, l'alimentation du bébé débutera par le lait maternel ou les laits infantiles. Puis, en fonction des habitudes de vie des parents, de la localisation géographique et les habitudes alimentaires, le microbiote se modifiera.

5.2.3.1. Lait maternel et laits infantiles

Plusieurs études ont démontré l'impact bénéfique du lait maternel sur le microbiote. Non seulement la composition de ce lait évolue dans la journée, mais également au fil des saisons et au fil des années en fonction du développement du bébé. Le lait maternel se compose de protéines, majoritairement solubles (caséine), de lipides, de glucides (lactose), d'oligosaccharides qui jouent un rôle dans la mise en place d'une flore bifidogène, mais aussi d'enzymes, de facteurs de croissance, d'immunoglobulines (IgA) et de leucocytes. Le lait maternel (qui possède son propre microbiote (56)) permettrait une implantation progressive de la flore intestinale chez le nouveau-né et est plus équilibré que lors de la prise de laits infantiles. En effet, le genre *Bifidobacterium* est retrouvé de manière dominante chez les nourrissons allaités. Cela serait dû à la grande diversité d'oligosaccharides retrouvés dans le lait maternel alors qu'ils sont absents dans le lait de vache, base de la plupart des laits infantiles. Ces oligosaccharides ne seraient pas hydrolysables par les enzymes digestives et seraient alors utilisés comme source d'énergie pour les bactéries du microbiote. De plus, ils auraient une action antimicrobienne et immunostimulante (45).

Même si, à l'heure actuelle, les laits infantiles ont été enrichis en oligosaccharides, notamment les fructo et galacto-oligosaccharides (source d'énergie pour les bactéries du microbiote), cela ne permet toujours pas de mimer les mêmes propriétés que celles du lait maternel (45).

5.2.3.2. Les différents types de régimes

Cinq pour cent de la variabilité interindividuelle du microbiote serait due à l'alimentation (45).

5.2.3.2.1. Le régime de type occidental

Le régime de type occidental est une alimentation riche en sucre, en sel et/ou en graisses animales ; elle est associée à des troubles du métabolisme. Les personnes obèses et celles qui suivent ce genre de régime présentent un microbiote similaire c'est-à-dire :

- Une diminution des *Bacteroidetes ;*
- Une augmentation des *Proteobacteria ;*
- Une augmentation des *Firmiticus.*

Chez des souris nourries avec des graisses animales saturées, une augmentation de la bactérie *Bilophila Wadsworthia,* qui appartient au genre *Protéobacteria*, a été découverte. Il s'agit d'une bactérie sulfurogène induisant un état inflammatoire. Ceci serait lié à la consommation de graisses saturées et de sel en trop grande quantité (9).

5.2.3.2.2. La diète méditerranéenne

Le régime méditerranéen est celui que les docteurs encouragent ; sa teneur, riche en légumes, en fruits, en fibres, en céréales, en légumineuses, en volailles, etc. et sa teneur importante en micronutriments et macronutriments - dont les sucres complexes, graisses polyinsaturées et antioxydants -, lui confèrent le prix de l'alimentation idéale. En effet, comparée à un régime riche en graisses saturées, sucres simples et sel, la diète méditerranéenne permettrait la réduction des troubles neurodégénératifs, des états dépressifs, du cancer et des maladies cardiovasculaires. Le microbiote intestinal est, dans ce cas, riche en *Bacteroides* et *Clostridium*, et pauvre en *Proteobacterie* et *Firmiticus* (9).

5.2.3.2.3. La diète cétogène

Le principe d'une diète cétogène est d'actionner la cétogenèse pour utiliser les graisses comme source d'énergie. Cela consiste à diminuer sa consommation de sucres - simples et complexe - et d'avoir un apport en graisses plus important. La libération de corps cétoniques dans le sang et les urines semblerait avoir un impact positif sur les maladies neurodénératives, l'épilepsie, l'autisme, la dépression et le cancer, grâce à la diminution du stress oxydatif (9).

Chez la souris, avec un régime cétogène, les bactéries du genre *Akkermansia*, *Parabacteroides*, *Sutterella* et la famille des *Erysipelotrichaceae* étaient en dominance (9).

D'autres études concernant le régime cétogène ont été effectuées chez des animaux atteints d'autisme et de schizophrénie.

5.2.3.2.4. Alimentation riche en glucides

Une alimentation riche en glucides, notamment en glucides dits « simples » et « digestibles » tels que le fructose, le lactose et le glucose, entraîne à long terme une insulino-résistance. En effet, lors de l'ingestion de ces sucres, le corps libère de l'insuline pour pouvoir les stocker via la glycogénèse ou produire de l'énergie via la glycolyse au niveau du foie. Lors de ce type d'alimentation, l'équipe de Eid N et al. a trouvé que le taux de *Bifidobacterium* était augmenté et celui des *Bacteroides* réduit (9).

En nourrissant des souris avec un régime riche en fructose, Crescenzo et al. ont remarqué (45) :

- Une augmentation des *Coprococcus* ;
- Une augmentation des *Ruminococcus ;*
- Une augmentation des *Clostridium ;*
- Une réduction de la famille des *Clostridiaceae.*

Certaines variétés du genre *Clostridium* ont été répertoriées comme étant pro-inflammatoires, donnant des troubles métaboliques et des symptômes psychiatriques (9).

5.2.3.2.4.1. Les fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des glucides qui ne peuvent être digérés pas notre organisme. Elles sont composées d'une importante quantité de cellulose et, lors de leur ingestion, elles restent dans l'intestin car l'α-amylase, qui est une enzyme pancréatique, ne peut les dégrader (58). Elles sont généralement retrouvées dans les légumineuses, les céréales complètes, les fruits et les légumes. Une alimentation riche en fibres permet de faciliter l'évacuation des selles.

Les fibres sont une source d'énergie pour les bactéries de notre microbiote, notamment pour les genres *Clostridium*, *Ruminococucus*, *Propionibacterium* et *Eubacterieum*. Grâce à leur activité fibrolytique et hydrolytique (45) les bactéries fermentent les fibres. Cette fermentation apporte un effet bénéfique sur l'intestin (9). En effet, cela permet la production de vitamines et d'acides gras à chaîne courte comme, par exemple, le butyrate (45).

5.2.3.2.5. Alimentation riche en protéines

Les protéines peuvent être classées en deux groupes : les protéines dites structurales (composante des muscles, permettant la croissance, etc.) puis celles dites fonctionnelles (les enzymes, les récepteurs membranaires, les hormones, les neurotransmetteurs, etc.). Elles sont composées d'acides aminés assemblés un à un. Il en existe vingt. Huit des vingt acides aminés sont dits essentiels et doivent impérativement être apportés par l'alimentation car l'organisme humain est incapable de les synthétiser. Les deux sources de protéines sont celles issues de l'animal et du règne végétal (59).

Un apport important de protéines permettrait une grande diversité microbienne (9). En fonction de l'origine des protéines, différents profils de microbiote sont dégagés :

- Une alimentation riche en protéines végétales, notamment le soja, serait associée à une augmentation des *Bacteroides* par rapport aux *Firmicutes* et à une diversité microbienne plus importante que lors de la consommation de graisses et de sucres ;

- Chez les rats, la consommation de poulet et de poisson a entraîné l'effet inverse, c'est-à-dire une augmentation des *Firmicutes* (9).

Les protéines végétales sont des protéines dites « incomplètes », car elles ne présentent pas tous les acides aminés ; en combinant toutefois différentes sources de protéines végétales, les besoins en acides aminés peuvent être couverts. Comparées aux protéines animales, leur origine est beaucoup plus saine pour la santé et leur apport régulier permettrait la production d'acides gras à chaîne courte, produisant un effet anti-inflammatoire et contribuant au bon maintien de la barrière épithéliale (59).

Une alimentation riche en protéines animales augmenterait le taux des bactéries *Alistipes,* bactéries retrouvées en abondance chez des personnes dépressives. De plus en plus de recherches mettent en exergue les effets délétères de la consommation de protéines animales sur le microbiote (9).

5.2.3.2.6. Alimentation riche en graisses

Il existe différents types de graisses : les graisses saturées, les graisses insaturées, les graisses cis et les graisses trans. Les graisses saturées proviennent majoritairement des graisses d'origine animale, à savoir le lait, la viande et le poisson, et les graisses insaturées proviennent des huiles végétales à différents degrés. A titre d'exemple, l'huile d'olive contient 15 % de graisses saturées, 76 % de graisses insaturées et 9 % de polyinsaturées (60). Concernant les graisses trans, elles sont dues à l'hydrogénation des graisses cis lors d'un processus industriel pour « solidifier » les graisses. Une alimentation trop riche en graisses saturées et trans peut causer une augmentation de plaques d'athérome et entraîner de nombreuses maladies cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou l'accident vasculaire cérébral. Concernant le retentissement sur le microbiote, diverses études ont recensé une modification significative entre la population des *Bactéroidetes*, avec une augmentation, et celles des *Firmicutes* et des *Proteobacteria* avec une diminution (9).

Selon les recommandations de l'ANSES, la part des lipides dans l'alimentation doit être de 35 % (61). Comme pour les acides aminés, il existe 3 acides gras essentiels : l'acide linoléique, l'acide α-linolénique et l'acide docosahexaénoïque. Il s'agit d'oméga 6 et d'oméga 3. Les oméga 6 sont retrouvés en importante quantité dans les huiles de tournesol, de maïs et de soja. Quant aux oméga 3, on les retrouve dans l'huile de lin, de noix et dans les poissons gras comme le hareng, le saumon, la truite... Notre alimentation comporte plus d'apports en oméga 6 qu'en oméga 3. Pourtant, les oméga 3 ont une importance dans le maintien d'une bonne

cholestérolémie et d'une bonne pression artérielle. Des travaux récents montrent qu'une carence en oméga 3 jouerait un rôle dans la survenue de la dépression et de la maladie d'Alzheimer (62). Au contraire, l'apport de ces acides gras polyinsaturés favoriserait la préservation d'un microbiote sain composé de *Bifidobaterium* et de *Lactobacillus* (9).

Il est clairement prouvé qu'en fonction des habitudes alimentaires, le microbiote sera directement impacté.

5.2.4. Les médicaments

Lorsqu'un médicament est pris par voie orale, il entre obligatoirement en contact avec le microbiote. En fonction de la pharmacocinétique, l'absorption du médicament va se faire à différents endroits sur tube digestif. Et, en fonction de la pharmacodynamie, l'impact du médicament sur le tube digestif peut entraîner des effets délétères.

5.2.4.1. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des médicaments agissant sur les bactéries et inhibant leur développement pour enlever un état infectieux. Il existe environ 6 grandes familles d'antibiotiques :

- Les béta-lactamines ;
- Les cyclines ;
- Les aminosides ;
- Les macrolides ;
- Les quinolones.

Les antibiotiques sont donc les médicaments les plus susceptibles d'interagir avec le microbiote et, en fonction de leur spectre d'action, le retentissement ne sera pas le même.

5.2.4.1.1. La prise d'antibiotiques chez les nourrissons

Les quelques études effectuées sur les nouveau-nés semblent démontrer que l'implantation de bactéries pathogènes du type *Enterobacteriaceae* est plus importante, après une antibiothérapie, que celle des bactéries bénéfiques comme les *Bifidobacteriaceae* ou les *Lactobacillus* lesquelles, au contraire, tendent à diminuer (45).

L'équipe de Slykerman et al. a étudié l'exposition aux antibiotiques et le développement neurologique chez 342 enfants. Tout d'abord, les nourrissons ont été classés en fonction de leur première exposition aux antibiotiques. À 11 ans, les résultats neurocognitifs ont été évalués. Ils ont constaté que les enfants qui avaient reçu une première dose d'antibiotiques au cours des 6 premiers mois de vie avaient des capacités globales de compréhension moindres, une hyperactivité, une impulsivité et étaient plus anxieux. Ainsi, l'exposition précoce aux antibiotiques pourrait être associée à des troubles du développement neurologique chez un individu (63).

5.2.4.1.2. La prise d'antibiotiques chez l'adulte

Les diarrhées à *Clostridium difficile,* à la suite d'une antibiothérapie notamment à l'ampicilline, à l'amoxicilline, aux céphalosporines, aux clindamycines et aux fluoroquinolones, sont très fréquentes (64). Ces thérapies entraînent une diminution de la richesse et de la diversité du microbiote. Chez certains patients, le déséquilibre du microbiote persiste et cette impossibilité à retrouver une homéostasie correcte, permettant une guérison totale, est la cause des récidives d'infections à *C. difficile.*

Dans l'étude de Davey et al., chez des rats femelles Sprague-Dawley, l'action des antibiotiques a modifié la composition du microbiote initial ; on observe une diminution du phylum *Firmicutes* et une augmentation des phylums *Bacteriodetes*, *Proteobacteria* et *Actinobacteria* (65).

Comme nous allons le voir dans la partie intestin-cerveau-microbiote, les antibiotiques sont devenus des outils pour analyser les conséquences cérébrales liées à l'absence de microbiote au niveau du cerveau.

5.2.4.2. Les antipsychotiques

L'équipe de Bahr et al. a étudié l'impact de la risperdone sur le microbiote. Trois hommes utilisaient ce traitement médicamenteux depuis un an, cinq autres depuis un mois. Ils ont été comparés avec dix patients témoins présentant des troubles psychiatriques mais sans traitement. Peu de temps après l'instauration de la risperdone, le taux de *Bacteroidetes* a diminué, et le taux

de *Firmicutes* a augmenté (66). Cette constatation s'est retrouvée chez les patients prenant le traitement depuis un an. Ils ont pu voir que ce changement était aussi associé à un gain de poids. En conclusion, sous risperdone les patients avaient :

- Une augmentation des *Actinobacteriae* ;
- Une augmentation des *Proteobacteriae* ;
- Une augmentation des *Firmicutes* ;
- Une diminution des *Bacteroidetes* (66).

Cette étude étant faite sur une petite population, on ne peut toutefois affirmer que les antipsychotiques impactent le microbiote, et plusieurs études doivent être menées pour analyser cette piste.

5.2.5. Le stress

Le stress est un état réactionnel de l'organisme soumis à une agression brusque (67) ; face à cette rupture de l'équilibre du corps humain, les systèmes nerveux autonome, central, endocrinien et immunitaire vont s'activer et collaborer pour rétablir l'homéostasie. Il existe différents types de stress :

Les stress externes sont, par exemple, une agression physique (douleur, chaud, froid) ; ils vont envoyer un signal nerveux à l'hypothalamus et entraîner la libération de *corticotropin-releasing factor (*CRH) et de vasopressine.

Les stress émotionnels et/ou sociaux vont passer par l'activation des neurones sérotoninergiques et gabaergiques qui, à leur tour, activeront les cellules hypothalamiques et aboutiront à la libération de CRH.
Les stress internes, tels qu'un état infectieux ou inflammatoire, vont, via la libération de cytokines, stimuler l'axe hypothalamo-hypophysaire et entraîner la production de CRH.

Dans tous les cas de stress, le CRH va augmenter la pression artérielle, diminuer l'activité gastro-intestinale et impacter le comportement de l'individu (anxiété, peur etc.). L'hypophyse, par stimulation via le CRH, va produire de l'ACTH, et cette hormone va ensuite agir sur

différents organes (muscles, surrénales, etc.). Au niveau des surrénales, cela aboutit à la libération de cortisol, dite l'hormone du stress (68).

De manière aiguë, le stress est une forme d'alerte, mais de manière chronique cela engendre un cercle perpétuel et une synthèse trop importante de cortisol. Selon certaines études, le stress entraînerait une augmentation des *Lactobacillus* et d'*Helicobacter pylori* (9). Karl et al. ont étudié la composition du microbiote, son activité métabolique et la perméabilité intestinale chez 73 soldats. Le facteur de stress était représenté par une épreuve de ski de fond ou les différents paramètres ci-dessus cités ont été analysés. La diversité du microbiote, la production de métabolites ont été diminué et la perméabilité intestinale a été augmentée (69). De très nombreuses études mettent en lien l'impact du stress sur notre microbiote ; il est à noter que plus de 4 000 études apparaissent avec les mots clés « stress and microbiota » sur Pubmed.

5.3. Fonctions et rôles du microbiote

5.3.1. Barrière

Le microbiote recouvre littéralement, à des quantités plus ou moins importantes et en fonction de la localisation, l'épithélium du tube digestif. Il existe des bactéries dominantes et d'autres en moindre quantité. Ainsi les « bonnes » bactéries régulent les « moins bonnes », empêchent leur prolifération (Ex : infection à *C. difficile* lors de l'altération de cette balance) mais aussi nous protègent face à des éléments pathogènes externes. Elles occupent des sites d'adhésion particuliers, consomment des nutriments et produisent des métabolites notamment les bactériocines empêchant d'autres bactéries de s'implanter (45). Exemple : la Ruminoccoccine A, produite par *Ruminoccocus gnavus,* inhiberait la prolifération de *C. perfringens*. De plus, le microbiote a un impact positif sur la réparation des cellules épithéliales lors d'une agression (45).

Entre le microbiote et les cellules épithéliales, se trouve le mucus qui permet de protéger la muqueuse (Figure 21) et d'éviter l'inflammation que les bactéries pourraient engendrer. Lors de l'absence de mucus chez des souris, l'équipe de Van der Sluis M et al. a constaté une inflammation chronique (45).

Parmi les fonctions du microbiote sur la barrière épithéliale, on retrouve (9) :

- La régulation des gènes codant les mucines (protéine qui, en s'assemblant, produit le mucus) ;
- La modulation de la quantité de mucus produite ;
- La simulation de la production de mucine grâce au butyrate (rappel : produit de la dégradation des fibres) ;
- La modification de la glycosylation des mucines et leur efficacité face à des agents pathogène via le contrôle de l'activité des glycosyltransférases (45).

Il est important de maintenir une distance entre les bactéries du microbiote et les cellules épithéliales. Le mucus est une première couche de « défense » mais les cellules épithéliales sécrètent aussi des peptides antimicrobiens (45). Il en existe divers types :

- Les défensines ;
- Les cathélicidines ;
- Les lectines ;
- La lipocaline.

Ce sont les cellules entérocytaires, de Paneth et caliciformes qui les synthétisent (Figure 21). A leur surface, les bactéries possèdent des motifs moléculaires permettant à notre organisme de les identifier et de les reconnaître. Notre défense immunitaire détecte ces motifs moléculaires via les Toll-like receptors, et produit les peptides antimicrobiens pour réguler la prolifération du microbiote et empêcher un contact direct avec les cellules (45).

Un autre moyen de défense est la synthèse immunoglobine A : IgA (Figure 21). Ce sont des protéines synthétisées par les plasmocytes situés dans la lamina propria, juste en dessous des cellules épithéliales et, par un phénomène de transcytose, les IgA passent au niveau de la couche interne du mucus permettant de limiter le contact entre les bactéries et l'épithélium (45).

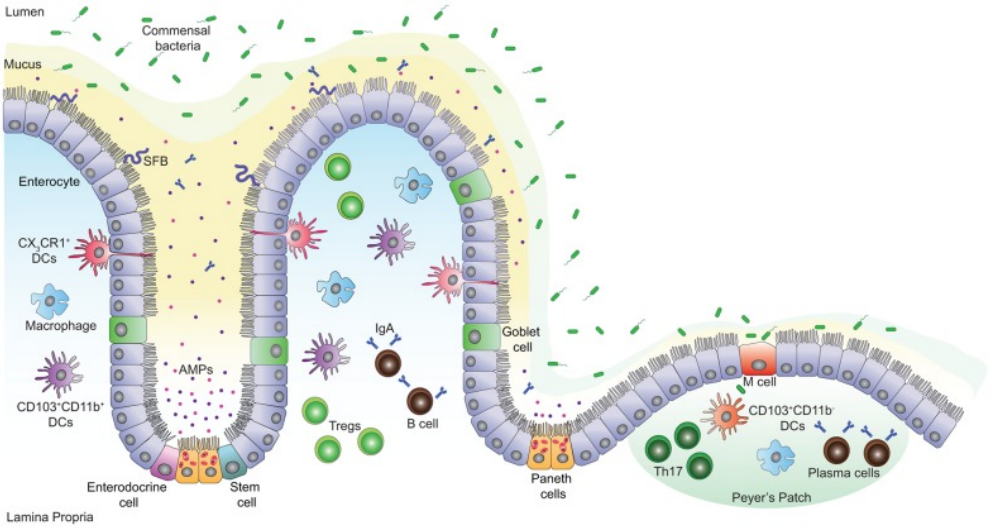

Figure 21 : interactions entre de la barrière intestinale, le microbiote, le mucus et les IgA (70).

Histologiquement, les cellules épithéliales sont collées entre elles grâce à des jonctions serrées, empêchant les micro-organismes de passer entres les cellules, comme le montre la figure 22 (45).

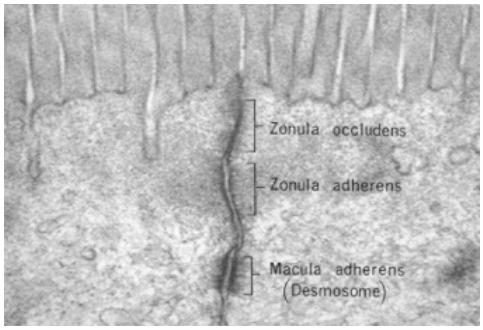

Figure 22 : les jonctions serrées entre deux cellules épithéliales entérocytaires (71).
Zonula occludens = jonctions serrées

Les jonctions serrées sont un ensemble de protéines dont les gènes peuvent être influencés par le microbiote. La claudine est l'une des protéines des jonctions serrées. Plusieurs études ont constaté que l'expression des gènes de la claudine était diminuée chez des souris sans germes et restauré après une greffe de microbiote (45).

Enfin, la prise de probiotiques de la souche *Saccharromyces boularrdii* CNCM I-745 diminuerait les altérations des jonctions serrées, causées par *E.Coli* (45).

5.3.2. Métaboliques

Le microbiote est composé de bactéries vivantes, or qui dit vivant, dit besoin de se nourrir pour survivre. Les sources d'énergie pour ces micro-organismes sont (45) :

- Les glucides ;
- Les protéines alimentaires ;
- Les sécrétions endogènes telles que les mucopolysaccharides, les enzymes, etc.

Pour transformer ces différents apports en énergie, les bactéries possèdent donc diverses voies métaboliques (45).

5.3.2.1. Les glucides

Comme nous l'avons vu dans les différents types de régimes alimentaires, les fibres sont digérées par notre microbiote au niveau du côlon. Différentes espèces sont impliquées et travaillent en collaboration pour métaboliser ces macromolécules en produits fermentés (Figure 23).

Les polyosides sont transformés par les genres fibrolytiques :

- *Ruminococcus* ;
- *Bacteroides* ;
- *Roseburia* ;
- *Faecalibacterium* ;
- *Prevotella* ;

en mono ou oligosides, grâce à des enzymes (glucoside hydrolase, etc.) dont le corps humain est dépourvu. Ensuite, différentes bactéries vont métaboliser ces oses en acides gras à chaîne courte, tels que le butyrate, l'acétate et le propionate, ou en gaz, tels que le sulfure d'hydrogène, le méthane, le dioxyde de carbone ou le dihydrogène. Il s'agit d'un réel travail de collaboration entre les bactéries du microbiote. En plus d'être des substrats énergétiques, les fibres, lors de leur dégradation, libèrent des vitamines et des polyphénols qui possèdent une activité anti-inflammatoire et antioxydante (45).

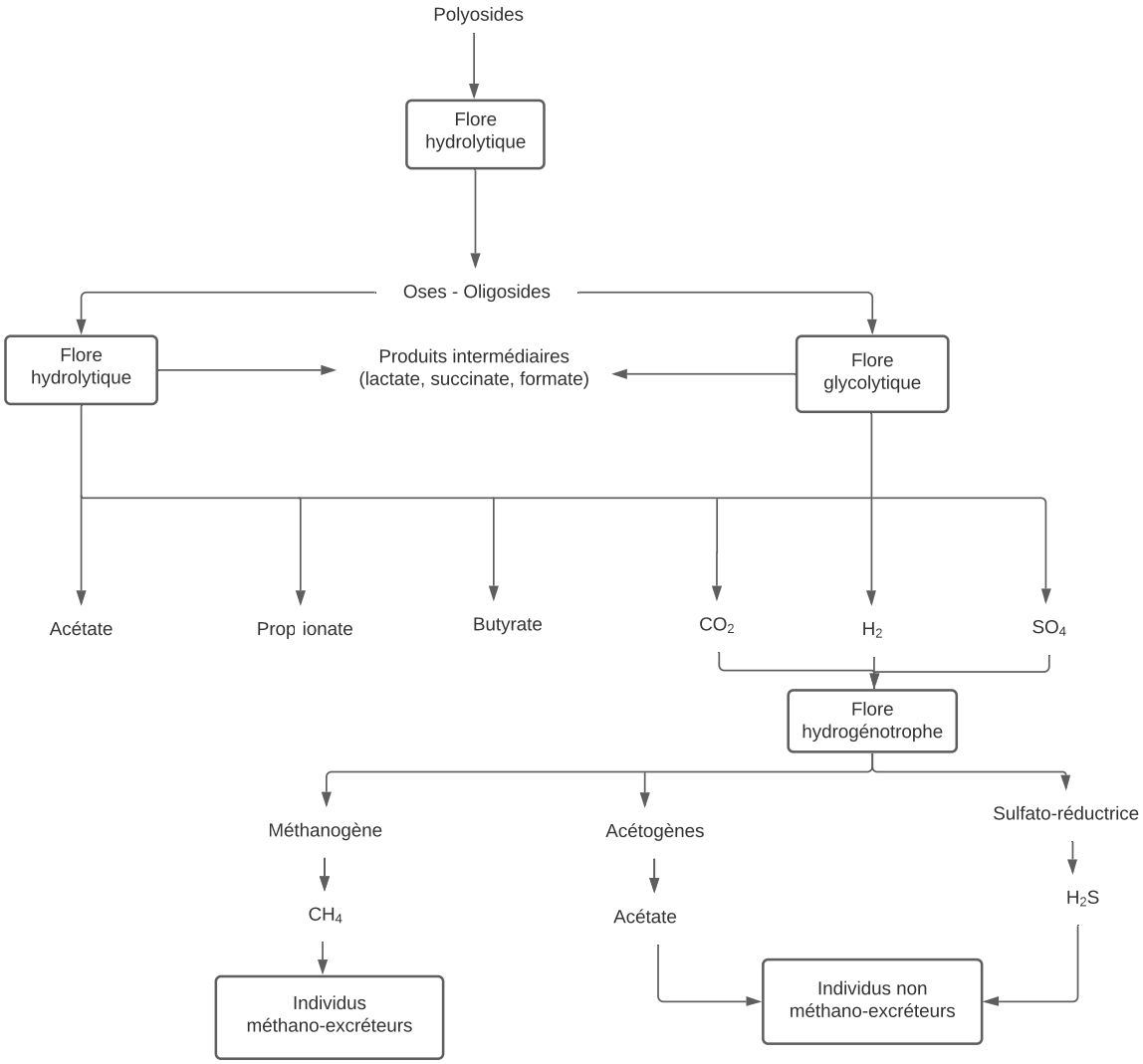

Figure 23 : dégradation des glucides par les bactéries du microbiote (49).

5.3.2.2. Les protéines

Les protéines apportent une partie de l'azote nécessaire au microbiote, lorsqu'elles arrivent au niveau du côlon. Les bactéries hydrolysent les protéines pour récupérer les carbones et l'azote. Comme pour les glucides, il existe une coopération entre toutes les bactéries. Les genres *Bactéroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*, grâce à leur activité protéolytique, libèrent des petits peptides et acides aminés qui seront, à leur tour, utilisés par d'autres bactéries qui ne fermentent pas les glucides telles que les genres *Acidaminococcus*, *Peptococcus,* etc. (45).

Après l'hydrolyse, les acides aminés sont fermentés grâce à des réactions de désamination et de décarboxylation. La désamination produit ainsi de l'ammoniaque, principale source d'azote et de substrat pour les bactéries, ainsi que des acides gras à chaîne courte (acétate, butyrate, propionate), des acides gras ramifiés, des composés phénoliques, de l'indole et des sulfures. Quant à la décarboxylation, elle entraîne la production d'amines (composés organiques dérivés de l'ammoniaque) (Figure 24) (45).

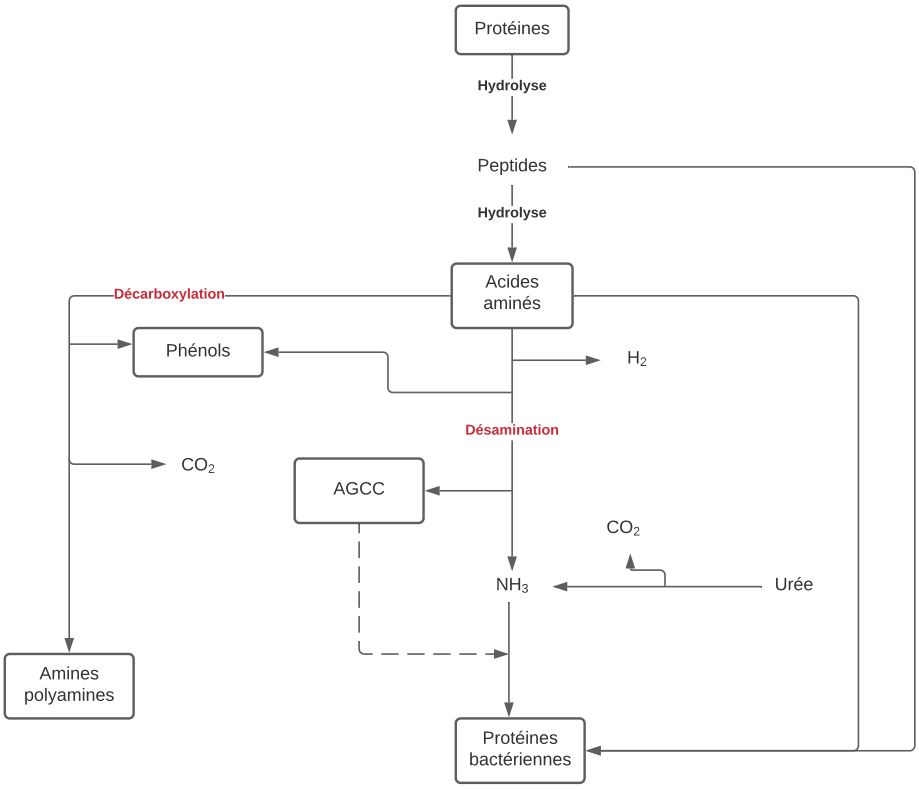

Figure 24 : métabolisation des protéines par les bactéries du microbiote (49).

5.3.2.3. Les lipides

L'absorption des lipides est facilitée par les sels biliaires. Le foie sécrète des acides biliaires primaires (acides taurocholiques et acides glycocholiques) à partir du cholestérol. Ceux-ci sont libérés au niveau de l'intestin grêle et transformés en sels biliaires secondaires (acides désoxycholiques, acides lithocholiques), grâce notamment aux genres *Bifidobacterium Lactobacillus* et *Bacteroides* (45).

5.3.2.4. Les gaz

Les gaz proviennent de la fermentation des glucides. Ils sont éliminés par les voies pulmonaire et/ou rectale ou sont réutilisés par les microorganismes hydrogénophiles (tels que les *Desulfovibrio*, *Metanobrevibacter*, *Blotia...*) (45).

5.3.2.5. Les métabolites produits par le microbiote

- Les acides gras à chaîne courte

Les acides gras à chaîne courte sont produits par le métabolisme des glucides et des protéines. Ils sont au nombre de trois : l'acétate, le propionate et le butyrate. 95 % représentent un substrat énergétique pour les colonocytes et 5 % sont dérivés vers le foie (45).

- Le lactate

Lors de la fermentation des glucides, certaines bactéries glycolytiques, comme les *Bifidobacteriae* et les *Lactobacillus,* vont produire du lactate lequel, grâce à d'autres bactéries, sera transformé en acides gras à chaîne courte. Chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, une quantité importante de lactate a été retrouvée dans les urines et le plasma. Il serait donc potentiellement un marqueur de perméabilité de la barrière épithéliale (45).

- Le sulfure d'hydrogène

Les bactéries glycolytiques, en dégradant les glucides, produisent des gaz, du dihydrogène et du dioxyde de carbone, qui seront à leur tour métabolisés en sulfure d'hydrogène. La digestion des protéines entraîne aussi la production de gaz par désamination. Plusieurs fonctions peuvent être attribuées au sulfure :

- Implication dans la neuromodulation de la sécrétion de chlore ;
- Contrôle de la motricité iléale ;
- Implication dans la nociception au niveau du côlon (45).

- L’ammoniaque

Wang L et al. ont récolté des selles chez 23 patients atteins d’autisme et ont mesuré leur taux d’ammoniaque. Comparée au groupe contrôle, la concentration d’ammoniaque était plus importante chez les patients autistes (72). L’ammoniaque retrouvée dans les intestins provient de la dégradation des protéines par les bactéries mais également du cycle de l’urée. Il s’agit d’une molécule toxique pour l’organisme, que ce dernier va essayer d’éliminer. Une quantité trop importante d’ammoniaque perturberait le cycle cellulaire des cellules endothéliales en (45) :

- Changeant leur morphologie ;
- Perturbant leur durée de vie ;
- Altérant la synthèse d’acide nucléique.

