



HAL
open science

Le microbiote intestinal, la clé de notre santé mentale ? Implication de l'axe intestin-cerveau dans la physiopathologie de la dépression et de la maladie de Parkinson

Loren Maëva Quimeby

► **To cite this version:**

Loren Maëva Quimeby. Le microbiote intestinal, la clé de notre santé mentale ? Implication de l'axe intestin-cerveau dans la physiopathologie de la dépression et de la maladie de Parkinson. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04642929

HAL Id: dumas-04642929

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04642929v1>

Submitted on 10 Jul 2024

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.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2024

Thèse n° 74

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **QUIMEBY Loren Maëva**

Née le 12 Janvier 1999 à Saint-Claude (Guadeloupe)

Le 28 Juin 2024

**Le microbiote intestinal, la clé de notre santé mentale ?
Implication de l'axe intestin-cerveau dans la physiopathologie
de la dépression et de la maladie de Parkinson**

Sous la direction du Docteur MILLET Sophie

Membres du jury :

Mr QUIGNARD Jean-François, Professeur des universités

Mme MILLET Sophie, Docteur en pharmacie

Mme LARTIGAU Mariève, Docteur en chirurgie-dentaire

Président de thèse

Directrice de thèse

Examinatrice

*« Nous vivons à l'ère des bactéries
(il en est ainsi aujourd'hui comme au commencement,
et il en sera ainsi jusqu'à la fin du monde) ».*
- Stephen Jay Gould ; paléontologue américain

Remerciements

À monsieur, le Professeur QUIGNARD Jean-François,
Professeur en physiologie pharmaceutique

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci pour la qualité de vos enseignements. Enfin, je vous remercie d'avoir mis à disposition une salle de soutenance en ce jour, me permettant ainsi de clôturer mes études le matin de la remise des diplômes.

À madame, le Docteur MILLET Sophie,
Docteur en Pharmacie

Merci d'avoir accepté de m'accompagner sur ce sujet ô combien enrichissant et de m'avoir encouragé à achever ce travail dans les meilleurs délais. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre gentillesse.

À madame LARTIGAU Mariève,
Docteur en chirurgie-dentaire

Je suis très honorée de vous compter parmi mon jury. Je vous remercie infiniment pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Sachez que votre parcours et votre implication dans les études portant sur le microbiote m'inspirent beaucoup. Également, merci d'avoir fait le déplacement aujourd'hui.

À l'équipe de la Pharmacie Bleue : madame DUPUY, Nellie, Juliette et Sylvie,

Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés durant ces six derniers mois. Merci de m'avoir fait découvrir plus amplement l'univers officinal, d'avoir pris le temps de répondre à toutes mes questions, d'avoir eu la patience de me former et surtout de m'avoir accueilli comme un réel membre de votre équipe. Je n'oublierai pas votre gentillesse et votre bonne humeur.

À toutes les pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé,

À l'équipe de la pharmacie du Plateau, à Saint-Claude, pour m'avoir initié à l'officine.

À l'équipe de la Pharmacie Barbier, à Valdahon, pour m'avoir accueilli deux étés.

À l'équipe de la Pharmacie de Lestonnat, à Bordeaux, pour m'avoir accueilli durant mon stage de troisième année.

À l'équipe de la pharmacie de Cézac, pour m'avoir accueilli un été.

À l'équipe de la Pharmacie Cazaux, à Bordeaux, pour m'avoir accueilli durant mon stage de quatrième année.

À mes parents,

Papa, maman. Merci d'avoir été toujours présents. Je mesure à quel point j'ai de la chance d'avoir des parents aussi aimants et soucieux de mon avenir. On sait tous à quel point je peux être entêtée, stressée et un brin agaçante. Alors merci de m'avoir écouté, réconforté et conseillé tout au long de mon parcours scolaire. Vous pouvez pousser un soupir de soulagement, j'ai fini !

Maman, merci d'avoir pris le temps de relire l'intégralité de ma thèse. Tu es et seras toujours ma première lectrice.

À mes frères et à ma sœur : Kévin, Anthony, Alexandra,

Merci pour votre présence constante dans ma vie. Merci d'être les être-humains les plus géniaux de ce monde. Sans vous, mes journées seraient probablement moins pétillantes. Enfin, merci pour tous nos souvenirs mémorables, nos conversations, nos éclats de rires, nos disputes... bref toutes ces anecdotes qui font que la fratrie Quimeby est inséparable.

À ma famille,

Ma mamie, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, ma marraine et mon parrain. Un grand merci. J'ai de la chance d'être incroyablement bien entourée. Merci pour tous ces moments de bonheur passés et à venir. Mamie, merci de nous réunir chaque année. Une pensée toute particulière pour papi, qui veille sur nous.

À mes amis,

Charlotte, Estelle, Kilian, Léa, Lisa, Clotilde, Cristiana, Alexis, Pierre, Martin, Maëva. Merci pour ces belles années pleines de rires, de galères, de bières... bref, de moments de vie. La team « *one life* », merci pour ce voyage unique au Pérou. Maintenant, de nouvelles aventures fantastiques nous attendent.

À Estelle. Depuis le premier jour de cours, dans le groupe huit, et jusqu'à aujourd'hui... on ne s'est pas quittées. Merci d'avoir été mon binôme durant ces cinq belles années. Entre fous rires, chorégraphies rocambolesques, appels de deux heures et vocaux de cinq minutes, je ne garde que des moments inoubliables à tes côtés. Et encore, ce n'est que le début d'une belle amitié...

À Charlotte. Cette amitié a commencé officiellement dans la salle de J.B en UE11 (quand tu étais encore une pharma). Je suis très chanceuse d'avoir croisé ta route. Ma PACES n'aurait pas eu la même saveur sans toi. Je ne pensais pas, en plein concours, lier une si belle amitié avec quelqu'un. Et pourtant ! Merci d'avoir été mon « moi », version médecine. Tout n'a pas été simple, mais à deux on s'est toujours comprises et soutenues.

Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	13
II.	LE MICROBIOTE INTESTINAL.....	15
A.	Historique des techniques d'analyse du microbiote intestinal.....	15
i.	Découverte des microbes.....	15
ii.	Intérêt pour les bactéries intestinales.....	16
iii.	Approche phénotypique.....	17
iv.	Approche moléculaire.....	17
v.	Approches méta-omiques.....	20
1.	Métagénomique.....	20
2.	Méatranscriptomique.....	21
3.	Méaprotéomique et méabolomique.....	21
B.	Composition du microbiote intestinal.....	22
i.	Microbiote dominant.....	25
1.	Firmicutes.....	25
2.	Bactéroidètes.....	26
3.	Actinobactéries.....	26
ii.	Microbiote sous-dominant.....	27
1.	Protéobactéries.....	27
2.	Verrucomicrobes.....	27
iii.	Microbiote de passage.....	28
1.	Archées.....	28
2.	Champignons.....	29
3.	Virus.....	29
4.	Helminthes.....	29
iv.	Répartition des micro-organismes en fonction des divisions du tube digestif.....	30
v.	Illustration de la composition du microbiote intestinal par la méthode de séquençage de l'ARN 16S	31
C.	Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal.....	35
i.	Âge : évolution du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte.....	35
ii.	Mode d'accouchement.....	38
iii.	Mode d'allaitement.....	39
iv.	Type d'alimentation.....	41
1.	Diversification alimentaire.....	41
2.	Modernisation de l'alimentation.....	43
3.	Régime méditerranéen.....	45
4.	Entérotypes.....	46
v.	Famille des biotiques.....	47
1.	Antibiotiques.....	47
2.	Probiotiques.....	49
3.	Prébiotiques.....	51
4.	Postbiotiques.....	53
D.	Fonctions du microbiote intestinal.....	54
i.	Activité méabolique.....	54
1.	Glucides.....	54
2.	Lipides.....	55
3.	Protéines.....	57
4.	Autres exemples d'activité méabolique.....	58
ii.	Activité immunitaire.....	60
iii.	Maintien de la fonction barrière de l'épithélium intestinal.....	64
iv.	Modulateur du système nerveux central.....	65
III.	L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU : L'INTESTIN NOTRE DEUXIÈME CERVEAU ...	66
A.	Rappels sur les intestins.....	66

i.	Organisation histologique des intestins	67
ii.	Organisation anatomique des intestins	68
B.	Rappels sur le système nerveux	70
i.	Système nerveux central	70
ii.	Système nerveux périphérique	71
C.	Innervation du tube digestif.....	72
i.	Réseau intrinsèque : le système nerveux entérique	72
ii.	Réseau extrinsèque	74
1.	Innervation parasympathique	75
2.	Innervation sympathique	77
D.	Signalisation intestin-cerveau	77
i.	Signalisation neuronale	77
1.	Biochimie des neurotransmetteurs : les monoamines	78
2.	Biochimie des neurotransmetteurs : les acides aminés	83
3.	Micronutriments de synthèse	85
ii.	Signalisation endocrinienne	86
iii.	Signalisation immunitaire.....	89
E.	Signalisation microbiote-intestin-cerveau	90
IV.	CAS D'ÉTUDE DE DEUX PATHOLOGIES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	94
A.	Dépression	94
i.	Généralités	94
ii.	Épidémiologie.....	95
iii.	Diagnostic.....	95
iv.	Traitements pharmacologiques	98
v.	Mécanismes physiopathologiques	100
1.	Perspectives historiques.....	101
2.	Rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la dépression	104
vi.	Vers de nouvelles thérapeutiques.....	110
1.	Régime alimentaire	111
2.	Pharmacobiotique	116
3.	Transplantation de microbiote fécal	120
4.	Mécanismes antidépresseurs de la kétamine	122
B.	Maladie de Parkinson	124
i.	Généralités	124
ii.	Épidémiologie.....	124
iii.	Diagnostic.....	125
iv.	Traitements pharmacologiques	126
v.	Mécanismes physiopathologiques	129
1.	Une neurodégénérescence liée à des agrégats protéiques et une inflammation cérébrale.....	130
2.	Une maladie d'origine périphérique ?.....	135
vi.	Vers de nouvelles thérapeutiques.....	139
1.	Régime alimentaire	140
2.	Pharmacobiotique	141
3.	Transplantation de microbiote fécal	142
V.	CONCLUSION.....	143

Liste des figures

Figure 1 : ARNr 16S - (9)	18
Figure 2 : La métagénomique - (13).....	20
Figure 3 : Résumé des techniques d'analyse du microbiome (12)	22
Figure 4 : Classification des espèces vivantes - Larousse	23
Figure 5 : La composition du microbiote intestinal – adapté d'après Chassard et Lacroix, 2013.....	24
Figure 6 : Autres micro-organismes du microbiote intestinal - (6).....	30
Figure 7 : Microbiote intestinal - ©PixScience pour l'INSERM	31
Figure 8 : Comparaison de la répartition des bactéries du microbiote intestinal entre la patiente et la population moyenne – Laboratoire Lims.....	32
Figure 9 : Identification des genres bactériens composant le microbiote intestinal de la patiente – Laboratoire Lims	33
Figure 10 : Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie - (46)	37
Figure 11 : Composition du lait mature – Nestlé.....	40
Figure 12 : Les HMOs du lait maternel - Nestlé.....	40
Figure 13 : Mécanismes induits par les HMOs - (52)	41
Figure 14 : La fenêtre d'opportunité lors de la réaction au sevrage - (54)	43
Figure 15 : Le régime méditerranéen – illustration par George Middleton	45
Figure 16 : Les 3 entérotypes - (29)	46
Figure 17 : Bactéries productrices de neurotransmetteurs - (78)	60
Figure 18 : Surface de la muqueuse intestinale à l'état d'équilibre - (83).....	62
Figure 19 : Interaction entre le microbiote intestinal et le système immunitaire pour le maintien de l'homéostasie - (55).....	63
Figure 20 : Appareil digestif humain - Wikipédia.....	67
Figure 21 : Structure général du tube digestif - Wikipedia.....	68
Figure 22 : Schématisation de l'intestin grêle - (86)	68
Figure 23 : Schématisation du gros intestin – société canadienne du cancer	69
Figure 24 : Structure d'un neurone – Atlas du cerveau (88)	70
Figure 25 : Organisation du système nerveux – Anatomie et physiologie humaines, Pearson.....	72
Figure 26 : Schématisation du réseau intrinsèque – thèse sur les dysfonctionnements radio-induits du transport colique : rôle du système nerveux entérique et de la sérotonine, François Agnès.....	74
Figure 27 : Le SNE est relié au cerveau et à la moelle épinière par des nerfs extrinsèques - (90)	75
Figure 28 : Illustration du nerf vague - (91)	76
Figure 29 : La transmission cholinergique - Pr Slimani.M.....	79
Figure 30 : Synthèse et métabolisme de la sérotonine – Apports de la TEP dans l'imagerie moléculaire des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT7, Sciences agricoles	81
Figure 31 : La transmission noradrénergique – Laboratoire pharmacologie, 2020, F. Pourageaud.....	82
Figure 32 : Implication des cofacteurs de synthèse dans la synthèse des neurotransmetteurs - (99).....	86
Figure 33 : Les cellules entérochromaffines – Journal of thrombosis and thrombolysis	88
Figure 34 : Contrôle métabolique via l'axe intestin-cerveau - (106)	92
Figure 35 : Schéma récapitulatif de la connexion intestin-cerveau - Exden.....	93
Figure 36 : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère – Haute Autorité de Santé (HAS).....	97
Figure 37 : Neurogenèse de l'hippocampe - wikipédia	102
Figure 38 : Facteurs de stress et facteurs neurotrophiques modulant les symptômes dépressifs - cours magistraux de 3 ^e année de pharmacie, Dr Angelo Contarino	104
Figure 39 : Le rôle des facteurs de stress dans la pathogenèse de la dépression,	108
Figure 40 : Architecture des voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau, ayant un impact sur la neurogenèse (125).....	109
Figure 41 : Composés phénoliques – adapté de Amiot, Les phytomicronutriments, 2012.....	115
Figure 42 : La maladie de Parkinson - J Hohllier, Larousse	130
Figure 43 : Diminution lente du taux de dopamine dans la substance noire - Institut du cerveau.....	131
Figure 44 : Schématisation des corps de Lewy - (170).....	132
Figure 45 : Mécanismes sous-jacents à l'inflammation dans la maladie de Parkinson - (173).....	134
Figure 46 : L'intestin et le Parkinson : une voie bidirectionnelle - (178)	139

Liste des abréviations

2'FL : 2'-fucosyllactose

5-HT : sérotonine

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

5HIAA : acide 5-hydroxy-indole-acétique

ACh : acétylcholine

AChE : acétylcholinestérase

Ad : adrénaline

ADN : acide désoxyribonucléique

ADNc : acide désoxyribonucléique complémentaire

AET : apport énergétique total

AGCC : acides gras à chaîne courte

AGPI : acides gras polyinsaturés

ALA : acide alpha-linolénique

ALC : acide linoléique conjugué

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPA-R : récepteur de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messagers

ARNr : acide ribonucléique ribosomique

ARNr 16S : acide ribonucléique ribosomique 16S

AS : apport satisfaisant

ASIC : canaux de détection d'acide

BBS : *Baby Study Biome*

BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BHE : barrière hémato-encéphalique

BrdU : bromodéoxyuridine

BuChE : butyrylcholinestérase

CB1 et CB2 : récepteurs cannabinoïdes de type 1 et 2

CE : cellules entérochromaffines

ChAT : choline acétyl-transférase

CIM-10 : Classification Internationale de l'Organisation Mondiale de la santé, dixième version

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
COMT : catéchol-O-méthyl-transférase
CREB : *cyclic-AMP response element-binding protein*
CSP : Code de la Santé Publique
DA : dopamine
DAMPs : motifs moléculaires associés aux dommages
DHA : acide docosahexaénoïque
DOHaD : *Developmental Origins of Health and Disease*
DSM-5 : *Diagnostic Statistical Manual*, cinquième version
EDC : épisode dépressif caractérisé
EE : cellules entéro-endocrines
EPA : acide eicosapentaénoïque
FOXO : *forkhead box class O*
GABA : acide gamma-aminobutyrique
GALT : tissu lymphoïde associé à l'intestin
GSK3 β : glycogène synthase kinase-3 β
HAS : Haute Autorité de Santé
HHS : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HMOs : *human maternal oligosaccharides*
ICOMT : inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase
IDO : indoléamine 2,3-dioxygénase
IFN : interféron
IgA : immunoglobulines A
IL : interleukine
IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase
IMC : indice de masse corporelle
INRA : Institut National de la Recherche Agronomique
INRAE : Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPANs : neurones sensitifs primaires
IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
KYN : kynurénine

LNnT : lacto-N-néotétraose
LPS : lipopolysaccharides
PAMPs : motifs moléculaires associés aux pathogènes
MAO : monoamine oxydase
MGP : MétaGénoPolis
MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMAPs : motifs moléculaires associés aux pathogènes
MMHP: *Million Microbiomes of Humans Project*
MP : maladie de Parkinson
n-6 et n-3 : oméga-6 et oméga-3
NAD : nicotinamide adénine dinucléotide
NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NCBI : *National Center for Biotechnology Information*
NCIMB : *National Collection of Industrial Food and Marine Bacteria*
NF-κB : *nuclear factor-kappa B*
NGS : séquençage de nouvelle génération
NLR : *NOD-like receptors*
NMDA-R : récepteur N-méthyl-D-aspartate
NV : nerf vague
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTU : unité taxonomique opérationnelle
PCR : réaction de polymérisation en chaîne
PG : peptidoglycane
PI3K : phosphoinositide 3-kinase
PIA : Programme d'Investissements d'Avenir
PRGC : peptide relié au gène de la calcitonine
prion : *PROteinaceous INfectious particles*
PRR : *pattern recognition receptor*
PSA : polysaccharide A
RCPG : récepteur couplé à une protéine G
RNP : référence nutritionnelle pour la population
ROS : espèce réactive de l'oxygène
SFB : bactéries filamenteuses segmentées

SNA : système nerveux autonome
SNC : système nerveux central
SNE : système nerveux entérique
SNP : système nerveux périphérique
SNS : système nerveux sympathique
SPF : Santé Publique France
TLR : *TOLL-like receptors*
TMA : triméthylamine
TMF : transplantation de microbiote fécal
TNF α : facteur de nécrose tumorale
TRD : patients résistants aux antidépresseurs
Treg : lymphocytes T régulateurs
TrkB : tropomyosine kinase B
TRP : *transient receptor potential*
 α SYN : alpha-synucléine

I. INTRODUCTION

En 400 avant J.-C., Hippocrate, avait proposé que « *toutes les maladies commencent au niveau des intestins* ». Ainsi, l'intestin était déjà au cœur des théories médicales antiques. Il correspond à une partie du tube digestif dont la fonction première est de fournir de l'énergie à l'organisme grâce à la digestion des aliments et leur transformation en nutriments. Or, l'intestin abrite quelques milliards de microbes, principalement des bactéries, qui constituent des alliés précieux dans le processus digestif et bien d'autres fonctions distinctes. L'ensemble forme le « microbiote intestinal », anciennement connu sous l'appellation de « flore intestinale ».

Étymologiquement, les termes « micro » (*mikros* : petit) et « biote » (*biotos* : vie) sont d'origine grecque antique. Ils désignent les microorganismes qui colonisent un écosystème particulier. Le microbiote intestinal est considéré comme un organe à part entière, certes, inapparent et non palpable, mais avoisinant plusieurs centaines de grammes chez l'adulte. Au-delà de la quantité phénoménale d'espèces microbiennes que l'intestin héberge, ce sont surtout leurs gènes que les scientifiques tentent de décoder. Émerge alors un nouveau terme, le « microbiome ». Postulé à l'origine par Whipps et ses collègues en 1988, le microbiome qualifie comme « *théâtre d'activité* » une « *communauté microbienne caractéristique* » dans un « *habitat raisonnablement bien défini* » et « *qui possède des propriétés physico-chimiques distinctes* ». La définition, actuellement la plus citée, de Lederberg décrit le microbiome comme « *la communauté écologique de micro-organismes commensaux, symbiotiques et pathogènes qui partagent littéralement notre espace corporel et ont été pratiquement ignorés en tant que déterminants de la santé* ». Une différenciation claire entre microbiote et microbiome permet d'éviter toute confusion. De fait, le microbiome inclut tout le spectre des molécules produites par les micro-organismes, y compris leurs éléments structuraux (acides nucléiques, protéines, lipides, polysaccharides) et leurs métabolites (molécules de signalisation, toxines, molécules organiques et inorganiques).

On s'en doute bien...une communauté de micro-organismes si vaste et si complexe est loin d'être anodine. Il y a encore peu, personne n'imaginait qu'elle puisse avoir un rôle déterminant sur notre santé. Aujourd'hui, les projecteurs sont braqués sur leurs potentiels liens avec des pathologies, ouvrant ainsi la voie à une véritable révolution thérapeutique. En effet, dès la naissance, le microbiote intestinal établit une forte symbiose mutualiste avec l'Homme, c'est-à-dire une association étroite mutuellement bénéfique : le corps humain

fournit un environnement propice à son développement et en retour, nos amis commensaux participent à la machinerie métabolique, la maturation du système immunitaire ou encore au fonctionnement optimal de l'activité cérébrale. Un infime déséquilibre dans cette harmonie serait susceptible de rompre le pacte, au profit de l'action de « mauvaises » bactéries.

La santé mentale est devenue une véritable priorité de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la santé mentale est un « *état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté* ». Les troubles mentaux présentent un très large spectre, allant des troubles légers et ponctuels à des troubles sévères, chroniques et invalidants. Ils sont l'un des principaux fardeaux en matière d'années de vie perdues en bonne santé ; raison pour laquelle ils sont de plus en plus étudiés. Quand on parle de troubles mentaux, on fait habituellement référence aux maladies psychiatriques, associées à l'ensemble des traitements chroniques par psychotropes, comme la dépression. Pourtant, d'autres maladies du système nerveux central (SNC) sont susceptibles d'engendrer des troubles mentaux. Comme toute maladie dégénérative, celle de Parkinson affecte la santé mentale et émotionnelle d'une personne sur plusieurs années. La maladie de Parkinson (MP) n'est pas réductible à ses manifestations motrices.

L'objectif de cette thèse est de comprendre ce qu'implique la terminologie « axe microbiote-intestin-cerveau ». Nous verrons comment les protagonistes impliqués coopèrent dans une relation bidirectionnelle et comment leur dysfonctionnement peut conduire à des pathologies, y compris à des troubles psychiatriques et neurodégénératifs. Afin de répondre à la problématique susmentionnée, nous détaillerons premièrement la composition du microbiote intestinal, les techniques d'analyse qui ont mené à sa caractérisation et les facteurs susceptibles de l'influencer. Ensuite, dans une deuxième partie, notre réflexion se dirigera sur la signalisation biochimique qui se produit entre le tractus gastro-intestinal et le SNC, par le biais du microbiome. Enfin, nous étudierons deux pathologies du SNC dont l'incidence et l'évolution seraient dépendantes d'une dysbiose intestinale.

II. LE MICROBIOTE INTESTINAL

A. Historique des techniques d'analyse du microbiote intestinal

Pour comprendre l'impact des milliards de micro-organismes présents dans le tube digestif sur l'équilibre de la santé mentale, il convient dans un premier temps, de comprendre les techniques qui ont permis de les analyser. Par définition, les micro-organismes sont des organismes de taille microscopique, inférieurs à un millimètre et donc invisibles à l'œil nu. De cette définition, naît toute la complexité de l'étude de ces être-vivants puisqu'ils requièrent l'usage de méthodes très performantes.

i. Découverte des microbes

Depuis l'Antiquité et pendant des millénaires, la théorie de la « génération spontanée » soutenue par de nombreux savants comme Aristote, est restée profondément ancrée dans l'univers scientifique. Cette théorie qui défendait l'idée selon laquelle la vie peut apparaître spontanément à partir de la matière inerte, démystifiait l'origine de la contagion invisible de certaines maladies.

Au 17^e siècle, le savant néerlandais Antoni Van Leeuwenhoek, considéré comme le père de la microbiologie, fabriqua une loupe puissante avec laquelle il observa du tartre dentaire. Il fut le premier à décrire des formes de vie unicellulaires qui se déplaçaient de manière désordonnée et qu'il nomma les « animalcules ». Cette grosse loupe n'était autre que l'ancêtre du microscope. Néanmoins, malgré la découverte incontestable de ces micro-organismes, leur rôle majeur sur l'écologie du globe et de notre corps va rester longtemps insoupçonnée. (1),(2)

La microbiologie a alors stagné jusqu'au 19^e siècle. Et ce sont les travaux de Louis Pasteur, inspirés de l'abbé Lazzaro Spallanzani, qui réfutèrent définitivement la théorie de la génération spontanée. En effet, Louis Pasteur a démontré que les « *microbes sont partout, dans l'eau, dans l'air, sur les objets, sur la peau...* » (3). Cette controverse de la génération spontanée a donc permis d'approfondir les procédés fondamentaux de la microbiologie, notamment par la culture bactériologique.

ii. Intérêt pour les bactéries intestinales

Quelques années plus tard, Elie Metchnikoff, élève puis successeur de Louis Pasteur, expérimenta les effets bénéfiques de ferments lactiques sur la flore intestinale et plus largement sur la longévité. Il émit l'hypothèse que certaines bactéries, comme *Lactobacillus bulgaricus*, responsables de la fermentation du lait en yaourt, limiteraient le développement de bactéries putréfiantes au sein du système digestif. Il conclut alors un lien entre les bactéries lactiques et l'allongement de l'espérance de vie en s'appuyant sur le nombre élevé de centenaires Bulgares, grands consommateurs de lait caillé. (4)

C'est à ce moment que la microbiologie prit un nouveau virage : pour la première fois, les bactéries n'étaient pas exclusivement considérées comme des pathogènes. En outre, à cette époque et encore aujourd'hui, il existe un abus de langage sur l'utilisation du terme « microbe ». Il a une connotation péjorative qui se rapporte habituellement aux micro-organismes responsables de maladies infectieuses. Or, l'écosystème microbien qui a colonisé aussi bien l'ensemble de la planète que l'ensemble de notre corps est en fait l'association de milliards d'êtres-vivants dont les bienfaits sur la santé sont indéniables (5). D'ailleurs, en 1912 Elie Metchnikoff écrivait : « *en fait, nous combattons les microbes avec les microbes...il semble y avoir de l'espoir qu'avec le temps, nous serons en mesure de transformer la flore intestinale d'une flore nocive à une flore inoffensive. L'effet bénéfique de cette transformation doit être énorme* ».

Ce sont les prémices de l'étude du microbiote intestinal. Beaucoup de microbiologistes comme Theodor Escherich, qui a isolé la bactérie *Escherichia coli*, se demandèrent pourquoi les micro-organismes vivant en nous n'étaient pas « mauvais » comme les autres microbes ? Question à laquelle ils ne pouvaient répondre, faute d'outils adaptés autres que la microbiologie traditionnelle.

iii. Approche phénotypique

Jusqu'aux années 1980, la culture bactériologique classique qui consiste à faire croître des souches bactériennes *in vitro*, a été source de nombreuses observations majeures dans le domaine de la santé. De fait, l'isolement des bactéries sur des milieux de culture adaptés a permis de préciser leur classification par des tests phénotypiques basés sur les caractères morphologiques, métaboliques et biochimiques.

Cependant, la taxonomie phénétique s'est heurtée à de nombreuses problématiques :

- Les caractères phénotypiques des bactéries sont insuffisants pour extrapoler sur leurs fonctions au sein du microbiote intestinal ; (5),(6)
- L'étude des bactéries au cas par cas ne permet pas d'appréhender le microbiome dans sa globalité quand on sait que les microbiomes sont en réalité la somme des espèces et des éléments génétiques et structuraux qui les composent ; (7)
- Et surtout 70-80% des bactéries concernées sont en fait des bactéries anaérobies strictes. Or, les bactéries anaérobies strictes ne peuvent pas tolérer plus de 0,5% d'oxygène et sont par conséquent difficilement cultivables. Il faut les protéger de l'air ambiant dès la sortie de l'organisme et jusqu'au terme des manipulations qui nécessitent des contraintes techniques spécifiques. En bref, ce type de culture ne considèrerait finalement qu'une minorité du microbiote fécal. Et quand la culture anaérobiose est apparue, elle a certes enfin révélé une partie de la diversité microbienne du corps humain, mais elle n'a pas comblé les lacunes précédemment citées. (6)

iv. Approche moléculaire

À la fin du 20^e siècle, la science s'est tournée vers la biologie moléculaire en réponse aux travaux du microbiologiste américain Carl Woese. Ce dernier a procédé à une analyse phylogénétique de la séquence d'acide ribonucléique ribosomique 16S (ARNr 16S), issue de l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien, révolutionnant alors le domaine de la microbiologie (1). En effet, l'étude des ARNr a démontré que les procaryotes ne rassemblent pas un seul et même groupe de micro-organismes mais bien deux groupes distincts qui

diffèrent sur le plan génétique et biochimique : les bactéries vraies (ou eubactéries) et la nouvelle classe des archées (anciennement archéobactéries). L'avènement de ce progrès technologique, avec pour chef de file la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), marque le début du séquençage du matériel génétique du microbiote intestinal.

Pour mieux comprendre, le séquençage est une méthode de lecture des séquences nucléotidiques du génome qui apporte un gain de sensibilité et de spécificité. Ici, on parle de séquençage ciblé car il vise un composé moléculaire génomique particulier : l'ARNr 16S. Cet ARN bactérien est constitué de 1541 nucléotides et fait partie de la petite sous-unité 30S du complexe ribosomique procaryote qui synthétise les protéines (Figure 1),(6),(8). Les microbiologistes sont très friands des ARNr 16S car ces molécules ont évolué plus lentement que le reste du génome, ce qui en fait une horloge moléculaire lente. De plus, la structure de l'ARNr 16S est très intéressante « quand on cherche l'inconnu » car elle alterne à la fois :

- Des régions conservées communes à toutes les bactéries,
- Des régions variables communes à certains groupes de bactéries,
- Des régions hypervariables propres à chaque espèce.

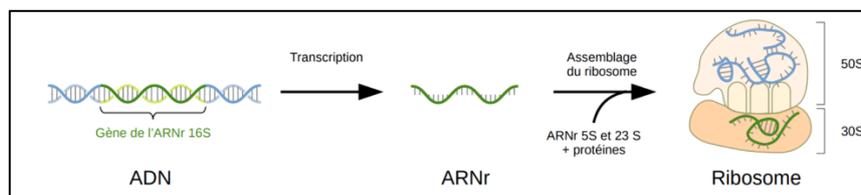


Figure 1 : ARNr 16S - (9)

L'ARNr 16S est donc devenu le marqueur phylogénétique de choix du règne procaryote.

