



HAL
open science

Interconnexion entre la qualité du sommeil et le microbiote intestinal : optimisation de la qualité de vie

Lorette Morsiani

► **To cite this version:**

Lorette Morsiani. Interconnexion entre la qualité du sommeil et le microbiote intestinal : optimisation de la qualité de vie. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04313888

HAL Id: dumas-04313888

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04313888>

Submitted on 29 Nov 2023

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

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 17 NOVEMBRE 2023

PAR

MORSIANI LORETTE

née le 31 juillet 1996 à la Seyne sur mer

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**INTERCONNEXION ENTRE LA QUALITÉ DU
SOMMEIL ET LE MICROBIOTE INTESTINAL :
OPTIMISATION DE LA QUALITÉ DE VIE**

JURY :

Président : Madame le Docteur Anne-Véronique DAVIN-REGLI

Membres : Madame le Docteur Véronique ROUX
Monsieur le Docteur Éric BARTHELEMY

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER 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. Pierre REBOUILLON 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 Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

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 M. Romaric LACROIX
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. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	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 BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

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

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

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 THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	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	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

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 M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

Madame le Docteur Anne-Véronique DAVIN-REGLI, merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury, je vous adresse mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Véronique ROUX, c'est avec une profonde gratitude que je vous remercie pour votre soutien, votre expertise et votre bienveillance tout au long de mon parcours de thèse. C'est un privilège d'avoir eu l'opportunité de travailler sous votre direction, vous avez su choisir les mots appropriés pour éviter tout stress. Vous avez toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Éric BARTHELEMY, premièrement merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, je n'aurais voulu personne d'autre que vous. De ma première année de pharmacie jusqu'à la dernière vous m'avez appris le métier de pharmacien et transmis beaucoup de savoir. C'était un réel plaisir de vous avoir comme titulaire, s'il fallait pleurer à nouveau pour travailler avec vous je le referai encore. Mille merci pour votre bienveillance, vos transmissions de connaissances et vos conseils qui seront précieux pour mes futures années. Et un dernier grand merci pour votre humour spontané, décalé et cette simplicité. Merci BOSS ;)

À ma famille,

À mes parents, un simple merci et quelques lignes ne suffiront pas pour vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que vous avez pu faire pour moi.

Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous, à cette union si solide et à tous les sacrifices que vous avez pu faire pour que je puisse avoir la meilleure vie possible. Merci d'avoir pu rendre mon rêve réalisable.

Maman, merci pour tes précieux conseils de vie. Merci de m'écouter ventiler minimum deux fois par jour, et ça, depuis le premier jour où j'ai su parler. A chaque étape de ma vie tu as été ma confidente et ma meilleure amie. Ton amour, ta patience et tes encouragements ont été une source inestimable de force et de motivation. Cette relation unique que l'on a toutes les deux

est la meilleure ressource que j'ai pu avoir durant toutes ses années. Ta présence et tes mots d'encouragement ont été mes plus grands trésors. Je t'aime indéfiniment.

Papa, avoir un père aussi travailleur et dévoué pour sa famille n'a été que source d'inspiration pour moi. Merci d'avoir toujours cru en ma réussite et d'avoir toujours fait en sorte que l'impossible devienne possible. You're my inspiration. Alors non ne commence pas à demander à maman si elle veut du thé, ça veut juste dire que tu es le pilier de ma vie. A travers toutes les étapes de ma vie, tu as été mon protecteur, à fond derrière moi. Ton amour est un véritable refuge où je peux trouver du réconfort. Je t'aime indéfiniment.

A mon petit frère, mon boubou et à notre relation fraternelle si fusionnelle et à tous ses fous rires que l'on a depuis toujours. De la fameuse boulette, à nos stratagèmes pour dormir ensemble. Merci d'exister. Je t'aime.

À mes grands-parents, pépé et mémé, voici l'achèvement de toutes ses années d'études. Ça y est, c'est aujourd'hui !!! Merci d'être aussi fier de moi comme vous l'êtes de tous vos petits-enfants. À nos midis, deux fois par semaine, et à nos siestes avec pépé. À tes plats surprises mémé. À nos voyages en Dordogne, en Italie et à Clermont. A nos moments Rians, les plus précieux que j'ai pu avoir et à encore pleins d'autres souvenirs. Chaque moment passé avec vous est un régal. Je vous aime.

À ma Mamie, merci pour tout cet amour inconditionnel que tu me donnes au quotidien. À ta simplicité et ta bonne humeur quotidienne c'est un véritable bonheur de t'avoir dans ma vie. Toujours scintillante et à la pointe de la mode. Je t'aime.

À mes cousines, Pauline et Mathilde sans qui toute ma jeunesse n'aurait pas été ce qu'elle a été. A tous ces souvenirs, cet amour et ce lien si fort qui nous uni. A ma Juliette qui est arrivée après mais que j'aime tout aussi fort. Vous êtes comme mes sœurs.

À ma tante Stéphanie, merci pour ton investissement dans la décoration de la salle, sans toi ça aurait été impossible.

À toi Kenza, ma petite sœur, ma future consœur. A nos ressemblances flagrantes et à cet amour fraternel. Merci pour ton soutien infailible pendant ces années de pharma que tu vis aussi à ton

tour. Merci pour tous nos moments partagés, nos moments à la piscine et au cross-fit, à ce confinement passé ensemble et à la souris dont tu as réussi à nous débarrasser. À tous nos fous rires quotidiens. Merci. Sans toi ma vie ne serait pas la même.

À toi, Simon, en cette journée si spéciale, je tiens à te dire combien je suis reconnaissante pour ton soutien inébranlable durant ses trois années. À nos moments à me faire réciter mes cours, à nos moyens mnémotechniques dont on se souviendra toujours. Ta présence à mes côtés a été une source constante de motivation et de réconfort. Ton amour et ton soutien sont des piliers solides sur lesquels je peux m'appuyer constamment. Tu es mon meilleur ami, mon confident. Avec toi à mes côtés, chaque défi devient une opportunité et chaque victoire est encore plus précieuse. Aujourd'hui, en célébrant cette étape importante de ma vie je veux que tu saches à quel point je t'aime.

À tous les membres de ma famille, et à ma belle-famille, tous vous citer me serait impossible, mais merci du fond de du cœur d'être présent en ce jour. Je vous aime tous.

À mes amis,

Clothilde, ma moitié, « *il y a les amis, il y a la famille et puis il y a les amis qui deviennent la famille* ». Ton amitié est si précieuse depuis maintenant treize ans. Tu as été le meilleur soutien pendant la PACES, le meilleur binôme pendant ces 6 années d'études, ma meilleure coloc pendant le confinement ET pendant les années pharma. C'est simple, si on ne se voit pas, on s'appelle, si on ne s'appelle pas, on s'écrit. Des confidences, des banalités, des urgences, c'est pour moi une évidence que de te parler tous les jours.

Ce lien si fort, une telle complicité, une telle familiarité, c'est comme si nous étions connectées. Merci à toi et merci à la vie de m'avoir offert une amie aussi précieuse.

À mes amis de fac, sans qui ces années n'auraient pas eu la même saveur.

James, merci pour toutes ces soirées passées ensemble, ses fous rires et ses moments inoubliables.

Quentin, merci pour ton humour et ta bienveillance, sans toi les midis à la fac n'auraient pas été les mêmes. A **Camille** que j'aime tant.

Ines et Dylan, pour votre gentillesse et cette nouvelle amitié naissante, merci.

À **ma merveilleuse Rita**, ma plus belle rencontre de ces années de fac, merci pour ton écoute et tes précieux conseils. Je te remercie du fond du cœur d'être cette personne extraordinaire dans ma vie et tout le réconfort que tu m'as apporté et que tu m'apportes encore à + de 17 000 km de moi. Je t'aime.

À **Alix**, à cette amitié qui dure depuis dix belles années. Même loin de moi, tu mets tout en œuvre pour être présente dans les moments les plus importants comme celui-ci. À toi, à nous, et à nous trois avec ma petite Charlie. Pour toujours dans mon cœur. Je vous aime.

À **Manon** et **Claire**, ces années au lycée auprès de vous ont été une période incroyable de ma vie, vous êtes mes plus gros fou-rires et mes plus beaux souvenirs. Je vous remercie du fond du cœur de faire encore parti de mon quotidien et d'être présentes aujourd'hui. Une mention spéciale pour Manon, pour ton investissement dans la correction de ma thèse, un simple merci serait insuffisant. Le retour du grand binôme !

À **Sami** et **Mathieu** merci d'être toujours présents dans ma vie, cette amitié est si précieuse pour moi.

À toute l'équipe de la pharmacie La Cantarelle **Julie, Jade, Ludo, Coline, Papi, Isa, Gaelle, Audrey et Fabien**, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude d'avoir eu le privilège de travailler avec une équipe aussi extraordinaire. C'est avec le cœur lourd que je quitte cette équipe, cette ambiance de travail je ne pourrais la trouver nulle part ailleurs. **Manu**, je voulais également te remercier pour toutes ces recherches pour trouver mon sujet de thèse.

Merci à tous, infiniment.

« 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

<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	17
<i>TABLE DES FIGURES</i>	19
<i>INTRODUCTION</i>	22
<i>I. LE SOMMEIL</i>	23
<i>1. Qu'est-ce que le sommeil ?</i>	23
<i>2. Le système circadien</i>	24
<i>2.1. La mélatonine</i>	25
<i>3. Comment étudie-t-on le sommeil ?</i>	26
<i>3.1. EEG</i>	27
<i>4. Les différentes phases du sommeil</i>	28
<i>4.1. Le sommeil lent</i>	28
4.1.1. Le stade 1	28
4.1.2. Le stade 2	29
4.1.3. Les stades 3 et 4.....	30
<i>4.2. Le sommeil paradoxal</i>	31
<i>4.3. Aires cérébrales activées durant le sommeil</i>	32
<i>4.4. Hypnogramme</i>	34
<i>5. Les besoins en sommeil</i>	35
<i>5.1. Chez le nourrisson</i>	36
<i>5.2. De l'enfance à l'adolescence</i>	36
<i>5.3. Chez les adultes</i>	37
<i>5.4. Chez les seniors + 60 ans</i>	38
<i>6. Les bienfaits du sommeil</i>	38
<i>7. Les troubles du sommeil</i>	40
<i>7.1. Définition</i>	40
<i>7.2. Les différentes pathologies du sommeil</i>	41

7.2.1.	L'insomnie	41
7.2.2.	L'hypersomnie	42
7.2.3.	La parasomnie	43
7.2.4.	Les troubles du rythme veille-sommeil	46
7.2.5.	La privation chronique de sommeil	46
7.3.	Les conséquences sur l'organisme.....	46
II.	LE MICROBIOTE INTESTINAL	48
1.	Généralités	48
1.1.	Définition.....	48
1.1.1.	Localisation	49
1.1.2.	Identification du microbiote intestinal.....	49
1.1.3.	La composition du microbiote intestinal	50
1.1.4.	Les différents facteurs impliqués dans la mise en place du microbiote intestinal	53
2.	Les différents rôles du microbiote intestinal.....	55
2.1.	L'effet barrière.....	55
2.2.	L'immuno-modulation	57
2.3.	La fonction métabolique.....	59
2.3.1.	Le métabolisme des protéines	60
2.3.2.	Le métabolisme des glucides.....	61
2.3.3.	Le métabolisme des lipides	61
2.3.4.	Le métabolisme des gaz.....	63
2.4.	La synthèse de vitamines	63
2.5.	La neuromodulation.....	64
3.	Dysbiose et déséquilibre de la flore intestinale.....	65
3.1.	Définition.....	65
3.2.	La perméabilité intestinale	65
3.2.1.	Leaky Gut Syndrome.....	66
3.3.	Les causes d'une dysbiose	68
3.4.	Les symptômes d'une dysbiose.....	69
3.5.	Les conséquences d'une dysbiose	69
3.5.1.	Les pathologies digestives	69

3.5.2.	Les pathologies métaboliques.....	71
3.5.3.	Les pathologies respiratoires	72
3.5.4.	La dépression.....	72
3.5.5.	Les troubles du sommeil.....	73
III.	<i>L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU.....</i>	73
1.	<i>L'axe intestin-cerveau</i>	73
1.1.	Généralités	73
1.2.	La communication entre le cerveau et l'intestin.....	74
1.2.1.	Les rôles du SNA.....	74
1.2.2.	Le rôle du SNE	77
1.2.3.	L'interaction entre le SNE et le SNA	79
2.	<i>L'axe microbiote-intestin-cerveau.....</i>	80
2.1.	La barrière hémato-encéphalique (BHE).....	81
2.2.	Les voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau	81
2.2.1.	La voie neurologique : le Nerf Vague	82
2.2.2.	La voie immunitaire	83
2.2.3.	La voie métabolique avec les AGCC	84
2.2.4.	La voie endocrinienne : métabolisme du tryptophane	85
IV.	<i>INTERACTION ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LA QUALITÉ DU SOMMEIL.....</i>	86
1.	<i>Les neurotransmetteurs du microbiote intestinal dans la modulation du sommeil ...</i>	86
1.1.	Le tryptophane (Trp)	86
1.2.	La sérotonine.....	87
1.3.	La mélatonine.....	88
2.	<i>La relation entre le microbiote intestinal et les troubles du sommeil.....</i>	89
2.1.	Hyperperméabilité intestinale et perturbation du rythme circadien	89
2.2.	Insomnie, stress et dépression	89
2.3.	Troubles du sommeil et obésité	90
2.4.	Troubles du sommeil et troubles gastro-intestinaux	91
2.4.1.	Insomnies et inflammation	91

2.4.2.	Insomnies et Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)	92
2.4.3.	Insomnies et syndrome de l'intestin irritable (SII) ou syndrome du côlon irritable (SCI).....	93
<i>V. AMELIORATION DE LA QUALITÉ DE SOMMEIL VIA LE MICROBIOTE</i>		
<i>INTESTINAL ET VICE-VERSA</i>		94
1.	<i>Conduite à tenir devant une plainte de sommeil</i>	94
2.	<i>Bonne hygiène du sommeil</i>	96
3.	<i>Les compléments alimentaires</i>	97
3.1.	<i>Le tryptophane</i>	97
3.2.	<i>La sérotonine</i>	98
3.3.	<i>La mélatonine</i>	100
3.3.1.	Dans le SCI et les MICI.....	100
3.3.2.	Dans l'obésité.....	101
3.4.	<i>Les prébiotiques</i>	101
3.5.	<i>Les probiotiques</i>	103
<i>CONCLUSION</i>		107

LISTE DES ABREVIATIONS

NSC : Noyau suprachiasmatique
HC : Horloge centrale
ATP : Adénosine triphosphate
EEG : Électroencéphalogramme
ECG : Électrocardiogramme
EMG : Électromyogramme
EOG : Eléctro-oculogramme
IRM : Imagerie par résonance magnétique
REM : Rapid eye movement
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
SII : Syndrome inflammatoire de l'intestin
SCI : Syndrome chronique de l'intestin
ARN : Acides Ribonucléiques
HMO : Human maternal oligosaccharide
AGCC : Acide gras à chaîne courte
PAM : Peptide anti-microbien
TLR : Récepteurs toll-like
IEL : Récepteur intracellulaire
GALT : Tissu lymphoïde associé au tube digestif
TD : Tube digestif
GABA : Acide-γ-aminobutyrique
NT : Neurotransmetteur
NA : Noradrénaline
SNE : Système nerveux entérique
LPS : Lipopolysaccharide
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons
RCH : Rectocolite hémorragique
SNA : Système nerveux autonome
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
SNS : Système nerveux somatique

IPAN : Neurone afférent primaire intrinsèque
BHE : Barrière hémato-encéphalique
5-HTP : 5-hydroxytryptophane
5-HT : 5-hydroxytryptamine
SERT : Transporteur de la sérotonine
MAO : Monoamine oxydase
5-HIAA : Acide 5-hydroxyindol-acétique
TRP : Tryptophane
TPH1 : Tryptophane 5 hydroxylase 1
SII-C : Syndrome intestin irritable constipation
SII-D : Syndrome intestin irritable diarrhée

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Les voies de transmission des informations extérieures à l'horloge centrale, puis aux différentes régions périphériques	24
Figure 2 : Voies de production de la mélatonine dans l'axe rétino-hypothalamique	25
Figure 3 : Production de la mélatonine en fonction du temps (en heures).....	26
Figure 4 : Polysomnographie - évolution du sommeil durant une nuit de 6 à 8 heures	27
Figure 5 : EEG.....	28
Figure 6 : Ondes Bêta.....	29
Figure 7 : Tracé EEG Stade 1.....	29
Figure 8 : Ondes Alpha	29
Figure 9 : Ondes Thêta	30
Figure 10 : Tracé ECG Stade 2	30
Figure 11 : Tracé ECG Stades 3 et 4.....	30
Figure 12 : Ondes Delta	31
Figure 13 : Découpage du sommeil suivant les différents stades	32
Figure 14 : Les différents stades du sommeil dans les différentes parties du cerveau.....	33
Figure 15 : Aires cérébrales activées pendant le sommeil	34
Figure 16 : Déroulement d'une nuit de sommeil (hypnogramme)	35
Figure 17 : Le nombre d'heures de sommeil au fil de l'âge.....	35
Figure 18 : Hypnogramme chez l'enfant	37
Figure 19 : Hypnogramme chez le jeune adulte.....	38
Figure 20 : Hypnogramme chez la personne âgée	38
Figure 21 : Les bienfaits du sommeil	39
Figure 22 : L'échelle d'Epworth	41
Figure 23 : Comparaison d'un hypnogramme d'un sujet narcoleptique à celui d'un sujet normal	42
Figure 24 : Les différents microbiotes du corps humain.....	48
Figure 25 : Les différentes caractéristiques physico-chimiques et physiologiques entre l'estomac et le côlon.....	49
Figure 26 : Métagénomique "shotgun"	50
Figure 27 : Métagénomique "ciblée"	50

Figure 28 : La composition taxonomique du microbiote intestinal	51
Figure 29 : Répartition des bactéries symbiotiques dans le corps humain.....	52
Figure 30 : Organisation des entérocytes	55
Figure 31 : Caractéristiques et rôle du mucus	56
Figure 32 : Le mucus, première ligne de défense contre les bactéries pathogènes qui traversent notre tube digestif.....	57
Figure 33 : Récepteurs de reconnaissance de type Toll	58
Figure 34 : Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT)	58
Figure 35 : Les cellules M.....	59
Figure 36 : Fermentation des lipides protéines et glucides	59
Figure 37 : Fonctions métaboliques du microbiote intestinal	60
Figure 38 : Le cholestérol.....	62
Figure 39 : Excrétions du cholestérol.....	63
Figure 40 : Synthèse de la sérotonine par les cellules entérochromaffines.....	64
Figure 41 : Dysbiose et déséquilibre de la flore intestinale	65
Figure 42 : Hyperperméabilité intestinale	66
Figure 43 : Leaky gut syndrome	66
Figure 44 : Rôle de la zonuline dans la perméabilité intestinale.....	67
Figure 45 : Conséquences d'une dysbiose du microbiote intestinal sur la santé	69
Figure 46 : Les MICI.....	70
Figure 47 : Représentation schématique des bactéries intestinales dans les MICI	70
Figure 48 : Microbiote intestinal chez les personnes souffrant d'obésité.....	72
Figure 49 : Le système nerveux périphérique (SNP)	74
Figure 50 : Organisation du SN.....	75
Figure 51 : Neurones pré et post-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques.....	77
Figure 52 : Composition du SNE	77
Figure 53 : Les neurones du SNE.....	78
Figure 54 : Le péristaltisme intestinal	79
Figure 55 : Les différentes voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau	82
Figure 56 : Voie de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau par le nerf vague et le système immunitaire.....	83
Figure 57 : Rôle du tryptophane.....	86
Figure 58 : Rôle de la sérotonine	88

Figure 59 : Facteurs entrainant une perturbation du sommeil dans les maladies inflammatoires de l'intestin.....	93
Figure 60 : Agenda du sommeil – HAS	94
Figure 61 : Application KANOPEE.....	95
Figure 62 : L'application KANOPEE.....	95
Figure 63 : Les prébiotiques.....	102
Figure 64 : Le mécanisme d'action des probiotiques	103
Figure 65 : Résultats d'analyses sur le site Nahibu	104
Figure 66 : Conseils sur l'alimentation et les types de probiotiques à prendre selon le bilan du microbiote intestinal avec l'option "Shido"	104
Figure 67 : Probiotique Neurobiotique PS128 de chez Synergia.....	105
Figure 68 : Probiolog sommeil, Micro Bior stress sommeil associés aux prébiotiques et serenitas de symbiosis	106

INTRODUCTION

Le sommeil est le pilier de notre bien-être physique et mental. Il est, depuis longtemps, étudié sous différents angles. Toutefois, une toute nouvelle perspective émerge aujourd'hui, mettant en lumière une connexion entre la qualité du sommeil et le microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal, également appelé *flore intestinale*, désigne l'ensemble des micro-organismes présents dans le tractus digestif humain. Étant désormais reconnu comme un organe à part entière, il joue un rôle décisif dans notre bien-être. Un déséquilibre de cette flore, pourrait engendrer des répercussions sur la qualité de notre sommeil. En effet, la flore intestinale agit sur le sommeil par le biais d'un axe que l'on appelle « l'axe intestin-cerveau ». L'intestin est colonisé par des milliards de bactéries et innervé par environ 500 millions de neurones, modifiant le fonctionnement cérébral par différentes voies que les chercheurs essaient d'identifier au fil des années. Il existe donc un véritable dialogue entre le cerveau et l'intestin et de ce fait entre le sommeil et le microbiote intestinal.

Pour mieux comprendre cette connexion nous allons définir dans un premier temps les besoins en sommeil de chacun ainsi que des troubles du sommeil comme les insomnies, qui peuvent apparaître et avoir des conséquences sur notre humeur.

Dans un second temps, nous allons nous intéresser aux rôles du microbiote intestinal et aux conséquences d'une dysbiose.

Enfin, nous parlerons de la place de l'axe microbiote – intestin –cerveau dans l'interaction entre le microbiote intestinal et la qualité du sommeil.

Plus encore, des découvertes récentes nous amènent à une perspective prometteuse : celle d'optimiser notre qualité de sommeil et la composition de notre microbiote. En comprenant les interactions entre ces deux composantes de notre santé, nous pourrions être en mesure de façonner un avenir où un sommeil réparateur et un microbiote intestinal équilibré se lient pour améliorer notre bien-être global.

I. LE SOMMEIL

Le sommeil est un état physiologique périodique de l'organisme (1) dans lequel nous passons plus d'un tiers de notre vie. Il fait partie des fonctions vitales de l'organisme (comme la respiration, la digestion ou encore l'immunité).

Il est déterminant pour la maturation cérébrale, le développement, l'immunité et la préservation de nos capacités cognitives. (2)

Les troubles du sommeil touchent une part importante de la population et leur fréquence a augmenté ces dernières décennies. Il est donc essentiel de comprendre l'importance d'une bonne nuit de sommeil.

1. Qu'est-ce que le sommeil ?

Le sommeil est une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil.

C'est un état physiologique périodique et réversible caractérisé par :

- Une diminution de l'activité motrice
- Une réactivité aux stimulations amoindrie
- Une perte de la vigilance
- Une limitation des processus perceptuels

Au niveau du corps, on retrouve une diminution progressive des fonctions de base de l'organisme. Le pouls et la respiration ralentissent, la tension artérielle, le tonus musculaire et la température corporelle baissent.

Le sommeil est nécessaire au bon fonctionnement du corps humain. En effet, il intervient sur plusieurs plans : il permet la récupération physique et mentale, la synthèse de protéine et d'hormones (telle que l'hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent) et la consolidation des défenses immunitaires. Il favorise le renouvellement des cellules et leur division, et, le maintien de l'alerte durant la période d'éveil.

Chez les êtres vivants, le fait de passer d'un état de veille au sommeil est coordonné par les rythmes circadiens et l'hormone du sommeil, la mélatonine. Ce processus complexe est contrôlé par le cerveau.

2. Le système circadien

Le sommeil est une étape des rythmes circadiens. Ils sont composés de cycles biochimiques (synthèse moléculaire, hormonale...), physiologiques (battements cardiaques, activité électrique cérébrale...) et comportementaux (sommeil), qui interviennent à certains moments de la journée et en fonction de la lumière du jour.

Les rythmes biologiques sont orchestrés par une horloge centrale (HC). Elle est située dans l'hypothalamus antérieur et, est représentée par le noyau suprachiasmatique (NSC). Le NSC recueille les différentes informations issues de l'environnement et les événements auxquels l'organisme est confronté. Il les transmet aux organes et aux cellules pour ajuster les points de consigne. Sans le NSC, les fonctions des organes seraient maintenues mais ne seraient ni rythmées ni synchronisées.

Ces rythmes biologiques sont influencés par les stimuli de l'environnement, nommés synchroniseurs (Figure 1). Ces derniers contrôlent les rythmes circadiens mais ne les créent pas, ils les calibrent sur 24 heures. L'horloge régulant notre sommeil est contrôlée par des mécanismes biologiques : la production de mélatonine et la production d'adénosine.

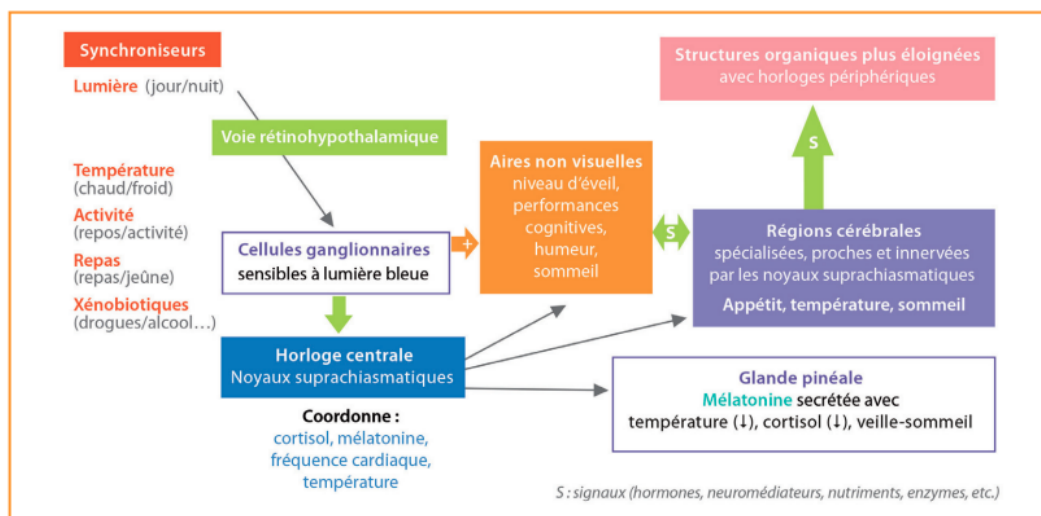


Figure 1 : Les voies de transmission des informations extérieures à l'horloge centrale, puis aux différentes régions périphériques

(3)

L'ajustement de ces rythmes circadiens sous l'effet de ses synchroniseurs varie d'une personne à l'autre. On distingue trois chronotypes que l'on peut évaluer grâce au questionnaire de typologie circadienne de Horne et Osteberg : https://reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/dlm_uploads/2017/04/Questionnaire-Horne-et-Ostberg.new-0.pdf

Le chronotype matinal : se réveille et se couche tôt, est plus productif en début de journée et difficulté de rester éveillé la nuit.

Le chronotype intermédiaire

Le chronotype tardif : se réveille plus tard, se réveille fatigué, démarre plus lentement mais est à son meilleur dans la soirée.

2.1. La mélatonine

La mélatonine, hormone du sommeil, permet de réguler l'heure de l'endormissement selon les changements de luminosité. C'est un marqueur spécifique de l'horloge circadienne. (4) (5) Sa production est donc commandée par des cellules de la rétine sensibles à la luminosité qui transmettent un message au NSC (Figure 2). Il transmet l'information à la glande pinéale, ou épiphyse qui sécrète ensuite la mélatonine. Sa production est importante durant la nuit, maximale vers 3-4 heures du matin (Figure 3) et plus faible durant le jour. Sa sécrétion dépend de la longueur des journées, de l'exposition à la lumière artificielle ou encore de l'activité physique journalière. La mélatonine est synthétisée à partir d'un neurotransmetteur, la sérotonine qui permet aussi de réguler les rythmes circadiens dans le noyau suprachiasmatique. Avec l'âge, la production de mélatonine diminue à cause de la calcification de la glande pinéale et d'une diminution de l'activité enzymatique de la sérotonine.