Ce surdosage a donc un impact sur la perméabilité de la barrière digestive (45).

- Les vitamines

Le microbiote est responsable de la synthèse des vitamines K et B.

Tableau 10 : exemples de métabolites produits par les bactéries du microbiote (72).

Bactéries	Métabolites
Clostridial *Eubacterium* *Roseburia* *Faecalibacterium* *Coprococcus*	AGCC : acétate, propionate, butyrate, isobutyrate, 2 méthylpropionate, valerate, isovalerate, hexanoate, etc.
Lactobacillus *Bifidobacteria* *Enterobacter* *Bacteroides* *Clostridium*	Acides biliaires : cholate, deoxycholate, taurochenoxycholate, taurocholate, ursodeoxycholate, etc.
Faecalibacterium prausnitzii *Bifidobacterium*	Choline : méthylamine, diméthylamine, etc.
Clostridium difficile *F. prausnitzii* *Bifidobacterium* *Subdoligranulum* *Lactobacillus*	Phénol : acide benzoïque, phénylacétate, phénylpropionate, etc.
Clostridium sporogenes *E. Coli*	Dérivés indoliques : indole, mélatonine, N-acétyltryptophane
Bifidobacterium	Vitamines K, B12, B9, B5, B1, B2, B6
Campylobacter jejuni *Clostridium saccharolyticum*	Polyamines : putrescine, cadavérine, spermidine, etc.
Bifidobacterium *Roseburia* *Lactobacillus* *Klebsiella* *Enterobacter* *Citrobacter* *Clostridium*	Lipides : LPS, peptidoglycanes, cholestérol, triglycérides, sphingomyéline, etc.
Bacteroides *Pseudobutyrivibrio* *Ruminococcus* *Faecalibacterium* *Subdoligranulum* *Bifidobacterium* *Atopobium* *Firmicutes* *Lactobacillus*	Autres : lactate, succinate, glucose, créatine, etc.

5.3.3. Le système immunitaire

Le microbiote a un rôle très important dans le système immunitaire ; son importance est détaillée dans la partie intestin-immunité-cerveau (paragraphe 6.2.3).

5.4. La dysbiose intestinale

Le microbiote a une réelle importance dans l'homéostasie du corps humain. On pourrait même le comparer à un organe à part entière. En fonction de l'environnement, de l'alimentation, de la génétique..., chaque individu présente sa propre « carte » de bactéries. Certaines espèces restent majoritaires et communes à la population, mais chaque individu possède son propre écosystème. La dysbiose provient du grec avec les termes *dus*, traduisant une difficulté, un mauvais état et *bio* la vie (73). La dysbiose est le terme employé pour parler d'un déséquilibre de la flore intestinale. Il serait plus juste de l'utiliser au pluriel car il existe différents déséquilibres de la flore intestinale. Il peut y avoir un excès de bactéries délétères, associé ou non à un manque de « bonnes » bactéries. Dans ce contexte, on pourrait parler de dysbiose quantitative. Mais il peut aussi y avoir une diminution de la richesse microbienne évoquant plutôt une dysbiose qualitative.

Le mot dysbiose a été mis en exergue lors de l'apparition de diarrhée au cours de l'administration d'un antibiotique. S'en est découlée la recherche sur l'importance du microbiote.
Aujourd'hui, on associe la dysbiose à de nombreuses pathologies telles que les maladies inflammatoires, l'obésité, le diabète, les ulcères, etc. (45).

La dysbiose peut être vue comme une réelle rupture de l'équilibre hôte-intestin et elle peut s'installer durablement si les désordres persistent, ou revenir à l'état normal si ces derniers sont sur un laps de temps réduit (45).

Nous allons donc voir comment le microbiote peut influencer notre cerveau. Et l'impact que peut entraîner une dysbiose sur le cerveau.

6. INTERACTIONS INTESTIN-CERVEAU

6.1. Les moyens pour étudier l'axe microbiote-intestin-cerveau

6.1.1. Études sur des souris axéniques

Pour analyser l'axe microbiote-intestin-cerveau, les chercheurs ont créé des souris sans microbiote intestinal : « gut-free animals ». Ces animaux sont nés par césarienne pour empêcher toute contamination par le microbiote fécal, vaginal et cutané, et sont élevés dans un milieu aseptisé. Les animaux sont nourris avec des aliments et de l'eau stériles. Leurs selles sont fréquemment contrôlées pour s'assurer de l'absence de bactéries (9).

Il a, par exemple, été étudié chez des souris « gut-free », les conséquences sur le cerveau d'une transplantation de microbiote de patients schizophrènes. Il a été constaté que les souris présentaient une augmentation de l'activité, une diminution de l'anxiété. De plus, au niveau de l'hippocampe, il y avait une augmentation du GABA, de la glutamine et une diminution du glutamate. Au niveau cortical, ces neurotransmetteurs étaient aussi perturbés (9).

6.1.2. L'usage des antibiotiques

Pour pouvoir étudier les relations entre le microbiote et le cerveau, il est possible d'utiliser des antibiotiques qui ne sont pas absorbés par l'organisme (ex : vancomycine, néomycine...) pour pouvoir éradiquer le microbiote et voir les conséquences qui en découlent. En effet, avec cette méthode, il a été constaté que l'administration de ces antibiotiques influençaient la sociabilité et l'anxiété (9). De plus, lesdits antibiotiques présentent l'intérêt de pouvoir être administrés de manière aiguë ou chronique à n'importe quel moment du développement des animaux et, ainsi, de pouvoir effectuer différentes études (9).

6.1.3. L'imagerie cérébrale

Il est possible d'analyser l'interaction microbiote-cerveau grâce à différentes techniques d'imagerie comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la spectroscopie par résonnance magnétique (SRM), etc. (9).

6.1.3.1. Essais précliniques

Dans des essais précliniques, grâce à la spectroscopie par résonnance magnétique, il a pu être observé que la souche bactérienne *Lactobacillus Rhamnosus* JB-1 augmentait le taux de glutamate, et son précurseur la glutamine, en plus d'une augmentation du N-acétyl aspartate et du GABA (9).

De plus, avec l'IRM de diffusion, les chercheurs se sont aperçus que l'alimentation influençait l'intégrité structurale de la substance blanche (9).

6.1.3.2. Études humaines

Une étude a analysé les effets de l'ingestion de lait fermenté, associé à quatre différentes espèces de bactéries, chez des femmes en bonne santé. La prise de ce lait a entraîné un changement de la connectivité au niveau (9) (Figure 25) :

- Du mésencéphale centré sur le gris périaqueducal ;
- Du cortex préfrontal (zone de mémoire, langage, raisonnement (74)) ;
- Le précuneus (zone du bonheur selon l'équipe de Sato et al. (75)) ;
- Les noyaux gris centraux (réseau de neurones dans les fonctions motrices, oculomotrices, cognitives (76)) ;
- Le gyrus parahippocampique.

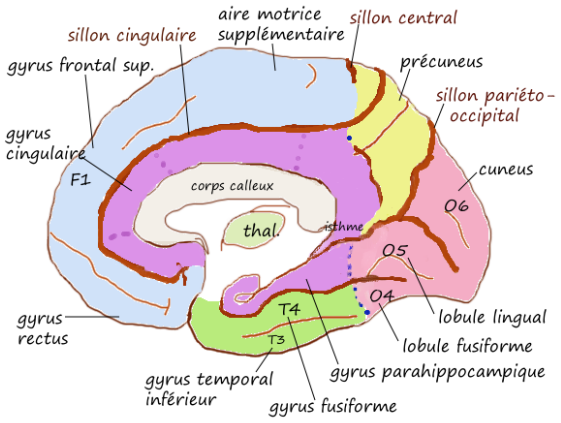

Figure 25 : représentation des différents gyrus (77).

Grâce à l'IRM, il ressort de l'étude de Pinto-Sanchez et al. que chez des patients atteints du syndrome du côlon irritable, l'espèce bactérienne *Bifidobacterium longum* réduirait, par rapport à la prise d'un placébo, les réponses à des stimuli émotionnels négatifs dans plusieurs parties du cerveau, notamment l'amygdale et la région fronto-limbique. Le score de qualité de vie des patients serait amélioré grâce à la prise de ce probiotique (78).

En utilisant la technique de l'imagerie par résonnance magnétique, une étude s'est intéressée à la relation entre le microbiote, le comportement et l'activation de certaines régions cérébrales chez des femmes en bonne santé. Les sujets ont été séparés en deux groupes en fonction de la composition majoritaire de leur microbiote : *Prevotella* et *Bacteroïdaceae*. Entre les deux groupes, l'IRM a mis en évidence des différences structurales et fonctionnelles, notamment au niveau de l'hippocampe droit du groupe *Prevotella* (9).

Les différentes techniques d'imagerie cérébrale commencent à être utilisées pour étudier l'axe intestin-cerveau et, ainsi, pour pouvoir mieux comprendre certains troubles psychiatriques.

En effet, l'objet de l'étude de He et al. était d'étudier la diversité du microbiote intestinal et la concentration de choline dans le cortex cingulaire antérieur à un stade prodromique, c'est-à-dire avant l'apparition de la schizophrénie chez des patients à très haut risque.

Il en est ressorti que les patients présentaient une augmentation des ordres suivants :

- *Clostridiales ;*
- *Lactobacillales ;*
- *Bactéroidales ;*

mais aussi une augmentation de la production d'acides gras à chaîne courte AGCC et de choline au niveau du cortex cingulaire antérieur (79).

6.2. Les différents moyens de communication entre le cerveau et l'intestin

6.2.1. Les voies de signalisation

6.2.1.1. Système nerveux autonome

Comme cela a été vu dans le chapitre 2.4, le SNA commande de manière inconsciente nos organes internes. Il est préférable maintenant de parler de communication bidirectionnelle, antagoniste ou synergique entre le SNA et le SNC. Le SNA peut, associé au SNC, induire une modification rapide du comportement de l'intestin (mobilité, perméabilité, etc.).

Les synapses du SNA peuvent interagir avec les métabolites produits par le microbiote. Par exemple, plusieurs études ont mis en évidence le fait que la production de 4-éthylphényl sulfate (métabolite produite par certaines bactéries du microbiote) pouvait entraîner une anxiété chez des souris (9).

6.2.1.1.1. Le nerf vague

Comme nous l'avons vu dans la partie 2.2.1, les fibres afférentes du nerf vague parasympathique sont capables de détecter l'étirement, la tension, les hormones, les neurotransmetteurs et la présence de molécules produites par les bactéries de l'intestin.

En effet, une réduction du contrôle parasympathique du transit intestinal a été corrélé avec une augmentation de la prolifération bactérienne intestinal et sa translocation (9).

Lorsque la vagotomie – section du nerf vague situé dans l'abdomen - était utilisée pour le traitement de l'ulcère gastroduodénal, il a été constaté l'apparition de troubles psychiatriques chez les patients (9).

Chez les rongeurs, l'ablation du nerf vague aboutit à une diminution de l'activité locomotrice et à une augmentation du taux d'adrénaline dans le plasma, avant et après un stress d'immobilisation. De plus, elle conduirait à l'activation de la microglie au niveau du gyrus

denté et de l'hippocampe. L'ensemble de ces manifestations sont retrouvées également dans les maladies psychiatriques (9).

L'équipe de Klarer et al. a effectué une désafférentation (absence totale ou partielle des sensations parvenant au cerveau (80) des fibres afférentes vagales au niveau de l'abdomen) chez des rats et se sont aperçus que ces derniers présentaient un comportement anxieux (via le test du labyrinthe, open-field et celui de la néophobie alimentaire) (80). Cela démontre le rôle important des voies afférentes vagales dans l'anxiété.

La stimulation du nerf vague est parfois utilisée pour le traitement des dépressions réfractaires, des douleurs chroniques, de la maladie de Crohn et de certaines épilepsies (9). Chez les rongeurs, la stimulation du nerf vague aurait entraîné une augmentation de la neurogènese dans l'hippocampe, ainsi que la modulation de la libération de noradrénaline, de sérotonine, et de dopamine dans les régions du cerveau en rapport avec l'anxiété et la dépression. La stimulation du nerf vague aurait aussi entraîné l'augmentation de l'expression de BDNF au niveau de l'hippocampe, ce qui aurait amélioré les symptômes dépressifs (9).

Le BDNF, ou brain-derived neurotrophic factor, est un facteur de croissance neurotrophique permettant le développement et la protection des neurones (81). Il agit sur l'hippocampe, le cortex et le prosencéphale basal. Il permettrait la mémorisation et sa consolidation sur le long terme (82). L'équipe de Han W et al. a démontré que l'activation afférente du nerf vague influençait le comportement de la souris (9).

Mais le microbiote peut aussi actionner le nerf vague et entraîner des changements émotionnels et comportementaux chez l'homme (9). L'ingestion de *Campylobacter jejuni* aurait induit un comportement anxiogène (9). L'administration de l'espèce *Lactobacillus rhamnosus* augmenterait l'activation du faisceau nerveux mésentérique, qui contient les fibres afférentes du nerf vague (9).

Ainsi, au fil des années, il a été démontré l'importance de la signalisation vagale bidirectionnelle entre le comportement, l'intestin et le microbiote.

6.2.1.2. Système nerveux entérique

Comme nous l'avons vu dans la partie 2, le système nerveux entérique correspond à une partie du système nerveux autonome au niveau du système digestif, qui envoie des réponses directes et indirectes au cerveau via le microbiote et ses métabolites. Il communique avec le système nerveux central grâce aux neurones intestinofuges (présentes dans le plexus myentérique), qui envoient les informations sensorielles vers les neurones afférents primaires extrinsèques présents tout le long de la colonne vertébrale et des voies afférentes vagales.

Ces voies permettraient donc d'influencer la fonction intestinale, mais aussi le système nerveux central, grâce à divers facteurs, notamment le microbiote.

6.2.1.2.1. Influence du microbiote sur le SNE

6.2.1.2.1.1. Activation des récepteurs de reconnaissance de motifs et des toll-like récepteurs

Les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) et les toll-like récepteurs sont exprimés à la surface des cellules de l'immunité innée (première ligne de défense de l'organisme), c'est à dire les phagocytes, les cellules dendritiques, etc. (83).

- Les récepteurs de reconnaissance de motifs reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP), qui correspondent à des bouts de pathogènes (83).

- Quant aux récepteurs toll-like, ce sont des récepteurs répartis en 9 catégories qui reconnaissent différents composants microbiens :

    - TLR1 : les lipopeptides bactériens ;
    - TLR2 : les lipopeptides bactériens, peptidoglycanes bactériens ;
    - TLR 3 : l'ARN ;
    - TLR4 : les lipopolysaccharides ;
    - TLR5 : la flagelline bactérienne ;
    - TLR6 : les lipopeptides bactériens ;
    - TLR7 : l'ARN ;
    - TLR8 : l'ARN ;

- TLR 9 : l'ADN (83).

Ils sont illustrés dans la figure 26.

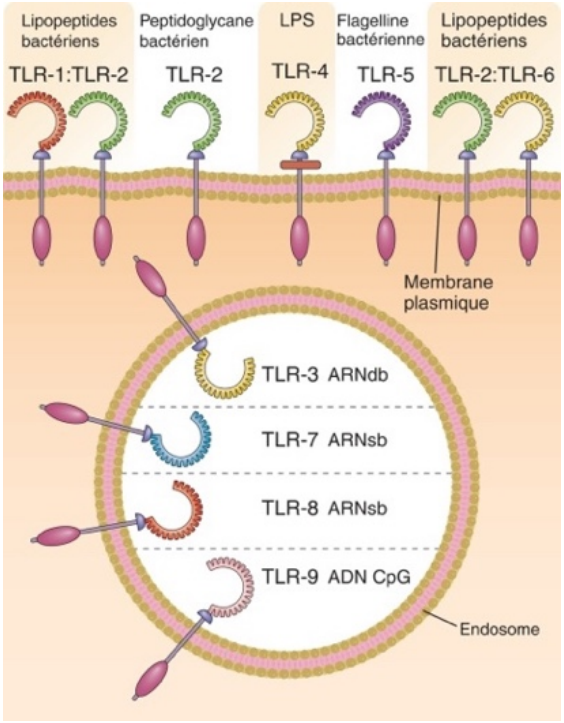

Figure 26 : les différents Toll-like récepteurs présents sur les cellules immunitaires (83).

La stimulation de ces récepteurs entraîne la production de cytokines, la production d'enzymes pro-inflammatoires et l'activation des phagocytes et d'autres cellules de la réponse immunitaire innée. Ces sont donc des récepteurs qui assurent la protection de notre organisme face à des agents pathogènes inconnus (83).

Lorsque la composition du microbiote est normale, les TLRs présents au niveau de l'intestin n'entraînent pas une réponse inflammatoire, car nos bactéries sont « connues » par notre système de défense. Or, lorsque le microbiote est déréglé, les TLRs peuvent s'activer.

Ainsi, le microbiote influencerait le SNE par l'activation des PRRS et des TLRs, particulièrement les TLR2 et TLR4 qui, ainsi que nous venons de le voir, reconnaissent les lipopeptides bactériens, les peptidoglycanes bactériens et les lipopolysaccharides (présents sur la bactérie GRAM négative) (83).

Le SNE pourrait ainsi réagir face à une agression virale ou bactérienne par l'expression des TLRS et des PRRS, même si cela n'est pas encore certain. Diverses études ont mis en avant le fait que l'absence de TLRS avait des conséquences sur les fonctions du SNE. Les souris déficientes en TLR4 produisaient des selles en moindre quantité et déshydratées et les souris sans TLR2 avait une motilité intestinale un peu dérégulée. De plus, les souris GF ont également des anomalies du SNE au niveau structural et neurochimique au début de la période postnatale. A contrario, dès lors que l'intestin est recolonisé par des bactéries, ces troubles ne sont pas retrouvés (9).

6.2.1.2.1.2. Implication de la sérotonine

L'équipe de De Vadder et al. a émis une hypothèse sur la façon dont le microbiote pourrait agir sur le SNE, via la sérotonine. Après que des souris GF ont subi une transplantation de microbiote, il a été constaté une augmentation du taux de sérotonine au niveau entérique et de l'expression des récepteurs 5-HT, ainsi qu'un retour à un transit normal après 15 jours de greffe. Selon les chercheurs, cela proviendrait de l'effet « booster » du microbiote sur l'enzyme tryptophan hydroxylase 1 (Tph1), présent dans les cellules entérochromaffines pour produire de la sérotonine (84).

Le microbiote est responsable du développement postnatal des cellules gliales entériques de la muqueuse (cellules permettant de renforcer la perméabilité intestinale) et de leur homéostasie (85). Lorsque des souris GF, knock out de l'enzyme Tph1, ont reçu le microbiote des souris conventionnelles le nombre de neurones entériques a diminué. On peut donc souligner la possible implication de la sérotonine dans la stimulation et l'homéostasie des cellules entériques dans le SNE (84).

6.2.1.2.1.3. La composition du microbiote

Le SNE est sensible à la composition du microbiote et certaines espèces bactériennes pourraient agir sur lui de manière plus spécifique. La bactérie *Bacteroides fragilis* peut, sûrement grâce à la présence de son exopolysaccharide capsulaire, le polysaccharide A, stimuler les neurones entériques. L'espèce *Lactobacillus Rhamnosus* activerait une voie du SNE, liée à un récepteur couplé aux protéines G, selon Mao et al. (86).

De plus, cette même équipe a démontré que les effets sur le SNE ne dépendaient pas de la diffusion de molécules entre l'épithélium de l'intestin jusqu'aux neurones entériques. L'action de l'espèce *Lactobacillus Rhamnosus* serait possible seulement si l'épithélium intestinal n'est pas endommagé. Cela démontre que l'anatomie épithéliale est une intermédiaire pour la transduction des éléments microbiens, de la lumière intestinale vers les neurones du SNE (9).

6.2.1.2.1.4. Influence du SNE sur le microbiote

Chez des poissons-zèbres, dépourvus de SNE, le microbiote de cette espèce était « pro-inflammatoire », et il pouvait y être remédié par la transplantation du microbiote dit « anti-inflammatoire ». Les troubles du SNE sont associés à des troubles gastro-intestinaux ; c'est, par exemple, le cas dans la maladie de Hirschsprung ou dans la pseudo-obstruction intestinale chronique neuropathique. Et cela va jusqu'à s'étendre au niveau des maladies du SNC, dont Alzheimer et Parkinson. Il reste encore à approfondir les recherches pour pouvoir mieux comprendre les mécanismes mis en jeu et leurs impacts sur la santé (9).

6.2.1.3. Système immunitaire

Le système immunitaire permet de lutter contre les infections virales, bactériennes et fongiques. Il existe deux lignes de défense, qui interviennent l'une après l'autre, pour rétablir l'équilibre. Tout d'abord la réponse innée, celle dite naturelle, puis la réponse adaptative, celle dite retardée, qui est spécifique d'un antigène (élément étranger qui entre dans l'organisme)(73).

Il faut savoir que le tractus digestif est l'organe le plus dense en cellules immunitaires et le plus en contact avec des éléments étrangers : les bactéries composant notre microbiote. Ils vivent en symbiose. Soit par contact direct, soit par les molécules sécrétées. C'est au niveau de l'interface luminale-muqueuse que se passent l'interaction hôte-microbiote et les échanges de molécules à travers la couche muqueuse et l'épithélium, pour permettre la communication entre l'intestin et le système immunitaire. Comme nous l'avons vu dans la partie 2, en plus d'être une barrière physique, l'épithélium est constitué de diverses cellules impliquées dans la réponse immunitaire innée ou adaptative. Il est possible de parler d'immunité intestinale innée et adaptative (73).

6.2.1.3.1. L'immunité initiale innée

La réponse immunitaire innée est un mode de défense limité et non spécifique qui se base sur l'inflammation et la défense antivirale. L'épithélium intestinal et le mucus sont les premières lignes de défense face à des pathogènes ; ils ont donc un effet barrière et mécanique, mais aussi chimique, grâce à la libération de molécules antimicrobiennes (73).

6.2.1.3.1.1. Les récepteurs intestinaux de l'immunité innée

Comme nous l'avons vu, l'immunité innée reconnaît des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP), des « bouts » de pathogènes ou des cellules endommagées ; ces dernières ayant été infectées par un élément étranger, elles présentent des différences avec les cellules saines.

Ce sont les récepteurs :

- Toll (que nous avons évoqués plus haut avec les différentes sous-familles) ;
- Mannose : les *RIG L Like receptor* (RLR) ou les C type *lectin like receptors* (CLR) ;
- Les NOD ;

qui reconnaissent les motifs moléculaires ; on les nomme PRR, pour *pattern recognition receptor* (83).

Exemple : le lipopolysaccharide, l'ARN ou les flagelles des bactéries peuvent être reconnus par ces récepteurs. Généralement ils sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigènes, ou dans les cellules épithéliales ou immunitaires. Il y a alors activation de la voie NFkB et stimulation de la production de peptides antimicrobiens et de chimiokines (87).

Dès lors que ces récepteurs sont activés, cela induit la production de molécules antimicrobiennes et de cytokines pro-inflammatoires puis, ensuite, le recrutement de cellules de l'immunité : les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Ce processus va conduire à un état inflammatoire, et protéger l'organisme face à un pathogène (73).

6.2.1.3.1.2. Les cellules intestinales de l'immunité innée

Certaines cellules de l'épithélium intestinal ont un rôle fondamental dans la réponse immunitaire innée.

- Les cellules de Paneth,, car elles libèrent des molécules antimicrobiennes (73) ;
- Les cellules chimiosensorielles, pour la défense contre les helminthes (9) ;
- Les cellules caliciformes, qui sécrètent le mucus (73);
- Les cellules entéroendocrines qui libèrent des composés neuroendocriniens tels que la ghréline, la somatostatine, le CCK et la sérotonine (73).

Le lien entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative se fait grâce aux cellules présentatrices d'antigènes. Dans l'intestin il en existe un nombre important.

6.2.1.3.2. L'immunité intestinale adaptative

Pour que la réponse immunitaire adaptative soit déclenchée, les antigènes doivent être interceptés par les cellules présentatrices d'antigènes. Au niveau de l'intestin, ces cellules sont :

- Soit les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes isolés ;
- Soit les cellules dendritiques ;
- Soit les cellules épithéliales.

Après avoir capturé l'antigène, ces dernières activent les lymphocytes T et B naïfs (73).

6.2.1.3.2.1. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont des cellules immunitaires de la réponse adaptative qui sécrètent des anticorps pour se défendre de manière spécifique face à un pathogène. Au niveau de l'intestin, lorsque les cellules présentatrices d'antigènes susmentionnées activent les lymphocytes, ces derniers se dirigent vers la lamina propria de l'intestin : le tissu conjonctif situé sous l'épithélium digestif. Les lymphocytes B se convertissent en plasmocytes et libèrent les anticorps ou immunoglobulines de type A (IgA). Ils sont alors tapissés sur les muqueuses et sont prêts à détruire les antigènes (73).

Lorsqu'un individu souffre de la maladie cœliaque – une allergie au gluten -, il présente des anticorps dirigés contre le gluten, considéré comme élément pathogène.

6.2.1.3.2.2. Les lymphocytes T

Dans le tube digestif, les lymphocytes T peuvent s'activer à cause du microbiote intestinal pour maintenir l'homéostasie. Il faut distinguer deux types d'activation lymphocytaire.

- Une activation anti-inflammatoire produite par les LT régulateurs comme, par exemple, les lymphocytes Treg ;

- Une activation pro-inflammatoire, médiée par les LT effecteurs, notamment les lymphocytes Th17 qui sont activés par les cytokines IL-6 et IL-23 (73).

En fonction des cytokines et/ou chimiokines libérées par les lymphocytes TCD4+ (voir tableau 11 ci-après), la réponse sera différente.
Enfin, il existe aussi des lymphocytes T intraépithéliaux (IEL), en contact direct avec les cellules épithéliales. Ils produisent des cytokines pro-inflammatoires.

Tableau 11 : liste non exhaustive des cytokines pro et anti-inflammatoires sécrétées par les cellules immunitaires.

Pro-inflammatoire	Anti-inflammatoire
IL-1	IL-10
IL-6	IL-4
IL-12	IL-13
IL-18	IL-5
TNFα	
IL-21	
IFNγ	
IL-17	

Le résumé du lien entre le microbiote et l'immunité est illustré dans la figure 27.

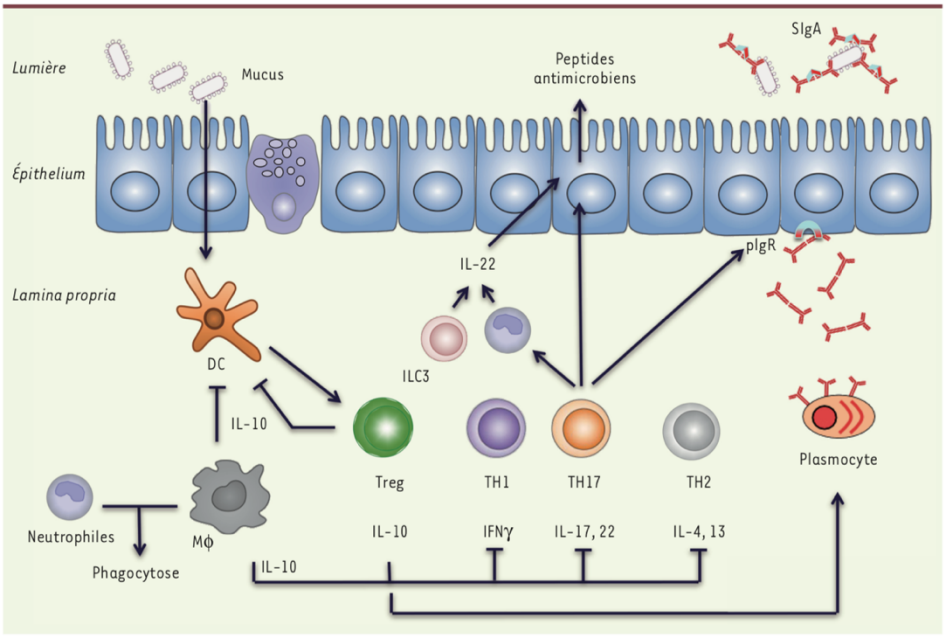

Figure 27 : implication de l'immunité innée et adaptative dans la protection de la barrière intestinale face au microbiote (87).

Les signaux du microbiote sont détectés par les Toll récepteurs, les NOD, les cellules épithéliales et les cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques. Cela entraîne l'activation des cellules de l'immunité innée (les macrophages, et les cellules lymphoïdes). Il y a ainsi production de peptides antimicrobiens, et recrutement des cellules adaptatives. Les plasmocytes sécrètent alors les IgA, qui forment un complexe immun avec les bactéries et favorisent leur élimination. La production d'IL-10, par les macrophages et les Treg, permet d'éviter des réponses inflammatoires excessives (87).

6.2.1.3.3. Immunité et microbiote

Chez des souris sans microbiote, il a été constaté de nombreuses anomalies du système immunitaire intestinal :

- Hypoplasies des plaques de Peyer ;
- Réduction des lymphocytes intra-épithéliaux ;
- Déficit de certains lymphocytes ;
- Réduction du taux d'immunoglobulines A ;
- Production moindre de cytokines (73).

En revanche, lors d'une greffe, ces altérations sont améliorées (73). En effet, la colonisation par le microbiote favorise la production de mucus et de peptides antimicrobiens (87).

Il existe une bactérie segmentée filamenteuse du genre *Clostridium*, commensale, dont le rôle est de s'ancrer à la surface des cellules épithéliales. Elle exerce des propriétés immuno-stimulatrices et pro-inflammatoires, pour permettre le renforcement de la barrière intestinale et protéger l'hôte d'infections (87).

Les espèces *Lactobacillus Rhamnosus*, *Helveticus* et *Casei* augmentent le taux des cytokines pro-inflammatoires IL-8, TNFα et Il-6. Elles augmentent également la phagocytose et l'activité bactéricide des macrophages. L'étude de Rocha-Ramírez et al. a mis en évidence le fait que les *Lactobacillus* avaient un effet immunostimulateur (87).

6.2.1.3.4. Immunité, microbiote et cerveau

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la microglie est un ensemble de cellules immunitaires dans le cerveau. Celles-ci produisent des cytokines et peuvent phagocyter des pathogènes, qu'elles présentent ensuite aux cellules de l'immunité adaptative.

Une microglie normale présente des dendrites courtes, en faible nombre, et une activation due à une stimulation. Chez des souris sans pathogènes spécifiques qui ont subi un traitement antibiotique et chez des souris « *germ free* », la morphologie des cellules est modifiée et leur réponse à une stimulation est altérée. Par contre, lors d'une supplémentation en AGCC, ces anomalies sont rétablies (89). Nous verrons plus tard le rôle des acides gras à chaîne courte sur le cerveau.

En revanche, chez des souris GF que l'on a colonisées avec un microbiote faible en espèces microbiennes, les anomalies n'ont pas été améliorées ; cela suggère qu'il faut une diversité microbienne pour permettre ce changement (89).

Nous avons vu que l'espèce *Bacteroides fragilis,* grâce à son polysaccharide A, pouvait influencer le SNE. Elle peut également stimuler la production des cellules T régulatrices (productrices de l'interleukine 10, anti-inflammatoire). La colonisation des souris par *Bacteroides fragilis* réduit la gravité de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale. Elle

présente des effets protecteurs contre l'inflammation cérébrale, via la voie TLR-2 (90). Les bactéries immunorégulatrices sont donc associées à une protection contre l'inflammation du SNC (89).

A contrario, par exemple, la colonisation des souris « *germ-free* » par les bactéries filamenteuses segmentées est suffisante pour entraîner une encéphalomyélite auto-immune expérimentale (89).

Les principaux effets du microbiote sur les cellules immunitaires, et leurs conséquences sur le SNC, sont illustrés par la figure 28.