En pratique, la première étape du séquençage par stratégie ciblée consiste à extraire l'ADN du noyau des cellules des bactéries. En effet, c'est l'ADN codant pour l'ARN correspondant qui est séquencé. Une fois purifié, l'ADN bactérien est clivé, par des enzymes de restriction, en petits morceaux de manière à obtenir le gène d'intérêt. Celui-ci est ensuite amplifié par PCR. Puis lors du séquençage, des amorces universelles viennent cibler les régions conservées, ce qui conduit à l'obtention de fragments d'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc). Les fragments d'ADNc séquencés sont regroupés en unité taxonomique opérationnelle (OTU). Une OTU est une unité de mesure utilisée pour quantifier la biodiversité microbienne d'un échantillon comportant des bactéries généralement non cultivées ou non identifiées. Elle se

définit comme un ensemble de séquences partageant 97% de similarité génétique. Une fois les séquences d'ADN regroupées en OTU, elles sont comparées à d'autres séquences connues et référencées dans des bases de données pour en déduire le groupe bactérien correspondant à un niveau taxonomique (10). Les bactéries sont identifiées d'après la taxonomie officielle du *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

La pratique du ribotypage s'est généralisée pendant une bonne dizaine d'années et de nombreuses espèces inconnues furent caractérisées. L'inventaire des communautés microbiennes commença de plus en plus à s'enrichir, apportant des informations essentielles sur la composition du microbiote intestinal. Un acteur essentiel de cette avancée spectaculaire est Joël Doré, directeur de recherche à l'Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement (INRAE). En 1999, il fut le premier à publier sur le séquençage d'un échantillon de microbiote intestinal à partir du gène codant pour l'ARNr 16S. 76% des séquences répertoriées sont issues d'organismes encore inconnus, c'est-à-dire non cultivés, preuve que le microbiote intestinal est un monde rempli de secrets. (11)

Mais une fois de plus, la complexité de ce cortège microbien a mis en lumière de nouvelles limites (1) :

- Il existe un biais de quantification dû à la présence de plusieurs copies du gène 16S chez certaines espèces bactériennes ;
- Les techniques PCR ne ciblent qu'un seul gène en tant que marqueur phylogénétique et non l'intégralité des gènes des espèces étudiées ;
- Au sein d'une même espèce définie, le séquençage a montré une variabilité des séquences, liée à des pertes ou des gains de régions génomiques plus ou moins importantes ;
- La connaissance de l'assignation taxonomique de nombreuses bactéries reste imparfaite.

v. Approches méta-omiques

1. Métagénomique

Vint la métagénomique qui au terme d'une longue attente, a apporté des réponses satisfaisantes aux questions portant sur les microbiotes. La métagénomique offre désormais la possibilité d'analyser le potentiel génétique d'un écosystème dans sa globalité et sans biais de quantification majeur. Cette technique couple des méthodes de séquençage haut débit ou séquençage de nouvelle génération (NGS), aux analyses bio-informatiques (Figure 2). Ici on parle d'une stratégie globale car elle s'intéresse à l'ensemble des génomes composant le microbiote. (12)

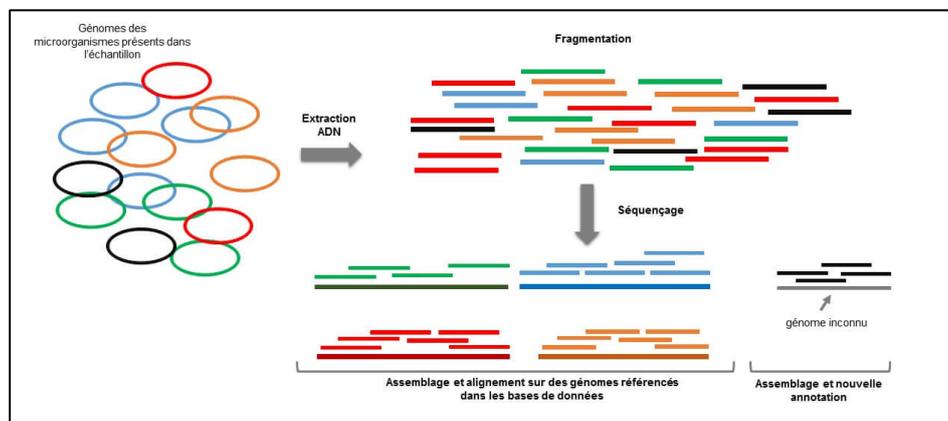


Figure 2 : La métagénomique - (13)

En 2008, la Commission Européenne coordonnée par l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) a financé une étude internationale MetaHIT (14). Cette étude a rapporté 3,3 millions de gènes microbiens non redondants, appartenant à plus de 1000 espèces différentes, et ce à partir du séquençage métagénomique de l'ADN fécal total d'une cohorte de 124 adultes européens, en bonne santé, en surpoids, obèses et atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Ce catalogue de gènes est la preuve scientifique la plus exhaustive de la richesse du microbiote intestinal. Effectivement, les résultats du séquençage soulignent la grande diversité interindividuelle des espèces dominantes le composant, à savoir des bactéries. De plus, des centaines d'autres espèces jusqu'alors inconnues ont été identifiées.

Actuellement, Joël Doré est le directeur scientifique de MetaGénoPolis (MGP), un centre d'expertise en métagénomique, financé par le gouvernement français dans le cadre du

Programme d'Investissements d'Avenir (PIA). En collaboration avec les industries, les universités et les cliniques, le centre MGP étudie l'impact de l'alimentation sur le microbiote intestinal et l'impact de ce dernier sur la santé. Ce centre concentre les meilleures techniques en matière de microbiome, ce faisant il est largement reconnu dans la communauté scientifique internationale depuis 2010 (15). Le projet s'inscrit plus largement dans un projet international, intitulé « *Million Microbiomes of Humans Project* » (MMHP), afin de constituer la plus grande base de données mondiale sur le microbiome.

2. Métatranscriptomique

La métatranscriptomique a vocation d'apporter des informations sur l'expression des gènes du microbiote et donc sur l'activité microbienne réelle des micro-organismes qui y sont présents. L'idée est d'en déduire les fonctions de cette mystérieuse biosphère qui colonise la muqueuse intestinale de l'Homme. Pour cela, un séquençage massif et ciblé de tous les ARN messagers (ARNm) du microbiote doit être réalisé. Cependant, il est complexe de séparer l'ARNm d'intérêt des autres types d'ARN plus abondants, et il s'avère que l'ARNm est une molécule fragile avec une demi-vie très courte, de l'ordre de quelques minutes. Ainsi, en raison des difficultés techniques, il n'y a eu que très peu d'études métatranscriptomiques réalisées à ce jour. (12)

3. Métaprotéomique et métabolomique

Enfin et pour compléter ces avancées prodigieuses, la métaprotéomique et la métabolomique se penchent respectivement sur la caractérisation moléculaire des protéines et métabolites du microbiome. Les protéines et les métabolites sont effectivement les produits de l'activité du microbiote susceptibles d'interagir avec l'hôte. Ces nouvelles approches, très instructives sur les interactions entre l'hôte et le microbiote, sont actuellement en plein essor. (7)

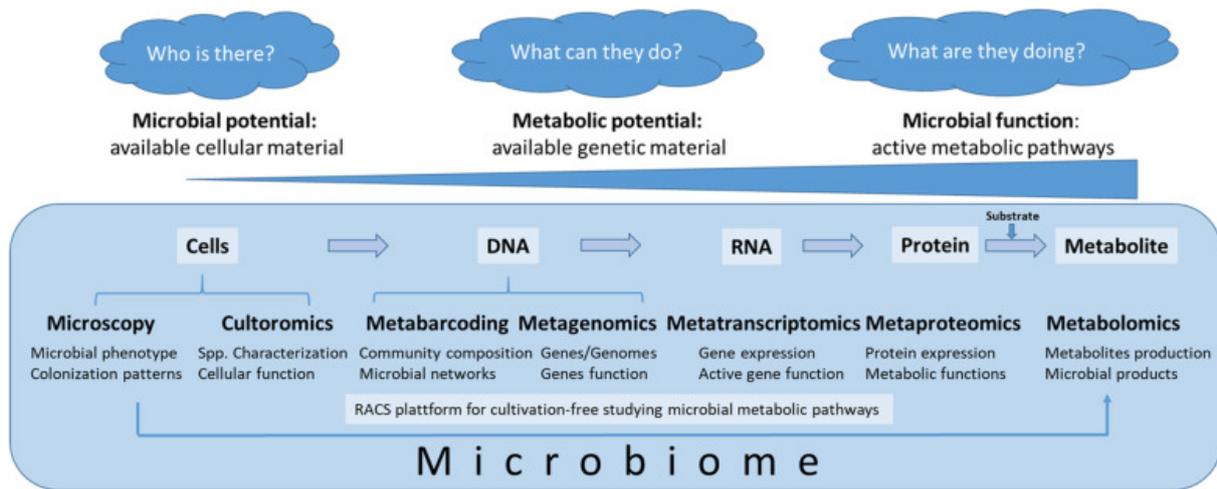


Figure 3 : Résumé des techniques d'analyse du microbiome (12)

Ainsi, de l'Antiquité où l'existence des micro-organismes était inimaginable, à Louis Pasteur où les micro-organismes ne sont jugés que pour leur caractère pathogène, jusqu'à la métagénomique où l'on découvre que des milliards de cellules bactériennes pullulent dans les intestins, les études sur le microbiote n'ont eu de cesse d'évoluer. L'apport de la métagénomique est l'outil indispensable pour comprendre la symbiose hôte-microbiote et, comme l'a dit lui-même le Dr Joël Doré, « *ce qui compte, c'est moins le microbiote en lui-même que sa relation avec l'hôte, ou comment il interagit avec l'organisme* ».

B. Composition du microbiote intestinal

Chaque être humain est unique, et ce d'autant plus au regard du microbiote intestinal qu'il héberge. Certains parlent même d'« empreinte digitale » ou de « code-barres » pour le qualifier. Comme précédemment dit, la diversité microbienne intestinale s'attribue principalement aux bactéries (plus de 90%) (14). Mais, il est important de préciser que nous accueillons aussi des archées, des champignons, des virus et des helminthes. L'Homme est finalement plus hospitalier qu'il n'y paraît.

La phylogénie moléculaire proposée par Carl Woese et son équipe, a permis l'évolution de l'arbre du vivant en trois domaines : les eucaryotes, les bactéries et les archées (Figure 4) ; les deux derniers sont regroupés sous le terme générique de procaryotes. Les procaryotes sont les formes de vie les plus anciennes et les plus simples de structure, capables de vivre dans tous les endroits où les eucaryotes ne pourraient prospérer. A quelques exceptions près, ils

sont fondamentalement unicellulaires, n'ont pas de noyaux délimités par une membrane, ni de cycle sexué. (16)

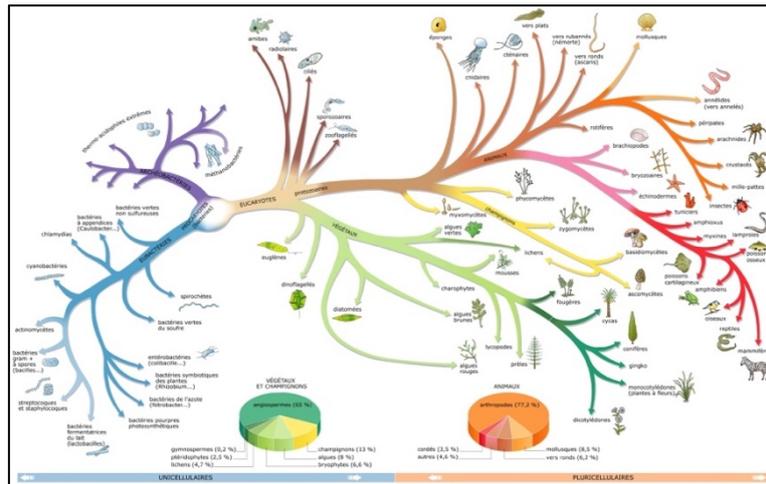


Figure 4 : Classification des espèces vivantes - Larousse

Aujourd'hui, les scientifiques ne comptabilisent dans le microbiote intestinal, que quelques dizaines d'espèces bactériennes communes à presque tous les individus, en sachant qu'un individu sain possède en moyenne 160 espèces de bactéries différentes (17). La portion commune se nomme le « noyau microbien » et regroupe les espèces dominantes qui ont un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie. D'après le Larousse, l'homéostasie est la « caractéristique d'un écosystème qui résiste aux changements et conserve un état d'équilibre » (18). Appliqué au microbiote, l'homéostasie intestinale requiert une pression sélective de l'hôte sur les microbes de l'intestin (6). C'est la raison pour laquelle, chez un individu sain, certaines espèces spécifiques sont présentes en grande quantité quand d'autres sont peu abondantes.

La quantité de micro-organismes de la niche intestinale est telle, qu'en termes de composition et pour des raisons de praticité, on se réfère aux phyla bactériens. En effet, les bactéries sont regroupées en grandes lignées évolutives appelées « embranchements » ou « phyla », l'un des rangs taxonomiques le plus haut des trois domaines du vivant. Et étonnamment, malgré les variations interindividuelles, la plus grande partie des séquences est assignée à quatre phyla (19) à savoir les :

- Bacillota, anciennement Firmicutes (20)
- Bacteroidota, anciennement Bacteroidetes (20)
- Actinomycetota, anciennement Actinobacteria (20)
- Pseudomonadota, anciennement Proteobacteria (20)

Parmi eux, les Firmicutes et les Bactéroidètes se partagent 90 % de l'écosystème (14), (21).

D'autre part, chaque phylum est réparti au sein de trois sous-catégories qui distinguent :

- Le microbiote dominant formé par les Firmicutes, Bactéroidètes et Actinobactéries
- Le microbiote sous-dominant formé par les Protéobactéries et Verrucomicrobes
- Le microbiote de passage formé par les bactéries alimentaires, les levures, les virus...

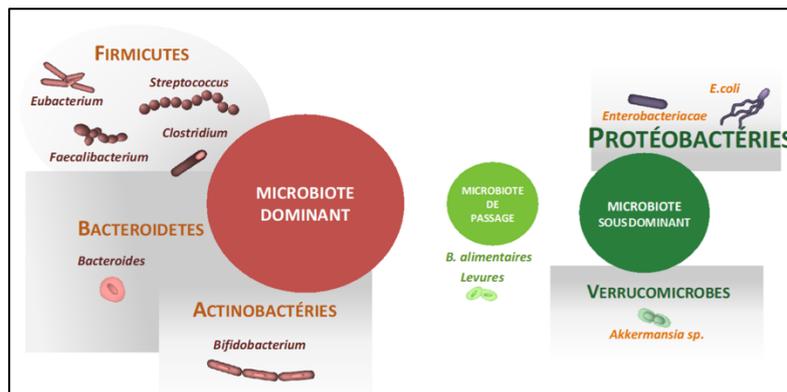


Figure 5 : La composition du microbiote intestinal – adapté d'après Chassard et Lacroix, 2013

On l'a bien compris, il y a autant de milliards d'individus sur Terre qu'il n'y a de microbiotes différents. Ainsi, on ne peut dire d'un microbiote qu'il est « normal » ou « sain ». Par contre, on peut dire qu'il est plus ou moins diversifié ou riche en micro-organismes, c'est-à-dire en « eubiose ». De même, le concept dichotomique opposant « bonnes » et « mauvaises » bactéries est tout autant critiquable. Tout est une question d'équilibre, si tant est que la flore maintienne certaines populations toxigènes à un degré inférieur, et soit capable de retrouver un état proche de l'état initial à la suite d'un stress.

Aussi, le microbiote dominant, sous-dominant et le microbiote de passage décrits comme tels dans la littérature, sont ceux d'une répartition des bactéries à l'image de la population générale et conformément aux connaissances que l'on a des fonctions des bactéries. Les grands groupes taxonomiques sont les mêmes chez les sujets adultes, même s'ils sont représentés dans des proportions variables d'un individu à l'autre. Enfin, les modifications suggérées du code international de nomenclature des procaryotes soulèvent des doutes concernant la fiabilité et la stabilité de la nomenclature, les limites technologiques et conceptuelles, ainsi que la reconnaissance des unités évolutives de la diversité microbienne.

i. Microbiote dominant

1. Firmicutes

Les Firmicutes (bactéries anaérobies, Gram¹ positif à faible teneur en G + C %) (22), représentent le plus grand phylum bactérien avec environ 300 genres regroupés en trois classes (23) :

- Les Clostridia : phylotype majeur, composé principalement du genre *Clostridium*,
- Les Erysipelotrichia : qui occultent depuis peu les Mollicutes (24),
- Les Bacilli : composés de nombreux genres dont *Bacillus*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Lactotoccus* et *Streptococcus*.

Les Firmicutes sont réputées pour leur activité postbiotique. Par exemple, la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* qui fait partie des Clostridia, est étudiée depuis plus de dix ans pour ses propriétés anti-inflammatoires. En effet, à partir de la fermentation microbienne anaérobie de fibres alimentaires non digestibles, elle produit des acides gras à chaîne courte (AGCC) comme le butyrate, bénéfiques sur l'intégrité de la paroi digestive. Cette espèce bactérienne, largement dominante, est devenue le biomarqueur notable d'un tractus gastro-intestinal humain sain. Quand bien même, les genres *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Roseburia* et *Coprococcus* sont également des producteurs d'AGCC. (25), (26)

Toujours dans la classe des Clostridia, *Blautia* est un genre grandement distribué dans les intestins et les fécès. *B. wexlerae* et *B. luti* sont considérés comme les plus nombreux des *Blautia spp.* Par rapport à d'autres bactéries, moins d'espèces de *Blautia* ont été isolées, de sorte que les informations sur leur génome sont limitées. Tout de même, les scientifiques portent à ce genre un intérêt particulier pour sa contribution dans l'atténuation des maladies inflammatoires, métaboliques et ses propriétés antimicrobiennes. (27)

¹ La coloration de Gram est une technique de coloration de référence en bactériologie reposant sur la composition différentielle des parois. Les bactéries Gram positif se distinguent des Gram négatif par leur paroi de peptidoglycanes (PG) plus épaisse qui leur permette de fixer le colorant crystal violet. Les bactéries Gram négatif ont moins de PG mais sont pourvues d'une membrane externe ne fixant pas le crystal violet et laissant apparaître le colorant rouge de fond, safranine ou fuschine.

Ce phylum représente un des plus gros challenges pour les taxonomistes en matière de reclassification avec la découverte permanente de nouvelles bactéries. C'est pourquoi, de nombreux travaux sont en cours afin d'améliorer la systématique.

2. Bactéroidètes

Le phylum des Bactéroidètes (Gram négatif, anaérobies strictes) (22) est une tribu d'une vingtaine de genres, amplement diffusés dans l'environnement, notamment le sol, les sédiments, l'eau de mer et dans la flore animale et humaine, principalement le côlon (28).

Parmi ce phylum et d'un point de vue quantitatif et qualitatif, *Bacteroides* et *Prevotella* sont certes les genres les plus représentés, mais aussi les plus variables d'un individu à un autre (29). D'où la présence d'études discordantes si l'on se limite aux genres et non aux espèces.

A noter que les Firmicutes ne sont pas les seules bactéries productrices d'AGCC. En effet, *Prevotella* et *Bacteroides* le sont également, si notre alimentation est suffisamment riche en prébiotiques. En effet, ce sont des fermenteurs primaires de fibres végétales et de polysaccharides complexes. Ils sont donc susceptibles de produire, via une série de voies métaboliques, une grande partie des AGCC comme le propionate. Par ce processus, ils sont une source d'énergie certaine. En dépit des conséquences positives sur l'hôte, ils sont malheureusement également impliqués dans la libération de produits toxiques issus de la dégradation des protéines.

3. Actinobactéries

Les Actinobactéries ont longtemps été confondues avec des champignons car ce sont des bactéries Gram positif filamenteuses à haut G + C %, pour la plupart aérobies (22). Presque toutes sont des germes saprophytes qui se nourrissent des débris végétaux et animaux. Certains groupes produisent des métabolites bioactifs utilisés en médecine en tant qu'antibiotiques. (30)

On y trouve notamment les *Bifidobacterium* dont les bienfaits sur la santé sont incontestables, à savoir booster l'immunité et empêcher la prolifération des microbes pathogènes.

ii. Microbiote sous-dominant

1. Protéobactéries

Bien que nettement moins représentées, les Protéobactéries sont l'un des taxons les mieux caractérisés, à cause de leur influence étroite sur la santé et les activités humaines.

Les Protéobactéries sont des bactéries Gram négatif, aéro-anaérobies facultatives. Leur membrane externe est composée d'une épaisse couche de lipopolysaccharides (LPS) pauvre en PG. Or, les LPS sont des endotoxines, qui de part de leur structure antigénique, sont hautement immunogènes et mènent à la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, une augmentation des Protéobactéries est souvent associée à un état inflammatoire local. (31)

De nombreux membres de cette famille, tels que *Escherichia*, *Salmonella* ou encore *Helicobacter*, sont des pathogènes opportunistes, capables de déclencher une inflammation, voire même une infection si la niche écologique est perturbée. Le genre *Escherichia* est représenté à 80% par *E.coli*, une bactérie commensale du tube digestif de l'Homme et des animaux à sang chaud, qui incarne la majorité de la flore digestive aéro-anaérobie. (16)

Ce groupe de bactéries dispose de moyens multiples pour se procurer de l'énergie et du carbone. Il existe une grande variabilité dans les types de métabolisme. Leur diversité se manifeste donc au niveau biochimique. Cette polyvalence métabolique leur permet de tolérer des perturbations éventuelles dans leur environnement. (16)

2. Verrucomicrobes

Le phylum des Verrucomicrobes comprend des membres distincts des communautés microbiennes. Un certain nombre d'entre elles sont des espèces environnementales du sol et des eaux douces et marines. Autrement, on les trouve dans des environnements très

acidophiles. Enfin, les Verrucomicrobes font partie du superphylum des PVC (*Planctomycetes -Verrucomicrobia - Chlamydiae*). (32)

iii. Microbiote de passage

Le microbiote de passage est une biosphère rare de l'écosystème (Figure 6). La variabilité de ce microbiote dépend de la prévalence des micro-organismes dans la population et de leur abondance entre individus (6). Il se rapporte aux archées, aux champignons, aux virus et aux helminthes.

1. Archées

Lors d'une étude publiée en 2005 dans la revue *Science*, une équipe américaine de Stanford a décrit le microbiote intestinal muqueux et fécal d'individus sains. L'analyse phylogénétique de l'ensemble des séquences a permis l'identification de 395 phylotypes bactériens contre un seul phylotype d'archée, correspondant à *Methanobrevibacter smithii* et détecté chez environ 25 à 95% de la population globale (33). Il s'agit d'une espèce anaérobie obligatoire et méthanogène qui facilite la vitesse de fermentation et la production d'énergie sous forme d'AGCC. À savoir que les archées méthanogènes sont les seuls micro-organismes connus capables de produire du méthane dans des conditions anoxiques.

Les archées sont des procaryotes très différents des bactéries, de par leur structure et leur métabolisme. Et aussi étonnant que cela puisse paraître, les archées ressemblent plus aux eucaryotes qu'aux bactéries. Ces différences portent sur quatre éléments clés, dont la membrane plasmique, principalement constituée d'une seule couche de tétra-éthers qui leur permet de supporter des températures élevées (16). Aussi, les travaux antérieurs se sont concentrés en priorité sur les bactéries, mais il reste encore beaucoup à savoir sur la diversité phylogénétique, l'abondance et la biochimie des archées.

2. Champignons

Les champignons microscopiques ou micromycètes sont une petite composante du microbiote intestinal, estimée à moins de 0,1%. Pour autant, le mycobiote n'en a pas moins un rôle crucial sur la santé digestive et immunitaire. Le NGS a permis de décrire des communautés fongiques diverses, regroupant majoritairement les phyla Ascomycota, Basidiomycota, et Zygomycota. Et beaucoup de travaux mettent en lumière une augmentation de la fréquence de colonisation de *Candida albicans*, une levure du genre *Candida*, affiliée Ascomycota et spécifiquement inféodée à l'homme au niveau du tube digestif, des voies urogénitales et respiratoires. *C. albicans* est donc un organisme modèle pour comprendre le rôle physiopathologique du mycobiote intestinal. (34)

3. Virus

Le virobiote est, quant à lui, un élément récemment décrit dans les interactions microbiote-hôte. Les virus, et plus spécifiquement les virus procaryotes, sont officiellement reconnus comme des membres à part entière de l'écosystème intestinal (35). Une fois de plus, c'est le séquençage de seconde génération qui a permis leur première caractérisation dans le tube digestif de l'homme. Ce sont essentiellement des virus bactériophages, c'est-à-dire des virus qui n'infectent que les bactéries. Ils jouent un rôle essentiel dans la majorité des écosystèmes terrestres, notamment via la régulation des populations bactériennes hébergées dans la flore humaine (6). Leur réplication dépend exclusivement de la présence de bactéries hôtes. Autrement dit, la présence de bactériophages dans les viromes humains fait directement écho aux populations bactériennes du microbiome. (35)

4. Helminthes

Enfin, le microbiote intestinal est un reflet des parasites intestinaux. Ainsi, un nombre plus important de parasites intestinaux, et en particulier de quatre helminthes, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Trichuris trichiura*, et *Strongyloides stercoralis* (dits « ANTS »), sont corrélés à une diversité plus élevée. (36)

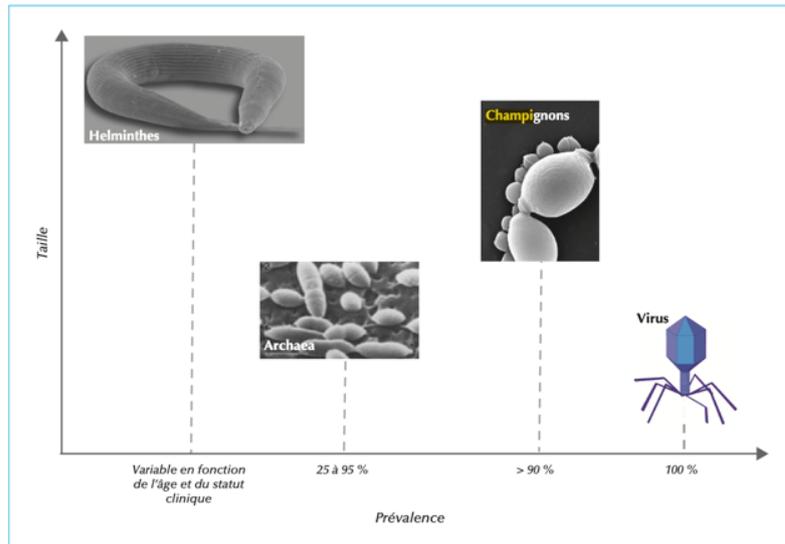


Figure 6 : Autres micro-organismes du microbiote intestinal - (6)

Dans cette thèse, nous nous intéresserons exclusivement aux bactéries.

iv. Répartition des micro-organismes en fonction des divisions du tube digestif

La répartition des microbes est loin d'être homogène le long du tube digestif (Figure 7). Dans le langage courant, on a pour habitude de réduire l'écosystème digestif au microbiote intestinal, car les intestins sont le lieu d'hébergement par excellence des microbes. En outre, l'estomac qui est un milieu oxygéné et très acide, n'est pas favorable à la croissance bactérienne. On estime que cette partie du tube digestif héberge cent millions de fois moins de bactéries commensales par rapport au côlon (17). En effet, les intestins voient leur acidité et leur taux en oxygène se raréfier à mesure que l'on avance dans l'appareil digestif. À cela s'ajoute une température optimale de 37°C et un apport important en eau et en nutriments pour avoir la recette parfaite d'une niche écologique très diversifiée.

De fait, la dernière partie de l'intestin grêle (10 000 à 10 millions de bactéries /mL) et, par-dessus tout, le côlon (10 milliards à 10 000 milliards de bactéries/mL) se répartissent la majorité des micro-organismes (17), (Figure 7). D'ailleurs, il n'y a pas d'endroit dans le corps humain qui concentre plus de bactéries que le côlon. À contrario, peu de microbes sont schématisés dans les premiers segments de l'intestin grêle, aussi parce que le transit y est trop rapide pour permettre le développement d'une flore plus riche. Finalement, qu'importe la partie du corps, cette véritable jungle laisse supposer que nous sommes autant humains que bactériens.

L'étude des selles est devenue une pratique courante dans les analyses microbiologiques, car les chercheurs ont montré que les bactéries intestinales contenues dans les selles sont à l'image de celles retrouvées à l'intérieur du côlon.

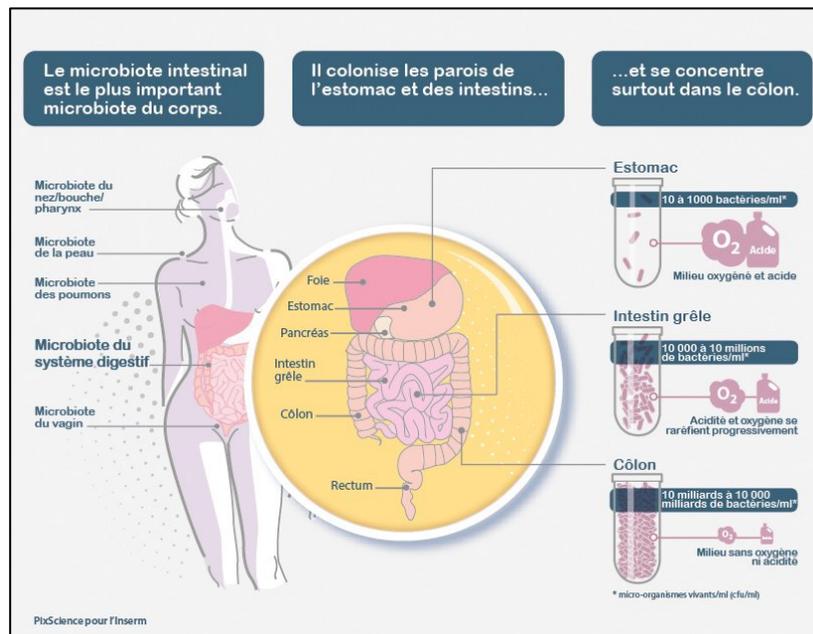


Figure 7 : Microbiote intestinal - ©PixScience pour l'INSERM

v. Illustration de la composition du microbiote intestinal par la méthode de séquençage de l'ARN 16S

Pour illustrer la distribution des phyla chez un individu lambda, nous allons étudier l'analyse d'un échantillon de selles d'une femme de 41 ans (Figures 8 et 9). La PCR universelle 16S, couplée au séquençage, a été appliquée à la détection et à l'identification des bactéries peuplant l'échantillon. Cette analyse a été menée en 2022, par un laboratoire d'analyses médicales en Belgique, le laboratoire Lims.