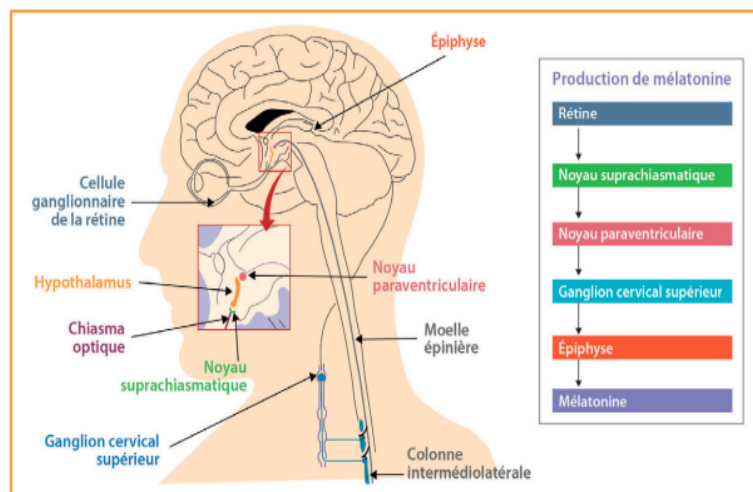


Figure 2 : Voies de production de la mélatonine dans l'axe rétino-hypothalamique

(3)

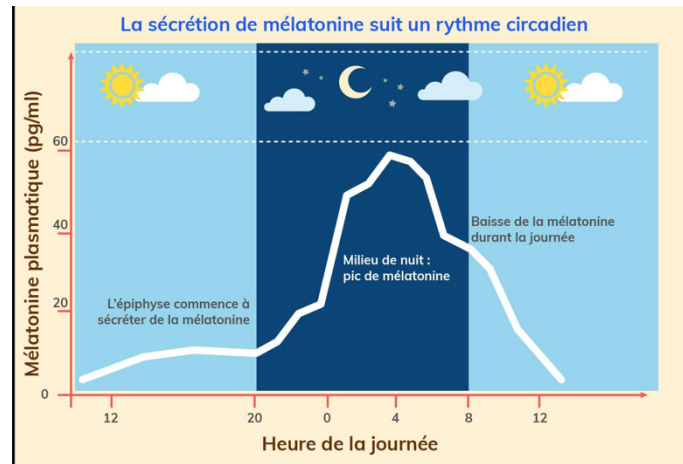


Figure 3 : Production de la mélatonine en fonction du temps (en heures)
(3)

2.2. L'adénosine

L'adénosine est une molécule biologique essentielle pour la régulation du temps de veille et de sommeil. C'est une substance hypnogène, qui induit l'envie de dormir et qui s'accumule dans le cerveau durant l'éveil. Lorsqu'elle atteint un certain seuil, l'adénosine va inhiber l'activité cérébrale et provoquer l'endormissement. Le réveil est provoqué lorsque l'adénosine a été éliminée durant le sommeil et a atteint un seuil dit « bas ». Le café et le thé, par exemple, tiennent éveillé parce qu'ils bloquent les récepteurs de l'adénosine entraînant le non déclenchement du sommeil.(6)

L'adénosine provient de la dégradation de l'ATP (adénosine triphosphate). La forte activité cérébrale pendant l'état d'éveil induit une forte consommation d'ATP et se traduit par l'accumulation d'adénosine.

Une diminution de sa production pendant le sommeil, due à sa métabolisation constante par l'adénosine désaminase, entraîne rapidement une réduction générale de sa concentration dans le cerveau pouvant ainsi créer des conditions propices à l'éveil.

3. Comment étudie-t-on le sommeil ?

On utilise la polysomnographie pour suivre le sommeil et son évolution tout au long de la nuit (6 à 8 heures).

Des électrodes sont collées sur le crâne pour l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau (EEG : électroencéphalogramme) et d'autres sur le visage pour capter les mouvements des yeux (EOG : électro-oculogramme). Le tonus musculaire (EMG : électromyogramme) et l'activité

cardiaque (ECG : électrocardiogramme) sont également observés (Figure 4). Tous ces éléments recueillis vont tracer le sommeil.

Le sujet endormi est en permanence filmé par une caméra spéciale, et tous les bruits sont captés par des micros. Le tracé est annoté de façon permanente par une équipe médicale.

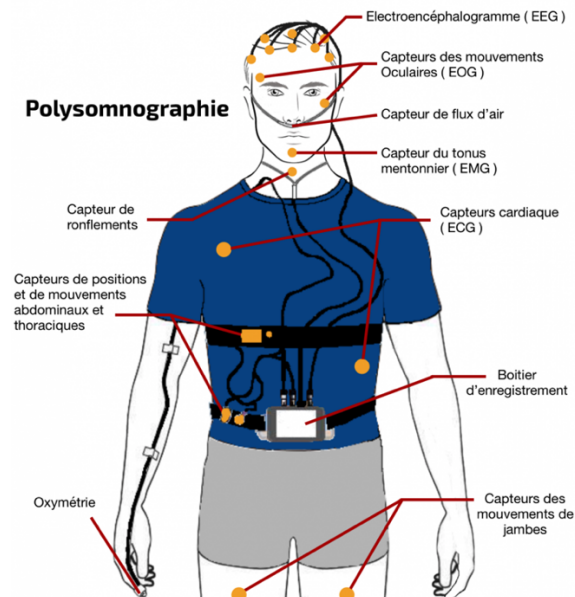


Figure 4 : Polysomnographie - évolution du sommeil durant une nuit de 6 à 8 heures
(7)

3.1. EEG

L'EEG ou électroencéphalographie permet de capter les ondes ou le champ électrique produit par les neurones en activité. Ce sont les cellules grises qui en sont la cause : elles s'échangent des ions (de sodium ou de potassium) dont le mouvement génère ces champs et ces courants électriques. Ce « casque » bardé d'électrodes va permettre de les collecter. Les électrodes peuvent donc être placées directement sur le cuir chevelu pour recueillir les ondes. Ces capteurs permettent également une grande précision qu'on ne retrouve pas avec les autres appareils de mesure. Ils permettent un enregistrement des ondes à une fréquence équivalente au millième de seconde. (Figure 5)

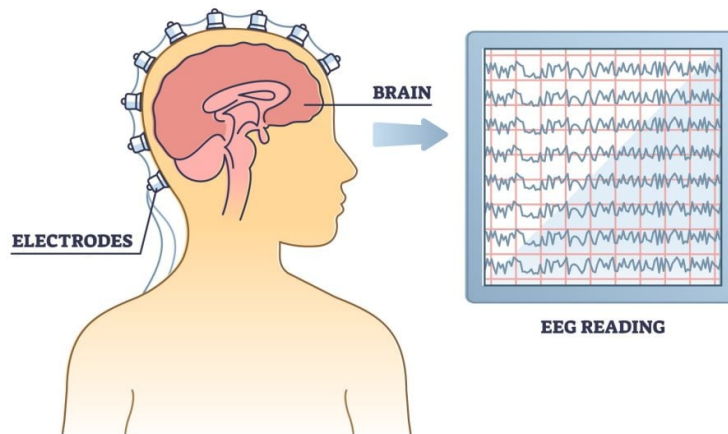


Figure 5 : EEG

<https://www.simplypsychology.org/what-is-an-eeq.html>

Ensuite, tous ces enregistrements vont être lus par fragments de 30 secondes et assimilés à un code correspondant. A partir de ces codes, on obtiendra, via un programme sur ordinateur, les caractéristiques de la nuit de sommeil et le dessin de l'hypnogramme.

Les enregistrements polygraphiques peuvent être réalisés soit à l'hôpital soit à domicile grâce à des enregistreurs miniaturisés attachés à une ceinture. Ils permettent de recueillir 24 heures consécutives de tracés.

4. Les différentes phases du sommeil

Notre vie quotidienne est rythmée par les états de veille et de sommeil, mais notre sommeil n'est pas continu. Il se compose d'une succession de 3 à 6 cycles de 60 à 120 minutes chacun. Un cycle est lui-même constitué d'une alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal. (8)

4.1. Le sommeil lent

Le sommeil lent est divisé en 4 stades de profondeur graduelle, définis selon la nature de l'activité de l'encéphalogramme.

4.1.1. Le stade 1

Durant le stade 1, appelé N1, dit de l'endormissement (sommeil lent très léger), le sujet somnole et, est toujours conscient mais n'a pas l'impression de dormir. Pourtant, c'est la frontière entre la veille et le sommeil. Cet état occupe entre 3 et 5 % de la durée totale du sommeil. Il est caractérisé par la fermeture des yeux, une respiration et un rythme cardiaque plus calmes, une

sensation d'engourdissement avec une réduction du tonus musculaire et une activité cérébrale assez rapide.

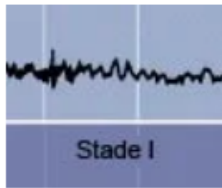


Figure 7 : Tracé EEG Stage 1

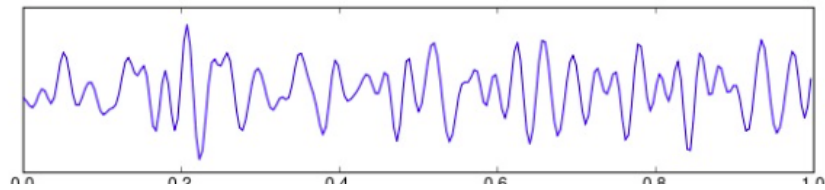


Figure 6 : Ondes Bêta

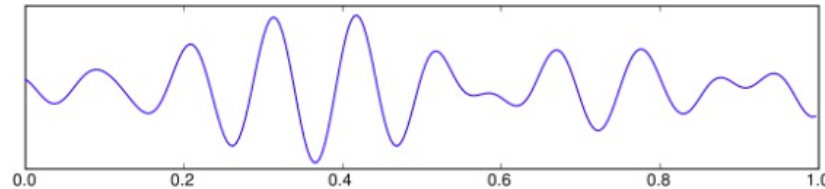


Figure 8 : Ondes Alpha

Le début de l'endormissement est marqué par le rythme rapide Bêta de l'éveil qui est remplacé par le rythme Alpha plus lent d'un individu détendu aux yeux clos.

Bien que nos réactions aux stimuli du monde extérieur diminuent, le stade 1 demeure le moment où le dormeur est le plus facile à réveiller.

Aussitôt interrogé sur son état de conscience, celui-ci rapporte habituellement qu'il venait juste de s'endormir ou bien qu'il était en train de s'endormir. Des rêves courts ou des pensées errantes sont aussi souvent rapportés durant ce stade qui dure généralement de 3 à 12 minutes.

Les ondes de type Bêta caractéristiques d'un individu éveillé ont une amplitude d'environ 30 microvolts et une fréquence de 14 Hertz et plus, sachant qu'un Hertz équivaut à une oscillation par seconde. L'amplitude des ondes Alpha varie de 30 à 50 microvolts et leur fréquence de 8 à 12 Hertz. Elles sont elles-mêmes remplacées par des ondes encore plus lentes nommées Thêta dont la fréquence est de 3 à 8 Hertz et d'amplitude de 50 à 100 microvolts.

4.1.2. Le stade 2

Le stade 2, appelé N2, correspond au sommeil lent-léger. C'est un stade où le sujet est réellement endormi. Il est présent pendant au moins la moitié du temps du sommeil total. Le stade 2 se caractérise par une réduction du tonus musculaire, une respiration régulière et lente (possibilité de ronflements), une activité cardiaque ralentie et une activité cérébrale moyenne. Il comporte également des résidus d'images hypnagogiques, semblables à des flashes, qui se rapportent à la vie éveillée.



**Figure 10 : Tracé
ECG Stade 2**

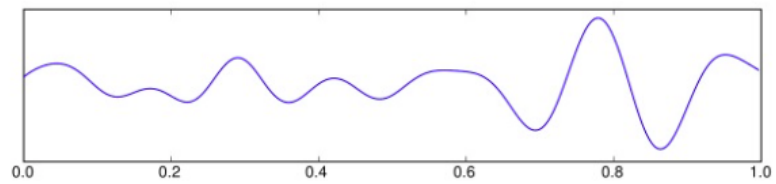


Figure 9 : Ondes Thêta

Les ondes Thêta caractéristiques de ce stade sont ponctuées par un train occasionnel d'ondes de haute fréquence, les fuseaux du sommeil. Ce sont des bouffées d'activité de 8 à 14 Hz et de 50 à 150 microvolts d'amplitude. On peut aussi observer durant ce stade une onde rapide de grande amplitude appelée complexe K. Celui-ci semble associé à de brefs réveils souvent en réponse à des stimuli externes.

Au stade 2, il est peu probable qu'une personne réagisse à une lumière ou à un bruit, à moins qu'il soit extrêmement fort. Il est toutefois encore possible de réveiller les dormeurs à ce stade, même si ceux-ci rapportent alors qu'ils dormaient vraiment durant les 10 à 20 minutes que dure ce stade au début de la nuit.

4.1.3. Les stades 3 et 4

Les stades 3 et 4, sont associés au sommeil lent et profond. Ils correspondent à la partie du sommeil durant laquelle le sujet est très difficile à réveiller, et est confus si cela arrive. Une atonie musculaire (diminution de la tonicité normale d'un organe contractile) et une réduction de l'activité cérébrale apparaissent alors même si les réflexes sont préservés. La respiration est régulière et très lente (possibilité là aussi de ronflements) et le rythme cardiaque est également ralenti.

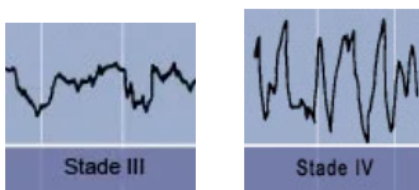


Figure 11 : Tracé ECG Stades 3 et 4

Le dernier type d'onde apparaît dans le stade 3. Ces ondes Delta ont une fréquence encore plus faible que les autres, allant de 0,5 à 4 Hertz et de 100 à 200 microvolts d'amplitude. Les fuseaux de sommeil et le complexe K sont aussi présents mais moins fréquents que dans le stade 2.

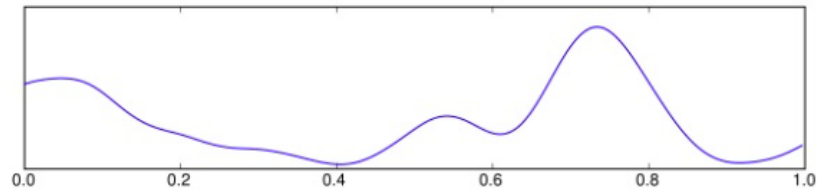


Figure 12 : Ondes Delta

Les stades 3 et 4 sont des phases importantes et très actives du sommeil. Elles permettent la régénération des cellules, elles effacent la fatigue et redistribuent l'énergie. Elles sont notamment essentielles chez l'enfant du fait de leur rôle dans la sécrétion de l'hormone de croissance. L'activité cérébrale est réduite durant ces stades, qui occupent 25% du temps du sommeil total. Ce pourcentage peut cependant se réduire avec l'âge, au profit du stade 2.

Dans le stade 4, une nouvelle caractéristique apparaît : la température du cerveau est à son plus bas niveau, avoisinant les 36°C. C'est également durant ce stade que l'on peut observer des épisodes de somnambulisme et de terreur nocturne chez les enfants

4.2. Le sommeil paradoxal

Le stade 5 appelé sommeil paradoxal ou Période REM (Rapid Eye Movement) est caractérisé par la présence de mouvements oculaires. C'est la dernière phase du cycle de sommeil. Il apparaît après une phase de sommeil lent profond et de sommeil lent léger. C'est le stade où l'on rêve le plus. Il occupe 2 à 25% du temps de sommeil complet.

Il est caractérisé par une activité électroencéphalographique désynchronisée, proche de la veille qui s'accompagne d'une activité mentale intense : le rêve.

Durant ce cycle, le sujet est toujours difficile à réveiller. Les yeux sont pris de secousses rapides, la respiration est irrégulière avec plus ou moins de pauses et le cœur bat rapidement et irrégulièrement.

Le tonus musculaire est totalement aboli, la pression artérielle et le rythme respiratoire connaissent de fréquentes fluctuations et le cerveau consomme beaucoup d'oxygène. Le

dormeur est complètement détendu, muscles relâchés et doigts ouverts. La tête s'écroule et le corps se laisse tomber. Il s'agit d'une réelle paralysie transitoire qui disparaît dès lors qu'il est réveillé.

Les rêves dont on se souvient le matin sont ceux des dernières minutes du sommeil paradoxal juste avant le réveil. Lorsque l'on se réveille de manière spontanée le matin, c'est souvent à la fin d'une phase de sommeil paradoxal.(9)

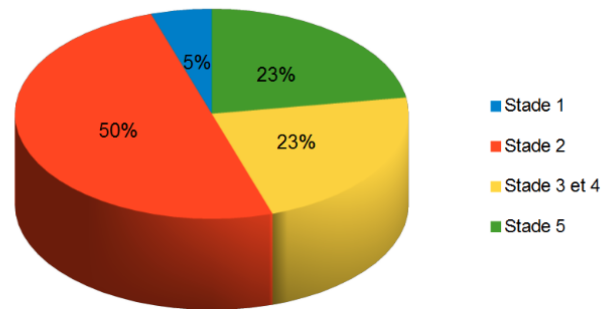


Figure 13 : Découpage du sommeil suivant les différents stades
(10)

4.3. Aires cérébrales activées durant le sommeil

À l'heure actuelle, les aires du cerveau activées durant les différents stades du sommeil ne sont pas connues avec précision.

Concernant les stades 1, 2 et 3/4 des hypothèses concernant les zones activées ont été émises. Lors du stade 1, on remarque que la plupart des aires du cerveau ont une activité diminuée (zone en bleu – Figure 14), telle que l'aire préfrontale, siège des fonctions cognitives (le langage, le raisonnement, la programmation des mouvements...). Une zone en particulier est totalement inactive (zone en violet), c'est l'aire visuelle située dans le lobe occipital. Cela s'explique par le fait qu'aucun signal visuel n'atteint les yeux fermés de la personne qui dort.

Toutefois, une partie du cerveau reste très active durant le stade 1 (zone en jaune-orange). Elle se situe dans le tronc cérébral et plus particulièrement au niveau de l'hypothalamus. C'est ici que se fait la régulation de fonctions principales comme la température corporelle, la faim, la soif mais aussi le sommeil.

différentes parties du cerveau

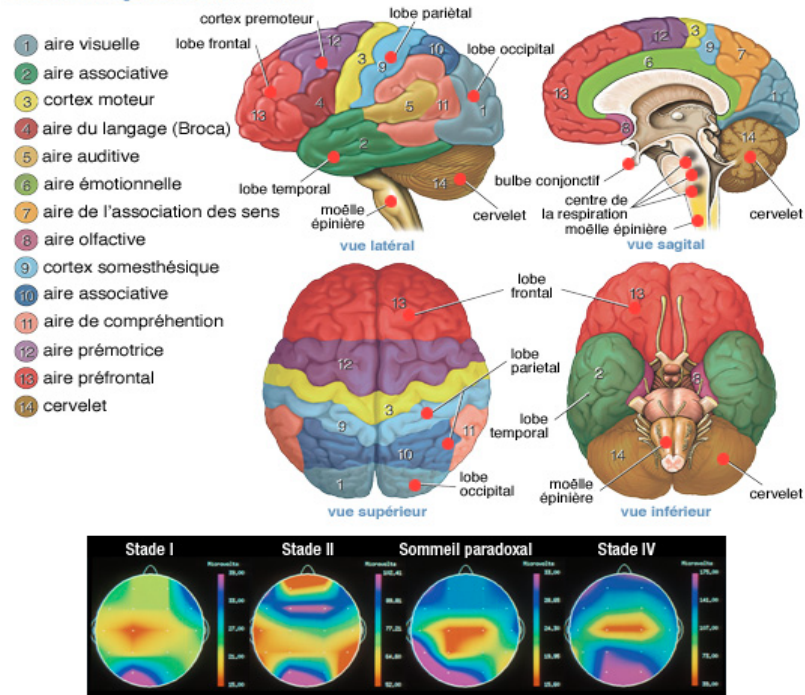


Figure 14 : Les différents stades du sommeil dans les différentes parties du cerveau (11)

Dans le stade 2, on constate une différence par rapport au stade 1. L'aire préfrontale est activée ainsi que le cortex moteur permettant à la personne endormie de bouger. Le cortex somesthésique est lui aussi activé. Il reçoit des informations provenant de la surface du corps par l'intermédiaire de neurones relais et de neurones sensitifs. C'est pour cela que l'individu peut facilement se réveiller durant ce sommeil lent-léger.

Durant le stade 3/4, très peu d'aires du cerveau sont activées. L'aire préfrontale, l'aire visuelle, le cortex moteur et le cortex somesthésique ont une très faible activité (zone en violet-bleu). Seul le tronc cérébral est actif car c'est lui qui contrôle les fonctions vitales de l'individu.

Pour le sommeil paradoxal, les recherches sur l'activité cérébrale sont les plus avancées. C'est lors de ce stade que nous rêvons. Les aires activées sont principalement les aires visuelles extrastriées où le cerveau analyse les images complexes reçues durant l'éveil ou le sommeil (Figure 15). Le système limbique, centre cérébral des émotions, permet la formation de rêves chargés en émotion. Enfin le pont (protubérance annulaire) est aussi très actif car ce sont les noyaux des neurones de cette région qui provoquent le sommeil paradoxal. Le fait que l'on ne

se souviennent pas ou très peu de nos rêves est lié à la très faible activité du lobe pariétal inférieur, qui transmet à la mémoire les expériences vécues.

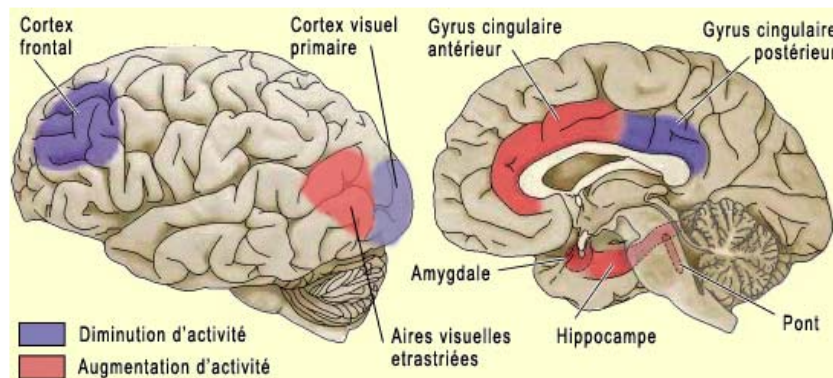


Figure 15 : Aires cérébrales activées pendant le sommeil

(11)

4.4. Hypnogramme

L'organisation normale du sommeil nocturne est cyclique. Une nuit complète représente l'enchaînement de 4 à 6 cycles. Le cycle débute avec les stades 1 et 2, puis évolue progressivement vers le stade 3 et se termine par la phase de sommeil paradoxal. La fin du sommeil paradoxal est marquée par une période de pré-éveil très courte qui dure moins de trois minutes. S'il n'y a aucun stimulus extérieur, le dormeur enchaîne un nouveau cycle.

Les premiers cycles de sommeil comportent généralement plus de sommeil lent profond que les cycles de fin de nuit. À l'inverse, le sommeil lent paradoxal augmente progressivement au fil de la nuit. Tout cela est sous l'influence de facteurs comme l'horloge biologique ou la pression de sommeil.

Il est important de noter que les proportions des stades 1, 2 et 3 sont variables d'un individu à l'autre.

Le déroulement d'une nuit de sommeil s'observe par l'hypnogramme. Il permet de visualiser les différentes phases de sommeil et de préciser les cycles de sommeil au cours de la nuit (12)

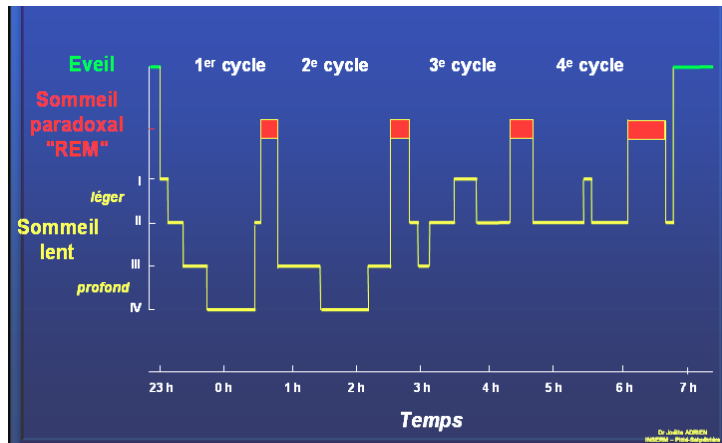


Figure 16 : Déroulement d'une nuit de sommeil (hypnogramme)
(13)

5. Les besoins en sommeil

Le sommeil varie au cours de la vie et l'âge influence directement le besoin de sommeil.

Les chercheurs ont établi des moyennes par tranches d'âge, en étudiant la durée optimale de sommeil de milliers de personnes (14) (Figure 17)

- A la naissance, on dort environ 15-17h par jour
- A l'adolescence on dort environ 10h par jour
- A l'âge adulte on dort environ 7-8h par jour
- Au troisième âge on dort environ 7-8h par jour

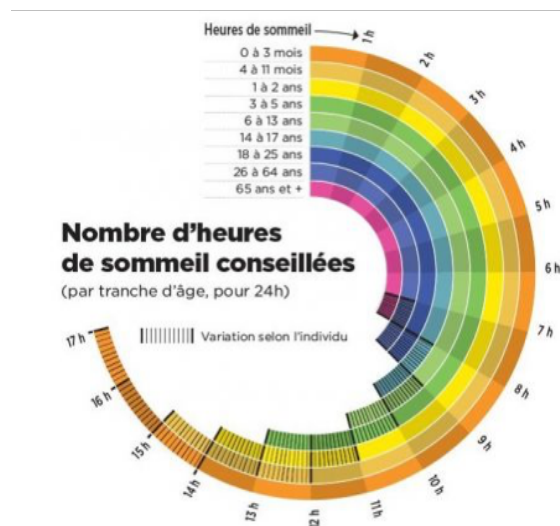


Figure 17 : Le nombre d'heures de sommeil au fil de l'âge.
(15)

Comme observé dans la figure 17 ci-dessus, la durée du sommeil va diminuer rapidement au fil des années. Arrivé au troisième âge, la durée de sommeil ne change pas forcément mais le sommeil devient plus léger, plus fragmenté. La quantité de sommeil, quant à elle, augmente avec les siestes au détriment du sommeil nocturne.

La quantité nécessaire et la qualité du sommeil varient d'une personne à l'autre selon l'environnement, l'hygiène et le rythme de vie. C'est une notion individuelle. Chacun détermine ses besoins de sommeil en fonction de ses propres réactions à l'allongement ou à la réduction de son temps de sommeil.

La durée idéale d'une nuit de sommeil est celle qui permet de se sentir reposé le lendemain.

5.1. Chez le nourrisson

Le nouveau-né dort environ 16h par jour. Son sommeil est polyphasique : il enchaîne plusieurs courtes phases de jour comme de nuit, ponctuées de nombreux réveils provoqués par le besoin de téter. Le sommeil est morcelé en périodes de 3 à 4 heures. Il ne sait pas encore adopter son rythme circadien de 24 heures.

Il possède ses propres phases : le sommeil agité et le sommeil calme. Il n'existe pas encore de sommeil lent ni de sommeil paradoxal.(16)

A partir du 3^{ème} mois, l'alternance jour/nuit va progressivement se mettre en place grâce au noyau suprachiasmatique, horloge interne de l'organisme. Les phases de sommeil calme et agité vont disparaître peu à peu avec les repas réguliers ainsi que l'exposition à la lumière. Le bébé commence alors à faire ses nuits, c'est-à-dire que son sommeil devient surtout nocturne. Il dormira environ 10 heures la nuit et 6 heures le jour, soit 2 à 3 siestes.

A 6 mois, le bébé dormira en moyenne 15 heures, puis 14 heures vers 2 ans, puis 12 heures vers 3-4 ans (10 heures la nuit et une sieste le jour). La proportion du sommeil paradoxal décline rapidement jusqu'à 4 ans, où elle se stabilise autour du niveau du jeune adulte soit environ 20 à 25% du temps de sommeil.

5.2. De l'enfance à l'adolescence

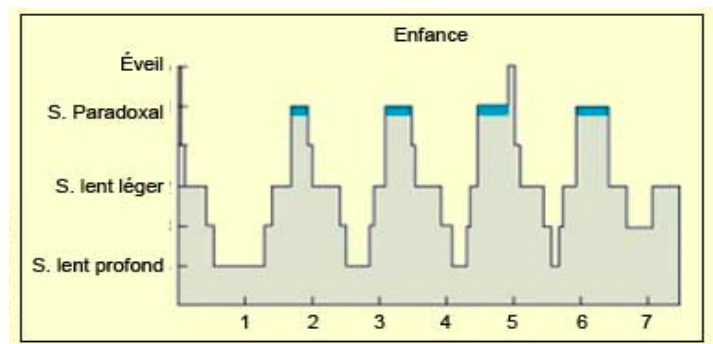
A l'âge de 1 an, l'horloge interne de l'enfant commence à suivre un mode circadien. Le schéma d'un sommeil biphasique est en place.

L'endormissement se fait en sommeil lent avec le sommeil lent profond en début de nuit et le sommeil paradoxal le matin. Les petits éveils n'apparaissent plus qu'en seconde partie de nuit, au-delà de minuit.

Vers 10 ans, les nuits d'un enfant durent à peu près 10 heures.

A la puberté, l'horloge interne se dérègle, elle fonctionne plus lentement que chez l'adulte. La sécrétion de mélatonine est retardée ce qui décale le rythme de sommeil.

Les adolescents ont toujours besoin de plus de sommeil qu'un adulte, soit autour de 8 à 9 heures. Leur horloge biologique leur permet de rester éveillés plus longtemps le soir et de se lever plus tard le matin.



**Figure 18 : Hypnogramme chez l'enfant
(17)**

5.3. Chez les adultes

Chez l'adulte, le cycle dure environ 90 minutes, composé de sommeil lent et paradoxal.

La durée de sommeil paradoxal se stabilise : 1,5 à 2 heures par nuit. Cependant, le stade du sommeil lent raccourcit jusqu'à disparaître chez les personnes âgées.

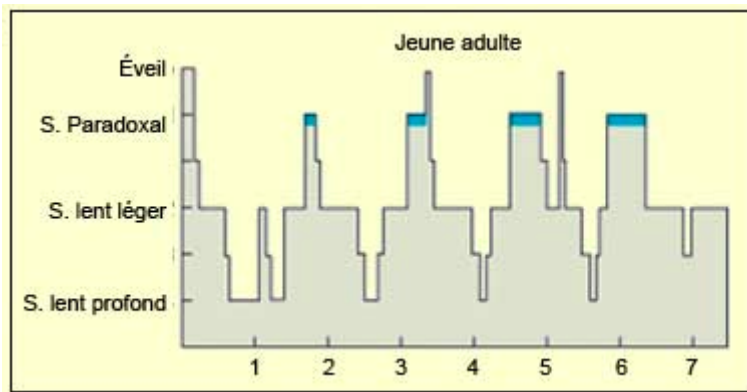


Figure 19 : Hypnogramme chez le jeune adulte
(17)

5.4. Chez les seniors + 60 ans

Les personnes âgées ont toujours besoin de dormir autant que les adultes (7-8h par nuit) mais leur sommeil est plus léger et le sommeil lent profond est souvent inexistant.