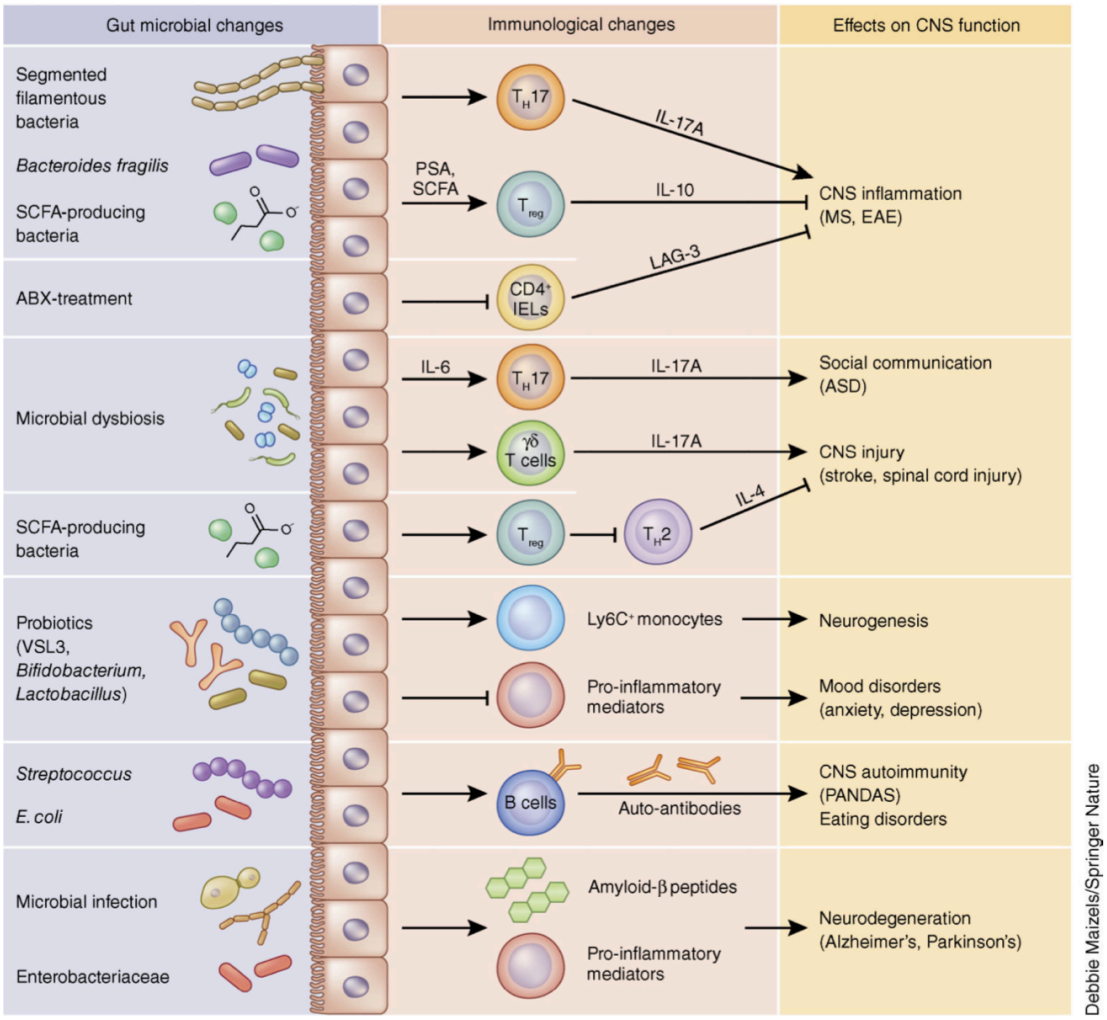

Figure 28 : les principaux effets du microbiote sur les cellules immunitaires et leurs conséquences sur le SNC (89).

Nous voyons que l'inflammation du SNC peut être causée par les cellules TH17, activées par les bactéries filamenteuses segmentées, mais aussi par des auto-anticorps produits par les plasmocytes stimulés par les bactéries *Streptococcus* et *E. Coli* (89).

Certains probiotiques, comme les genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus,* peuvent inhiber les médiateurs pro-inflammatoires et améliorer les états anxieux et dépressifs (89).

Enfin, des cytokines, chimiokines, neurotransmetteurs, neuropeptides, hormones et produits microbiens peuvent être libérés au niveau de l'intestin, et pénétrer dans le sang et/ou dans le système lymphatique. Ils vont, lors de cette libération, activer les signaux neuronaux produits par les neurones afférents vagaux et, ainsi, influencer le comportement (9).

6.2.1.4. Signalisation entéro-endocrine

Les cellules entéro-endocrines sont présentes au niveau de l'intestin grêle, situées dans les cryptes de Lieberkühn (73). Elles sécrètent un nombre varié d'hormones telles que la gastrine, etc. Elles ne représentent que 1 % des cellules de l'intestin. Pour le moment, 10 sous-types ont été identifiés (73). Dans cette partie, nous allons expliquer le fonctionnement des cellules entéro-endocrines de type L et des entérochromaffines. Ces dernières se situent dans une région de l'intestin riche en bactéries, et peuvent détecter les métabolites que le microbiote sécrète.

6.2.1.4.1. Les cellules L-entéro-endocrines

Les cellules entéro-endocrines (CEE) sont des cellules sensorielles. Leur partie apicale communique avec le contenu intestinal. Elles présentent des villosités qui interagissent avec les micronutriments et macronutriments de l'alimentation, et avec les bactéries du microbiote. Lors de la stimulation des CEE, des hormones sont libérées et peuvent agir de manière paracrine ou endocrine. Il existe différents types de CEE ; celles qui nous intéressent le plus sont les cellules entéro-endocrines de type L. Ce sont les seules à pouvoir sécréter 2 hormones : le GLP-1 et le PYY. Ces cellules sont en forme de L, elles possèdent un prolongement au niveau basolatéral appelé "neuropode", qui relie le corps cellulaire de la cellule à une fibre afférente vagale en faisant une synapse avec cette dernière. Les hormones sont stockées dans des vésicules ; elles peuvent se déplacer le long du neuropode (Figure 29) et être libérées au niveau de la synapse, et envoyer un message au cerveau par une fibre afférente (91).

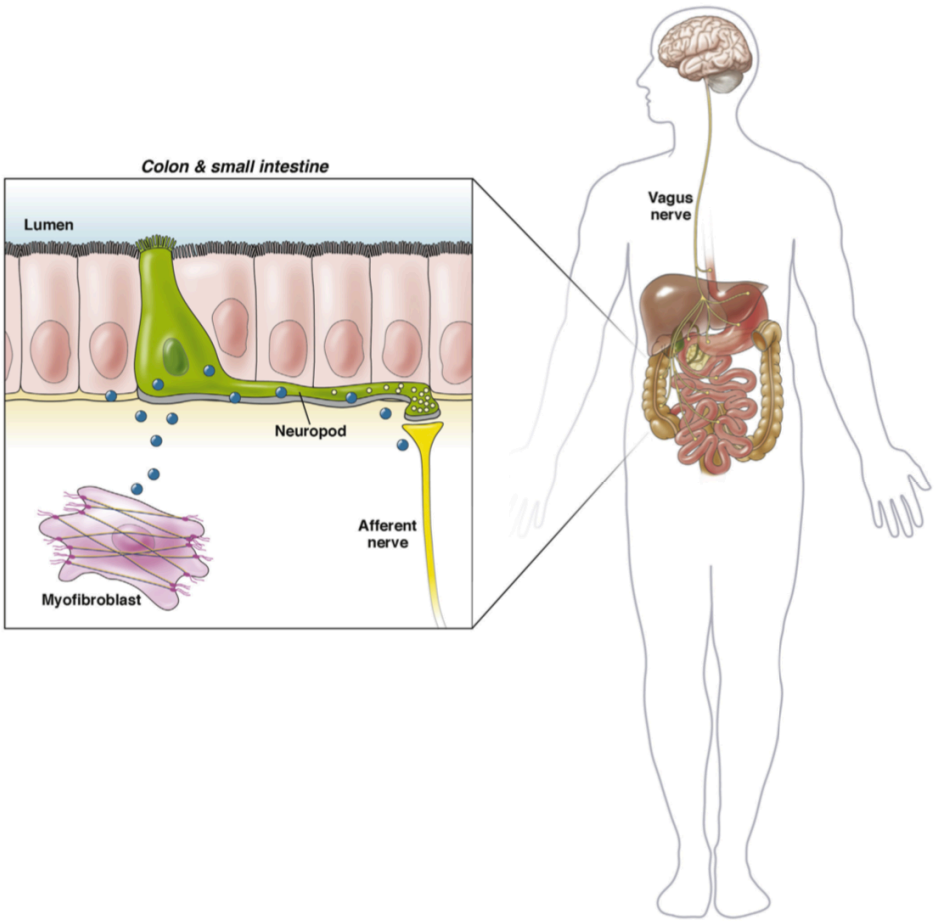

Figure 29 : le neuropode et son implication au niveau du SNA et du SNC (91).

Les CEE de type L possèdent :

- Un transporteur glucose/sodium permettant de détecter les glucides ;
- Des transporteurs FFAR1, FFAR4 pour les acides gras à chaîne courte, produits par le microbiote, et par le monoacylglycérol. (9)

Les acides biliaires secondaires produits par le microbiote peuvent, tout comme les produits de la fermentation des bactéries, stimuler les CEE et aboutir à la libération de GLP-1 et de PYY, permettant ainsi de réduire l'envie de manger, et par conséquent la prise de poids. Cette réaction endocrine réduit la perturbation du métabolisme (9). Il a été constaté dans certaines études que l'apport d'inuline, et de *Lactobacillus* augmentait le taux de GLP-1 (9).

6.2.1.4.2. Les cellules entérochromaffines de Kulchitsky-Masson (CK)

Les CK se situent dans l'antre et le fundus de l'estomac, dans le duodénum et dans l'intestin (92). Ces cellules secrètent de la substance P, des enképhalines et de la sérotonine, grâce à l'apport de tryptophane dans l'alimentation. Lorsque les CK produisent de la sérotonine, cette dernière peut stimuler les fibres afférentes nerveuses de l'intestin et entraîner des modifications du péristaltisme et de la perception de la douleur. Les acides biliaires secondaires produits par les bactéries pourraient aussi moduler la synthèse de 5-HT intestinale (9).

De plus, les LPS présents sur les bactéries pourraient interagir avec les TLR4 des CK et augmenter la synthèse de 5-HT. La sérotonine produite par l'intestin ne peut pas passer la barrière hémato-encéphalique et donc agir de manière directe sur le SNC ; elle agit plutôt de manière indirecte en stimulant les fibres afférentes vagales du SNA. Les antiémétiques inhibiteurs des récepteurs sérotoninergiques (ondansétron, etc..) utilisent ce mécanisme d'action pour inhiber les nausées et vomissements.

Chez des souris présentant un autisme, il a été constaté une diminution de la production de 5-HT lorsque l'espèce *Blautia* (du genre *Clostridiales*) était en trop grande quantité. Pour finir, certaines bactéries sont capables de produire de la 5-HT en déconjuguant des catécholamines (93) (9).

6.2.1.5. L'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire est la coopération entre 2 systèmes : le système nerveux et le système endocrinien. Il est composé de deux parties : l'hypothalamus et l'hypophyse.

6.2.1.5.1. L'hypothalamus

Il s'agit d'un organe neuroendocrinien impliqué dans les processus physiologiques de survie, le stress, l'hydratation, la faim, le rythme circadien, la croissance, etc. Dans le cerveau, l'hypothalamus se situe dans la partie ventrale du diencéphale. Il est composé de différents noyaux (Figure 31) :

- Le noyau supraoptique ;
- Le noyau paraventriculaire ;

  ➔ Synthèse de l'ADH, ocytocine, la lactation ;
- Le noyau suprachiasmatique : contrôle du rythme circadien ;
- Le noyau antérieur : régulation de la température ;
- Le noyau ventromédial : régulation de la satiété ;
- Le noyau dorso-médial : expression du comportement de la colère et de l'agressivité ;
- Le noyau arqué : centre de commande des hormones ;
- Le noyau mamillaire : rôle dans la mémoire (24).

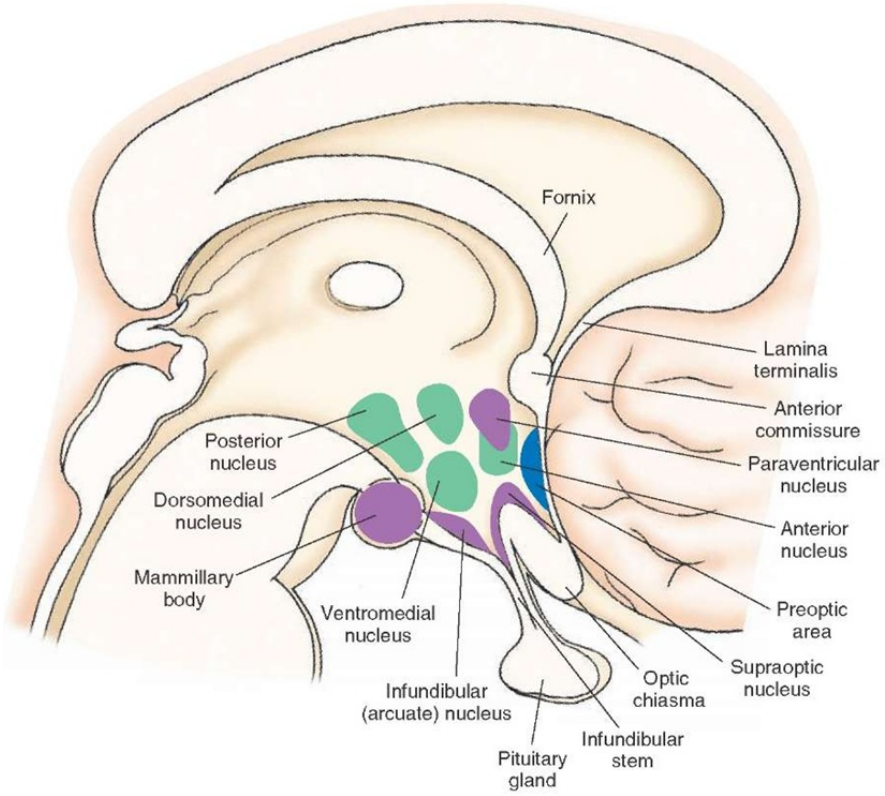

Figure 30 : les différents noyaux de l'hypothalamus (94).

6.2.1.5.2. L'hypophyse

L'hypophyse est une glande composée de deux parties : l'adénohypophyse, reliée à l'hypothalamus par un système endocrinien, et la neurohypophyse, reliée par des neurones à l'hypothalamus. Cette glande, suite à sa stimulation par l'hypothalamus, va sécréter différentes hormones qui seront libérées dans la circulation sanguine (24).

6.2.1.5.3. Le microbiote et l'axe HH

Le lien entre le microbiote et l'axe hypothalamo-hypophysaire est très étudié. Lors d'un stress important, qu'il soit d'origine psychique ou physique, le noyau paraventriculaire entraîne la libération de CRH (*corticotropin releasing factor*) et va venir stimuler la libération d'ACTH par l'hypophyse, laquelle, à son tour, va agir sur les glandes surrénales et aboutir à la sécrétion de cortisol chez l'homme et de corticostérone chez la souris. Physiologiquement, l'axe HH est régulé par un rétrocontrôle négatif lors d'une augmentation trop importante des hormones. Mais, lors d'un stress chronique, par exemple, il peut y avoir un dérèglement de l'axe HH (24).

6.2.1.5.3.1. L'axe HH et le microbiote chez le nouveau-né

Un stress subi en phase pré / post-natale peut aboutir à un dérèglement du microbiote, conduisant à une dysbiose et/ou à un dérèglement de l'axe HH (95). A la naissance, le microbiote interagit avec l'axe HPA et peut moduler son activité (95). En cas de dysbiose à la naissance, l'HH peut se retrouver totalement déréglé et affecter les fonctions physiques et psychologiques (95).

Peu de recherches sur l'impact, à la naissance, du microbiote sur l'axe HH ont été publiées. Mais l'équipe de Sudo et al. a évalué la réponse au stress chez trois populations différentes de souris :

- Des souris « gut free » ;
- Des souris avec un microbiote sans pathogènes spécifiques (SPF)
- Des souris avec des micro-organismes précis, dites gnotobiotiques.

Ces animaux ont été soumis à un stress, au cours duquel leurs taux de corticostérone et d'ACTH ont été observés. Chez les souris GF, le taux d'ACTH et de corticostérone était plus important que chez les souris SPF.
L'absence de microbiote nous rend donc potentiellement plus sensible au stress. Mais un fait intéressant est que lors du transfert de microbiote de souris SPF vers une souris GF à 9 semaines d'âge, la réponse de l'axe HH (par rapport au taux d'ACTH et de corticostérone) a été partiellement diminuée mais uniquement à un stade précoce du développement ; à 17 semaines d'âge, cet effet n'a pas été constaté. Cela suggère donc qu'une greffe fécale effectuée à un stade

précoce du développement pourrait restaurer l'axe HH déréglé par divers facteurs (stress, dysbiose...), lorsque la plasticité cérébrale peut encore être préservée (96).

6.2.1.5.3.2. Un chemin bidirectionnel

6.2.1.5.3.2.1. L'impact d'une suractivation de l'axe HH sur le microbiote

Le stress augmente la perméabilité intestinale (97). Une sollicitation anormale de l'HPA au cours du développement cérébral peut impacter la colonisation bactérienne (97). En effet, les catécholamines produites par le stress peuvent stimuler les bactéries GRAM négatives et donc entraîner une dysbiose (97).

Un échec social, une séparation maternelle, des contraintes, le bruit... peuvent entraîner un changement de microbiote du fait du stress occasionné. Ce dernier joue sur la motilité intestinale, peut altérer la barrière épithéliale et causer une fuite intestinale. Ce « *leaky gut* » entraîne alors un état pro-inflammatoire et des conséquences sur le cerveau (98).

6.2.1.5.3.2.2. Le microbiote agit sur l'axe HH

Plusieurs hypothèses ont été émises pour décrire l'impact du microbiote sur l'axe HH.

Tout d'abord, l'hypothèse selon laquelle, lors d'une dysbiose, les bactéries du microbiote activeraient le système immunitaire via les LPS ou les peptidoglycanes, et entraîneraient la production de cytokines. Celles-ci traverseraient la BHE et activeraient l'axe hypothalamo-hypophysaire, induisant alors la sécrétion de CRH, puis de cortisol (98) (97).

Il y a aussi la possibilité que le microbiote stimule le nerf vague par les différents neurotransmetteurs qu'il produit, en activant le tractus solaire puis l'axe HH (88).

L'équipe de Hadizadeh et al. a étudié les effets de la supplémentation en probiotiques sur les fonctions cognitives et sur l'anxiété, via l'axe HH. L'étude a été faite chez des rats ; l'un des groupes a reçu une supplémentation de probiotiques en phase prénatale, entre le 1er et le 14^{e} jour de gestation et, en phase post-natale, entre le 31^{e} et le 45^{e} jour de vie. Les rats témoins et le groupe supplémenté ont été soumis à un stress avant et après la supplémentation. L'étude a

conclu à une diminution de l'anxiété chez les rats supplémentés, mais aussi à une amélioration de l'apprentissage, de la mémoire chez ces animaux. En outre, la supplémentation en probiotiques avait diminué le niveau de corticostérone (99).

L'équipe de Vagnerová et al. a étudié l'influence du microbiote sur l'hypothalamus, l'hypophyse et les surrénales. Sur des souris mâles « *germ free* », le taux de corticostérone était plus élevé que chez les souris SPF, à la suite d'un stress aigu (100). Le microbiote a donc son importance dans la gestion du stress au niveau de l'axe HH. Ils ont remarqué que dans l'hypophyse des souris SPF exposées au stress, l'expression du gène CrHr1 (codant pour le récepteur CRHR) était diminué, et celui de la sensibilité aux glucocorticoïdes, Frbp5, était augmenté par rapport aux souris « germ free » (100).

Plusieurs souches de probiotiques ont été testées pour déterminer leur impact sur l'axe HH.

- L'espèce *Lactobacillus helveticus* : elle réduirait le taux de cortisol et aurait un effet anxiolytique (97) ;
- *Bifidobacterium longum* : elle aurait les mêmes effets que *Lactobacillus helveticus* et, en outre, améliorerait la mémoire (97) ;
- *Lactobacillus farciminis :* elle atténuerait l'activation de l'axe HH et réduirait la perméabilité intestinale (97).

Le(s) mécanisme(s) d'action exact(s) reste(nt) encore non connu(s) à ce jour.

6.2.2. Les messagers

6.2.2.1. Les neurotransmetteurs

Les bactéries de notre microbiote sont des organismes vivants ; nous avons vu qu'elles étaient capables de produire divers métabolites : acides gras à chaîne courte, gaz, acides biliaires secondaires, etc. Mais elles peuvent aussi synthétiser des neurotransmetteurs pouvant influencer l'humeur et le comportement de l'individu.

6.2.2.1.1. Les catécholamines

Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) sont des molécules ayant un effet sympathicomimétique. Elles sont notamment synthétisées lors d'un moment de stress. Après un grand stress, il est assez fréquent de tomber malade. Le système immunitaire est affaibli et une production importante de noradrénaline, impliquant l'induction de gènes de virulence bactériens, est observée. Le risque infectieux est augmenté.

La noradrénaline pourrait causer :

- Un effet chimiotactique (répulsion ou attraction) entre les bactéries et la muqueuse intestinale ;
- Une augmentation de la disponibilité du fer et, donc, de la croissance bactérienne ;
- Un effet quorum sensing (QS) sur les récepteurs des histidine kinases des bactéries, entraînant la transcription de gènes de virulence (9).

Le quorum sensing se définit par l'aptitude d'un micro-organisme à détecter et à réagir aux signaux moléculaires (101). Ce dernier communique sur la densité microbienne et régule la transcription des gènes. Il s'agit d'une « manière » de communiquer entre les bactéries. Il existe deux types de quorum :

- Le premier quorum sensing est un système de détection des signaux environnementaux, qui peut se faire par les N-acyl homoserine lactones ;
- Le second par les senseurs histidine kinases membranaires (101).

Comme cela a été vu dans la partie 2.3.2.1, la dopamine est produite à partir de la tyrosine ; elle est le substrat de la dopamine β-hydroxylase pour donner de la noradrénaline, laquelle, à son tour, donnera de l'adrénaline par la phényléthanolamine N-méthyl-transférase (102).
Cette dernière enzyme est déficitaire dans les neurones entériques, les empêchant de synthétiser l'adrénaline. Mais certaines bactéries (*E. Coli* et certains *Lactobacillus*) seraient capables de synthétiser de la dopamine et de la noradrénaline grâce à leur enzyme β-glucuronidase (9). Les circuits dopaminergiques sont sensibles aux modifications du microbiote. Beaucoup d'études divergent sur l'augmentation ou la diminution du taux de dopamine dans les différentes structures du SNC (hippocampe, striatum, cortex préfrontal), mais il existe bien une différence

entre les souris « gut free » et les souris sans germes spécifiques au niveau du réseau dopaminergique (9).

La mise en route d'une antibiothérapie, composée de plusieurs familles d'antibiotiques, chez des souris mâles et des rats, a entraîné une augmentation du L-Dopa dans le cortex préfrontal. Il n'est donc pas exclu que la dysbiose interagisse avec la neurochimie de la dopamine (9).

6.2.2.1.2. Le GABA

Les bactéries *E.Coli* et *Lactobacillus* synthétisent du GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur de l'organisme. Chez des souris « *germ free* », la production de GABA dans l'intestin est plus faible que chez les souris classiques (9). Dans une étude sur la gestion de la douleur dans le syndrome du côlon irritable, l'équipe de Perez Berezo T et al. a découvert que le GABA produit par *E.Coli Nissle* 1917 associé à une lipoprotéine, pouvait traverser la barrière intestinale et stimuler les récepteurs GABA des neurones sensoriels (9).

Le GABA est produit à partir de l'acide glutamique grâce à la GABA décarboxylase. Les gènes de cette enzyme seraient retrouvés dans le microbiote fécal. Certaines bactéries ont à leur surface des récepteurs au GABA et peuvent ainsi détecter sa présence dans le milieu extracellulaire (9).

6.2.2.1.3. L'histamine

L'histamine est une protéine qui agit comme messager sur les autres cellules et fait varier leur activité et leur fonction. L'histamine est retrouvée dans :

- Les cellules du système immunitaire : mastocytes, basophiles, lors de la dégranulation via une hypersensibilité de type I (103) ;
- Dans les cellules entérochromaffine-like, où elle agit sur les récepteurs H2 des cellules pariétales (49) ;
- Dans le SNC, pour le contrôle de l'éveil (103).

L'histamine est produite à partir de l'histidine, et certaines bactéries comme *Morganella morganii* et *E. Coli* peuvent en produire (9). L'expression du gène pour l'histidine

décarboxylase a été retrouvée dans les fèces humaines. Il existe donc une possibilité que le microbiote puisse en synthétiser. Pour finir, les neurones vagaux afférents peuvent détecter l'histamine, donc celle potentiellement produite par les bactéries, et moduler certaines fonctions du SNC (9).

6.2.2.1.4. La sérotonine, le tryptophane et la kynurénine

La sérotonine est produite à 95 % dans notre intestin à partir du tryptophane, dans les cellules entérochromaffines. Elle peut être libérée lors de la stimulation des cellules par divers signaux, mais aussi par *Clostridium perfringens*. Cette bactérie commensale du microbiote est capable de moduler la production de 5-HT, via la tryptophane hydroxylase 1 (9).

Les souris « germ free » ont un taux de sérotonine réduit aux niveaux caecal et colique mais, lors d'une greffe de microbiote, sa concentration réaugmente (9).

La sérotonine est retrouvée dans le foie, sous forme conjuguée en 5-HT-O-glucuronide. L'étude de Hata et al. a montré l'importance des bactéries dans le processus de déconjugaison de la sérotonine dans l'intestin, permettant l'augmentation du taux de 5-HT active. Cette découverte a été faite en comparant les taux de souris GF et de souris recolonisées (104).

Le tryptophane est un acide aminé essentiel qui doit être apporté par l'alimentation. Le tryptophane n'est pas seulement le précurseur de la sérotonine, mais aussi celui de la kynurénine. Cette dernière peut être produite au niveau du foie grâce à la tryptophane dioxygénase (TDO) ou dans l'intestin par l'indoleamine 2,3-dixoygénase (IDO), comme l'illustre la figure 30 (9).

Le tryptophane est d'abord métabolisé en 5-HT au niveau de l'intestin grêle par les cellules entérochromaffines, et le reste du tryptophane non absorbé est métabolisé par le microbiote en indole ou en acide kynurénique. Il est possible que le tryptophane et la kynurénine passent ensuite la BHE (105).

Le SNC reçoit 60 % de la kynurénine périphérique. La microglie produit, à partir de cette dernière, un agoniste des récepteurs NMDA. Les astrocytes peuvent également produire un agoniste des récepteurs α-7 nicotiniques (105).

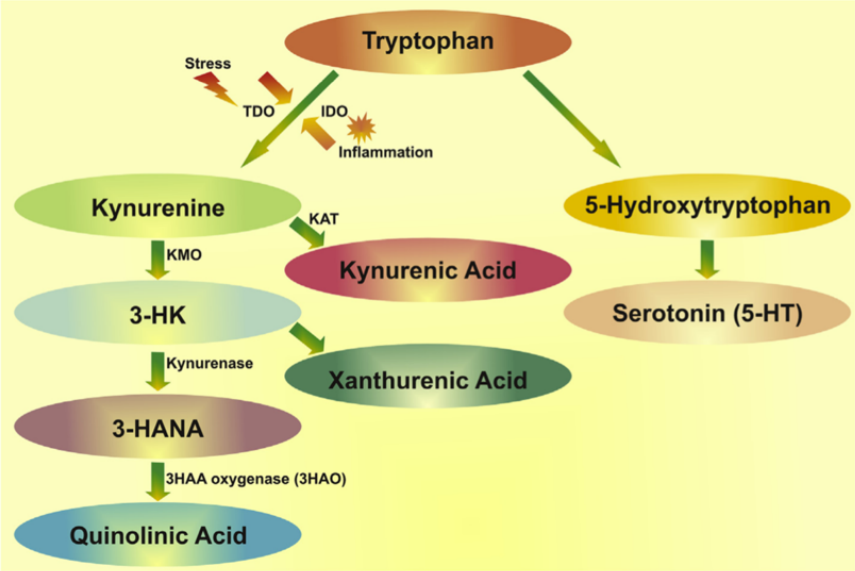

Figure 31 : les voies de dégradation du tryptophane (106).

De plus, selon Dinan Tg et al., les métabolites produits par le microbiote à partir du tryptophane agissent sur la microglie, notamment les astrocytes, et sont à l'origine d'un état inflammatoire au niveau du SNC (106).

L'acide quinolinique et l'acide kynurénique, qui sont des métabolites produits à partir de la kynurénine, sont donc neuroactifs (107).

Ils agissent comme :

- Antagonistes sur les récepteurs NDMA du glutamate (107) (108) ;
- Antagonistes des récepteurs α 7 nicotiniques de l'acétylcholine du SNC ;
- Antagonistes dans le SNE sur le récepteur GPR35 retrouvé dans les cryptes de Lieberkühn (107)(109).

La métabolisation des protéines par les bactéries du microbiote intestinal entraîne, par désamination, la production d'indole (45), notamment lors du métabolisme du tryptophane.

L’indole aurait des effets, sur :

- L’intégrité de la barrière épithéliale intestinale ;
- L’inflammation intestinale ;
- Les radicaux libres, en les piégeant (105).

Les cellules immunitaires sont aussi productrices de métabolites kynuréniques, car elles possèdent les enzymes IDO et KAT. Lors d’un état inflammatoire chronique de bas grade, elles peuvent conduire à une forte élévation de kynurénine (106) (107).

La perturbation de la kynurénine a été impliquée dans de nombreuses maladies, notamment la schizophrénie (que nous détaillerons dans la prochaine partie). En fonction du tissu et des stimuli extérieurs, le tryptophane va être métabolisé :

- En kynurénine dans le foie par la TDO lors d’un stress, sous l’action des glucocorticoïdes ;
- En kynurénine par l’IDO lors d’une infection, car cette enzyme est stimulée par les cytokines inflammatoires (106) (107).

6.2.2.2. Les acides aminés à chaîne latérale ramifiée

Les BCAA sont des acides aminés ramifiés ; on peut notamment citer la leucine, l’isoleucine et la valine. Il s’agit de trois acides aminés essentiels qui doivent être apportés par l’alimentation. Ils permettent la production de nombreuses protéines, la sécrétion d’insuline, la production d’énergie, etc. Ce sont les premiers acides aminés utilisés lors de la sollicitation musculaire d’un effort long. Cela entraîne l’élévation du taux d’ammoniaque dans le sang et la production de tryptophane. Ce dernier, par passage au travers de la BHE, permet l’induction de sérotonine (110). Lors de la métabolisation des protéines et des glucides par les bactéries du microbiote intestinal, les produits de fermentation sont des AGCC simples (acétate, propionate, butyrate…) mais aussi des AGCC ramifiés (isobutyrate et isovalérate). Les acides gras à chaîne courte sont formés notamment par le métabolisme des BCAA (45). Selon le Dr Martin Juneau et al., l’espèce *Prevotella Copri* synthétise les BCAA (111).

Les équipes de Wang Z et al. et de Yin et al. ont constaté que la supplémentation en BCAA entraînait une augmentation du phylum *Firmiticus* et une diminution du phylum *Bacteroides*. La diminution de ce dernier réduirait l'inflammation causée par les lipopolysaccharides des bactéries (112)(113).

6.2.2.3. Les acides biliaires

Les bactéries du microbiote sont responsables de la synthèse d'acides biliaires secondaires. La déconjugaison des acides biliaires primaires par les bactéries est due à l'enzyme BSA (*bile sale hydrolase*). Cette enzyme est présente chez beaucoup de bactéries, notamment du genre *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, et *Bacteroides,* dont le but principal est de réduire la toxicité des acides biliaires (114).

Divers mécanismes antimicrobiens des acides biliaires protègent l'intestin :

- Propriété détergente par solubilisation membranaire des bactéries (114) ;
- Dommage sur l'ARN bactérien ;
- Stress oxydatif ;
- Dénaturation des protéines (115).

Ils permettant d'empêcher la translocation bactérienne, lors d'une fragilisation de la barrière épithéliale (9).

Le microbiote produit des acides biliaires secondaires à partir des acides biliaires primaires.
Il s'agit de l'acide désoxycholique, provenant de l'acide cholique, et de l'acide lithocholique provenant de l'acide chénodésoxycholique (114).

Il existe une communication bidirectionnelle entre le microbiote et le système biliaire. C'est-à-dire que le microbiote produit des acides biliaires, et ces mêmes acides biliaires régulent la prolifération du microbiote (115).

Lors d'une diminution d'acides biliaires, le microbiote serait trop abondant, ce qui engendrerait une inflammation et une détérioration de l'épithélium (9).

Les acides biliaires sont « contrôlés » par le *farnesoïd X receptor* (FXR). Ce récepteur est un régulateur des voies biliaires, inflammatoires, fibreuses et métaboliques. Lors de son activation, le taux d'acides biliaires dans les hépatocytes diminue.
L'équipe de Friedman et al. a utilisé l'acide obéticholique, un agoniste FXR, et a remarqué une augmentation des taxons de bactéries Gram positives anaérobies facultatives dont *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus casei* et *lactis* (115). De plus, le fait d'entraîner une obstruction biliaire aboutit à une prolifération bactérienne et à une translocation des bactéries dans l'intestin grêle. Lorsque le gêne FXR n'est pas actif chez la souris, on constate une augmentation des acides biliaires primaires et une diminution des bactéries synthétisant les acides biliaires secondaires (114).

Concernant le lien avec le cerveau, les acides biliaires peuvent agir comme détergent sur la membrane des bactéries, mais aussi sur la BHE, affecter sa perméabilité et provoquer un afflux d'acides biliaires dans le cerveau et, donc, une toxicité éventuelle. L'implication des acides biliaires dans la maladie d'Alzheimer est mise en exergue par certains articles (116).