TEST

Date de réception : 20/09/2022

Patient : TEST (23/12/1980)

N° Réf.: 210622 0335 Age : 41 ans Sexe : F

Phyla (distribution)

Firmicutes	49.07	%	43.83-53.55	
Bacteroidetes	39.86	%	35.01-45.92	
Actinobacteria	3.79	%	1.08-2.82	
Proteobacteria	3.81	%	2.75-5.32	
Verrucomicrobia	1.01	%	0.038-1.21	
Fusobacteria	0.00	%	0.001-0.004	
Euryarchaeota	0.00	%	0-0.028	
Non classés	2.45	%		

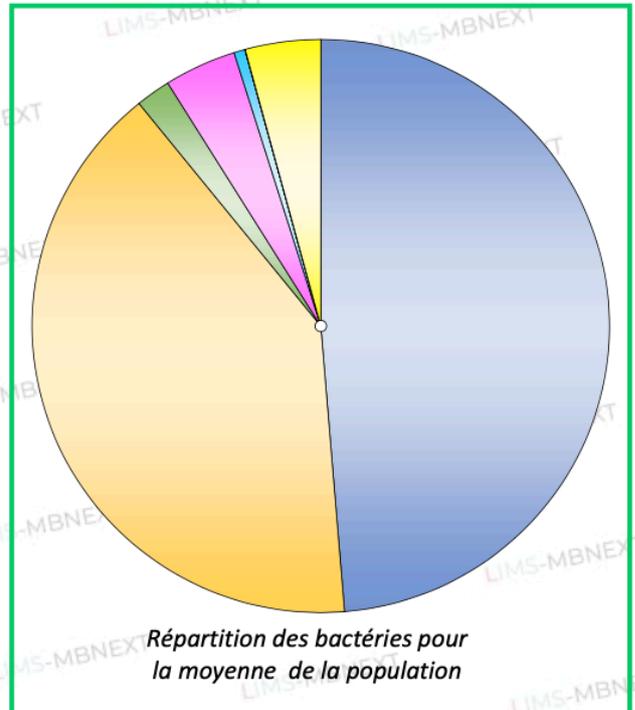
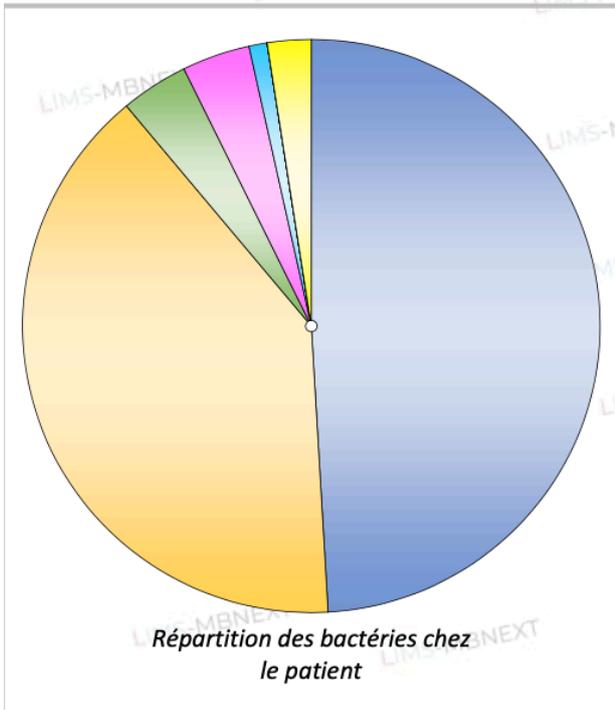


Figure 8 : Comparaison de la répartition des bactéries du microbiote intestinal entre la patiente et la population moyenne - Laboratoire Lims

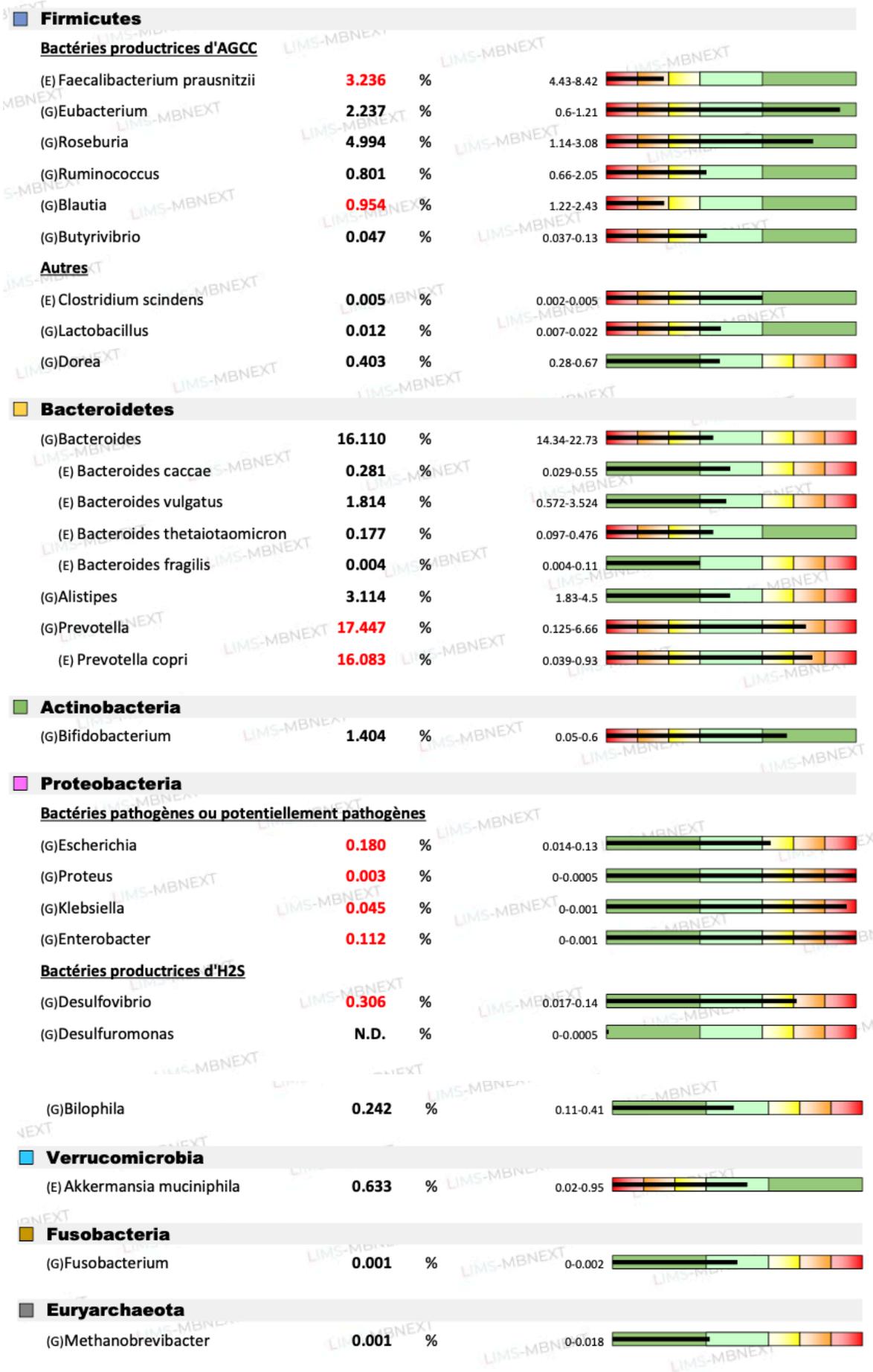


Figure 9 : Identification des genres bactériens composant le microbiote intestinal de la patiente – Laboratoire Lims

Le laboratoire Lims, évalue la diversité bactérienne du microbiote intestinal sur la base de quatre critères :

- L'indice de Shannon représente à la fois le nombre d'espèces d'un milieu, mais aussi la répartition des effectifs individuels au sein des espèces présentes. Plus l'indice de Shannon est grand et plus la diversité taxonomique du microbiote est importante.
- La comparaison entre la proportion d'embranchements, d'ordres et de genres à l'intérieur de la communauté intestinale, aux valeurs de référence issues de grandes études et aux statistiques du laboratoire fréquemment mises à jour.
- La présence ou l'absence de certaines « bonnes » bactéries.
- La présence ou l'absence de « mauvaises » bactéries.

D'après les résultats du laboratoire Lims, la distribution des grands groupes de phyla chez la patiente coïncide globalement avec celle de la population générale (les Firmicutes, les Bactéroidètes, les Actinobactéries et les Protéobactéries sont quantitativement prédominants). Cependant, si on s'intéresse plus en détails à la composition de son microbiote, la patiente présente un niveau de diversité intestinale correspondant à un microbiote intestinal perturbé. En effet, l'indice de Shannon est faible, et il y a une diminution anormale de certaines bactéries au profit d'autres espèces :

Phylum	Genre	Espèce		Effets associés
FIRMICUTES (Gram +)	<i>Faecalibacterium</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	↓	Diminution de la production d'AGCC
	<i>Blautia</i>			
BACTÉROIDÈTES (Gram -)	<i>Prevotella</i>	<i>Prevotella copri</i>	↑	Se développe dans un environnement pro-inflammatoire et pourrait même augmenter l'inflammation à son propre avantage. Certaines études ont souligné des effets bénéfiques de <i>P. copri</i> . Tout dépend des souches de <i>copri</i> associées à la niche du microbiome
PROTÉOBACTÉRIES (Gram -)	<i>Escherichia</i>		↑	Pro-inflammatoire <i>Escherichia, Klebsiella, Enterobacter</i> sont des pathogènes opportunistes responsables d'infections variées
	<i>Proteus</i>			
	<i>Klebsiella</i>			
	<i>Enterobacter</i>			
	<i>Desulfovibrio</i>			

C. Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal

i. Âge : évolution du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte

Mais comment le microbiote intestinal émerge-t-il au cours de la vie ?

Tout commence à la naissance, où la rupture des membranes fœtales est une porte d'entrée à une colonisation rapide et importante du tractus gastro-intestinal par une armée de bactéries. En effet, lors de la grossesse, le tube digestif du fœtus est maintenu dans un environnement 100% stérile, et ce bien que le placenta de la mère contienne des bactéries commensales proches du microbiote buccal. Les bactéries du placenta contribuent au bon développement morphologique et immunitaire du fœtus. Pour autant, le microbiote placentaire n'a pas d'accès direct au fœtus (37). Récemment, une équipe scientifique a prouvé que le méconium, la matière fécale accumulée dans les intestins du fœtus, est stérile. Pour ce faire, ils l'ont étudié sur un échantillon prélevé *in utero* et non lors des premières selles postnatales, afin d'éviter tout biais de contamination. Le débat sur un possible microbiote anténatal est donc clos. C'est à la naissance, et immédiatement après, que les premières espèces colonisatrices vont s'implanter dans le tube digestif du nouveau-né (38). Après vingt-quatre heures seulement, « *l'intestin de chaque individu contient déjà près de 100 000 milliards de bactéries* » souligne l'INRA.

Les nourrissons sont connus pour avoir un microbiote très hétérogène, instable et distinctif. Cela s'explique en partie par un héritage non vertical du microbiote des parents. En venant au monde, lors de l'accouchement par voie basse, le bébé est en contact direct avec les sécrétions vaginales et fécales de sa mère et est donc exposé aux bactéries de celles-ci. En ce qui concerne le père, c'est probablement le fameux peau-à-peau qui explique la transmission à la descendance. Nous savons aujourd'hui qu'à peine 2% du microbiote intestinal est influencé par le patrimoine génétique (39). Les profils microbiens du nouveau-né sont donc presque totalement acquis par son environnement immédiat. Outre le microbiote, le système immunitaire du nouveau-né est, quant à lui, considéré comme naïf. Il doit apprendre à reconnaître les bactéries « amies ou ennemies ». Grâce au microbiote intestinal auquel il est généralement associé, le système immunitaire mûrit progressivement

dans la petite enfance. C'est d'ailleurs l'une des raisons pour lesquels il est recommandé de limiter le nombre de personnes à proximité du nouveau-né, encore trop fragile.

Autre fait intéressant, l'écosystème intestinal de la femme enceinte évolue au cours de la grossesse, et ce pour le bien du fœtus. En effet, le microbiote intestinal influence la sécrétion de certaines hormones, comme les œstrogènes et la progestérone, qui assurent le bon développement du fœtus (5). Par exemple, l'augmentation de la progestérone permet l'enrichissement de la mère en bifidobactéries qui seront ensuite transmises à la naissance (40). Une équipe scientifique américaine a montré que le microbiote intestinal d'une femme enceinte, notamment au troisième trimestre de grossesse, peut provoquer des changements physiologiques (gain de poids), métaboliques (diabète gestationnel) et immunitaires (atteinte inflammatoire) proches du syndrome métabolique hors grossesse (41). Ils ont observé une augmentation globale des Protéobactéries et des Actinobactéries, qui sont propices à un état inflammatoire, et une diminution progressive de la richesse microbienne du premier au troisième trimestre de grossesse. Finalement, cette composition particulière semble permettre à la future mère d'extraire et de stocker davantage de calories, afin d'assurer la croissance de l'enfant à naître, sans avoir à augmenter les rations alimentaires.

Le microbiote intestinal des nouveau-nés se dépeint par une faible diversité. Il est surtout dominé par les bifidobactéries dont la composition en termes d'espèces est propre à chaque enfant. En fait, ce sont surtout des espèces anaérobies facultatives telles que *Escherichia coli*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* qui colonisent l'intestin du nourrisson et produisent, au cours des premiers jours de la vie, un environnement anaérobie favorisant la prospérité des anaérobies stricts, comme *Bifidobacterium spp.* (42). Ensuite, l'augmentation de la diversité du microbiote intestinal dans l'enfance est en grande partie liée au mode d'allaitement et à la diversification alimentaire (cf. II. - C - ii. et II. - C - iii.). Finalement, c'est seulement à l'âge de deux à trois ans que le microbiote intestinal approche de sa configuration adulte, sans toutefois atteindre sa maturité. Ce fait est étroitement accolé au concept de *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD), qui décrit les « 1000 premiers jours » les plus importants de la vie d'un enfant pour prendre un bon départ. Selon l'OMS, elle débute à la grossesse et s'étale jusqu'aux deux ans. C'est une période cruciale, aussi appelée « fenêtre d'opportunité », sensible aux processus épigénétiques eux-mêmes gouvernés par les habitudes de vie, l'environnement et l'alimentation. En bref, cette période a un impact capital

sur la santé de l'enfant en devenir (43). Finalement, il s'avère que l'âge de maturité réel du microbiote est en débat. Eu égard à une étude suédoise, à cinq ans le microbiote intestinal n'arbore toujours pas sa forme adulte (44).

Enfin, le microbiote intestinal, et plus largement l'appareil digestif, n'est pas épargné par le vieillissement. Le vieillissement est un processus physiologique qui modifie les structures, et entraîne une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. Alors que certains changements sont visibles à l'œil nu (les rides, la modification de la posture...), d'autres comme ceux du microbiote sont plus insidieux. Et pourtant, dès 60 ans, la diversité du microbiote intestinal commence à diminuer avec une chute privilégiée des bifidobactéries au profit des streptocoques, staphylocoques, entérocoques et entérobactéries (45). Cela s'explique notamment par une moins bonne capacité d'adhésion des bifidobactéries, et par des modifications de la composition chimique et de la structure du mucus. L'impact sur le système digestif des personnes âgées se traduit par un ralentissement du transit intestinal, avec une constipation très fréquemment retrouvée. De plus, la perte de certaines fonctions avec le grand-âge a des conséquences nutritionnelles importantes. La diminution de l'odorat, la modification du goût, l'altération de la dentition, les troubles de la déglutition sont tout autant de facteurs de risque de dénutrition, elle-même à l'origine d'un appauvrissement du microbiote. Outre cela, la population gériatrique est particulièrement ciblée par l'espèce *Clostridium difficile*, un bacille Gram positif anaérobie producteur de toxines responsables de diarrhées infectieuses nosocomiales. À savoir que la modification des phyla dominants reste controversée en fonction des pays et d'un certain nombre de facteurs détaillés par la suite. (45)

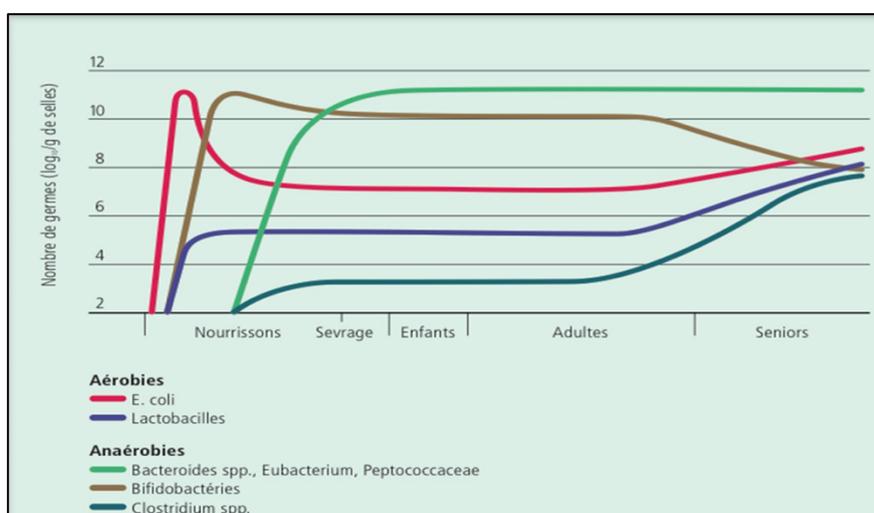


Figure 10 : Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie - (46)

ii. Mode d'accouchement

Il a été démontré, au cours de plusieurs études, que naître par voie basse permet un meilleur établissement du microbiote intestinal dans la petite enfance et sur le long terme. Et, en sachant qu'il existe un lien étroit entre le microbiote intestinal et le développement de certaines maladies (asthme, eczéma...) dans la littérature, n'est-il pas préférable pour bébé de partir sur de bonnes bases dès le départ ?

Une étude métagénomique à haute résolution et à grande échelle, *Baby Study Biome* (BBS), a été réalisée au Royaume-Uni sur une cohorte de 596 bébés nés à terme et en bonne santé (47). Des échantillons fécaux maternels et des échantillons fécaux infantiles de la période néonatale (inférieure ou égale à un mois) puis de la petite enfance ont été successivement prélevés. En somme, ce sont 1679 échantillons fécaux de 771 bébés et mères qui ont été recueillis, révélant la dynamique temporelle du microbiote intestinal.

Le plus frappant était la variabilité entre les microbiotes intestinaux des bébés au cours de la période néonatale liée au mode d'accouchement. Alors que les échantillons des bébés par voie vaginale étaient enrichis majoritairement en bifidobactéries, ceux des bébés césariens étaient appauvris de ces genres commensaux, mais dominés par *Staphylococcus epidermis*, *Enterococcus faecalis*...Ce sont des espèces couramment retrouvées dans le secteur hospitalier et responsables de pathologies opportunistes. Or, l'écosystème qui colonise le corps joue un rôle clé dans l'éducation du système immunitaire, sur le métabolisme de l'hôte et de surcroît sur sa santé. D'autre part, cette étude a montré que la majorité de la transmission des souches maternelles, durant la période néonatale, s'est produite par contact avec la flore vaginale de la mère lors de la délivrance, et à une fréquence bien supérieure par rapport aux bébés nés par césarienne.

Autrement, aucune différence n'a été notée entre les microbiotes intestinaux maternels selon les modes d'accouchement.

Afin de rectifier la diversité microbienne relativement faible du microbiote intestinal des bébés venus au monde par césarienne, des expériences d'ensemencement vaginal se sont développées dans plusieurs pays. Prenons le cas d'une étude menée sur 18 nourrissons (7 nés par voie vaginale et 11 nés par césarienne) et leurs mères (48). Parmi les 11 nouveau-nés césariens, 4 ont été exposés aux liquides vaginaux maternels. L'idée étant de les badigeonner

avec les sécrétions vaginales de leur mère en incubant une gaze stérile dans leur vagin une heure avant la procédure. Cela permettrait de reproduire le transfert d'éléments biologiques et de booster le développement des souches bactériennes dans le tube digestif. In fine, les résultats ont montré, trente jours plus tard, une restauration que partielle des microbiotes, selon les modes de délivrance. Ces différences rémanentes peuvent s'expliquer par la méthode d'application de la gaze sur le nouveau-né et par l'absence de transfert d'échantillons fécaux. Cette technique est donc controversée. À plus forte raison, il existe un risque infectieux non négligeable lié à des agents pathogènes graves comme les streptocoques du groupe B, dont la mère peut être porteuse asymptomatique (49). Finalement, il conviendrait de laisser les facteurs environnementaux permettre une implantation normale et durable du microbiote.

iii. Mode d'allaitement

Selon l'OMS, il est conseillé d'allaiter exclusivement au sein les six premiers mois de la vie (50), c'est-à-dire jusqu'à la diversification alimentaire. Les bénéfices pour la mère et l'enfant sont loin d'être dérisoires. Pour l'enfant, cela permet entre autres de prévenir l'obésité, le diabète de type 2, les allergies franches, et favoriser un meilleur développement cognitif. Mais, ce qui nous intéresse ici, c'est notamment l'impact incontestable et positif du lait maternel sur l'ensemencement et la maturation du microbiote intestinal. Comment expliquer ce constat ?

Le lait maternel est un liquide biologique complexe, constitué de milliers d'éléments. À l'image de celui de tous les mammifères, il est spécifique à l'espèce humaine, et adapté aux besoins particuliers du petit humain. Il est composé majoritairement d'eau, mais aussi de macronutriments (protéines, lipides, glucides), de micronutriments (vitamines et minéraux) et de nombreux facteurs biologiques actifs (facteurs de croissance, anticorps, hormones...) (51).

Le lait maternel diffère au cours de la lactation et en fonction des besoins nutritionnels du nourrisson. Les cinq premiers jours, on le qualifie de colostrum. Il s'agit d'un lait orangé épais et connu pour être riche en immunoglobulines A (IgA) sécrétoires et en bactéries. Une fois de plus, dès les premières heures, le microbiote du bébé commence à travailler. Il est donc vivement conseillé, même pour les femmes qui ne souhaitent pas allaiter, de faire au moins

la « tétée de bienvenue ». Cela permettra au nouveau-né d'absorber cette véritable perfusion de facteurs anti-infectieux et de probiotiques nécessaires pour implanter ses défenses immunitaires et ses réserves microbiennes.

Puis, avec la montée de lait, le lait maternel change progressivement pour laisser place, dans un premier temps au lait transitionnel, et dans un second temps au lait mature. Ce dernier se caractérise par sa couleur blanche et sa texture crémeuse. La teneur en protéines est nettement diminuée du fait de la baisse d'éléments immunologiques (Figure 11). En revanche, il compte davantage de glucides (lactose et oligosaccharides) qui sont les carburants énergétiques, de lipides (acides-gras polyinsaturés) qui sont les éléments nutritifs ou d'hormones (leptine et ghréline) qui sont les régulateurs de l'appétit.

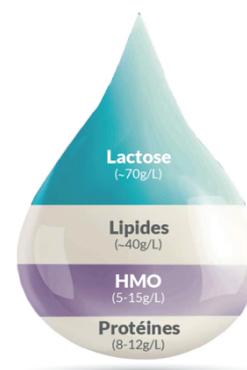


Figure 11 : Composition du lait mature – Nestlé

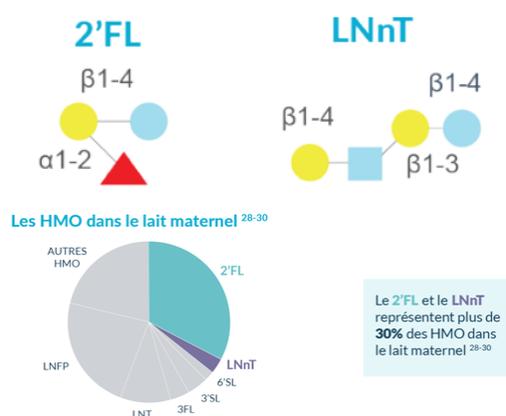


Figure 12 : Les HMOs du lait maternel - Nestlé

C'est donc cette composition bien précise du lait de femme qui favorise le développement de la flore intestinale. En effet, le lait de femme, outre le fait qu'il nourrisse l'enfant, nourrit également le microbiote en formation. Les oligosaccharides du lait maternel ou *Human Maternal Oligosaccharides* (HMOs) sont les troisièmes nutriments solides (52) le composant et parmi eux, le 2'-fucosyllactose (2'FL) et le lacto-N-néotétraose (LNnT) sont prédominants (Figure 12), (53). Ils n'ont certes aucune valeur

nutritive en tant que telle, mais ils sont considérés comme des prébiotiques par leur structure : ce sont des sucres complexes, indigestibles dans la petite enfance. Ils arrivent intacts dans le côlon où ils sont dégradés, préférentiellement par les bifidobactéries (42). Effectivement, il est question de bactéries équipées d'une machinerie catalytique, capable de fermenter les glucides complexes en AGCC. Les AGCC sont des métabolites, sous forme d'acides organiques, principalement représentés par l'acétate, le propionate ou le butyrate (5). En plus d'être une source d'énergie pour les bactéries et pour l'hôte, les AGCC sont impliqués dans l'amélioration de l'intégrité de la barrière intestinale, dans la réduction des processus inflammatoires et dans l'acidification des selles, limitant le développement de

bactéries potentiellement pathogènes (52). Enfin, les HMOs vont eux-mêmes piéger les germes pathogènes pour éviter qu'ils n'adhèrent à la paroi intestinale. En résumé, le lait maternel est propice à la croissance des probiotiques et à la réduction des pathobiontes potentiels, car il est pauvre en phosphore et en protéines, et surtout riche en HMOs.

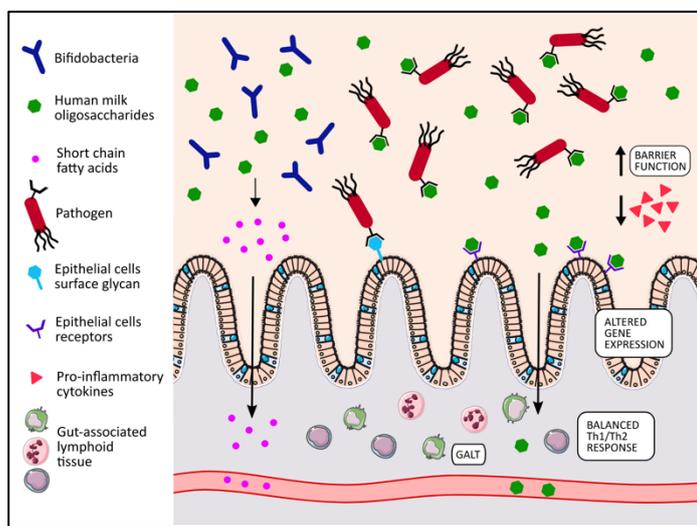


Figure 13 : Mécanismes induits par les HMOs - (52)

Une grande partie des bactéries essentielles aux intestins provient des canaux galactophores, de la peau aréolaire des seins, et certaines d'entre elles sont issues du tractus gastro-intestinal de la mère, via un cycle entéro-mammaire. Le lait maternel regroupe donc un cocktail de bifidobactéries, lactobacilles mais aussi de staphylocoques, streptocoques, microcoques et entérocoques (51). Ce faisant, parmi tous les facteurs environnementaux, c'est bien l'allaitement maternel qui est le plus influant sur la composition du microbiote intestinal de l'enfant. C'est pourquoi, le lait artificiel n'est indiqué qu'en l'absence ou en relais d'allaitement. Via le lait infantile, le microbiote est certes plus diversifié, mais les bactéries le colonisant peuvent être pathogènes, et il est beaucoup moins riche en oligosaccharides difficilement reproductibles à l'identique.

iv. Type d'alimentation

1. Diversification alimentaire

À partir de quatre à six mois, le lait ne peut plus constituer à lui seul la base de l'alimentation du nourrisson. Sa consommation, bien que subsistante, doit se faire en parallèle de la diversification alimentaire. Or, l'introduction progressive d'aliments solides joue un rôle

clé dans le mûrissement du microbiote intestinal et du système immunitaire. Illustrant ces propos, des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) ont montré, chez le modèle murin, qu'une réponse immunitaire importante se produit lors de l'introduction de fruits et de légumes et *de facto*, lors du développement du microbiote. Ce phénomène s'appelle la réaction au sevrage ou « *weaning reaction* » (54). En fait, avant quatre mois, la charge bactérienne du microbiote se limite aux bifidobactéries et aux lactobacilles puisque l'alimentation est uniquement lactée. La réaction immunitaire y est donc relativement modeste. Et, de même, en réponse à la colonisation exponentielle par de nouvelles bactéries, comme les Firmicutes, au cours du changement de nourriture, le système immunitaire découvre de nouveaux antigènes face auxquels il réagit. On pourrait dire qu'un dialogue entre nos bactéries et notre système immunitaire s'engage au fil du temps.

Et plus encore, cette réaction au sevrage est déterminante pour la santé de l'individu au long cours. Il semblerait qu'une mauvaise réaction au sevrage, ou une réaction au sevrage qui n'aurait pas eu lieu lors de la fenêtre temporelle spécifique, serait la cause d'une empreinte pathogénique capable de prédisposer à certaines pathologies inflammatoires (MICI, allergies, maladies auto-immunes...) ou neurodégénératives (Parkinson ou Alzheimer...). Le chercheur Ziad Al Nabhani a expliqué : « *Nous avons pu montrer que ce mécanisme se produisait dans une fenêtre de temps très spécifique : entre deux et quatre semaines chez la souris, ce qui correspondrait à trois et six mois chez l'homme.* » Autrement dit, cette réponse immunitaire est programmée à une période bien précise de la petite enfance pour un développement idéal des cellules de l'immunité. (54)

En pratique, toute réaction immunitaire nécessite d'être régulée de manière à prévenir le passage d'un tissu sain à un tissu pathologique. Pour cela, il faut apprendre au système immunitaire à reconnaître les « étrangers », à s'activer si nécessaire, puis à contrôler les cellules inflammatoires. Cela passe par les lymphocytes T régulateurs (Treg)², sans lesquels les réactions seraient totalement disproportionnées vis-à-vis de nos partenaires commensaux inoffensifs. L'idée étant de maintenir un état de tolérance périphérique permanent au niveau la flore commensale, tout en étant capable de la protéger des pathogènes gastro-intestinaux (Figure 14). Cependant, les mécanismes d'interactions entre le système immunitaire et le

² Sous population de lymphocytes T CD4+ qui a pour rôle d'inhiber la prolifération des lymphocytes T effecteurs en produisant des cytokines immunosuppressives. Ils favorisent la tolérance immunitaire et le maintien de l'homéostasie.

microbiote intestinal de l'hôte, étant mal définis, les impacts à long terme des états de dysbiose de la période néonatale requièrent des futures études chez l'Homme. (55)

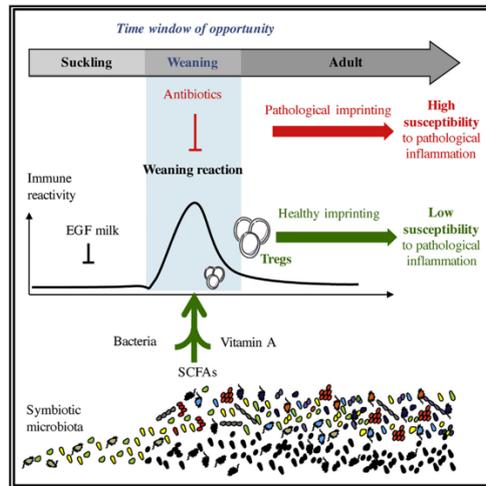


Figure 14 : La fenêtre d'opportunité lors de la réaction au sevrage - (54)

2. Modernisation de l'alimentation

Comme dans n'importe quel écosystème, il existe une interdépendance des êtres-vivants et du milieu dans lequel ils évoluent. La biodiversité des populations de micro-organismes y habitant est un indicateur spécifique de la santé et de la stabilité de notre biotope interne. C'est la raison pour laquelle notre microflore doit être préservée et nourrie avec soin. Aucun être vivant n'est vraiment autonome, et nos bactéries ne font pas exception. Elles se nourrissent de nos modes de vie et de nos habitudes alimentaires. Or, la qualité nutritionnelle des aliments est un facteur fondamental, parmi tant d'autres, pour « chouchouter » nos petites bêtes.

De l'âge préagricole qui correspond au Paléolithique, jusqu'à l'âge agro-industriel, l'alimentation de l'Homme a drastiquement évolué à ses dépens. Au Paléolithique, les êtres-humains formaient des groupes de chasseurs-cueilleurs nomades. Ils exploitaient les ressources sauvages en fonction des saisons. Leur régime était principalement basé sur les légumes, les fruits, les racines, la viande, le poisson et les insectes. Puis, dans un contexte de transformation à l'échelle de l'histoire de l'Homme, l'avènement de nouvelles techniques a permis de transformer les aliments pour que notre système digestif puisse s'y adapter. En effet, force est de constater que nous digérons moins bien les végétaux que les herbivores et

moins bien la viande que les carnivores. L'apparition de l'agriculture et de l'élevage a changé la donne avec l'introduction de produits laitiers et céréaliers, l'accès à une viande riche en graisses saturées, et enfin l'usage du sel et de l'huile pour cuisiner et assaisonner.

Malencontreusement, au fur et à mesure que l'alimentation s'est modernisée, le microbiome s'est appauvri. Ce phénomène est corrélé à l'apparition des « maladies de civilisation » (diabète de type 2, cancers, maladies coronariennes...), un fléau des dernières décennies. Cela semble logique quand on sait que la diversité de notre microbiome est intimement liée à notre santé. Plusieurs scientifiques ont étudié les microbiomes des populations industrialisées comparativement à des populations non industrialisées. Prenons pour exemple le cas des espèces bactériennes présentes dans les échantillons fécaux de nourrissons, enfants, adolescents et adultes sains, originaires des tribus amérindiennes de l'Amazonie (Venezuela), des communautés rurales du Malawi (Afrique) et des zones urbanisées des États-Unis (56). Sans grande surprise, des différences significatives dans la composition phylogénétique des microbiomes ont été relevées, et ce, avec une distinction toute particulière pour les États-Unis, par rapport aux autres pays. Certes, la diversité bactérienne augmente en fonction de l'âge, peu importe le pays, mais le microbiome américain se révèle moins diversifié que ses compatriotes. L'alimentation y joue un rôle clé. Selon les résultats de l'étude, les américains sont réputés pour avoir un régime riche en protéines et en glucides : plusieurs complexes enzymatiques, impliqués dans la dégradation d'acides aminés et de sucres simples, sont surreprésentés dans leurs microbiomes fécaux. À l'inverse, les populations malawiennes et amérindiennes consomment beaucoup de maïs et de manioc : l'alpha-amylase qui participe à dégrader l'amidon a été retrouvée en quantité notable. Outre cela, les chercheurs ont mis l'accent sur un peuple indigène isolé d'Amérique du sud, les Yanomami (57). Il semblerait qu'ils abritent le microbiome le plus diversifié en termes de bactéries et de fonctions génétiques, jamais signalé auparavant dans un groupe humain. En effet, il compte un certain nombre de genres type *Prevotella*, *Helicobacter*, *Oxalobacter* et *Spirochaeta*, peu présents chez les Occidentaux. Ces bactéries ont des prédispositions particulières, comme les *Oxalobacter*, qui protègent de la formation de calculs rénaux. Cette découverte souligne l'impact de nos sociétés occidentales sur la richesse de notre microbiote, et sur les fonctions des micro-organismes que nous avons certainement perdues avec l'ère post-industrielle.