L'endormissement survient plus tôt avec des réveils plus précoces.

On retrouve le schéma d'un sommeil polyphasique accentué par la monotonie, les siestes, le manque d'exercice, le manque d'exposition à la lumière.

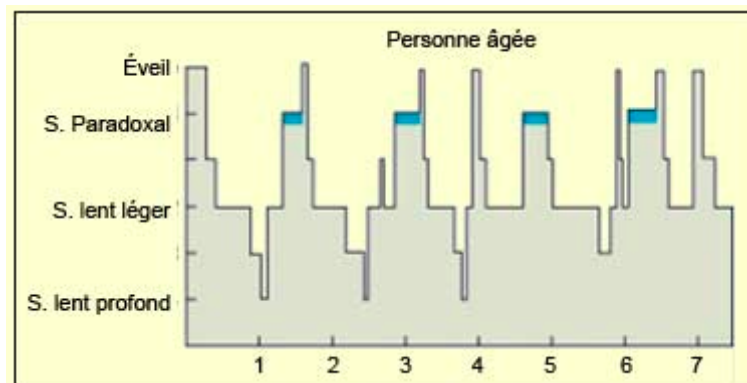


Figure 20 : Hypnogramme chez la personne âgée
(17)

6. Les bienfaits du sommeil

Dormir est indispensable pour entretenir son capital santé. Le sommeil favorise la récupération physique, intellectuelle et psychologique.

Le sommeil agit sur plusieurs fonctions de notre organisme (Figure 21) :



Figure 21 : Les bienfaits du sommeil

(18)

- La stimulation du système immunitaire : l'organisme fabrique des hormones qui agissent sur le renforcement de nos défenses immunitaires. Avoir un bon sommeil rend moins vulnérable face aux infections. Lorsque nous sommes malades par exemple nous avons besoin de dormir pour guérir plus vite.
- Les modifications hormonales : la production de l'hormone de croissance chez le bébé et durant l'enfance est nettement favorisée par le sommeil. Chez l'adulte, l'hormone du stress, le cortisol, chute quand on dort et l'organisme fabrique de l'insuline, hormone qui régule la glycémie et protège donc contre le diabète. La régulation de l'appétit se fait également la nuit ce qui nous permet de manger le jour et peu ou pas du tout la nuit.
- La guérison de petites blessures et égratignures, l'élimination des toxines : durant le sommeil nos cellules se régénèrent trois fois plus vite que le jour. La peau, par exemple, cicatrise plus rapidement la nuit. L'hormone de croissance permet la réparation des muscles, de la peau et des os chez l'adulte.
- Le maintien de la vigilance : après une mauvaise nuit, les performances pour les activités physiques ou intellectuelles sont moindres. Nous sommes moins vigilants : attention aux accidents ! Pour preuve, la somnolence au volant est à l'origine d'un tiers des accidents mortels sur les autoroutes. Grâce au sommeil, en quantité et qualité suffisantes, nous sommes plus attentifs et donc plus performants. Les résultats scolaires des enfants sont meilleurs, les performances au travail des adultes sont plus importantes. Dormir n'est pas une perte de temps, mais au contraire un gage d'efficacité et de confort pour la journée à venir.

- Les apprentissages dont la mémoire : lors du sommeil, le cerveau est coupé de toute stimulation extérieure permettant aux informations reçues dans la journée d'être triées et stockées dans la mémoire pendant la nuit.
- La régulation de l'humeur : le manque de sommeil et la fatigue entraînent parfois une humeur morose ou irritable. Chez certaines personnes, un état de fatigue prononcé peut favoriser un état dépressif ou au contraire un état plutôt hyperactif.
- La récupération physique permet la reconstitution des stocks énergétiques de cellules musculaires et nerveuses.

7. Les troubles du sommeil

7.1. Définition

Les troubles du sommeil se caractérisent par « une perturbation de la durée ou de la qualité du sommeil » (19). Ils sont de trois sortes : l'insomnie (insuffisance de sommeil), l'hypersomnie (excès de sommeil) et la parasomnie (comportement anormal pendant le sommeil). Ces troubles sont fréquents et peuvent avoir de graves conséquences sur la santé.

A long terme, le manque chronique de sommeil entraîne des effets physiologiques comme la baisse des défenses immunitaires, des troubles métaboliques ou encore des troubles intestinaux.

Afin de pouvoir mesurer une éventuelle somnolence dans la journée, un questionnaire (l'échelle de somnolence EPWORTH-Figure 22) peut être fait par le médecin durant la consultation ou des fiches peuvent-être données au patient par le pharmacien au comptoir.

Un score entre 0 et 6 résulte d'un sommeil suffisant. Entre 7 et 8, une qualité de sommeil améliorable. Entre 9 et plus, une somnolence diurne excessive avec une pathologie probable. Enfin, entre 15 et plus, une somnolence diurne très importante avec une pathologie très probable.

Nom : Prénom :
 Date :

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

- 0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
- 1 = faible chance de s'endormir
- 2 = chance moyenne de s'endormir
- 3 = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir
Assis en train de lire	0 1 2 3
En train de regarder la télévision	0 1 2 3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0 1 2 3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0 1 2 3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0 1 2 3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0 1 2 3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0 1 2 3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0 1 2 3

TOTAL :

Figure 22 : L'échelle d'Epworth

7.2. Les différentes pathologies du sommeil

7.2.1. L'insomnie

C'est un trouble très fréquent qui touche 20 à 30% de la population adulte. Elle se définit comme une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité du sommeil, entraînant des conséquences diurnes.

Avec l'âge, le sommeil léger augmente alors que le sommeil paradoxal diminue ce qui explique l'augmentation des troubles du sommeil ces dernières années.

De plus, le sommeil profond diminue tandis que le sommeil paradoxal augmente. L'insomnie perturbe l'horloge biologique interne et entraîne donc des dysrégulations des fonctions gastro-intestinales.

Les troubles du sommeil, particulièrement les insomnies, peuvent se manifester à différents moments. Elles sont pour la plupart associées à des situations de stress, de dépression ou d'anxiété générant des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes ou précoces.

On retrouve deux types d'insomnies : l'insomnie transitoire (moins de 3 mois) et l'insomnie chronique (plus de 3 mois et au moins 3 fois par semaine).

L'insomnie transitoire est liée à des circonstances ou à un évènement extérieur précis et réversible : stress physique ou psychologique, tension émotionnelle, soucis professionnels, douleur, facteurs environnementaux. (19)

L'insomnie chronique regroupe quant à elle plusieurs troubles : difficultés d'endormissement, réveils nocturnes trop fréquents, liés à une dépression si le sujet ne se rendort pas du tout, démence, mélancolie... (19)

À long terme, ce trouble aura un impact négatif sur la santé et la qualité de vie : fatigue, somnolence diurne, aggravation des troubles digestifs et développement des maladies comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou le syndrome de l'intestin irritable (SII). (20)

7.2.2. L'hypersomnie

Cet excès de sommeil peut être dû à une anxiété, une dépression, à la prise d'anxiolytiques, à une maladie neurologique (sclérose en plaque...) ou encore à un traumatisme crânien. La somnolence en est la forme la plus courante. Plus rarement, la narcolepsie peut se déclarer pendant la journée. Elle se caractérise par une somnolence excessive durant la journée pouvant aller jusqu'à des attaques de sommeil brutales et irrépressibles plusieurs fois par jour. La personne tombe donc littéralement endormie à toute heure du jour. De plus, lors de ces attaques, la personne passe directement de l'état de veille à une phase de sommeil paradoxal. Ceci est tout à fait singulier puisque les personnes saines passent invariablement par une période de sommeil lent avant d'accéder au sommeil paradoxal.

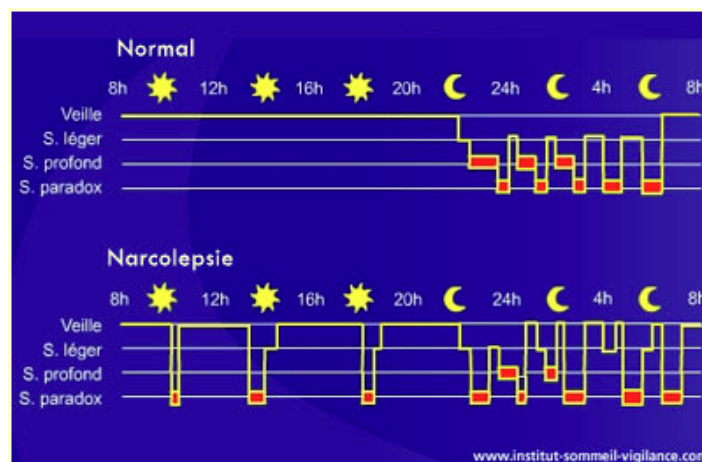


Figure 23 : Comparaison d'un hypnogramme d'un sujet narcoleptique à celui d'un sujet normal (21)

De plus en plus d'études chez l'animal et chez l'humain convergent vers une implication des hypocretines (ou orexines) dans la narcolepsie. Les hypocretines sont des neuropeptides produits uniquement dans des neurones de l'hypothalamus. Normalement, la sécrétion d'hypocretines contribue au maintien du tonus musculaire et à la vigilance par l'activation de neurones à monoamines et à acétylcholine. Chez l'humain, la dégénérescence des neurones produisant les hypocretines produirait le même effet. Or, plusieurs analyses post-mortem chez l'humain ont démontré une baisse marquée du nombre de ces neurones dans le cerveau de personnes narcoleptiques comparé à celui de personnes saines.

Dans sa forme complète, la narcolepsie s'accompagne aussi d'une manifestation pour le moins surprenante lorsque l'on en est témoin : la cataplexie. Il s'agit d'une baisse du tonus musculaire soudaine de courte durée (moins d'une minute) et d'intensité variable. Elle peut aller d'une simple faiblesse au niveau du cou, des genoux ou des muscles de la face à une paralysie totale provoquant la chute de la personne sur le sol.

L'attaque de cataplexie est habituellement déclenchée par une émotion forte comme la colère, la surprise ou encore l'excitation sexuelle. Ces patients sont souvent conscients durant ces attaques, mais incapables de bouger, ce qui est une situation assez terrifiante. Encore une fois, le lien avec le sommeil paradoxal est évident : il s'agit d'une atonie musculaire semblable en tout point à celle qui survient durant le « REM » pour empêcher le corps d'actualiser nos rêves. La paralysie du sommeil est un autre symptôme de la narcolepsie. Elle se traduit par l'impossibilité temporaire de parler ou de bouger à l'endormissement ou à l'éveil, situation pour le moins déconcertante, surtout lorsque la personne n'en connaît pas l'origine

7.2.3. La parasomnie

C'est un événement perturbateur qui se produit pendant le sommeil, à l'endormissement ou au réveil. On retrouve différentes formes de parasomnies : celles du sommeil lent, celles du sommeil paradoxal et les autres. On retrouve également plusieurs parasomnies qui touchent particulièrement les enfants.

Les terreurs nocturnes sont un phénomène distinct des simples cauchemars. Le cauchemar se définit comme un rêve dont les images visuelles effrayantes ou les émotions négatives sont suffisamment intenses pour interrompre le sommeil du dormeur, le laissant apeuré et angoissé. Contrairement à eux, un simple mauvais rêve ne provoque pas de réveil.

Les terreurs nocturnes sont pour leur part des événements, biologiquement et psychologiquement différents des cauchemars. Elles débutent chez les enfants de 3 à 6 ans et disparaissent généralement durant l'adolescence.

L'enfant pris dans une terreur nocturne crie, hurle, a les yeux ouverts et peut tenir des propos incohérents en gesticulant. Contrairement aux cauchemars où le souvenir des éléments persiste souvent au réveil, les terreurs nocturnes se caractérisent par une confusion lors du réveil et une incapacité à se rappeler des images oniriques élaborées. De plus, alors que les cauchemars surviennent principalement en sommeil paradoxal durant la seconde moitié de la nuit, les terreurs nocturnes surviennent typiquement en sommeil lent profond (stades 3 et 4) durant les premières heures de la nuit. L'épisode entier qui peut durer de 1 à 20 minutes est généralement oublié le lendemain matin et l'enfant se réveille dans une dynamique positive.

L'énurésie, communément appelée « pipi au lit » est une autre parasomnie.

Les enfants sont considérés comme énurétiques s'ils mouillent leur lit plus de deux fois par semaine après l'âge de 5 ou 6 ans, donc bien après être devenus propres. Soutenir l'enfant plutôt que de le punir permet de conserver une estime de soi positive malgré ce dérèglement qui disparaît généralement à l'adolescence.

Le somnambulisme est une autre parasomnie particulièrement fréquente chez l'enfant. Environ un tiers des enfants serait somnambule un jour ou l'autre. Encore ici, les épisodes de somnambulisme disparaissent progressivement avec l'âge, mais, 1 à 4 % des adultes en auraient encore à l'occasion.

Contrairement à la croyance populaire, il n'est pas dangereux de réveiller un somnambule. Ce peut être en revanche assez difficile car les épisodes de somnambulisme, qui durent généralement autour de 10 minutes, surviennent pendant notre sommeil lent le plus profond, le stade 4. Le somnambulisme n'est donc pas provoqué par des rêves et n'en est pas accompagné. On pense qu'un épisode de somnambulisme est déclenché par quelque chose, un bruit, une envie d'uriner, qui provoque alors le réveil du corps mais pas celui du cerveau ! Le somnambule peut alors se promener, ouvrir le frigo, manger, décrocher le téléphone, jouer de la musique sans avoir conscience de ses actes. Comme ces fonctions cognitives très partielles ne sont pas sans danger, la meilleure chose à faire est de raccompagner la personne somnambule doucement dans son lit.

La somniloquie, qui est le fait de parler pendant le sommeil, peut pour sa part survenir autant en sommeil lent qu'en sommeil paradoxal. Les mots sont généralement si mal articulés et les phrases vides de sens que celui qui les entend demeure perplexe. Les épisodes survenant en sommeil paradoxal tendent toutefois à être plus élaborés.

Le bruxisme est une autre parasomnie étrange qui consiste en des grincements de dents répétitifs et involontaires qui provoquent une usure anormale des dents et un inconfort des muscles de la mâchoire. Si le mouvement des mâchoires durant le sommeil s'observe chez environ la moitié de la population, seuls 6 % des personnes vont aller jusqu'aux grincements de dents durant les stades du sommeil lent léger qui caractérisent le bruxisme. Les mécanismes de cette maladie ne sont pas encore complètement élucidés, bien qu'il soit maintenant admis qu'ils se situent bien au niveau du système nerveux central. La diminution du stress et le port d'un appareil buccal pouvant prévenir le dommage dentaire sont généralement bénéfiques.

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (« REM behavior disorder ») est une pathologie rare mais fascinante qui touche cette fois-ci les personnes âgées. Il s'agit d'une forme de déambulation nocturne qui, de l'extérieur, peut ressembler au somnambulisme. Mais il y a une différence de taille puisque la personne n'est pas en sommeil lent mais bien en sommeil paradoxal durant ces comportements. Normalement, les muscles d'un dormeur en sommeil paradoxal sont complètement paralysés à l'exception des muscles respiratoires et des muscles oculaires. Or, les individus qui souffrent de trouble comportemental en sommeil paradoxal ne subissent justement pas la paralysie caractéristique du sommeil paradoxal et sautent littéralement du lit pour mimer leur rêve tout en continuant de dormir ! Il s'agit d'un trouble très dangereux puisque ceux qui en souffrent se blessent souvent en extériorisant leurs rêves, tentant de fuir ou de combattre des agresseurs inexistantes. Agresseurs qui peuvent prendre la forme du partenaire de lit qui passe alors un mauvais quart d'heure... Heureusement l'état de ces patients peut s'améliorer avec certains médicaments comme les benzodiazépines (clonazépam).

Chez plusieurs de ces patients, on a pu démontrer la présence d'une lésion au niveau du tronc cérébral, c'est-à-dire dans les régions responsables de l'atonie musculaire du sommeil paradoxal.

7.2.4. Les troubles du rythme veille-sommeil

Ce trouble provient d'un conflit entre les rythmes biologiques internes et les synchroniseurs externes (décalage horaire, horaire tournants) ou d'un dérèglement propre des rythmes endogènes (syndrome de retard de phase...). (22)

Aujourd'hui, 20% de la population active travaille de nuit ou en horaires tournants. (22)

Ces travailleurs se trouvent en contradiction avec leurs propres rythmes biologiques. Le sommeil de jour est loin d'être réparateur car il survient dans des conditions défavorables (lumière, bruits environnants). Il se situe dans une portion défavorable du rythme circadien, au moment où la pression de sommeil paradoxal va se faire la plus forte et la température corporelle va remonter.(22) Ce sommeil est donc forcément trop court. S'installe alors un état de privation chronique de sommeil avec apparitions de dépression, stress, troubles gastro-intestinaux...

7.2.5. La privation chronique de sommeil

Cette insuffisance de sommeil existe depuis toujours mais, est de plus en plus fréquente de nos jours. Elle concerne essentiellement des individus en activité qui accumulent les heures supplémentaires, les travailleurs postés ou encore les jeunes adolescents accrocs aux écrans ou activités tardives. Le principal symptôme est la somnolence diurne qui est à l'origine de 6% des consultations de fatigue diurne.

Elle correspond à une durée de sommeil nocturne trop courte par rapport aux besoins durant plusieurs semaines voire plusieurs mois : en général moins de 6 heures de sommeil par nuit.

Ce syndrome de privation de sommeil s'accompagne généralement d'irritabilité, nervosité, fatigue, manque d'appétit, troubles gastro-intestinaux et plus rarement de dépression... En réponse à cette privation chronique de sommeil, des conséquences sur la fonction biologique métabolique, inflammatoire et immunitaire peuvent avoir lieu.

7.3. Les conséquences sur l'organisme

Lorsque le sommeil est perturbé, une multitude de répercussions sont engendrées sur l'organisme :

- Fatigue et somnolence diurne : le manque de sommeil entraîne une fatigue pendant la journée pouvant provoquer des difficultés au quotidien ou parfois des accidents.

Cela peut également donner lieu à des endormissements répétés, au volant, en cours, au travail... entraînant des troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire.

- Difficultés d'endormissement : l'horloge interne n'est pas synchronisée avec le cycle de lumière.
- Réveils nocturnes : ils peuvent être liés à la colère, au stress, au reflux gastro-œsophagien...
- Déficits cognitifs : le sommeil joue un rôle crucial dans la consolidation de la mémoire et les fonctions cognitives, ce qui affectera la capacité d'apprentissage, la concentration et la prise de décisions.
- Problèmes émotionnels : les personnes peuvent être plus sujettes à l'anxiété, à la dépression et à l'irritabilité.
- Déséquilibre hormonal : avec un impact sur l'appétit, le métabolisme (favorise la prise de poids) et l'humeur.
- Altération de la fonction immunitaire : un sommeil insuffisant peut affaiblir la réponse immunitaire de l'organisme face aux infections. De nombreuses cellules immunitaires sont impliquées dans le rythme circadien. Dès que le sommeil est perturbé, une altération de la quantité et de la qualité des globules blancs et des lymphocytes s'observe.

Il est crucial d'appréhender sérieusement les troubles du sommeil et de rechercher des solutions pour améliorer la qualité du sommeil

II. LE MICROBIOTE INTESTINAL

1. Généralités

1.1. Définition

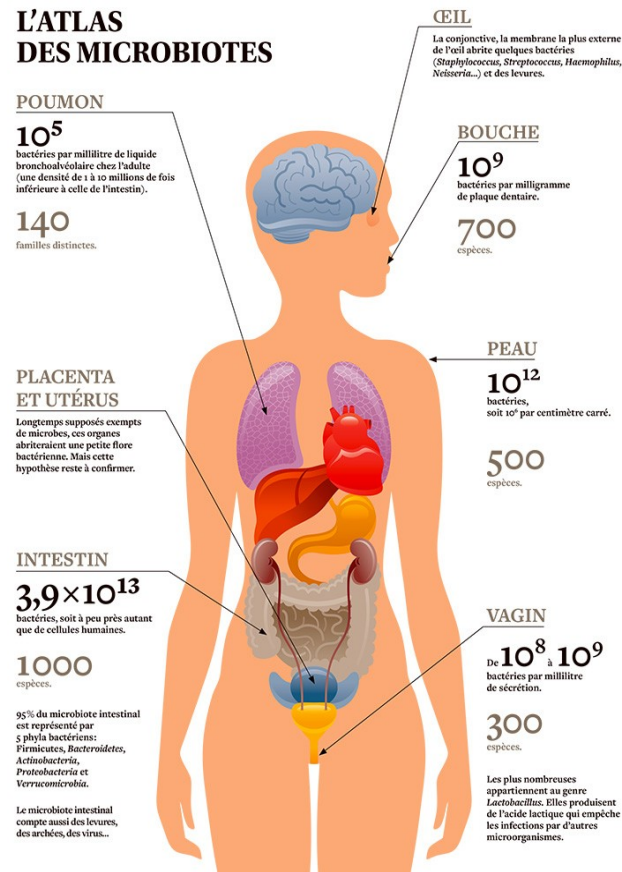


Figure 24 : Les différents microbiotes du corps humain

(23)

Le microbiote intestinal, ou flore intestinale, (24) représente l'ensemble des micro-organismes vivant en symbiose avec l'organisme dans le tractus digestif humain.

Il est composé d'environ 10^{13} micro-organismes avec une densité maximale au niveau du côlon distal, soit 10 fois plus que les cellules du corps humain (figure 24). Il peut atteindre jusqu'à 2kg, et il est considéré comme un organe à part entière.

Ainsi la flore intestinale constitue la principale et la plus diversifiée unité écologique parmi les différents microbiotes.

1.1.1. Localisation

Le microbiote intestinal est principalement localisé au niveau de l'intestin grêle et du côlon.

La densité d'espèces bactériennes varie tout au long du tractus digestif : la bouche, l'œsophage, l'estomac et les intestins.

La concentration bactérienne augmente de manière croissante.

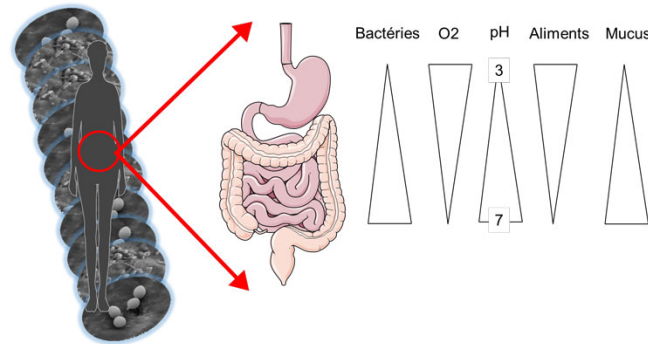


Figure 25 : Les différentes caractéristiques physico-chimiques et physiologiques entre l'estomac et le côlon (25)

On retrouve 10^{14} bactéries/gramme de selles dans le côlon contre 10^1 à 10^3 bactéries/gramme de selles dans l'estomac.

Cela s'explique par le pH acide de l'estomac, non favorable à la croissance des bactéries et par l'atmosphère du côlon, dépourvue d'oxygène riche en eau et un pH favorable à la croissance bactérienne. (Figure 25)

1.1.2. Identification du microbiote intestinal

Pendant de nombreuses années, les chercheurs ont voulu caractériser la composition du microbiote en utilisant des approches dépendantes de la culture. Cette méthode présentait des imperfections. D'une part, ces milieux de cultures ne reproduisaient pas le milieu « naturel » intestinal et d'autre part, ils ne permettaient pas d'accéder à l'ensemble de la diversité bactérienne. Avec le développement de la biologie moléculaire, de nouvelles approches ont été utilisées et ont permis d'identifier 90% des bactéries intestinales contre 30% en culture. (26).

Le séquençage du gène codant l'ARN 16S par métagénomique ciblée (Figure 27) permet de caractériser le gène présent chez toutes les bactéries et donc d'identifier la diversité bactérienne d'un échantillon en décrivant les genres qui le composent. La métagénomique « shotgun » (Figure 26) analyse tous les gènes d'un échantillon dans un environnement complexe permettant de reconstituer des génomes bactériens entiers.



Figure 26 : Métagénomique "shotgun"
(27)



Figure 27 : Métagénomique "ciblée"
(23)

1.1.3. La composition du microbiote intestinal

Chaque individu héberge plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes. Le microbiome (ensemble des gènes du microbiote) représente une très grande diversité estimée à 100-150 fois le génome humain.

Taxonomiquement, les bactéries sont classées selon les phylums, les classes, les ordres, les familles, les genres et les espèces. (Figure 28)

L'ensemble des bactéries composant le microbiote intestinal est réparti en quatre phyla prédominants (figure 28) :

- Les *Firmicutes* (60-75% des bactéries du microbiote) qui contiennent les genres *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Clostridioides*, *Enterococcus*, *Ruminococcus*...
- Les *Bacteroidota* (bacteroides) (10-40%) qui regroupent entre autres les *Bacteroides* et les *Prevotella*
- Les *Actinobacteria* (3%) constitués entre autres des bactéries du genre des *Bifidobacterium*
- Les *Proteobacteria* : *Escherichia coli* (*E. coli*), *Shigella spp*, *Helicobacter pylori*...

On retrouve aussi à des taux plus bas : les *Fusobacteria* et les *Verrucomicrobia*.

Ces genres bactériens sont retrouvés chez tous les individus mais dans des proportions différentes selon certains facteurs, en particulier l'alimentation.



Figure 28 : La composition taxonomique du microbiote intestinal

(21)

Ils rentrent également dans la composition des autres microbiotes associés aux différentes muqueuses de l'organisme. (Figure 29)

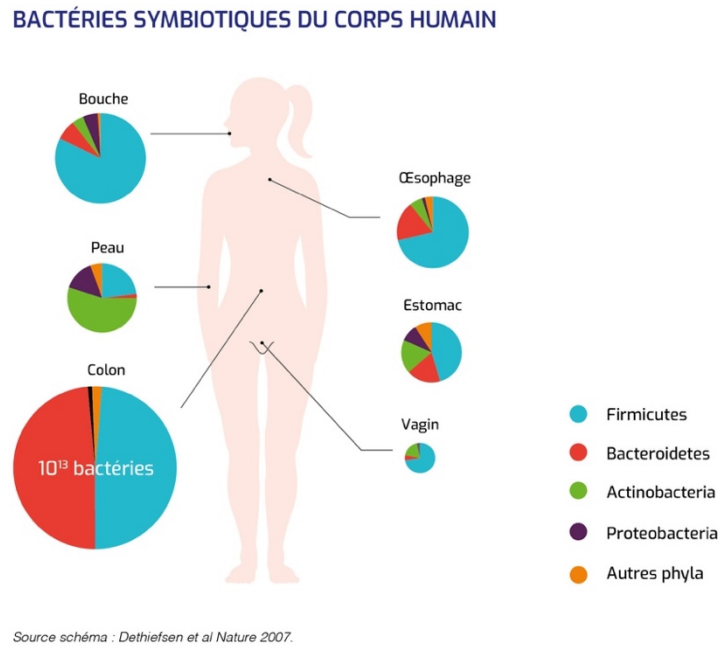


Figure 29 : Répartition des bactéries symbiotiques dans le corps humain
(28)

Ces bactéries jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et métabolique vis-à-vis des pathogènes extérieurs.

1.1.3.1. Les entérotypes

La proportion des phyla entrant dans la composition du microbiote est conservée entre les individus. Cependant, il existe des variations inter-individuelles selon le genre de bactéries qui le compose. Cela permet d'identifier 3 « entérotypes » ou « signatures bactériennes intestinales ». (29)

Les individus sont alors répartis en 3 groupes, indépendamment des facteurs influençant la constitution de la flore intestinale (zone géographique, âge, sexe, régime alimentaire, couleur de peau...). (30)

On retrouve :

- L'Entérotyp 1 avec une prédominance de bactéries appartenant au genre *Bactéroïdes*
- L'Entérotyp 2 avec une prédominance de bactéries appartenant au genre *Prevotella*

- L'Entérotype 3 avec une prédominance de bactéries appartenant au genre *Ruminococcus* (31)

Les trois types ont des propriétés métaboliques différentes

Les types 1 et 2 ont un pouvoir saccharolytique important et produisent de l'énergie par fermentation des polysaccharides et des protéines. Ils sont également capables d'effectuer des synthèses vitaminiques (biotine, acide ascorbique, thiamine, riboflavine, pantothénate).

Les types 2 et 3 ont des propriétés majeures de dégradation des mucines.

1.1.4. Les différents facteurs impliqués dans la mise en place du microbiote intestinal

1.1.4.1. Le mode d'accouchement

L'acquisition du microbiote intestinal se fait dès la naissance. Ceci s'explique par l'immaturation du système immunitaire du nouveau-né qui rend le tube digestif permissif à l'implantation des bactéries. Il évolue tout au long de la vie en fonction de son environnement.

Ce microbiote est initialement formé en fonction du type d'accouchement. Par voie basse, le microbiote de l'enfant ressemblera à celui du microbiote vaginal de sa mère. A contrario, par césarienne, il sera composé de bactéries provenant de l'environnement hospitalier c'est-à-dire l'air hospitalier, les équipements hospitaliers, le personnel infirmier.

D'après l'étude de Dominguez-Bello, M et al. de 2010, les enfants nés par voie basse ont un microbiote riche en *Bifidobacterium* (du phylum des Bactéroïdes), que l'on retrouve dans le microbiote vaginal de la mère.

Les premières bactéries à coloniser le tube digestif seront des bactéries aérobies telles que *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp* et *Streptococcus spp*. Elles vont consommer l'oxygène présent dans le milieu ce qui favorisera par la suite le développement des bactéries anaérobies strictes comme les *Bacteroides* et *Bifidobacterium spp*. (32)

L'enfant né par césarienne aura quant à lui un microbiote riche en bactéries appartenant au genre *Clostridium*, *Lactobacillus* et *Staphylococcus* (de la classe des *Firmicutes*). (33)

Son microbiote présentera un retard d'implantation de la flore anaérobie mais sera riche en bactéries telles que *Clostridioides difficile* et *Escherichia.coli*. (34)

De plus, les femmes accouchant par césarienne reçoivent une antibioprofylaxie par céphalosporine plusieurs heures avant pour prévenir les risques d'infections. La diversité microbienne se trouve alors diminuée, notamment les bactéries dites bénéfiques comme les Bifidobactéries et les Lactobacilles (35).