6.2.2.4. Les acides gras à chaîne courte

Les AGCC sont majoritairement produits par la fermentation des glucides indigestes ; l'acétate, le butyrate et le propionate, ainsi que d'autres acides en quantité moins importante tels que les acides isovalérique et hexanoïque, figurent au nombre de ces glucides. 90 % de ces AGCC sont produits dans le côlon. Lors de la production d'AGCC, environ 40 % sont utilisés comme substrat énergétique par les colonocytes, et les 60 % restants sont réabsorbés et métabolisés par le foie pour produire de l'énergie. Pour passer dans les colonocytes, les AGCC peuvent utiliser divers transporteurs : SLC 5A8, MTC, les FFAR 2 et FFAR3 (117).

6.2.2.4.1. Les AGCC et l'histone désacétylase

Les histones désacétylases sont des enzymes qui régulent l'expression des gènes dans les cellules en augmentant les niveaux de compaction de l'ADN, ce qui empêche l'expression de certains gènes (118). Plusieurs études ont prouvé que les AGCC étaient des inhibiteurs des histones désacétylases. Selon l'équipe de Wu S et al., le butyrate diminuerait l'ARNm de certaines histones désacétylases sur des cellules bovines (117). Lors d'une injection de butyrate en SC ou par voie intrapéritonéale, l'acétylation des histones est augmentée ; elle améliore

l'apprentissage et diminue le comportement dépressif (9). L'action sur l'inhibition de l'acétylation des histones est particulièrement décrite pour les gènes de l'inflammation.

6.2.2.4.2. Les AGCC et l'effet anti-inflammatoire

Selon la revue de Schilderink et al., à l'institut Tytgat pour la recherche sur le foie et l'intestin, le butyrate a des effets anti-inflammatoires sur les cellules CACO-2 (117) (cellules capables d'exprimer différentes caractéristiques des cellules intestinales adultes, soit les entérocytes (92)).

Les chercheurs ont traité les cellules avec de l'interleukine-1 β, et ont ajouté du butyrate à des concentrations différentes. Ils ont ensuite déterminé le rapport KC / cyclophiline (cytokin neutrophil attracting chemokine) / cyclophiline) et le rapport CCL2 / cyclophiline. Plus la concentration de butyrate augmente, plus le rapport KC / cyclophiline augmente. Ce qui suggère une augmentation du taux KC. L'augmentation de sa concentration est un signe de réduction de l'inflammation. Et, inversement, le rapport CCL2/cyclophiline diminue, sachant qu'un taux élevé de CCL2 est pro-inflammatoire. Nous pouvons donc suggérer que plus le taux de butyrate est élevé, plus l'inflammation est réduite sur les cellules CACO-2 (117).

Ainsi, les AGCC modulent la réponse épithéliale face aux cytokines en fonction de leur taux de concentration.

Cette même revue répertorie divers effets des AGCC, à savoir :

- Le propionate stimule le facteur de transcription AP-1. Ce dernier régule l'expression des gènes des cytokines et des facteurs de croissance et la réponse à un stress (119) ;
- Le butyrate réduit l'expression de NFkB, IL-8 (117) ;
- Le butyrate favorise l'assemblage des jonctions serrées et permet donc d'améliorer l'imperméabilité paracellulaire (117). Cette amélioration passe notamment par l'acétylation des histones, qui inactive les gènes de l'inflammation de la barrière épithéliale et diminue alors la perméabilité digestive (117).

De plus, les récepteurs FFAR2 et FFAR3 sont exprimés sur les cellules immunitaires telles que les mastocytes, lymphocytes B et monocytes, et les AGCC peuvent donc réguler leur réponse inflammatoire (117).

6.2.2.4.3. Les AGCC et la stimulation du nerf vague

L'équipe de Goswami et al. a étudié la prise alimentaire chez des souris, lors d'un apport en AGCC. La prise alimentaire a été diminuée dans les 30 minutes qui ont suivi l'administration de butyrate en quantité importante. Cet effet n'a pas perduré au-delà d'une heure (120).
De plus, lors d'une désensibilisation des nerfs sensitifs afférents à la capsaïcine ou d'une vagotomie hépatique, les effets de réduction alimentaire par le butyrate n'ont pas été observés. Avec d'autres tests sur le mécanisme d'action, il en a donc été déduit que l'effet anorexigène des AGCC passait par le nerf vague (120).

L'équipe de Lal et al. est arrivée à la même conclusion, à savoir que le butyrate agissait de manière directe sur les fibres afférentes vagales terminales. Bien entendu, les fibres afférentes vagales ne sont pas en contact direct avec la lumière intestinale ; c'est pourquoi l'équipe a supposé que les AGCC étaient absorbés à travers l'épithélium muqueux jusqu'au terminal nerveux dans la lamina propria, qu'ils activaient les fibres afférentes vagales et, donc, qu'ils impactaient le cerveau (121). Il est aussi possible que les acides gras à chaîne courte agissent sur les cellules entérochromaffines, via les récepteurs FFAR, et provoquent la libération de 5-HT. Cette dernière pourrait alors avoir une action sur les fibres afférentes vagales, et donc sur le cerveau (122).

6.2.2.4.4. Les effets des AGCC sur le cerveau

Le récepteur FFAR3 est un récepteur permettant le passage des AGCC à travers les membranes. Nous avons vu qu'il était présent sur les cellules de l'immunité mais il l'est aussi au niveau du cerveau. L'équipe de Hoyles et al. a injecté 1 µm de propionate sur des cellules hCMEC/D3 (des cellules endothéliales cérébro-microvascularisées immortelles humaines) pendant 24 heures, pour analyser l'effet de cet AGCC. Ils ont constaté la modification de l'expression de certains gènes avec :

- L'inhibition de certaines voies associées à des infections microbiennes ;
- L'inhibition de la voie NFkB et des toll-récepteurs ;
- La modification de l'expression des gènes de l'inflammation.

Pour accentuer l'effet anti-inflammatoire du propionate et l'effet protecteur sur la BHE, ils ont traité les cellules avec un composé de 1 µm de propionate et de LPS, pendant 12 heures. La conclusion de cette expérience était que le propionate avait diminué les effets de la perméabilisation, causée par les LPS sur le BHE (123).

En outre, les AGCC peuvent passer la BHE et agir sur la microglie. En effet, l'équipe de Wenzel et al. a travaillé sur des cultures de cellules humaines qui expriment les récepteurs FFAR2 et 3. Les chercheurs ont utilisé un mélange d'AGCC et ont constaté une réduction de la libération d'IL-1 β, de TNF-α et de cytotoxines par des cellules de type microglie (124).

L'équipe de Van de Wouw et al. a, pour sa part, étudié chez des souris mâles l'impact des AGCC sur le stress. Les souris ont été soumises à trois semaines de stress et ont passé de nombreux tests pour évaluer le stress psychosocial induit et l'effet des AGCC sur ce dernier. Les chercheurs en ont conclu que l'administration d'AGCC atténuait l'anhédonie et le stress, et diminuait la perméabilité intestinale. De surcroît, l'expression génique des récepteurs impliqués dans la signalisation du stress a été diminuée dans l'hypothalamus, l'hippocampe et le côlon (125).

6.2.2.4.5. La physiologie et le comportement modulés par les dérivés des AGCC

Les AGCC seraient capables d'influencer la cognition et les émotions. C'est ce qu'ont essayé de démontrer les équipes de Lee et al. et de Skonieczna-Zydecka et al. Chez Lee et al., un microbiote « jeune » et un microbiote « âgé » ont été transplantés à des souris sans microbiote. Le taux d'AGCC était réduit pour le deuxième groupe (microbiote « âgé ») et les souris présentaient un comportement dépressif et leur mémoire à court terme et spatiale était altérée (126). Pour l'équipe de Skonieczna-Zydecka et al., sur une population de 116 femmes âgées de 52 ± 4,7 ans, dont 47 étaient reconnues comme dépressives, le taux d'AGCC chez les femmes déprimées étaient plus faible. Cette étude n'est malheureusement pas très pertinente car le nombre de femmes souffrant d'une dépression sévère à modérée était faible. Mais cela montre

tout de même de possibles réponses quant à l'impact des acides gras à chaîne courte sur le cerveau et le comportement (127).

6.2.2.5. Les peptidoglycanes

6.2.2.5.1. Structure des peptidoglycanes

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires qui possèdent une paroi (Figure 32). La coloration de GRAM est une technique qui permet de distinguer les propriétés de ladite paroi. Lorsque la bactérie possède une paroi simple, celle-ci est composée de peptidoglycanes, on dit que les bactéries sont GRAM positives. Les bactéries GRAM négatives possèdent, pour leur part, une double paroi composée de LPS et de peptidoglycanes (128).

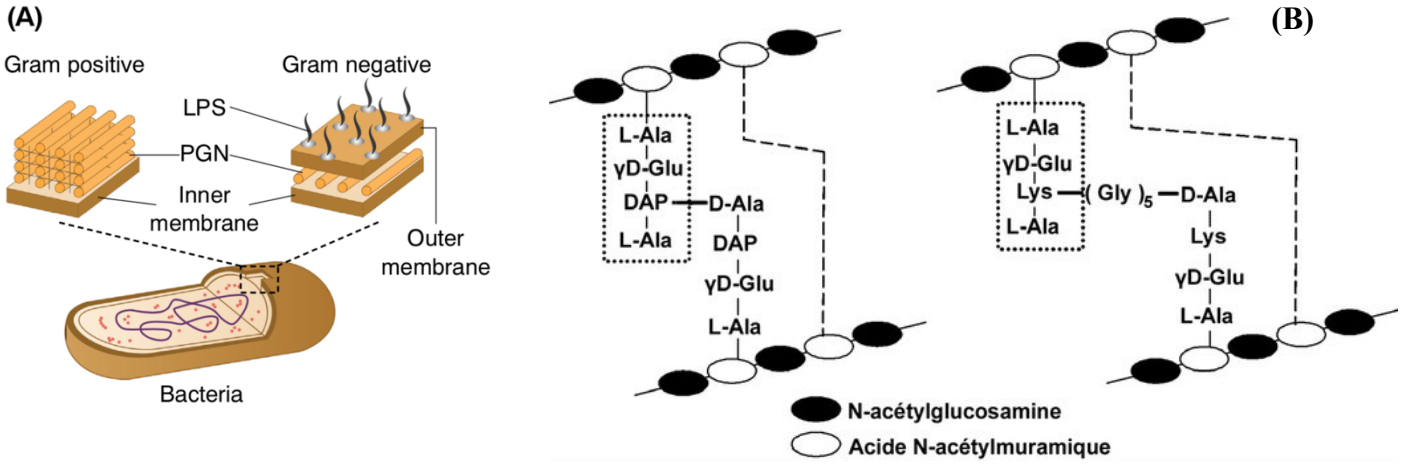

Figure 32 : composition de la paroi des bactéries (129).
Image A : Différences entre les bactéries GRAM positives et les bactéries GRAM négatives.
Image B : Composition d'un peptidoglycane.

Un peptidoglycane est composé d'une partie peptidique et d'une partie glucidique. La partie glucidique est composée d'une alternance entre 2 sucres, le N-acétylglucosamine (NAG) et l'acide N- acétylmuramique (NAM). Au niveau de ce dernier, des liaisons peptidiques relient 2 chaînes. La partie protéique est toujours composée de 2 à 5 acides aminés, soit :

- L-alanine ;
- D-glutamate ;
- Acide aminé dibasique ;

- D-alanine ;
- D-alanine.

C'est au niveau de l'acide aminé dibasique que nous observons une différence entre les bactéries GRAM négatives, où l'acide aminé est un L-lysine, et les bactéries GRAM positives où il s'agit d'un acide diaminopimélique (130).

6.2.2.5.2. Les récepteurs de reconnaissance aux peptidoglycanes et aux lipopolysaccharides

Les peptidoglycanes et les LPS sont considérés comme des motifs moléculaires associés aux pathogènes, détectables par différents types de récepteurs du système immunitaire inné.

Comme nous l'avons vu plus haut, plusieurs récepteurs ont été rapportés par la littérature :

- Les récepteurs Toll-like ;
- Les PGN : *PGN recognition proteins* ;
- Les *NOD-like receptors.*

6.2.2.5.3. L'impact des peptidoglycanes et des LPS sur le cerveau

Le microbiote est composé de bactéries GRAM positives et GRAM négatives, et nos cellules immunitaires sont capables de reconnaître les LPS et PG produits par nos bactéries intestinales.

L'équipe d'Arentsen et al. a prouvé l'existence de peptidoglycanes provenant de l'intestin dans la circulation sanguine. Ils ont comparé la présence de peptidoglycanes dans le sérum de souris GF et SPF mâles et ont constaté une quantité plus importante chez les secondes. Le passage des PG dans la circulation sanguine peut être expliqué par le fait que la barrière intestinale est modifiée, laissant « échapper » des composants bactériens. Ils peuvent aussi passer la BHE. Les chercheurs ont constaté une augmentation des PG au niveau du cervelet, parallèlement à la colonisation bactérienne post-natale. Par PCR, ils ont étudié la famille des PGRP et des NOD au cours du développement post-natal ; tous ces récepteurs étaient exprimés dans le cerveau en développement pendant des périodes temporelles spécifiques (131). Pour rappel, les récepteurs NOD reconnaissent les motifs moléculaires associés à des pathogènes.

L'équipe de Rehman et al. a, au moyen d'un test PCR, trouvé qu'en l'absence de sommeil, le taux de PG était plus important au niveau du cerveau (132) (133). De plus, l'absence de la protéine Pglyrp2, pour *peptidoglycan recognition protein 2*, chez des souris, entraîne un niveau de sociabilité plus important. Quant aux souris GF, elles ont aussi un niveau de sociabilité plus important que les SPF (131). Ces études montrent bien que les PG peuvent se retrouver dans la circulation générale, traverser la BHE et avoir un impact direct sur le cerveau.

Concernant les LPS, il est de plus en plus prouvé qu'une perméabilité accrue de l'intestin favorise le passage de ces derniers dans la circulation sanguine. Cela entraîne une activation des TLR-4 et de la voie NFkB, induisant la libération de cytokines pro-inflammatoires (134). L'équipe de Kiecolt-Glaser et al., dans une étude croisée randomisée en double aveugle, a voulu déterminer le taux de LPB (*LPS- boading protein*) chez 43 couples dont le mariage battait de l'aile. Les personnes avec une interaction conjugale hostile et faible avaient un taux de LPB plus élevé dans le sang et avaient des lombalgies plus importantes. De plus, le taux de CRP était corrélé avec l'augmentation des LPB. Cette inflammation de bas grade pourrait augmenter le stress et entraîner une inflammation auto-entretenue (134).

6.2.2.5.4. Le passage des peptidoglycanes à travers le placenta

Dans la revue de Tosoni et al., des chercheurs ont trouvé que les récepteurs NOD-1, NOD-2, TLR2 étaient présents sur le placenta. Ils se sont donc demandé si le microbiote maternel pouvait influencer le cerveau du fœtus en développement et potentiellement conduire à des perturbations (135). Dans la revue de Laman et al., la capacité des PG à traverser la barrière placentaire et à activer les TLR-2 des cellules fœtales est également décrite (133).

6.3. Le microbiote et la plasticité cérébrale

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau, soit le BDNF pour *brain-derived neurotrophic factor,* est une neurotrophine c'est-à-dire une protéine stimulant et contrôlant la neurogénèse. Même après la naissance, l'Homme est capable de restaurer et de régénérer des neurones à partir de cellules souches (136). Ce facteur de croissance est exprimé dans le cerveau, mais aussi dans d'autres organes tels que les reins ou la prostate (136). Au niveau cérébral, il agit surtout au niveau de l'hippocampe, du cortex, du prosencéphale basal et des aires pour

l'apprentissage et la mémoire notamment (136). Il se fixe sur les récepteurs TrkB présents sur certaines cellules (136).

La plasticité cérébrale est définie comme la capacité du système nerveux à changer sa réactivité à la suite de stimulations successives (137).

6.3.1. Le lien entre l'intestin et un facteur neurotrophique : le BDNF

L'équipe de Jena et al. a étudié l'impact du régime alimentaire sur le BDNF. Chez des souris nourries sur une longue période avec un régime riche en graisses et en sucres, ils ont mis en évidence la présence d'une inflammation du côlon, de l'iléon, de la rate mais aussi une activation de la microglie. Cette suractivation peut causer la mort des cellules neuronales à long terme (138).

Comme cela a été abordé dans la partie 5.2.3, l'alimentation influence la composition du microbiote. Une alimentation inadéquate peut entraîner une inflammation systémique et laisser passer des composants bactériens au niveau cérébral. Ainsi, la plasticité cérébrale peut, comme l'a prouvé l'équipe de Jena et al., en être affectée mais est-ce que cela se fait via le microbiote (139) ?

L'équipe de Mohammed et al. a, en partie, répondu à cette question. Chez des rats, un régime riche en graisses et une dysbiose ont entraîné l'apparition d'une NASH (stéatose hépatique non alcoolique). Ces rats présentaient une augmentation du poids, un déficit cognitif, une diminution du BDNF et une diminution des cellules pyramidales dans l'hippocampe. En revanche, pour un groupe de rats qui présentaient une NASH, mais dans l'alimentation desquels on avait ajouté l'espèce *Lactobacillus plantarum*, l'ensemble des paramètres, dont celui du BDNF, s'améliorait (140).

Nous avons vu que le microbiote agissait sur le nerf vague, via divers mécanismes (neuropodes, neurotransmetteurs, etc.). L'ablation du nerf vague entraînerait une diminution de l'ARNm du BDNF au niveau de l'hippocampe, une diminution de la prolifération des cellules et une diminution de la survie des néo-cellules. Ainsi, la stimulation du nerf vague par le microbiote pourrait entraîner une modification du BDNF et de la neurogénèse (141).

6.3.2. Les prébiotiques et les probiotiques dans la plasticité cérébrale

Beaucoup d'études ont analysé l'impact des probiotiques sur la plasticité cérébrale. Tout d'abord l'équipe de Chunchai et al. a constitué deux groupes de rats : l'un a reçu un régime riche en graisses, l'autre une alimentation normale. Pendant 13 semaines, la totalité des rats a reçu des prébiotiques, des probiotiques (*L.paracasei*) ou des symbiotiques. Le constat fut que les rats soumis à un régime riche en graisses mais supplémentés en pré/probiotiques présentaient une amélioration de la plasticité dans la zone de l'hippocampe et de la fonction mitochondriale cérébrale. Entre "l'avant" et "l'après", la prise de pré/probiotiques ou de symbiotiques a restauré la plasticité cérébrale. Dans cette étude, la plasticité cérébrale a été améliorée avec la prise de pré/probiotiques ou de symbiotiques. Elle a été évaluée par la durée de potentialisation à long terme (142).

La PLT, potentialisation à long terme, est un potentiel d'action plus long que les autres ; elle permet, entre autres, l'apprentissage et la mémorisation. L'équipe de Distrutti et al. a essayé de voir si le microbiote intestinal pouvait influencer le déficit en PLT lié à l'âge (en effet, plus on vieillit, plus il est difficile de mémoriser, d'apprendre vite et facilement). Avec l'âge, la composition du microbiote est différente. Les chercheurs ont testé l'administration de 8 souches de probiotiques GRAM positifs à des rats âgés. Le déficit en PLT que présentaient ces rats a été atténué par la prise des souches de probiotiques. Une augmentation du taux de BDNF et de synapsine a même été observée. En plus d'avoir un effet protecteur au niveau local (amélioration de la perméabilité et de la réponse immunitaire innée), un traitement par probiotiques pourrait améliorer la potentialisation à long terme, donc la mémoire et l'apprentissage (143).

L'équipe de Tian et al. a constaté que l'espèce *Bifidobacterium longum* améliorait la synthèse de BDNF (144), et qu'il en était de même pour *Prevotella* (145). Certains genres, comme *Clostridium,* diminuent, pour leur part, le taux de BDNF. On notera d'ailleurs qu'il s'agit d'un genre retrouvé en quantité importante chez les patients déprimés (145).

6.4. Le comportement et l'axe microbiote-intestin-cerveau

L'amygdale est une zone en forme d'amande, retrouvée dans le cerveau dans la partie frontale du lobe temporal. Elle est connectée au thalamus, à l'hypothalamus, à l'hippocampe et à d'autres parties du cerveau (146). Elle joue un rôle dans « la détection de l'information émotionnelle, l'évaluation de son importance, la réponse à cette information et l'apprentissage émotionnel (147) ». Elle connecte les sensations et les réponses émotionnelles. Chez des patients atteints de pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie, l'amygdale présente des différences structurelles et fonctionnelles (148).

Notre comportement est régi par nos émotions. Les différents comportements de l'être humain sont des indicateurs d'adaptation à l'environnement, que cela soit au niveau social ou physique. Les pathologies mentales sont classées en fonction des dérives du comportement normal. C'est au niveau du système limbique (hippocampe, amygdale, gyrus cingulaire, fornix, hypothalamus…) que naissent nos émotions et donc notre comportement (fuite, attaque, alimentation, vie sexuelle, vie sociale...) (148). Beaucoup d'études relient la dysbiose à des modifications du comportement et à l'apparition de maladies psychiatriques, d'addictions, d'épilepsie, d'anxiété, de maladies neurodégénératives, etc. Nous allons voir dans cette partie comment le microbiote peut influencer notre comportement et nos émotions.

6.4.1. La prise alimentaire dictée par le microbiote

Dans la revue d'Alcock et al., au travers de nombreux articles, celle-ci conclue que le microbiote arrive à orienter la prise alimentaire (149). D'une part, certaines bactéries seraient capables de générer des envies de certains aliments, pour favoriser leur croissance par rapport à d'autres bactéries. D'autre part, il serait possible que des bactéries entraînent une dysphorie alimentaire, jusqu'à ce que nous consommions les aliments « voulus » par ces dernières (149).

L'équipe d'Alcock et al. énumère différentes voies d'action :

- <u>L'utilisation des voies de récompense et de satiété</u> :

Comme cela a été explicité dans la partie sur les CEE, les acides biliaires secondaires et les produits de la fermentation des bactéries peuvent stimuler les CEE et aboutir à la libération de

GLP1 et de PYY, permettant ainsi de réduire l'envie de manger. La production d'hormones anorexigènes stimule les CEE grâce aux métabolites du microbiote. En effet, grâce à leur neuropode, les CEE stimulent le nerf vague, induisant le contrôle de la prise alimentaire. Donc, indirectement, le microbiote est capable de manipuler le comportement alimentaire via la production de peptides orexigènes ou anorexigènes. Mais également par la production, par notre organisme, d'anticorps antihormones qui interféreraient aussi avec la régulation de l'appétit (149).

- La modification des récepteurs gustatifs :

Par rapport à des souris normales, des souris « *germ free* » présentaient au niveau de la langue des récepteurs gustatifs à tropisme pour les graisses modifiées, et cela s'est vu aussi pour les récepteurs à tropisme sucré qui étaient plus importants dans le tractus gastro-intestinal (149).

- La production de toxine sur l'humeur :

Des rats infectés par l'agent *Toxoplasma gondii* n'avaient plus peur de l'odeur d'urine des chats et, au contraire, avaient l'air d'être excités sexuellement par cette dernière (149).

On pourrait donc dire que si certains nutriments sont absents, ou si certaines toxines sont présentes, le microbiote peut orienter la prise alimentaire (149).

La douleur peut, également, être un moyen utilisé, notamment dans les coliques du nourrisson. Les coliques entraînent des pleurs, et il a été constaté que la prise alimentaire était alors augmentée chez les nourrissons. Ainsi, l'accès aux nutriments est augmenté pour le microbiote. En analysant le microbiote des enfants souffrant de coliques, le phylum des *Protéobacteries* était en abondance et le phylum *Bacteroidetes* en déficit (149).

L'équipe de Leitião-Gonçalves a prouvé que les espèces *Acetobacter pomorum* et *Lactobacillus* étaient des modulateurs du choix alimentaire. L'expérience a été effectuée sur des mouches du vinaigre (Drosophila Melanogaster). Après la suppression des acides aminés essentiels de leur alimentation, les drosophiles ont fait preuve d'un appétit accru pour les aliments riches en acides aminés essentiels (AAe) et leur niveau de reproduction a été diminué. En analysant les différentes bactéries de leur microbiote, les chercheurs se sont rendu compte que seules les

bactéries commensales avaient un effet sur le comportement, et que c'était plus particulièrement la combinaison des espèces *Acetobacter pomorum* et *Lactobacilli* qui induisait la prise alimentaire enrichie en AAe. Pour le démontrer, ils ont utilisé un spécimen de drosophile gnotobiotique et ont regardé si, après le retrait des espèces de bactéries susmentionnées, cela coupait l'appétit des mouches pour l'aliment enrichi en AAe (notamment l'histidine). Le constat fut que les deux espèces agissaient ensemble pour moduler le choix de la prise alimentaire (150).

L'équipe de Tomova et al. a, de son côté, étudié les habitudes alimentaires chez les enfants atteints d'autisme. Ils ont comparé la prise alimentaire chez les enfants autistes par rapport à des enfants ne souffrant d'aucun trouble. Il a été prouvé que le microbiote des enfants avec un trouble du spectre autistique (TSA) était de composition différente que ceux des enfants non atteints. L'étude a été menée sur 46 enfants présentant un TSA et 16 enfants contrôles ; les différences observées furent que les enfants souffrant d'un TSA avaient un comportement plus agressif lors de la prise alimentaire, et faisaient preuve d'une plus grande sélectivité, voire se restreignaient. Il a été constaté chez ces enfants une carence en vitamines K, B6 et C, en fer, en cuivre et en DHA. Au sein du groupe d'enfants autistes, une sous-étude a été réalisée sur les mangeurs sélectifs et il a été découvert que 58 genres de bactéries étaient différents chez ces enfants. On retrouvait dans leur microbiote des entérobactéries telles qu'*Escherichia coli* et *Shigella*, des protéobacteries telles que *Salmonella* et, enfin, des *Firmicutes* (151). Il est donc effectivement possible que certaines bactéries influencent les habitudes alimentaires en stimulant la consommation d'aliments qui leur sont bénéfiques, et en en supprimant d'autres pour éliminer la « concurrence » (112).

L'étude menée par Hiel et al. a été effectuée sur 26 personnes en bonne santé ; durant deux semaines, leur alimentation a été enrichie en inuline, un prébiotique. Les chercheurs ont évalué le comportement nutritionnel avant, immédiatement après, et trois semaines après le retour à un régime normal. Le résultat a été que les patients ressentaient une plus grande satiété ; leur envie de sucré, de salé et de gras avait diminué mais, surtout, ils avaient plus d'appétit pour les légumes riches en inuline (152). Cela soutient donc bien l'hypothèse que notre microbiote peut nous « dicter » ce que nous devons manger.

6.4.2. Le comportement

Le microbiote peut influencer le comportement. C'est au travers de nombreuses études que nous allons voir de quelle manière cette influence s'exerce.

6.4.2.1. Études sur les rongeurs

6.4.2.1.1. Les antibiotiques, le microbiote et le comportement

Dans l'étude de Bercik et al., des tests ont été effectués sur des souris NIH Swiss mice (souris consanguines albinos) et des souris Balb/c (souris albinos, connues pour être des souris plus timides et anxieuses). Les scientifiques les ont séparées en 4 groupes :

- Balb/c « germ free » ;
- Balb/c avec un microbiote (SPF) ;
- NIH Swiss « germ free » ;
- NIH Swice avec un microbiote (SPF).

Chaque groupe a fait l'objet d'une antibiothérapie de 7 jours. Ensuite, un transfert de microbiote a été effectué dans le cas des souris :

- Cas 1 : Balb/c avec un microbiote (SPF) --------> NIH Swiss « germ free »
- Cas 2 : NIH Swiss avec un microbiote (SPF) --------> Balb/c « germ free »

Tout d'abord, l'antibiothérapie a entraîné une dysbiose chez les souris SPF. Dans le cas 1, il a été constaté une diminution du comportement exploratoire et du taux de BDNF des souris NIH. Dans le cas 2, le contraire s'est produit. A noter que la composition du microbiote entre les souris Balb/c SPF et les souris NIH Swiss était différente. On peut donc découvrir qu'une dysbiose entraîne des changements dans le comportement et, qu'en fonction de la dysbiose, ces derniers peuvent être différents. L'administration d'antibiotiques chez les souris GF n'ayant entraîné aucune perturbation, nous pouvons être certains que la cause de ces changements était bien le microbiote (153).

Glover et al. ont, quant à eux, étudié les relations entre l'émotivité chez les rats, le microbiote et les marqueurs de l'inflammation. L'étude a été menée sur deux populations de rats, des locomoteurs faibles (LF) et des locomoteurs élevés (LE). Au départ, la composition du microbiote des deux espèces était similaire. Une antibiothérapie a été initiée durant 23 jours sur l'une des deux populations. Après ce traitement, la diversité du microbiote a été modifiée chez les deux populations et le niveau d'anxiété des rats a augmenté, particulièrement chez les rats LF. Après analyse du microbiote, ce changement pourrait être dû aux ordres *Clostridiales* et *Bacteroïdales*. La différence entre les types de rats serait potentiellement due au taux de leptine. Après administration d'antibiotiques, le taux de leptine était diminué. La leptine, en plus d'être une hormone anorexigène, est capable de modifier la réponse endothéliale au stress. Les rats LE ont, au départ, une quantité de leptine moindre que les LF, ce qui expliquerait une adaptation plus passive à l'anxiété chez ces rats (154). Les chercheurs ont ensuite étudié l'état de la barrière hématoencéphalique chez les deux groupes de rats. Le traitement antibiotique a augmenté la perméabilité de la BHE au niveau de l'amygdale basolatérale et diminué l'ARN de la claudine 1, une des jonctions serrées composant la BHE. Donc, dans cette étude, le traitement antibiotique a entraîné une modification de l'état de la BHE, du microbiote et du comportement des rats en fonction du tempérament de base de l'animal (154).

Une autre étude a été menée sur des souris GF auxquelles on a administré des antibiotiques, pour voir comment une pertubation du microbiote pouvait impacter l'apprentissage de l'extinction de la peur. Les souris ont donc été traitées par antibiotiques et elles ont été conditionnées pour avoir peur. Le premier constat, chez ces souris, fut qu'elles restaient immobiles et que la charge bactérienne était plus faible et différente que chez les témoins ; cela signifie, selon l'équipe de Chu et al., que les souris ont bien été conditionnées à la peur. Et lorsque les scientifiques ont démarré l'apprentissage d'extinction, c'est-à-dire qu'ils ont diminué de manière progressive une peur conditionnée, l'apprentissage d'extinction était altéré chez les souris traitées aux antibiotiques, ainsi que chez les souris « germ free ». Alors que cela n'a pas été observé chez les témoins. On peut donc en conclure que le microbiote peut avoir un rôle dans le contrôle de la peur conditionnée (155).

Plusieurs études ont démontré que l'impact du microbiote sur les comportements n'était pas dû à la stimulation du nerf vague (153) (155). Alors que l'équipe de Klareer et al. a, au contraire, montré que l'anxiété innée et la peur apprise étaient soumises à une modulation viscérale par

les neurones afférents vagaux abdominaux (80). De même, l'équipe de Takada et al. relie le stress et le microbiote avec la stimulation du nerf vague (156).

6.4.2.1.2. L'alimentation, le microbiote et le comportement

Sommes-nous ce que nous mangeons ?

L'équipe d'Abildgaard et al. a fait consommer des aliments riches en graisses et des probiotiques à des rats FSL (rats « flinders sensitive line », utilisés comme modèle pour étudier la dépression). Les animaux avaient un comportement dépressif et l'apport des probiotiques a réduit cet effet. Nous avons vu qu'un apport riche en graisses modifiait la composition du microbiote. De plus, ce comportement dépressif pourrait être dû à la production de 3 métabolites par le microbiote perturbé :

- L'acide α-kétoisovalérique ;
- L'acide pipécolique, un métabolite de la lysine ;
- L'acide cholique, un acide biliaire primaire (157).

En effet, le fait de supplémenter un individu en probiotiques, pourrait réduire le stress. Chez les rats, le taux de corticostérone plasmatique, après administration de la souche *Lactobacillus casei Strain Shirota,* a diminué après une soumission à un stress, de type évitement de l'eau (156).

Une espèce de bactérie lactique, connue pour avoir un effet antidépressif, est *Bifidobacterium longum* (144). L'équipe de Tian et al. a récupéré cette bactérie chez 14 personnes saines et l'a implantée chez des souris dépressives. Les scores dans les tests du comportement et dans la dysbiose ont été améliorés après cette supplémentation (144).

6.4.2.2. Études sur l'homme

Les études chez l'homme sont plus rares mais plus pertinentes. Une perturbation du microbiote dans l'enfance peut agir sur les comportements. C'est ce que l'équipe de Loughman et al. a essayé de démontrer dans une sous-cohorte de 201 enfants. La réduction du genre *Prevotella* était corrélée avec l'apparition de troubles du comportement. Son absence était généralement

due à une exposition aux antibiotiques. Et, a contrario, l'augmentation de la famille des *Lachnospiraceae* a induit des comportements indésirables (158).