3. Régime méditerranéen

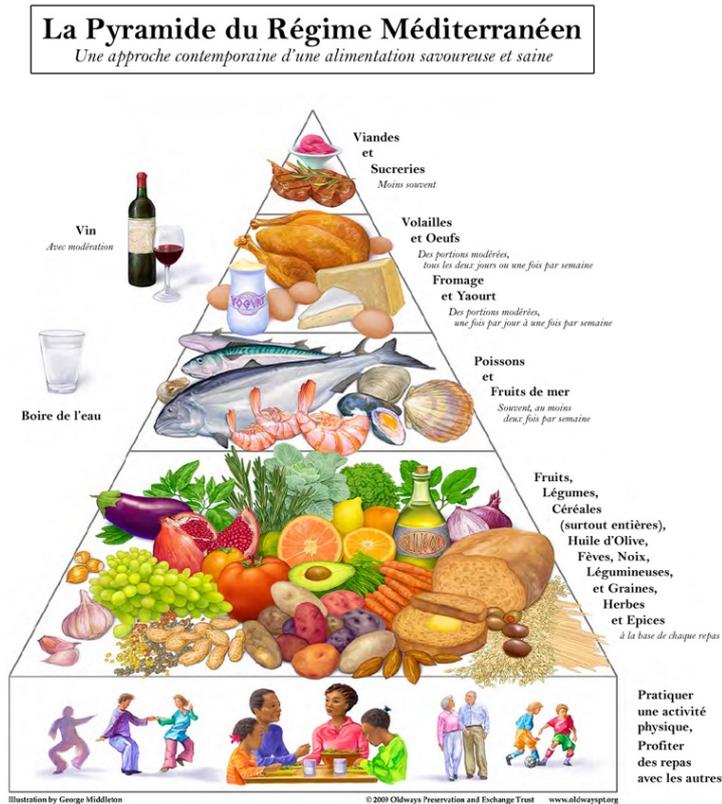


Figure 15 : Le régime méditerranéen – illustration par George Middleton

Un consensus international scientifique valide l'intérêt dans la nutrition-santé durable du régime crétois. Il est reconnu pour avoir des vertus dans la prévention des maladies cardiovasculaires, des cancers, des maladies métaboliques et du déclin cognitif. Les grands principes du modèle méditerranéen reposent sur l'association d'aliments nutritifs et sains (58) :

- Beaucoup de végétaux : fruits et légumes crus et cuits, produits céréaliers complets, noix et graines, aromates et épices locales.

- Dans une moindre mesure, certains aliments d'origine animale : les produits laitiers de chèvre et brebis, les produits fermentés, les poissons et fruits de mer, les œufs et la volaille.

- Des matières grasses, principalement sources d'oméga 9 (huile d'olive) et d'oméga 3 (noix, escargots...)
- Peu de viande, de produits industrialisés, de sel et sucreries, et occasionnellement de l'alcool sous forme de vin.

Pour résumer grossièrement, la diète méditerranéenne consiste à manger des aliments riches en fibres. Or, une étude menée par l'OMS, a montré qu'une consommation de 25 à 39 grammes de fibres par jour entraînerait une baisse de 15 à 30 % de la mortalité, toute cause confondue. Cette observation s'explique notamment par une diminution du poids corporel, de la tension artérielle et du taux de cholestérol total (59). D'autre part, certains aliments riches en fibres sont également des prébiotiques, autrement dit des producteurs d'AGCC qui enrichissent le tube digestif en « bonnes » bactéries, comme *F. prausnitzii*, *Blautia*, *Roseburia*... En revanche, il est conseillé d'augmenter progressivement la consommation en

fibres, car de la fermentation résultent aussi des gaz, comme l'hydrogène et le méthane, pour le moins incommodes.

4. Entérotypes

Il existe trois grands groupes de composition bactérienne intestinale, spécifiques au microbiote digestif de l'Homme. Ils sont plus communément appelés les entérotypes et portent le nom de la population bactérienne qui y est prédominante. Les entérotypes conditionnent la biomasse intestinale et sont associés aux habitudes alimentaires. Inversement, ils seraient indépendants de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle (IMC), ou de l'origine culturelle et géographique. Ainsi, un changement de régime alimentaire à long terme modifie le cortège microbien, et donc l'entérotype de l'individu. (29)

Chacun de ces entérotypes est identifiable par la variation d'un des trois genres dominant (29) :

- Entérotype 1 ou B : il est dominé par les *Bacteroides*
- Entérotype 2 ou P : il est dominé par les *Prevotella*
- Entérotype 3 ou R : il est dominé par les *Ruminococcus*

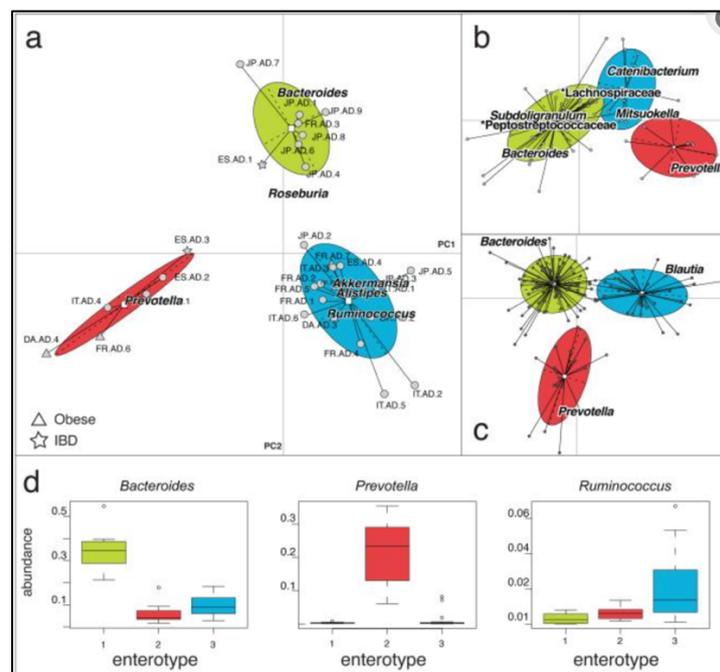


Figure 16 : Les 3 entérotypes - (29)

Les entérotypes sont caractérisés par des fonctions digestives distinctes, avec une préférence pour des substrats alimentaires spécifiques. Alors que l'entérotype 1 est associé à une alimentation riche en graisses et protéines animales, l'entérotype 2 est associé à une alimentation riche en glucides, en amidon, et surtout en fibres. C'est pourquoi le type P inclut des hydrolases efficaces dans la dégradation des fibres végétales, quand le type B possède des enzymes avec des capacités saccharolytique et protéolytique accrues. Par conséquent, le type P est un producteur préférentiel d'AGCC, en particulier du propionate dont on ne cesse de citer les bienfaits. C'est sûrement la raison pour laquelle le type B serait plus vulnérable aux perturbateurs de l'écosystème comme les antibiotiques (60). Le troisième entérotype est le plus fréquemment recensé dans le monde. Il est impliqué dans la décomposition des mucines, des protéines qui protègent les épithéliums des agressions exogènes ou endogènes. Faire baisser la sécrétion de mucines, par exemple, aide le tube digestif à mieux absorber des nutriments, mais expose à un risque d'altérer la barrière intestinale (29).

Ainsi, les entérotypes, en tant que signature bactérienne intestinale, ont le potentiel de devenir un outil important dans le pilotage personnalisé de la nutrition. Cependant, puisque les genres *Prevotella*, *Bacteroides* et *Ruminococcus* ont un certain nombre d'espèces différentes, les variations interindividuelles sont fréquentes et se doivent d'être examinées. En plus, pour une même espèce et selon le contexte, les fonctions peuvent différer entre les personnes. Pour finir, le regroupement au sein d'entérotypes ne saurait se limiter aux simples habitudes nutritionnelles. D'autres facteurs interviennent probablement, mais sont à découvrir. Bien que cette approche ne considère pas toute la complexité du microbiote, elle permet de stratifier grossièrement le paysage fonctionnel du microbiome humain. Pour toutes ces raisons, il faut être vigilant, quant à l'interprétation des communautés microbiennes intestinales.

v. Famille des biotiques

1. Antibiotiques

Définition (Vidal) : les antibiotiques (du grec *anti* : contre, et *biôtikos* : qui concerne la vie) sont des substances chimiques, naturelles ou synthétiques, qui ont une action spécifique sur les bactéries. Lorsque ces molécules peuvent les tuer, elles sont dites bactéricides. Elles

peuvent également se limiter à empêcher leur prolifération ; elles sont alors bactériostatiques.

Dès le 20^e siècle, les antibiotiques ont constitué un progrès majeur dans la prise en charge des maladies infectieuses. Si les bénéfices ont permis l'allongement de l'espérance de vie, leur usage n'est pas dénué d'effets secondaires sur le microbiote intestinal. Ils modifient sa composition, d'un point de vue quantitatif et qualitatif, et ce pendant plusieurs jours à plusieurs semaines. Pour les prises répétées au cours de la vie, l'impact peut être définitif voire délétère. Si l'on reprend le concept du DOHaD, les antibiotiques, introduits trop précocement dans la prime enfance, peuvent laisser une empreinte durable qui sensibilise les jeunes enfants aux développements de maladies inflammatoires, et autres infections comme celle à *C. difficile*. Plus encore que la prime enfance, il s'agirait d'éviter d'exposer les femmes enceintes, particulièrement au troisième trimestre de grossesse. En effet, un simple antibiotique administré à la mère, peu de temps avant son accouchement, est susceptible de perturber son microbiote, si bien qu'il aura des conséquences dramatiques sur celui du nourrisson, parfois jusqu'à l'âge de un an. Certes, les espèces présentes avant le traitement sont capables de se rétablir en grande partie, mais avant l'âge de deux ans, le microbiote encore trop immature n'est pas toujours capable de retourner à son état antérieur. (5),(61)

L'impact sur le microbiote intestinal dépend du spectre d'activité de l'antibiotique, la pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament, la dose de la molécule ou encore la durée de traitement. Les antibiotiques dits à « spectre large » ciblent un grand nombre de bactéries, et donc, déséquilibrent d'autant plus le microbiote par la destruction involontaire de bactéries bénéfiques. Les symptômes annonciateurs sont les troubles digestifs. Presque la moitié des patients traités par antibiotiques souffrent de diarrhées. Ces conséquences sont notamment liées à une altération de la capacité à fermenter des résidus glucidiques, qui s'accumulent au niveau du côlon, et retiennent l'eau par effet osmotique.

Autre effet indésirable qui fait l'objet de nombreuses mises en garde, est la résistance bactérienne. Une utilisation inadaptée et abusive des antibiotiques peut avoir un effet contre-productif avec l'augmentation grandissante d'infections multi-résistantes. Comme n'importe quel autre écosystème, il existe des mécanismes moteurs de l'évolution des espèces. Or, soumises à des pressions répétées, les bactéries n'ont pas d'autres choix que de s'adapter à leur milieu. Et force est de constater qu'elles sont très rusées quand il s'agit de trouver de

multiples combines pour éviter les molécules qui les ciblent. C'est pourquoi, on n'a de cesse de répéter : les antibiotiques ne sont pas automatiques !

2. Probiotiques

Définition (OMS) : les probiotiques (du grec *pro* : en faveur, et *biôtikos* : qui concerne la vie) sont des micro-organismes vivants, qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels.

Les souches microbiotiques sont sélectionnées et testées avec précaution pour soutenir temporairement la flore intestinale, le temps que le microbiote se rééquilibre. Cependant, en aucun cas elles ne sont administrées dans le but de remplacer le cortège microbien d'un individu.

Rappelons-le, l'ère des probiotiques a débuté avec l'observation de Elie Metchnikoff sur la longévité étonnante des Bulgares, grands consommateurs de lait caillé. L'idée de Metchnikoff était donc d'enrichir la flore avec des bactéries capables de fermenter le glucose, comme les bactéries lactiques. Mais, avec l'avènement des antibiotiques, les probiotiques sont restées longtemps dans l'ombre. Aujourd'hui, les résultats de nombreuses études *in vitro*, sur des modèles animaux et des essais cliniques, ont prouvé leur potentiel sur de multiples maladies. Au niveau intestinal, on peut citer les diarrhées aiguës et chroniques, la constipation fonctionnelle, le syndrome de l'intestin irritable, l'intolérance au lactose...et au niveau périphérique, les infections récidivantes, les allergies et les maladies auto-immunes (62).

Les principales familles de probiotiques sont (62), (63) :

<u>Les bifidobactéries</u>	<i>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium breve...</i>
<u>Les lactobacilles</u>	<i>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus amylovorus...</i>
<u>Les streptocoques</u>	<i>Streptococcus thermophilus...</i>
<u>Les levures du genre <i>Saccharomyces</i></u>	<i>Saccharomyces boulardii, Saccharomyces cerevisiae...</i> (Les champignons ne seront pas détaillés dans cette thèse)

La plupart de ces micro-organismes proviennent de produits laitiers fermentés, comme le kéfir, le lait Maasai, ou le Kurut. Les genres bactériens les plus fréquemment utilisés sont les bactéries lactiques (*Bifidobacterium* et *Lactobacillus*).

Une série de critères qualité a été établie pour sélectionner les souches probiotiques les plus sécuritaires pour le consommateur (62) :

1. Innocuité totale : exempt de toute pathogénicité
2. Résistance intrinsèque aux sucs salivaires, gastriques, biliaires et pancréatiques
3. Résistance intrinsèque à température ambiante
4. Capacité de croissance dans l'intestin
5. Effets bénéfiques démontrés sur la santé de l'Homme
6. Doses efficaces sur l'Homme en fonction des études cliniques avec une concentration minimale de 10^9 UFC³ par gélule

De plus, puisqu'il s'agit de souches spécifiques, il est nécessaire de les caractériser précisément. Une fois identifiées, les bactéries probiotiques doivent être nommées selon les règles du Code Internationale de Nomenclature des Bactéries, pour une compréhension universelle (*nom du genre / nom de l'espèce / identifiant de la souche sous forme d'une suite de lettres et/ou de chiffres*). (62)

De manière générale, les probiotiques ont pour rôle d'améliorer la fonction « barrière » de la muqueuse intestinale, afin d'empêcher l'infiltration, l'adhésion et la multiplication de micro-organismes indésirables, potentiellement entéro-pathogènes. Pour cela, ils renforcent la qualité des jonctions serrées entre les cellules épithéliales de l'intestin, ils rentrent en compétition avec les sites d'attachement épithéliaux des pathogènes, et ils sécrètent des métabolites toxiques ou des peptides antimicrobiens, tels que les défensines. (63)

D'autre part, les probiotiques participent à moduler le système immunitaire. Cette modulation est importante pour se maintenir en bonne santé, physique et mentale, et elle est directement liée à la promotion d'un microbiote favorable. Le rôle des probiotiques a été largement décrit à ce niveau. Ils contribuent à activer l'immunité innée, puis acquise, en induisant notamment la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes

³ UFC : Unité Formant une Colonie. Indicateur permettant de dénombrer la quantité de micro-organismes viables dans un échantillon. Une UFC correspond à une colonie.

(PAMPs) par les récepteurs *pattern recognition receptors* (PRRs), et la production de cytokines pro-inflammatoires. Parallèlement, ils exercent un effet anti-inflammatoire et orientent le système immunitaire vers une réaction plus tolérante aux stimuli luminaux, en sécrétant des métabolites immunosuppresseurs, en stabilisant les mastocytes ou encore, en stimulant la voie des cellules T régulatrices. (63)

3. Prébiotiques

Définition (Roberfroid et Gibson 1995) : un ingrédient alimentaire non digestible qui affecte de manière bénéfique l'hôte, en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon, et améliore ainsi la santé de l'hôte.

La définition des prébiotiques contient les attributs « non digestibles » puisque ce sont des substances qui doivent atteindre le côlon de manière quasi intacte. De plus, on retrouve le terme « bénéfique » car les prébiotiques modifient la composition de la flore intestinale dans un sens favorable à la santé, soit en facilitant la croissance des bactéries bénéfiques, soit en atténuant celle des souches pathogènes. (64)

À ce jour, les prébiotiques avérés sont pour la plupart des fibres alimentaires. De manière plus explicite, ce sont des glucides complexes qui composent la paroi des cellules végétales, comme (62) :

- L'oligofructose
- L'inuline
- Les galacto-oligosaccharides
- Le lactulose
- Les oligosaccharides du lait maternel

Ces derniers sont naturellement retrouvés dans les fruits, les légumes, les légumineuses, les fruits secs et les graines ou céréales. Par exemple, les aliments les plus riches en fibres sont les racines de chicorée, les pruneaux secs, les amandes, les abricots secs, les artichauts, les pois chiches, les lentilles... (5)

Le terme de « fibres alimentaires » est large dans la mesure où il regroupe un certain nombre de polymères glucidiques dont l'impact sur la composition du microbiote intestinal varie en fonction de leur origine, leur composition chimique et leurs propriétés physico-chimiques (hydrosolubilité, viscosité, fermentescibilité). Pour cette raison, toutes les fibres alimentaires ne sont pas des prébiotiques. (64)

En réalité, les fibres alimentaires à « effet prébiotique » vont servir de nourriture aux microbes par un processus de dégradation et fermentation au niveau de la lumière intestinale. En outre, les enzymes alimentaires humaines sont incapables de digérer la plupart des polysaccharides végétaux ou, du moins, elles ne peuvent dégrader que quelques liaisons glycosidiques spécifiques. Les glucides qui échappent à la digestion par les enzymes humaines sont donc des substrats préférentiels des bactéries gastro-intestinales, encore un bel exemple de la relation symbiotique entre l'hôte et le microbiote. En effet, les bactéries les métabolisent en AGCC et en gaz, via diverses voies biochimiques, et grâce à un arsenal enzymatique qui leur sont propres (glycosides hydrolases, glycosyltransférases, estérases glucidiques...). Pour autant, les espèces bactériennes ont des capacités variables à dégrader les glycanes alimentaires. Par exemple, *Bacteroides thetaiotaomicron* et *B. ovatus*, peuvent métaboliser plus d'une dizaine de types différents de glycanes. (64)

Depuis 2004, la définition des prébiotiques a donc été actualisée avec la qualité de « fermentescibilité » : les prébiotiques doivent être des substrats sélectifs d'une ou plusieurs bactéries de la flore. Et si bien que notre compréhension du microbiote intestinal ne cesse d'évoluer, la définition sur les prébiotiques ne cessera, elle aussi de s'étayer. Récemment, L. Bindels et N. Delzenne ont proposé qu'un prébiotique soit défini comme « *un composé non digestible qui, par sa métabolisation par des micro-organismes dans l'intestin, module la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal, conférant ainsi un effet physiologique bénéfique à l'hôte* ». (64)

En bref, la consommation de prébiotiques confère toute une série de bienfaits physiologiques, y compris sur le transit intestinal et sur la santé du microbiome (renforcer la barrière intestinale, stimuler la croissance de microbes au sein de la communauté bactérienne, favoriser l'immunité locale, améliorer l'absorption minérale...). À juste titre, les

aliments prébiotiques représentent donc une nouvelle stratégie alimentaire par laquelle l'écosystème gastro-intestinal peut être modifié.

4. Postbiotiques

Définition (panel d'experts de l'International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics ISAPP) : préparation de micro-organismes inanimés et/ou de leurs composants qui confère un bénéfice pour la santé de l'hôte.

Le préfixe « post » qui signifie « après », fait écho à des micro-organismes « après la vie ». Le principe des postbiotiques est issu du constat que beaucoup de probiotiques, qui doivent contenir une quantité de bactéries viables au moment de l'administration, comprennent finalement un nombre élevé de micro-organismes morts ou blessés (coquille, membrane cellulaire, lysats cellulaires, AGCC...). Or, ces germes inanimés sont loin d'être inactifs ou inefficaces. Par exemple, des souches spécifiques (*Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides xylanisolvens*, *Bacteroides uniformis*, *Eubacterium hallii*, *Clostridium* clusters IV et XIVa, *Apilactobacillus kunkeei* et le champignon *Saccharomyces boulardii*) ont été étudiés pour leurs effets bénéfiques potentiels sous une forme inanimée. En 2019, Patrice D. Cani et ses coéquipiers découvrent que la bactérie *Akkermansia muciniphila*, inactivée au moyen d'une chaleur douce, est plus efficace que sa forme vivante pour améliorer les aspects essentiels du syndrome métabolique chez les individus en surpoids ou obèses. (65)

Nonobstant, pour être qualifié de postbiotique, la composition microbienne avant l'inactivation, doit être caractérisée afin que l'identification des micro-organismes utilisés comme support de départ soit la plus précise possible. De même, la technique d'inactivation doit être notifiée, car chaque technique peut aboutir à une composition postbiotique différente, et donc, à des effets différents.

De nombreux lysats bactériens ont été utilisés à des fins médicales, mais la voie des postbiotiques est actuellement en cours de développement dans l'attente de résultats plus robustes.

D. Fonctions du microbiote intestinal

Nous verrons dans cette partie que le microbiote intestinal participe activement et conjointement à toute la machinerie métabolique, immunologique, structurelle et neurologique du corps humain.

i. Activité métabolique

Dans un premier temps, la flore intestinale est un régulateur central de la physiologie digestive de l'hôte par la métabolisation des glucides, des lipides et des protéines. Mais, l'activité métabolique de nos bactéries n'est pas inhérente aux macronutriments.

1. Glucides

Comme expliqué précédemment, la fermentation des glucides complexes génère des AGCC par et pour les bactéries, comme les *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Fecalibacterium* ou *Enterobacteria*. Le butyrate, le propionate ou encore l'acétate, des petites molécules de maximum six carbones, sont la principale source en énergie des cellules du côlon. D'ailleurs, il a été estimé qu'ils contribuent à 60-70% des besoins énergétiques des colonocytes, et 5-15% des besoins caloriques totaux de l'Homme (66). Parmi les AGCC, le butyrate et le propionate ont de faibles concentrations systémiques alors que les taux d'acétate sont plus élevés. A contrario, le butyrate est l'élément qui fournit le plus d'énergie aux cellules épithéliales du côlon.

La majorité des AGCC, produits dans le côlon proximal, est absorbée par la paroi intestinale pour rejoindre la circulation sanguine et être distribuée préférentiellement au niveau du foie, des muscles, du tissu adipeux, des intestins et du pancréas, ce, à des fins multiples :

- Ils jouent un rôle sur la perméabilité intestinale en entretenant la couche protectrice de mucus qui recouvre l'épithélium intestinal, et en renforçant la cohésion des colonocytes via les jonctions serrées. (67)

- Ce sont des substrats de la lipogenèse, la gluconéogenèse et la synthèse du cholestérol. (68)
- Ils réduisent le pH dans la lumière intestinale, ce qui freine le développement des bactéries pathogènes. (67)
- Ils régulent la prise alimentaire (69) et le poids corporel en stimulant la sécrétion d'hormones anorexigènes et, en facilitant la dépense énergétique de repos.
- Ils assurent un maintien glycémique par un effet insulinothèque sur les cellules β pancréatiques. (67)
- Ils contrôlent le stockage des graisses et réduisent l'adiposité. (70)
- Ils modulent les réactions inflammatoires en déclenchant la différenciation des cellules immunitaires destinées à maintenir l'ordre. (67)
- Le butyrate détient un large éventail d'effets bénéfiques sur l'homéostasie intestinale et possède aussi une activité anticancéreuse potentielle. (68)

2. Lipides

La plupart des acides gras sont digérés et absorbés dans l'intestin grêle, mais une minorité d'entre eux demeure dans le tractus gastro-intestinal. Les lipides parvenus dans le côlon interfèrent avec le microbiote intestinal, en tant que substrats des processus métaboliques bactériens. Le métabolisme des lipides concerne aussi bien leur biosynthèse que leur dégradation et englobe les acides gras, les triglycérides et le cholestérol.

De nombreuses espèces bactériennes possèdent des lipases capables d'hydrolyser les triglycérides à longues chaînes. De même, les bactéries intestinales réagissent avec les doubles liaisons des acides gras pour produire des métabolites qui ne peuvent pas être synthétisés par les hôtes mammifères. C'est le cas, par exemple, de l'acide linoléique qui est converti en acide linoléique conjugué (ALC) par plusieurs bactéries du genre *Lactobacillus*, *Butyrivibrio* et *Magasphaera*. Or, les ALC influencent la physiologie et la santé de l'hôte en améliorant la sensibilité à l'insuline et en diminuant l'athérosclérose. Autrement, le microbiote intestinal induit la production hépatique d'acides gras monoinsaturés, l'élongation des acides gras polyinsaturés (AGPI) et l'acétate est utilisé comme précurseur dans la synthèse hépatique des acides gras. (71)

À propos des acides biliaires, les constituants majeurs de la bile, ce sont aussi des métabolites importants du microbiote intestinal. Les acides biliaires primaires, l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique, sont produits dans les hépatocytes à partir du cholestérol, puis ils sont conjugués à la taurine ou la glycine pour former des sels biliaires. Ils sont ensuite stockés dans la vésicule biliaire avant d'être excrétés dans le duodénum, après l'ingestion d'aliments. Tandis que la plupart des sels biliaires sont réabsorbés dans l'iléon vers le foie, une petite fraction d'entre eux pénètre dans le côlon où réside la majorité de la population microbienne. Ils sont alors déconjugués au groupe taurine et glycine par une réaction bactérienne. Après quoi, les bactéries coliques sont capables de modifier la structure et les propriétés des acides biliaires déconjugués pour les métaboliser en acides biliaires secondaires, l'acide lithocholique et l'acide désoxycholique. Ces acides biliaires seront soit recyclés ou éliminés dans les fèces. (72)

Les acides biliaires sont des métabolites amphipathiques du cholestérol qui, à travers leur action émulsifiante, facilitent la digestion des lipides alimentaires par les lipases pancréatiques. Ils ont également une action anti-cholestérolémiant, et sont donc impliqués dans l'homéostasie du cholestérol. De plus, ils facilitent les mouvements péristaltiques et régulent le transit. Ils peuvent également entraîner des dommages à l'ADN, un mauvais repliement des protéines et un stress oxydatif, ce qui réduit la viabilité bactérienne. Ce faisant, ils ont une action antimicrobienne. Enfin ce sont des molécules de signalisation qui agissent comme des régulateurs métaboliques, via les récepteurs FXR et TGR5.

Outre leur rôle physiologique capital, il existe une interaction à bénéfices réciproques entre les acides biliaires et le microbiote intestinal. D'un côté, la composition du microbiote intestinal façonne le pool d'acides biliaires ; d'où le fait qu'ils soient un reflet important de l'abondance et de l'activité métabolique du microbiote. D'un autre côté, l'augmentation des concentrations d'acides biliaires enrichit l'intestin grêle en bactéries. Par exemple, chez l'Homme, l'acide tauro- β -muricholique et l'acide taurocholique sont au cœur de la diversification du microbiote adulte. Enfin, alors que la déconjugaison bactérienne des acides biliaires profite aux bactéries (puisque en retour elles récoltent de l'énergie), elle profite aussi à l'hôte (car elle réduit la toxicité potentielle des acides biliaires liée à leur effet détergent sur les membranes cellulaires). (72)

3. Protéines

Pareillement, le microbiote intestinal est connu pour avoir un pouvoir protéolytique considérable, convertissant les protéines alimentaires ingérées et les protéines endogènes de l'hôte en acides aminés, peptides, AGCC et en gaz. L'activité protéolytique, tant en quantité qu'en qualité, n'est pas la même en fonction de la portion digestive concernée. Par nature, le côlon proximal est principalement saccharolytique, tandis que la fermentation des protéines augmente distalement à travers le côlon transverse et le côlon distal. Des cultures de bactéries intestinales ont révélé que les protéases des genres *Bacteroides* et *Propionibacterium* contribuent fortement à l'activité protéolytique. (68)

Le pool d'acides aminés libérés par les protéines dans le contenu luminal, peut être transformé en de nombreux métabolites microbiens. Certains de ces produits finaux sont absorbés par les cellules épithéliales intestinales, tandis que d'autres sont éliminés dans les fèces. Dans tous les cas, ils participent à diverses fonctions physiologiques liées à la santé de l'hôte. Par exemple, les acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine et tryptophane) peuvent être fermentés par certaines espèces bactériennes (*Bacteroides*, *Eubacterium hallii*, *Clostridium barlettii*) en métabolites phénylpropanoïdes, en acide phénylacétique et en acide 4-hydroxyphényl-acétique, qui foisonnent dans les fèces. (68)

Les bactéries sont également capables de synthétiser des acides aminés *de novo*, accessibles à l'organisme et utiles pour compenser une carence en acides aminés due à un régime protéiné de faible qualité. Inversement, un excès de protéines non digérées entraîne une augmentation des micro-organismes pathogènes, avec un risque associé de maladies métaboliques. (73)

À savoir que des résultats concluants de la synthèse et de la dégradation des acides aminés par le microbiote intestinal restent encore largement à déterminer.

4. Autres exemples d'activité métabolique

- **Détoxification des xénobiotiques :**

Selon l'Académie Nationale de Médecine, un xénobiotique est « *une molécule étrangère à un organisme, présente exceptionnellement dans l'organisme, et qui n'est ni un substrat, ni un produit habituel des réactions métaboliques* ». Un médicament est l'exemple le plus illustratif de ce qu'est un xénobiotique. Certes, les médicaments peuvent modifier la composition du microbiote intestinal, mais réciproquement, celui-ci a un rôle déterminant sur leur efficacité. Le devenir du médicament dans l'organisme, autrement dit la pharmacocinétique, est un chemin semé d'embûches. Le médicament va devoir traverser un certain nombre de barrières naturelles avant d'atteindre sa cible moléculaire. Puis, il est métabolisé par des enzymes humaines, notamment au niveau du foie, en vue d'être éliminé.

Cependant, il semblerait qu'environ 76 bactéries intestinales diverses sont également impliquées dans la métabolisation de 271 médicaments oraux. Cela semble logique quand on sait qu'une multitude de médicaments administrés par voie orale rencontrent les microbes commensaux dans l'intestin grêle. Or, ces micro-organismes codent un riche panel enzymatique avec un potentiel de métabolisation important. Des modifications chimiques des composés par les microbes intestinaux peuvent conduire soit à leur activation (sulfasalazine), soit à leur inactivation (digoxine), ou à une intoxication (sorivudine/brivudine et irinotécan).
(74)

Cela explique aussi pourquoi tout le monde ne réagit pas de la même façon aux médicaments. Dès lors, il est important de pouvoir mettre en évidence les effets potentiels des xénobiotiques sur les bactéries, mais également d'identifier les souches responsables de la métabolisation des composés.

- **Synthèse des vitamines**

Autres petites molécules précieuses pour le fonctionnement d'un grand nombre de processus physiologiques du corps : les vitamines. Le microbiote intestinal peut synthétiser certaines vitamines, notamment la vitamine K essentielle à la coagulation, et les vitamines du groupe B dont la thiamine (B1), la riboflavine (B2), l'acide nicotinique (B3), l'acide

pantothénique (B5), la pyridoxine (B6), la biotine (B8), les folates (B9) et la cobalamine (B12) (68). Les Bactéroidètes sont les grands producteurs des vitamines B. (75)

- Synthèse des neuromédiateurs

On pourrait croire que les neurones sont les producteurs exclusifs des neurotransmetteurs... mais il n'en est rien. Les membres de notre microbiote intestinal cultivent activement les neurotransmetteurs, notamment la dopamine (DA), la noradrénaline (NAd), la sérotonine (5-HT) ou encore l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Aujourd'hui, la communauté scientifique n'est pas sans savoir que plus de 90 % de la 5-HT du corps est synthétisée dans les cellules épithéliales entérochromaffines (CE). Compte tenu de l'abondance de 5-HT dans le système digestif, il n'a pas été surprenant d'établir un lien avec diverses bactéries telles que *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Lactobacillus plantarum*, *Klebsiella pneumonia* et *Morganella morganii*. (76)

Quant à la DA et la NAd, ces petites molécules biochimiques sont produites par *Lactobacillus*, *Serratia*, *Bacillus*, *Morganella* et *Klebsiella*. Or, de façon surprenante, des niveaux conséquents de DA et de NAd stimulent, en retour, la croissance d'un serotype d'*E.coli* enterohémorragique, *E.coli* O157: H7. De même, les agents pathogènes *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Shigella sonnei* et *Staphylococcus aureus* ont une croissance améliorée *in vitro* en présence de NAd. Les molécules de signalisation sont alors aptes à réguler des phénotypes cruciaux pour la virulence. Ce faisant, la perturbation et l'instabilité du microbiote intestinal est amplifiée par le déséquilibre des neurotransmetteurs. (76)

Enfin, l'analyse du transcriptome des selles humaines d'individus sains a montré que les voies de production du GABA sont activement exprimées par *Bacteroides*, *Parabacteroides* et les espèces d'*Escherichia* (77). En réalité, la consommation ou la production de GABA par les bactéries est connue depuis des décennies. Il s'avère que la sécrétion de GABA, par ces micro-organismes, a un objectif physiologique bien défini, puisqu'elle leur permet de survivre en conditions acides. En effet, la réaction de décarboxylation du glutamate en GABA régule le pH intracellulaire, par l'élimination des protons H⁺. (78)

De manière plus générale, un certain nombre de bactéries ont été décelées comme étant capables de produire une gamme de neurotransmetteurs chez les mammifères. Voici un tableau qui recense les souches bactériennes productrices de neurotransmetteurs (Figure 17).