1.1.4.2. L'âge gestationnel

Les nouveaux nés prématurés présentent un intestin immature et des problèmes immunitaires, respiratoires et neurologiques. Ils subissent également de longs séjours hospitaliers et sont nourris par voie parentérale ce qui entraîne une composition du microbiote intestinal instable. On retrouve beaucoup plus de Staphylocoques et d'Entérocoques que dans le microbiote intestinal d'un nourrisson né à terme. (36)

1.1.4.3. L'alimentation

Dès la naissance, les nourrissons développent leur propre microbiote qui se verra influencé par le mode d'alimentation. (37)

Les nourrissons nourris au lait maternel ont une flore bactérienne beaucoup plus stable et uniforme avec un niveau plus élevé de Bifidobactéries et de Lactobacilles que ceux nourris au lait artificiel (38). Ce taux élevé en Bifidobactéries s'explique par la composition du lait maternel. En effet on y retrouve une grande quantité de sucres communément appelées HMO (Humain Maternal Oligosaccharides = oligosaccharides du lait maternel), indigestibles pour l'homme. Quand ces HMO atteignent l'intestin, ils fournissent une source de nutriments pour les espèces *Bifidobacterium* possèdent les gènes codant pour des enzymes dégradant les HMO en acides-gras à chaînes courtes (AGCC). (39) Ces AGCC ont des propriétés bénéfiques comme la réduction de l'inflammation ou encore le renforcement de la fonction de la barrière intestinale.

A l'âge de 2-3 ans la maturité du microbiote intestinal est atteinte. Il n'existe aucune différence entre le microbiote du nourrisson nourrit au sein et celui du nourrisson nourrit au lait artificiel. Le microbiote de l'enfant de cet âge ressemble à celui de l'adulte. (40)

A l'âge adulte, il est essentiel de maintenir la diversité du microbiote intestinal. Une alimentation équilibrée, riche en fibres, fruits, légumes peut favoriser cette diversité. Les régimes alimentaires spécifiques peuvent influencer la composition du microbiote intestinal.

Par exemple, un régime riche en graisses saturées et sucres peut entraîner des changements défavorables pour le microbiote, alors qu'un régime riche en acide gras oméga 3 et en antioxydant peut favoriser la santé intestinale.

Chez le sujet âgé, la diversité est réduite à cause des changements dans les habitudes alimentaires, avec une moindre consommation de fibres. Leur système immunitaire est affaibli et ce sont d'importants consommateurs de médicaments, ce qui peut entraîner une modification du microbiote intestinal en déséquilibrant les différentes espèces bactériennes.

2. Les différents rôles du microbiote intestinal

Si la composition en termes d'espèces est propre à chacun, les caractéristiques quant à elles sont très conservées en termes de fonctions physiologiques : le microbiote intestinal est un véritable organe à part entière. On retrouve 4 fonctions du microbiote intestinal.

2.1. L'effet barrière

La fonction barrière de l'intestin comprend 3 niveaux (41) :

- L'épithélium qui forme l'interface entre le milieu intérieur et extérieur
- Le mucus
- Le système immunitaire intestinal en cas de rupture de la barrière

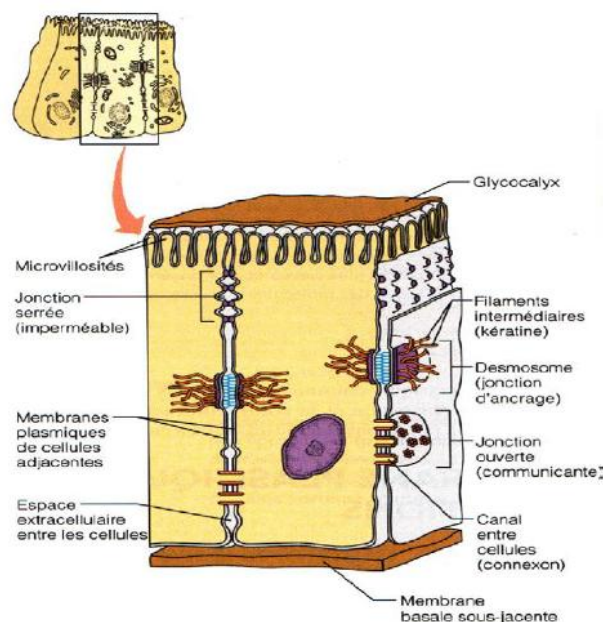


Figure 30 : Organisation des entérocytes

(43)

L'épithélium intestinal est organisé en villosités. Ces villosités sont composées d'entérocytes avec une surface apicale en bordure en brosse composée elle-même de microvillosités rigides et serrées.

Les microvillosités des entérocytes sont juxtaposées à un glycocalyx. Il est formé de filaments de polysaccharides formant des mucines transmembranaires (glycolipides et glycoprotéines). Il constitue un gel viscoélastique tapissant la barrière intestinale. (Figure 30)

Les entérocytes sont liés entre eux par des complexes jonctionnels intercellulaires. On observe des jonctions serrées, des jonctions communicantes (gap junction ou macula occludens) ou encore des jonctions d'ancrage (desmosomes, hémidesmosomes). La barrière de diffusion est donc semi-perméable entre les cellules individuelles et peut être dérégulée en situation pathologique. (Figure 30)

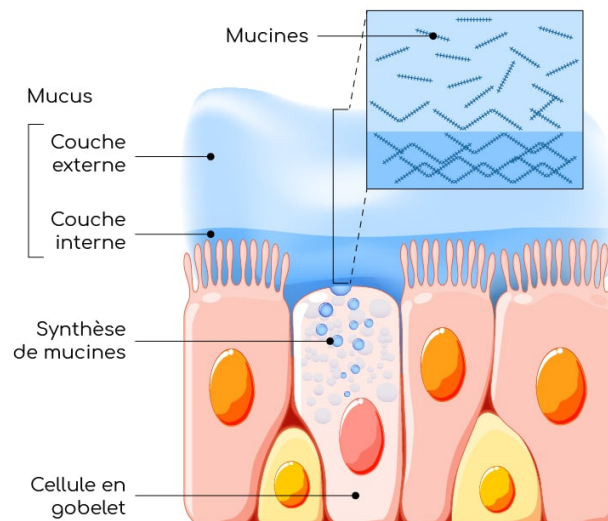


Figure 31 : Caractéristiques et rôle du mucus
(44)

La muqueuse de l'intestin sécrète du mucus (Figure 31), dans lequel se loge le microbiote intestinal. C'est une substance gélifiée qui lubrifie, hydrate et protège les cellules épithéliales sous-jacentes de la surface du côlon. Il est formé de couches de protéines glycosylées, que l'on appelle mucines. On retrouve à l'intérieur de ce mucus des peptides antimicrobiens (PAM) des Immunoglobulines (Ig), plus particulièrement des IgA. (45)

Le mucus peut être induit en réponse à des stimuli tels que les cytokines pro-inflammatoires. (46) La production d'IgA sécrétoires spécifiques d'un Ag donné se fait dans la lamina propria. Ces anticorps sont une ligne de défense dans la protection de l'épithélium intestinal face aux micro-organismes pathogènes. (46)

Dans le côlon, la densité microbienne est maximale ce qui fait que le nombre de cellules à mucus augmente considérablement. Il se forme ainsi un film muqueux plus épais séparé en deux couches : une couche externe fluide où s'accumulent les bactéries qui y puisent les substrats nécessaires à leur croissance et une couche interne très dense limitant les contacts directs des bactéries avec la surface épithéliale. (47)

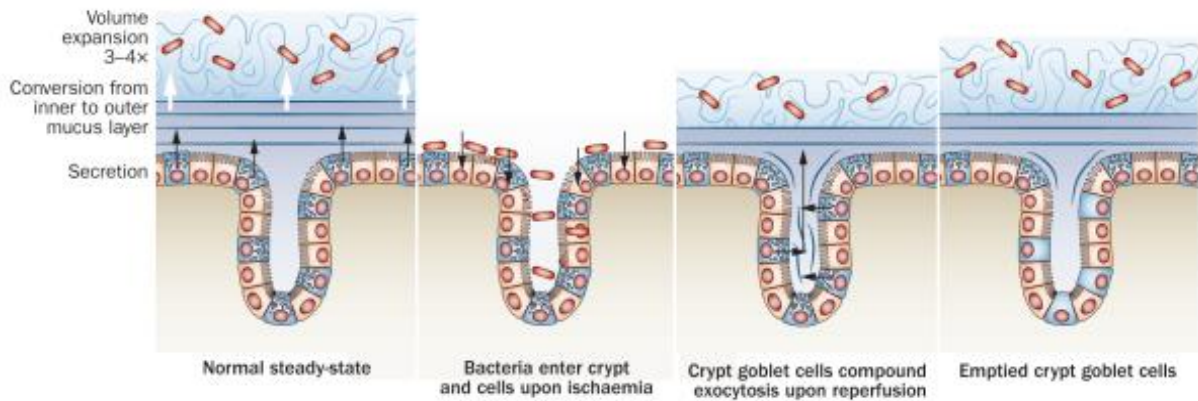


Figure 32 : Le mucus, première ligne de défense contre les bactéries pathogènes qui traversent notre tube digestif (48)

Riche en anticorps et substance antimicrobienne, il forme la première ligne de défense contre les menaces qui traversent notre tube digestif (Figure 32). (48)

2.2. L'immuno-modulation

En plus de servir de barrière physique, les cellules épithéliales jouent un rôle de garant du système immunitaire. Elles sont responsables de la régulation des réponses inflammatoires grâce à des récepteurs de reconnaissance appelés TLR (récepteur de type Toll). (Figure 33)

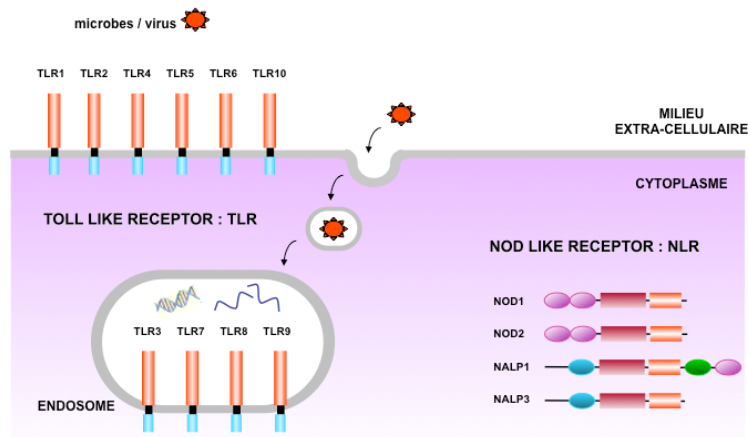


Figure 33 : Récepteurs de reconnaissance de type Toll
(49)

Dans la paroi intestinale, on retrouve également les lymphocytes intraépithéliaux (IEL) qui participent à la réponse immunitaire en produisant des cytokines pro-inflammatoires. (49)
En dessous de la paroi intestinale se trouve la lamina propria (Figure 34). C'est un site effecteur où les lymphocytes activés réagissent à certains stimuli. Cet endroit est riche en Lymphocytes B et T.

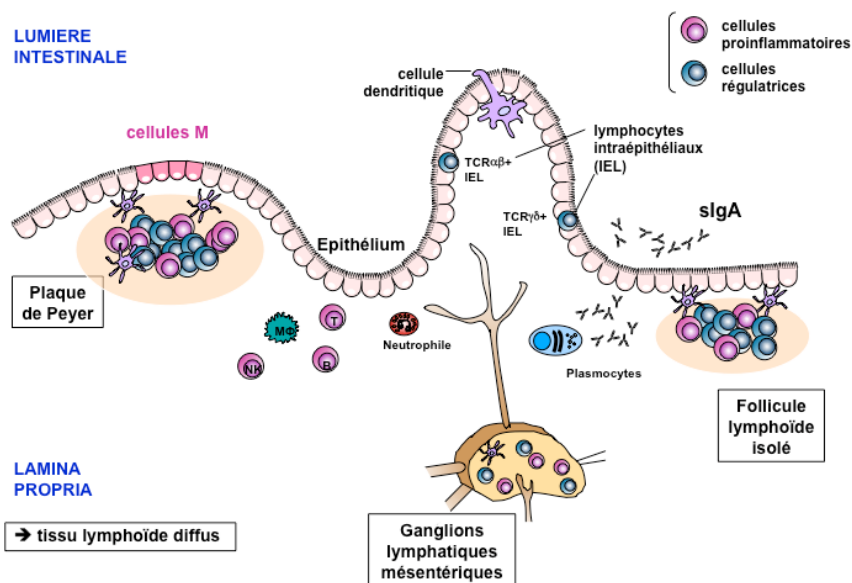


Figure 34 : Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT)
(49)

On retrouve la réponse humorale principalement assurée par les plasmocytes qui produisent des IgA. Les cellules dendritiques déclenchent la réponse immunitaire inflammatoire, les macrophages jouent un rôle d'immunomodulateur et les cellules lymphoïdes innées réagissent aux signaux de cytokines émis par les cellules épithéliales. On observe aussi les cellules M

(Figure 35) qui ont pour rôle de transporter les antigènes à travers l'épithélium vers les tissus lymphoïdes sous-jacents pour les présenter aux cellules dendritiques et préparer la réponse immunitaire. Elles sont associées aux follicules lymphoïdes et forme une plaque de Peyer. Ces cellules M font partie du tissu lymphoïdes associé à l'intestin (GALT) et ces plaques sont des sites initiateurs de réponses immunitaires pour activer les lymphocytes.

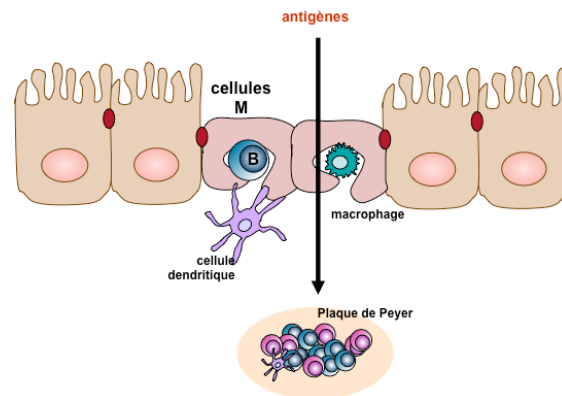


Figure 35 : Les cellules M
(49)

2.3. La fonction métabolique

Le microbiote intestinal utilise comme sources d'énergies les glucides, les lipides et les protéines contenues dans les fibres alimentaires non digérées par le tractus digestif. Les micro-organismes qui le composent convertissent ces substrats en générant des métabolites ayant des effets sur la santé de l'hôte.

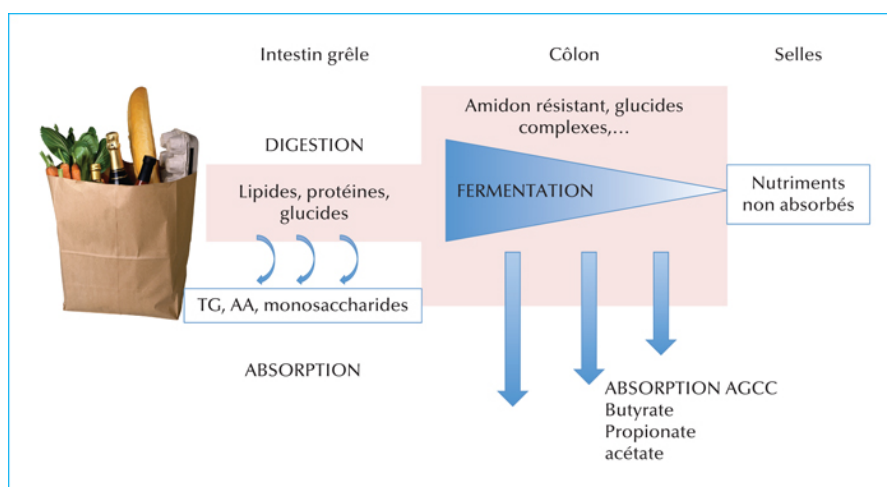


Figure 36 : Fermentation des lipides protéines et glucides

Il existe deux flores aux rôles distincts :

- La flore de fermentation, au niveau du côlon droit, essentiellement composée de bactéries lactiques et Bifidobactéries (souvent des bactéries gram +). Elle assure la fermentation des glucides, des fibres et la libération de gaz. Elle joue un rôle de protection. (50)

La fermentation des glucides produit des métabolites dont les AGCC. Ils sont en grande partie absorbés via l'intestin pour fournir de l'énergie aux colonocytes (cellules épithéliales du côlon) ou encore stimuler la différenciation et la prolifération cellulaire dans l'épithélium par leur effet trophique. La fermentation des protéines quant à elle, produit des métabolites potentiellement toxiques. (51)

- La flore de putréfaction, au niveau du côlon gauche, est essentiellement composée de *Clostridium* et Bactéroïdes. Elle métabolise les protéines. (50)

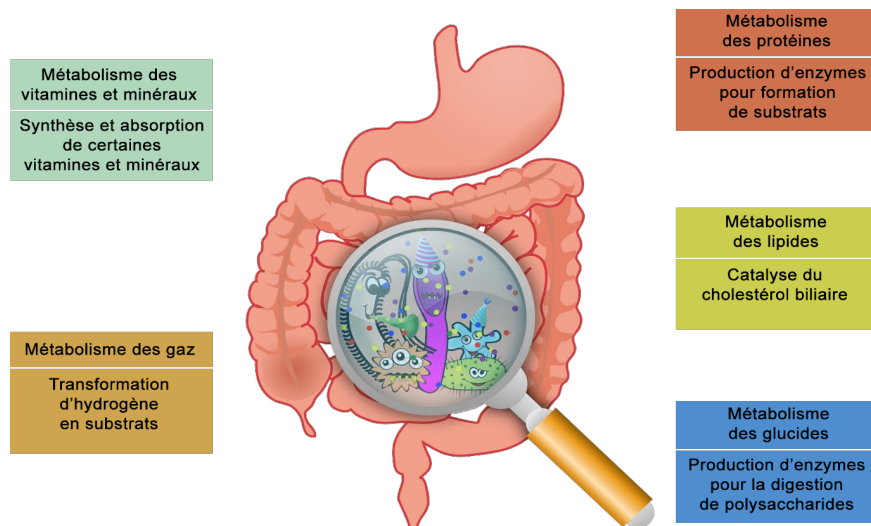


Figure 37 : Fonctions métaboliques du microbiote intestinal (52)

2.3.1. Le métabolisme des protéines

Les protéines représentent la principale source azotée des bactéries coliques.

Lorsque nous ingérons des aliments, les enzymes présentes dans l'estomac ou encore dans l'intestin grêle décomposent les protéines en de plus petites molécules appelés acides aminés. Certaines bactéries intestinales fermentent les acides aminés que nous n'absorbons pas induisant ainsi la production de métabolites comme les AGCC (51). Néanmoins, d'autres produits issus de la fermentation protéique sont potentiellement toxiques : l'ammoniac, le sulfure d'hydrogène, le phénol, l'indol... C'est ainsi que la couche unicellulaire de la paroi intestinale peut être endommagée. (51,53)

Un régime à haute teneur en protéines et pauvre en fibres favoriserait la production de métabolites nocifs alors qu'une consommation élevée en fibres pourrait protéger contre les inflammations et réduire la quantité de métabolites nocifs générés par les bactéries.

2.3.2. Le métabolisme des glucides

La fermentation des glucides permet la production de métabolites comme les acides lactiques et les acides gras à chaîne courte (AGCC) : acide acétique, acide propionique et acide butyrique qui vont pénétrer dans les cellules de la muqueuse intestinale.

On observe d'abord une dégradation des polymères en fragments plus petits (oligosides...) par des hydrolases (polysaccharidases, glycosidases). Ces enzymes proviennent des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*.

Ces bactéries transforment, par la voie de la glycolyse, les glucides en pyruvate lui-même transformé en AGCC (54) :

- Acide acétique : produit par la majorité des *Bacteroides*, *Clostridium*
- Acide propionate : produit principalement par les *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*
- Acide Butyrique : produit par les *Roseburia* (54)

Ces AGCC sont absorbés via l'intestin pour être utilisés comme substrats énergétiques, comme précurseurs dans les mécanismes de lipogenèse et néoglucogenèse. (55)

Les cellules épithéliales prennent 70% de leur énergie de l'acide butyrique. L'acide propionique est acheminé vers le foie et l'acide acétique sera le carburant des différents tissus.

Par ailleurs, il existe aussi des bactéries dans le côlon qui fabriquent de l'acide butyrique par transformation de l'acide lactique.

2.3.3. Le métabolisme des lipides

La quantité de lipides totaux qui arrive au côlon en conditions physiologiques est de 5 à 8 grammes par jour. Ces lipides proviennent de la desquamation des colonocytes et des lipides bactériens, non absorbés dans l'intestin grêle.

Ces AG subissent de multiples transformations de la part du microbiote intestinal (hydrolyse, oxydation, réduction...). Cependant tous les AG ne subissent pas ces transformations. En effet,

les AG insaturés à 18 atomes de carbone sont réduits par le microbiote intestinal alors que ceux à 20 ou 22C ne seraient pas métabolisés. (56)

Les bactéries appartenant au phylum *Bacteroidota*, du microbiote intestinal, sont capables de réduire le cholestérol en coprostanol qui sera ensuite éliminé dans les fèces car non absorbé. (Figure 38).

Plusieurs études ont montré que 70% du cholestérol est métabolisé par le microbiote. Cette répartition est liée au nombre de bactéries réductrices de cholestérol présentes dans notre TD. (56)

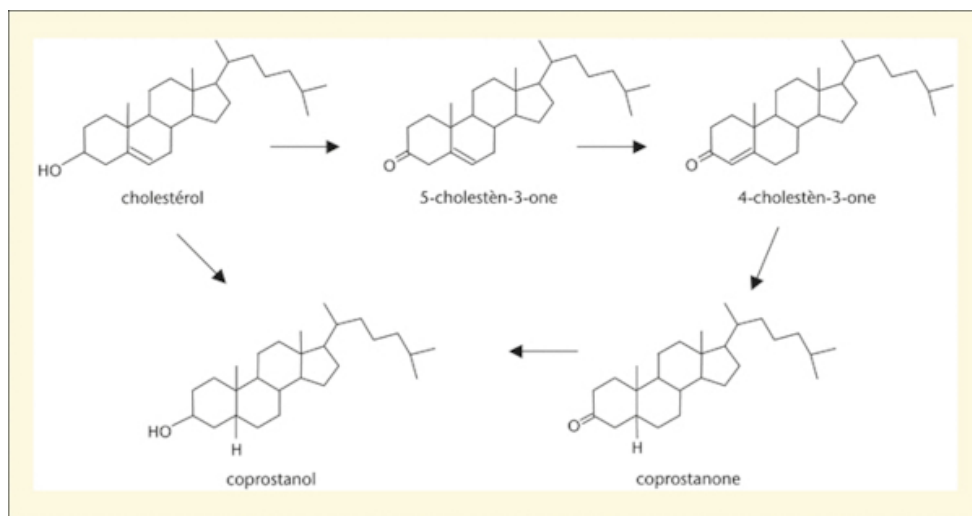


Figure 38 : Le cholestérol

Les acides biliaires, synthétisés dans le foie à partir du cholestérol réagissent avec des acides aminés (glycine ou taurine) pour former des acides biliaires conjugués et subissent le cycle entéro-hépatique. Ils sont absorbés au niveau de l'iléon terminal puis transportés au foie via le système porte où ils seront de nouveau excrétés dans la bile. Toutefois, 5% de ces acides biliaires échappent au cycle et sont métabolisés par le microbiote intestinal en acides biliaires dits secondaires (acide désoxycholique et lithocholique). Ils peuvent s'accumuler dans la circulation entéro-hépatique pouvant contribuer à l'apparition de cancer du côlon, de calculs biliaires ou d'autres pathologies intestinales. (57) (Figure 39)

Les différentes transformations, comme l'hydrolyse des acides biliaires effectuée par les bactéries présentes dans l'intestin grêle peuvent réduire l'absorption des acides biliaires et de ce fait, influencer sur le niveau des lipides sériques.

De plus, certaines études ont démontré qu'un régime hyperlipidique pourrait s'accompagner d'une augmentation du taux circulant de LPS (composant de la paroi des bactéries Gram -). Cette augmentation, appelée endotoxémie métabolique, serait impliquée dans l'obésité ou encore le diabète de type 2 et créerait une perméabilité intestinale. (59)

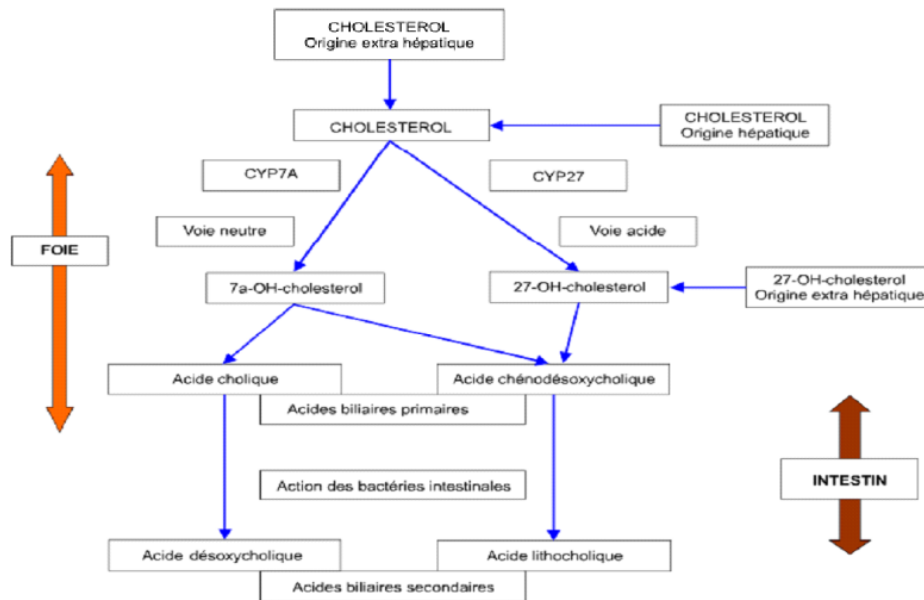


Figure 39 : Excrétions du cholestérol
(58)

2.3.4. Le métabolisme des gaz

Dans le côlon, l'hydrogène est produit lors des processus de fermentation en grande quantité. Il est éliminé de plusieurs façons : par l'émission de gaz, par voie pulmonaire ou encore par transformation par des bactéries hydrogénotrophes.

Cet hydrogène sera transformé soit en méthane par les bactéries anaérobies méthanogènes, soit en acétate par les bactéries acétogènes ou encore en sulfure par les bactéries sulfatoréductrices. (60)

2.4. La synthèse de vitamines

Le microbiote intestinal participe à la synthèse de certaines vitamines, notamment la vitamine K et certaines vitamines B (biotine, cobalamine B12, folates B9, acide nicotinique, acide pantothénique, pyridoxine et riboflavine B2).

Les Lactobacilles produisent la vitamine B12 et les Bifidobactéries produisent les folates (B9) nécessaire à la synthèse et à la réparation de l'ADN. (61)

2.5. La neuromodulation

Le microbiote intestinal entretient une relation étroite avec la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA), l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la dopamine. Ces neurotransmetteurs (NT) sont des molécules chimiques responsables de la transmission d'informations d'un neurone à un autre au niveau des synapses. Le microbiote peut influencer l'expressions de ces NT et de leur récepteur et réguler leurs synthèses au niveau intestinal. En effet certaines bactéries ont la capacité de produire directement ces NT.

Les Lactobacilles et les Bifidobactéries produisent le GABA, les *Escherichia*, les *Bacillus*, les *Saccharomyces* produisent la NA et les *Candida*, les *Streptococcus*, les *Escherichia* et les *Enterococcus* produisent la sérotonine. (62)

La sérotonine est également sécrétée en grande partie par les cellules entérochromaffines (cellule bleue sur la figure 40) dans l'intestin puis est transmise au système nerveux entérique (SNE) par les neurones entériques (« 5-HT neurones » en vert sur la figure 40). (62)

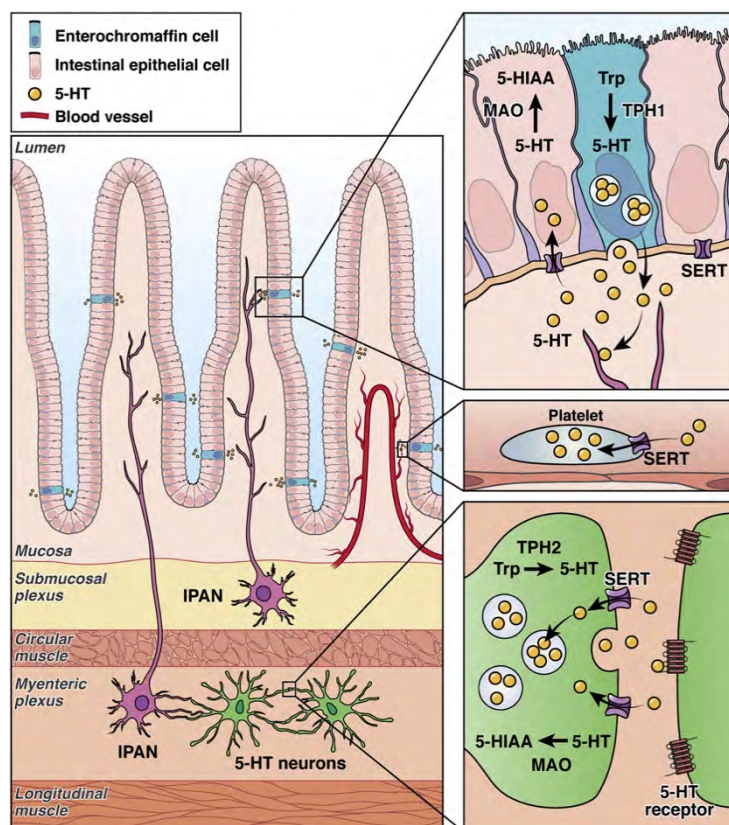


Figure 40 : Synthèse de la sérotonine par les cellules entérochromaffines

[https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X\(21\)00097-7/fulltext](https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X(21)00097-7/fulltext)

3. Dysbiose et déséquilibre de la flore intestinale

3.1. Définition

La dysbiose est un déséquilibre des micro-organismes présents dans l'intestin se traduisant par une perte de sa diversité et une modification de sa composition. Ceci est lié à une diminution importante du nombre de bactéries commensales de l'hôte (*Bacteroides* et *Bifidobacterium*) au profit d'une augmentation de mauvaises bactéries perturbant ainsi l'homéostasie entre les micro-organismes et leur hôte.