Dans tous les cas, la supplémentation en probiotiques pourrait apporter un réel bénéfice sur le comportement :

- La souche *Lactobacillus plantarum* P8 a été étudiée chez 103 adultes stressés pendant 12 semaines, dans un essai randomisé en double aveugle, avec un contrôle placebo. Un effet anxiolytique et une amélioration de la mémoire, de la cognition émotionnelle et sociale et de l'apprentissage ont été observés (159).
- La souche *Lactobacillus casei Strain Shirota* a été administrée chez des étudiants en médecine (étude en double aveugle, vs placebo) pendant 8 semaines avant la période des examens ; il a été constaté que les symptômes physiques et psychiques de stress étaient moindres (156).
- La supplémentation en probiotiques, pendant 8 semaines, chez 71 patients souffrant d'une dépression légère à modérée, a montré une amélioration des symptômes (160).

7. RELATION ENTRE SCHIZOPHRENIE ET DYSBIOSE INTESTINALE

La recherche sur le lien entre la schizophrénie et l'infection par des bactéries du microbiote intestinal, a été effectuée dans les années 1930 par le Professeur Henri Baruk. A cette époque, avec le chercheur De Jong, ils ont constaté que la bulbocapnine, une molécule extraite de la corydale creuse - une plante de la famille des Fumariaceae **-** provoquait les symptômes de la catatonie lors de son utilisation chez l'animal, c'est-à-dire des symptômes similaires à la schizophrénie. De cette observation, ils en ont déduit que des éléments exogènes pouvaient entraîner l'apparition de ces symptômes.

Il a alors été découvert que la toxine neurotrope, produite par *Escherichia Coli* lors d'infections viscérales, avait un lien avec l'apparition des symptômes de la schizophrénie. Et qu'une simple antibiothérapie spécifique suffisait à y remédier (161).

Il n'est donc pas impossible qu'une dysbiose, finalement caractérisée par la présence excessive de mauvaises bactéries, impacte le cerveau et entraîne des troubles psychiatriques.

7.1. Différence de composition entre le microbiote de patients schizophrènes et le microbiote de sujets sans atteintes psychiatriques

Dans le milieu animal, des greffes fécales de microbiote de patients schizophrènes ont été implantées chez des souris sans germes. Les chercheurs ont relevé des symptômes similaires entre les souris transplantées et les personnes schizophrènes, c'est-à-dire une hyperactivité locomotrice, une diminution des comportements anxieux et des réactions de sursauts augmentées (162). D'après ces résultats, ils en sont venus à se demander quelle était la composition du microbiote des patients schizophrènes et comment celle-ci influait sur l'apparition des symptômes.

Très peu d'études ont été réalisées sur le microbiote des patients atteints de schizophrénie. A partir des bases de données bibliographiques, telles que PubMed et Science direct, les résultats des recherches sur les différences de composition du microbiote entre patients sains et patients schizophrènes ont été répertoriés dans le tableau 12. Les données en caractère gras sont les résultats trouvés par les chercheurs au cours de leurs études.

On s'aperçoit (Tableau 12) qu'il y a des discordances entre les différentes études, concernant :

- Le genre *Lactobacillus* dans les études de He et al. (79) et de Yuan et al. (163) ;
- Le genre *Clostridium* dans les études de Shen et al. (164) et de Nguyen et al. (165) ;
- La famille des *Viellonellaceae* dans les études de Zheng et al. (162) et de Ma et al. (166)
- L'espèce *E. Coli* pour Ma et al. (166) et Yuan et al. (163)

Il est, en outre, difficile de comparer les études entre elles car certaines portent sur les genres, et les phylums, d'autres sur les espèces. De surcroît, les échantillons de patients ou de souris sont en nombre insuffisant et les stades de la maladie sont différents.

Mais au travers de ces différentes études, nous pouvons malgré tout constater que le microbiote des patients schizophrènes comporte des différences par rapport au microbiote des témoins.

Tableau 12 : comparaison de la composition de microbiotes chez des sujets atteints de pathologies psychiatriques versus des sujets sains. Les bactéries en gras sont celles retrouvées dans l'étude.

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèces	Chez qui	Études
Actinobacteria	*Actinobacteria*	*Bifidobacteriales*	*Bifidobacteriaceae*	***Bifidobacterium*** ↓		41 patients schizophrènes	Yuan et al (163)
	Coriobacteriia	*Coriobacteriales*	*Coriobacteriaceae*	***Collinsella*** ↑		64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)
			Coriobacteriaceae ↑			63 patients atteints de schizophrénie	Zheng et al. (162)
Bacteroidetes	*Bacteroidia*	*Bacteroidales*	*Bacteroidaceae*	*Bacteroides*	***Bacteroides eggerthii*** ↑	Transplantation de 11 microbiotes de patients schizophrènes chez des souris	Zhu et al. (167)
			Bacteroidaceae ↑			63 patients atteints de schizophrénie	Zheng et al. (162)
			Odoribacteraceae	*Odoribacter*	***Odoribacter splanchnicus*** ↑	Transplantation de 11 microbiotes de patients schizophrènes chez des souris	Zhu et al. (167)
			Tannerellaceae	*Parabacteroides*	***Parabacteroides distasonis*** ↑	Transplantation de 11 microbiotes de patients schizophrènes chez des souris	Zhu et al. (167)
					Parabacteroides merdae ↑	Transplantation de 11 microbiotes de patients schizophrènes chez des souris	Zhu et al. (167)
			Prevotellaceae ↑			63 patients atteints de schizophrénie	Zheng et al. (162)
		Bacteroïdales ↑	*Prevotellaceae*	***Prevotella*** ↑		19 sujets à très haut risque de schizophrénie	He et al. (79)
Euryarchaeota	*Methanobacteria*	*Methanobacteriales*	*Methanobacteriaceae*	***Methanobrevibacter*** ↑		64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)
Firmicutes	*Bacilli*	*Lactobacillales*	*Lactobacillaceae*	***Lactobacillus*** ↑		19 sujets à très haut risque de schizophrénie	He et al. (79)
				Lactobacillus ↓		41 patients schizophrènes	Yuan et al (163)
			Lactobacillaceae ↑			Patients avec un premier épisode psychotique	Cattane et al. (168)
	Clostridia	*Clostridiales*	***Ruminococcaceae*** ↑			25 patients schizophrènes	Nguyen et al. (165)
			Ruminococcaceae ↓			63 patients atteints de schizophrénie	Zheng et al. (162)
		Eubacteriales	***Christensenellaceae*** ↑			40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
			Clostridiaceae	*Clostridium*	***Clostridium coccoides*** ↑	41 patients schizophrènes	Yuan et al (163)
					Clostridium scindens ↑	Transplantation de 11 microbiotes de patients schizophrènes chez des souris	Zhu et al. (167)
				Clostridium ↑		64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)
				Clostridium ↓		25 patients schizophrènes	Nguyen et al. (165)
			Lachnospiraceae	***Blautia*** ↓		64 patients schizophrènes	Shen et al. (148)
			Peptoniphilaceae	***Anaerococcus*** ↑		25 patients schizophrènes	Nguyen et al. (165)
			Peptostreptococcaceae ↓			40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
			Lachnospiraceae	***Coprococcus*** ↓		64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)
				Roseburia ↓		64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)
			Lachnospiraceae ↑			Chez des souris MIA (maternal immune activation), souris utilisées comme modèle pour étudier la schizophrénie	Hsiao et al. (169)
			Lachnospiraceae ↓			10 patients schizophrènes naïfs avec un premier épisode + naifs de médicaments	Zhang et al. (170)
			Lachnospiraceae ↓			63 patients atteints de schizophrénie	Zheng et al. (162)
			Oscillospiraceae	***Faecalibacterium*** ↓		10 patients schizophrènes naïfs avec un premier épisode + naïfs de médicaments	Zhang et al. (170)
	Erysipelotrichia	*Erysipelotrichales*	***Turicibacteraceae*** ↓			40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
	Negativicutes	*Veillonellales*	*Veillonellaceae*	***Megasphaera*** ↓		40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
			Veillonellaceae ↑			63 patients atteints de schizophrénie	Zheng et al. (162)
			Veillonellaceae ↓			40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
			Veillonellaceae ↓			Patients avec un premier épisode psychotique	Cattane et al. (168)
			Veillonellaceae	***Megasphaera*** ↑		64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)
		Clostridiales ↑				19 sujets à très haut risque de schizophrénie	He et al. (79)
Firmicutes ↓						64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)

Fusobacteria	*Fusobacteriia*	*Fusobacteriales*	*Fusobacteriaceae*	*Fusobacterium*	***Fusobacterium ulcerans*** ↑	Transplantation de 11 microbiotes de patients schizophrènes chez des souris	Zhu et al. (167)
				Fusobacterium ↓		40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
Lentisphaerae	*Lentisphaeria*	*Victivallales*	***Victivallaceae*** ↑			40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
Proteobacteria	*Alphaproteobacteria*	*Hyphomicrobiales*	***Brucellaceae*** ↑			Patients avec un premier épisode psychotique	Cattane et al. (168)
	Betaproteobacteria	*Burkholderiales*	*Sutterellaceae*	*Sutterella*	***Sutterella wadsworthensis*** ↑	Transplantation de 11 microbiotes de patints schizophrènes chez des souris	Zhu et al. (167)
				Sutterella ↓		25 patients schizophrènes	Nguyen et al. (165)
	Gammaproteobacteria	*Chromatiales*	***Halothiobacillaceae*** ↑			Patients avec un premier épisode psychotique	Cattane et al. (168)
		Enterobacterales	*Enterobacteriaceae*	*Escherichia*	***Escherichia Coli*** ↑	40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
					Escherichia Coli ↓	41 patients schizophrènes	Yuan et al (163)
			Enterobacteriaceae ↑			40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
		Pasteurellales	***Pasteurellacea*** ↓			40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
			Pasteurellaceae	***Actinobacillus*** ↓		40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
		Enterobacterales	***Enterobacteriaceae*** ↓			63 patients atteints de schizophrénie	Zheng et al. (162)
		Pasteurellales	*Pasteurellaceae*	***Haemophilus*** ↓		25 patients schizophrènes	Nguyen et al. (165)
		Aeromonadales	*Succinivibrionaceae*	***Succinivibrio*** ↑		64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)
			Succinivibrionaceae ↓			40 patients schizophrènes naïfs de premier épisode	Ma et al. (166)
		Enterobacterales	*Enterobacteriaceae*	***Klebsiella*** ↑		64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)
Proteobacterie ↑						64 patients schizophrènes	Shen et al. (164)
Proteobacterie ↑						10 patients schizophrènes naïfs avec un premier épisode + naïfs de médicaments	Zhang et al. (170)
Proteobacterie ↓						25 patients schizophrènes	Nguyen et al. (165)
			Micrococcineae ↑			Patients avec un premier épisode psychotique	Cattane et al. (168)

7.2. Le microbiote, l'épigénétique et la schizophrénie

Il est possible que la flore intestinale influence l'expression génétique et épigénétique et contribue à la physiopathologie de la schizophrénie. Nous avons vu dans la partie 5.2.1 que l'action du microbiote sur l'épigénétique pouvait se faire par le butyrate (métabolite des fibres), en inhibant l'histone acétyltransférase, mais aussi via l'acétylation des histones grâce à l'apport de groupements acétyles sur les lysines.

Les patients schizophrènes posséderaient des méthylations de l'ADN au niveau de plusieurs gènes, par exemple :

- Le proto-oncogène Spi-1, qui exerce une action sur les cellules myéloïdes et lymphoïdes B (171) ;
- Le facteur de régulation de l'interféron 8 (qui joue un rôle important dans la microgliogénèse) (168) ;
- Les gènes stabilisateurs de la membrane pré et post-synaptique : neurexin et SH3 (168) ;

On retrouve aussi des taux H3K9me2 augmentés (55). Il s'agit d'une protéine d'empaquetage de l'ADN au niveau de l'Histone H3, et son rôle est de réprimer l'expression des gènes et d'empêcher l'acétylation (172).

Chez des patients schizophrènes, il a, post-mortem, également été observé des altérations épigénétiques au niveau des leucocytes et des cellules épithéliales (168).

Dans la revue de Zhuo et al., on retrouve deux mécanismes d'action hypothétiques :

- L'acétylation et la méthylation (via l'inhibition de l'histone désacétylase par le butyrate) modifient l'ADN et l'expression génétique de certains gènes, conduisant à la schizophrénie (55) ;

- L'excès d'apport en méthionine modifierait la méthylation des histones laquelle, à son tour, va modifier l'expression génétique conduisant à la schizophrénie (55).

La revue retrace l'étude de Jaff et al. dans laquelle plus de 2 000 îlots CpG étaient différents entre les patients schizophrènes et les témoins. Les îlots CpG se composent de 2 nucléotides : C et G ; lorsque la cytosine est méthylée, l'expression du gène est réprimée. Les chercheurs se sont aperçus qu'il y avait une corrélation entre les îlots CpG, associés à la schizophrénie, et les îlots CpG présents lors de la transition pré/postnatale (stress maternel, infections, nutrition pendant la grossesse, etc.). Donc ces éléments-là pourraient être potentiellement « déclencheurs » de la maladie (55).

De plus, dans le cas de la triméthylation du groupement lysine de l'histone 3 (H3K4), une diminution de cette triméthylation a été observée dans le cortex préfrontal des patients schizophrènes (55). Or, celle-ci régule l'expression des gènes de manière positive, favorisant l'action des histones acétylases (173). La diminution de la triméthylation de H3K4 a entraîné une diminution de l'expression de l'enzyme GAD 1 (glutamate décarboxylase) (55). Cette enzyme permet la transformation du glutamate en GABA. La production de GABA est donc diminuée. Ce qui se corrèle bien avec les études actuelles sur la schizophrénie (55).

Concernant la méthionine, elle favorise l'abondance des bactéries pathogènes. Des apports chroniques à base de méthionine entraînent des comportements similaires à ceux des patients schizophrènes. La méthionine joue-t-elle un rôle sur le niveau de méthylation ? Et la flore intestinale influence-t-elle la disponibilité de la méthionine ? Des études dans ce domaine sont encore à mener pour comprendre l'influence de l'épigénétique dans la schizophrénie (55).

7.3. Une dysimmunité chez les patients schizophrènes

7.3.1. Le lien entre les AGCC et la schizophrénie

Les acides gras à chaîne courte ont des effets anti-inflammatoires. Le butyrate inhibe la protéine NF-kB, qui permet la transcription de gènes pro-inflammatoires et favorise indirectement l'inhibition de la neuro-inflammation.

Ainsi, chez les patients schizophrènes, le taux de bactéries productrices d'AGCC est diminué (174).

Les bactéries du genre :

- *Faecalibacterium* (170) (72) ;
- *Eubacterium* (72) ;
- *Roseburia* (72) ;
- *Coprococcus* (72) ;

et la famille des *Lachnospiraceae* (170) sont productrices d'AGCC. Or, nous avons vu, dans les études de Shen et al., que les taux des genres *Roseburia et Coprococcus* étaient réduits chez les patients schizophrènes (164). Quant à l'étude de Zhang et al., elle a relevé que le genre *Faecalibacterium* était également réduit (170).

La dysbiose chez les patients schizophrènes entraînerait donc la diminution de la production d'AGCC. Leur activité anti-inflammatoire est, par conséquent, compromise.

Comme nous l'avons vu dans la revue de Schilderink et al., le butyrate favorise l'assemblage des jonctions serrées et améliore l'imperméabilité paracellulaire (117). Une diminution du butyrate modifie la perméabilité intestinale, laissant passer dans la lymphe et dans le sang des résidus de pathogènes (provenant notamment des protéobactéries), et entraînant un état inflammatoire à bas bruit (117).

Après que des souris GF ont reçu des espèces bactériennes productrices d'AGCC, cet apport a permis de normaliser la perméabilité de la BHE alors que, en l'absence de microbiote, celle-ci était augmentée (117).

De plus, 30 à 40 % des patients schizophrènes présentaient une déplétion dans le gène de la claudine 5 (jonctions serrées de la BHE) (175). Lors d'une greffe fécale par l'équipe de Braniste et al., la perméabilité était normalisée et claudine 5 aussi (176).

7.3.2. La translocation bactérienne, source de l'inflammation

Nous avons vu qu'une barrière intestinale trouée entraînait le passage de marqueurs bactériens dans la circulation sanguine. Cela peut être dû, notamment, à un déficit en AGCC. Mais tout démarre par une modification de la composition du microbiote. Cette dysbiose est alors perçue comme étrangère à notre organisme, et entraîne l'activation de l'immunité innée.

7.3.2.1. Une suractivation des TLR-4 chez les patients schizophrènes

Les TLR constituent la première ligne de défense de l'organisme face à un agent pathogène en ce qu'ils reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes. Les LPS des bactéries pathogènes entrent en contact avec les TLR-4, entraînent la production de cytokines et altèrent ainsi la perméabilité intestinale (175) (108).

Les patients schizophrènes auraient un niveau plus élevé de TLR-4 et de TLR-5 (175) (108).

7.3.2.2. Les CD14, acteurs de l'inflammation chronique

Les CD14 sont des récepteurs présents sur les monocytes et les macrophages, et ils reconnaissent les LPS des bactéries.

L'étude de Sévérance et al. se base sur 2 cohortes :

- La première comptait 141 patients schizophrènes, 78 contrôles et 75 bipolaires ;
- La seconde comptait 78 patients schizophrènes de 1er épisode, naïfs d'antipsychotiques, et 38 schizophrènes sous traitement médicamenteux.

Le taux de CD14 (marqueur de la translocation bactérienne) des patients schizophrènes était trois fois plus élevé que celui des témoins. Et le taux de CRP était corrélé avec celui des CD14 et des LPS présents dans le sang (177).

Un état inflammatoire permanent est retrouvé chez les patients schizophrènes (177). Le système immunitaire se retrouve en hyperactivité et déréglé.

7.3.2.3. Un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires

Selon la revue de Drexhage, 60 % des monocytes des patients schizophrènes sont dans un état « pro-inflammatoire » (178).

La méta-analyse de Miller et al. se base sur 40 études chez des patients schizophrènes de 1er épisode ou en rechute aiguë. Les taux de cytokines IL1β (174), IL-6 et TGFβ étaient élevés (179). L'ajout d'un antipsychotique a ramené ces taux à la normale. Par contre, les taux d'IL12, IFNɣ, TNFα et IL2 sont restés augmentés (179).

L'isolement social chez le rat est une méthode validée pour étudier la schizophrénie. Cela induit des changements de comportement, mais aussi des altérations du microbiote et du taux de cytokines (180). L'équipe de Dunphy et al. a réparti 24 rats, à leur 24e jour de naissance et pendant 4 semaines, entre différents groupes : un groupe où les rats étaient à plusieurs dans une maison, d'autres groupes où ils étaient 6 ou 3, et des "groupes" à un seul rat, (180).
Les rats isolés présentaient une modification de leur microbiote avec une augmentation du phylum *Actinobacteria* et une diminution de la classe des *Clostridia*. De plus, il y avait une corrélation positive entre la diminution d'IL-6 et d'IL-10 dans l'hippocampe, et la modification de la composition du microbiote. Chez les patients schizophrènes, il a également été constaté une diminution de l'interleukine 10 (180).
Cette étude en a conclu que l'isolement social au début de la vie des rats conduisait à des comportements similaires à la schizophrénie (néophobie, hyperactivité, augmentation du taux de dopamine), associés à une perturbation du microbiote (180).

Des taux élevés de cytokines inflammatoires dans le sang peuvent traverser la BHE, activer la cascade inflammatoire et entraîner une neuro-inflammation chronique (180).

7.3.2.4. Les cellules TH17

La production de cellules TH17 se fait à la suite d'une infection bactérienne ou fongique. Pour permettre l'amplification de la réponse immunitaire, les cellules produisent des cytokines inflammatoires : les interleukines 17 et 22. Le but est de stimuler l'activation des neutrophiles (181).

L'IL22 intervient dans le maintien de la perméabilité de la barrière épithéliale, notamment dans le tractus intestinal. Elle permet la sécrétion de défensines, c'est-à-dire de peptides antimicrobiens, qui vont protéger l'intégrité de la barrière intestinale et éviter des « fuites » (181).

Les cellules TH17 sont donc indispensables au niveau de la barrière intestinale, mais leur activation chronique entraîne un état inflammatoire permanent et devient alors délétère pour l'organisme (181).

Pour activer la production des cellules TH17, les cellules présentatrices d'antigènes de la réponse immunitaire innée vont, grâce aux cytokines IL-1, IL-6 et IL-23, stimuler les cellules naïves CD4+ (Figure 33). Ces dernières vont activer le facteur de transcription Stat 3, la cytokine TGFβ et le facteur de transcription RORC, pour permettre la différenciation des cellules CD4+ naïves en TH17 (181).

Fait intéressant, la cytokine TGF β est normalement un inhibiteur de la réponse immunitaire mais, en association avec IL-6 ou IL-1, elle stimule les cellules TH17 (181).

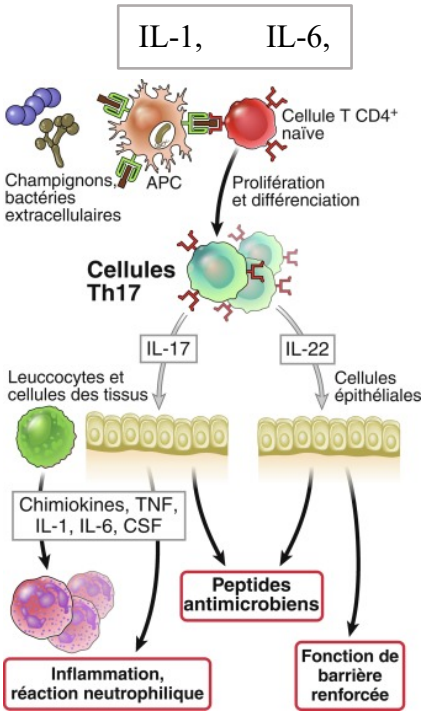

Figure 33 : stimulation des cellules TH17 par différents médiateurs de l'inflammation (181).

Lors d'une dysbiose intestinale, les cellules TH17 sont activées. Chez les patients schizophrènes, il a été constaté une augmentation du taux des cellules TH17 et des interleukines 6, 22, 23 et TGF β (182).

L'équipe Subbanna et al. a examiné le rôle des cellules TH17 dans la schizophrénie. Les chercheurs ont essayé de déterminer l'expression génétique des facteurs de transcription STAT 3 et RORC chez 53 patients schizophrènes, versus 43 témoins. Le niveau de RORC était significativement plus élevé chez les premiers que chez les seconds (182).

Ensuite, le taux plasmatique des interleukines 6 et 22 était plus important chez 16 patients schizophrènes naïfs de médicaments, versus 50 témoins. Cette étude démontre une implication des cellules TH17 dans la schizophrénie (182).

D'autres études ont aussi été menées sur les taux de cellules TH17 mais, cette fois-ci, en comparant avec l'échelle PANSS (*Positive And Négative Syndrome Scale*). Cette échelle étudie la sévérité des symptômes positifs et négatifs chez les patients atteints de schizophrénie.

Il a, tout d'abord, été observé chez 69 patients schizophrènes naïfs de médicaments, une relation positive entre l'augmentation des cellules TH17, les taux d'IFNɣ et d'IL-6 et le score PANSS. Les taux importants de cellules TH17 et d'IL-6 étaient associés à la gravité des symptômes cliniques (183). L'équipe de Li et al. a fait le même constat chez 40 patients schizophrènes avec, en plus, l'implication des interleukines IL-23 et TGF β1 (184).

Enfin, dans plusieurs revues, il est rapporté que les cellules TH17 seraient capables de traverser la BHE via les veinules capillaires et post-capillaires de la BHE, de s'infiltrer dans le SNC et d'induire alors une neuro-inflammation (185) en activant la microglie, puis de conduire à la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β, IL-6 et TNFα) au niveau local (108).

7.3.2.5. L'hypothèse inflammatoire

Pour conclure, l'hypothèse inflammatoire comme cause de la schizophrénie se base sur :

1- L'apparition d'une dysbiose intestinale, d'une sensibilité accrue à divers aliments et de problèmes intestinaux ;
2- L'activation des TLRs, et celle des cellules TH17 ;
3- L'augmentation de la perméabilité intestinale ;
4- La translocation microbienne dans la circulation sanguine ;
5- L'élévation du taux de cytokines inflammatoires ;

6- L'augmentation du taux plasmatique des médiateurs de l'inflammation ;
7- Le passage au travers de la BHE ;
8- L'hyperactivité microgliale (vue en post-mortem chez les patients) ;
9- L'inflammation périphérique et centrale (108).

7.4. Les infections précoces ou répétées chez les patients schizophrènes

Une antibiothérapie est associée à un risque accru (r =1,37) de schizophrénie (175). Des infections au stade prénatal ou dans l'enfance pourraient agir comme amorce neuro-développementale. Chez des souris, un traitement antibiotique modifie le niveau de métabolites dopaminergiques dans l'hippocampe et l'amygdale (175).

Selon la revue de Klein, 45 % des patients schizophrènes ont eu un contact hospitalier pour infection, avant leur diagnostic. (186)

7.4.1. L'infection par *T.Gondii*

Toxoplasma gondii est un protozoaire donnant la toxoplasmose, une parasitose cosmopolite. Lorsqu'un félin libère dans ses fèces des oocystes - « œufs » non contaminants - dans la nature, ces derniers maturent et deviennent une source de contamination pour les animaux qui les ingèrent tels que la vache, le cochon, etc. ou pour l'homme directement. Ces hôtes intermédiaires peuvent, quant à eux, être consommés par les humains. Les œufs subissent alors une lyse et libèrent des tachyzoïtes dans le sang, qui viennent se loger dans le muscle ou le cerveau. Une transmission verticale est possible entre une femme enceinte et son fœtus (187). En France, en 2018, il a été recensé 151 cas de toxoplasmose congénitale, soit 0,21 pour 1 000 naissances (188).

La gravité de l'infection prénatale va dépendre du stade d'infection de la maladie. On peut observer (187) :

- La mort fœtale, des fausses couches ;
- Des atteintes neurologiques ;
    - Microcéphalie,
    - Hydrocéphalie,

    - Retard mental,
    - Dilatation ventriculaire, etc.
- Des atteintes oculaires ;
    - Microphtalmie,
    - Cataracte,
    - Névrite optique, etc.
- Des calcifications cérébrales ;
- Une hépatosplénomégalie ;
- Une rétinochoroïdite périphérique (189).

Concernant les infections chez l'adulte immunocompétent, les symptômes sont inexistants dans 80 % des cas. Dans les autres cas, une fièvre modérée, des ganglions, des éruptions cutanées, des maux de tête et de la fatigue peuvent être observés (189).

Selon plusieurs études, une infection à *T. gondii* est associée à un risque accru de schizophrénie (175).

Chez les 50 patients schizophrènes, versus 150 témoins, de l'essai d'Alvarado-Esquivel et al. (190) et les 246 patients schizophrènes, versus 117 témoins, de l'étude de Esshili et al. (191), le taux d'IgG anti-*toxoplasma gondii* était plus élevé chez les patients schizophrènes. Par contre, l'équipe de Med Kezai et al. a trouvé une séroprévalence chez 70 % des 70 patients schizophrènes testés, mais un taux d'IgG plus faible que chez les témoins (192).

L'une des hypothèses expliquant le lien entre la schizophrénie et *T. gondii* serait le rapport entre la réponse immunitaire et l'atteinte cérébrale. La présence d'un kyste dans les tissus entraîne une réponse immunitaire continue par le cerveau et les cellules immunitaires périphériques, pour empêcher la réactivation du parasite. Une inflammation de bas grade est alors déclenchée. Cette inflammation pourrait modifier les fonctions, la morphologie des neurones et provoquer une réduction de la matière grise. Certaines voies, comme celles de la dopamine, du GABA et du glutamate, pourraient être perturbées (193). Au niveau du glutamate, la diminution du transporteur GLT1, responsable de l'élimination du glutamate, aurait pour corollaire une augmentation de ce dernier dans le cerveau, et donc une excitotoxicité (193).

De surcroît, les rongeurs infectés par *T. gondii* présentent un taux plus important d'acide kynurénique, et d'anticorps anti-NMDA ; or, nous avons vu dans diverses études que ces derniers étaient aussi augmentés chez les patients schizophrènes (193).

Par ailleurs, selon certaines études, le génome de *T. gondii* contiendrait des gènes capables de produire du L-dopa, mais cette hypothèse est contredite par d'autres recherches (193).

Enfin, *Toxoplasma gondii* est connu pour altérer le microbiote intestinal (175). Et ce, plus de cinq mois après l'infection chez des souris (193).

Cette hypothèse reste encore incertaine, et le déroulement du processus est encore flou. Mais il est possible qu'un lien entre *T.gondii*, microbiote et cerveau existe.

7.5. L'impact de l'alimentation dans la schizophrénie

La mortalité des patients schizophrènes est en grande partie due à des maladies immunitaires ou métaboliques. Il a été rapporté que les schizophrènes avaient une mauvaise alimentation. Elle serait composée de produits transformés, d'apports en sodium et en cholestérol élevés, de graisses saturées en grande quantité, et serait pauvre en fibres (174).
Les patients schizophrènes auraient d'ailleurs un taux accru d'antigènes alimentaires dans la circulation sanguine. C'est ce qu'a démontré l'équipe de Sévérance et al. en découvrant un taux élevé des complexes C1q-caséine et C1q-gluten chez 99 patients schizophrènes (194).

7.5.1. Le gluten et la schizophrénie

Un tiers des patients atteints de schizophrénie a des taux élevés d'anticorps IgG anti-gliadine (195). Mais la majorité des patients schizophrènes n'a pas la maladie cœliaque. En effet, l'étude de Samaroo et al. a trouvé que la réponse immunitaire anti-gluten des patients schizophrènes était indépendante de l'enzyme transglutaminase et de la génétique HLA-DQ2/DQ8 (196).

Plusieurs études ont analysé l'impact du gluten sur les symptômes de la maladie chez des patients schizophrènes. L'équipe de Jackson et al. a trouvé que les symptômes positifs de types hallucinations, délires, et désorganisation conceptuelle étaient plus faibles chez des patients

ayant des anticorps anti-gliadine (197). Quant à l'essai clinique en double aveugle de l'équipe de Kelly et al., les 7 patients schizophrènes qui avaient reçu un régime sans gluten ont vu leur santé s'améliorer (meilleures impressions cliniques globales et effets indésirables gastro-intestinaux atténués), surtout au niveau des symptômes négatifs (195).

Les anticorps anti-glutaminase pourraient activer la voie des Toll-récepteurs, entraîner une cascade inflammatoire et affecter les jonctions serrées de la membrane intestinale (196).

Mais il faut bien comprendre que ce ne sont pas tous les patients schizophrènes qui présentent une sensibilité accrue au gluten, et que l'alimentation sans gluten n'est pas adaptée pour tous. Le gluten provient d'aliments qui peuvent être riches en fibres, et donc très bénéfiques pour le microbiote.

Pour finir sur ce chapitre, l'équipe de Čiháková et al. a démontré que les anticorps anti-gliadine avaient un mimétisme avec le récepteur ionotrope NDMA associé à la protéine 1, un récepteur faisant partie de la famille des récepteurs NMDA. Les anticorps anti-gliadine pourraient perturber les fonctions du système glutaminergique, notamment au niveau de l'hippocampe où les récepteurs sont le plus exprimés (198).
En outre, chez les 160 patients schizophrènes, le taux d'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* était élevé (198). Ces anticorps ont un rôle majeur dans la diminution de la perméabilité intestinale, et créent une auto-intoxication (199). Or, l'équipe de Čiháková et al. a aussi trouvé, par le biais de la régression logistique (modèle statistique qui permet d'étudier les relations entre un ensemble de variables qualitatives), une relation entre les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* et les anticorps anti-gliadine. Ces derniers auraient peut-être un impact sur la perméabilité intestinale (198).

7.5.2. Le régime cétogène

Nous avons vu que le régime cétogène consistait à manger des aliments riches en graisses et très pauvres en glucides simples et complexes.

L'équipe de Kraeuter et al. a testé le régime cétogène chez des souris pendant 3 semaines. Ils ont induit une hypofonction des récepteurs NMDA, via l'administration intra-péritonéale de dizocilpine, pour modéliser la schizophrénie (200).

Ils ont mesuré :

- L'hyperactivité psychomotrice (qui représente les symptômes positifs de la schizophrénie) ;
- Le retrait social (qui représente les symptômes négatifs) ;
- Le déficit de la mémoire de travail (pour les symptômes cognitifs).

Concernant les comportements, il a été observé une amélioration des symptômes positifs, négatifs et cognitifs à la suite des mesures effectuées. Et les souris présentaient un poids plus faible, une augmentation du taux de β-hydroxybutyrate et une diminution du glucose (200).

Le β-hydroxybutyrate aurait une activité inhibitrice de l'histone désacétylase et serait modulé par les AGCC, montrant l'implication du microbiote (174) dans le régime cétogène.

7.6. Les acides biliaires

Il existe une communication bidirectionnelle entre le microbiote et le système biliaire. Lors d'une diminution d'acides biliaires, le microbiote serait trop abondant et engendrerait une inflammation et une détérioration de l'épithélium (24).