Neurotransmitter	Bacterial Strain	Reference
Dopamine	Bacillus cereus	Tsavkelova et al., 2000
	Bacillus mycoides	Tsavkelova et al., 2000
	Bacillus subtilis	Tsavkelova et al., 2000
	Escherichia coli	Tsavkelova et al., 2000
	Escherichia coli (K-12)	Shishov VA, 2009
	Hafnia alvei (NCIMB, 11999)	Özoğul, 2004
	Klebsiella pneumoniae (NCIMB, 673)	Özoğul, 2004
	Morganella morganii (NCIMB, 10466)	Özoğul, 2004
	Proteus vulgaris	Tsavkelova et al., 2000
	Serratia marcescens	Tsavkelova et al., 2000
Staphylococcus aureus	Tsavkelova et al., 2000	
Noradrenaline	Bacillus mycoides	Tsavkelova et al., 2000
	Bacillus subtilis	Tsavkelova et al., 2000
	Escherichia coli (K-12)	Shishov VA, 2009
	Proteus vulgaris	Tsavkelova et al., 2000
	Serratia marcescens	Tsavkelova et al., 2000
Serotonin	Escherichia coli (K-12)	Shishov VA, 2009
	Hafnia alvei (NCIMB, 11999)	Özoğul, 2004
	Klebsiella pneumoniae (NCIMB, 673)	Özoğul, 2004
	Lactobacillus plantarum (F18595)	Özoğul, 2012
	Lactococcus lactis subsp. cremoris (MG 1363)	Özoğul, 2012
	Morganella morganii (NCIMB, 10466)	Özoğul, 2004
	Streptococcus thermophilus (NCFB2392)	Özoğul, 2012
GABA	Bifidobacterium adolescentis (DPC6044)	Barrett et al., 2012
	Bifidobacterium angulatum (ATCC27535)	Pokusaeva et al., 2017
	Bifidobacterium dentium (DPC6333)	Barrett et al., 2012
	Bifidobacterium infantis (UCC35624)	Barrett et al., 2012
	Lactobacillus brevis (DPC6108)	Barrett et al., 2012
	Lactobacillus buchneri (MS)	Cho et al., 2007
	Lactobacillus paracaseiNFRI (7415)	Komatsuzaki et al., 2005
	Lactobacillus plantarum (ATCC14917)	Siragusa et al., 2007
	Lactobacillus reuteri (100-23)	Pokusaeva et al., 2017
Lactobacillus rhamnosus (YS9)	Siragusa et al., 2007	

Neurotransmitter	Bacterial Strain	Reference
	Lactobacillus. delbrueckii subsp. bulgaricus (PR1)	Siragusa et al., 2007
	Monascus purpureus (CCRC 31615)	Su et al., 2003
	Streptococcus salivarius subsp. thermophilus (Y2)	Yang et al., 2008
Acetylcholine	Lactobacillus plantarum	Stanaszek et al., 1977
Histamine	Citrobacter freundii	Kim et al., 2001
	Enterobacter spp.	Kim et al., 2001
	Hafnia alvei (NCIMB, 11999)	Özoğul, 2004
	Klebsiella pneumoniae (NCIMB, 673)	Özoğul, 2004
	Lactobacillus plantarum (F18595)	Özoğul, 2012
	Lactobacillus hilgardii	Landete et al., 2007
	Lactobacillus mali	Landete et al., 2007
	Lactococcus lactis subsp. cremoris (MG 1363)	Özoğul, 2012
	Lactococcus lactis subsp. lactis (IL1403)	Özoğul, 2012
	Morganella morganii (NCIMB, 10466)	Özoğul, 2004
Oenococcus oeni	Landete JM, 2005	
Pediococcus parvulus	Landete et al., 2007	
Streptococcus thermophilus (NCFB2392)	Özoğul, 2012	

Figure 17 : Bactéries productrices de neurotransmetteurs - (78)

Une altération de l'équilibre du microbiote va donc drastiquement modifier la biosynthèse, la libération et la recapture des neurotransmetteurs.

ii. Activité immunitaire

Il n'y a pas de bons soldats de l'immunité sans un bon microbiote intestinal. Si le système immunitaire a grand besoin de nos bactéries pour se développer correctement, il joue aussi un rôle important de tri sélectif des habitants du tube digestif. Il semblerait que le système immunitaire intestinal corresponde à environ 70% de l'ensemble des cellules

immunocompétentes, et que la muqueuse intestinale est la plus grande surface d'échanges entre l'environnement extérieur et le système immunitaire (79). Il s'agit donc d'un organe lymphoïde crucial du corps humain, appelé le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT).

Quand on parle de réponse immunitaire, on généralise souvent aux cellules immunitaires, mais les réponses immunitaires dans les tissus impliquent aussi des cellules non immuno-hématopoïétiques. Parmi les acteurs de l'immunité, on retrouve (80) :

- Les cellules de Paneth, des cellules sécrétoires situées au fond des cryptes intestinales. Elles produisent des peptides antimicrobiens contre les Gram négatives et les Gram positives. Ces peptides antimicrobiens entretiennent de multiples interactions avec le microbiote et sont un élément essentiel dans sa formation et sa configuration. (55)
- Les cellules M (*Microfold Cells*) sont des cellules épithéliales spécialisées de l'intestin. Elles participent à initier une réponse du système immunitaire en prélevant les antigènes de la lumière intestinale pour les mener à la *lamina propria*, et ensuite, les présenter aux cellules immunitaires voisines. Les cellules M recouvrent les plaques de Peyer (81), des acteurs éminents du GALT. Les plaques de Peyer sont des amas de follicules lymphoïdes retrouvés dans l'iléon et le côlon.
- Les macrophages, les lymphocytes T, les lymphocytes B et les plasmocytes sécréteurs d'IgA sont présents dans la *lamina propria* et les plaques de Peyer.
- Les cellules dendritiques induisent le développement des cellules T auxiliaires 17 (Th17). Les lymphocytes Th17 interviennent au niveau des épithéliums dans les mécanismes de défense contre les bactéries extracellulaires, notamment *Klebsiella pneumoniae*. (82)

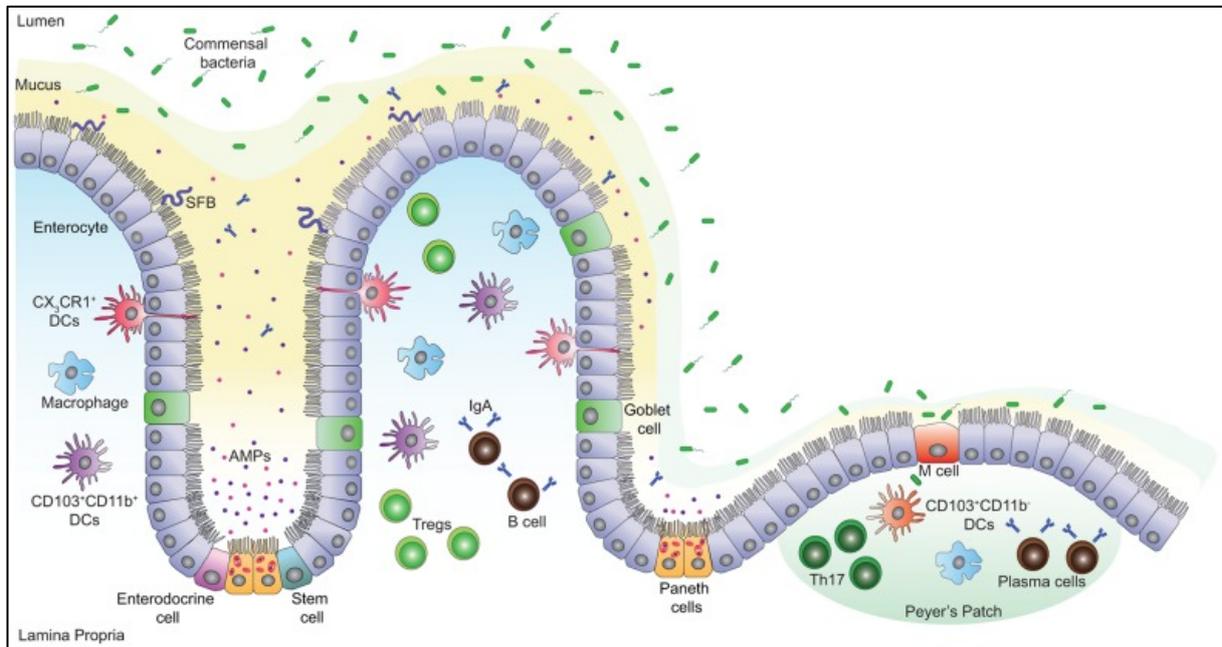


Figure 18 : Surface de la muqueuse intestinale à l'état d'équilibre - (83)

La muqueuse intestinale est exposée à une myriade d'antigènes qui nécessitent plusieurs réponses : tolérance, suppression ou immunité active, selon que l'antigène soit susceptible d'être bénéfique ou préjudiciable à l'hôte (83). Toute rupture d'équilibre de ses fonctions engendre alors un processus inflammatoire, avec la mise en place d'une :

- Réponse innée, rapide et non spécifique
- Réponse adaptative, lente et spécifique

Par exemple, la colonisation intestinale par des microbes commensaux, tels que les bactéries filamenteuses segmentées (SFB), induit la polarisation d'une réponse Th17 pro-inflammatoire. A contrario, d'autres microbes comme *Bacteroides fragilis*, un membre éminent du microbiote intestinal, favorise la différenciation des lymphocytes Treg producteurs de l'interleukine-10 (IL-10). Pour rappel, l'IL-10 est une cytokine qui soutient l'homéostasie immunitaire et l'expansion de cellules anti-inflammatoires. (55)

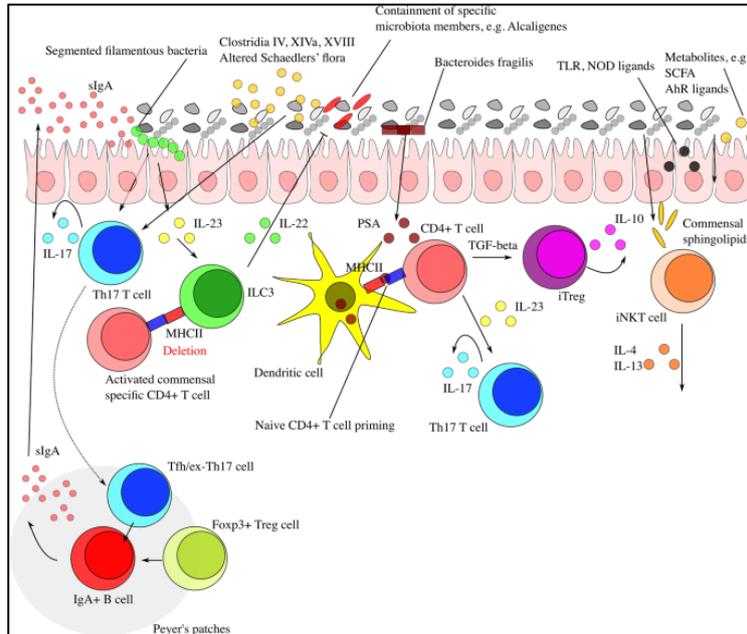


Figure 19 : Interaction entre le microbiote intestinal et le système immunitaire pour le maintien de l'homéostasie - (55)

La grande difficulté de cet écosystème réside dans la capacité de la muqueuse intestinale à détecter et empêcher la prolifération de bactéries pathogènes. La présence de PAMPs reconnus par les PRRs, y compris les récepteurs de type TOLL (TLR) et NOD (NLR), va alors activer des voies spécifiques de l'inflammation, en réponse à l'invasion par des agents pathogènes. Attention, les ligands des PRRs ne sont pas nécessairement synonymes à « signaux pathogènes ». Il est également question de ligands produits par le microbiote commensal, lors d'une colonisation saine.

Par exemple, le polysaccharide A (PSA) dérivé de *Bacteroides fragilis*, est reconnu par l'hétérodimère TLR2/TLR1 en coopération avec la Dectine-1. En aval de la signalisation TLR1/TLR2 et Dectin-1, l'activité de la voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) est déclenchée, ce qui mène à l'inactivation de la glycogène synthase kinase-3 β (GSK3 β). In fine, cette inactivation induit l'expression de gènes anti-inflammatoires, via le facteur de transcription *cyclic-AMP response element-binding protein* (CREB), une protéine ubiquitaire liant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). (55)

Outre l'immunité innée, des recherches ont révélé des mécanismes régissant le mutualisme entre le microbiome et le système immunitaire adaptatif. Par exemple, les cellules B produisent un large éventail d'anticorps IgA, chaque jour dans les intestins. Cette

sécrétion est loin d'être anodine, puisque le répertoire d'IgA diversifié et sélectionné, contribue au maintien d'un microbiome, lui-même diversifié et équilibré. En effet, les IgA facilitent l'expansion des cellules T régulatrices Foxp3 + et empêchent la perturbation de l'homéostasie entérique. En l'absence d'IgA, l'épithélium intestinal régule à la hausse les mécanismes immunitaires médiés par l'interféron (IFN), qui sont associés à des modifications ultérieures de la composition du microbiome (55). De plus les IgA peuvent inhiber la fixation de bactéries (*Vibrio cholera*, *E.coli*) à l'épithélium intestinal, voire inhiber la mobilité du parasite *Giardia muris*, en se liant au flagelle (80).

En résumé, selon les germes, les facteurs de virulence, le type de cellules et probablement le contexte dans lequel se déroule l'interaction entre les cellules hôtes et les bactéries, l'inflammation peut être favorisée ou inhibée.

iii. Maintien de la fonction barrière de l'épithélium intestinal

L'épithélium intestinal est composé d'une monocouche d'entérocytes qui recouvrent les villosités intestinales et assurent une filtration sélective des micronutriments, tout en protégeant du contact avec les substances externes et toxiques (les enzymes digestives et les pathobiontes). Cette fonction barrière est assurée par la présence permanente d'une couche protectrice de mucus (Figure 18). En effet, la surface de l'épithélium du tractus gastro-intestinal est revêtue d'une couche de mucus stratifiée qui représente la première ligne de défense contre les menaces biologiques et chimiques. (80)

Or, il existe une interaction bidirectionnelle complexe entre les glycanes hôtes du mucus et les microbes intestinaux. Effectivement, le mucus est une sécrétion diluée, aqueuse et viscoélastique, dont les constituants principaux sont les mucines. Ce sont des protéines hautement glycosylées, comme MUC2, qui servent de site de fixation aux bactéries. Des études indiquent que le profil de glycosylation des mucines influence la composition des « bactéries associées au mucus », en sélectionnant des espèces spécifiques, et que les O-glycanes de la mucine favorisent la symbiose hôte-microbes. Autrement, les glycanes servent aussi de nutriments aux bactéries dites mucolytiques comme *A. muciniphila*. Ces bactéries

digèrent les résidus de sucre grâce à leur machinerie enzymatique, ce qui favorise leur réplication. (84)

On comprend bien que notre mucus intestinal est loin d'être dénué de microbes, mais pas de n'importe quel microbe. En fait, il existe une compétition entre les bactéries pathogènes et les bactéries commensales pour les nutriments et pour l'occupation des sites d'adhérence épithéliaux. Les bonnes bactéries permettent donc d'accaparer l'espace et de renforcer la barrière physique contre les bactéries potentiellement entéro-pathogènes. (84)

Bien plus que l'effet barrière, le microbiote intestinal consolide les jonctions serrées pour limiter la perméabilité trans-épithéliale. Par exemple, le métabolite indole, issu de la dégradation d'un acide aminé par les bactéries intestinales, régule à la hausse les jonctions cellulaires et les protéines cytosquelettiques associées (55). Il permet aussi la maturation de la barrière intestinale, par différenciation et prolifération des entérocytes, et le développement de l'angiogenèse.

iv. Modulateur du système nerveux central

Les voies, médiant la communication chimique entre les bactéries colonisant les intestins et le SNC de l'hôte, commencent à être de plus en plus décrites dans la littérature, via des modèles animaux. Plusieurs voies de communication ont été identifiées le long de l'« axe intestin-cerveau », y compris celles pilotées par le NV, les cellules endocrines et le système immunitaire.

Ces voies de communication seront développées dans la seconde partie de la thèse.

III. L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU : L'INTESTIN NOTRE DEUXIÈME CERVEAU

De longue date, les mécanismes qui sous-tendent l'axe intestin-cerveau sont au cœur des recherches scientifiques. Il faut dire que ce concept s'emploie communément dans le langage courant avec des expressions telles que « *se faire de la bile* », « *prendre aux tripes* » ou encore « *avoir la peur au ventre* ». Les maladies psychiatriques, psychiques et neurodégénératives illustrent bien les observations anatomiques faites sur cet axe bidirectionnel. Cela a conduit l'ensemble de la communauté scientifique à considérer l'intestin comme notre deuxième cerveau.

Cependant, au cours de la dernière décennie, la population bactérienne de l'intestin est manifestement apparue comme l'acteur clé de la neurogastroentérologie, d'où le terme émergent d'« axe microbiote-intestin-cerveau ».

A. Rappels sur les intestins

Le système digestif est comparable à un immense toboggan (approximativement 8 mètres de long chez l'adulte), qui de la bouche jusqu'à l'anus est composé d'une succession d'organes ayant tous un rôle bien spécifique. Par ce long tube, l'aliment subit de multiples processus de transformation, à la fois mécanique et chimique, de sorte à obtenir des nutriments capables d'être utilisés ou stockés par l'organisme.

Le système digestif se combine en trois parties (85) :

- La cavité buccale, le pharynx et l'œsophage
- L'estomac, le petit intestin, le gros intestin
- Les glandes annexes à savoir les glandes salivaires, le foie, le pancréas et la vésicule biliaire

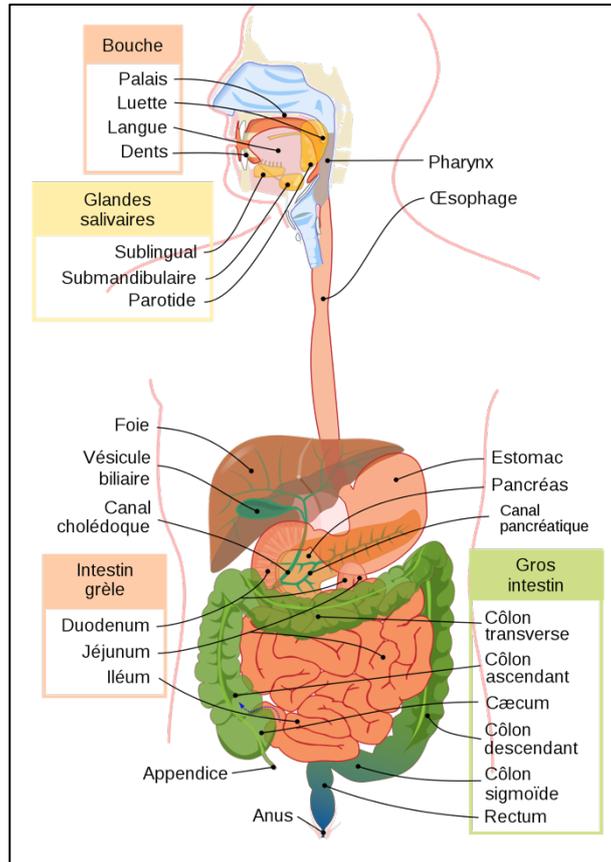


Figure 20 : Appareil digestif humain - Wikipédia

Dans cette chaîne de démontage, ce sont des intestins dont nous parlerons.

i. Organisation histologique des intestins

La paroi des intestins repose sur une organisation générale de quatre couches bien distinctes (85) :

- La muqueuse est la couche la plus interne, en contact avec les aliments circulant dans la lumière du tube digestif.
- La sous-muqueuse est constituée de tissu conjonctif, de vaisseaux-sanguins et lymphatiques et de nerfs qui se projettent sur la muqueuse.
- La musculuse, une couche de muscles lisses circulaires et longitudinaux, entre lesquels se développent des plexus nerveux, à l'origine du système nerveux entérique.
- La séreuse ou l'adventice est la couche la plus externe. Faite de tissu conjonctif, elle enveloppe la totalité du tube digestif.

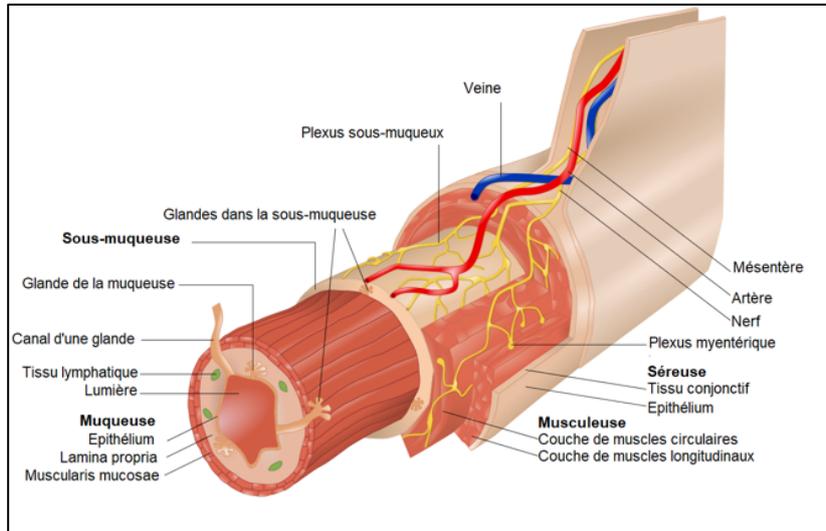


Figure 21 : Structure général du tube digestif - Wikipedia

ii. Organisation anatomique des intestins

Le petit intestin ou l'intestin grêle se subdivise en trois segments (85) :

- Le duodénum
- Le jéjunum
- L'iléon

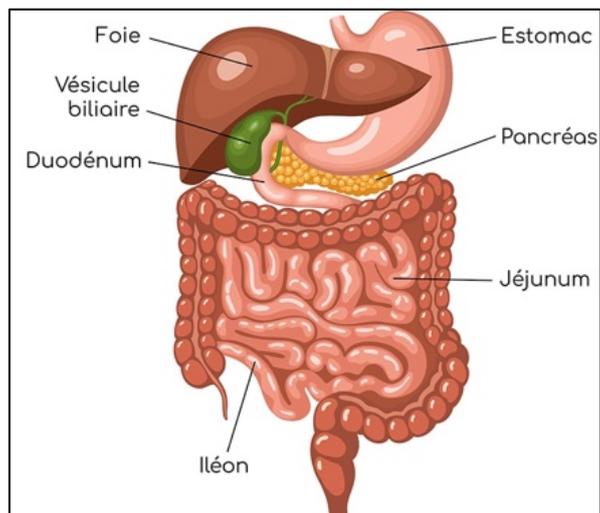


Figure 22 : Schématisation de l'intestin grêle - (86)

Les particularités histologiques du petit intestin en font le site privilégié de la digestion et de l'absorption. En effet, l'intestin grêle présente une grande surface plissée moyenne d'environ 200 mètres carrés, liée à des millions de projections en forme de doigts de gant, appelées les villosités intestinales. Les villosités, comparables à des franges, sont en fait des expansions de la muqueuse, elle-même constituée de millions d'entérocytes. Ces cellules épithéliales spécialisées sont surmontées de microvillosités à leur pôle apical. Pour rappel, les microvillosités sont recouvertes d'un matériau fibrillaire riche en glycoprotéines, le glycocalyx, qui joue un rôle de filtre du contenu intestinal et de barrière vis-à-vis des bactéries. (85)

Enfin, le gros intestin est la portion terminale du tube digestif des vertébrés, distinguant (85) :

- Le caecum qui conduit de la valvule iléo-caecale au côlon.
- Le côlon - *ascendant, transverse et sigmoïde* - est semblable à un gros réservoir capable de stocker les résidus inutilisables, et d'en absorber l'eau et les électrolytes en vue de les éliminer dans les matières fécales. C'est pourquoi, les bactéries interviennent à ce niveau dans les processus de fermentation. D'ailleurs, entre le caecum et le côlon gauche, le nombre de germes passent d'un milliard à mille milliards par millilitres (80), ce qui prouve bien que ces bactéries rendent compte de l'activité métabolique du côlon.
- Le rectum est un tube musculueux normalement vide, sauf quand les contractions du côlon y font entrer les matières fécales.
- Le canal anal

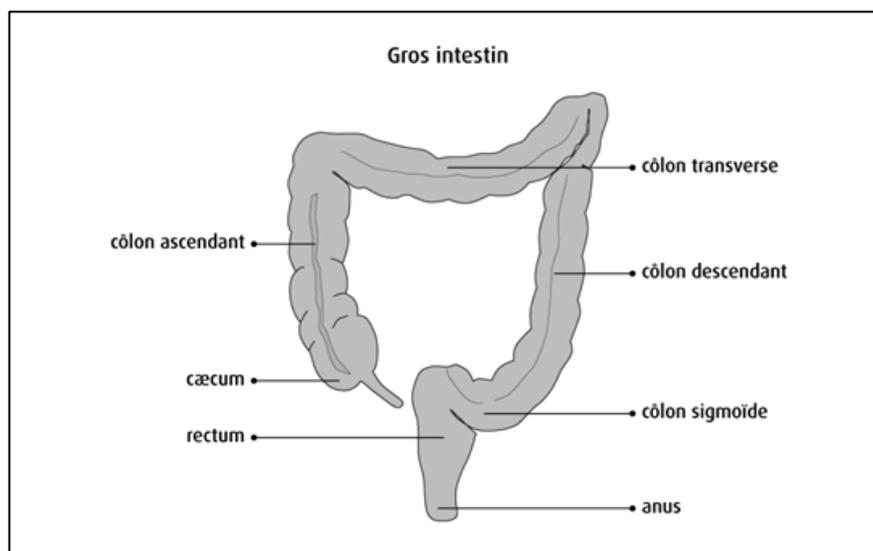


Figure 23 : Schématisation du gros intestin – société canadienne du cancer

B. Rappels sur le système nerveux

Il existe deux grands systèmes nerveux (87) : le SNC et le système nerveux périphérique (SNP).

i. Système nerveux central

Le SNC ou le névraxe est la partie du système nerveux formé de l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet) et de la moelle épinière. L'encéphale est protégé par la boîte crânienne, tandis que la moelle épinière est protégée par la colonne vertébrale. Au niveau du tissu nerveux de l'encéphale et de la moelle, on note :

- La substance grise : elle rassemble les corps cellulaires et les dendrites des milliards de neurones le peuplant, ainsi que des cellules spécialisées dans le soutien mécanique et métabolique, appelées les cellules gliales.
- La substance blanche : elle correspond aux axones très fins et très longs, entourés de myéline, et assure la conduction de l'influx nerveux.

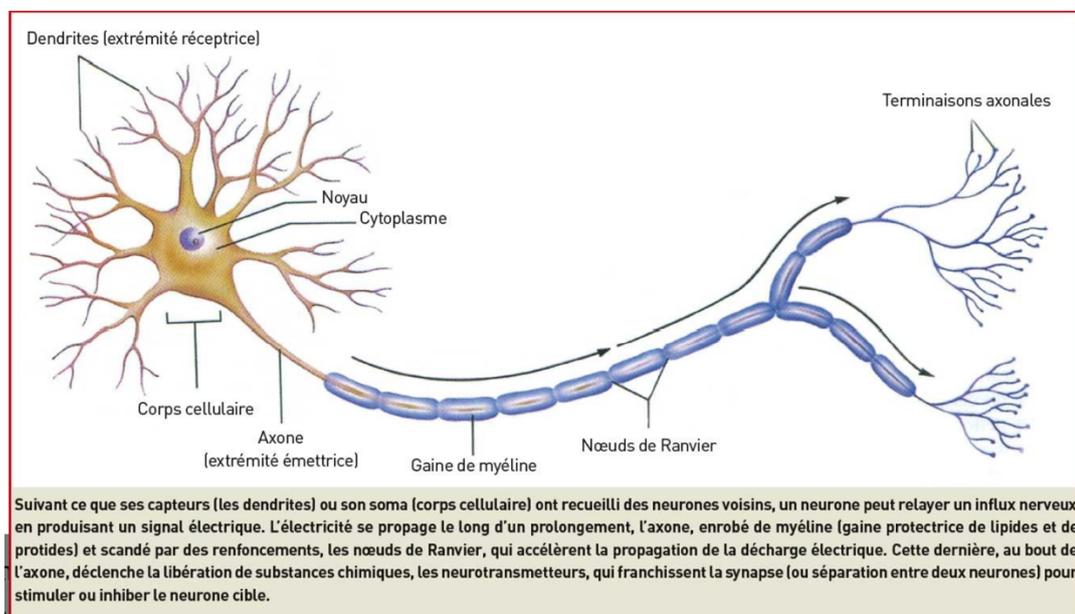


Figure 24 : Structure d'un neurone – Atlas du cerveau (88)

D'un point de vue fonctionnel, le SNC a pour rôle de traiter les informations sensorielles qu'il reçoit, en vue d'émettre des messages nerveux volontaires et involontaires, en lien avec la motricité, la proprioception, les cinq sens, l'équilibre, les fonctions cognitives...

ii. Système nerveux périphérique

Quant au SNP, sur le plan anatomique, il se définit comme le système situé en périphérie, autour du névraxe. Il est formé des ganglions nerveux et de nombreux nerfs qui relient le SNC au reste de l'organisme. Le SNP est réparti en deux catégories :

- Système nerveux périphérique somatique (SNS) : il est lié aux muscles striés et aux récepteurs sensitifs de la peau, et contrôle les mouvements volontaires du corps.
- Système nerveux périphérique autonome (SNA) : il est lié aux organes internes, et contrôle les mouvements involontaires du corps.

Enfin, le SNA se subdivise lui-même en :

- Système orthosympathique : il est destiné à mobiliser les ressources de l'organisme face à une situation urgente ou stressante.
- Système parasympathique : il anime les fonctions métaboliques et restauratrices d'énergie en situations ordinaires.

L'organisation générale du SNA est la suivante : un neurone pré-ganglionnaire, un ganglion, un neurone post-ganglionnaire et l'organe cible. Par contre, les neurotransmetteurs impliqués diffèrent selon les composantes. Dans le système sympathique, c'est la NAd, tandis que dans le système parasympathique, c'est l'acétylcholine (ACh).

En interaction avec l'orthosympathique et le parasympathique, on retrouve le système nerveux entérique (SNE). Le SNE fut décrit pour la première fois comme une troisième division du SNA par Langley en 1921 (89). Ce système est essentiel, puisqu'il régit une grande partie de l'innervation du tube digestif, très riche et très complexe. En effet, elle est dotée de circuits intrinsèques, via le plexus entérique, et de circuits extrinsèques, via le sympathique et le parasympathique.