De ce fait, la barrière intestinale est lésée, perméable et devient une véritable porte d'entrée aux micro-organismes, qui, par translocation, peuvent devenir pathogènes. (Figure 41)

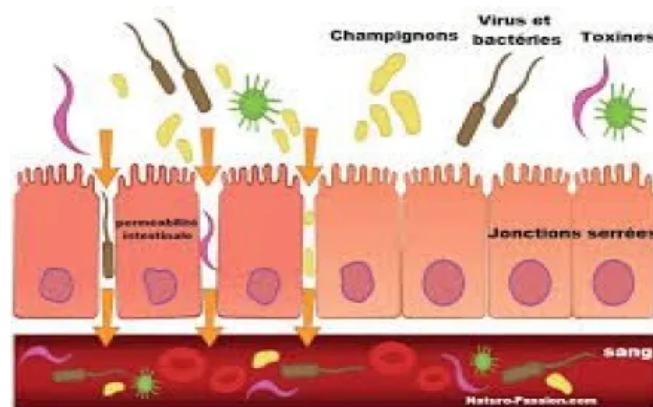


Figure 41 : Dysbiose et déséquilibre de la flore intestinale
(63)

3.2. La perméabilité intestinale

C'est la propriété de l'intestin permettant les échanges entre la lumière et le milieu intérieur. Elle s'oppose à la barrière intestinale qui, en condition physiologique, sépare le contenu de la lumière intestinale (micro-organismes, antigènes, molécules pro-inflammatoire) du milieu intérieur.

Ce sont les jonctions serrées qui contrôlent le flux paracellulaire de l'eau, des ions et des molécules en fonction de leur taille. (64)

Une augmentation de la perméabilité intestinale paracellulaire et/ou transcellulaire est impliquée dans plusieurs pathologies intestinales et extra-intestinales. Elle permettrait le passage au travers de la barrière de fragments de bactéries comme les LPS présents dans la

lumière intestinale. Leur reconnaissance par les récepteurs TLR4 provoquerait une réponse inflammatoire. (Figure 42)

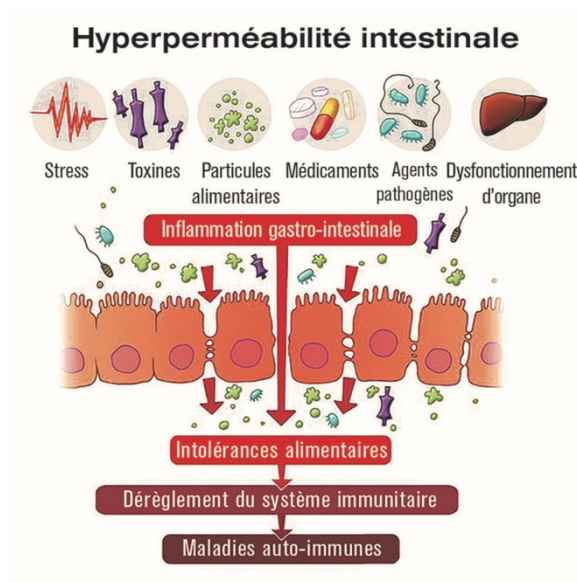


Figure 42 : Hyperperméabilité intestinale (53)

3.2.1. Leaky Gut Syndrome

Le « Leaky Gut Syndrome » ou encore l’hyperperméabilité intestinale fait l’objet d’une attention croissante dans le domaine de la médecine alternative. Les parois de l’intestin deviennent plus perméables qu’en temps normal, permettant ainsi le passage des substances indésirables telles que les toxines, les bactéries et les particules alimentaires non digérées à travers la paroi intestinale. Elles vont pouvoir ensuite gagner la circulation sanguine. (Figure 43)

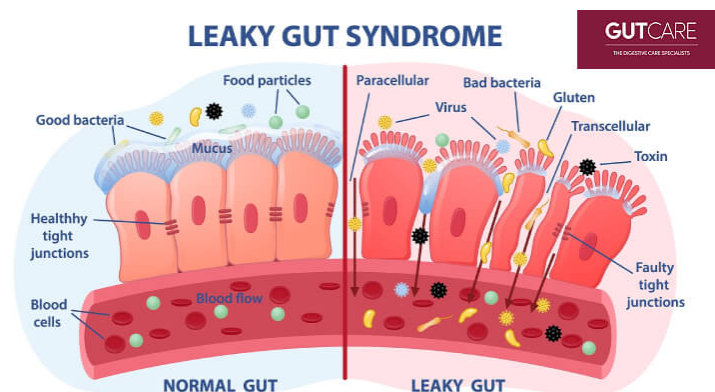


Figure 43 : Leaky gut syndrome

(65)

Dans le « Leaky Gut Syndrome », les jonctions serrées perdent leur capacité à fonctionner comme une barrière étanche. Plusieurs éléments entravent la capacité des jonctions serrées à préserver l'organisme des agents pathogènes présents dans la lumière intestinale. Par exemple, la bactérie *Vibrio cholerae* peut influencer les jonctions serrées. (66) Elle a la capacité de synthétiser une toxine appelée Zonula Occludens Toxin (Zot), qui provoque l'ouverture temporaire et réversible de ces jonctions. Il existe également une protéine produite par les cellules intestinales et le foie, la zonuline, qui partage des similitudes avec la toxine Zot. Elle possède la capacité de désassembler les jonctions serrées des cellules épithéliales intestinales en contrôlant l'étanchéité de l'intestin par leur ouverture. (66) (Figure 44)

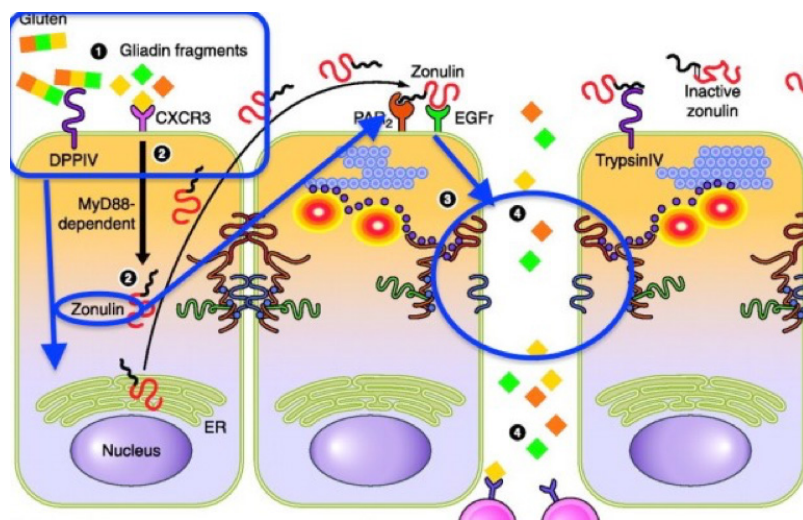


Figure 44 : Rôle de la zonuline dans la perméabilité intestinale (67)

La zonuline est libérée par les cellules épithéliales en réponse aux infections entériques ou à la présence de gluten dans la lumière intestinale. Sous forme de chaîne la zonuline induit la transactivation des récepteurs EGF en interagissant avec les récepteurs PAR2 situés à la surface des cellules épithéliales intestinales. Cette réaction déclenche une cascade de réactions qui résulte en la désorganisation de ces jonctions serrées. (68) (figure 44)

Le stress, les contaminants environnementaux comme les pesticides, les métaux lourds, les composés organochlorés, les nanoparticules ainsi qu'une surconsommation de graisses saturées et de sucres de « Junk Food », la carence en nutriments, la dysbiose intestinale, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été également largement discutés en relation avec ce syndrome. (69)

Le Leaky Gut Syndrome se résume donc entre autres par une rupture de l'intégrité de la barrière intestinale avec une perte de l'homéostasie, une désorganisation des jonctions serrées, une sécrétion de mucus amoindrie et le passage d'endotoxines bactériennes.

3.3. Les causes d'une dysbiose

Les causes d'une dysbiose sont nombreuses. Le régime alimentaire riche en protéines, qui favorise les fermentations au niveau du côlon, le régime riche en glucides et le régime pauvre en fibres peuvent causer une modification du microbiote intestinal. L'excès de produits industriels perturbe également notre microbiote car ils comportent des additifs irritants pour la muqueuse intestinale et provoquent des phénomènes d'inflammation.

Un certain nombre de médicaments sont également impliqués dans la perturbation de l'équilibre de cet écosystème :

- Les antibiotiques : ils provoquent des troubles digestifs (diarrhées++) par la destruction massive des bactéries, bonnes ou mauvaises, présentes dans la flore intestinale.
- Les IPP provoquent une augmentation des bactéries de la famille des *Streptococcaceae* et de *Lactobacillus salivarius* et une diminution des bactéries de la famille des *Clostridiaceae*.
- La metformine entraîne une augmentation de la quantité d'*Escherichia coli* et une altération du circuit entéro-hépatique des acides biliaires impliqués dans la régulation du microbiote intestinal ce qui explique les douleurs abdominales en début de traitement.
- Les AINS entraînent une perturbation de la vascularisation intestinale et une modification des marqueurs inflammatoires. (70)

Les antipsychotiques atypiques, les perturbateurs endocriniens, mais aussi le stress psychologique et physique, un mauvais environnement, le tabac, l'abus de boissons alcoolisées sont aussi responsables d'une perturbation de notre écosystème.

Le vieillissement entraîne un appauvrissement du microbiote intestinal en *Bifidobacterium* au profit d'une augmentation des Entérobactéries. De ce fait, le sujet est plus exposé aux troubles digestifs et aux infections.

3.4. Les symptômes d'une dysbiose

Les signes d'une dysbiose se traduisent le plus souvent par des troubles digestifs tels que des ballonnements, gaz, troubles du transit, douleurs abdominales... Mais aussi par des manifestations cutanées (acné, eczéma, psoriasis), des manifestations nerveuses (fatigue chronique, anxiété, dépression...), des maladies inflammatoires articulaires et des maladies auto-immunes telles que les MICI (maladies inflammatoires chroniques des intestins).

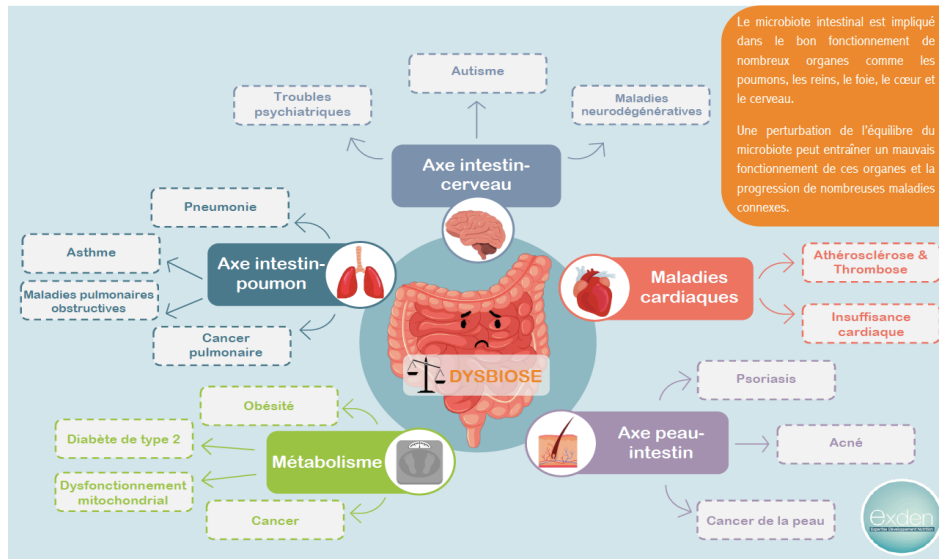


Figure 45 : Conséquences d'une dysbiose du microbiote intestinal sur la santé (71)

3.5. Les conséquences d'une dysbiose

Cette dysbiose peut engendrer divers problèmes de santé allant de pathologies digestives aux troubles immunitaires.

3.5.1. Les pathologies digestives

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) caractérisées par une inflammation de la paroi du TD liée à une hyperactivation du système immunitaire digestif. Ces MICI résultent d'un défaut d'interaction entre la flore intestinale et le système immunitaire. (Figure 46)

On observe une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal et donc une altération de la barrière épithéliale intestinale.

Schéma général des MICI

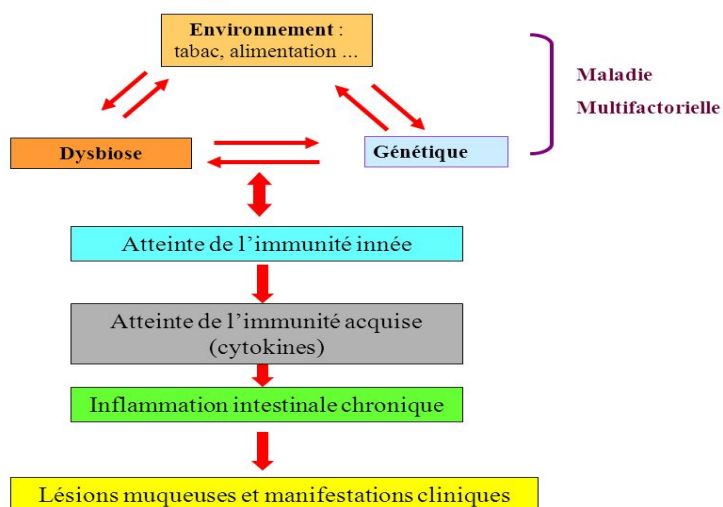


Figure 46 : Les MICI
(72)

Des études de Frank *et al.* 2007 ont mis en évidence au cours de ces MICI des anomalies du microbiote intestinal : (73)

- Une forte instabilité du microbiote intestinal
- Une réduction de la biodiversité bactérienne notamment des Lactobacilles et des Bifidobactéries. (Figure 48)
- Une augmentation des *E.Coli*, *Mycobacterium avium paratuberculosis* (Figure 47)

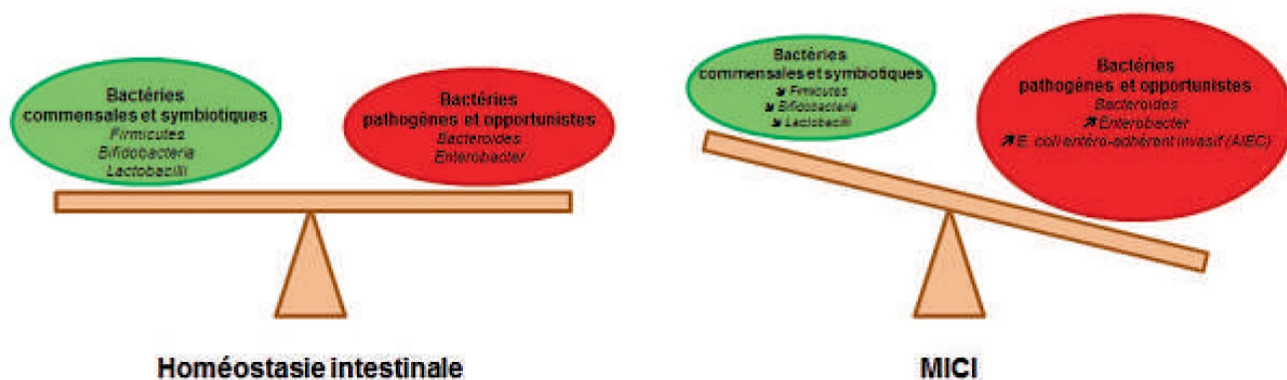


Figure 47 : Représentation schématique des bactéries intestinales dans les MICI
(63)

3.5.2. Les pathologies métaboliques

On retrouve d'autres pathologies concernées par un changement du microbiote intestinal : le diabète de type 2 et l'obésité, étroitement liés, qui se caractérisent par une inflammation chronique.

Les tissus impliqués dans la régulation de la glycémie comme le foie, le muscle et le cerveau sont infiltrés par des cellules inflammatoires. Les cytokines produites induisent une résistance à l'insuline dans le muscle et le foie et favorisent une désensibilisation au glucose des cellules béta-pancréatiques pour la sécrétion d'insuline. L'infiltration et l'activation de ces cellules immunitaires seraient la conséquence de cette dysbiose avec pour effet l'absorption de LPS (fragments bactériens inflammatoires). Les LPS, sont empaquetés dans les chylomicrons puis échangés avec d'autres lipoprotéines et véhiculés jusqu'aux tissus qui les métabolisent. (74)

Or, dans des maladies métaboliques comme le diabète de type 2, on retrouve une anomalie de transfert et d'élimination de ces LPS. Ils se retrouvent aux alentours de ces tissus, créant ainsi une réaction inflammatoire à l'origine d'une dysbiose intestinale. (75)

La proportion des bactéries Gram – augmente dans ces pathologies ainsi que la proportion de LPS issus de ces bactéries. (Figure 48)

Chez les sujets obèses, on observe une restriction de la diversité microbienne.(76) Leur microbiote est impliqué dans le métabolisme énergétique. En effet, les bactéries intestinales dégradent les résidus de nos aliments et peuvent fournir de l'énergie à notre organisme. Ainsi, les individus atteints d'obésité, seraient plus sensibles à la prise de poids car ils vont extraire plus d'énergie via l'alimentation. Par exemple, les *Firmicutes*, anormalement majoritaires chez eux, ont une importante capacité à digérer les glucides, fournissant un apport énergétique supérieur à une personne de corpulence normale. (Figure 48) Le glucose libéré favorise le stockage sous forme de graisse ce qui explique la prise de poids chez ces personnes. (76)

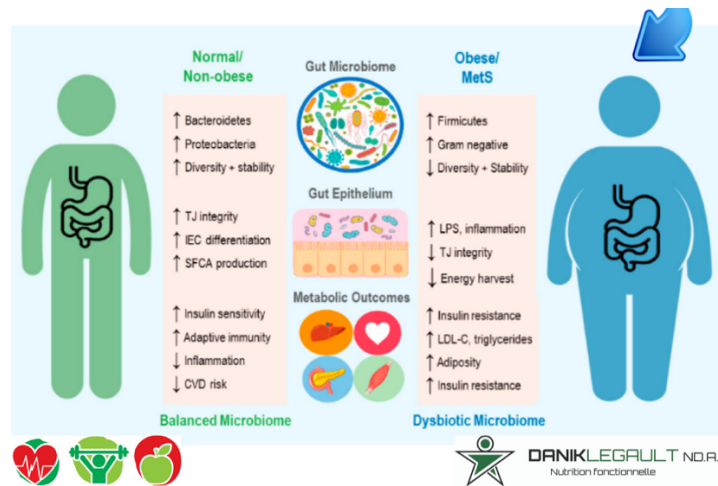


Figure 48 : Microbiote intestinal chez les personnes souffrant d'obésité (77)

3.5.3. Les pathologies respiratoires

Le microbiote ayant des effets immuno-régulateurs, une dysbiose peut donc conduire à un dysfonctionnement du système immunitaire provoquant des inflammations et des allergies.

Le microbiote des enfants allergiques est moins diversifié que celui des enfants non allergiques. Dans celui d'enfants allergiques, une expansion du phylum des Protéobactéries dans les voies respiratoires inférieures se crée, caractéristique de l'hyperréactivité bronchique. (78)

On observe également une augmentation des souches *Clostridium* du phylum *Firmicutes*, chez les enfants souffrant d'asthme. (79) A l'inverse, on observe une diminution de certains genres bactériens comme les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium* ce qui augmente l'apparition des syndromes atopiques.

De plus, l'exposition aux antimicrobiens au début de la vie du fait du mode d'accouchement ou encore de l'alimentation sont étroitement liés au développement de maladies allergiques dans l'enfance. (80)

3.5.4. La dépression

La dépression, selon l'OMS, est un trouble mental se caractérisant par une perte d'intérêt ou de plaisir, de sentiment de culpabilité ou de dévalorisation de soi, de sommeil ou un appétit perturbé, une fatigue et des difficultés de concentration (81). Elle touche près de 322 millions de personnes d'après l'OMS.

Une dysbiose est observée chez les patients dépressifs avec une diminution surtout des phylum *Firmicutes*, *Bacteroidota* ainsi que des réponses inflammatoires de bas grade et vice versa. (82)

3.5.5. Les troubles du sommeil

Pour les troubles du sommeil se référer à la partie I, 8. Page 40.

III. L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU

1. L'axe intestin-cerveau

1.1. Généralités

L'innervation du corps humain se fait par deux grands types de système nerveux : Le Système Nerveux Central (SNC) et le Système Nerveux Périphérique (SNP). (Figure 49)

Le premier (le SNC) est formé par l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale contrôle la plupart des fonctions du corps, dont la perception, les mouvements, les sensations, les pensées, la parole et la mémoire. La moelle épinière se rattache à l'encéphale au niveau du tronc cérébral. Les nerfs émergent de la moelle épinière pour innerver les deux côtés du corps. La moelle épinière fait circuler les signaux nerveux leur permettant d'aller et venir entre l'encéphale et les nerfs du reste du corps.

Le SNP est formé de nerfs et de ganglions qui envoient des signaux au SNC et qui reçoivent des signaux du SNC. Il est formé par le Système Nerveux Somatique (SNS) et le système Nerveux Autonome (SNA). Le SNS dirige les mouvements volontaires du corps. Il dirige ceux que nous contrôlons comme la marche par exemple. A contrario, le SNA dirige les fonctions involontaires du corps. Il dirige par exemple les fonctions que le corps contrôle de lui-même comme la respiration et la digestion.

Le SNA est lui-même divisé en deux parties : le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique. Une étude de Langley a prouvé l'existence d'une troisième division du SNA dans le TD : le système nerveux entérique (SNE) dont les neurones sont intrinsèques au TD. (Figure 49)

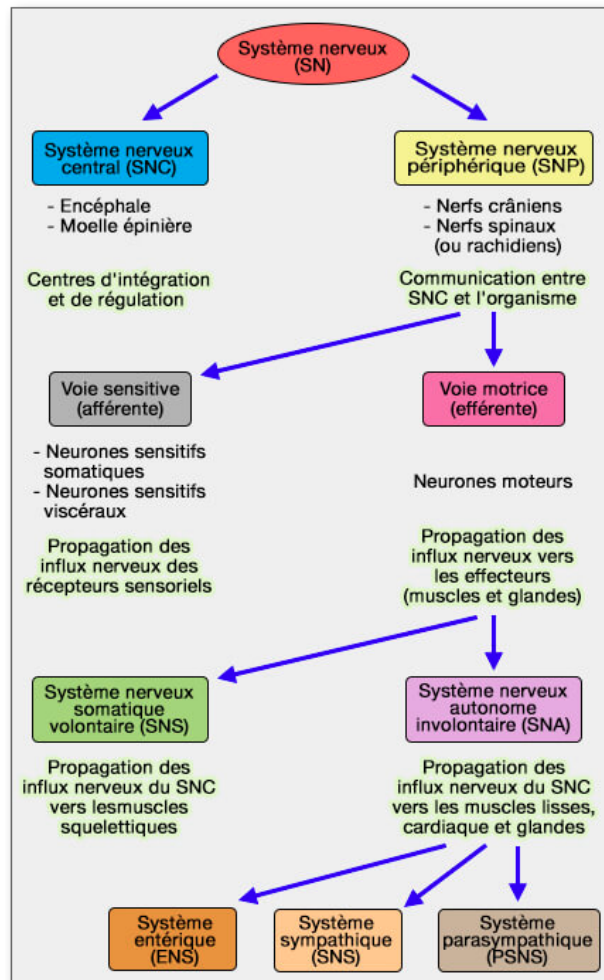


Figure 49 : Le système nerveux périphérique (SNP)
(83)

1.2. La communication entre le cerveau et l'intestin

1.2.1. Les rôles du SNA

Comme évoqué ci-dessus, le SNA est formé du Système Nerveux Sympathique et du Système Nerveux Parasympathique. Ces deux systèmes sont antagonistes. Le sympathique est le système d'alarme alors que le parasympathique est le système de détente. Ils sont composés, chacun, de fibres afférentes et efférentes. (Figure 51) Les fibres afférentes transportent les informations du

TD vers le SNC dans les nerfs vagues et spinaux et inversement pour les fibres efférentes. (Figure 50)

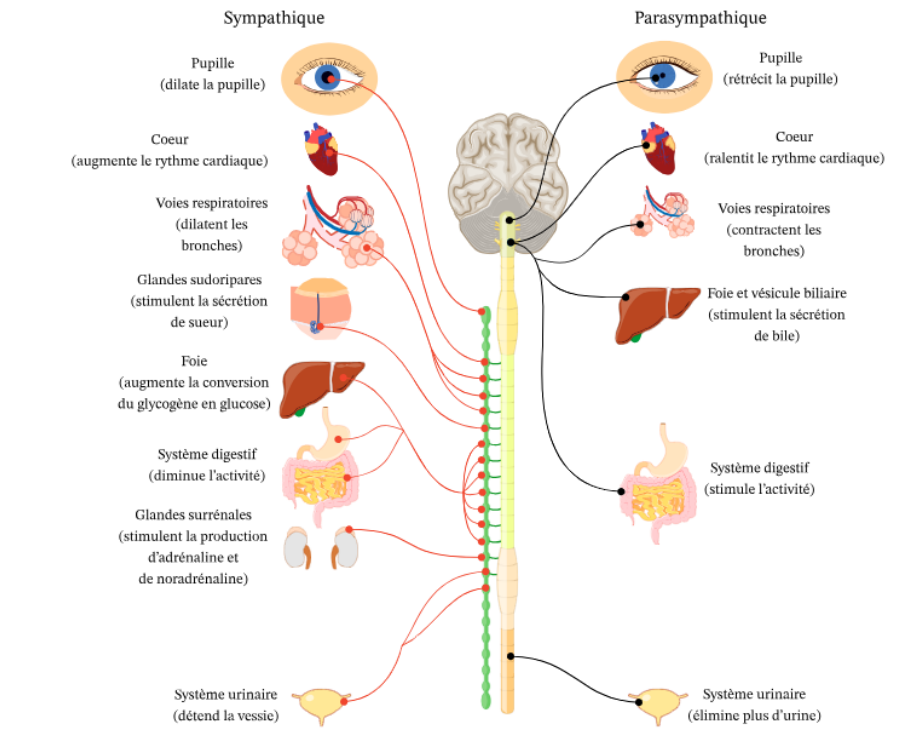


Figure 50 : Organisation du SN

1.2.1.1. Les voies sensibles ou afférentes

Ces voies permettent de renseigner au cerveau de façon permanente, consciente ou non, les informations provenant du TD.

Les afférences vagales également appelées afférences parasympathiques, assurent l'innervation sensitive de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle et de la partie proximale du côlon. 80% des fibres du tronc vagal sont des fibres afférentes. Leur corps cellulaire est situé dans le ganglion près du bulbe. Leur extrémité distale se situe au niveau du tronc cérébral dans le noyau solitaire où elles s'articulent soit avec des voies efférentes soit avec un second neurone qui remontent vers les centres nerveux supérieurs. (84)

Les afférences spinales également appelées afférences sympathiques, assurent l'innervation sensitive de l'ensemble des viscères abdominaux et dans les voies parasympathiques, assurent l'innervation spécifique de la partie distale du côlon, rectum et anus. Leur corps cellulaire est situé au niveau des ganglions spinaux, dans la moelle épinière. Leurs extrémités centrales sont

localisées dans la corne postérieure de la moelle où elles s'articulent avec un second neurone qui transmet les informations sensibles vers les centres nerveux supérieurs.

1.2.1.2. Les voies efférentes ou motrices

Les voies efférentes dites motrices, agissent sur les cellules musculaires, les glandes, les vaisseaux mais aussi les cellules immunitaires de la sous-muqueuse suivant ce trajet :

Les voies efférentes parasympathiques sont composées de 2 neurones cholinergiques successifs :

Un premier neurone dont le corps cellulaire se situe dans le pont ou la moelle épinière. Ces fibres préganglionnaires sont regroupées dans les nerfs vagues qui cheminent jusqu'aux ganglions parasympathiques. (Figure 53)

Un second neurone dont le corps cellulaire se situe dans les ganglions parasympathiques qui constituent les relais entre les 2 neurones. Ces ganglions sont souvent inclus dans l'organe innervé.

Le système parasympathique est trophotrope, c'est-à-dire animateur de fonctions métaboliques, restauratrices d'énergie.

Pour l'innervation du tube digestif, on retrouve les nerfs vagues qui contrôlent les fonctions motrices et sécrétrices du tractus gastro-intestinal supérieur et les nerfs sacrés qui régulent les fonctions du côlon distal et du rectum (86,87)

Les voies efférentes sympathiques sont composées de 2 neurones successifs :

Un neurone cholinergique dont le corps cellulaire se situe dans la corne antérieure de la moelle épinière lombaire et thoracique.

Un neurone adrénérgique dont le corps cellulaire se situe dans les ganglions sympathiques qui constituent les relais entre les 2 neurones.