Il a été trouvé un déficit de 3 acides biliaires secondaires chez les patients atteints de schizophrénie :

- L'acide cholique ;
- L'acide taurochénodésoxycholique ;
- L'acide taurodésoxycholique (201).

Les bactéries qui produisent les acides biliaires sont les *Lactobacillus*, les *Bifidobacteriae*, les *Enterobacter*, les *Bacteroides* et les *Clostridium* (72).

Or, le taux de *Lactobacillus* et de *Bifidobacteriae* a diminué chez les patients schizophrènes (163) , ainsi que le taux de *Clostridium* (165).

De plus, les acides biliaires secondaires produits par le microbiote peuvent stimuler les CEE et aboutir à la libération de GLP-1 et de PYY et, ainsi, réduire l'envie de manger. Par conséquent, cela empêche la prise de poids et donc la perturbation du métabolisme (24).

7.7. Une perturbation des voies métaboliques

7.7.1. Les glycérophospholipides et les acyles

La perturbation du métabolisme des glycérophospholipides et des acyles pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Tout d'abord, les souris recevant le microbiote de patients schizophrènes présentaient des comportements similaires (202) (162) (167). Un phénotype métabolique dans les régions du cortex, du cervelet et du stratum était différent chez ces souris. Au total, 499 métabolites étaient régulés à la baisse. Ces derniers étaient impliqués dans les voies métaboliques des glucides, des acides aminés et des lipides. La voie majoritairement altérée fut celle des glycérophospholipides et des acyles gras, notamment l'acide arachidonique et les sphingolipides (202). Dans le cerveau, les glycérophospholipides permettent l'initiation et l'élongation des épines dendritiques ; plusieurs études ont démontré une réduction des épines dendritiques chez les patients schizophrènes (202).

Dans le sérum et l'hippocampe des patients schizophrènes, il a été trouvé un niveau plus faible de :

- Glycérophospholipides ;
- Phosphatidyléthanolamine ;
- Phosphosérine ;
- Phosphatidylcholine ;
- Phosphatidylinositol (162).

7.7.2. La voie kynurénine/tryptophane

Les métabolites produits par la voie kynurénine agissent au niveau cérébral et peuvent entraîner un état inflammatoire. Cette voie a été bien étudiée chez les patients schizophrènes, mais beaucoup de données divergent (tableau 13).

Tableau 13 : analyse de l'implication de la voie kynurénine dans la schizophrénie

Concentration	Chez qui	Source
Taux de tryptophane ↓ Taux de kynurénine ↓ Corrélation positive entre le taux de kynurénine et la PANSS Corrélation positive entre IL1β et la kynurénine	28 patients schizophrènes VS 30 témoins	Joaquim et al. (203)
Taux d'acide kynurénique ↓	106 patients schizophrènes VS 104 témoins	Chiappelli et al. (204)
Taux d'acide kynurénique ↑		Caso et al. (108)
Excès d'acide kynurénique chez les patients schizophrènes L'apport en galantamine a diminué les taux de kynurénine et d'acide kynurénique	22 patients sous olanzapine VS 16 contrôles	Kegel et al. (205)
Les patients avec des médicaments antipsychotiques avaient des niveaux de kynurénine plus élevés. Chez les patients sans traitement, les niveaux de kynurénine et **d'acide kynurénique dans le LCR sont plus faibles.**	Méta-analyse de 42 études	Cao et al. (206)
Taux de tryptophane ↓ chez les souris avec le microbiote de patients schizophrènes dans la rate, le foie, l'intestin. Taux de kynurénine ↑ chez les souris SZ **Taux d'acide kynurénique ↑** dans les sérum, foie, côlon et rate	Transplantation de 11 microbiotes de patients schizophrènes sans traitements médicamenteux et 10 de témoins chez des souris mâles	Zhu et al. (167)

Nous allons nous pencher un peu plus sur l'étude de Zhu et al. Onze microbiotes de patients schizophrènes ne prenant pas de traitements médicamenteux ont été transplantés chez des souris sans pathogènes spécifiques. Dans l'étude de la voie de la kynurénine, plusieurs constats ont été faits :

- La voie de la kynurénine est priorisée par rapport à celle de la sérotonine ;
- Il y a une augmentation du taux d'acide kynurénique et de son enzyme, la KAT II (kynurénine aminotransférase II), dans le cerveau ;
- Le niveau d'acide kynurénique était négativement corrélé avec la performance sur la mémoire et les fonctions cognitives.

Ainsi, le microbiote contribue à la formation d'acide kynurénique au lieu de 3-HK. Chez les schizophrènes, la voie de la kynurénine serait suractivée et déséquilibrée, ce qui favoriserait la formation d'acide kynurénique par hyperactivation de l'enzyme KAT II par rapport à l'acide quinolinique, contribuant ainsi à l'hypofonction NMDA et aux déficits cognitifs. Ce qui correspondrait bien à la théorie actuelle de la schizophrénie (152).

Selon les différentes recherches effectuées, les avis divergent ; mais nous avons vu dans le tableau que les patients étaient soumis à un traitement différent (prise ou non de médicaments), et/ou que leur nombre variait, ce qui peut expliquer les constatations hétérogènes.

7.7.3. Glutamate/NDMA/GABA et schizophrénie

7.7.3.1. Des anticorps anti-NMDA

L'encéphalite anti-NMDA et la schizophrénie présentent des symptômes psychiatriques similaires. Les chercheurs se sont donc penchés sur le lien potentiel entre les anticorps anti-NMDA et la schizophrénie. Certains patients schizophrènes possèdent un taux élevé d'anticorps anti-NMDA. C'est ce qu'ont démontré Tong et al. chez 110 patients de premier épisode. Le niveau d'anticorps était proportionnel aux symptômes positifs et négatifs, et inversement proportionnel à l'apprentissage et à la mémoire (207). Ils n'ont pas été les seuls à faire cette constatation ; 12 patients sur 121 étaient positifs aux anticorps anti-NMDA (208) et, dans l'étude de Zandi et al., chez 46 patients schizophrènes, 3 étaient positifs (209). D'autres essais cliniques n'ont pas trouvé la présence d'anticorps anti-NMDA chez les patients schizophrènes (210)(211)(212), mais les études utilisent peu de patients, 7, 50 et 80 respectivement. En outre, la durée de la maladie est un paramètre important dont il faut tenir compte.

7.7.3.2. Le cycle glutamate, glutamine, GABA

La glutamine associée à l'α-cétoglutarate donne du glutamate. Sa décarboxylation, par le glutamate décarboxylase, donne alors du GABA (Acide γ-aminobutyrique).

Après la transplantation fécale d'un microbiote de patients schizophrènes chez des souris GF, l'équipe de Zheng et al. a observé que, en plus d'avoir un comportement similaire, les animaux présentaient une diminution du glutamate et une augmentation de la glutamine et du GABA dans l'hippocampe (162).

D'autres études doivent toutefois être menées pour déterminer l'implication du microbiote dans le cycle glutamate, glutamine et GABA.

7.8. L'hypothèse membranaire selon l'équipe de He et al.

Cette étude s'est faite à partir de prélèvements de matières fécales chez 81 sujets à haut risque de schizophrénie et 19 sujets à très haut risque, contre 69 témoins. Nous avons vu que la composition du microbiote entre patients à très haut risque de schizophrénie et autres patients était différente. Mais les chercheurs ont également étudié le taux de choline dans le cortex cingulaire antérieur. Ce taux était plus élevé chez les sujets à très haut risque. Les scientifiques soutiennent l'hypothèse selon laquelle, en raison d'une membrane poreuse, les fibres fermentées par le microbiote entraîneraient la production d'AGCC ; ces derniers traverseraient la barrière hématoencéphalique et activeraient la microglie, entraînant apoptose, neuro-inflammation et destruction des synapses neuronales. Il en découlerait alors une perturbation de la membrane métabolique des cellules cérébrales, expliquant le taux élevé de choline et aboutissant à la schizophrénie (79).

Cette hypothèse vient en contradiction avec d'autres études qui, au contraire, concluent à un taux d'AGCC plus faible chez les patients schizophrènes.

8. LES PROBIOTIQUES ET LES PRÉBIOTIQUES À L'OFFICINE : COMPLEMENTS AUX TRAITEMENTS DE LA SCHIZOPHRENIE ?

Depuis quelques années, la vente de pro et prébiotiques est en réelle progression. De plus en plus de laboratoires sortent de nouveaux complexes de ferments multi-souches pour les flores digestive, vaginale et orale, voire même certains à visée amincissante. Aujourd'hui, beaucoup de médecins associent de l'ultra-levure ou des probiotiques à la prise d'antibiotiques. Nous allons voir dans cette partie ce que sont les pré et probiotiques, quel est leur rôle en général et quelles sont leurs actions sur le SNC.

8.1. Les prébiotiques et l'alimentation fermentée

Les prébiotiques sont des glucides non digestibles provenant de l'alimentation, qui stimulent dans le côlon, de manière sélective, la croissance ou l'activité de certaines bactéries du microbiote. Les bactéries les plus consommatrices sont notamment le genre *Bifidobacterium*. Dans les prébiotiques, on retrouve (49) :

- Les fructanes/fructo-oligosaccharides (FOS) ;
- L'oligofructose ;
- L'inuline ;
- Les galacto-oligosaccharides (GOS) ;
- Le trans-galactose (TOS).

Ils sont présents dans la nourriture, sous forme de fibres, ou en supplémentation (49). Les prébiotiques sont fermentés par les bactéries pour produire divers métabolites.

On parle de prébiotiques pour les fibres fermentescibles qui sont bénéfiques pour la croissance et l'activité du microbiote intestinal.

8.1.1. Rôle des prébiotiques

Le rôle des prébiotiques est multiple :

- Récupération de l'énergie glucidique dans le côlon ;
- Impact positif sur le microbiote par la stimulation des *Bifidobactéries* et des *Lactobacilles ;*
- Production d'AGCC ;
- Maintien du bon fonctionnement de la barrière intestinale ;
- Effets anti-inflammatoires ;
- Effets anti-carcinogènes ;
- Augmentation de l'absorption du calcium dans le côlon (213).

8.1.2. L'impact des prébiotiques sur le comportement

Les prébiotiques jouent un rôle important dans la satiété. 26 personnes ayant reçu 15 g de fructane de type inuline durant 2 semaines, ont constaté une diminution de leur envie de sucré, de salé et de gras, et elles ont ressenti une plus grande satiété (152). Chez 125 adultes répartis en 4 groupes : 1- placebo, 2- inuline, 3-protéines de lactosérum et 4-inuline + protéines de lactosérum, la satiété était plus grande chez les groupes 2, 3 et 4. Mais, surtout, dans le groupe 2, il a été remarqué une amélioration de la santé mentale (214).

L'effet anxiolytique des prébiotiques a été étudié par Burnet et al. Du Bimuno® galacto-oligosaccharide a été donné à des souris pendant 3 semaines. Une injection de LPS leur a été faite (pour mimer un état inflammatoire et un état d'anxiété) et un test d'anxiété a été passé 24h après l'injection. Un effet anxiolytique a été constaté (215). Il en a été de même chez 45 volontaires sains qui ont vu leur taux de cortisol salivaire diminuer après un traitement de 3 semaines de Bimuno® (215).

8.1.3. Prébiotiques et schizophrénie

Peu d'études traitent de la supplémentation en prébiotiques dans la schizophrénie. L'équipe de Kao et al. a effectué, chez 39 patients schizophrènes, un essai croisé en double aveugle vs placebo. Ils ont supplémenté les patients avec du prébiotique Bimuno® galato-oligosaccharide

(BGOS) (216). Une amélioration de la cognition globale a été constatée chez les patients prenant les prébiotiques. D'autres études avaient déjà démontré une augmentation du taux de récepteurs NDMA dans le cerveau grâce au BGOS. Cela expliquerait peut-être l'amélioration de la cognition retrouvée dans l'étude (216).

Comme le souligne la revue de Kao et al, si les prébiotiques améliorent l'apprentissage et la mémoire, leurs effets chez les patients schizophrènes devraient être positifs étant donné qu'il s'agit de « fonctions » altérées dans leur maladie (217). Gronier et al. ont démontré que la supplémentation en prébiotiques augmentait le fonctionnement des récepteurs NMDA au niveau cortical (218). Enfin, plusieurs études ont mis en évidence le fait que nourrir des rats avec un prébiotique améliorait l'expression des sous-unités des récepteurs NMDA, et augmentait le taux de BDNF et de D-sérine (régulateurs de l'activité synaptique du glutamate) (217).
Un traitement par prébiotiques pourrait dont être intéressant pour traiter les symptômes cognitifs qui sont très peu améliorés par les traitements conventionnels.

8.2. Les probiotiques et les psychobiotiques

Selon le MeSH, les probiotiques sont « des suppléments alimentaires microbiens, vivants, qui affectent de manière bénéfique l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal microbien. » (219). Il s'agit d'espèces bactériennes ou de levures retrouvées dans certains aliments ou en complémentation sous forme lyophilisée (49).

Comme nous l'avons expliqué dans la partie relative au microbiote, l'acidité de l'estomac est un grand facteur, limitant pour la survie des probiotiques. Certaines espèces telles que *Lactobacillus plantarum* survivent dans l'estomac. D'autres, telles que *Lactobacillus acidophilus*, *reuteri* et *rhamnosus,* survivent aussi, mais moins longtemps (49).

8.2.1. Les principales espèces retrouvées dans les probiotiques

Nous allons voir quelles sont les espèces les plus fréquemment retrouvées et quelles sont leurs fonctions, puis nous allons essayer de déterminer si leur concentration dans l'intestin reste suffisante pour avoir un effet à long terme. Les principales espèces retrouvées sont les

Bifidobacterium, Lactobacillus (présents dans les yaourts et produits fermentés)*, Streptococcus thermophilus* (présents dans les ferments du lait) et *Saccharomyces boulardii.*

8.2.1.1. Noms des espèces

Les principales espèces retrouvées sur le marché sont :

- *Bifidobacterium lactis* ;
- *Bifidobacterium bifidum* ;
- *Bifidobacterium breve* ;
- *Bifidobacterium longum subsp infantis* ;
- *Bifidobacterium longum subsp longum* ;
- *Lactobacillus acidophilus* ;
- *Lactobacillus casei* ;
- *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* ;
- *Lactobacillus fermentum* ;
- *Lactobacillus gasseri* ;
- *Lactobacillus helveticus* ;
- *Lactobacillus lactis* ;
- *Lactobacillus paracasei* ;
- *Lactobacillus plantarum* ;
- *Lactobacillus reuteri* ;
- *Lactobacillus rhamnosus* ;
- *Lactobacillus salivarius* ;
- *Lactococcus lactis* ;
- *Saccharomyces boulardii* ;
- *Streptococcus thermophilus.*

Les phylums *Firmicutes* et *Actinobacteria* sont les plus présents. Il faut savoir qu'il existe, dans les espèces, différentes souches qui peuvent posséder des propriétés différentes.

8.2.1.2. Tolérance digestive

Pour pouvoir exercer leurs propriétés bénéfiques lorsqu'ils sont ingérés, les probiotiques doivent résister à plusieurs obstacles : l'acidité digestive, les enzymes, les acides biliaires, etc. Il faut donc s'assurer de la résistance des souches à différents pH, ou s'assurer de la création d'une forme galénique résistante à toutes ces étapes. Dans le tableau ci-dessous, les souches commercialisées par les principaux laboratoires et disponibles en pharmacie ont été répertoriées.

Tableau 14 : données concernant la survie des bactéries à pH proche de celui de l'estomac

Espèces	Survie	Auteurs
Bifidobacterium lactis	pH 1 : pas de survie après 1 à 2h d'incubation ; pH 2 : pas de survie après 1 à 2h d'incubation ; Avec l'utilisation de microcapsule, survie jusqu'à 12h.	Fávaro-Trindade et al. (220)
	Pas de survie au fluide gastrique pendant 1h à 37°C.	Caillard et al. (221)
	pH 2 : très bonne tolérance ; pH 3 : très bonne tolérance.	Vernazza et al. (222)
	Très bonne tolérance pour la souche BB12.	Jungersen et al. (223)
Bifidobacterium bifidum	Mauvaise tolérance à l'acidité gastrique.	Andriantsoanirina et al. (224)
	Test sur du fromage à pH 2 et 3 pour mimer l'estomac, bactérie la plus résistante.	Vindérola et al. (225)
	Pas de survie au niveau du pH gastrique sans micro-encapsulation ou enrobage gastro-résistant.	Venema et al. (226)
	Survie au fluide gastrique pendant 1h à 37°C.	Caillard et al. (221)
Bifidobacterium breve	Tolérance modérée à l'acidité gastrique.	Andriantsoanirina et al. (224)
Bifidobacterium longum subsp infantis	pH 3 : bonne tolérance ; pH 2 : très mauvaise.	Venema et al. (226)
Bifidobacterium longum subsp longum	Pas de survie au niveau du pH gastrique sans micro-encapsulation ou enrobage.	Venema et al. (226)
	Pas de survie au fluide gastrique pendant 1h à 37°C.	Caillard et al. (221)
	Tolérance modérée à l'acidité gastrique.	Andriantsoanirina et al. (224)

Lactobacillus acidophilus	pH 1 : pas de survie après 1 à 2h d'incubation ; pH 2 : pas de survie après 1 à 2h d'incubation ; Utilisation de microcapsule, survie jusqu'à 12h.	Fávaro-Trindade et al. (220)
	pH2 : réduction de moitié de la concentration ; pH3 : bonne tolérance.	Vindérola et al. (225)
	Survie au fluide gastrique pendant 1h à 37°C.	Caillard et al. (221)
Lactobacillus casei	pH2 : réduction de moitié de la concentration ; pH3 : bonne tolérance.	Vindérola et al. (225)
	Survie au fluide gastrique pendant 1h à 37°C.	Caillard et al. (221)
Lactobacillus fermentum	Souche issue du poulet et du porc dans l'essai ; Stable dans les sucs gastriques à pH = 2,6 et 3,2.	Lin et al. (227)
Lactobacillus gasseri	Pas de survie au niveau du pH gastrique sans micro-encapsulation ou enrobage gastro-résistant d'un comprimé.	Venema et al. (226)
Lactobacillus helveticus	Pas de survie au fluide gastrique pendant 1h à 37°C.	Caillard et al. (221)
Lactobacillus lactis	pH2 et pH3 réduction de moitié, tolérance pas très bonne.	Vindérola et al. (225)
Lactobacillus paracasei	pH 3 : stable pH2 : diminution de la concentration de 4 log	Ilha et al. (228)
Lactobacillus plantarum	Survie au fluide gastrique pendant 1h à 37°C	Caillard et al. (221)

Lactobacillus reuteri	4 sous-espèces ont été testées, sensibilité à l'acidité assez importante, diminution de 7 log de la concentration initiale au bout de 2h pour 2 souches et les 2 autres au bout de 90 min.	Muthukumarasa et al. (229)
Lactobacillus rhamnosus	Pas de survie au fluide gastrique pendant 1h à 37°C.	Caillard et al. (221)
Lactobacillus salivarius	Test sur 2 souches, une sauvage, une avec une alimentation à pH 2,6. Le variant acclimaté a conservé le comptage viable à pH 2,6 pendant 48 h, tandis que la souche de type sauvage diminue après 6 h et n'était pas viable à 24 h.	Sanhueza et al. (230)
Lactococcus lactis	Survie au fluide gastrique pendant 1h à 37°C.	Caillard et al. (221)
Saccharomyces boulardii	pH 1 : la viabilité a significativement diminué à partir de 5 min. pH 4 : la stabilité reste inchangée.	Graff et al. (231)
Streptoccocus thermophilus	pH2 : pas de survie pH3 : pas de survie à concentration nulle apres 30 min	Vindérola et al. (225)

D’après l’ensemble des recherches, nous voyons que la plupart des souches ne survivent pas au pH acide. Il est donc peut-être plus intéressant d’utiliser des probiotiques micro-encapsulés ou dans un comprimé gastro-résistant pour maximiser les chances de survie dans l’ensemble du tube digestif. A noter que les souches dans un enrobage non entérique seraient mieux absorbées pendant le repas avec un peu de graisse (232).

8.2.1.3. Fonctions des bactéries

La recherche sur les différentes propriétés des souches probiotiques est importante. L’impact des probiotiques est étudié dans de très larges domaines, à savoir l’intestin, l’estomac, l’allergie, la dermatite atopique, les maladies cardiovasculaires, les intolérances digestives, les intoxications alimentaires, etc. Il a été impossible de trouver l’ensemble des études réalisées sur chaque souche de probiotiques, mais le tableau 15 ci-dessous fait état des différentes propriétés des espèces et de certaines souches microbiennes, et de leur effet thérapeutique potentiel sur certaines pathologies.

Tableau 15 : rôle des principales souches commercialisées en pharmacie

Souche	Résultat	Auteurs
Bifidobacterium lactis	La souche B420 : - Prometteuse dans la régulation du poids, la sensibilité à l'insuline, le contrôle glycémique, la satiété ; - Amélioration de l'intégrité de la barrière intestinale ; - Soulagement de l'infarctus du myocarde.	Uusitupa et al. (233)
	La souche BB12 : - Amélioration de la résistance aux infections respiratoires courantes et réduction de l'incidence des infections aiguës respiratoires ; - Inhibition des pathogènes gastro-intestinaux avec un effet bénéfique sur l'incidence et la durée de la diarrhée chez l'adulte et l'enfant ; - Amélioration de la fonction intestinale en cas de constipation légère.	Jungersen et al. (223)
Bifidobacterium bifidum	La souche BGN4 : - Amélioration de la fonction immunitaire ; - Effets anti-tumoraux : antiprolifératifs sur les lignées cellulaires cancéreuses.	Ku et al. (234)
	- Effet antibactérien contre Helicobacter pylori ; - Modulation du système immunitaire de l'hôte ; - Effet anti-inflammatoire au niveau intestinal.	Turroni et al. (235)

Bifidobacterium breve	Utilisation possible dans : - Colique infantile ; - Maladie céliaque ; - Grippe ; - Allergies ; - Obésité ; - Enfants prématurés ; - Constipation ; - Chimiothérapie.	Bozzi Cionci et al. (236)
Bifidobacterium longum subsp infantis	- Producteur d'AGCC, donc permettrait une amélioration de l'intégrité de la barrière intestinale ; - Favorise la maturation de la réponse immunitaire innée immature ; - Amélioration du symptôme du côlon irritable ; La souche M63 : - Effets sur les vomissements, régurgitations, constipations, flatulences chez les nourrissons ; - Amélioration de la dermatite atopique ; - Amélioration des symptômes allergiques, de la rhinite et de l'asthme.	Chichlowski et al. (237)
Bifidobacterium longum subsp longum	- Lutte contre la constipation en améliorant la fréquence et les caractéristiques des selles chez l'adulte ;	

	- Réduction des effets indésirables gastro-intestinaux dus à l'ATB ; - Essai avec effet positif sur la colite ulcéreuse et le syndrome du côlon irritable ; - Effet anti-infectieux avec des essais sur la grippe ; - Effet immunomodulateur : essais sur le cancer du côlon ; - Effet anti-inflammatoire (action sur IL-6, IL1b); - Effet anti-allergique (rhinite, conjonctivite…).	Wong et al. (238)
Lactobacillus acidophilus	- Activité antagoniste des pathogènes d'origine alimentaire tels que : S*taphyloccocus aureus, Salmonela, E.coli, C. perfringens ;* intérêt potentiel dans les intoxications alimentaires et contre les métabolites de certaines souches ; - Utilisation dans les infections urinaires.	Sanders et al. (239)
	- Amélioration de l'immunité, cette méta-analyse a recensé une augmentation du taux de CD4+, d'IgA (anticorps anti-infectieux qui protègent les muqueuses) et une diminution d'IL-6 et TNF α. - Utilisation possible dans : rhinite, asthme, allergies, dermatite atopique, diarrhée.	Zhao et al. (240)
Lactobacillus casei	- La souche *L.Casei Shirota* : effet sur l'obésité en diminuant la prise de poids ; - In vitro, réduction de la capacité des cellules tumorales pour l'envahissement ; - Un apport en fibre + *L. casei Shirota* : effet prometteur dans le cancer colorectal ; - Amélioration des symptômes de la diarrhée et de sa durée ; - Amélioration de la perméabilité intestinale.	Hill et al. (241)

Lactobacillus fermentum	- Capacité à produire des AGCC tels que le butyrate et le propionate ; - Action antibactérienne ; - Régulateur de l'immunité innée et acquise spécifique à la souche ; - La plupart des souches favorisent une réponse de type TH1 au niveau du système immunitaire ; - Effet sur l'allergie, la dermatite atopique.	Zhao et al. (240)
Lactobacillus gasseri	*Lactobacillus gasseri* CP2305 : amélioration du syndrome prémenstruel.	Nishida et al. (242)
	- Activité antimicrobienne et production de bactériocines, dont la gasserine A, efficace contre les bactéries GRAM + ; - Espèce dominante dans la flore vaginale ; - Changement immunologique chez des modèles sensibles aux allergènes, effet antiallergique en diminuant la réponse TH2 et la production d'IgE ; - Lactobacillus gasseri OLL2716 : effet inhibiteur sur *H. pylori.*	Selle et al. (243)
Lactobacillus helveticus	L'utilisation quotidienne de lait fermenté avec *L.helveticus* pourrait améliorer la récupération de la fatigue du sportif.	Iwasa et al. (244)
	Souche ASCC 511 : - Effet anti-adhésif contre *E. Coli* ; - Amélioration de la perméabilité épithéliale par augmentation de la résistance électrique transépithéliale ; - Amélioration de l'expression des ARNm des jonctions serrées.	Ho et al. (245)

Lactobacillus lactis	Souche CKDB001 : - Amélioration de la progression de la stéatose hépatique grâce à la modification du microbiote, induisant une diminution de la production d'endotoxines. Associée à l'amélioration de la perméabilité intestinale, cette souche diminue la libération d'endotoxines au niveau du foie avec une réduction de l'inflammation et de la stéatose hépatique.	Lee et al. (246)
Lactobacillus paracasei	Souche NTU 101 : - Amélioration du transit après induction d'une constipation par lopéramide ; - Augmentation des *Bifidobactrium spp* ; - Augmentation des AGCC ; - Augmentation de l'épaisseur de la muqueuse digestive.	Chen et al. (247)
Lactobacillus plantarum	- Augmentation du taux d'AGCC ; - Réduction du taux de LDL-cholestérol ; - Inhibition des bactéries pathogènes intestinales ; - Réduction des symptômes du côlon irritable.	MC. de Vries et al. (248)
Lactobacillus reuteri	- Activité antimicrobienne contre certains agents pathogènes intestinaux via la reuterine notamment ; - Réduction de la fréquence et de la durée des diarrhées pour certaines souches ; - Renforcement de l'intégrité de la barrière intestinale, diminuant la translocation microbienne et indirectement l'inflammation.	Mu et al. (249)

Lactobacillus rhamnosus	- In vitro, réduction de la capacité des cellules tumorales pour l'envahissement ; - Action positive sur le cerveau avec réduction de l'anxiété et du comportement dépressif ; - Amélioration des symptômes de la diarrhée et de sa durée ; - Amélioration de la perméabilité intestinale.	Hill et al. (241)
Lactobacillus salivarius	- Activité antimicrobienne contre certains agents pathogènes intestinaux ; - Souche CECT 5713 : amélioration de l'immunité de l'hôte par augmentation du taux d'IL-10 - Certaines souches présentent un impact positif sur l'amélioration de la barrière épithéliale.	Messaoudi et al. (250)
Lactococcus lactis	- Propriétés anti-inflammatoires in vitro et in vivo sur des souris dans la colite intestinale ; - Souche NCC2287 : atténuation des manifestations allergiques alimentaires.	Merci-Bonin et al. (251)
Saccharomyces boulardii	- Modulateur du microbiote normal et effets immunomodulateurs sur l'immunité ; - Se lie à des bactéries pathogènes, empêchent leur action sur les cellules épithéliales, et produit des peptides antimicrobiens réduisant la quantité de bactéries pathogènes ; - Modulateur de l'activité enzymatique : stimulation d'enzymes digestives, notamment la lactase, intérêt dans l'intolérance au lactose.	Pais et al. (252)
Streptococcus thermophilus	- Améliore la digestion du lactose.	Sanders et al. (239)
	- Modulateur de toxines urémiques dans l'intestin des personnes atteintes d'IRC.	Vitetta et al. (253)
	- Effet suppresseur de tumeurs chez des souris atteintes de cancer colorectal.	Li et al. (254)

8.2.1.4. Les quantités nécessaires pour avoir un effet bénéfique sur la santé

La quantité de souches présentes dans les probiotiques commercialisés est de l'ordre des 10^9 UFC/mL. Il est considéré que les concentrations en probiotiques doivent être au-dessus de 10^5 UFC/mL au niveau de l'intestin grêle, et de 10^7 dans les selles. (49)

Il est très difficile d'avoir des études pharmacocinétiques sur les probiotiques, car ce domaine est encore émergeant. C'est pourquoi, plus de données sont nécessaires pour connaître l'impact des probiotiques commercialisés sur notre santé. Des essais cliniques de laboratoires sont vivement recommandés pour déterminer l'efficacité ou la pertinence de la vente de ces produits en pharmacie.

8.2.2. L'impact des probiotiques sur le cerveau

Nous avons déjà vu que plusieurs souches de probiotiques pouvaient avoir un impact sur le cerveau. Nous parlons aujourd'hui de ces dernières comme des psychobiotiques.

Les psychobiotiques sont « des organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés au bon moment, entraînent des effets bénéfiques sur la santé des patients souffrant de maladies psychiatriques. (255) »

A noter qu'il existe même en France un complément alimentaire portant ce nom ; il se compose de 4 souches de probiotiques : *Bifidobacterium infantis, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus acidophilus.* (256).

Dans le tableau suivant, nous allons voir que beaucoup d'études sont menées sur de petits échantillons de patients, avec des souches ou des complexes de souches, pour évaluer leurs impacts sur les symptômes psychiatriques les plus couramment observés.

Tableau 16 : échantillons d'études évaluant l'impact de certaines souches ou de complexes de souches sur le cerveau.

Espèces / Complexe	Effet sur le cerveau	Auteur
Bifidobacterium longum	↓ des réponses à des stimuli émotionnels négatifs dans plusieurs parties du cerveau	(63)
	Améliorerait la mémoire	(109)
	Effet antidépresseur	(127)
Lactobacillus helveticus	Effet anxiolytique	(109)
Lactobacillus plantarum P8	Effet anxiolytique Amélioration de la mémoire, amélioration de la cognition émotionnelle, sociale, Amélioration de l'apprentissage	(143)
Bifidobacterium bifidium *Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus casei*	Effet antidépresseur	(257)
Bifidobacterium longum *Lactobacillus helveticus*	Effet antidépresseur	(258)
Bifidobacterium bifidus *Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus casei* *Lactobacillus fermentum*	Effet antidépresseur	(259)
Bacillus coagulans	Effet antidépresseur	(260)
Bifidobacterium bifidus *Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus casei* *Lactobacillus rhamnosus*	Effet antidépresseur	(261)
Bifidobacterium animalis *Lactobacillus bulgaricus* *Lactococcus lactis* *Streptococcus thermophiles*	Effet antidépresseur	(262)
Bifidobacterium lactis *Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus bulgari* *Lactococcus lactis subspecies lactis* *Lactobacillus plantarum* *Lactobacillus reuteri* *Streptococcus thermophiles* *Streptococcus thermophilus*	Effet anxiolytique	(263)
Lactobacillus casei Shirota	Effet anxiolytique	(264)
Lactobacillus rhamnosus	Effet anxiolytique	(265)
Lactobacillus plantarum 299v	Amélioration de la cognition	(266)
Lactobacillus acidophilus *Lactobacillus casei* *Bifidobacterium bifidum* *Lactobacillus fermentum*	Amélioration de la cognition	(267)
Lactobacillus acidophilus *Bifidobacterium bifidum*	Amélioration de la cognition	(268)

Bifidobacterium longum		
Lactobacillus helveticus R0052 *Bifidobacterium longum R0175*	Amélioration de la dépression, du stress, de l'anxiété, de la colère et de l'hostilité	(269)

Les mécanismes d'action exacts expliquant l'interaction entre les souches citées et le cerveau, restent encore flous. Comme nous l'avons vu dans la partie sur l'interaction microbiote-intestin-cerveau, les mécanismes peuvent être dus à :

- L'activation du SNA, via le nerf vague ou le neuropode ou les Toll-récepteurs ;
- L'activation du système immunitaire ;
- La production d'acides gras à chaîne courte ;
- La production de certains neurotransmetteurs, tels que le GABA ;
- La production d'acides biliaires secondaires ;
- L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ainsi, une supplémentation en probiotiques dans certaines maladies cérébrales peut potentiellement être positive pour une prise en charge globale.

8.2.3. L'intérêt des probiotiques dans la schizophrénie

La majorité des études sur les psychobiotiques portent sur l'anxiété et la dépression, mais très peu sur la schizophrénie. Nous avons vu que la dysbiose pouvait être un facteur favorisant l'apparition de la schizophrénie.