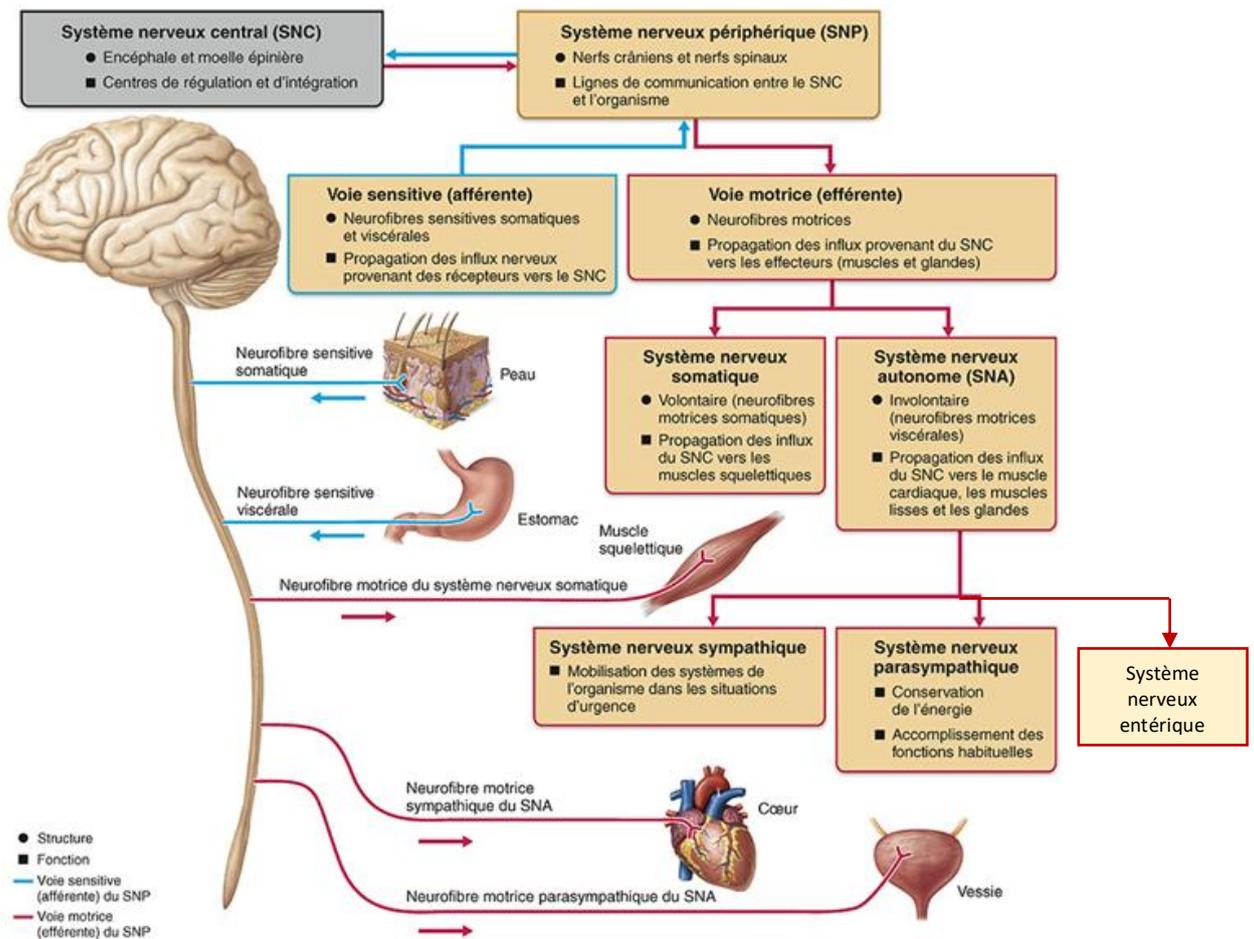


Figure 11.2 Organisation du système nerveux. Les viscères (situés pour la plupart dans la cavité antérieure) sont desservis par des neurofibres sensibles viscérales et par des neurofibres motrices du système nerveux autonome. Les membres et les parois du corps sont desservis par des neurofibres motrices du système nerveux somatique et par des neurofibres sensibles somatiques. Les flèches indiquent la direction des influx nerveux.

Figure 25 : Organisation du système nerveux – Anatomie et physiologie humaines, Pearson

C. Innervation du tube digestif

i. Réseau intrinsèque : le système nerveux entérique

Fait important, le tractus gastro-intestinal est le seul ensemble d'organes internes à avoir développé son propre système nerveux qui fonctionne indépendamment du SNC. Autrement dit, il est capable de travailler en l'absence d'apport cérébral. Cette autonomie du SNE par rapport au SNC lui vaut son appellation de « *little brain in the gut* », dans la littérature anglo-saxonne. En effet, déjà en 1755, Albert Von Haller a déclaré : « *les intestins, dans cet état, après avoir été privés de toute communication avec le cerveau, conservent leur mouvement péristaltique* » (89). Depuis, il y a eu des avancées majeures révélant la capacité du SNE à générer des réflexes de motilité.

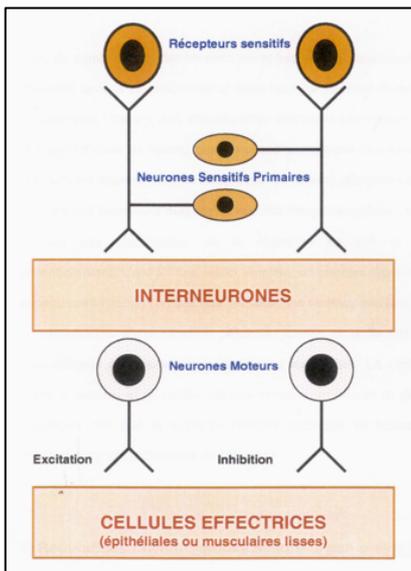
Au niveau de l'embryogenèse, le SNE dérive des cellules de la crête neurale qui colonisent l'intestin pendant la vie intra-utérine. Il commence donc à fonctionner à la fin de la grossesse, puis, continue de se développer après la naissance. Tous les animaux qui ont des neurones ont un SNE, alors que tous n'ont pas de SNC. Au contraire, tous les animaux qui ont un cerveau, ont un SNE. Cela laisse supposer que les mécanismes de l'évolution des espèces, au fil du temps, ont entraîné l'apparition d'un cerveau indépendant, résultant d'ajustements adaptatifs, face à des animaux dont la complexité croissante nécessiterait des interactions de plus en plus élaborées avec leur environnement. D'un point de vue évolutif, le SNE représente donc le « premier cerveau ». (90)

Le SNE humain contient 200 à 600 millions de neurones (79) - sensitifs, moteurs, interneurones - répartis dans plusieurs milliers de ganglions, à l'origine de plexus neuronaux ganglionnaires distincts (89).

Le plexus myentérique, ou plexus d'Auerbach, s'étend de l'œsophage jusqu'au sphincter anal interne. Il se trouve entre les couches de muscles lisses longitudinaux et circulaires de la musculature externe. Il a pour rôle de coordonner les mouvements musculaires, propulsant le contenu du tube digestif. Il a donc une fonction motrice. (85), (89)

Le plexus sous-muqueux, ou plexus de Meissner, comme son nom l'indique, est enterré dans la sous-muqueuse intestinale. Il est moins étendu et forme des faisceaux de fibres de connexion, majoritairement dans l'intestin grêle et le gros intestin. Il est surtout impliqué dans la régulation de l'absorption et de la sécrétion. Il a donc une fonction sensitive. (85), (89)

Les réseaux intrinsèques sont responsables de boucles réflexes « courtes », intramuros, c'est-à-dire que les synapses se forment exclusivement avec des cellules situées à l'intérieur même des plexus (80). Les trois catégories de neurones - sensitifs, moteurs et interneurones - sont mis à contribution dans les réflexes entéro-entériques. Le fonctionnement de ces trois types de neurones passe par l'arc détection-transmission-réponse.



De manière simplifiée, les récepteurs sensitifs, renfermés dans la muqueuse intestinale et les couches musculaires, perçoivent des stimuli (déformation de la muqueuse, variation de pH...), à l'origine d'influx nerveux. Les neurones sensitifs primaires (IPANs) véhiculent alors cet influx jusqu'aux interneurones. Les interneurones forment un réseau complexe d'interconnexions qui assurent la transmission du message sensoriel vers les motoneurones. Enfin, les neurones moteurs sont en contact avec les cellules épithéliales ou musculaires effectrices, sur lesquelles ils sont surtout inducteurs de processus sécrétoires et contractiles.

Figure 26 : Schématisation du réseau intrinsèque – thèse sur les dysfonctionnements radio-induits du transport colique : rôle du système nerveux entérique et de la sérotonine, François Agnès

Un SNE intact est essentiel à la vie, et son dysfonctionnement est souvent lié à des troubles digestifs. Le rôle du SNE dans les troubles neurologiques est également devenu de plus en plus évident. La structure et la neurochimie du SNE ressemblent à celles du SNC. Par conséquent, les mécanismes pathogènes à l'origine de troubles du SNC peuvent également conduire à un dérèglement du SNE, et les nerfs qui relient le SNE et le SNC sont des vecteurs de propagation de la maladie.

ii. Réseau extrinsèque

Bien que le SNE dirige, dans une grande mesure, la coordination des activités sécrétoires et la motricité du tube digestif, en conditions normales, les plexus nerveux sont étroitement reliés au SNC par des voies afférentes, et en reçoivent des efférences du système nerveux végétatif (Figure 27).

En outre, il existe des terminaisons nerveuses chémoréceptrices et mécanoréceptrices au sein de la muqueuse et de la musculature externe. Leurs axones sont chargés d'envoyer des informations sensorielles au SNC pour déclencher des boucles réflexes « longues ». C'est d'ailleurs l'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac qui active les récepteurs de la muqueuse, et met en jeu des circuits nerveux responsables de la contraction propulsive du tube digestif. (80)

Cette connexion bidirectionnelle le long de l'axe intestin-cerveau se fait, avant tout, par les voies nerveuses sympathiques et parasympathiques du SNA. Classiquement, les systèmes ortho et parasympathique sont antagonistes, par les effets qu'ils exercent sur leurs organes cibles. Ils sont composés de nerfs mixtes, à prédominance de fibres afférentes. (87)

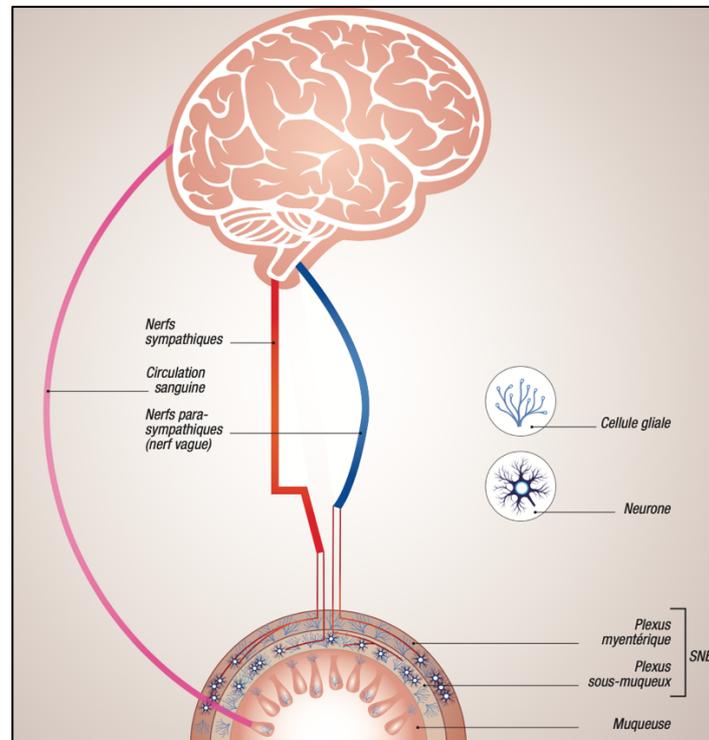


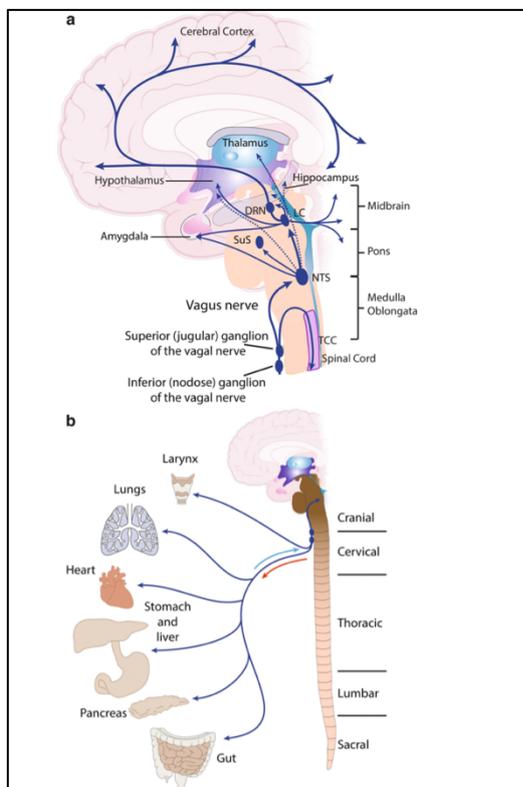
Figure 27 : Le SNE est relié au cerveau et à la moelle épinière par des nerfs extrinsèques - (90)

1. Innervation parasympathique

Les neurones parasympathiques ont leurs corps cellulaires dans les noyaux parasympathiques du tronc cérébral. Une grande majorité des fibres parasympathiques quittent le SNC par le nerf vague (NV) ou pneumogastrique. Ce nerf innerve la quasi-totalité des organes du système digestif, en partant de l'œsophage jusqu'au côlon transverse. Le reste du côlon reçoit son innervation parasympathique des nerfs pelviens. Au sein du système parasympathique, les fibres pré-ganglionnaires cheminent jusqu'aux ganglions parasympathiques situés dans les plexus neuronaux pariétaux. Elles vont alors s'articuler avec un second motoneurone qui projette sur la partie supérieure du tube digestif. L'ACh est le neuromédiateur libéré, aussi bien dans les terminaisons nerveuses pré et post-ganglionnaires parasympathiques. Les neurones cholinergiques exercent un effet excitateur sur les neurones

entériques par le biais de récepteurs nicotiniques, et plus rarement muscariniques. Schématiquement, les fibres parasympathiques accélèrent la motricité. (85)

Figure 28 : Illustration du nerf vague - (91)



Le NV, de manière plus détaillée, correspond à la X^e paire de nerf crânien, et est également le plus long nerf de l'organisme. En effet, son territoire s'étend de la tête à l'abdomen. Il s'agit d'un nerf mixte, à la fois somatique et viscéral, et qui convoie des informations motrices et sensibles. À noter, au moins 80% des fibres contenues dans le vague sont afférentes (sensitives) et 20% sont efférentes (motrices). (80), (85)

Le NV tient son origine réelle de trois noyaux bulbaires : un noyau moteur ou noyau ambigu, un noyau sensitif ou noyau du faisceau solitaire et un noyau végétatif ou noyau dorsal du X. Concernant son origine apparente, il émerge du sillon collatéral

postérieur de la moelle allongée entre le IX^e et le XI^e. De là, le nerf pneumogastrique se projette sur de nombreux organes, comme le cœur, les poumons, le foie, le pancréas ou les intestins. Il intervient aussi dans la régulation de fonctions végétatives hétérogènes, d'où son importance capitale dans le maintien de l'homéostasie. A fortiori, il conviendrait de parler non pas du NV mais des NV puisqu'ils sont au nombre de deux. Précisément, les NV se divisent de chaque côté du corps. Le NV droit passe en arrière de l'œsophage, traverse le diaphragme et forme le plexus gastrique postérieur. Le NV gauche descend en avant de l'œsophage et forme le plexus gastrique antérieur. (80), (85)

Ainsi, un dysfonctionnement du NV peut provoquer de multiples désordres au niveau des organes qu'il innerve. Les troubles sont alors d'ordre cardiaque, neurologique ou encore digestif. En toutes sortes, il est un acteur central dans les relations neuro-digestives.

2. Innervation sympathique

Les fibres sympathiques efférentes quittent la moelle épinière par la racine ventrale et se distribuent vers les organes qu'elles innervent. Le circuit basique du système sympathique comprend deux neurones : un neurone pré-ganglionnaire et un neurone post-ganglionnaire. Les neurones pré-ganglionnaires sympathiques sont cholinergiques, mais les neurones post-ganglionnaires sympathiques sont adrénérgiques. (80)

La plupart des fibres qui innervent le tube digestif sont post-ganglionnaires. Leurs corps cellulaires sont localisés dans les ganglions prévertébraux, eux-mêmes disséminés au sein du plexus coélique, des plexus mésentériques et des plexus hypogastriques. Enfin, la majorité des fibres splanchniques se terminent dans les plexus sous-muqueux et myentérique. (85), (80)

Dans les intestins, les nerfs sympathiques sont inhibiteurs de la transmission synaptique. L'effet global va être un ralentissement du transit et des sécrétions gastro-intestinales, à l'exception des sphincters du tube digestif qui sont innervés par des fibres adrénérgiques excitatrices.

D. Signalisation intestin-cerveau

i. Signalisation neuronale

Comme précédemment évoqué, les neurones afférents des intestins sont partagés entre les afférences extrinsèques et les afférences primaires intrinsèques. Ces dernières sont quantitativement plus importantes que les connexions extrinsèques, avec 100 millions d'IPANs contre 500 000 fibres afférentes extrinsèques. Les deux types d'afférences ont une mécano et chimio-sensibilité aux stimuli lumineux qui passent par l'activation directe ou indirecte de canaux ioniques, comme les canaux *transient receptor potential* (TRP) et les canaux de détection d'acide (ASIC). (77)

Les IPANs ont pour mission de renforcer les signaux locaux qui déclenchent le péristaltisme, mécanisme de base de la motricité digestive. En revanche, ils ne communiquent

pas directement avec le cerveau. A l'opposé, ce sont les afférences extrinsèques vagues et spinales qui vont médier les informations sur les conditions des intestins au tronc cérébral et à la moelle épinière. Ainsi, les afférences primaires extrinsèques participent à optimiser la fonction intestinale, en modulant et en coordonnant l'activité de la paroi digestive. De fait, le système extrinsèque contribue à maintenir l'homéostasie de l'appareil digestif lors de perturbations internes. Par exemple, les alertes des neurones afférents extrinsèques vont générer des sentiments de faim, de satiété, ou encore de douleur. À son tour, le SNC envoie des signaux provoquant des événements préparatoires dans le tractus gastro-intestinal, notamment la salivation et la sécrétion d'acide gastrique. Il faut donc partir du principe que tout signal émis par les intestins est potentiellement détecté par le cerveau, et vice-versa. Ces observations ont amené les scientifiques à envisager le stress et certaines émotions comme des facteurs de risque de certaines maladies, telles que le syndrome de l'intestin irritable. (79)

D'un point de vue microscopique, la signalisation synaptique est permise par une large variété de substances : les neurotransmetteurs, les hormones ou autres produits issus de la circulation sanguine.

1. Biochimie des neurotransmetteurs : les monoamines

- Acétylcholine

L'ACh est l'un des neurotransmetteurs les plus anciennement connus et étudiés. Sur le plan fonctionnel, l'ACh est un neuropeptide excitateur très répandu, aussi bien dans le SNC que dans le SNP. En effet, ce messenger chimique joue un rôle capital dans l'activité musculaire et dans la fonction cérébrale. Dans le SNC, il est d'ailleurs impliqué dans la modulation des états de veille et de sommeil, l'apprentissage et la mémoire.

Sur le plan chimique, cette molécule est l'ester acétylé de la choline. Plus précisément, la synthèse de l'ACh nécessite la réaction entre la choline et l'acétyl-CoA, sous l'influence d'une enzyme, la choline acétyl-transférase (ChAT). (92), (93)

Consécutivement à sa synthèse, l'ACh est absorbé dans les vésicules synaptiques qui sont fortement concentrées dans les boutons terminaux des neurones cholinergiques. Après

exocytose des vésicules, l'ACh a une durée de vie très courte et une action très brève, car il est rapidement hydrolysé par l'enzyme acétylcholinestérase (AChE). La choline qui en résulte est utilisée pour un nouveau cycle de synthèse. (92), (93)

Historiquement, les récepteurs de l'ACh ont été divisés en deux catégories : les récepteurs cholinergiques muscariniques et les récepteurs cholinergiques nicotiques. (92), (93)

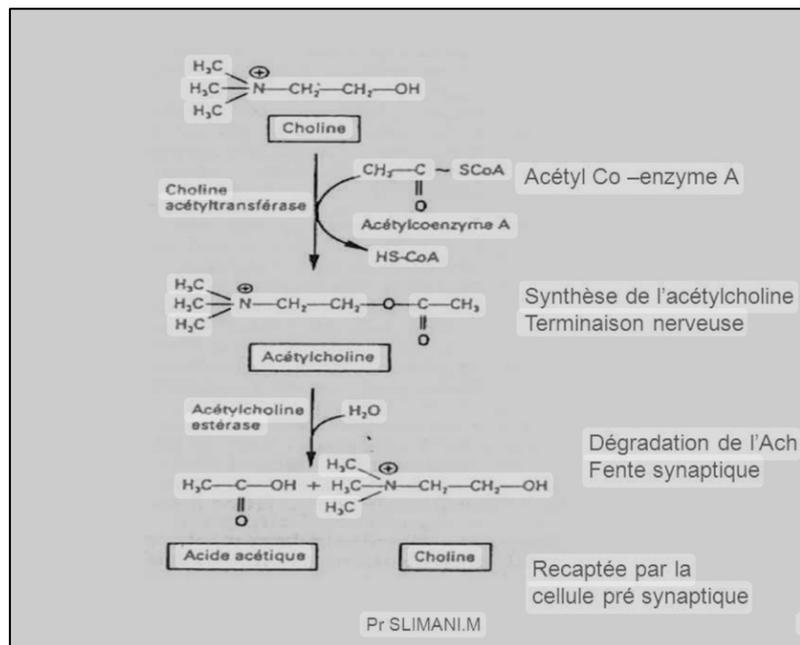


Figure 29 : La transmission cholinergique - Pr Slimani.M

En thérapeutique, les médicaments qui augmentent la concentration de l'ACh améliorent la mémoire. Pour cela, ils inhibent les enzymes de dégradation (AChE et BuChE).

- Sérotonine ou 5-hydroxytryptamine

La 5-HT est un neurotransmetteur phare dans le SNC et dans les plexus intramuros du tube digestif, mais est majoritairement présente dans l'organisme en qualité d'hormone locale (autacoïde), libérée par les CE et les thrombocytes.

Certainement plus connue pour son rôle dans la régulation des émotions et de l'humeur, la 5-HT est surnommée dans le langage populaire, l'« hormone du bonheur ». En fait, les corps cellulaires des neurones 5-HT sont regroupés dans la substance grise du tronc cérébral au niveau du raphé. Ils projettent leurs axones dans l'ensemble du SNC, y compris les structures

limbiques (hippocampe, amygdale, striatum...). Pour autant, il ne faut pas négliger l'implication notable de la 5-HT dans la gestion du cycle veille-sommeil, de l'appétit, ou encore de la température corporelle. (92), (93)

En termes de structure, il s'agit d'une indolamine formée par hydroxylation et décarboxylation d'un acide aminé essentiel, le tryptophane. Ce dernier est d'abord transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase, puis en 5-hydroxytryptamine par une décarboxylase. (92), (93)

Passée sa libération des neurones sérotoninergiques, une grande partie de la 5-HT est réabsorbée par un mécanisme actif de recapture et inactivée par la monoamine oxydase (MAO), en acide 5-hydroxy-indole-acétique (5HIAA). (92), (93)

Il existe au moins sept types de récepteurs de 5-HT (récepteurs 5-HT₁ à 5-HT₇). Hormis le récepteur 5-HT₃, récepteur canal ionique ligand-dépendant, tous sont des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG). (92), (93)

Si la concentration en 5-HT est trop faible dans diverses régions du cerveau, il en découle des mécanismes de désinhibition, pouvant se traduire par l'apparition de comportements dépressifs, impulsifs et/ou agressifs. Partant de cette observation, certains antidépresseurs dits pro-sérotoninergiques utilisent les propriétés du neurotransmetteur, ralentissant ainsi la capture de la 5-HT, afin de prolonger son action.

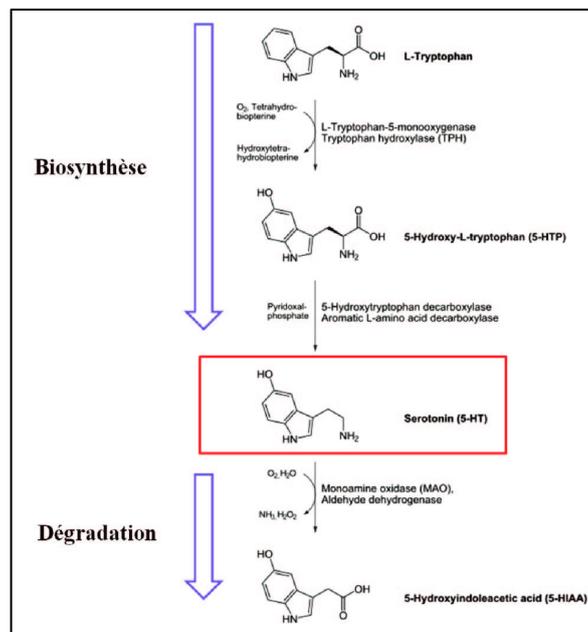


Figure 30 : Synthèse et métabolisme de la sérotonine

– Apports de la TEP dans l'imagerie moléculaire des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₇, Sciences agricoles

- Les catécholamines : dopamine, noradrénaline et adrénaline

Chimiquement, les catécholamines sont des monoamines branchées sur un noyau benzène avec deux groupements hydroxyles. Les principales catécholamines présentes dans notre organisme - NAd, adrénaline (Ad), DA - sont formées par hydroxylation et décarboxylation de l'acide aminé tyrosine. Une partie de la tyrosine provient du précurseur phénylalanine mais, elle est habituellement, directement apportée par l'alimentation. (92)

La biosynthèse des catécholamines se déroule dans des structures cellulaires différentes. La tyrosine pénètre dans le neurone où elle est transformée en dopa, puis en DA par la tyrosine hydroxylase et la dopa décarboxylase. La DA transite ensuite dans les vésicules de stockage dans lesquelles elle est convertie en NAd par la dopamine β -hydroxylase. Certains neurones et les cellules de la médullosurrénale renferment aussi l'enzyme cytoplasmique phényléthanolamine-N-méthyltransférase, qui catalyse la conversion de la NAd en Ad. Enfin, il est important de noter que dans quelques zones du cerveau, la synthèse des catécholamines se limite uniquement à la DA. (92)

Les catécholamines sont stockées dans des vésicules granulaires et sont libérées des neurones et de la médullosurrénale par exocytose. Dans la fente synaptique, les catécholamines sont recapturées par les terminaisons nerveuses, en faisant intervenir un

transporteur actif. Autrement, elles sont rapidement métabolisées en produits biologiquement inactifs par les enzymes catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) et MAO. Dans tous les cas, leurs effets physiologiques sont fugaces. (92)

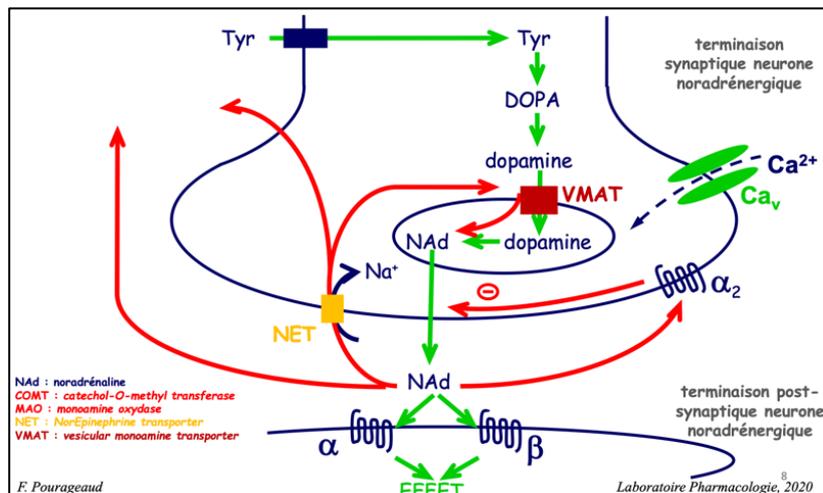


Figure 31 : La transmission noradrénergique – Laboratoire pharmacologie, 2020, F. Pourageaud

Dans le cerveau, trois principaux circuits dopaminergiques émergent : la voie nigrostriée (en charge du contrôle moteur), la voie mésolimbique (au centre des processus de récompense et de la perception du plaisir) et la voie mésocorticale (engagée dans la cognition, la mémoire et l'apprentissage). Les récepteurs dopaminergiques sont des RCPG qui offrent une grande variété dans le type de réponse à la DA. Ainsi, la dégénérescence des neurones à dopamine conduit à l'apparition de troubles moteurs associés à la maladie de Parkinson (cf. IV. - B.). (92)

Contrairement aux neurones adrénérgiques, les neurones noradrénergiques ont une localisation centrale et périphérique. Au niveau central, les corps cellulaires noradrénergiques sont massivement concentrés dans le locus coeruleus du tronc cérébral. Au niveau périphérique, les neurones noradrénergiques forment les fibres nerveuses post-ganglionnaires sympathiques. Quant aux neurones adrénérgiques, ils se retrouvent, en nombre limité, exclusivement dans le SNC. Le soma de ces neurones est localisé dans des zones anatomiques distinctes, au sein de la formation réticulée bulbaire. (85), (92)

Nous avons vu que l'Ad et la NAd sont également libérées dans la circulation générale par la médulla des glandes surrénales. Les glandes surrénales, grossièrement de forme

pyramidale, sont situées au-dessus de chaque rein. La partie interne est appelée la médullosurrénale, et la partie externe, la corticosurrénale. Quand le SNS est activé, la médullosurrénale libère l'Ad et la NAd qui exerceront une influence hormonale sur les organes cibles. En ce sens, la médullosurrénale est, tel un ganglion sympathique, élargi et spécialisé. En effet, elle est composée principalement de cellules chromaffines, semblables à des neurones postganglionnaires sympathiques. Environ 80% de la sécrétion de catécholamines correspond à l'Ad et 20% à la NAd. (85), (92)

L'Ad et la NAd agissent sur des récepteurs adrénérgiques : les récepteurs α et β qui présentent chacun des sous-divisions. L'Ad interagit principalement avec les récepteurs β -adrénérgiques et la NAd a une affinité particulière pour les récepteurs α -adrénérgiques. La même hormone adrénérgique ou neurotransmetteur, en agissant sur différentes classes de récepteurs, peut exercer des effets physiologiques différents.

L'Ad et la NAd sont réputées pour être les « hormones de stress ». Leur principale fonction est de mettre le corps en état d'alerte, pour lui indiquer qu'il doit « combattre ou fuir ». C'est la « *fight or flight response* », décrite pour la première fois par le physiologiste Cannon en 1920. Toutefois, les effets physiologiques des catécholamines doivent être appréciés dans un cadre global de la réponse sympathique. Effectivement, la libération des hormones s'associe toujours à celle de NAd par les terminaisons nerveuses sympathiques. (92)

L'Ad et la NAd exercent des effets légèrement différents. Mais de façon simplifiée, elles vont accroître la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le taux de sucre dans le sang. On constate alors une plus grande vigilance et une volonté d'agir chez les individus. (85)

Plusieurs antidépresseurs agissent sur les transmissions (nor)adrénérgiques en inhibant la recapture des catécholamines ou en antagonisant les récepteurs α_2 -présynaptiques.