Le système sympathique est ergotrope, c'est-à-dire producteur d'énergie. (86)

Les voies motrices du tractus digestif empruntent le chemin des ganglions cœliaques et mésentériques supérieurs et inférieurs où les neurones préganglionnaires font synapse avec les neurones post-ganglionnaires. (86,88)

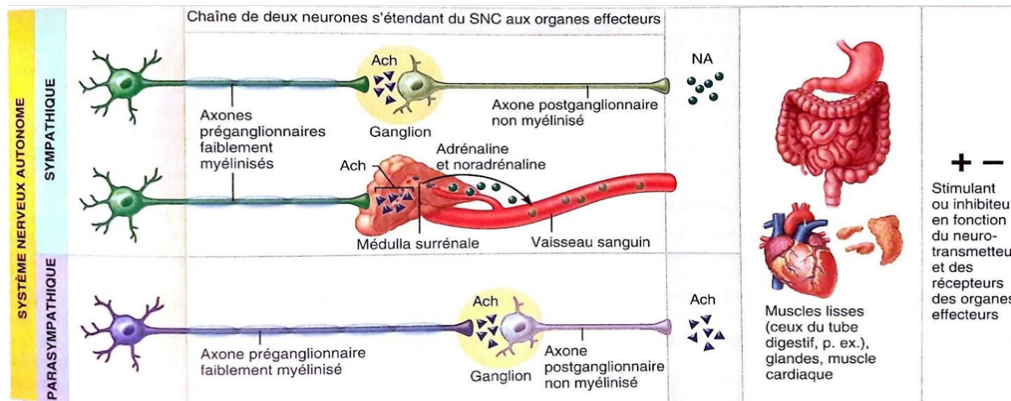


Figure 51 : Neurones pré et post-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques (86)

1.2.2. Le rôle du SNE

1.2.2.1. La composition du SNE

Il s'agit de la partie du système nerveux autonome qui contrôle le système digestif pour l'activité motrice, les sécrétions et la vascularisation.(90) Il fonctionne de manière indépendante des deux autres centres nerveux. On le nomme ainsi le « deuxième cerveau ».

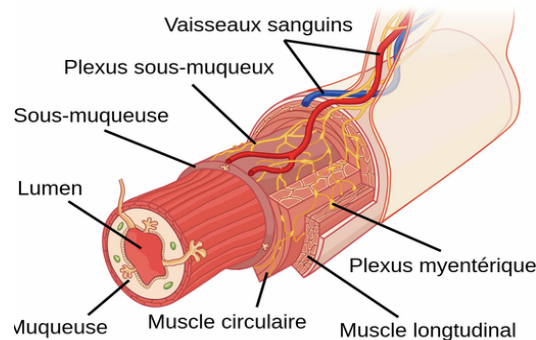


Figure 52 : Composition du SNE (89)

L'innervation intrinsèque intestinale comprend des neurones afférents, des interneurons et des neurones efférents en relation avec les effecteurs : les fibres musculaires lisses, les glandes, les vaisseaux et les cellules immunitaires. C'est grâce à ses trois structures, formant des arcs réflexes, que le SNE est capable de fonctionner de manière autonome en produisant des réflexes locaux, aussi appelés réflexes entéro-entériques.

Le SNE est composé de plusieurs filets de ganglions, appelés plexus entériques (Figure 52). Les deux plexus principaux portent le nom de plexus submuqueux de Meissner et le plexus myentérique de Auerbach. (91) Le plexus myentérique se trouve dans la couche musculaire, ce qui explique son rôle dans les contractions du tube digestif. (90) Sans lui, le tube digestif ne pourrait se contracter et les aliments ne progresseraient pas dans le tube digestif. L'autre plexus est situé dans la couche submuqueuse, où il y commande les sécrétions gastro-intestinales et le flux sanguin. Ces deux plexus communiquent entre eux.

1.2.2.2. Les neurones fonctionnels du SNE

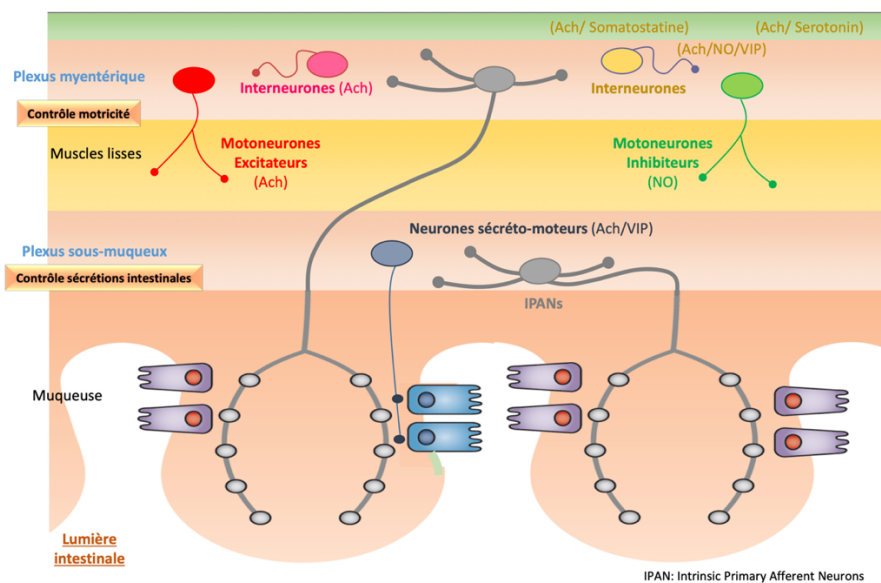


Figure 53 : Les neurones du SNE

<https://asso.adebiotech.org/wp-content/uploads/2021/09/1-Knauf.pdf>

C'est un système intégratif composé de différents neurones entériques :

- Neurones afférents primaires intrinsèques (IPANs) ou neurones sensoriels : ils reçoivent l'information sensitive et régulent l'activité des interneurones. Ils sont multimodaux et peuvent répondre à des stimuli de nature différente. (Figure 53)
- Neurones moteurs : ils peuvent être excitateurs ou inhibiteurs par la sécrétion de neurotransmetteurs. Les excitateurs stimulent les cellules effectrices en libérant les neurotransmetteurs excitateurs (acétylcholine ...) alors que les inhibiteurs libèrent les neurotransmetteurs qui réduisent l'activité des cellules effectrices (monoxyde d'azote...).
- Interneurones : ils forment un réseau dense au travers duquel les informations transitent. Ils permettent de multiples connexions entre les neurones afférents et les neurones efférents. (Figure 53)

1.2.3. L'interaction entre le SNE et le SNA

Comme nous le démontre la partie précédente, le SNC est en interaction permanente avec le tube digestif via les voies nerveuses sympathiques, parasympathiques et le SNE. Ceci met en évidence une étroite connexion bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau.

1.2.3.1. Les mouvements intestinaux

Les centres de contrôle de commande du péristaltisme intestinal sont situés dans la paroi digestive.

Les cellules entérochromaffines présentes dans cette paroi réagissent aux stimuli mécaniques ou chimiques en libérant la sérotonine ou encore l'ATP à proximité des terminaisons nerveuses des neurones sensibles présents dans l'intestin. Lorsque la sérotonine est détectée par les récepteurs 5-HT, elle active ces neurones qui, à leur tour, stimulent des interneurones, responsables eux, de l'activation de deux types de neurones qui innervent les fibres musculaires : (87)

- Les neurones moteurs excitateurs dont l'axone se projettent vers le haut et qui produisent l'ACh et la substance P. Une fois libérées, elles induisent une contraction musculaire en amont du stimulus (Figure 54). (87)

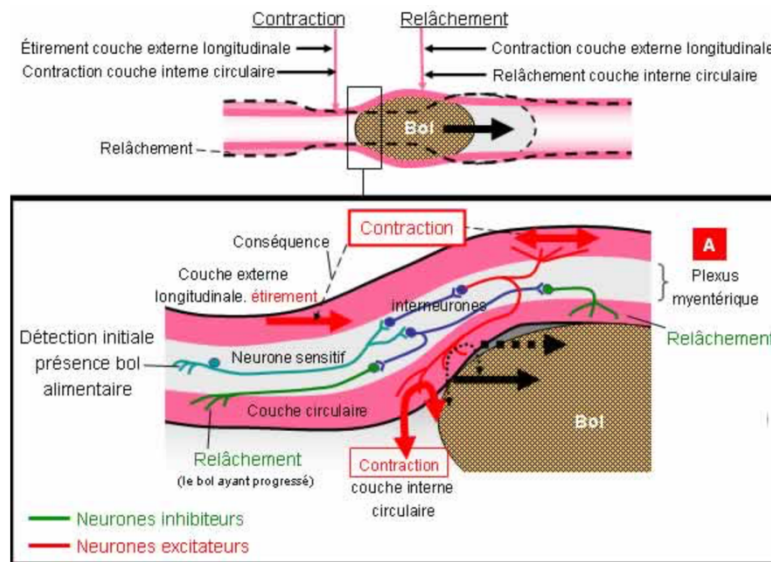


Figure 54 : Le péristaltisme intestinal

http://www.dilingco.com/DilingcoPro/contenttf/physio4_4.htm

- Les neurones moteurs inhibiteurs dont l'axone se projettent vers le bas et produisent des neurotransmetteurs comme le monoxyde d'azote (NO), ou encore l'ATP. Une fois libérés, ils entraînent une relaxation musculaire en aval du stimulus. (87)

Ainsi se crée une contraction en amont du bol alimentaire et une relaxation en aval facilitant la propulsion du contenu colique.

Une forte stimulation sympathique inhibe le péristaltisme intestinal, contrôle les sphincters et induit un ralentissement de la progression du bol alimentaire dans l'intestin. Alors qu'une forte stimulation parasympathique stimule le péristaltisme et relâche les sphincters induisant une accélération de la progression du bol alimentaire.

1.2.3.2. La régulation de l'absorption intestinale

Outre le fait que l'absorption des nutriments et des électrolytes soit dépendante de la perméabilité paracellulaire, des études récentes ont montré que l'activation des neurones entériques par activation du système nerveux parasympathique conduit à un renforcement de la barrière, caractérisée par une diminution de la perméabilité paracellulaire. Ainsi les neurones entériques ont la capacité de moduler la perméabilité paracellulaire en fonction du type de neuromédiateurs libérés. (93)

2. L'axe microbiote-intestin-cerveau

Le concept d'axe microbiote-intestin-cerveau, également connu sous le nom d'axe tripartite, représente un système de communication bidirectionnelle et complexe entre le microbiote intestinal, l'intestin et le cerveau.

Cet axe est actuellement un domaine de recherche en plein essor. Il est de plus en plus évident que le microbiote intestinal joue un rôle essentiel sur notre cerveau et vice-versa. Ces divers mécanismes par lesquels le microbiote peut affecter les fonctions neurologiques restent complexes et ne sont pas totalement élucidés.

Toutefois, cette interaction dynamique entre le microbiote intestinal, l'intestin et notre cerveau suscite beaucoup d'intérêt dans le domaine de la santé.

2.1. La barrière hémato-encéphalique (BHE)

Lorsqu'il s'agit d'axe microbiote-intestin-cerveau, la BHE joue le rôle de barrière protectrice entre la circulation sanguine et le cerveau, empêchant l'entrée de substances potentiellement nocives dans le SNC. Cependant, la BHE est également impliquée dans la régulation de la communication entre le microbiote intestinal et le cerveau.

Des études ont montré que des perturbations du microbiote intestinal peuvent avoir un impact sur l'intégrité et la fonctionnalité de la BHE. Des altérations du microbiote peuvent entraîner une augmentation de la perméabilité de la BHE, également appelée « fuite de la barrière hémato-encéphalique ». Cette fuite peut permettre à certaines molécules potentiellement nocives de pénétrer le cerveau et d'influencer son fonctionnement en déclenchant par exemple une inflammation chronique associée à divers troubles neurologiques et psychiatriques tels que la maladie d'Alzheimer, la dépression ou encore l'anxiété.

D'autres études ont montré que les AGCC produits par le microbiote peuvent traverser la BHE et agir sur les neurones du système nerveux central, modulant ainsi les fonctions cérébrales et le comportement. Ces AGCC peuvent donc affecter la libération de neurotransmetteurs comme la sérotonine et le GABA, qui jouent un rôle crucial dans la régulation de l'humeur, du stress et du sommeil.

Les perturbations de la BHE liées au microbiote peuvent donc être associées à divers problèmes de santé. Cependant, il est important de noter que la compréhension de ces interactions est encore au cours de développement.

2.2. Les voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau

La communication entre le microbiote intestinal et le cerveau se fait par le biais de plusieurs mécanismes complexes (Figure 55) :

- Voie métabolique ou voie sanguine : le microbiote intestinal est impliqué dans la dégradation et la fermentation des aliments, ce qui génère des métabolites spécifiques. Certains sont absorbés dans la circulation sanguine et vont atteindre le cerveau, où ils peuvent influencer l'activité neuronale et les fonctions cognitives.
- Voie immunitaire : le microbiote intestinal interagit avec le système immunitaire local de l'intestin, ce qui peut avoir un impact sur la fonction immunitaire et inflammatoire localement et à distance. L'inflammation chronique et les déséquilibres immunitaires peuvent affecter la fonction cérébrale et le comportement.

- Voie endocrinienne : le microbiote intestinal peut influencer le cerveau en produisant des hormones et des métabolites qui sont libérés dans la circulation sanguine. Ces substances bioactives peuvent traverser la BHE et influencer directement les fonctions cérébrales.
- Voie neurologique ou voie nerveuse : le microbiote intestinal communique avec le cerveau via le SN. Les micro-organismes intestinaux produisent des substances bioactives telles que des neurotransmetteurs. Elles peuvent être détectées par les terminaisons nerveuses situées dans la paroi intestinale. Les signaux sont alors transmis au cerveau via le nerf vague.

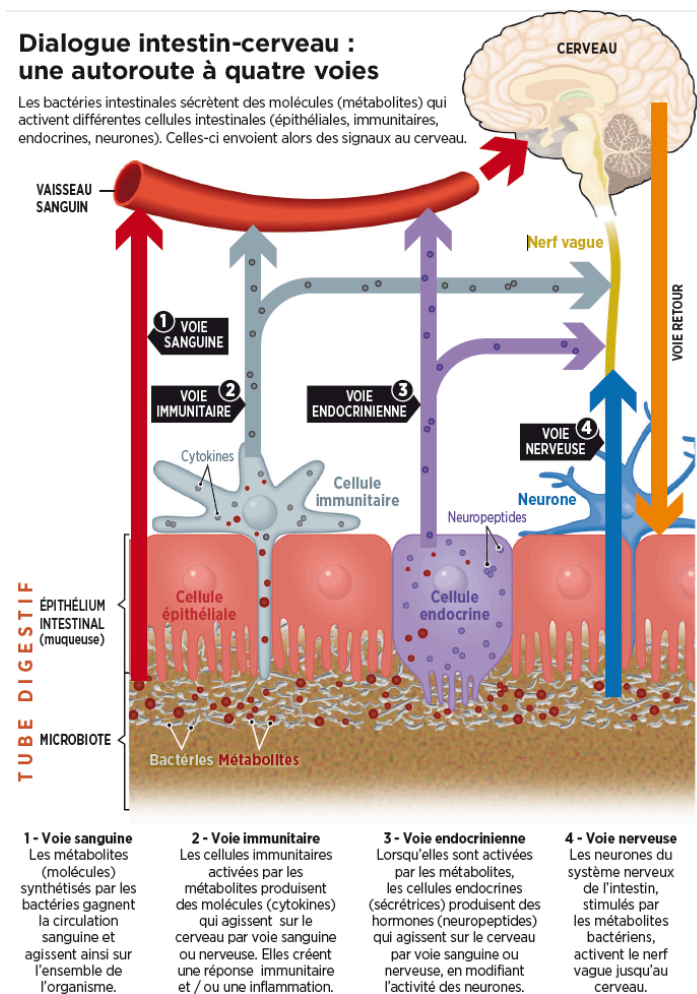


Figure 55 : Les différentes voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau (94)

2.2.1. La voie neurologique : le Nerf Vague

Le nerf vague est le principal nerf qui relie l'intestin au cerveau.

Les micro-organismes présents dans le microbiote intestinal produisent des neurotransmetteurs, des acides aminés et des métabolites qui vont stimuler les terminaisons nerveuses situées dans la paroi intestinale. Cette stimulation génère des signaux qui sont ensuite transmis au cerveau par le nerf vague. Ainsi, les informations du microbiote intestinal sont relayées au cerveau, où elles peuvent influencer divers aspects de la fonction cérébrale, telle que l'humeur, le comportement. (Figure 56)

En retour, le cerveau peut envoyer des signaux au microbiote intestinal par le biais du nerf vague, ce qui influencera la composition et l'activité du microbiote.

Le nerf vague est également le constituant principal du système nerveux parasympathique.

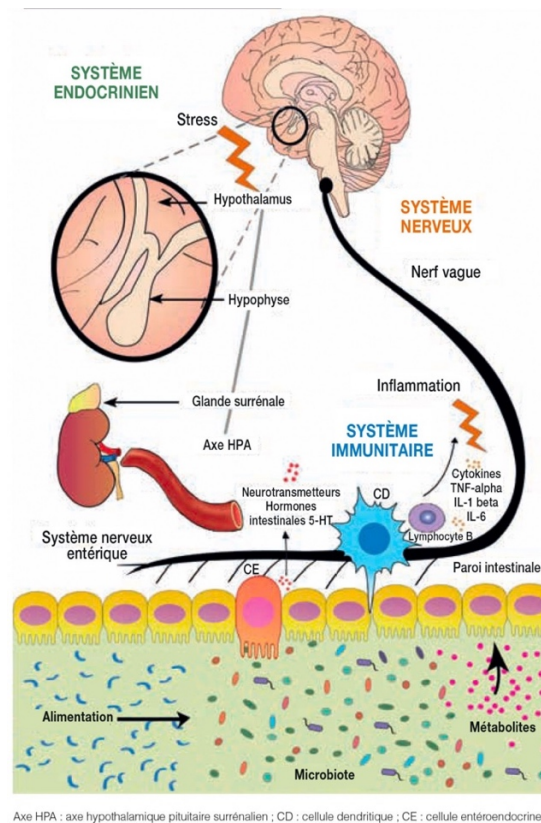


Figure 56 : Voie de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau par le nerf vague et le système immunitaire

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/microbiome-intestinal-et-neurodegenerescence>

2.2.2. La voie immunitaire

Le système immunitaire intestinal, le microbiote intestinal et le cerveau entretiennent une communication étroite et complexe formant un réseau d'interactions appelé axe microbiote-intestin-cerveau-immunité.

Le système immunitaire GALT, constitue environ 70% de l'ensemble du système immunitaire. Il interagit avec le SNC, le SNE et le SNA et joue un rôle essentiel dans la défense contre les bactéries pathogènes. Par ailleurs, une dysbiose peut influencer de manière significative les réponses inflammatoires de l'organisme. Des composés bactériens associés aux agents pathogènes comme les LPS sont capables de déclencher une série de voies de signalisation qui activent les facteurs de transcription stimulant à leur tour la production de médiateurs pro-inflammatoires comme les interleukines et le TNF-alpha. Ces médiateurs peuvent interagir avec le nerf vague et engendrer une dysbiose. Ceci entrainera une augmentation du passage de substances pro-inflammatoires dans la circulation sanguine et donc une inflammation au niveau du SNC. (Figure 56)

2.2.3. La voie métabolique avec les AGCC

Les bactéries du microbiote intestinal fermentent les fibres alimentaires non digestibles, telles que les prébiotiques pour produire des AGCC notamment l'acétate le propionate et le butyrate. Les AGCC sont ensuite libérés dans l'intestin et peuvent influencer le fonctionnement du cerveau de plusieurs manières :

2.2.3.1. Par la signalisation neurochimique

Les AGCC agissent comme des signaux chimiques et se lient à des récepteurs spécifiques dans les cellules nerveuses de la paroi intestinale et du cerveau, modulant ainsi l'activité neuronale et la transmission des signaux dans le SN.

2.2.3.2. Par la BHE

Comme nous avons pu le voir précédemment, certaines bactéries, comme celles des genres *Bacteroides* ou les *Clostridium*, sont capables de produire des AGCC, comme le butyrate. Ils sont capables de traverser la BHE et d'influencer l'activité neuronale. Le butyrate a également la capacité de restaurer l'intégrité de celle-ci. Dans le cerveau, le butyrate agit sur certains récepteurs présents sur les neurones comme les récepteurs GPR41 et GPR43. (95) Une fois lié à ces récepteurs, il peut stimuler la libération de certains neurotransmetteurs tels que la sérotonine ou encore le GABA.

2.2.3.3. Inflammation et perméabilité intestinale

Le butyrate a également des effets anti-inflammatoires dans le cerveau en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires. En réduisant ainsi cette production, il aide à atténuer les réponses inflammatoires excessives dans l'intestin. (96)

Ce butyrate modifie le comportement des cellules immunitaires présentes dans la paroi intestinale. Il favorise l'expansion de certaines cellules immunitaires régulatrices telles que les lymphocytes T régulateurs qui jouent un rôle dans la suppression des réponses immunitaires inappropriées.

D'autre part, le butyrate peut également être métabolisé par les cellules épithéliales de l'intestin pour former d'autres métabolites anti-inflammatoires. Par exemple, il peut être transformé en bêta-hydroxybutyrate aux propriétés anti-inflammatoires.

En régulant l'inflammation de manière bénéfique, ces AGCC contribuent à maintenir l'équilibre du microbiote intestinal et à prévenir les déséquilibres inflammatoires qui peuvent conduire à des maladies intestinales inflammatoires comme la maladie de Crohn. (96) Malgré tout, il est important de savoir que la communication via les AGCC est encore en cours de recherche et que des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes précis et les effets spécifiques des AGCC sur la fonction cérébrale et la santé mentale. (96)

2.2.4. La voie endocrinienne : métabolisme du tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé métabolisé par les bactéries du microbiote intestinal en produisant des métabolites spécifiques comme le dérivé indole et sérotoninergique (appelé 5-hydroxytryptophane (5-HTP)). La sérotonine, neurotransmetteur essentiel pour la régulation du sommeil, est synthétisé à partir de ce 5-HTP.

Ces métabolites peuvent être ensuite absorbés dans la circulation sanguine à partir de l'intestin. Une fois dans la circulation systémique, ils pourront atteindre le cerveau en traversant la BHE. De ce fait, les métabolites peuvent influencer le SNC en agissant sur des récepteurs spécifiques. Par exemple, certains pourront moduler l'activité de la sérotonine.

Il est important de noter que la régulation du métabolisme du tryptophane par le microbiote intestinal est complexe et peut être influencée par différents facteurs comme l'alimentation, les médicaments et le mode de vie. Des déséquilibres du microbiote intestinal peuvent altérer la production de métabolites du tryptophane et avoir des implications sur la santé mentale et neurologique.

IV. INTERACTION ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LA QUALITÉ DU SOMMEIL

Le sommeil est vital pour notre santé, mais il est souvent perturbé. Nous allons essayer de comprendre comment l'interaction entre le microbiote intestinal et la qualité de sommeil peut influencer notre bien-être.

1. Les neurotransmetteurs du microbiote intestinal dans la modulation du sommeil

Les neurotransmetteurs sont des substances chimiques qui transmettent des signaux entre les neurones et les cellules cibles. (97) Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la production et la régulation des neurotransmetteurs. Nous allons développer les plus importants.

1.1. Le tryptophane (Trp)

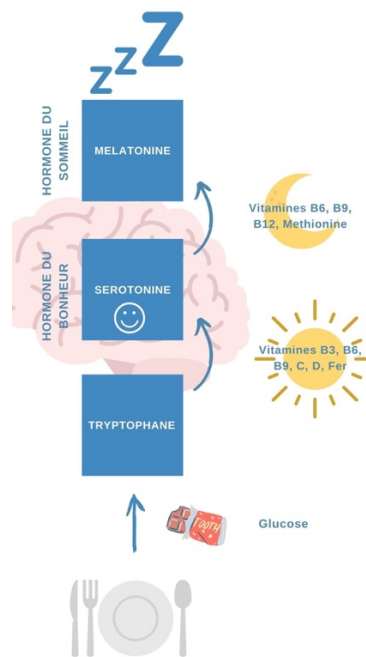


Figure 57 : Rôle du tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé fourni par l'alimentation car le corps n'est pas capable de le produire lui-même.

Le L-Trp est le seul isomère utilisé dans la synthèse des protéines car il est capable de traverser la BHE. (98) Il participe à divers processus biologiques essentiels, mais son rôle principal est la synthèse de protéines.

Il est également le précurseur de deux voies métaboliques : la synthèse de la kynurénine et de la sérotonine. Il est également le précurseur de la vitamine B3, jouant un rôle dans la production énergétique du métabolisme. (98)

Le tryptophane est en constante communication avec le système gastro-intestinal et le SNC. (99)

Une carence importante en L-tryptophane dans l'organisme peut provoquer des troubles de l'humeur, une dégradation de la qualité du sommeil et des effets négatifs sur les mouvements intestinaux en cas de SCI. (98,100)

Pour les personnes souffrant de MICI, on observe un faible niveau de tryptophane. Ce niveau bas de Trp pourrait engendrer une malabsorption du tryptophane. Ces problèmes peuvent être traités avec l'aide de compléments alimentaires que l'on abordera dans la dernière partie.

1.2. La sérotonine

Elle joue un rôle important dans l'axe cerveau-microbiote intestinal. Plus de 95% de sérotonine présente dans le corps se trouve dans le tractus gastro-intestinal.(84) C'est une protéine, neurotransmetteur entérique, qui stimule l'hypersensibilité viscérale, augmente la perméabilité des muqueuses, modifie la motilité intestinale, active le système immunitaire et induit l'inflammation.(97) Elle est principalement synthétisée par les cellules entérochromaffines.

Elle est produite à partir du L-tryptophane (Trp) dérivé du contenu alimentaire dans lequel le tryptophane hydrolase (TPH1) convertit le Trp en 5-hydroxytryptophane (5-HTP), précurseur direct de la sérotonine (5-HT). Cette activation de l'hydrolase dépend du microbiote résident et de leurs métabolites. (Figure 58)

La sérotonine (5-HT) libérée peut se lier à divers récepteurs comme le 5-HTRs sur les cellules immunitaires et induire une inflammation des muqueuses de l'intestin.

Elle peut aussi moduler la motilité gastro-intestinale en stimulant le SNE. Une fois libérée, elle est absorbée par le transport de recapture de sérotonine (SERT) puis, dégradée par la monoamine oxydase (MAO) en acide 5-hydroxyindol-acétique (5-HIAA) dans les cellules, qui permettra la transmission de l'influx nerveux. (Figure 58)

La sérotonine influence donc la composition bactérienne du microbiote intestinal.

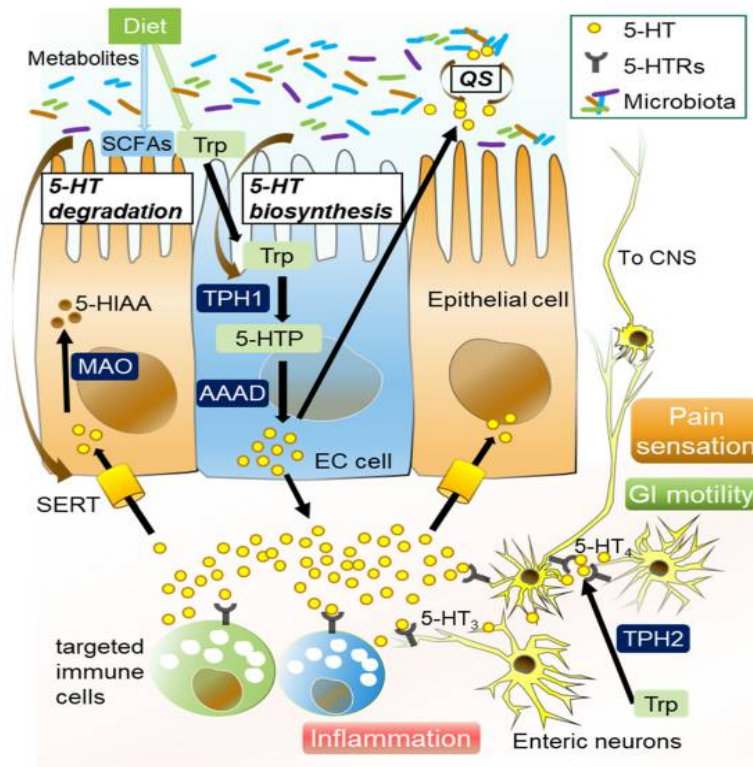


Figure 58 : Rôle de la sérotonine (101)

Elle joue également un rôle essentiel dans la régulation de notre humeur et de notre bien-être. En son absence, des épisodes de dépression et d'anxiété se font ressentir. Le manque de sérotonine peut également perturber notre capacité à nous endormir. En effet, la nuit, elle se transforme en une autre protéine : la mélatonine.

Les troubles de l'humeur associés au stress peuvent entraîner un désir de consommer des aliments riches en sucre ce qui favorisera un apport en glucides et donc le passage de tryptophane vers le cerveau. Tout cela va stimuler la production de sérotonine, qui réduira l'anxiété par la suite.

1.3. La mélatonine

L'interaction entre notre microbiote intestinal et notre cycle de sommeil est un élément crucial à considérer. Notre horloge biologique règle nos cycles sur 24h. Lorsque la nuit tombe, elle commence à produire la mélatonine, essentielle pour la qualité de notre sommeil. Le maintien d'un rythme naturel d'alternance entre la lumière du jour et l'obscurité est fondamental pour le bon fonctionnement de cette horloge et de notre microbiote intestinal. Les perturbations de ce rythme, par exemple le décalage horaire ou encore les patients postés, ont un impact sur la

composition de notre microbiote intestinal. Une altération chronique du rythme biologique peut augmenter le risque de développer des problèmes de santé tels que l'obésité, le diabète de type 2, les maladies inflammatoires de l'intestin.

2. La relation entre le microbiote intestinal et les troubles du sommeil

Des recherches récentes établissent un lien entre les troubles du sommeil et les troubles de la santé. Ainsi les études récentes montrent que de petites irrégularités telles que le décalage horaire entre le week-end et la semaine peuvent suffire à affecter notre microbiote intestinal et de ce fait avoir un impact sur notre santé.