Dans l'étude de Orikasa et al., des souris ont subi un stress chronique, favorisant un comportement similaire à la schizophrénie, et ont reçu de l'apomorphine, un agoniste dopaminergique (270). Le taux de corticostérone, le ratio kynurénine/tryptophane et le comportement ont été évalués après la supplémentation par la souche *Bifidobacterium longum* (270). L'ajout de *B. longum* a induit une diminution des comportements schizophréniques, indiquant que cette souche pourrait diminuer les symptômes de la schizophrénie. Les taux de corticostérone et de kynurénine/tryptophane étaient également diminués. Alors que chez les patients schizophrènes, ce rapport serait augmenté (270). L'explication la plus probable serait que la souche *B. longum* a un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur (270).

Quant à l'équipe de Nagamine et al., la prise des souches *Streptococcus faecalis, Clostridium butyricum* et *Bacillus mesentericus* (BIO- THREE®) améliore les symptômes négatifs de la schizophrénie. (271)

L'étude de Tomasik et al. a mis en évidence les effets immunomodulateurs des souches *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* BB12 chez 31 patients schizophrènes. Elles ont permis la régulation des cellules immunitaires et épithéliales et, ainsi, ont amélioré la perméabilité intestinale (272). En revanche, aucun impact sur les symptômes n'a été mentionné ou étudié.

Okubo et al. ont analysé l'effet de la souche *Bifidobacterium breve* A1 sur l'anxiété et la dépression chez 29 patients schizophrènes. L'étude étant faite à un seul bras il s'agit d'un facteur limitant. Les sujets ont reçu cette souche, dosée à 10^{11} UFC par jour, pendant 4 semaines. Les échelles PANSS et de l'*Hospital Anxiety and Depression Scall* (HADS) ont été mesurées avant et après. Douze patients étaient répondeurs et ont vu leurs scores s'améliorer (273).

Nous voyons donc que des recherches complémentaires s'imposent pour apporter des éléments de réponse plus probants avec les souches évoquées.
La supplémentation en probiotiques, qu'il s'agisse d'une souche unique ou d'un complexe, améliorait-elle réellement les symptômes de la schizophrénie ? Davantage d'études sont nécessaires pour déterminer un réel effet thérapeutique chez les patients.

9. LA TRANSPLANTATION FECALE, UN TRAITEMENT POUR LA SCHIZOPHRENIE REFRACTAIRE AUX TRAITEMENTS ?

La transplantation fécale est citée pour la première fois dans la littérature médicale chinoise du IVe siècle dans le traitement des épisodes diarrhéiques sévères ou des intoxications alimentaires. (274) Aujourd'hui, sa seule et unique indication est le traitement de l'infection multi-récidivante à *Clostridium difficile*. (274)

Le principe repose sur le prélèvement des selles d'un donneur minutieusement sélectionné, lesquelles vont ensuite être transférées à un patient malade, soit par sonde nasogastrique, soit par sonde nasoduodénale, soit par voie rectale sous forme de lavement, ou lors d'une coloscopie (274).

9.1. Greffes fécales à l'AP-HM/IHU en seringues

Au cours de mon stage de 5e année à l'IHU méditerranée, j'ai pu réaliser et assister à la préparation de seringues pour effectuer des greffes fécales chez des patients atteints de Clostridium difficile.

L'assistance publique des hôpitaux de Marseille a déposé une autorisation de préparation magistrale de microbiote fécal le 3 janvier 2018 à l'Agence Régionale de Santé.

9.1.1. Sélection du donneur

Comme nous venons de le voir au cours des différents chapitres, la transplantation d'un microbiote en état de dysbiose peut avoir des répercutions potentiellement graves chez un receveur, d'autant plus s'il est déjà fragilisé. L'ANSM a défini des critères à remplir pour pouvoir être éligible en tant que donneur.

Le profil du donneur doit être :

- Age : 18-65 ans ;
- IMC < 30 ;
- Absence de pathologies chroniques ;

- Absence de traitement curatif au long cours ;
- Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don ;
- Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don ;
- Absence de résidence pendant plusieurs années en zone intertropicale ;
- Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don ;
- Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans 3 mois précédant le don ;
- Absence d'antécédents de fièvre typhoïde ;
- Aspect macroscopique normal des selles ;
- Dépistages négatifs d'agents infectieux (la liste de l'ensemble des agents infectieux est donnée sur le site de l'ANSM) (275).

9.1.2. Préparation des seringues

Les selles qui ont donc été récupérées, analysées et validées sont congelées à -80°C. Lors de la prescription d'un greffe fécale par un clinicien, les selles sont décongelées pendant 12 heures au réfrigérateur. En cas d'urgence, il est possible de les décongeler au bain-marie.

Cinquante grammes de selles sont prélevés, mis dans un pot en plastique et deux échantillons de matières premières sont conservés. Cinq cents millilitres de NaCl 0,9% sont préparés. Un peu de NaCl est versé dans le pot de selles puis le tout est mis dans un bol du blender muni d'une lame. Le mixage dure dix minutes. La solution est ensuite filtrée par un entonnoir. Huit seringues de 50 mL sont alors préparées et deux échantillons d'infusât sont mis de côté également (Figure 34).

Figure 34 : préparation d'une greffe fécale à l'AP-HM IHU méditerranée.

Lors du dénombrement des bactéries dans l'infiltrat, il a été constaté la perte d'un log CFU/mL de bactéries anaérobies.

9.2. Le domaine de la recherche, la greffe au-delà de l'infection à *Clostridium difficile*

Concernant le domaine de la recherche, de nombreux essais cliniques ont été effectués ou sont en cours dans diverses maladies. On retrouve notamment :

- Les maladies inflammatoires de l'intestin, les MICI, notamment la rectocolite hémorragique ;
- Le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte après allogreffe de moelle osseuse ;
- L'encéphalopathie hépatique chez le cirrhotique ;

- Le syndrome de l'intestin irritable ;
- L'insulino-résistance ;
- L'autisme (276).

Avec l'émergence de nouvelles indications, mais aussi l'aversion des patients à accepter la voie nasogastrique, l'utilisation de la voie orale de lyophilisat fécal semble une bonne alternative.

9.2.1. Vers les gélules….

L'objectif de la réalisation de gélules de selles lyophilisées est de pouvoir les utiliser en pratique courante et dans les essais cliniques. Mais la lyophilisation ne doit pas diminuer la population microbienne des selles.

L'équipe du préparatoire de la PUI de la Timone a donc évalué la stabilité microbienne des gélules de selles lyophilisées jusqu'à 30 jours, dans différentes conditions de conservation, soit à - 80°C, à 4°C et à température ambiante.

La sélection du donneur est la même que lors de la préparation des gélules. Trente grammes de selles sont pesés et mixés avec 200 mL de NaCl. Deux filtrations sont effectuées, d'abord avec un tamis grossier, puis avec une passoire à thé.

L'infiltrat est alors centrifugé à 5 000 g pendant quinze minutes. Et la suspension du culot est mise dans un milieu nutritif et protecteur.

La suspension obtenue à partir du mélange culot-milieu nutritif/protecteur est congelée à -80C° pendant cinq heures puis placée dans le lyophilisateur pour un cycle de douze heures à 0°C, puis trois heures à +30°C, en dessiccation primaire.

On obtient alors une poudre à l'aspect sec permettant une bonne préparation dans les gélules. Ces dernières peuvent-être classiques ou gastro-résistantes (Figure 35).

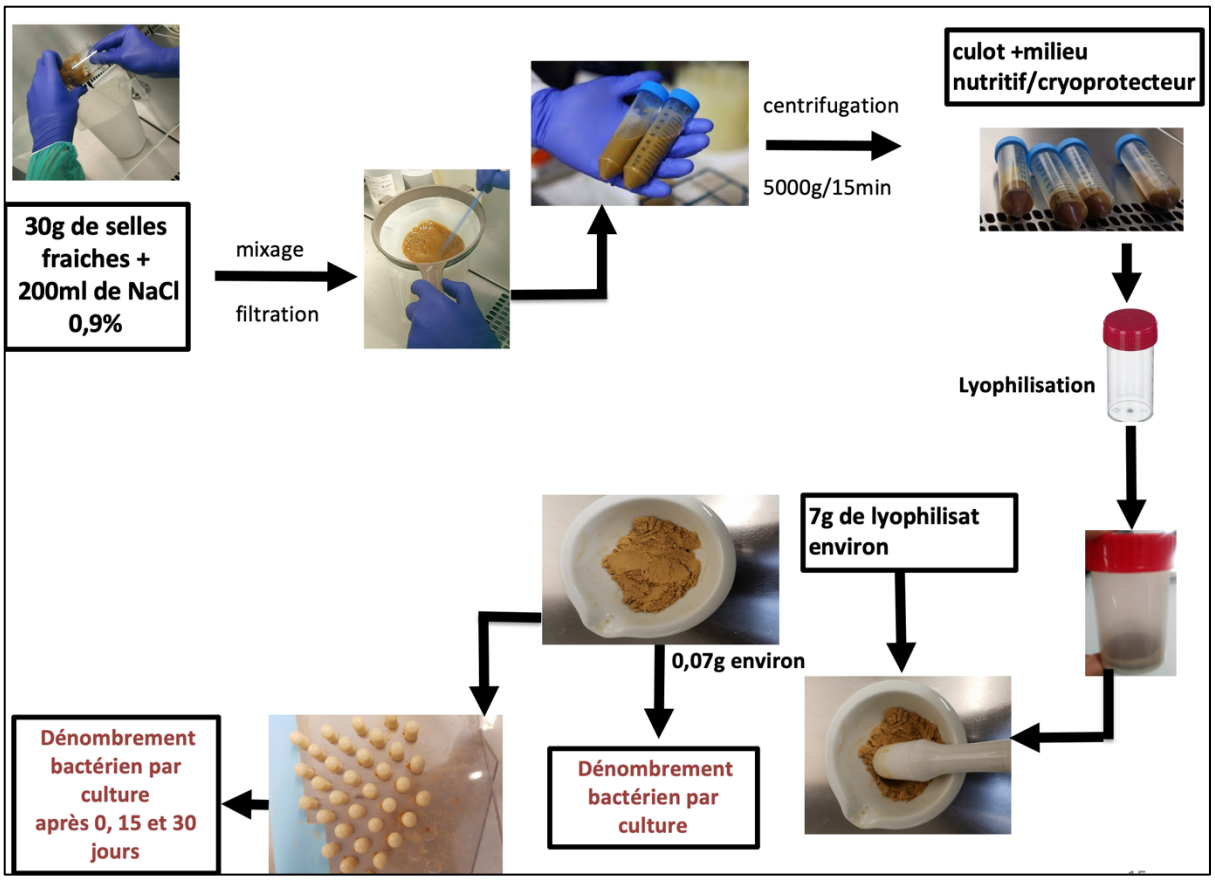

Figure 35 : processus de préparation des gélules

Le dénombrement bactérien en CFU/ml des bactéries, avant et après lyophilisation, dans chaque selle a montré une conservation de 63 % de bactéries après lyophilisation. Le pourcentage de conservation est de 85 % pour les aérobies et de 50 % pour les anaérobies. La lyophilisation permet donc une conservation correcte du nombre de bactéries.

Concernant la conservation (Tableau 17) :

Tableau 17 : taux de bactéries à différents degrés de conservation.

Degrés	– 80°C	+ 4°C	T° ambiante
T = 15 jours	42,2 % avec 39 % d'anaérobies	22,3 % avec 10,5 % d'anaérobies	5,15 % avec 4 % d'anaérobies
T = 30 jours	33 % avec 30 % d'anaérobies	13,5 % avec 13 % d'anaérobies	0,2 % avec 0,13 % d'anaérobies

On peut donc en déduire que la conservation se fait beaucoup mieux à -80°C, mais qu'à 4°C les gélules conservent tout de même un nombre de bactéries suffisantes pour le traitement.

En fonction du nombre de bactéries anaérobies présentes dans les gélules, il conviendrait d'administrer au minimum :

- 4 gélules le premier jour ;
- 5 gélules le 15e jour ;
- 6 gélules le 30e jour.

Étant entendu que ces gélules doivent être conservées à -80°C.

Les études concernant la greffe fécale dans les pathologies neuropsychiatriques sont presque inexistantes. Sur le site Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov), nous apprenons qu'un essai clinique de greffe fécale chez des patients schizophrènes atteints de dépression majeure, sponsorisé par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, est en cours. Il s'agit d'un essai pilote ouvert au cours duquel 15 patients recevront une transplantation fécale. Les chercheurs évalueront ensuite le score dépressif au bout de deux mois, et les évènements indésirables (277). Malheureusement, la crise sanitaire a imposé l'arrêt des dons de selles et cet essai n'a pas encore été mené à son terme.

Au cours de mon stage de 5e année, le professeur Honoré m'a fait part d'un essai clinique réalisé par le Docteur Guillaume Fond sur le microbiote et la schizophrénie. Après avoir pris contact avec le docteur, celui-ci m'a informée de la suspension de l'essai. En effet, les gélules pour la greffe nécessitent des améliorations pour optimiser la sécurité des patients selon la responsable de la PUI de l'hôpital de la Timone.

9.2.2. Les limites de la mise en place de la greffe fécale

Si l'on venait à affirmer l'efficacité de la greffe fécale dans la schizophrénie, plusieurs limites seraient à envisager.

En effet, à l'heure actuelle il est nécessaire de procéder à une anesthésie des patients greffés, laquelle peut être plus ou moins bien supportée selon le type de patients.

Il y a également un risque de transmission d'agents pathogènes. Même si les selles sont contrôlées et analysées, il est possible de passer à côté de pathogènes encore inconnus à ce jour.

De plus, nous avons vu que le microbiote avait un rôle extrêmement important pour l'homéostasie et que chaque individu possédait son propre microbiote. Lors d'une greffe fécale, il serait potentiellement possible de transmettre des maladies immunitaires, métaboliques, psychiatriques, voire des cancers.

De surcroît, dans certaines pathologies, il faudrait une répétition importante de greffes pour une implantation optimale.

Enfin, il ne faut pas négliger l'aspect psychologique ; en effet, l'utilisation de matières fécales peut rebuter certains patients, même sous forme de gélules.

10. CONCLUSION

La schizophrénie est une affection psychotique chronique, invalidante pour les patients. L'utilisation des thérapies conventionnelles n'est pas toujours efficace et, du fait de la complexité de cette pathologie, 80 % d'entre eux n'arrivent pas à s'insérer en société.

Le lien entre les maladies psychiatriques et le microbiote intestinal est de plus en plus étudié. En effet, ce dernier, comme nous l'avons vu, joue un rôle fondamental pour maintenir l'homéostasie d'un individu.

Ses fonctions de barrière au niveau de l'intestin, de défense face à des agents pathogènes mais aussi sa fonction métabolique, font du microbiote un organe à part entière et que l'on appelle souvent notre 2^{e} cerveau.

L'objectif de cette thèse était de trouver, au travers d'une analyse bibliographique, un lien entre la dysbiose et la schizophrénie, avec, en perspective, l'espoir d'un traitement complémentaire, voire de substitution, aux thérapies médicamenteuses conventionnelles.

Comme nous l'avons vu, la composition du microbiote des patients schizophrènes semble être différente de celle des patients témoins. Les bactéries synthétisant les acides gras à chaîne courte sont celles retrouvées en plus faible nombre. La diminution de la synthèse d'acides gras à chaîne courte entraîne alors une altération de la perméabilité intestinale et le passage de marqueurs inflammatoires dans la circulation sanguine et dans le système cerveau central. Ce processus insidieux conduirait à une inflammation chronique à bas bruit chez ces patients, et à un dérèglement du système immunitaire. Ceci serait l'une des hypothèses de l'apparition de la schizophrénie. Il est aussi possible que la voie de la kynurénine soit suractivée et déséquilibrée, ce qui favoriserait la formation d'acide kynurénique, contribuant ainsi à l'hypofonction des récepteurs NMDA et aux déficits cognitifs chez les patients schizophrènes.

Ainsi, l'utilisation d'une greffe fécale de microbiote sain chez des patients schizophrènes pourrait être une alternative à un traitement classique. Mais nous ne savons pas encore quel est le microbiote idéal. Chaque individu possède sa propre flore intestinale et nous ignorons les conséquences à long terme de cette pratique.

Les probiotiques pourraient aussi constituer une option de traitement en complément des thérapies conventionnelles. Malheureusement, les études réalisées se font sur des animaux ou sur un trop faible échantillon de patients pour en connaître les réels effets sur la maladie. Les recherches rencontrent certains obstacles tels que le type de patients concernés, l'uniformisation des essais (avec ou sans traitements) et le nombre de volontaires. De plus, les probiotiques disponibles sur le marché sont commercialisés sous forme de complexes multi-souches, or les effets bénéfiques sont dépendants de la souche utilisée. Les essais cliniques testent généralement une souche isolée ou un mélange de deux ou trois souches. Nous l'avons vu dans les essais sur la schizophrénie. Il est donc impossible de proposer à des patients schizophrènes un traitement complémentaire personnalisé.

De plus en plus de chercheurs étudient l'impact du microbiote sur les maladies psychiatriques, parallèlement à toutes les avancées en biologie moléculaire, notamment le séquençage à haut débit.

L'usage de probiotiques ciblés ou une transplantation fécale pourrait devenir une solution dans la prise en charge de ces maladies. Il s'agirait d'une nouvelle approche. Toutefois, nous manquons de recul, et des études à plus grand échelle sur les animaux mais aussi sur l'Homme seraient nécessaires. Il est même possible d'imaginer, dans un futur proche, de ne supplémenter les patients qu'après avoir déterminé la composition de leur microbiote à la suite d'un prélèvement de selles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Principaux repères sur la schizophrénie [Internet]. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia
2. Le grand baromètre de la schizophrénie [Internet]. Janssen France. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: https://www.janssen.com/france/le-grand-barometre-de-la-schizophrenie
3. Le grand boom du marché des probiotiques [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien.fr. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/dietetique-et-nutrition/le-grand-boom-du-marche-des-probiotiques
4. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Introduction au système nerveux. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 153-63. Disponible sur: https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000096
5. latteral_view1347845998652.jpg 1 400 × 1 052 pixels [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://classconnection.s3.amazonaws.com/521/flashcards/717521/jpg/latteral_view1347845998652.jpg
6. Le cerveau des ados (2) : conséquences psychologiques. [Internet]. Cowblog. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: http://lancien.cowblog.fr/le-cerveau-des-ados-2consequences-psychologiques-2682269.html
7. Striatum. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Striatum&oldid=165334444
8. Substance blanche [Internet]. Neuromedia. 2021 [cité 19 août 2021]. Disponible sur: https://www.neuromedia.ca/les-lesions-de-la-substance-blanche-associee-la-maladie-dalzheimer/
9. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev. 28 août 2019;99(4):1877-2013.
10. Huberfeld G. Les neurones et les cellules gliales. In: Vibert J-F, éditeur. Neurophysiologie [Internet]. 3e édition. 2019. p. 7-14. Disponible sur: https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294763762000015
11. Dopamine. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dopamine&oldid=168095715
12. hight_1238_939_psy_n6_1214-mise_f_hd.jpg 1 238 × 939 pixels [Internet]. [cité 19

août 2021]. Disponible sur: https://www.edimark.fr/img/cache/hight_1238_939_psy_n6_1214-mise_f_hd.jpg

13. Voies dopaminergiques. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Voies_dopaminergiques&oldid=168510711

14. Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. Ann N Y Acad Sci. mars 2015;1338(1):38-57.

15. Acide glutamique. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_glutamique&oldid=171493800

16. Gielen, Marc. (2010). Molecular operation of ionotropic glutamate receptors: Proteins that mediate the excitatory synaptic neurotransmission. Médecine sciences : M/S. 26. 65-72. 10.1051/medsci/201026165.

17. Sérotonine. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A9rotonine&oldid=171965362

18. Lemoine, Laetitia. (2011). Contributions of PET in molecular imaging of 5-HT1A and 5-HT7 serotonin receptors.

19. L Antidépresseurs : les récepteurs entrent dans le jeu L'exemple de la vortioxétine [Internet]. studylibfr.com. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: https://studylibfr.com/doc/7835567/l-antidépresseurs---les-récepteurs-entrent-dans-le-jeu-l'...

20. Acide γ-aminobutyrique. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_%CE%B3-aminobutyrique&oldid=168328937

21. Acétylcholine. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ac%C3%A9tylcholine&oldid=171268811

22. Le nerf vague [Internet]. Sympatico-Vagal. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: https://sympatico-vagal.com/2019/03/05/le-nerf-vague/

23. La maladie de Hirschsprung | [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: http://hopital-necker.aphp.fr/marep/maladie-de-hirschsprung/

24. Pocock, Gillian; Richards, Christopher D.; Richards, David A. Physiologie humaine et physiopathologie, 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000217#hl0000410

25. Histologie digestive. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. 2014. p. 163-7. Disponible sur: https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-

B9782294731181000096
26. Gasman I, Allilaire J-F, éditeurs. Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2009. xviii+446.
27. La schizophrénie - Chiffres clés - Inicea [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: https://www.inicea.fr/la-schizophrenie-chiffres-cles
28. Ellul P, Fond G. Focus sur la schizophrénie : infections, auto-immunité et dysbiose intestinale. Inf Psychiatr. 2016;Volume 93(10):797-802.
29. Larousse É. Définitions : apragmatisme - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/apragmatisme/4803
30. Cognition. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cognition&oldid=179727500
31. schizophrénie S québécoise de la. Société québécoise de la schizophrénie [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: https://www.schizophrenie.qc.ca/fr/symptomes
32. VIDAL - Schizophrénie - Prise en charge [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1620/schizophrenie/prise_en_charge/
33. Limosin F. Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. L'Encéphale. 2006;32(6, Part 3):1065-71.
34. Résumé des caractéristiques du produit - ARIPIPRAZOLE BGR 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69675822&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques
35. NIDA. (2008, December 1). Aripiprazole Prevents Rats From Resuming Cocaine Seeking. Retrieved from https://archives.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/2008/12/aripiprazole-prevents-rats-resuming-cocaine-seeking on 2021, May 8.
36. Résumé des caractéristiques du produit - OLANZAPINE ACCORD 10 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63202499&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques
37. Résumé des caractéristiques du produit - QUETIAPINE ACCORD HEALTHCARE LP 300 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62650834&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques
38. Résumé des caractéristiques du produit - RISPERIDONE ALMUS 1 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67320609&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques
39. Résumé des caractéristiques du produit - CLOZAPINE ACCORD 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68735825&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques
40. Masson E. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/202745/article/comprendre-les-effets-lateraux-des-antipsychotique
41. Stephen M. Stahl. Psychopharmacologie essentielle. Flammarion. 601 p.
42. Définitions : microbiote - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/microbiote/10910891?q=microbiote#11044404
43. Marteau P, Seksik P. Microbiote intestinal. EMC - Gastro-entérologie 2017;12(1):1-8 [Article 9-000-B-20].
44. Larousse É. Définitions : anaérobie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/ana%C3%A9robie/3200
45. Philippe Marteau JD. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. 2017. 339 p.
46. La révolution métagénomique [Internet]. CNRS Le journal. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: https://lejournal.cnrs.fr/articles/la-revolution-metagenomique
47. Parte AC, Sardà Carbasse J, Meier-Kolthoff JP, Reimer LC, Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. Int J Syst Evol Microbiol. 1 nov 2020;70(11):5607-12.
48. Shin N-R, Whon TW, Bae J-W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. Trends Biotechnol. sept 2015;33(9):496-503.
49. Jean-Claude Rambaud, Jean-Paul Buts, Gérard Corthier, Bernard Flourié. Flore

microbienne intestinale - Physiologie et pathologie digestives. John Libbey Eurotext. 2004. 247 p.

50. McVey Neufeld K-A, Luczynski P, Dinan TG, Cryan JF. Reframing the Teenage Wasteland: Adolescent Microbiota-Gut-Brain Axis. Can J Psychiatry. avr 2016;61(4):214-21.

51. Gerard P. Impact of ageing on gut microbiota. Prat En Nutr. 1 juill 2013;9:23-5.

52. Définitions : épigénétique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%c3%a9pig%c3%a9n%c3%a9tique/188350?q=%c3%a9pig%c3%a9n%c3%a9tique#11073194

53. Analyse de l'Épigénome [Internet]. ProfileXpert. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: http://profilexpert.fr/services/analyse-de-lepigenome/

54. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou J-R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. sept 2017;174(6):651-60.

55. Zhuo C, Yao Y, Xu Y, Liu C, Chen M, Ji F, et al. Schizophrenia and gut-flora related epigenetic factors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2 mars 2019;90:49-54.

56. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ, et al. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. Cell Host Microbe. févr 2019;25(2):324-335.e4.

57. Le tractus gastro-intestinal - Physiologie humaine et physiopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000448#hl0002143

58. Dainese-Plichon R, Gastro-entérologie 2012;7(4):1-14 [Article 9-000-B-10]. Hébuterne X. Digestion et absorption des nutriments dans l'intestin grêle. EMC.

59. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Nutrition et contrôle de la prise alimentaire. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 778-94. Disponible sur: https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000461

60. Huile d'olive. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Huile_d%27olive&oldid=173553787

61. Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides

62. Le point sur les acides gras oméga-3 - Suppléments/éléments nutritifs - Au quotidien -

Extenso [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: https://extenso.org/article/le-point-sur-les-acides-gras-omega-3/

63. Slykerman RF, Coomarasamy C, Wickens K, Thompson JMD, Stanley TV, Barthow C, et al. Exposure to antibiotics in the first 24 months of life and neurocognitive outcomes at 11 years of age. Psychopharmacology (Berl). mai 2019;236(5):1573-82.

64. Colite à Clostridium difficile quelle prise en charge en 2019 ? [Internet]. FMC-HGE. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/colite-a-clostridium-difficile-quelle-prise-en-charge-en-2019/

65. Davey KJ, Cotter PD, O'Sullivan O, Crispie F, Dinan TG, Cryan JF, et al. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. Transl Psychiatry. oct 2013;3(10):e309.

66. Bahr SM, Tyler BC, Wooldridge N, Butcher BD, Burns TL, Teesch LM, et al. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. Transl Psychiatry. oct 2015;5(10):e652.

67. Larousse É. Définitions : stress - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/stress/74848

68. J.-M. Thurin. Stress et mécanismes d'ajustements biopsychosociaux. :13.

69. Karl JP, Margolis LM, Madslien EH, Murphy NE, Castellani JW, Gundersen Y, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol. 1 juin 2017;312(6):G559-71.

70. Muniz, Luciana & Knosp, Camille & Yeretssian, Garabet. (2012). Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. Frontiers in immunology. 3. 310. 10.3389/fimmu.2012.00310.

71. Histology Laboratory Manual [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/sbpm_histology_old/lab/lab02_micrograph.html

72. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. Science. 8 juin 2012;336(6086):1262-7.

73. Microbiote et immunité intestinale. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. 2014. p. 189-99. Disponible sur: https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000138

74. Cortex préfrontal. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cortex_pr%C3%A9frontal&oldid=181551577

75. Sato, W., Kochiyama, T., Uono, S. et al. The structural neural substrate of subjective

happiness. Sci Rep 5, 16891 (2015). https://doi.org/10.1038/srep16891.

76. Ganglions de la base. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ganglions_de_la_base&oldid=179316405

77. Gyrus parahippocampique. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 20 août 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Gyrus_parahippocampique&oldid=174225598

78. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. août 2017;153(2):448-459.e8.

79. He, Y., Kosciolek, T., Tang, J., Zhou, Y., Li, Z., Ma, X., . . . Chen, X. (2018). Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis. European Psychiatry, 53, 37-45. do. He, Y., Kosciolek, T., Tang, J., Zhou, Y., Li, Z., Ma, X., . . . Chen, X. (2018). Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis. European Psychiatry, 53, 37-45. doi:10.1016/j.eurpsy.2018.05.011.

80. Klarer M, Arnold M, Günther L, Winter C, Langhans W, Meyer U. Gut Vagal Afferents Differentially Modulate Innate Anxiety and Learned Fear. J Neurosci. 21 mai 2014;34(21):7067-76.

81. Ramoz, N.; Perrain, R.; Gorwood,. Géntétique de la dépression [Internet]. Vol. 37. 2021 [cité 4 juill 2020]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S024610721460002X

82. Yamada K, Nabeshima T. Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB Signaling in Memory Processes. J Pharmacol Sci. 2003;91(4):267-70.

83. Abbas M Abul K, Lichtman P Andrew H, MD, Pillai P Shiv, MBBS. Immunité innée : Les premières défenses contre les infections. In: Abbas M Abul K, Lichtman P Andrew H, MD, Pillai P Shiv, MBBS, éditeurs. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique [Internet]. 6é édition. 2020. p. 21-44. Disponible sur: https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000028

84. De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. Proc Natl Acad Sci. 19 juin 2018;115(25):6458-63.

85. Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippert HJ, Clevers H, et al. Microbiota Controls the Homeostasis of Glial Cells in the Gut Lamina Propria. Neuron. janv

2015;85(2):289-95.

86. Mao Y-K, Kasper DL, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Bacteroides fragilis polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. Nat Commun. juin 2013;4(1):1465.

87. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. médecine/sciences. nov 2016;32(11):961-7.

88. Rocha-Ramírez LM, Pérez-Solano RA, Castañón-Alonso SL, Moreno Guerrero SS, Ramírez Pacheco A, García Garibay M, et al. Probiotic Lactobacillus Strains Stimulate the Inflammatory Response and Activate Human Macrophages. J Immunol Res [Internet]. 2017 [cité 18 mai 2021];2017. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516745/

89. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Nat Neurosci. févr 2017;20(2):145-55.

90. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, Begum-Haque S, Dasgupta S, Kasper DL, Kasper LH. A polysaccharide from the human commensal Bacteroides fragilis protects against CNS demyelinating disease. Mucosal Immunol. 2010 Sep;3(5):487-95. doi: 10.1038/mi.2010.29. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20531465.

91. Rodger A. Liddle, MD, Duke University MedicalCenter, 1033A Genome Science Research Building 1, 905 LaSalle Street,Durham, North Carolina 27710. [cité 3 oct 2020]; Disponible sur: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352345X19300074?token=51ACC0AF5389AAA900F2EA59E6F3836C59554F3407E4A174918A063CF98E7EDA2D698E835EEF0D421F6EE6D982436FA4

92. CISMeF. CISMeF [Internet]. Rouen University Hospital; [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: http://www.chu-rouen.fr/page/cellules-enterochromaffines

93. Bado A., Sobhani I. Physiologie de la sécrétion gastrique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-000-C-10, 2011.

94. The Hypothalamus (Integrative Systems) Part 1 [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: http://what-when-how.com/neuroscience/the-hypothalamus-integrative-systems-part-1/

95. Frankiensztajn LM, Elliott E, Koren O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. Curr Opin Neurobiol. juin 2020;62:76-82.

96. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial

colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. J Physiol. 1 juill 2004;558(Pt 1):263-75.

97. Błażej Misiak, Łoniewski I, Marlicz W, Frydecka D, Szulc A, Rudzki L, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. août 2020;102:109951.

98. de Weerth C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. Neurosci Biobehav Rev. déc 2017;83:458-71.

99. Hadizadeh M, Hamidi G, salamim M. Probiotic supplementation improves the cognitive function and the anxiety-like behaviors in the stressed rats. Iran J Basic Med Sci [Internet]. janv 2019 [cité 23 janv 2021];(Online First). Disponible sur: https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.33956.8078

100. Vagnerová K, Vodička M, Hermanová P, Ergang P, Šrůtková D, Klusoňová P, et al. Interactions Between Gut Microbiota and Acute Restraint Stress in Peripheral Structures of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and the Intestine of Male Mice. Front Immunol [Internet]. 19 nov 2019 [cité 23 oct 2020];10. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6878942/

101. Détection du quorum. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%A9tection_du_quorum&oldid=170010262

102. Catécholamine. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cat%C3%A9cholamine&oldid=166173811

103. Histamine — Wikipédia [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Histamine

104. Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang X-T, et al. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. PLOS ONE. 6 juill 2017;12(7):e0180745.

105. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. Science. 28 juill 2017;357(6349):eaaf9794.

106. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. Neuropharmacology. janv 2017;112:399-412.

107. Kynurénine — Wikipédia [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Kynur%C3%A9nine

108. Caso JR, Balanzá-Martínez V, Palomo T, García-Bueno B. The Microbiota and Gut-Brain Axis: Contributions to the Immunopathogenesis of Schizophrenia. Curr Pharm Des. 2016;22(40):6122-6133. doi: 10.2174/1381612822666160906160911. PMID: 27604609.