2. Biochimie des neurotransmetteurs : les acides aminés

- Glutamate

L'acide aminé glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau et la moelle épinière. Le glutamate est condensé dans les vésicules synaptiques par le

transporteur lié aux vésicules. L'absorption dans les neurones et les astrocytes est le mécanisme dominant de retrait du glutamate depuis les synapses. (92)

Il existe deux types de récepteurs au glutamate : les récepteurs métabotropes et les récepteurs ionotropes. Ils sont à la fois pré et post-synaptiques et sont largement distribués dans le cerveau. Par exemple, le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA-R) est un récepteur canal activé par la liaison de deux molécules de glycine et de deux molécules de glutamate. (92)

Le système glutamatergique joue un rôle au niveau de différentes tâches cognitives, et dans l'induction de la plasticité neuronale. L'hippocampe, structure cérébrale importante dans la dépression, est riche en neurones glutamatergiques. (94)

- **GABA**

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur du cerveau par excellence. Il s'agit d'un acide aminé, formé de l'acide glutamique décarboxylé par la glutamate décarboxylase. Un transporteur vésiculaire du GABA l'achemine dans les vésicules sécrétoires. (92)

Trois sous-types de récepteurs de GABA ont été identifiés : GABA_A, GABA_B et GABA_C. Les récepteurs GABA_A et GABA_B sont considérablement répartis dans le SNC alors que les récepteurs GABA_C sont localisés dans la rétine. Les récepteurs GABA_A et GABA_C sont des canaux ioniques. Ils sont formés de cinq sous-unités entourant un pore par lequel passe l'ion chlore Cl⁻. Les récepteurs GABA_B sont métabotropes. (92)

Le GABA joue un rôle fondamental chez l'adulte en bloquant l'activation continue des neurones. Par ailleurs, il détient un rôle neurotrophique, c'est-à-dire qu'il contribue à la croissance et à la survie de certains neurones en développement et à l'entretien des neurones matures. En tout point, les effets inhibiteurs du GABA sont cruciaux pour contrebalancer les effets excitateurs du glutamate. Bien sûr, lorsque le cerveau est trop excité, cela peut procurer un sentiment d'agitation, d'irritabilité voire même d'insomnie. Le GABA aide donc à restituer l'équilibre et à préserver une humeur normale.

Une étude de l'INSERM a mis en évidence qu'un déséquilibre de la balance glutamate/GABA serait à l'origine d'une altération de la neuroplasticité chez le patient dépressif, avec une incapacité, par rapport aux personnes non malades, à former de nouveaux neurones, au niveau de l'hippocampe. (95)

3. Micronutriments de synthèse

Les neurotransmetteurs ont tous besoin de cofacteurs pour être synthétisés. Ce sont des éléments chimiques non protéiques, et dont la présence est nécessaire à l'activité biologique d'une protéine, souvent une enzyme. Les cofacteurs sont pour la majorité des micronutriments, autrement dit des nutriments sans aucun rôle énergétique, mais pour autant indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Ils sont actifs à très faible dose. Ce sont les vitamines, les minéraux, les oligo-éléments, les acides gras essentiels et les acides-aminés.

Parmi eux, un allié incontournable est le magnésium qui est impliqué dans plus de trois cents réactions enzymatiques du corps humain, et notamment, celles intervenant dans les voies de signalisation cellulaire et la transmission neuronale. (96)

Autre minéral capital, le fer. Il opère dans l'activité d'enzymes qui prennent part à de nombreux processus métaboliques et il participe à la synthèse de la DA et de la 5-HT.

Les vitamines B (particulièrement la B6) apportent aussi leur tribut à la formation de plusieurs neurotransmetteurs, la transmission de l'influx nerveux, l'utilisation du glucose et la constitution des membranes cellulaires. La vitamine B6, ou pyridoxine, est un cofacteur des transformations de l'acide glutamique en GABA, du tryptophane en 5-HT ou encore de la tyrosine en DA. (97)

Dans la transmission de l'influx nerveux, la qualité de la structure des membranes phospholipidiques est primordiale. Cette qualité dépend de la richesse en AGPI, expressément les oméga-3. D'ailleurs, les concentrations les plus élevées en acide docosahexaénoïque (DHA) se trouvent dans le cerveau, et sont essentielles à une bonne sensibilité des récepteurs de la 5-HT et de la DA dans le cerveau. (98)

La qualité de l'apport alimentaire en vitamines, oligoéléments et acides-aminés précurseurs, est donc décisive. Épisodiquement, une complémentation en micronutriments est même requise pour potentialiser la neurotransmission, chez le bien portant comme chez le malade.

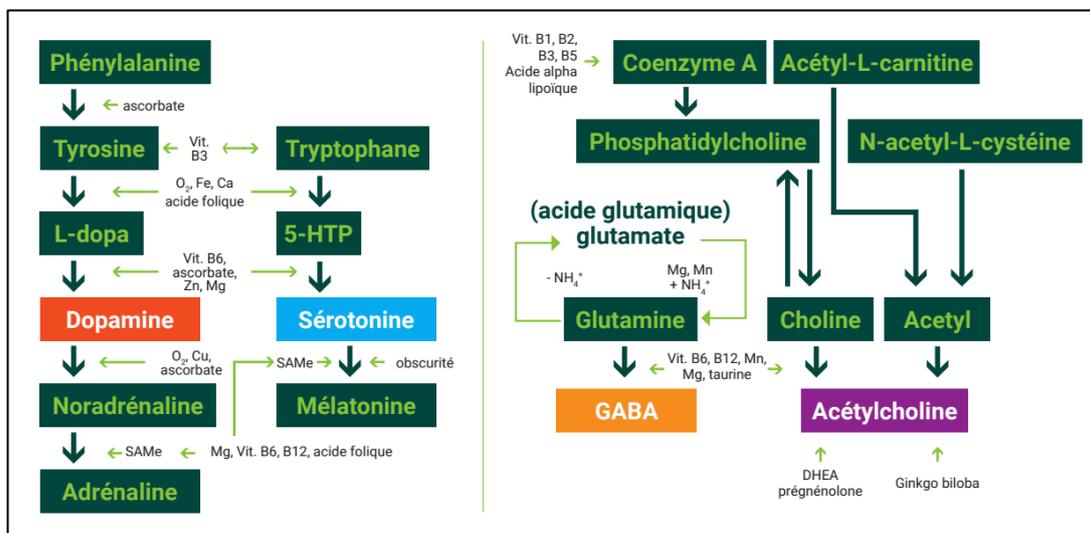


Figure 32 : Implication des cofacteurs de synthèse dans la synthèse des neurotransmetteurs - (99)

Ainsi, les voies de communication neuronales et hormonales s'allient pour permettre au cerveau d'influencer l'activité des cellules effectrices fonctionnelles intestinales.

ii. Signalisation endocrinienne

Outre une innervation très sophistiquée par le réseau intrinsèque et extrinsèque, le tube digestif est également sous l'emprise des hormones peptidiques (somatostatine, histamine, gastrine, sécrétine, cholécystokinine-pancréozyimique...). Elles fonctionnent selon un mode endocrine et/ou paracrine. Dans la communication endocrine, des substances chimiques, fréquemment des hormones, sont sécrétées dans le sang par des glandes spécialisées, pour agir sur les différents tissus de l'organisme. À l'inverse, dans la communication paracrine, la proximité des cellules adjacentes rend inutile le passage par la circulation sanguine pour acheminer un message. (80)

Les effets des hormones peptidiques sur la motricité et sur l'activité sécrétoire s'ajoutent donc à ceux de l'innervation gastro-intestinale. En revanche, la portée des influences nerveuses ou hormonales se distinguent le long des divisions de l'appareil digestif.

Par exemple, dans l'estomac, les influences nerveuses et endocriniennes sont égales, alors que les hormones sont les régulateurs principaux de l'activité sécrétoire du pancréas exocrine. (80)

La régulation hormonale se réalise notamment au moyen des cellules entéro-endocrines (EE). Une infime quantité de cellules EE est enclavée entre les cellules épithéliales intestinales du tractus gastro-intestinal. S'il est vrai qu'elles ne représentent que 1% des cellules épithéliales intestinales, elles constituent pourtant le plus grand organe endocrinien du corps humain. En outre, elles agissent comme des intermédiaires essentiels de la connexion intestins-cerveau, en sécrétant jusqu'à une vingtaine de neuropeptides et d'hormones, en réponse aux facteurs luminaux. Ces molécules vont ensuite soit activer les récepteurs des afférences spinales ou vagues qui jouxtent les EE, ou soit être libérées dans la circulation sanguine pour exercer un effet endocrine. En réalité, les cellules EE possèdent à leur pôle basal des granules de sécrétion. La libération de leur contenu par la membrane basolatérale est permise par l'activation de canaux cationiques, situés sur les microvillosités du pôle apical, et chargés de détecter les stimuli intraluminaux, mais aussi, et surtout par les RCPG. Ces récepteurs peuvent interagir avec différentes sous-unités alpha (Gs, Gq, Gi ...) selon le ligand ou la cellule cible dans laquelle ils sont exprimés. (79)

Parmi les cellules EE les plus étudiées, il y a les CE qui renferment la 5-HT de l'intestin grêle et du gros intestin. Rappelons-le à nouveau, 95% de la 5-HT de l'organisme est produite dans les intestins. (79)

Nombreuses sont les études qui suggèrent que les CE expriment des récepteurs chimiosensoriels favorisant la libération de 5-HT, et que celle-ci est primordiale au déclenchement normal du péristaltisme et des réflexes sécrétomoteurs. Néanmoins, subsistent des questions fondamentales sur les voies de signalisation à l'origine de sa sécrétion et sur les voies de communication entre les CE et le cerveau. Pendant longtemps, il était délicat d'étudier les propriétés biophysiques, pharmacologiques et génétiques intrinsèques des CE, car ce sont des cellules rares, relativement petites et donc inaccessibles aux mesures de cellules uniques.

Finalement, en 2017, une étude publiée par la revue scientifique *Cell*, a apporté certaines réponses (100). Des scientifiques ont décidé d'utiliser des organoïdes intestinaux, dans lesquels les CE ont été génétiquement marquées, pour faciliter leur caractérisation

physiologique, pharmacologique et moléculaire détaillée. Ils ont alors montré que les CE sont des cellules sensorielles puisqu'elles expriment des canaux ioniques voltage-dépendants, les rendant électriquement excitables. De plus, il semblerait que les CE sont des chimiocepteurs polymodaux réglés au niveau moléculaire pour détecter des stimuli physiologiquement pertinents. Pour cela, elles utilisent des récepteurs particuliers, à l'instar des canaux TRP. À titre d'exemple, le canal TRPA1 sert de récepteur aux facteurs irritants et le canal $Ad\alpha 2A$ -TRPC4 forme une cascade de signalisation, sensible aux catécholamines et liée à la réponse au stress. Autre fait intéressant, les cellules CE sont localisées à proximité étroite des fibres nerveuses exprimant les récepteurs 5-HT₃, et semblent même former des structures de type synaptique pour transmettre des signaux. D'ailleurs, il semblerait que près de deux tiers des CE font synapse avec les nerfs adjacents de la muqueuse intestinale (101). De ce constat, est née l'hypothèse que le couplage des cellules EE aux fibres nerveuses pourrait moduler les nerfs afférents du vague et transmettre, en quelques millisecondes, des informations sur les intestins au cerveau. Cela leur a valu la nouvelle appellation de « neuropodes ». Le circuit neuro-épithélial qu'elles modélisent, relie la lumière intestinale au tronc cérébral, permettant à ce dernier de détecter les stimuli intestinaux avec la minutie temporelle et l'habileté topographique d'une synapse.

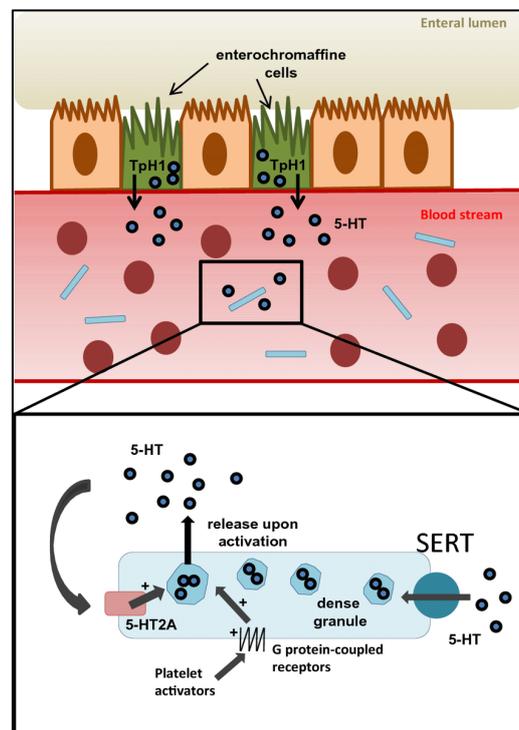


Figure 33 : Les cellules entérochromaffines – Journal of thrombosis and thrombolysis

iii. Signalisation immunitaire

Comme le GALT rassemble pas loin de deux tiers des cellules immunitaires de l'organisme, celles-ci entretiennent inévitablement des relations étriquées avec le cerveau.

Effectivement, les cellules immunitaires nichées dans les plaques de Peyer et dans l'épithélium intestinal sont susceptibles d'activer les récepteurs respectifs des afférences vagues et spinales, par le biais de molécules informatives. Par exemple, les mastocytes libèrent un cocktail de médiateurs composés de cytokines, protéases, 5-HT ou histamine. Or, les terminaisons de certaines afférences vagues et spinales se positionnent à proximité des cellules immunitaires. Par ce chemin, de simples changements inflammatoires dans les intestins peuvent entraîner une activation vagale, puis une hyperalgésie viscérale. En l'occurrence, des modifications induites par des médiateurs inflammatoires dans les terminaisons afférentes ont été rapportées. À titre d'illustration, la libération de neuropeptides, tels que la substance P et le peptide relié au gène de la calcitonine (PRGC), par les terminaisons nerveuses afférentes, entraîne une signalisation considérablement accrue des informations afférentes viscérales vers le SNC. A fortiori, la substance P et le PRGC font partie des substances les plus engagées dans la transmission de la douleur. (79)

Les produits des cellules immunitaires sont également capables d'influencer indirectement les propriétés fonctionnelles des cellules EE. Cette observation a été illustrée par l'accroissement de la sécrétion de cholécystokinine (une hormone peptidique relarguée par les EE) dans un modèle murin d'inflammation intestinale, suite à la libération d'IL-4 et d'IL-13 par les cellules T CD4⁺. (79)

Depuis peu, émerge un troisième acteur, considérablement engagé dans le mystérieux dialogue intestins-cerveau : le microbiote intestinal. Le système immunitaire, particulièrement actif au sein des intestins, connaît intimement la flore et, est capable d'y détecter un imperceptible changement. Les cellules de l'immunité, activées au contact des microorganismes, vont donc produire des seconds messagers qui stimulent le NV ou qui voyagent dans le sang jusqu'au cerveau.

E. Signalisation microbiote-intestin-cerveau

Aujourd'hui, le sujet abordé dans la littérature est non plus l'axe intestin-cerveau, mais plutôt l'axe microbiote-intestin-cerveau. Il semblerait que la colonisation bactérienne de l'intestin est primordiale, aussi bien dans le développement et la maturation du SNE que du SNC. En effet, le défaut de prolifération microbienne est associé à une expression et un renouvellement altérés des neurotransmetteurs dans les deux systèmes nerveux, ainsi qu'à une détérioration des fonctions sensori-motrices intestinales, comme un retard de la vidange gastrique et du transit intestinal. (102)

De surcroît, plusieurs travaux fédérés par l'Institut Pasteur dans le cadre du programme « Microbes et cerveau », sur des modèles animaux, ont mis en exergue une forte comorbidité entre les maladies gastro-intestinales chroniques et certains symptômes observés dans les maladies psychiatriques. À ce jour, chez l'humain, si les corrélations à partir de données statistiques suivent la même tendance, les mécanismes qui sous-tendent les interactions entre le microbiote et le cerveau sont encore loin d'être totalement élucidés. Pour l'instant, l'essentiel des preuves, liant les microbes au comportement et à la biochimie cérébrale, provient d'études animales.

Au cours des dernières décennies, les chercheurs ont identifié que l'échange entre les microbes, l'intestin et le cerveau fait intervenir une série d'acteurs différents, dont le système immunitaire, le système endocrinien, le système nerveux et le système circulatoire. En sachant que les systèmes immunitaire et endocrinien utilisent les voies neuronales et/ou sanguines pour agir.

Pour illustrer ces propos, prenons l'exemple d'une étude conduite en 2020 par un consortium de chercheurs de l'Institut Pasteur, du Centre National de Recherche Scientifique (CNRS) et de l'INSERM. Elle établit l'existence d'une relation causale entre une dysbiose intestinale et des troubles de l'humeur (103). Les chercheurs indiquent que, chez la souris, une altération de la flore provoquée par un stress chronique peut générer une baisse de production de métabolites lipidiques, appelés cannabinoïdes endogènes ou endocannabinoïdes. L'effondrement dans le sang puis dans le cerveau, de la quantité de ces métabolites, serait à l'origine d'un état dépressif (*cf. IV. - A.*). D'ailleurs, « *le simple transfert*

du microbiote d'un animal présentant des troubles d'humeur à un animal en bonne santé, suffit à induire des modifications biochimiques, et à lui conférer des comportements synonymes d'un état dépressif », relate Pierre-Marie Lledo, coauteur de l'étude. Dans ce cas précis, l'usage de certaines bactéries est sans doute un levier percutant pour restaurer un microbiote sain, et lutter plus efficacement contre les troubles de l'humeur.

Autre exemple, il a été démontré que le pathogène d'origine alimentaire *Campylobacter jejuni* induit de l'anxiété par activation du NV et des régions cérébrales dans lesquelles il se projette, et ce, avant que toute inflammation immunitaire significative ne se déclenche. À l'inverse, le probiotique *Lactobacillus rhamnosus*, diminue l'anxiété. Cela illustre clairement qu'un microbiote anormal, domicilié dans les intestins, est capable de modifier un message électrique qui transite par les nerfs, afin d'en informer rapidement le cerveau, et par conséquent le comportement de l'individu. Une fois l'infection installée, elle va en plus activer des réponses immunitaires innées des muqueuses, augmenter la perméabilité épithéliale, déréguler le SNE et activer les voies nociceptives, induisant des douleurs viscérales. (104)

En ce qui concerne la modulation de la barrière intestinale, elle est sans doute l'un des principaux mécanismes sollicités dans l'axe microbiote-intestin-cerveau. Une augmentation de la perméabilité intestinale entraîne une fuite de bactéries pathogènes et de leurs toxines de l'autre côté de l'épithélium. Or, la translocation de bactéries à travers la paroi intestinale déclenche une réponse inflammatoire, et l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires à l'origine d'une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). En fait, lorsque les signaux pro-inflammatoires atteignent le cerveau, l'axe HHS est activé pour rétablir l'homéostasie. En réponse au stress, les glucocorticoïdes sont libérés et affluent pour exercer leurs effets adaptatifs ailleurs, par exemple, pour réduire l'inflammation intestinale (105). Toutefois, un stress chronique altère ce retour à la normale en provoquant une inflammation chronique, qui aggrave d'autant plus l'altération de la barrière intestinale.

Inversement, la prise orale de probiotiques peut induire des effets centraux bénéfiques sur le stress et, plus largement sur la détresse psychologique. Lors d'une étude, des animaux anxieux ont été pré-traités avec une formule de probiotiques comprenant les souches *Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175 (102). Le traitement a permis de renforcer la qualité des jonctions serrées entre les cellules épithéliales, et a donc atténué

les voies inflammatoires et l'activité de l'axe HHS. Ce faisant, le taux de cortisol et de catécholamines plasmatiques, associés au modèle du stress, ont drastiquement diminué.

En prime, il s'avère que le microbiote est aussi capable de communiquer directement avec le cerveau. C'est ce qu'a révélé une nouvelle étude du groupe de chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS et de l'INSERM publiée en 2022 (106). Cette fois, ils ont dévoilé au travers d'un modèle animal qu'un sous-ensemble de neurones hypothalamiques détecte directement les variations de l'activité bactérienne, et adapte en conséquence l'appétit et la température corporelle. Pour cela, ils ont étudié le comportement de souris déficientes pour NOD2. NOD2 est un récepteur de l'immunité innée, exprimé par des neurones de diverses régions cérébrales, et capable de reconnaître des fragments de peptidoglycanes libérés de la paroi cellulaire des bactéries. Ces fragments sont appelés des muropeptides. Or, la consommation alimentaire induit une expansion du microbiote intestinal, elle-même suivie d'une augmentation de muropeptides par les bactéries intestinales. En présence des muropeptides, l'activité électrique des neurones dotés des récepteurs NOD2 est réprimée, régulant la satiété et la température corporelle. À l'inverse, lorsque les récepteurs NOD2 sont défectueux, l'activité neuronale n'est plus réprimée par les muropeptides, et le cerveau perd le contrôle de la prise alimentaire et de la température corporelle. En l'occurrence, les souris ont pris rapidement du poids.

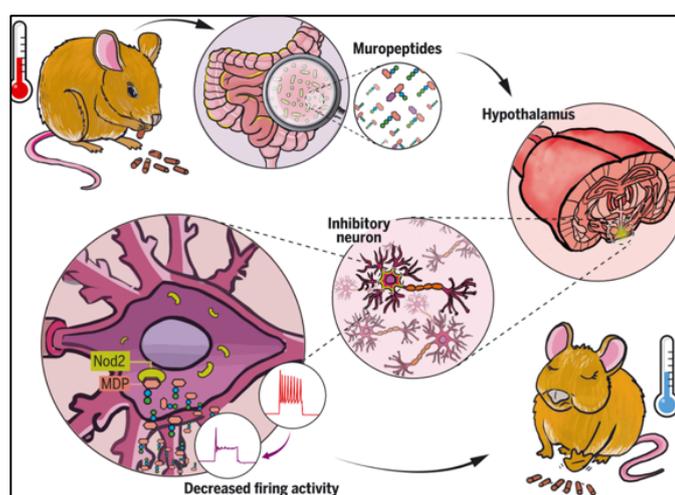


Figure 34 : Contrôle métabolique via l'axe intestin-cerveau - (106)

Ces résultats achèvent de fixer l'existence d'un dialogue direct entre les microbes commensaux et le cerveau, une découverte qui pourrait être exploitée pour de nouvelles approches thérapeutiques contre les troubles métaboliques, tels que le diabète ou l'obésité,

mais pas uniquement. NOD2 et ses ligands sont associés à la neurodégénérescence et aux fonctions de mémoire dans des modèles murins de maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

Les mécanismes propres au Parkinson et à la dépression seront développés dans la prochaine partie.

D'autres substances neurochimiques produites par le microbiote, et antérieurement citées, peuvent communiquer avec le cerveau comme le GABA, la 5-HT, l'ACh...ou encore des métabolites bactériens tels que les AGCC. (102)

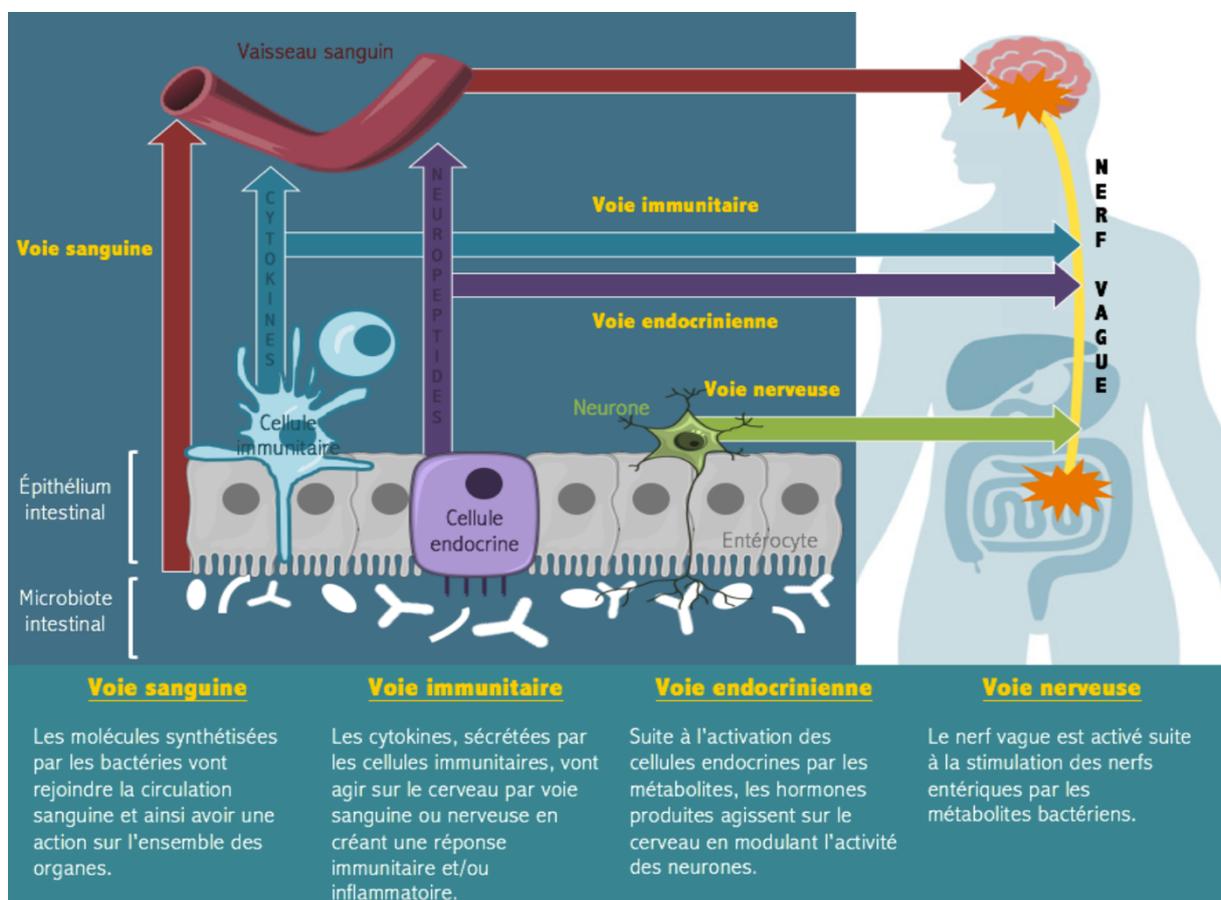


Figure 35 : Schéma récapitulatif de la connexion intestin-cerveau - Exden

IV. CAS D'ÉTUDE DE DEUX PATHOLOGIES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

La convergence de plusieurs disciplines - physiologie gastro-intestinale, microbiologie, neurologie et immunologie - a été cruciale pour le progrès scientifique. Elle a contribué à exposer l'existence d'un véritable équilibre harmonieux entre trois acteurs (microbiote, intestins, cerveau) parmi lesquels les microbes en constituent la pierre angulaire. L'harmonie au sein de cet écosystème exige des échanges constants entre les protagonistes concernés, par des voies de communication analogues à un réseau ferroviaire complexe. Cette communication bidirectionnelle, entre le tractus gastro-intestinal et le cerveau, conditionne la stabilité neurologique et psychiatrique de l'être humain. Or, le fardeau sanitaire, économique et social induit par les troubles mentaux est tel que la santé mentale est devenue une priorité de santé publique. Dans cette dernière partie, nous nous attellerons à illustrer comment notre flore digestive pilote notre santé mentale, au regard de deux pathologies : la dépression et la maladie de Parkinson.

A. Dépression

i. Généralités

Le terme « dépression » est généralement utilisé à tort, en référence à plusieurs types de troubles dépressifs. Du reste, l'usage familier du participe passé « déprimé » conduit parfois l'opinion publique à le confondre avec un état « dépressif ». Pourtant, la dépression est une maladie chronique qui ne se résume pas à une simple baisse de morale passagère, et nécessite donc une prise en charge médicale complète.

Dans la classification actuelle du *Diagnostic Statistical Manual*, cinquième version (DSM-5), la dépression correspond à l'« épisode dépressif caractérisé » (EDC) anciennement appelé « épisode dépressif majeur ». Il se manifeste par la diminution pathologique et quasi-permanente de l'humeur et de l'énergie, associée à des perturbations psychoaffectives, psychomotrices et physiologiques. (107)

Isolé ou répéter (épisode dépressif récurrent), l'EDC est plausiblement comorbide de tout autre trouble psychiatrique (troubles anxieux, addictifs...) ou non psychiatrique, et succède habituellement à des évènements de vie. (107)

ii. Épidémiologie

En France, l'EDC est le trouble de l'humeur le plus fréquemment rencontré en consultations, avec une prévalence, sur une année, de 12,5% chez les 18-85 ans, selon les résultats du Baromètre santé 2021 de Santé Publique France (SPF) (108). Il touche donc tous les âges de la vie, mais survient plus fréquemment chez le jeune adulte, avec une médiane d'âge de début de 25 ans. Les femmes présentent une prévalence 1,5 à 3 fois plus élevée que les hommes. Enfin, il est intéressant de noter que l'EDC est indépendant de l'ethnie et du niveau d'éducation (107). En fait, il résulte d'une interaction complexe de facteurs sociaux, psychologiques et biologiques. Par exemple, les personnes qui ont vécu des épreuves stressantes (chômage, deuil, traumatismes) sont davantage susceptibles que les autres de souffrir de dépression. (109)

On l'a bien compris, à travers ces chiffres, l'EDC est loin d'être une pathologie anodine. Au contraire, c'est une des maladies les plus dévastatrices en termes de

- Souffrance humaine : elle est associée à un risque suicidaire important avec 30 à 50% des tentatives de suicide en France qui en sont secondaires (107),
- Handicap : elle est la première cause d'années de vie perdues en bonne santé dans le monde (107),
- Et de coûts directs et indirects pour la société.

iii. Diagnostic

Un EDC se définit par une constellation de signes qui varient d'un sujet à un autre. Néanmoins, dans la mesure où le diagnostic est exclusivement clinique, les repères reposent sur des classifications bien définies. À l'heure actuelle, deux classifications sont communément utilisées : la Classification Internationale de l'Organisation Mondiale de la santé, dixième version (CIM-10) et le DSM-5.

Les critères DSM-5 pour un EDC sont les suivants (110) :

- A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent être présents, pendant une même période, d'une durée de deux semaines, et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est : soit 1/ une humeur dépressive, soit 2/ une perte d'intérêt ou de plaisir.

Nota Bene : ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

1/ Humeur dépressive, présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes).

2/ Diminution marquée du plaisir, pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3/ Perte ou gain de poids, significatif en absence de régime (ex. : modification du poids corporel en un mois excédant 5%), ou diminution ou augmentation de l'appétit, presque tous les jours.

4/ Insomnie ou hypersomnie, presque tous les jours.

5/ Agitation ou ralentissement psychomoteur, presque tous les jours.

6/ Fatigue ou perte d'énergie, presque tous les jours.

7/ Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée, presque tous les jours.

8/ Diminution de l'aptitude à penser, ou à se concentrer, ou indécision, presque tous les jours.

9/ Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes, sans plan précis, ou tentative de suicide, ou plan précis pour se suicider.

- B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative, ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.
- D. L'occurrence de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

De plus, il est d'usage de qualifier la sévérité d'un EDC selon les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-5 qui proposent trois niveaux gradués en léger, moyen, sévère (Figure 36). (111)

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-10	DSM-5	
Léger	2 symptômes dépressifs principaux et 2 autres symptômes dépressifs	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic	Retentissement léger sur le fonctionnement (perturbé par les symptômes) Quelques difficultés à poursuivre les activités ordinaires et les activités sociales, mais celles-ci peuvent être réalisées avec un effort supplémentaire
Modéré	2 symptômes dépressifs principaux et 3 à 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est compris entre « léger » et « grave »	Le dysfonctionnement pour les activités se situe entre ceux précisés pour l'épisode léger et l'épisode sévère
Sévère	3 symptômes dépressifs principaux et au moins 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic	Les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres : par exemple difficultés considérables voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales

Figure 36 : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère – Haute Autorité de Santé (HAS)

iv. Traitements pharmacologiques

Un bilan pré-thérapeutique clinique complet est systématiquement réalisé avant l'introduction d'un traitement pharmacologique. Seuls les patients qui présentent une forme d'EDC d'intensité modérée à sévère sont traités par un antidépresseur, en association à une prise en charge psychothérapeutique.

Aujourd'hui, il existe plus de vingt molécules disponibles, réparties en cinq classes thérapeutiques : les imipraminiques, les premiers à avoir été commercialisés, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), puis les antidépresseurs ciblant les neurones à 5-HT et/ou NAd (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA)) et enfin les « autres » antidépresseurs.

Les cinq familles d'antidépresseurs se distinguent par leur mécanisme d'action (112).