2.1. Hyperperméabilité intestinale et perturbation du rythme circadien

La dysbiose intestinale et les perturbations du rythme circadien sont associées dans diverses pathologies comme l'obésité ou encore les maladies inflammatoires de l'intestin.

Une étude récente met en évidence le fait qu'une perturbation du rythme circadien favorise l'hyper perméabilité intestinale, entraînant un changement dans la composition de notre microbiote intestinal. Les phylums bactériens *Firmicutes* et *Proteobacteria* sont retrouvés en abondance et le phylum des *Bacteroidota* est diminué. Cette modification est d'autant plus prononcée si elle est associée à un régime riche en graisses et en sucres. Elle suggère également que cette perturbation du rythme circadien peut avoir des implications sur la composition du microbiote et de ce fait avoir des répercussions sur la santé.

2.2. Insomnie, stress et dépression

Le stress joue un rôle significatif dans l'apparition de l'insomnie et de la dépression. Souvent, les patients atteints de troubles du sommeil ou de dépression manifestent des symptômes d'anxiété. (102) Récemment, des chercheurs ont établi un lien entre la dysbiose le stress et l'insomnie. (103)

Par exemple, les individus qui travaillent en horaires décalés ont souvent de courtes périodes de sommeil perturbant ainsi leurs rythmes circadiens. (104) Ces perturbations déclenchent toute une série de réactions physiologiques liées au stress qui altèrent la composition du microbiote entérique. (102)

Le microbiote altéré peut influencer sur le fonctionnement du système nerveux et du système immunitaire réduisant ainsi la capacité de l'individu à faire face au stress. (104)

L'hyperactivité de l'axe HH (hypothalamo-hypophysaire) causée par le stress et l'insomnie peut perturber l'équilibre intestin-microbiote en augmentant la perméabilité de la muqueuse intestinale et en activant l'immunité intestinale provoquant une réponse inflammatoire. L'inflammation et les infections par des agents pathogènes sont les phénomènes précurseurs qui peuvent entraîner de l'anxiété de la dépression et des troubles du sommeil. (106)

On sait que les bactéries intestinales peuvent produire une variété de neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine, le GABA et la mélatonine et agir sur l'activité de notre cerveau.

Certains Lactobacilles et Bifidobactéries sont capables de sécréter du GABA. Une diminution de ce neurotransmetteur est observée chez les patients insomniaques et dépressifs.

Plusieurs études ont démontré une fréquente augmentation des *Bacteroides* et Protéobactéries chez les patients atteints de dépression.

2.3. Troubles du sommeil et obésité

Outre le facteur de la dépense énergétique impliqué dans l'obésité, il existe une relation entre l'obésité, le stress, le sommeil et le microbiote intestinal que les scientifiques ont mis en évidence dans plusieurs études.

Le premier lien réside dans la perturbation des hormones régulant le sommeil et le métabolisme induit par le manque de sommeil.(107) Les individus privés de sommeil présentent une augmentation du taux de cortisol, hormone du stress liée à la prise de poids et de la ghréline, hormone stimulant l'appétit. De plus, le manque de sommeil entraîne une diminution de l'hormone leptine, qui signale au cerveau la sensation de satiété, entraînant une augmentation de l'apport alimentaire. Le corps subit donc une prise de poids conduisant à long terme à l'obésité. (107)

Ensuite, d'autres recherches révèlent que le stress joue un rôle central dans la liaison entre le sommeil et le métabolisme en activant l'axe hypothalamique-hypophyso-surrénalien (HPA). (108)

Des hormones, comme la mélatonine, modulent le cycle éveil-sommeil.(108) Deux nuits consécutives de restriction du sommeil peuvent entraîner une augmentation de la faim et de l'appétit mais surtout de l'appétence pour les produits riches en énergie et de faible qualité nutritionnelle. Six nuits consécutives de restriction de sommeil entraînent une augmentation précoce du niveau de cortisol dans la journée influant sur l'insulino-résistance, la faim et le développement d'une obésité abdominale.

Une diminution de consommation du glucose s'effectue la nuit. En cas d'insomnie, la régulation glycémique se dérègle et un impact négatif s'observe sur la satiété. Ceci explique le gain de poids possible induit par la perte de sommeil. (108) (109)

C'est un cercle vicieux : On dort moins, on a faim, on prend du poids, on bouge moins donc on ne dort plus.

Les changements métaboliques peuvent également affecter l'architecture du sommeil. Il existe une relation entre la prise d'aliments le soir et les habitudes du sommeil. Il en est de même pour la restriction alimentaire qui peut augmenter la latence du début de sommeil. (110)

2.4. Troubles du sommeil et troubles gastro-intestinaux

2.4.1. Insomnies et inflammation

Une autre cause de l'insomnie pourrait impliquer un facteur important : l'activation pro-inflammatoire. (111)

Des études ont pu démontrer que la privation de sommeil a été associée à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine-6 (IL-6). Produites par diverses cellules de l'organisme, elles régulent la réponse immunitaire et l'inflammation. (111)

La privation de sommeil chronique peut donc déclencher une réponse immunitaire. Le niveau d'IL-6 augmente en réponse à cette inflammation quelques heures après une nuit de sommeil insuffisant ou de mauvaise qualité. L'IL6 agit comme une molécule de signalisation dans l'inflammation qui peut engendrer des conséquences néfastes sur la santé. Selon le contexte, elle peut stimuler ou inhiber l'inflammation. (111)

D'autres études ont été menées sur des patients souffrant d'insomnies aiguës et chroniques par rapport à un « bon dormeur ». (112) Les patients insomniaques avaient un taux de cytokines inflammatoires (IL-1B IL-6 et TNF- α) bien plus élevé que les dormeurs témoins et ce taux augmentait avec la sévérité de l'insomnie. (113) Cela implique que les niveaux de cytokines pro-inflammatoires peuvent augmenter la gravité des symptômes de l'insomnie.(112) En plus de la production de ces cytokines, leur microbiote est aussi altéré avec un appauvrissement de certaines bactéries qui produisent les AGCC, molécules anti-inflammatoires. On observe également une diminution de la production de butyrate, associée à une augmentation des marqueurs inflammatoires. Ceci explique le niveau élevé d'inflammation chez les patients souffrant d'insomnie chronique.

Malgré toutes ces preuves, des recherches sont encore nécessaires sur la relation entre le microbiote intestinal, l'insomnie et les cytokines inflammatoires.

2.4.2. Insomnies et Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires de l'intestin se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, due à une dérégulation du système immunitaire.

Elles évoluent par poussées inflammatoires de durée et de fréquence variables en alternance avec des phases de rémission. (114)

Ces MICI dépendent de nombreux facteurs dont le microbiote intestinal. En effet, l'absence de certaines bactéries bénéfiques dans la population bactérienne peut encourager le développement d'une réponse immunitaire anormale et déclencher ces MICI. (115)

Le stress et la privation de sommeil font partie des autres causes possibles déclenchantes de MICI. Dans le cas de la privation de sommeil, la concentration en mélatonine sérique ne change pas mais les niveaux de l'hormone dans le côlon et les fèces sont diminués. (115) La mélatonine sérique produite par la glande pinéale n'est pas impactée mais celle des cellules entérochromaffines de l'intestin oui. La diminution de mélatonine peut baisser les effecteurs anti-inflammatoires de l'intestin et favoriser des situations telles que les MICI. (115)

Donc, le stress ou la privation de sommeil entraînent un changement du microbiote intestinal. Les *Lactobacilles*, bactéries bénéfiques à l'intestin, sont diminués sous privation du sommeil et les genre *Bacteroides* et *Clostridium*, connus pour favoriser l'inflammation, augmentées. Les bactéries colitogéniques, favorisant les colites, sont également augmentées durant un stress ou un trouble de sommeil.(116)

En ce qui concerne l'impact de la variation circadienne dans les maladies inflammatoires de l'intestin, des études ont montré que la motilité gastro-intestinale est supprimée pendant le sommeil par les ondes lentes, puis, augmentée lorsque nous nous réveillons. (117) Cette variation quotidienne démontre l'importance que jouent les rythmes circadiens dans le maintien d'une bonne santé intestinale. (117)

Par ailleurs, le système immunitaire de l'intestin est également sous régulation circadienne. Les médiateurs inflammatoires suppriment l'expression du gène de l'horloge circadienne entraînant donc des troubles du sommeil.(117) Cette observation démontre l'impact de l'horloge sur la perméabilité des cellules intestinales en tant que déclencheur de poussées de maladie inflammatoire de l'intestin (MICI).

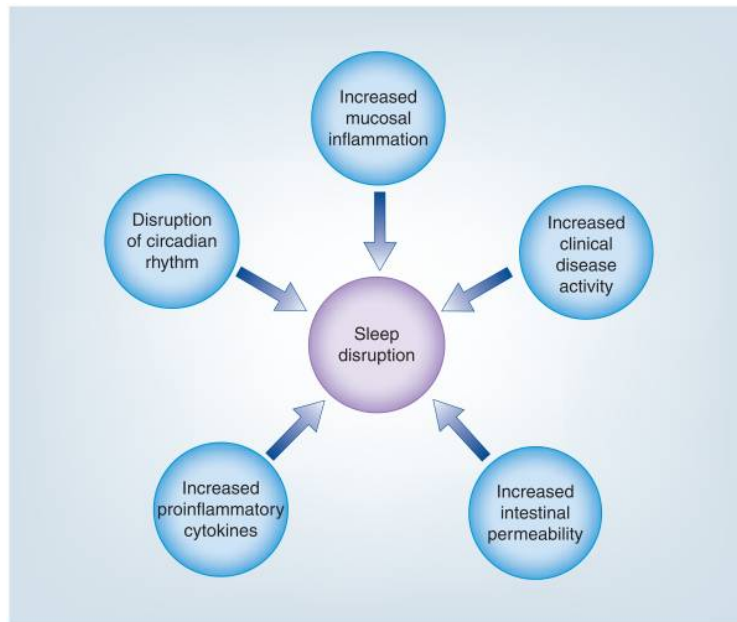


Figure 59 : Facteurs entrainant une perturbation du sommeil dans les maladies inflammatoires de l'intestin

2.4.3. Insomnies et syndrome de l'intestin irritable (SII) ou syndrome du côlon irritable (SCI)

Pour rappel le SII, est un trouble gastro-intestinal, chronique et fonctionnel, ayant de réels impacts sur la qualité de vie des personnes dont notamment la qualité de sommeil. Les symptômes sont similaires au cas de « Leaky Gut » c'est-à-dire : diarrhée ou constipation, ballonnements, inconfort et douleurs abdominales récurrentes.

Les patients souffrant de syndrome du côlon irritable (SCI) possèdent des anomalies au niveau de la concentration en sérotonine.

Il existe différents sous-types de SII dans lesquels on constate une différence dans les niveaux d'hormones :

- Lorsque la maladie est à prédominance de diarrhées (SII-D), la recapture de sérotonine est diminuée.
- Lorsqu'elle est à prédominance de constipation (SII-C), la libération du neurotransmetteur est anormale.

Dans les deux cas, la mélatonine, qui découle de la sérotonine, est aussi touchée ce qui pourrait entrainer des troubles de sommeil chez les patients souffrant de SII. (118)

V. AMELIORATION DE LA QUALITÉ DE SOMMEIL VIA LE MICROBIOTE INTESTINAL ET VICE-VERSA

Le sommeil est une composante essentielle de notre bien-être jouant un rôle vital dans la régénération de notre corps. Toutefois, de nos jours, de nombreuses personnes luttent contre les problèmes de sommeil affectant ainsi leur qualité de vie. Parallèlement, la science a fait d'importantes avancées dans la compréhension du microbiote intestinal. Ce qui était autrefois considéré comme une simple cohabitation, s'est révélé être une relation complexe où le microbiote intestinal et la qualité du sommeil sont étroitement liés. Cette synergie fascinante entre notre système digestif et notre cycle de sommeil offre donc des opportunités passionnantes pour améliorer notre santé globale.

1. Conduite à tenir devant une plainte de sommeil

Lorsqu'un patient se plaint d'insomnie au comptoir, il est essentiel d'aborder ce problème en tenant compte de son histoire personnelle et de son environnement. Il faut explorer l'ensemble des symptômes diurnes et les conséquences sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient. Par exemple, on va lui fournir un agenda du sommeil (Figure 60) permettant une auto-évaluation de sa durée hebdomadaire de sommeil et sa rythmicité de sommeil. Cet agenda est disponible sur le site de l'HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fm_-_agenda_sommeil-veille_2015-06-12_09-40-51_769.pdf

HAS **L'agenda de votre sommeil** Nom :
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ Prénom :
 Débutez le remplissage de la 1^{ère} ligne J1 avec votre médecin Date :

Date	Médicaments	17h	19h	21h	23h	1h	3h	5h	7h	9h	11h	13h	15h	Qualité		Commentaires
		18h	20h	22h	minuit	2h	4h	6h	8h	10h	12h	14h	16h	Sommeil la nuit	Forme le jour	
J1																
J2																
J3																
J4																
J5																
J6																
J7																

Exemple

	1/2	X							X				X	X	M	M	TOUX
--	-----	---	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	---	---	---	---	------

M.S. a pris 1/2 ZOLPIDEM, il s'est couché à 19h30, s'est endormi à 21h après avoir regardé la télé, a dormi jusqu'à 7h, avec sommeil entrecoupé d'un réveil entre minuit et 1h. - M.S. s'est recouché pour la sieste à 13h30 et a dormi de 15h à 16h puis s'est levé. Son sommeil et sa forme étaient mauvais.

Médicaments pour dormir	Temps passé au lit ou à dormir (nuit, sieste)	Qualité de la nuit et forme dans la journée
Nom des médicaments.....	Indiquez par une « X » : - l'heure de mise au lit - l'heure du lever	Précisez la qualité de la nuit et la forme dans la journée par : B = bien M = mauvais TB = très bien TM = très mauvais
Précisez ce que vous avez pris chaque soir pour dormir dans la colonne « médicaments »	Indiquez le temps de sommeil en hachurant la case : <input style="width: 20px; height: 10px;" type="checkbox"/>	

Figure 60 : Agenda du sommeil – HAS

Mais aussi, très récemment, depuis la pandémie de COVID-19, le Docteur PHILIPP a créé l'application « KANOPEE ». Il s'agit d'un agenda de sommeil sur application mobile qui fournit des conseils personnalisés pour améliorer son sommeil après un bilan rapide. (Figure 61)



Figure 61 : Application KANOPEE

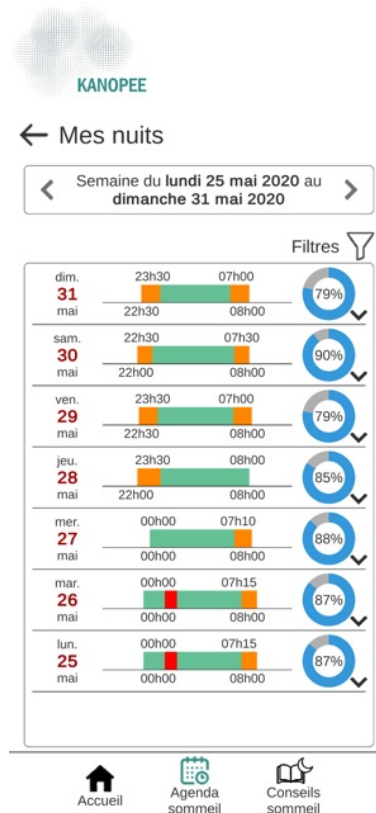


Figure 62 : L'application KANOPEE

2. Bonne hygiène du sommeil

Tout d'abord, avant toute autre initiative, il faut commencer par quelques conseils de règles hygiéno-diététiques.

Pendant longtemps, les principes de bases de l'hygiène du sommeil ont été négligés pour se concentrer principalement sur le traitement de l'insomnie.

Or, comme le dit si bien le Docteur Pierre PHILIP, dans son livre *Réapprenez à dormir* : « avant de passer à un traitement chimique, il faut d'abord respecter les trois grands principes qui suivent. »

La première règle fondamentale de l'hygiène de sommeil repose sur la régularité du lever et par conséquent du coucher. Cette approche a pour but de respecter votre rythme biologique naturel et d'enseigner à votre corps le moment optimal pour se réveiller.

La deuxième règle repose sur la durée de sommeil et donc sa qualité. Elle doit être la plus régulière entre la semaine et le week-end. On peut se fixer un objectif comme le fait de manger 5 fruits et légumes par jour.

La troisième règle est d'éviter tous les facteurs qui modifient les différents stades du sommeil ou sa continuité.

D'autres conseils de règles hygiéno-diététiques peuvent être appliqués pour améliorer son sommeil (119).

Au cours des réveils nocturnes, si vous ne parvenez pas à vous endormir, il vaut mieux quitter la chambre et vous occuper jusqu'au prochain cycle de sommeil. Le sommeil ne parvient pas à venir si nous nous acharnons à le trouver.

Éviter de faire des siestes si vous avez des difficultés d'endormissement car vous allez « consolider » votre nuit. La pression homéostatique, un des mécanismes qui nous aide à dormir, est conditionnée par la durée de veille. Une petite sieste peut différer l'heure de l'endormissement ou créer des éveils intra-nocturnes ce qui empiètera sur notre qualité de sommeil.

L'exercice physique est recommandé mais 4 à 5 h précédant le coucher. Il augmente la température du corps et provoque une excitation tant physique que psychologique incompatible avec un bon sommeil.

Éviter les bains trop chauds juste avant d'aller se coucher, tout comme éviter la température de la chambre trop élevée. Elle doit se situer entre 18 et 20° pour aider au sommeil.

Il est également recommandé de maintenir des horaires de repas constants et d'éviter les repas trop lourds en fin de soirée.

Éviter tous les excitants après 16h comme le café, les cigarettes et l'alcool. Pensez plutôt aux tisanes le soir.

Éviter les lumières artificielles le soir (comme le téléphone, la tv, la tablette...) et privilégier la lecture par exemple avec une lumière tamisée.

Éviter l'automédication par somnifère sans avis médical.

Comme le soutient l'HAS, ces règles peuvent suffire à restaurer le sommeil en cas d'insomnies légères. Toutefois à elles seules, elles ne peuvent prétendre résoudre un problème d'insomnie plus sévère. Elles doivent être associées à d'autres mesures thérapeutiques. (120)

3. Les compléments alimentaires

3.1. Le tryptophane

Comme abordé précédemment, le tryptophane provient de l'alimentation. Cet acide aminé se retrouve essentiellement dans les graines de soja, la viande de dinde, le thon, les flocons d'avoine, le chocolat, les bananes, les prunes ou encore les cacahuètes. L'apport journalier recommandé est de 3,5 à 6mg/kg de masse corporelle pour un adulte et pour les nouveau-nés de 12mg/kg de masse corporelle (100).

Une étude a démontré qu'un petit déjeuner et un dîner riches en L-tryptophane peuvent favoriser un bon sommeil.

Une supplémentation en tryptophane favoriserait un sommeil de qualité en augmentant la production de mélatonine et de ce fait améliorerait le microbiote intestinal.

En exemple, nous pouvons citer le laboratoire NHCO qui commercialise du L-Tryptophane® associé aux vitamines B3 et B6. Une gélule est à prendre le soir au coucher.

Le Tryptocalm® de chez Dissolvurol associe lui aussi le tryptophane aux vitamines B3 et B6. Un à deux comprimés sont à prendre en dehors des repas. Ils sont à avaler avec un grand verre d'eau.

Le Neurobiane® de chez Pileje associe quant à lui, du tryptophane à du magnésium et de la vitamine B6. Une gélule à prendre le soir, avec un verre d'eau.

Ces trois compléments alimentaires sont déconseillés chez la femme enceinte.



Par ailleurs, ces compléments peuvent entraîner de la fatigue, des étourdissements, des nausées, des diarrhées, maux de tête. Il est conseillé de consulter son médecin avant de les prendre, surtout si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des triptans ou du dextrométhorphan (Tussidane®)

Le traitement des troubles du sommeil par le tryptophane ne limite pas les performances cognitives contrairement aux médicaments qui nécessitent une ordonnance. Il améliore l'apnée obstructive du sommeil mais pas l'apnée centrale. (98)

3.2. La sérotonine

Comme notre intestin représente le site principal de production de sérotonine, une dysbiose entraînerait une diminution de celle-ci et, de ce fait un trouble de sommeil et vice versa. Des recherches ont établi des liens entre les micro-organismes intestinaux et le sommeil et ont

prouvé que la prise de probiotiques à base de lactobacilles augmenterait l'expression des SERT, mécanisme important pour la régularisation des taux de sérotonine dans l'intestin.(121)

Quelques aliments augmenteraient la production de sérotonine. On retrouve les poissons riches en oméga 3 : sardines, maquereaux et saumons. En effet, la synthèse de la sérotonine dans le cerveau est modulée par les AG oméga 3.

Le thé matcha ou le thé vert, riches en polyphénols. Ils ont un effet antioxydant puissant et anxiolytique. Le chocolat noir est également une source de production de sérotonine.

Outre l'alimentation, des compléments alimentaires peuvent booster notre sérotonine. On peut identifier le 5-HTP, les vitamines B, la rhodiola (plante adaptogène luttant contre le stress et favorisant un meilleur équilibre émotionnel), le magnésium, le millepertuis (plante améliorant les niveaux de sérotonine du cerveau) ou encore la L-Théanine. Ce dernier est un acide aminé naturel présent dans le thé vert ayant la capacité d'augmenter la sérotonine du cerveau et le niveau de GABA. Ceci permet d'améliorer l'anxiété et le sommeil.

En exemple, nous pouvons citer le Griffonia® de chez Nutrimea dont la posologie est de trois gélules par jour. Dans une gélule on retrouve 150mg de sérotonine.

La L-théanine® de chez Solgar est à prendre deux fois par jour en dehors des repas.

Le Ergystress seren® de chez Nutergia est associé au L-trp, à la rhodiola, au magnésium et aux vitamines B3, B6 et B9.



3.3. La mélatonine

La prise de mélatonine permet de réduire le temps de latence et d'endormissement et améliore la qualité de sommeil. Elle n'entraîne pas de syndrome de sevrage à l'arrêt ni d'insomnie de rebond. Elle permet aussi de synchroniser le rythme veille/sommeil.

Il existe deux formes de mélatonine à libération immédiate pour les personnes qui se réveillent qu'une fois dans la nuit et à libération prolongée pour les personnes qui se réveillent plusieurs fois dans la nuit.

Attention, on la déconseille aux personnes souffrant de maladie auto-immune, aux femmes enceintes et allaitantes et aux enfants. Les personnes asthmatiques, épileptiques ou souffrant de troubles de l'humeur pourront en prendre sur avis médical uniquement.

Vérifier le dossier pharmaceutique si les patients sont traités par antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, anti-inflammatoires, antidépresseurs ou antiépileptiques.

3.3.1. Dans le SCI et les MICI

Pour les patients souffrant de SCI, pathologie chronique et récurrente, une guérison complète est peu plausible. En revanche, fixer des objectifs thérapeutiques raisonnables comme une diminution de la douleur abdominale est plus réaliste. 25 à 50% des patients atteints de SCI signalent des troubles de sommeil. (122)

Dans une première étude, un apport exogène en mélatonine dosée à 3mg au coucher sur deux semaines, a permis de soulager les symptômes comme les douleurs abdominales, la distension abdominale et la sensation anormale de défécation pour les personnes souffrant du SCI. Cette amélioration se fait par l'action de la mélatonine sur le SNC et le système immunitaire. Elle agit sur les deux types de SCI et diminue la motilité de l'intestin par antagonisme des récepteurs à la sérotonine. Elle régule le sommeil mais a aussi un effet régulateur sur la motricité et la sensibilité du tube digestif. (122)

Les actions de la mélatonine semblent également être liées à un effet d'hypersensibilité de l'intestin. Le mécanisme n'est pas encore totalement défini et cette étude ne suffit pas à influencer assez la qualité de vie ou à déterminer un effet sur le sommeil. A ce stade, on sait juste que la mélatonine a diminué les scores de symptômes du syndrome du côlon irritable et a amélioré la qualité de vie. La mélatonine permet donc de diminuer les douleurs abdominales, les ballonnements sans pour autant influencer sur le sommeil chez l'individu souffrant de SCI.

La mélatonine a suscité à un intérêt considérable dans les MICI, en raison de sa capacité à réguler la réponse inflammatoire, à neutraliser les radicaux oxygène réactifs et à prévenir et traiter la colite dans les modèles animaux. (117)

Dans une étude sur la poussée de la maladie inflammatoire avec l'utilisation de mélatonine dosée à 3mg, les symptômes se sont améliorés sur une période de 3 mois. Cependant, les symptômes sont revenus à l'arrêt de la prise.

3.3.2. Dans l'obésité

Une autre étude porte sur l'administration de la mélatonine sur une personne atteinte d'obésité, ayant une alimentation riche en graisse et dont les rythmes circadiens sont altérés.

Pour rappel, il existe trois types de cellules graisseuses : blanches, beiges et brunes. Les beiges et brunes, les « plus bénéfiques » sont capables de brûler un maximum d'énergie car elles contiennent beaucoup de mitochondries. Les blanches, quant à elles, possèdent des capacités de stockage importantes et moins de mitochondries. Le corps humain possède plus de graisses blanches que de brunes ou beiges. (123) Il est donc possible de favoriser la maturation des cellules brunes et beiges par l'administration de mélatonine.(103)

Elle va inhiber la différenciation des cellules souches en adipocytes ; ses propriétés anti-inflammatoires la rendent capable de réguler l'inflammation générée par un excès de graisse ; elle va augmenter la quantité de leptine (hormone de satiété) et induire le brunissement des cellules adipeuses blanches en augmentant l'activité de leurs mitochondries. (123)

Bien que la mélatonine puisse offrir des perspectives prometteuses en termes de traitement, il est essentiel de rappeler que l'obésité est une maladie complexe. Elle ne peut être résolue uniquement en recourant à un complément en mélatonine ou en stimulant cette hormone.

3.4. Les prébiotiques

Outre la mélatonine, on a pu observer les bienfaits de la prise de prébiotiques pour améliorer la qualité de sommeil et la flore intestinale.

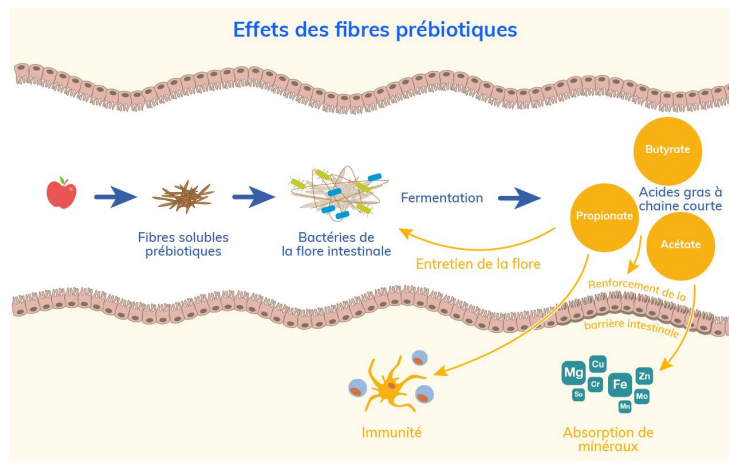


Figure 63 : Les prébiotiques
(124)

En premier lieu, il faut savoir que les prébiotiques sont des substances naturelles présentes dans certains aliments. Ce sont des fibres alimentaires, un enchaînement de glucides, non digérées par l'organisme. Lorsque les prébiotiques arrivent dans l'intestin, les bactéries vont les décomposer, libérant des composés bénéfiques pour l'organisme (dont le propionate, le butyrate, les AGCC). Cela va améliorer le sommeil et augmenter la résilience au stress en influençant les bactéries intestinales et métabolites qu'elles produisent (Figure 63).

Ces fibres nourrissent les micro-organismes qui vivent dans nos intestins et permettent une relation en symbiose avec notre cerveau et notre comportement.

Les prébiotiques contribuent donc à la prolifération et au maintien des probiotiques dans notre appareil digestif. Cependant, toutes les fibres ne sont pas des prébiotiques. Ils doivent respecter des critères scientifiques particuliers. Ces prébiotiques comprennent des FOS, fructo-oligosaccharides ou des GOS, galacto-oligosaccharides. L'inuline est le FOS le plus utilisé. On le retrouve dans : la chicorée (composée d'inuline), l'artichaut, l'ail, l'oignon, les poireaux, les asperges, les bananes, l'avoine (complet), l'orge et les grains entiers. Les GOS sont présents dans les produits laitiers fermentés ou encore le lait maternel.

Prendre des prébiotiques permettrait une meilleure récupération face à un stress et une meilleure qualité de sommeil. On sait qu'être dans un état de stress constant peut conduire à une excitation accrue du SN et donc engendrer des difficultés à dormir et inversement.

Des chercheurs ont démontré qu'après un régime riche en prébiotique, on dort plus longtemps, avec un sommeil plus réparateur. Ils ont prouvé qu'après un épisode de stress et un régime riche en prébiotiques, le sommeil REM avait une durée plus longue alors que ceux qui n'ont pas été soumis à un régime riche en prébiotiques, avaient un sommeil non réparateur et une baisse de

leur diversité du microbiote intestinal. (125) Cette étude nous prouve que l'ingestion de prébiotiques améliore le sommeil non perturbé par les mouvements oculaires non rapides (N-REM) et qu'il favorise l'augmentation du sommeil REM après une exposition au stress.

Le stade du sommeil paradoxal est associé à la restauration et à la récupération du corps ce qui suggère un meilleur sommeil. (126)

Dans une autre étude, les prébiotiques alimentaires induisent des modifications positives dans le microbiote intestinal naturel et diminuent la susceptibilité de l'organisme aux perturbations induites par le stress notamment dans le sommeil. Les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés mais des données suggèrent l'implication possible de micro-organismes intestinaux et de leurs métabolites.