109. GPR35. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=GPR35&oldid=950342366
110. Portero P, Gomez-Merino D. Fatigue et motricité. EMC - Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation 2012;8(4):1-12 [Article 26-007-C-50].
111. Juneau DM, M.D., prévention Frcpc et D de la, clinique I de C de MP titulaire de, Cardiologist F de médecine de l'Université de M/, Prevention D of, et al. Efficacité de l'exercice pour prévenir et atténuer le diabète : un rôle important du microbiote intestinal [Internet]. Observatoire de la prévention. 2020 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://observatoireprevention.org/2020/02/01/efficacite-de-lexercice-pour-prevenir-et-attenuer-le-diabete-un-role-important-du-microbiote-intestinal/
112. Yin J, Ma J, Li Y, Ma X, Chen J, Zhang H, et al. Branched-chain amino acids, especially of leucine and valine, mediate the protein restricted response in a piglet model. Food Funct. 26 févr 2020;11(2):1304-11.
113. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Elevated Fecal Short Chain Fatty Acid and Ammonia Concentrations in Children with Autism Spectrum Disorder. Dig Dis Sci. 1 août 2012;57(8):2096-102.
114. Wahlström A, Sayin SI, Marschall H-U, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. Cell Metab. juill 2016;24(1):41-50.
115. Friedman ES, Li Y, Shen T-CD, Jiang J, Chau L, Adorini L, et al. FXR-Dependent Modulation of the Human Small Intestinal Microbiome by the Bile Acid Derivative Obeticholic Acid. Gastroenterology. 1 déc 2018;155(6):1741-1752.e5.
116. Jia W, Rajani C, Kaddurah-Daouk R, Li H. Expert insights: The potential role of the gut microbiome-bile acid-brain axis in the development and progression of Alzheimer's disease and hepatic encephalopathy. Med Res Rev. 2020;40(4):1496-507.
117. Schilderink R, Verseijden C, de Jonge WJ. Dietary Inhibitors of Histone Deacetylases in Intestinal Immunity and Homeostasis. Front Immunol [Internet]. 2013 [cité 20 oct 2020];4. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2013.00226/full
118. Histone désacétylase. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histone_d%C3%A9sac%C3%A9tylase&oldid=161079220
119. Facteur de transcription AP-1. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Facteur_de_transcription_AP-1&oldid=177374911
120. Goswami C, Iwasaki Y, Yada T. Short-chain fatty acids suppress food intake by

activating vagal afferent neurons. J Nutr Biochem. juill 2018;57:130-5.

121. Lal S, Kirkup AJ, Brunsden AM, Thompson DG, Grundy D. Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol. 1 oct 2001;281(4):G907-15.

122. Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M, Eubanks S, Harris M, Pappas TN, Takahashi T. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003 May;284(5):R1269-76. doi: 10.1152/ajpregu.00442.2002. PMID: 12676748.

123. Hoyles L, Snelling T, Umlai U-K, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, et al. Microbiome–host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood–brain barrier. Microbiome [Internet]. 21 mars 2018 [cité 8 nov 2020];6. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863458/

124. Wenzel TJ. Short-chain fatty acids (SCFAs) alone or in combination regulate select immune functions of microglia-like cells. Mol Cell Neurosci. 2020;10.

125. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain–gut axis alterations. J Physiol. 15 oct 2018;596(20):4923-44.

126. Skonieczna-Żydecka K, Grochans E, Maciejewska D, Szkup M, Schneider-Matyka D, Jurczak A, et al. Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women. Nutrients. déc 2018;10(12):1939.

127. Lee J, Venna VR, Durgan DJ, Shi H, Hudobenko J, Putluri N, et al. Young versus aged microbiota transplants to germ-free mice: increased short-chain fatty acids and improved cognitive performance. Gut Microbes [Internet]. [cité 15 janv 2021];12(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7757789/

128. Bactérie. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bact%C3%A9rie&oldid=178680598

129. Caroline ANSELME. Réponse immunitaire de l'hôte dans la symbiose bactérienne intracellulaire du charançon Sitophilus zeamais.

130. Peptidoglycane. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Peptidoglycane&oldid=175903842

131. Arentsen T, Qian Y, Gkotzis S, Femenia T, Wang T, Udekwu K, et al. The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior. Mol Psychiatry. févr 2017;22(2):257-66.

132. Rehman A, Taishi P, Fang J, Majde JA, Krueger JM. THE CLONING OF A RAT

PEPTIDOGLYCAN RECOGNITION PROTEIN (PGRP) AND ITS INDUCTION IN BRAIN BY SLEEP DEPRIVATION. Cytokine. 1 janv 2001;13(1):8-17.
133. Laman JD, ’t Hart BA, Power C, Dziarski R. Bacterial Peptidoglycan as a Driver of Chronic Brain Inflammation. Trends Mol Med. juill 2020;26(7):670-82.
134. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ, Bailey ML, Andridge R, Peng J, Jaremka LM, et al. Marital Distress, Depression, and a Leaky Gut: Translocation of Bacterial Endotoxin as a Pathway to Inflammation. Psychoneuroendocrinology. déc 2018;98:52-60.
135. Tosoni G. Bacterial peptidoglycans as novel signaling molecules from microbiota to brain. Curr Opin Pharmacol. 2019;7.
136. Facteur neurotrophique dérivé du cerveau. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 4 juill 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Facteur_neurotrophique_d%C3%A9riv%C3%A9_du_cerveau&oldid=162864651
137. CISMeF. HeTOP [Internet]. Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen; [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: https://www.hetop.eu/hetop/#rr=MSH_D_009473&q=plasticit%C3%A9+c%C3%A9r%C3%A9brale
138. Jena PK, Sheng L, Lucente JD, Jin L-W, Maezawa I, Wan Y-JY. Dysregulated bile acid synthesis and dysbiosis are implicated in Western diet–induced systemic inflammation, microglial activation, and reduced neuroplasticity. FASEB J. 2018;32(5):2866-77.
139. Jena et al. - 2018 - Dysregulated bile acid synthesis and dysbiosis are.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1096/fj.201700984RR
140. Mohammed SK, Magdy YM, El-Waseef DAA, Nabih ES, Hamouda MA, El-kharashi OA. Modulation of hippocampal TLR4/BDNF signal pathway using probiotics is a step closer towards treating cognitive impairment in NASH model. Physiol Behav. févr 2020;214:112762.
141. O’Leary OF, Ogbonnaya ES, Felice D, Levone BR, C. Conroy L, Fitzgerald P, et al. The vagus nerve modulates BDNF expression and neurogenesis in the hippocampus. Eur Neuropsychopharmacol. févr 2018;28(2):307-16.
142. Chunchai T, Thunapong W, Yasom S, Wanchai K, Eaimworawuthikul S, Metzler G, et al. Decreased microglial activation through gut-brain axis by prebiotics, probiotics, or synbiotics effectively restored cognitive function in obese-insulin resistant rats. J Neuroinflammation [Internet]. 9 janv 2018 [cité 1 févr 2021];15. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5761137/

143. Distrutti E, O'Reilly J-A, McDonald C, Cipriani S, Renga B, Lynch MA, et al. Modulation of Intestinal Microbiota by the Probiotic VSL#3 Resets Brain Gene Expression and Ameliorates the Age-Related Deficit in LTP. PLoS ONE [Internet]. 9 sept 2014 [cité 1 févr 2021];9(9). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4159266/

144. Tian P, Zou R, Song L, Zhang X, Jiang B, Wang G, et al. Ingestion of *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* strain CCFM687 regulated emotional behavior and the central BDNF pathway in chronic stress-induced depressive mice through reshaping the gut microbiota. Food Funct. 2019;10(11):7588-98.

145. Prykhodko O, Sandberg J, Burleigh S, Björck I, Nilsson A, Fåk Hållenius F. Impact of Rye Kernel-Based Evening Meal on Microbiota Composition of Young Healthy Lean Volunteers With an Emphasis on Their Hormonal and Appetite Regulations, and Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor. Front Nutr [Internet]. 29 mai 2018 [cité 1 févr 2021];5. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986961/

146. Worbe Yulia, Chapitre 27 - Les émotions, Neurophysiologie (3e édition), edited by Vibert Jean-François, 2019, Pages 279-282, ISBN 978-2-294-76376-2, http://dx.doi.org/10.1016/B978-2-294-76376-2.00027-1. (https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294763762000271) [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/toc/3-s2.0-C20180007057

147. Worbe Yulia,. Chapitre 27 - Les émotions, Neurophysiologie (3e édition) [Internet]. Vibert, Jean-François. 2019 [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294763762000271#hl0000106

148. Cambier, Jean, et al. Neurologie. Elsevier Health Sciences (US), 2012. [ClinicalKey Student].

149. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. Bioessays. oct 2014;36(10):940-9.

150. Leitão-Gonçalves R, Carvalho-Santos Z, Francisco AP, Fioreze GT, Anjos M, Baltazar C, et al. Commensal bacteria and essential amino acids control food choice behavior and reproduction. PLoS Biol [Internet]. 25 avr 2017 [cité 6 mars 2021];15(4). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404834/

151. Tomova A, Soltys K, Kemenyova P, Karhanek M, Babinska K. The Influence of Food Intake Specificity in Children with Autism on Gut Microbiota. Int J Mol Sci [Internet]. 17 avr 2020 [cité 6 mars 2021];21(8). Disponible sur:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215614/

152. Hiel S, Bindels LB, Pachikian BD, Kalala G, Broers V, Zamariola G, et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. Am J Clin Nutr. juin 2019;109(6):1683-95.

153. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice. Gastroenterology. août 2011;141(2):599-609.e3.

154. Glover ME, Cohen JL, Singer JR, Sabbagh MN, Rainville JR, Hyland MT, et al. Examining the Role of Microbiota in Emotional Behavior: Antibiotic Treatment Exacerbates Anxiety in High Anxiety-Prone Male Rats. Neuroscience. avr 2021;459:179-97.

155. Chu C, Murdock MH, Jing D, Won TH, Chung H, Kressel AM, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. Nature. oct 2019;574(7779):543-8.

156. Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, Gondo Y, Ishikawa H, Suda K, et al. Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut–brain interaction in human and animal models. Neurogastroenterol Motil. 2016;28(7):1027-36.

157. Abildgaard A, Kern T, Pedersen O, Hansen T, Lund S, Wegener G. A diet-induced gut microbiota component and related plasma metabolites are associated with depressive-like behaviour in rats. Eur Neuropsychopharmacol. févr 2021;43:10-21.

158. Loughman A, Ponsonby A-L, O'Hely M, Symeonides C, Collier F, Tang MLK, et al. Gut microbiota composition during infancy and subsequent behavioural outcomes. EBioMedicine. févr 2020;52:102640.

159. Lew L-C, Hor Y-Y, Yusoff NAA, Choi S-B, Yusoff MSB, Roslan NS, et al. Probiotic Lactobacillus plantarum P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Clin Nutr. oct 2019;38(5):2053-64.

160. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. J Affect Disord. 2019 Jun 15;253:317-326. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.097. Epub 2019 May 9. PMID: 31078831. [cité 7 mars 2021]; Disponible sur: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0165032719302873?token=E636EAE79F13FCB6346E5A47F3A1B4A55B66807D5BC85947543AACA06474AFD3BD9C2B6C5275EFF160D79833D201DA8F

161. Estingoy P. Henri Baruk et l'hypothèse colibacillaire de la schizophrénie…. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. sept 2019;177(7):698-701.

162. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. Sci Adv. févr 2019;5(2):eaau8317.
163. Yuan X, Zhang P, Wang Y, Liu Y, Li X, Kumar BU, et al. Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia. Schizophr Res. nov 2018;201:299-306.
164. Shen Y, Xu J, Li Z, Huang Y, Yuan Y, Wang J, et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study. Schizophr Res. juill 2018;197:470-7.
165. Nguyen TT, Kosciolek T, Maldonado Y, Daly RE, Martin AS, McDonald D, et al. Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. Schizophr Res. 1 févr 2019;204:23-9.
166. Ma X, Asif H, Dai L, He Y, Zheng W, Wang D, et al. Alteration of the gut microbiome in first-episode drug-naïve and chronic medicated schizophrenia correlate with regional brain volumes. J Psychiatr Res. avr 2020;123:136-44.
167. Zhu F, Guo R, Wang W, Ju Y, Wang Q, Ma Q, et al. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. Mol Psychiatry. 7 août 2019;
168. Cattane N, Richetto J, Cattaneo A. Prenatal exposure to environmental insults and enhanced risk of developing Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: focus on biological pathways and epigenetic mechanisms. Neurosci Biobehav Rev. oct 2020;117:253-78.
169. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. Cell. déc 2013;155(7):1451-63.
170. Zhang X, Pan L, Zhang Z, Zhou Y, Jiang H, Ruan B. Analysis of gut mycobiota in first-episode, drug-naïve Chinese patients with schizophrenia: A pilot study. Behav Brain Res. févr 2020;379:112374.
171. SPI1. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=SPI1&oldid=150717954
172. H3K9me2. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=H3K9me2&oldid=994434652
173. H3K4me3. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=H3K4me3&oldid=983092578
174. Joseph J, Depp C, Shih PB, Cadenhead KS, Schmid-Schönbein G. Modified

Mediterranean Diet for Enrichment of Short Chain Fatty Acids: Potential Adjunctive Therapeutic to Target Immune and Metabolic Dysfunction in Schizophrenia? Front Neurosci [Internet]. 27 mars 2017 [cité 14 mars 2021];11. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366345/

175. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia. Schizophr Res. avr 2020;S0920996420300864.

176. Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Toth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Guan, N.L., Kundu, P., Gulyas, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B.T., Diamond, B., Pettersson, S., 2014. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. Sci Transl Med 6, 263ra158.

177. Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, Origoni AE, Khushalani S, Leweke FM, et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. Schizophr Res. août 2013;148(0):130-7.

178. Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, van Beveren NJM, et al. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. Int J Neuropsychopharmacol. juill 2011;14(6):746-55.

179. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. Biol Psychiatry. 1 oct 2011;70(7):663-71.

180. Dunphy-Doherty F, O'Mahony SM, Peterson VL, O'Sullivan O, Crispie F, Cotter PD, et al. Post-weaning social isolation of rats leads to long-term disruption of the gut microbiota-immune-brain axis. Brain Behav Immun. févr 2018;68:261-73.

181. Abbas, Abul K., MBBS; Lichtman, Andrew H., MD, PhD; Pillai, Shiv, MBBS, PhD. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique . 6é édition. Elsevier Masson; 220apr. J.-C. 336 p.

182. Subbanna M, Shivakumar V, Talukdar PM, Narayanaswamy JC, Venugopal D, Berk M, et al. Role of IL-6/RORC/IL-22 axis in driving Th17 pathway mediated immunopathogenesis of schizophrenia. Cytokine. 2018;111:112-8.

183. Ding M, Song X, Zhao J, Gao J, Li X, Yang G, et al. Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. juin 2014;51:78-82.

184. Li H, Zhang Q, Li N, Wang F, Xiang H, Zhang Z, et al. Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with

schizophrenia. Psychiatry Res. 2016;246:700-6.

185. Debnath M, Berk M. Th17 Pathway–Mediated Immunopathogenesis of Schizophrenia: Mechanisms and Implications. Schizophr Bull. nov 2014;40(6):1412-21.

186. Klein-Petersen AW, Köhler-Forsberg O, Benros ME. Infections, antibiotic treatment and the Microbiome in relation to schizophrenia. Schizophr Res. déc 2019;S0920996419305407.

187. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Toxoplasme et toxoplasmoses. EMC - Maladies infectieuses 2019;16(2):1- 22 [Article 8-509-A-10].

188. TC-2018-Site-int.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: http://cnrtoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2020/03/TC-2018-Site-int.pdf

189. Reconnaître la toxoplasmose [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/toxoplasmose/definition-symptomes-complications-possibles

190. Alvarado-Esquivel C, Urbina-Álvarez JD, Estrada-Martínez S, Torres-Castorena A, Molotla-de-León G, Liesenfeld O, et al. Toxoplasma gondii infection and schizophrenia: A case control study in a low Toxoplasma seroprevalence Mexican population. Parasitol Int. juin 2011;60(2):151-5.

191. Esshili A. Toxoplasma gondii infection in schizophrenia and associated clinical features. Psychiatry Res. 2016;6.

192. Kezai AM, Lecoeur C, Hot D, Bounechada M, Alouani ML, Marion S. Association between schizophrenia and Toxoplasma gondii infection in Algeria. Psychiatry Res. sept 2020;291:113293.

193. Xiao J, Prandovszky E, Kannan G, Pletnikov MV, Dickerson F, Severance EG, et al. Toxoplasma gondii: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. Schizophr Bull. août 2018;44(5):983-92.

194. Severance EG, Gressitt KL, Halling M, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, et al. Complement C1q formation of immune complexes with milk caseins and wheat glutens in schizophrenia. Neurobiol Dis. 2012;48(3):447-53.

195. Kelly DL, Demyanovich HK, Rodriguez KM, Čiháková D, Talor MV, McMahon RP, et al. Randomized controlled trial of a gluten-free diet in patients with schizophrenia positive for antigliadin antibodies (AGA IgG): a pilot feasibility study. J Psychiatry Neurosci JPN. juill 2019;44(4):269-76.

196. Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, Green PHR, Briani C, Yolken RH, et al. Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. Schizophr Res.

2010;118(1):248-55.
197. Jackson J, Eaton W, Cascella N, Fasano A, Santora D, Sullivan K, et al. Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. Schizophr Res. nov 2014;159(0):539-42.
198. Čiháková D, Eaton WW, Talor MV, Harkus UH, Demyanovich H, Rodriguez K, et al. Gut permeability and mimicry of the Glutamate Ionotropic Receptor NMDA type Subunit Associated with protein 1 (GRINA) as potential mechanisms related to a subgroup of people with schizophrenia with elevated antigliadin antibodies (AGA IgG). Schizophr Res. 2019;208:414-9.
199. Golofast B, Vales K. The connection between microbiome and schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev. janv 2020;108:712-31.
200. Kraeuter, Ann-Katrin & Loxton, Heather & Costa Lima, Bruna & Rudd, Donna & Sarnyai, Zoltan. (2015). Ketogenic diet reverses behavioral abnormalities in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. Schizophrenia research. 169. 10.1016/j.schres.2015.10.041.
201. Tao Y, Zheng F, Cui D, Huang F, Wu X. A combination of three plasma bile acids as a putative biomarker for schizophrenia. Acta Neuropsychiatr. undefined/ed;1-4.
202. Moyer CE, Shelton MA, Sweet RA. Dendritic Spine Alterations in Schizophrenia. Neurosci Lett. 5 août 2015;601:46-53.
203. Joaquim, H.P.G., Costa, A.C., Gattaz, W.F. et al. Kynurenine is correlated with IL-1β in plasma of schizophrenia patients. J Neural Transm 125, 869–873 (2018). https://doi.org/10.1007/s00702-018-1838-8.
204. Chiappelli J, Notarangelo FM, Pocivavsek A, Thomas MAR, Rowland LM, Schwarcz R, et al. Influence of plasma cytokines on kynurenine and kynurenic acid in schizophrenia. Neuropsychopharmacology. juill 2018;43(8):1675-80.
205. Kegel ME, Bhat M, Skogh E, Samuelsson M, Lundberg K, Dahl M-L, et al. Imbalanced Kynurenine Pathway in Schizophrenia. Int J Tryptophan Res IJTR. 16 sept 2014;7:15-22.
206. Cao B, Chen Y, Ren Z, Pan Z, McIntyre RS, Wang D. Dysregulation of kynurenine pathway and potential dynamic changes of kynurenine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. avr 2021;123:203-14.
207. Tong J, Huang J, Luo X, Chen S, Cui Y, An H, et al. Elevated serum anti-NMDA receptor antibody levels in first-episode patients with schizophrenia. Brain Behav Immun. 1 oct 2019;81:213-9.
208. Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein HG, Vielhaber S, Kastner A, Skalej

M, Jordan W, Schiltz K, Klingbeil C, Wandinger KP, Bogerts B, Stoecker W (2013). Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. Journal of the American Medical Association Psychiatry 70, 271–278.

209. Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. J Neurol. avr 2011;258(4):686-8.

210. Rhoads J, Guirgis H, McKnight C, Duchemin A-M. Lack of anti-NMDA receptor autoantibodies in the serum of subjects with schizophrenia. Schizophr Res. juill 2011;129(2-3):213-4.

211. Haussleiter IS, Emons B, Schaub M, Borowski K, Brüne M, Wandinger K-P, et al. Investigation of antibodies against synaptic proteins in a cross-sectional cohort of psychotic patients. Schizophr Res. sept 2012;140(1-3):258-9.

212. Masdeu JC, González-Pinto A, Matute C, de Azúa SR, Palomino A, de Leon J, et al. Serum IgG Antibodies Against the NR1 Subunit of the NMDA Receptor Not Detected in Schizophrenia. Am J Psychiatry. oct 2012;169(10):1120-1.

213. Boctor D. Le rôle des fibres alimentaires et des prébiotiques dans le régime en pédiatrie. Paediatr Child Health. 10 juin 2020;25(4):264-264.

214. Reimer RA, Willis HJ, Tunnicliffe JM, Park H, Madsen KL, Soto-Vaca A. Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: A randomized controlled trial. Mol Nutr Food Res. 2017;61(11):1700484.

215. Burnet PW. S.20.02 Prebiotics and anxiety: translational studies toward new therapeutic strategies. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25:S141.

216. Kao AC-C, Safarikova J, Marquardt T, Mullins B, Lennox BR, Burnet PWJ. Pro-cognitive effect of a prebiotic in psychosis: A double blind placebo controlled cross-over study. Schizophr Res. juin 2019;208:460-1.

217. Kao AC-C, Burnet PWJ, Lennox BR. Can prebiotics assist in the management of cognition and weight gain in schizophrenia? Psychoneuroendocrinology. sept 2018;95:179-85.

218. Gronier B, Savignac HM, Miceli MD, Idriss SM, Tzortzis G, Anthony D, et al. Increased cortical neuronal responses to NMDA and improved attentional set-shifting performance in rats following prebiotic (B-GOS®) ingestion. Eur Neuropsychopharmacol. 2018;28(1):211-24.

219. MeSH Browser [Internet]. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D019936

220. Fávaro-Trindade CS, Grosso CR. Microencapsulation of L. acidophilus (La-05) and B. lactis (Bb-12) and evaluation of their survival at the pH values of the stomach and in bile. J Microencapsul. 2002 Jul-Aug;19(4):485-94. doi: 10.1080/02652040210140715. PMID: 12396385.

221. Caillard R, Lapointe N. In vitro gastric survival of commercially available probiotic strains and oral dosage forms. Int J Pharm. mars 2017;519(1-2):125-7.

222. Vernazza CL, Gibson GR, Rastall RA. Carbohydrate preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of Bifidobacterium. J Appl Microbiol. 2006;100(4):846-53.

223. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. Microorganisms. 28 mars 2014;2(2):92-110.

224. Andriantsoanirina V, Allano S, Butel MJ, Aires J. Tolerance of Bifidobacterium human isolates to bile, acid and oxygen. Anaerobe. juin 2013;21:39-42.

225. Vinderola CG, Prosello W, Ghiberto D, Reinheimer JA. Viability of Probiotic (Bifidobacterium, Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei) and Nonprobiotic Microflora in Argentinian Fresco Cheese. J Dairy Sci. sept 2000;83(9):1905-11.

226. Venema K, Verhoeven J, Verbruggen S, Espinosa L, Courau S. Probiotic survival during a multi-layered tablet development as tested in a dynamic, computer-controlled in vitro model of the stomach and small intestine (TIM-1). Lett Appl Microbiol. nov 2019;69(5):325-32.

227. Lin W-H, Yu B, Jang S-H, Tsen H-Y. Different probiotic properties for Lactobacillus fermentum strains isolated from swine and poultry. Anaerobe. juin 2007;13(3-4):107-13.

228. Ilha, E.C., da Silva, T., Lorenz, J.G. et al. Lactobacillus paracasei isolated from grape sourdough: acid, bile, salt, and heat tolerance after spray drying with skim milk and cheese whey. Eur Food Res Technol 240, 977–984 (2015). https://doi.org/10.1007/s00217-014-2402-x.

229. Muthukumarasamy P, Allan-Wojtas P, Holley RA. Stability of Lactobacillus reuteri in Different Types of Microcapsules. J Food Sci. 2006;71(1):M20-4.

230. Sanhueza E, Paredes-Osses E, González CL, García A. Effect of pH in the survival of Lactobacillus salivarius strain UCO_979C wild type and the pH acid acclimated variant. Electron J Biotechnol. sept 2015;18(5):343-6.

231. Graff S, Chaumeil J-C, Boy P, Lai-Kuen R, Charrueau C. Influence of pH conditions on the viability of Saccharomyces boulardii yeast. J Gen Appl Microbiol. 2008;54(4):221-7.

232. Tompkins TA, Mainville I, Arcand Y. The impact of meals on a probiotic during transit

through a model of the human upper gastrointestinal tract. Benef Microbes. 2011 Dec 1;2(4):295-303. doi: 10.3920/BM2011.0022. PMID: 22146689.

233. Uusitupa H-M, Rasinkangas P, Lehtinen MJ, Mäkelä SM, Airaksinen K, Anglenius H, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis 420 for Metabolic Health: Review of the Research. Nutrients [Internet]. 25 mars 2020 [cité 2 mai 2021];12(4). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230722/

234. Ku S, Park MS, Ji GE, You HJ. Review on Bifidobacterium bifidum BGN4: Functionality and Nutraceutical Applications as a Probiotic Microorganism. Int J Mol Sci [Internet]. 14 sept 2016 [cité 2 mai 2021];17(9). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037818/

235. Turroni F, Duranti S, Milani C, Lugli GA, van Sinderen D, Ventura M. Bifidobacterium bifidum: A Key Member of the Early Human Gut Microbiota. Microorganisms [Internet]. 9 nov 2019 [cité 2 mai 2021];7(11). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6920858/

236. Bozzi Cionci N, Baffoni L, Gaggìa F, Di Gioia D. Therapeutic Microbiology: The Role of Bifidobacterium breve as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Paediatric Diseases. Nutrients. 10 nov 2018;10(11):1723.

237. Chichlowski M, Shah N, Wampler JL, Wu SS, Vanderhoof JA. Bifidobacterium longum Subspecies infantis (B. infantis) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. Nutrients [Internet]. 28 mai 2020 [cité 2 mai 2021];12(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352178/

238. Wong CB, Odamaki T, Xiao J. Beneficial effects of Bifidobacterium longum subsp. longum BB536 on human health: Modulation of gut microbiome as the principal action. J Funct Foods. mars 2019;54:506-19.

239. Sanders ME, Klaenhammer TR. Invited Review: The Scientific Basis of Lactobacillus acidophilus NCFM Functionality as a Probiotic. J Dairy Sci. 2001;84(2):319-31.

240. Zhao Y, Hong K, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. Lactobacillus fermentum and its potential immunomodulatory properties. J Funct Foods. mai 2019;56:21-32.

241. Hill D, Sugrue I, Tobin C, Hill C, Stanton C, Ross RP. The Lactobacillus casei Group: History and Health Related Applications. Front Microbiol [Internet]. 10 sept 2018 [cité 8 mai 2021];9. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160870/

242. Nishida K, Sawada D, Yasui T, Kuwano Y, Rokutan K. Daily intake of Lactobacillus gasseri CP2305 ameliorates psychological premenstrual symptoms in young women: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. J Funct Foods. mai 2021;80:104426.

243. Selle K, Klaenhammer TR. Genomic and phenotypic evidence for probiotic influences of *Lactobacillus gasseri* on human health. FEMS Microbiol Rev. nov 2013;37(6):915-35.
244. Iwasa M, Aoi W. Chapter 13 - Benefits of Lactobacillus helveticus Fermented Milk in Sports and Health. In: Watson RR, Collier RJ, Preedy VR, éditeurs. Dairy in Human Health and Disease Across the Lifespan [Internet]. Academic Press; 2017. p. 183-95. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128098684000133
245. Ho SW, El-Nezami H, Shah NP. Effects of supplementation of citrulline and Lactobacillus helveticus ASCC 511 on intestinal epithelial cell integrity. J Funct Foods. janv 2020;64:103571.
246. Lee NY, Joung HC, Kim BK, Kim BY, Park TS, Suk KT. Lactobacillus lactis CKDB001 ameliorate progression of nonalcoholic fatty liver disease through of gut microbiome: addendum. Gut Microbes [Internet]. [cité 3 juin 2021];12(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7644178/
247. Chen C-L, Chao S-H, Pan T-M. Lactobacillus paracasei subsp. paracasei NTU 101 lyophilized powder improves loperamide-induced constipation in rats. Heliyon. avr 2020;6(4):e03804.
248. de Vries MC, Vaughan EE, Kleerebezem M, de Vos WM. Lactobacillus plantarum—survival, functional and potential probiotic properties in the human intestinal tract. Int Dairy J. sept 2006;16(9):1018-28.
249. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of Lactobacillus reuteri in Human Health and Diseases. Front Microbiol [Internet]. 19 avr 2018 [cité 5 juin 2021];9. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5917019/
250. Messaoudi S, Manai M, Kergourlay G, Prévost H, Connil N, Chobert J-M, et al. Lactobacillus salivarius: Bacteriocin and probiotic activity. Food Microbiol. déc 2013;36(2):296-304.
251. Mercier-Bonin M, Chapot-Chartier M-P. Surface Proteins of Lactococcus lactis: Bacterial Resources for Muco-adhesion in the Gastrointestinal Tract. Front Microbiol [Internet]. 23 nov 2017 [cité 5 juin 2021];8. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5703838/
252. Pais P, Almeida V, Yılmaz M, Teixeira MC. Saccharomyces boulardii: What Makes It Tick as Successful Probiotic? J Fungi [Internet]. 4 juin 2020 [cité 5 juin 2021];6(2). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7344949/
253. Vitetta L, Llewellyn H, Oldfield D. Gut Dysbiosis and the Intestinal Microbiome: Streptococcus thermophilus a Key Probiotic for Reducing Uremia. Microorganisms [Internet].

31 juill 2019 [cité 5 juin 2021];7(8). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723445/

254. Li Q, Hu W, Liu W-X, Zhao L-Y, Huang D, Liu X-D, et al. Streptococcus thermophilus Inhibits Colorectal Tumorigenesis Through Secreting β-Galactosidase. Gastroenterology. mars 2021;160(4):1179-1193.e14.

255. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. Biol Psychiatry. nov 2013;74(10):720-6.

256. Psychobiotiques complexe Vitall+ 30 gélules - Achat VIT'ALL + [Internet]. Phytocentre Nature et Forme. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: https://www.nature-et-forme.com/p/3076-psychobiotiques-complexe-vitall-30-gelules?msclkid=ac234ac29c221fc113b02a71042f1d44&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=S%2FFr%2FShopping&utm_term=4576373555487745&utm_content=Toutes%20Marques

257. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. 2016;32(3):315-20.

258. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. Clin Nutr. 1 avr 2019;38(2):522-8.

259. Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami M, Bahmani F, Kakhaki RD, Akbari E, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr. 1 oct 2017;36(5):1245-9.

260. Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Sivakumar A, Ali F, Pande A, et al. Bacillus coagulans MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. Nutr J. déc 2015;15(1):21.

261. Roman P, Estévez AF, Miras A, Sánchez-Labraca N, Cañadas F, Vivas AB, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. Sci Rep. déc 2018;8(1):10965.

262. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. Gastroenterology. 1 juin 2013;144(7):1394-1401.e4.

263. Colica C, Avolio E, Bollero P, Costa de Miranda R, Ferraro S, Sinibaldi Salimei P, et

al. Evidences of a New Psychobiotic Formulation on Body Composition and Anxiety. Mediators Inflamm. 2017;2017:1-10.

264. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, et al. Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. Benef Microbes. 2016;7(2):153-6.

265. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, Murphy R, et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. EBioMedicine. 1 oct 2017;24:159-65.

266. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, et al. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. Psychoneuroendocrinology. 1 févr 2019;100:213-22.

267. 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. Front Aging Neurosci [Internet]. 10 nov 2016 [cité 30 mai 2021];8. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105117/

268. Tamtaji OR, Heidari-soureshjani R, Mirhosseini N, Kouchaki E, Bahmani F, Aghadavod E, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. Clin Nutr. 1 déc 2019;38(6):2569-75.

269. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. Br J Nutr. 2011 Mar;105(5):755-64. doi: 10.1017/S0007114510004319. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20974015.

270. ORIKASA S, NABESHIMA K, IWABUCHI N, XIAO J-Z. Effect of repeated oral administration of Bifidobacterium longum BB536 on apomorphine-induced rearing behavior in mice. Biosci Microbiota Food Health. 2016;35(3):141-5.

271. Nagamine T, Sato N, Seo G. Probiotics Reduce Negative Symptoms of Schizophrenia: A Case Report. Int Med J 1994. 1 mars 2012;19:67-8.

272. Tomasik J, Yolken RH, Bahn S, Dickerson FB. Immunomodulatory Effects of Probiotic Supplementation in Schizophrenia Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Biomark

Insights. 1 juin 2015;10:47-54.

273. Okubo R, Koga M, Katsumata N, Odamaki T, Matsuyama S, Oka M, et al. Effect of bifidobacterium breve A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: A proof-of-concept study. J Affect Disord. févr 2019;245:377-85.

274. Microbiote et transplantation fécale [Internet]. L'Université des microbiotes. 2021 [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: https://universite-microbiotes.lequotidiendumedecin.fr/microbiote-et-transplantation-fecale/

275. Greffe de flore intestinale : les recommandations de l'ANSM pour améliorer la sécurité [Internet]. VIDAL. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13833-greffe-de-flore-intestinale-les-recommandations-de-l-ansm-pour-ameliorer-la-securite.html

276. Transplantation fécale [Internet]. FMC-HGE. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/

277. FEcal Microbiota Transplantation - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04001439

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.