Bien évidemment prendre uniquement des prébiotiques ne suffira pas à rétablir un bon sommeil, il faudrait apporter une autre alternative : le cocktail pré/probiotiques en réduisant les « mauvaises » bactéries et en augmentant les « bonnes » dans l'intestin par exemple. On parle à ce moment-là de symbiotiques.

3.5. Les probiotiques

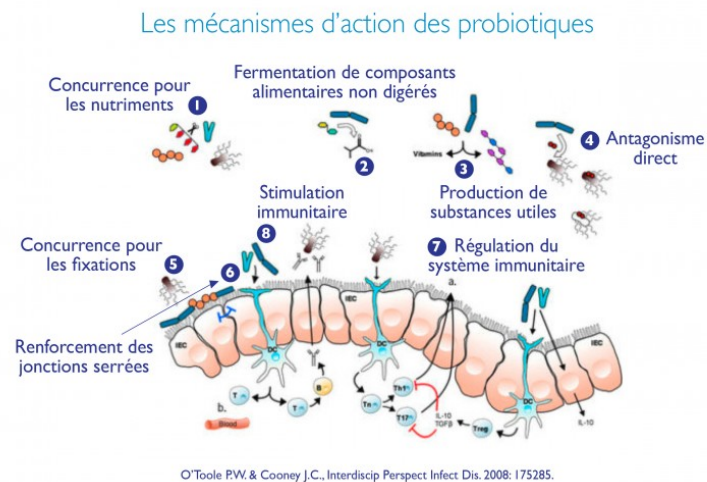


Figure 64 : Le mécanisme d'action des probiotiques
(118)

Ce sont des micro-organismes vivants (bactéries, levures) qui, ingérés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé en améliorant l'équilibre de la flore intestinale. (127)

Ils aident à rééquilibrer la flore intestinale en consolidant les jonctions serrées, renforcent l'immunité, luttent contre diverses infections, améliorent le sommeil par la libération de plusieurs neurotransmetteurs.

Une nouvelle solution a émergé en 2019, par Pierre et Chrystèle CRESSARD, il s'agit de « Nahibu ». C'est un kit d'analyse du microbiote intestinal pour prendre le probiotique le plus adapté à sa flore. Comment cela fonctionne ? Vous pouvez vous connecter directement sur leur site : <https://nahibu.com>.

Commandez votre kit d'analyse et l'envoyer à un laboratoire. Votre bilan complet détaillé sera transmis et mis en ligne sur leur site sécurisé. (Figure 65) Grâce à l'option « shido » vous pourrez découvrir les aliments adaptés à votre microbiote intestinal et ceux à bannir de votre alimentation et trouver une liste de probiotiques à prendre en fonction de votre flore intestinale. (128) (Figure 65,66)

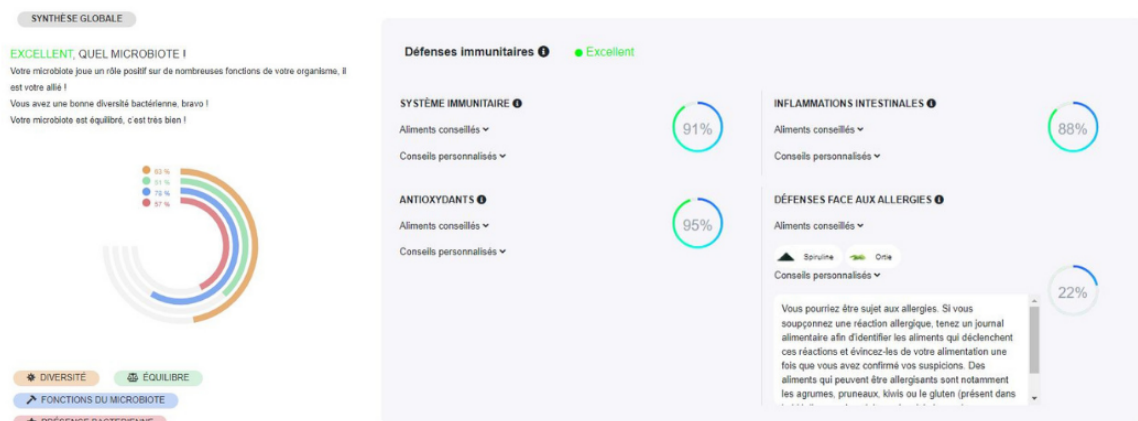


Figure 65 : Résultats d'analyses sur le site Nahibu

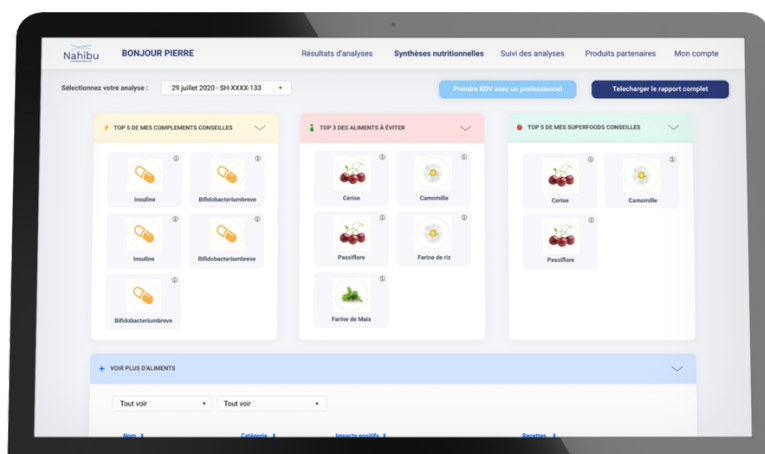


Figure 66 : Conseils sur l'alimentation et les types de probiotiques à prendre selon le bilan du microbiote intestinal avec l'option "Shido"

En novembre 2020, des chercheurs ont démontré qu'il existait un lien entre les bactéries intestinales et la production de la sérotonine.(129) Ils ont découvert qu'une diminution massive de Lactobacilles et de Bifidobactéries entraînait une décroissance de sérotonine dans l'intestin, et que ces bas niveaux de sérotonine affectaient les cycles veille/sommeil. (129) Par conséquent les probiotiques pourraient avoir un effet sur la production de celle-ci et pourraient agir sur le microbiote pour les personnes ayant des troubles du sommeil. (129)

Les bactéries probiotiques les plus fréquemment utilisées sont les Lactobacilles et Bifidobactéries. (130) Ce sont des bactéries pouvant produire des substances psychoactives comme la sérotonine ou encore le GABA qui agissent à travers l'axe cerveau-intestin sur le sommeil.

D'autre part, les personnes stressées peuvent avoir du mal à s'endormir car le stress mobilise les systèmes nerveux, hormonaux et immunitaires de manière excessive. Les probiotiques pourraient alors rééquilibrer la flore intestinale et de ce fait rétablir le sommeil.

Un chirurgien a mené une étude sur le stress et le sommeil des travailleurs postés et leur microbiote avec deux souches de probiotiques : le *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium UABla-12* (131). L'utilisation du probiotique *Bifidobacterium UABla-12* sur les sujets a apporté une amélioration de 22% de la qualité du sommeil. (131)

Certaines souches bactériennes comme la *Lactobacillus plantarum PS128* ont également amélioré la qualité du sommeil chez les patients souffrant d'insomnie.(132) (133).

Cette souche a prouvé une action favorable sur la régulation du sommeil en améliorant la phase de sommeil profond et en diminuant la latence d'endormissement. (132)

Le laboratoire Synergia propose Neurobiotique PS128® (Figure 67) comprenant du *Lactobacillus plantarum* PS128 associé à de la vitamine B12 et de l'inuline.



Figure 67 : Probiotique Neurobiotique PS128 de chez Synergia

Le Serenitas de chez Symbiosis, se compose de safran (qui contribue à l'équilibre émotionnel), de vitamine B6 (pour le fonctionnement normal du SN) et de *Bifidobacterium* (pour l'équilibre de la flore intestinale). (Figure 68)

Le Probiolog sommeil[®] de chez Probiolog, se compose de Lactobacilles et de Bifidobactéries associés à de la mélatonine. Il faut prendre 1 gélule par jour, 1 heure avant le coucher avec un grand verre d'eau. (Figure 68)

Le Micro bior stress sommeil[®] de chez Albior se compose de souches probiotiques associées à des extraits de plantes dont la mélisse et l'ashwagandha KSM-66. Il est nécessaire de prendre une gélule de probiotique avec une gélule de plantes par jour pendant 14 jours en phase d'attaque. Ensuite, il faut prendre une gélule de probiotique un jour, puis, une gélule de plante l'autre jour sur une période d'un mois ou deux. Ces probiotiques peuvent être associés à des prébiotiques pour une meilleure efficacité. (Figure 68)



Figure 68 : Probiolog sommeil, Micro Bior stress sommeil associés aux prébiotiques et Serenitas de chez Symbiosis

CONCLUSION

Adopter un rythme de sommeil irrégulier peut favoriser la prolifération de bactéries intestinales nocives dans notre microbiote intestinal et donc l'apparition des troubles intestinaux et de l'humeur. Ceci souligne l'importance de maintenir des horaires de coucher et de lever réguliers, y compris les week-ends, pour préserver notre santé. Dans l'intestin, la sérotonine est produite à partir du tryptophane. Une altération du microbiote bloquerait la production de sérotonine, hormone principale dans la régulation de l'horloge interne car à l'origine de la production de mélatonine. Ainsi, la compréhension de la relation bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et la qualité du sommeil nous ouvre la voie vers une nouvelle ère de soins de santé. Il est de plus en plus évident que nos habitudes de sommeil influencent la santé de notre microbiote intestinal et vice versa.

En abordant les troubles de sommeil et les problèmes de microbiote intestinal simultanément, nous pouvons envisager des approches thérapeutiques novatrices. Restaurer l'équilibre du microbiote avec des prébiotiques et/ou des probiotiques, pourrait contribuer à améliorer la qualité du sommeil. De même, l'optimisation du sommeil par l'apport de tryptophane, de sérotonine ou de mélatonine pourrait avoir un impact positif sur la composition et la santé de notre microbiote.

Cependant, il est important de reconnaître que cette relation est complexe et nécessite encore de nombreuses recherches pour être pleinement comprise. Il n'existe pas de solution unique pour tous. La prise en charge du sommeil via le microbiote doit être personnalisée en fonction des besoins individuels. En tenant compte de notre mode de vie, de notre alimentation qui influent sur notre microbiote intestinal et de notre sommeil nous pouvons optimiser notre qualité de vie et notre santé. Cette approche offre une promesse passionnante pour un avenir où le bien-être général est au centre de nos préoccupations médicales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Définitions : sommeil - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sommeil/73405#:~:text=1.,%2C%20caract%C3%A9ris%C3%A9%20par%20le%20r%C3%AAve.>)
2. Comment le sommeil évolue avec l'âge ? - INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/comment-le-sommeil-evolue-avec-lage/>
3. Masson E. EM-Consulte. [cité 13 oct 2023]. Rythmes et horloges biologiques de l'organisme. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1400946/rythmes-et-horloges-biologiques-de-l-organisme>
4. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* avr 2017;15(3):434-43.
5. La mélatonine, pour quoi faire ? – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/la-melatonine-pour-quoi-faire/>
6. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_11/i_11_m/i_11_m_cyc/i_11_m_cyc.html
7. Analyse ESEV. EVA Sommeil - Encephale . Ventilation . Analyse. [cité 12 sept 2023]. La Polysomnographie (PSG). Disponible sur: <https://www.evasommeil.com/24-la-polysomnographie-psg/>
8. Sommeil · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/#:~:text=Le%20sommeil%20correspond%20%C3%A0%20une,partielle%20de%20la%20perception%20sensitive>
9. Deroulement d'une nuit de sommeil (hypnogramme) [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/challamel/sommenf/fig10.php>
10. Tpe activité cérébrale sommeil [Internet]. 2016 [cité 13 oct 2023]. Tpe activité cérébrale sommeil. Disponible sur: <https://tpeactivitecerebralesommeil.wordpress.com/>
11. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_11/d_11_cr/d_11_cr_cyc/d_11_cr_cyc.html
12. Définitions : hypnogramme - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hypnogramme/41129>
13. Odile. Qu'est-ce que le sommeil ? [Internet]. Alliance Apnées du Sommeil. 2018 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.allianceapnees.org/quest-ce-que-le-sommeil/>
14. <https://www.cenas.ch/> [Internet]. [cité 8 mai 2023]. De combien d'heures de sommeil ai-je vraiment besoin ? - Cenas. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/hygiene-du-sommeil/de-combien-dheures-de-sommeil-ai-vraiment-besoin/>
15. Pelletier A. Prise en charge pluridisciplinaire de l'insomnie: rôle pivot du pharmacien à l'officine.
16. Pelletier - Prise en charge pluridisciplinaire de l'insomnie .pdf [Internet]. [cité 23 sept 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03890402/document>
17. killbiitch. site-psychologie (ressources). [cité 18 oct 2023]. Les troubles du sommeil. Disponible sur: <http://reflexions-psycho.over-blog.com/article-les-troubles-du-sommeil-60688376.html>
18. Guillier M, Bertrand D. Les 7 bienfaits du sommeil [Internet]. ParentsCoNaissance. 2019 [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://parentsconnaissance-leblog.com/les-7-bienfaits->

du-sommeil/

19. Larousse É. troubles du sommeil - LAROUSSE [Internet]. [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/troubles_du_sommeil/16167
20. Insomnie et troubles digestifs : Quel est leur lien ? [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.therasomnia.com/dossiers/insomnie-et-troubles-digestifs-ce-qui-faut-connaître>
21. Signification du rêve - Sommeil et médecine générale [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.sommeil-mg.net/spip/spip.php?article241>
22. les troubles du rythme veille-sommeil [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <http://neurobranches.chez-alice.fr/sommeil/rythmescircad.html>
23. Mangin L. Pourslascience.fr. Pour la Science; 2020 [cité 18 mai 2023]. Repères : le microbiote. Disponible sur: <https://www.pourslascience.fr/sd/microbiologie/https://www.pourslascience.fr/sd/microbiologie/reperes-le-microbiote-20156.php>
24. Définition et rôles du microbiote intestinal [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/definition-et-roles-du-microbiote-intestinal>
25. Anne-Marie C. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
26. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. févr 2003;52(2):237-42.
27. Introduction à la métagénomique // Sacha Schutz // bioinformatique génétique médecine [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://dridk.me/metagenomique.html>
28. Le microbiote | Leem [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-microbiote>
29. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 12 mai 2011;473(7346):174-80.
30. Corblin M. L'implication du microbiote intestinal dans l'apparition des troubles dépressifs = The involvement of the intestinal microbiota in the onset of depressive disorders [Internet]. Limoges; 2020 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-111212>
31. Nguyen DVP. LE MICROBIOTE INTESTINAL.
32. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. févr 2015;21(2):109-17.
33. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 juin 2010;107(26):11971-5.
34. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. août 2006;118(2):511-21.
35. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2012;56(11):5811-20.
36. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. 8 nov 2017;81(4):e00036-17.
37. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. Article Commentary: The Influence of Early

- Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants. *Nutr Metab Insights*. 1 janv 2015;8s1:NMI.S29530.
38. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns. *Front Cell Infect Microbiol*. 16 oct 2012;2:94.
 39. assiette Q dans mon. Quoi dans mon assiette. 2021 [cité 24 sept 2023]. Impact de l'allaitement maternel sur le microbiote du nourrisson. Disponible sur: <https://quoidansmonassiette.fr/impact-de-allaitement-maternel-sur-microbiote-du-nourrisson-nouveau-ne/>
 40. Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol*. mai 1982;15(2):189-203.
 41. Nicolas. Nicolas Aubineau - Diététicien Nutritionniste du Sport. 2019 [cité 24 sept 2023]. Le rôle barrière de l'intestin ou comment en prendre soin. Disponible sur: <https://www.nicolas-aubineau.com/intestin/>
 42. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Innervation [Internet]. [cité 7 juill 2023]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain3b_3.html
 43. TD N 6 les jonctions intercellulaires (20172018) .pdf [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/tc/2017/td/TD%20N%206%20les%20jonctions%20intercellulaires%20%2820172018%29%20.pdf>
 44. Mucus [Internet]. Nutrixeal Info. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/mucus/>
 45. Jegou - 2018 - Identification et caractérisation des micro-organi.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://ephe.hal.science/hal-01979926/document>
 46. Jegou S. Identification et caractérisation des micro-organismes de la flore intestinale possédant des fonctions immunomodulatrices chez l'hôte. *Éc Prat HAUTES ÉTUDES*. 2018;
 47. Johansson MEV, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2013;10(6):352-61.
 48. Microbiote et immunité : le rôle de l'intestin dans la protection de l'organisme [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.copmed.fr/fr/content/microbiote-et-immunite-n143>
 49. Immuno_Immunodeficiences.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: http://www.hydrotherapiegeneve.ch/wp-content/uploads/2015/03/Immuno_Immunodeficiences.pdf
 50. Microbiote intestinal : fermentation ou putréfaction ? | Penser Santé [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Microbiote intestinal : fermentation ou putréfaction ? Disponible sur: <https://www.pensersante.fr/microbiote-intestinal-fermentation-ou-putrefaction>
 51. Effets métaboliques | Science for health [Internet]. 2014 [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://scienceforhealth.fr/effets-metaboliques-du-microbiote-intestinal/>
 52. <https://www.facebook.com/liguecontrelobesitenouvelleaquitaine>. Le Microbiote Intestinal : ces Bactéries Nous Veulent du Bien [Internet]. 2020 [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.docteur-fitness.com/microbiote-intestinal>
 53. Landman et Quévrain - 2016 - Le microbiote intestinal description, rôle et im.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunite/microbiote/pdf/1-s2-0-s0248866315011273-main.pdf>
 54. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett*. 17 déc 2002;217(2):133-9.
 55. Microbiote et fonctions métaboliques : quels sont les liens ? | Campus Sanofi [Internet]. [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://campus.sanofi.fr/fr/dossiers-thematiques/le-microbiote/microbiote-et-fonctions-metaboliques-quels-sont-les-liens>

56. Gérard P. Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine. *Ol Corps Gras Lipides*. 1 juill 2012;19(4):223-7.
57. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*. févr 2006;47(2):241-59.
58. Memoire Online [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Memoire Online - Synthèse, transport et excretion du cholestérol dans l'organisme - Aime Mawisa. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/04/17/9844/m_Synthese-transport-et-excretion-du-cholesterol-dans-lorganisme10.html
59. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. juill 2007;56(7):1761-72.
60. Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR, Cummings JH. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*. 1 avr 1992;102(4, Part 1):1269-77.
61. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 1 avr 2013;24(2):160-8.
62. Shah PA, Park CJ, Shaughnessy MP, Cowles RA. Serotonin as a Mitogen in the Gastrointestinal Tract: Revisiting a Familiar Molecule in a New Role. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 1 janv 2021;12(3):1093-104.
63. Yanis. Microbiote intestinal : symbiose ou dysbiose ? [Internet]. *Equilibres Aliments Terre*. 2021 [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.equilibres-aliments-terre.be/microbiote-comment-protéger-ta-foret-amazonienne/>
64. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche É, Rousset M, Vaillant JC, Clément K, et al. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? *médecine/sciences*. 1 mai 2016;32(5):461-9.
65. All You Need To Know About Suffering From Leaky Gut Syndrome [Internet]. 2023 [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.gutcare.com.sg/all-you-need-to-know-about-suffering-from-leaky-gut-syndrome/>
66. Meimoun - 2019 - un phénomène dynamique et cofacteur.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://www.biophenix.com/media/pdf/Revue_Kousmine_n9_Dossier_Dr_MEIMOUN.pdf
67. fiche-zonuline.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://labo-barla.eu/wp-content/uploads/2019/10/fiche-zonuline.pdf>
68. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. janv 2011;91(1):151-75.
69. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol*. 22 avr 2021;12:673708.
70. RFCRPV [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Ces médicaments qui perturbent notre microbiote intestinal. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/ces-medicaments-qui-perturbent-notre-microbiote-intestinal/>
71. Laura_Exden. INFOGRAPHIE - Conséquences d'une dysbiose du microbiote sur la santé [Internet]. Exden. 2023 [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.exden.fr/infographie-consequences-dysbiose/>
72. Mécanismes inflammatoires au cours des MICI - ppt télécharger [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/9217643/>
73. Kökten T, Hansmann F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel*. 2016;2(2):119-29.
74. Burcelin R, Nicolas S, Blasco-Baque V. Microbiotes et maladies métaboliques - De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):952-60.

75. Vergès B, Duvillard L, Lagrost L, Vachoux C, Garret C, Bouyer K, et al. Changes in lipoprotein kinetics associated with type 2 diabetes affect the distribution of lipopolysaccharides among lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2014;99(7):E1245-1253.
76. Obésité et microbiote | Penser Santé [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Obésité et microbiote. Disponible sur: <https://www.pensersante.fr/obesite-et-microbiote>
77. <https://daniklegault.com/> [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Différences dans le microbiote relié à l'obésité/syndrome métabolique | Danik Legault. Disponible sur: <https://daniklegault.com/differences-dans-le-microbiote-relie-a-lobesite-syndrome-metabolique/>
78. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2015;27(4):373-80.
79. Chiu CY, Chan YL, Tsai MH, Wang CJ, Chiang MH, Chiu CC. Gut microbial dysbiosis is associated with allergen-specific IgE responses in young children with airway allergies. *World Allergy Organ J* [Internet]. 1 janv 2019 [cité 2 juin 2023];12(3). Disponible sur: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(19\)30109-7/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(19)30109-7/fulltext)
80. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 13 mai 2015;17(5):592-602.
81. Administrator. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cité 3 juin 2023]. Qu'est-ce que la dépression ? Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/world-health-days/world-health-day-2017/depression-lets-talk.html>
82. Koopman M, El Aidy S, MIDtrauma consortium. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triad in depression. *Curr Opin Psychiatry.* sept 2017;30(5):369-77.
83. Système nerveux périphérique : vue d'ensemble [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <http://vetopsy.fr/anatomie/systeme-nerveux/systeme-nerveux-peripherique/systeme-nerveux-peripherique.php>
84. Goyal RK, Hirano I. The Enteric Nervous System. *N Engl J Med.* 25 avr 1996;334(17):1106-15.
85. Selouani - Physiologie du système nerveux autonome.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2674.pdf
86. Tulkens - 2012 - Pharmacologie générale 5. Le système nerveux auto.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.farm.ucl.ac.be/Benin/pharmacologie-generale/Cours-5-Systeme-nerveux-autonome.pdf>
87. Desurmont - Relation intestin-cerveau nouveaux espoirs pour l.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02294279/document>
88. Résumé Adam M.Roumani - My Stidia [Internet]. 2019 [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://mystidia.com/resume-adam-m-roumani-sna/>
89. Le plexus myentérique - Labster Theory [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: https://theory.labster.com/myenteric_plexus-fr/
90. Boccon-Gibod H. Système nerveux entérique [Internet]. 2016 [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: http://democritique.org/Cerveau/Syst%C3%A8me_nerveux_ent%C3%A9rique.svg.xhtml
91. Physiologie digestive.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: https://elearn.univ-tlemcen.dz/pluginfile.php/116748/mod_resource/content/1/Physiologie%20digestive.PDF
92. Biologie - PTA [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <http://pta.nbed.nb.ca/bio/Bio%2053421/Module%205/notes5.2.html>
93. Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, des Varannes SB, Rolli-

- Derkinderen M. The digestive neuronal-glia-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* févr 2013;10(2):90-100.
94. Le microbiote allié de notre cerveau - Sciences et Avenir [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-microbiote-allie-de-notre-cerveau_105135
95. Bisaccia J, Soudja S. Le butyrate, un médiateur métabolique bactérien salubre pour la réaction du greffon contre l'hôte. *médecine/sciences.* oct 2017;33(10):862-4.
96. Les effets sur la santé du butyrate intestinal [Internet]. Julien Venesson ♣ Site Officiel. 2020 [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.julienvenesson.fr/butyrate-intestinal-effets-sante/>
97. Mishima Y, Ishihara S. Enteric Microbiota-Mediated Serotonergic Signaling in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 23 sept 2021;22(19):10235.
98. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *Int J Tryptophan Res IJTR.* 23 mars 2009;2:45-60.
99. Rabot A. Laboratoires NHCO Nutrition. 2022 [cité 11 sept 2023]. Troubles du sommeil : le tryptophane, précurseur de la mélatonine. Disponible sur: <https://nhco-nutrition.com/journal/sommeil-tryptophane-melatonine/>
100. Cerascreen France [Internet]. 2022 [cité 29 sept 2023]. Le tryptophane - L'acide aminé essentiel du bonheur et du sommeil. Disponible sur: <https://www.cerascreen.fr/blogs/news/le-l-tryptophane>
101. IJMS | Free Full-Text | Enteric Microbiota-Mediated Serotonergic Signaling in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10235>
102. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. *Front Psychiatry.* 5 déc 2018;9:669.
103. Flowers SA, Ellingrod VL. The Microbiome in Mental Health: Potential Contribution of Gut Microbiota in Disease and Pharmacotherapy Management. *Pharmacotherapy.* oct 2015;35(10):910-6.
104. Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, Stanley D, Wright KP, Dawson D. The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Med Rev.* août 2017;34:3-9.
105. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Mutlu E, Engen P, Vitaterna MH, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PloS One.* 2014;9(5):e97500.
106. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 15 sept 2016;202:254-7.
107. Pearce N. Obésité Canada. 2019 [cité 14 sept 2023]. Sommeil et obésité : quel lien les unis ? Disponible sur: <https://obesitycanada.ca/fr/non-classifiee/sommeil-et-obesite-quel-lien-les-unis/>
108. Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Sci.* nov 2015;8(3):143-52.
109. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med.* 5 oct 2010;153(7):435-41.
110. Restricted energy intake affects nocturnal body temperature and sleep patterns - PubMed [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8310984/>
111. Mullington JM, Simpson NS, Meier-Ewert HK, Haack M. Sleep Loss and Inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* oct 2010;24(5):775-84.

112. Li Y, Zhang B, Zhou Y, Wang D, Liu X, Li L, et al. Gut Microbiota Changes and Their Relationship with Inflammation in Patients with Acute and Chronic Insomnia. *Nat Sci Sleep*. 5 nov 2020;12:895-905.
113. Li Y, Zhang B, Zhou Y, Wang D, Liu X, Li L, et al. Gut Microbiota Changes and Their Relationship with Inflammation in Patients with Acute and Chronic Insomnia. *Nat Sci Sleep*. 5 nov 2020;12:895-905.
114. Inserm [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
115. Brazier MM. LA MELATONINE : EFFET DE MODE OU REEL BIENFAIT.
116. Park YS, Kim SH, Park JW, Kho Y, Seok PR, Shin JH, et al. Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation. *Intest Res*. juill 2020;18(3):325-36.
117. Swanson GR, Burgess HJ, Keshavarzian A. Sleep disturbances and inflammatory bowel disease: a potential trigger for disease flare? *Expert Rev Clin Immunol*. janv 2011;7(1):29-36.
118. Brazier MM. LA MELATONINE : EFFET DE MODE OU REEL BIENFAIT.
119. les pathologies du sommeil [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <http://neurobranches.chez-alice.fr/sommeil/pathologies.html>
120. Sftg - Has - 2007 - Prise en charge du patient adulte se plaignant d'i.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf
121. Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F, et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 28 sept 2016;22(36):8137-48.
122. FMC-HGE [Internet]. 2011 [cité 2 oct 2023]. Syndrome de l'intestin irritable : traitements conventionnels et alternatifs. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-traitements-conventionnels-et-alternatifs/>
123. Home Page: Advances in Nutrition [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://advances.nutrition.org/>
124. L'effet bifidogène des prébiotiques | Penser Santé [Internet]. [cité 6 oct 2023]. L'effet bifidogène des prébiotiques. Disponible sur: <https://www.pensersante.fr/leffet-bifidogene-des-prebiotiques>
125. Thompson RS, Vargas F, Dorrestein PC, Chichlowski M, Berg BM, Fleshner M. Dietary prebiotics alter novel microbial dependent fecal metabolites that improve sleep. *Sci Rep*. 2 mars 2020;10(1):3848.
126. myvitamins-fr [Internet]. 2023 [cité 13 sept 2023]. La Vérité sur le Stress, les Prébiotiques et le Sommeil. Disponible sur: <https://www.myvitamins.fr/articles/la-verite-sur-le-stress-les-prebiotiques-et-le-sommeil/>
127. Larousse É. Définitions : probiotique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/probiotique/10910331>
128. Nahibu [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Nahibu | Analyse du microbiote intestinal & nutrition personnalisée. Disponible sur: <https://nahibu.me/>
129. Ogawa Y, Miyoshi C, Obana N, Yajima K, Hotta-Hirashima N, Ikkyu A, et al. Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice. *Sci Rep*. 11 nov 2020;10(1):19554.
130. Quels sont les bienfaits des probiotiques? - Unlock Food [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.unlockfood.ca/fr/Articles/Sante-digestive/Quels-sont-les->

bienfaits-des-probiotiques.aspx?aliaspath=/en/Articles/Digestion-Digestive-health/The-Pros-of-Probiotics

131. Nouvelle étude : les probiotiques peuvent avoir un effet bénéfique sur l'équilibre immunitaire et améliorer le sommeil et le stress des travailleurs postés [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.chr-hansen.com/fr/media/press-releases/2021/4/new-study-probiotics-may-offer-immune-balancing-benefits-while-improving-sleep-and-stress-of-rotat>

132. Lin A, Shih CT, Chu HF, Chen CW, Cheng YT, Wu CC, et al. Lactobacillus fermentum PS150 promotes non-rapid eye movement sleep in the first night effect of mice. *Sci Rep.* 11 août 2021;11(1):16313.

133. momentum. FoodChain ID. 2021 [cité 18 sept 2023]. Une supplémentation en Lactobacillus plantarum PS128 réduit la dépression et améliore le sommeil chez des insomniaques. Disponible sur: <https://www.foodchainid.com/fr/une-supplementation-en-lactobacillus-plantarum-ps128-reduit-la-depression-et-ameliore-le-sommeil-chez-des-insomniaques/>

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.