Classe	DCI	Mécanisme d'action
Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)	Fluoxétine PROZAC® Fluvoxamine FLOXYFRAL® Citalopram SEROPRAM® Escitalopram SEROPLEX® Sertraline ZOLOFT® Paroxétine DEROXAT®	Ils augmentent la concentration de 5-HT dans certaines zones du cerveau.
Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA)	Venlafaxine EFFEXOR® Minalcipran IXEL® Duloxétine CYMBALTA®	Ils augmentent la concentration de 5-HT et NAd dans certaines zones du cerveau.
Tricycliques ou imipraminiques	Amitriptyline LAROXYL® Amoxapine DEFANYL® Doxépine QUITAXON® Maprotiline LUDIOMIL® Trimipramine SURMONTIL® Clomipramine ANAFRANIL® Imipramine TOFRANIL® Dosulépine PROTHIADEN®	Inhibition non sélective de la recapture de la 5-HT, NAd et DA à l'origine d'une élévation des concentrations en monoamines dans la fente synaptique.
Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)	Iproniazide MARSILID®	Inhibition non sélective et irréversible de MAO-A et MAO-B, des enzymes qui dégradent les neurotransmetteurs.
	Moclobémide MOCLAMINE®	Inhibition sélective et réversible de MAO A, dont les substrats préférentiels sont la 5-HT et la NAd.
Autres	Miansérine ATHYMIL®	Antidépresseur tétracyclique et entre autres antagoniste α_2 . <i>(Mécanisme pas totalement élucidé)</i>
	Mirtazapine NORSET®	Antidépresseur tétracyclique et entre autres antagoniste α_2 . <i>(Mécanisme pas totalement élucidé)</i>
	Tianeptine STABLON®	Inducteur de la recapture présynaptique de la 5-HT.
	Agomélatine VALDOXAN®	Agoniste des récepteurs MT1 et MT2, antagoniste des récepteurs 5HT _{2C} (pas d'effet sur la recapture des monoamines).
	Vortioxétine BRINTELLIX®	Modulateur de la neurotransmission dans plusieurs systèmes, principalement sérotoninergique.

Le choix entre les différentes familles dépend du profil du patient, des signes cliniques, des antécédents médicaux, de la tolérance et de la maniabilité du médicament, ainsi que des probables antidépresseurs préalablement reçus.

Il est recommandé d'instaurer en première intention un ISRS, un IRSNA, la miansérine ou la mirtazapine. Comparativement aux autres classes, leur efficacité est équivalente et les effets indésirables sont moindres. Les effets anticholinergiques et cardiologiques des antidépresseurs tricycliques justifient leur prescription en seconde intention. Ensuite, la tianeptine et l'agomélatine sont prescrits en troisième intention, en raison du risque de pharmacodépendance de la tianeptine et du risque hépatotoxique de l'agomélatine. Les IMAO ne sont, quant à eux, prescrits qu'en dernier recours et en cas d'échec thérapeutique, car ils provoquent des problèmes de tolérance et font l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses. (113)

Les objectifs de la prise en charge sont multiples, atteindre une rémission complète et prévenir le risque suicidaire et les récurrences qui sont fréquentes.

À noter, les effets bénéfiques (regain de sommeil, d'appétit, d'énergie, de plaisir...) ne se manifestent qu'après plusieurs semaines de traitement, soit deux à six semaines. Pour cette raison, un traitement anxiolytique est souvent instauré en début du traitement. Il est arrêté, pas à pas, lorsque les effets des antidépresseurs commencent à être appréciés. De même, pour atteindre les objectifs précédemment cités, les patients doivent être traités et suivis pendant au moins six mois, en sachant qu'un arrêt intempestif expose à un risque de rechute important. (113)

Aujourd'hui, beaucoup de patients sont en échec thérapeutique, et des solutions complémentaires sont attendues.

v. Mécanismes physiopathologiques

Afin d'appréhender l'intérêt naissant de la communauté scientifique vis-à-vis de notre écosystème intestinal dans les troubles dépressifs, il serait utile de se remémorer les prémices des théories qui ont conduit à une meilleure compréhension de cette pathologie.

1. Perspectives historiques

L'arsenal thérapeutique, actuellement sur le marché, a su guider pas-à-pas la recherche sur la physiopathologie de la dépression. Véritablement, les multiples options pharmacologiques ont favorisé l'émergence de deux hypothèses qui ont marqué l'histoire de la psychiatrie.

La première est celle du déficit monoaminergique. Cette théorie suggère qu'il existe un hypofonctionnement des voies monoaminergiques dans certaines structures cérébrales des patients dépressifs. Partant de cette constatation, les antidépresseurs permettraient donc de rétablir la neurotransmission médiée par la 5-HT, la NAd et la DA : plus il y a des monoamines dans la fente synaptique et plus on observe une amélioration de l'humeur du patient. L'hypothèse a germé, après la découverte fortuite à la fin des années 50, de l'effet antidépresseur de certaines drogues, à savoir les tricycliques et les IMAO. La reconnaissance de ces molécules est une révolution pour la psychiatrie biologique. Guidé par un raisonnement rationnel scientifique, et dans une démarche de parfaire la théorie sérotoninergique, sont apparues plus tard, de nouvelles classes d'antidépresseurs : les ISRS et les IRSNA. (114)

Pour autant, le modèle neurochimique de la dépression ne permet pas de comprendre le long délai d'action des antidépresseurs qui contraste avec la modulation chimique immédiate qu'ils induisent. D'autres hypothèses naissantes effritent doucement le dogme monoaminergique à partir des années 70.

En outre, il semblerait que les antidépresseurs pourraient induire des cascades moléculaires qui aboutissent au recrutement de facteurs neurotrophiques aptes à restaurer l'activité synaptique. Cette approche de la dépression s'accorde avec l'hypothèse apoptose/neurogenèse. Pendant plus de cent ans, on a cru à tort que chez les mammifères, la neurogenèse se produisait exclusivement au cours du développement du cerveau, c'est-à-dire de la période prénatale jusqu'à avant la puberté. Or, un nombre croissant de travaux scientifiques a permis d'établir que le cerveau d'un mammifère adulte est aussi capable de générer de nouveaux neurones à partir de cellules souches (115). L'un des pionniers de cette découverte est Joseph Altman, un biologiste américain. Ses travaux, bien que publiés dès les années 60, furent ignorés et discrédités jusqu'en 1999. Cette date marque l'introduction

d'une nouvelle méthode de détection de la division cellulaire via un analogue synthétique de la thymidine, le bromodéoxyuridine (BrdU). Celui-ci donna un second souffle aux recherches (116). Pour la première fois, des cellules souches neurales furent identifiées au sein du cerveau adulte.

À ce jour, les scientifiques s'accordent à dire qu'il existe deux régions cérébrales germinatives chez la plupart des mammifères : le bulbe olfactif et le gyrus denté de l'hippocampe. Chez l'Homme adulte, 700 nouveaux neurones sont formés par jour, avec un léger déclin au cours du vieillissement. (117)

De manière plus explicite, la neurogenèse désigne l'ensemble des processus, qui, à partir de la division de cellules souches neurales, donne naissance à des cellules capables de se différencier en neurones. Les neurones naissants subissent une sélection, et une infime partie d'entre eux, devenus matures et fonctionnels, s'intègrent dans les circuits cérébraux préexistants. Cela permet de maintenir le volume, par exemple, du gyrus denté constant. (117)

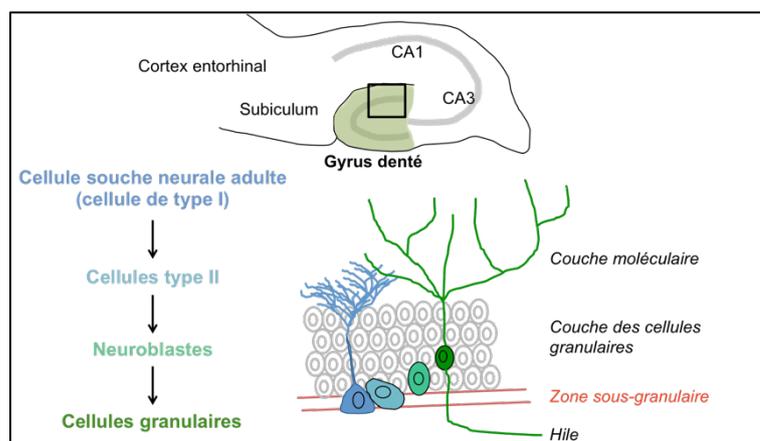


Figure 37 : Neurogenèse de l'hippocampe - wikipédia

L'application de cette notion à la pathologie dépressive s'appuie sur les observations neuro-anatomiques. En effet, un déséquilibre de la balance apoptose/neurogenèse, dans les régions citées, est à l'origine d'une altération de la neuroplasticité chez le patient dépressif, avec une inaptitude, par rapport aux personnes en bonne santé, à former de nouveaux neurones. De même, la récupération volumétrique de ces régions, après traitement antidépresseur, n'en est que plus parlante. (95), (118)

Pour détailler brièvement, voici quelques facteurs physiologiques capables d'influer la balance apoptose/neurogenèse dans l'hippocampe (95) :

- La 5-HT semble promouvoir la neurogenèse dans l'hippocampe.
- Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau, plus connu sous le nom de BDNF, est une protéine essentielle à la prolifération, la différenciation et la survie des neurones.
- Un défaut de régulation du système de réponse au stress chronique, dépendant de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), conduit à une sécrétion anormale de cortisol chez certains patients. Comme l'hippocampe possède un grand nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes, et que le cortisol est neurotoxique, il favorise une dégénérescence neuronale dans l'hippocampe.
- La balance glutamate/GABA, déjà évoquée dans la partie précédente, a aussi une action déterminante. L'hippocampe est riche en neurones glutamatergiques. Le glutamate qui possède un rôle excitateur, est impliqué dans la mémorisation et la plasticité neuronale. Deux types de récepteurs inotropiques au glutamate ont été décrits et possèdent un rôle important dans la neuroplasticité : les NMDA-R et les récepteurs de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA-R). La stimulation des AMPA-R entraîne une augmentation du BDNF, tandis que celle des NMDA-R a tendance à freiner la production du BDNF. D'autre part, si l'activation des NMDA-R s'avère trop importante, l'entrée massive d'ions calcium a un effet délétère, neurotoxique, sur la cellule. Ainsi, en cas de stress sévère, on observe un excès de glutamate dans la fente synaptique qui, à concentration suffisante, devient une excitotoxine pouvant entraîner la mort cellulaire. (114)

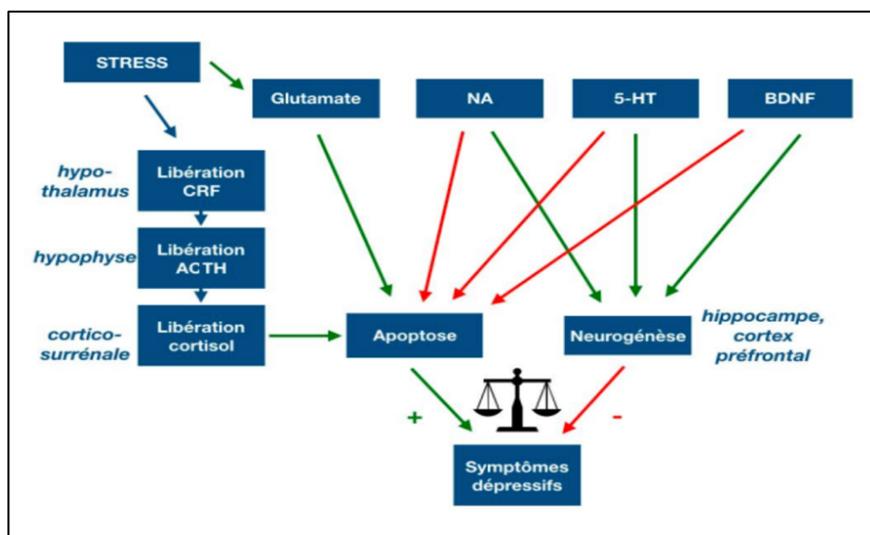


Figure 38 : Facteurs de stress et facteurs neurotrophiques modulant les symptômes dépressifs

- cours magistraux de 3^e année de pharmacie, Dr Angelo Contarino

Plusieurs études ont mis en évidence l'implication des antidépresseurs sur les phénomènes de neurogenèse. Toutefois, en dépit des avancées notables des connaissances sur la dépression et le développement de molécules thérapeutiques disparates, la résistance aux antidépresseurs demeure un phénomène criant : 30% des patients ne répondent pas de manière adéquate à un traitement antidépresseur et souffrent de dépression dite « résistante ». (119)

La recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques est donc devenue un enjeu majeur. Parallèlement, d'autres voies affluent, dont celle qui implique l'axe microbiote-intestin-cerveau, particulièrement prometteuse. Elle met en évidence des mécanismes inédits, et aboutit à l'identification de cibles pharmacologiques distinctes. Pour l'avenir, il est possible d'envisager un ajustement des traitements en fonction des profils individuels et cliniques.

2. Rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la dépression

Voilà plusieurs années que l'origine de la dépression, évoquée par la communauté scientifique, ne se résume plus uniquement au SNC : la dépression pourrait également avoir une origine périphérique.

2.1 La composition du microbiote intestinal des patients dépressifs

De nombreuses données, expérimentales et cliniques, soutiennent que la composition du microbiote intestinal est différente entre les personnes atteintes de troubles dépressifs et celles qui n'en souffrent pas. En effet, des preuves accumulées provenant d'études chez les patients dépressifs, et des modèles animaux, ont révélé des altérations statistiquement significatives, dans l'abondance de différentes espèces, parmi les phyla Firmicutes, Bactéroidètes, Actinobactéries et Protéobactéries (120), (121), (122). Certaines populations bactériennes sont déficitaires, quand d'autres, au contraire sont en excès.

Malheureusement, à ce jour, il apparaît que les résultats de ces multiples études sont très confus. Les incohérences s'expliquent par la méthode de classification des patients (symptômes, diagnostic, âge, sexe, IMC, pays d'étude, prise de médicaments psychotropes, régime alimentaire), la méthode de mesure (stockage des échantillons fécaux, biomarqueurs définis) et la méthode d'analyse des résultats (régions variables, bases de données, seuils non standardisés) (123). Toutes ces variables sont autant de biais possibles dont il faut tenir compte. De plus, différentes signatures microbiennes peuvent aboutir au même phénotype, en raison de la redondance fonctionnelle. En somme, il est beaucoup trop tôt pour conclure que le microbiote intestinal est différent chez un patient dépressif. Des études avec plus de participants sont nécessaires, et ces études devraient se concentrer non seulement sur la composition microbienne intestinale, mais également sur sa fonction, en y incluant les facteurs de confusion. Aller au-delà de la composition taxonomique, pour englober avec précision l'interaction hôte-microbiome, revient à utiliser la métabolomique et le séquençage métagénomique, et non juste le séquençage du gène de l'ARNr 16S.

Aussi, la composition suivante est celle issue d'une méta-analyse et une méta-régression d'articles recherchés dans PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, Ovid, Cochrane Library, ProQuest et PsycINFO depuis la création de la base de données, jusqu'en mars 2022. Puis, les stratégies de recherche ont été révisées en mars 2023 pour une mise à jour (123). Finalement, ce sont quarante-quatre études qui ont été identifiées et incluses dans la méta-analyse, intégrant 2091 patients dépressifs et 2792 témoins. Parmi les résultats les plus cohérents, figure une abondance plus faible des genres *Butyricoccus*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter*, *Eubacterium*, *Romboutsia*, *Subdoligranulum*, ainsi qu'une abondance plus élevée des genres *Eggerthella*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Flavonifractor*,

Holdemania, *Lachnoclostridium*, *Paraprevotella*, *Rothia* et *Streptococcus* chez les participants souffrant de troubles dépressifs, par rapport aux témoins. Cette méta-analyse rend compte que le trouble dépressif se caractérise par une réduction des bactéries anti-inflammatoires productrices de butyrate, tandis que les genres pro-inflammatoires sont enrichis. Par exemple, les bactéries *Faecalibacterium* et *Coprococcus*, productrices de butyrate, sont systématiquement combinées à des indicateurs de qualité de vie plus élevés. (124)

2.2 Le lien entre dysbiose et troubles dépressifs

Un tel déséquilibre affecte la différenciation et la prolifération des cellules souches neurales dans les niches neurogènes du cerveau, et abolit l'efficacité des antidépresseurs. Des données expérimentales sur des modèles d'animaux, exempts de germes, étayent le lien entre le microbiote intestinal et la neurogenèse (125). La détection de la BrdU, par des techniques d'immunohistochimie, a démontré que, par rapport aux souris conventionnelles, les souris privées de microbe produisent beaucoup moins de cellules nerveuses dans la zone de l'hippocampe, et présentent une altération dans l'expression des gènes liés à la plasticité synaptique (diminution significative de BDNF). Puis, de façon inattendue, les souris sans germe, et transplantées avec un microbiote issu de souris donneuses, ont montré une neurogenèse accrue dans l'hippocampe du cerveau, et une croissance intestinale rendue plus importante.

Alors, quels sont les mécanismes biochimiques et moléculaires, en jeu dans la chaîne causale d'évènements, conduisant à un dysfonctionnement de la neurogenèse ?

On l'a déjà évoqué, mais la myriade de micro-organismes résidant dans notre intestin fluctue sous l'impulsion de nombreux facteurs, intrinsèques ou extrinsèques, divers et souvent synergiques. Parmi eux, nous pouvons citer le stress chronique, face auquel le microbiote intestinal est très sensible, et qui est parmi les facteurs de risque les plus décisifs dans l'émergence d'un EDC. De façon plus détaillée, l'exposition chronique à des facteurs de stress stimule les nerfs spinaux sympathiques qui libèrent la NAd dans les intestins. Celle-ci enrichie le microbiote intestinal en bactéries virulentes (*E.coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*...) Autrement, le stress chronique augmente la libération d'ACh par les nerfs cholinergiques et de glucocorticoïdes par l'axe HHS, qui relâchent les jonctions serrées de la barrière intestinale.

Ces facteurs facilitent la pénétration des bactéries et de leurs toxines, comme le LPS, à travers la barrière intestinale affaiblie. (105)

En ce qui concerne le microbiome intestinal dérivé du stress, il induit :

- L'effondrement de la signalisation endocannabinoïde. Ces petites molécules se lient sur des récepteurs particuliers (CB1 et CB2) localisés dans les neurones de l'hippocampe et augmentent la neurogenèse. (125)
- Une altération des voies monoaminergiques, et surtout de la 5-HT dans le tronc cérébral, en diminuant l'expression des enzymes engagées dans leur biosynthèse et la disponibilité des précurseurs, comme le tryptophane. Pour rappel, les neurones sérotoninergiques du tronc cérébral projettent leurs axones dans plusieurs zones du cerveau, y compris l'hippocampe. Des modifications de la biodisponibilité de la 5-HT du tronc cérébral pourraient donc avoir un impact sur la neurogenèse hippocampique. (126)
- Un blocage des effets des antidépresseurs. Il a été mis en évidence que le transfert fécal de souris, exposées à un stress chronique léger, vers des témoins sains, altère les effets pro-neurogènes de la Fluoxétine. Il s'agit d'un ISRS connu pour favoriser la prolifération, la différenciation et la survie des cellules progénitrices de l'hippocampe. Ce point-ci découle directement du précédent, c'est-à-dire l'action de certaines espèces bactériennes sur la synthèse de la 5-HT. Le microbiote pourrait ainsi constituer un facteur prédictif de réponse aux antidépresseurs. (125)
- Une diminution des facteurs pro-neurogènes dans le cerveau : le facteur neurotrophique BDNF et les facteurs de transcription CREB et *Forkhead Box class O* (FOXO). (126)
- Un déclin des médiateurs chimiques d'origine bactérienne, dont les AGCC. Les AGCC interagissent localement avec les cellules EE, les cellules immunitaires des muqueuses et les terminaisons nerveuses vagues, pour propager la signalisation ascendante. Autrement, ils peuvent aussi traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), se lier

aux RCPG, exerçant alors un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire sur la fonction cérébrale à plusieurs niveaux. Par exemple, il a été démontré que les AGCC ont une fonction cruciale dans la maturation de la microglie et son fonctionnement optimale. Les cellules microgliales sont les macrophages résidents hautement différenciés du SNC, semblables aux gardiens immunologiques du cerveau. Elles sont chargées de maintenir, de façon adéquate, les réponses immunes et contribuent à la réparation tissulaire. Enfin, les AGCC modulent la libération de neuropeptides comme la 5-HT. (125)

- Une neuro-inflammation précoce et tardive, associée à une élévation du taux de cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale ($TNF\alpha$), IL-1 et IL-6. Certaines données cliniques et précliniques évoquent que la neuro-inflammation est mêlée aux trois corrélats neurobiologiques de l'EDC, à savoir déplétion cérébrale en 5-HT, dérégulation de l'axe HHS et altération de la neurogenèse adulte (127). Par exemple, il a été rapporté que la stimulation vagale aiguë ou chronique augmente l'expression de l'IL-1 β dans l'hypothalamus et le gyrus denté de l'hippocampe. Une étude récente a également fourni des preuves que le microbiote peut influencer la neurogenèse en modulant le système immunitaire cérébral, spécifiquement à travers les cellules de la microglie. L'activation de la microglie de l'hippocampe est régulée par l'expression accrue des PRRs (NOD1, NOD2, TLR2...) et du récepteur de l'IL-17 (128). Les signaux anti-inflammatoires préservent à leur tour l'intégrité de la barrière intestinale et, ce faisant, affectent indirectement la plasticité de l'hippocampe et la neurogenèse. (125)

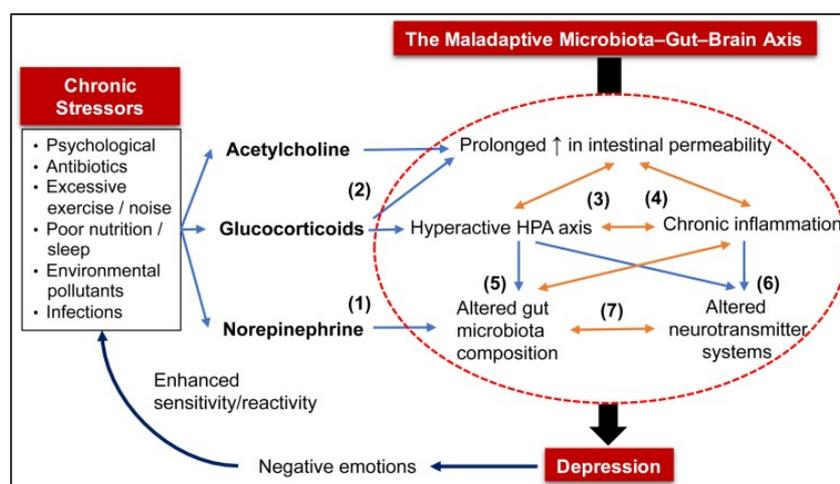


Figure 39 : Le rôle des facteurs de stress dans la pathogenèse de la dépression, au travers de l'axe microbiote-intestin-cerveau (105)

Les apports microbiens sont, soit relayés par les fibres afférentes du NV, ou soit traversent la circulation systémique et la BHE jusqu'au SNC. Les afférences du système parasympathique, l'HHS, ainsi que les signaux du système monoaminergique et les molécules immunitaires et inflammatoires, modifient les circuits neurogènes.

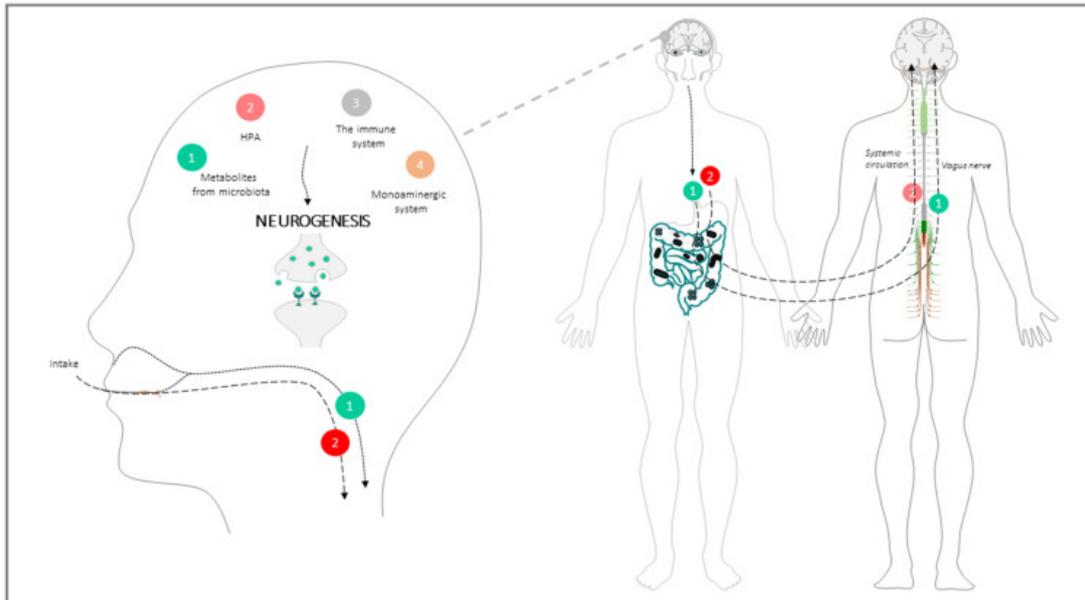


Figure 40 : Architecture des voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau, ayant un impact sur la neurogenèse (125)

- **Le nerf vague**

Relatif au système parasympathique, le NV incarne la principale voie de communication entre l'intestin et le cerveau, activée ou inactivée par des métabolites microbiens, synthétisés dans l'intestin.

Une étude conjointe de l'INSERM, de l'institut Pasteur et du CNRS en 2023, montre l'implication du NV et de notre colonie de bactéries dans la physiopathologie de la dépression (129). Ils ont formulé l'hypothèse que le NV, le lien anatomique entre le tube digestif et le cerveau, pourrait relayer les effets des modifications de la flore digestive sur des régions cérébrales impliquées dans la gestion des émotions.

Pour ce faire, ils ont procédé à des transferts de microbiote de souris présentant un état dépressif à d'autres, saines, ayant un nerf pneumogastrique intact ou sectionné au niveau de l'abdomen. On parle de vagotomie. L'équipe s'est aperçue que les souris contrôles ont développé les symptômes d'un EDC, à savoir perte d'intérêt, de curiosité, de motivation, ou

encore une apathie lors d'exercices simples. En revanche, chez celles qui ont subi une vagotomie, la transplantation de microbiote n'a pas engendré de signes dépressifs. « *L'effet est très significatif puisque la totalité des animaux concernés a été protégée de la maladie. La vagotomie a provoqué un découplage de l'intestin et du cerveau qui a suffi à préserver les sujets de l'état dépressif provoqué par la dysbiose intestinale* », explique la chercheuse Eleni Siopi. (129)

Les terminaux afférents vagues situés dans le chorion de la muqueuse digestive peuvent interférer, directement ou indirectement, avec le microbiome, et détecter les signaux immunitaires ou endocriniens du tractus gastro-intestinal. Les résultats de cette étude soutiennent donc que ce sont des protagonistes majeurs du système de régulation de l'axe intestin-cerveau et des cibles potentielles d'une intervention thérapeutique, pour les troubles liés à la dépression. En revanche, la limite de cette étude est qu'elle ne permet pas d'identifier des souches bactériennes spécifiques, susceptibles d'impacter le cerveau, via un circuit NV-hippocampe. La méta-omique pourrait aider à démêler les médiateurs moléculaires de l'axe microbiote-intestin-cerveau.

- **La voie sanguine**

Les métabolites produits par les microbes intestinaux voyagent dans le sang, traversent la BHE, et atteignent directement le cerveau, où ils provoquent des interférences hormonales ainsi que des changements cognitifs. La perturbation de l'axe HHS représente un mécanisme non négligeable des changements cérébraux liés aux microbes. D'ailleurs, les bactéries et les substances qu'elles libèrent par les sites périphériques peuvent endommager la BHE et altérer son intégrité physique ou induire la libération locale de substances neuro-immunes par les cellules barrières, conduisant finalement à des troubles mentaux. (125)

vi. Vers de nouvelles thérapeutiques

Les approches thérapeutiques potentielles tendent à cibler le microbiote pour agir sur l'axe intestin-cerveau, et *de facto*, la neurogenèse. Les stratégies adjuvantes, récemment envisagées, comprennent les régimes alimentaires modifiés, les biotiques (probiotiques, prébiotiques, postbiotiques) et la transplantation de microbiote fécal (TMF). Pour l'instant,

ces approches viennent compléter le traitement antidépresseur, non le remplacer. *In fine*, nous parlerons de la kétamine, un nouvel espoir pour les patients en échec thérapeutique.

1. Régime alimentaire

Qu'importe la pathologie, la primauté des règles hygiéno-diététiques est obligatoire. Un régime alimentaire équilibré, en quantité et en qualité, est particulièrement attrayant de par sa faisabilité. En termes simples, maintenir un cerveau sain, tout au long de la vie, nécessite de « bonnes » bactéries intestinales, et donc une bonne alimentation. « *Avec la connaissance actuelle de la science, c'est simplement de reconnaître que l'on est microbien et que, donc, l'on va pouvoir s'aider soi-même en nourrissant bien son microbiote intestinal. Et les moyens d'agir, c'est, directement sur le microbiote, lui apporter de l'énergie* » affirme Joël Doré.

Une alimentation qui optimise la santé mentale exige donc des nutriments spécifiques :

- Vitamines (vitamine B, D...)
- Minéraux (magnésium, fer...)
- Graisses polyinsaturées (acide eicosapentaénoïque (EPA), acide docosahexaénoïque (DHA)...)
- Acides aminés (tryptophane...)

MACRONUTRIMENTS (130)	Glucides	40-55% AET ⁴	Sucres ou « glucides simples »	Maximum 100 g/jour			
			Fibres	30 g/jour			
	Lipides	35-40% AET	Acides gras saturés	Maximum 12% AET			
			AGPI essentiels	AGPI n-6	Acide linoléique (LA)	4% AET	
				AGPI-n-3	Acide alpha-linolénique (ALA) à partir duquel est synthétisé EPA et DHA	ALA : 1% AET EPA + DHA : 500 mg/jour	
Protéines	10-20% AET	Les acides aminés sont l'unité de base des protéines avec 9 acides aminés essentiels à apporter par l'alimentation dont le tryptophane					
MICRONUTRIMENTS (130)	Vitamines	Molécules liposolubles (A,D,E,K) et hydrosolubles (B,D)					
	Minéraux	Sodium, potassium, magnésium, calcium, chrome, fer, iode, cuivre, zinc...					

⁴ Apport Énergétique Total

Sources alimentaires riches en fibres à effet prébiotique (5)				
Légumes	Légumineuses	Fruits	Grains	Oléagineux
Ail, artichaut, asperge, brocoli, châtaigne, chicorée, chou, échalote	Lentille, flageolet, haricot noir, haricot rouge, pois chiche	Ananas, banane, coing, fruits rouges, fruits secs, kaki, mangue	Avoine, blé entier, chicorée, lin, orge	Amandes, pistaches, noix

Vitamines	Sources alimentaires (131)	Référence Nutritionnelle pour la Population ⁵ (RNP) <u>adulte</u>
Vitamine A	<u>Rétinol</u> : abats, jaune d'œuf, beurre <u>Caroténoïdes provitaminiques</u> : légumes (carottes, patates douces, légumes à feuilles vertes) et fruits (mangues et melons)	Hommes : 750 µg ER* /j Femmes : 650 µg ER /j *Équivalent Rétinol
Vitamine B1 (thiamine)	Produits céréaliers complets, porc et oléagineux	0,1, mg/MJ
Vitamine B2 (riboflavine)	Foie, produits laitiers (fromages, lait, yaourts), œufs	1,6 mg/j
Vitamine B3 (niacine)	Foie, viandes, poissons, produits de la mer, céréales complètes	1,6 mg EN**/MJ **Équivalent Niacine
Vitamine B5 (acide pantothénique)	Viandes, pain, produits laitiers	Hommes : 6 mg/j Femmes : 5 mg/j
Vitamine B6	Origine végétale (céréales, légumes amylicés, produits dérivés du soja, fruits autres qu'agrumes) et animale (foie de bœuf, de veau, de porc et de volaille, poissons)	Hommes : 1,7 mg/j Femmes : 1,6 mg/j
Vitamine B8 (biotine)	Foie, œufs cuits, champignons, certains fromages	<i>Faute de données suffisantes</i> <i>AS⁶ = 40 µg/j</i>
Vitamine B9 (folates)	Légumineuses, légumes à feuilles et foie	330 ug EEA***/j ***Équivalents Folates Alimentaires
Vitamine B12 (cobalamine)	Abats, poissons, œufs, viande, lait et autres produits laitiers	<i>AS = 4 µg/j</i>
Vitamine C (acide ascorbique)	Fruits (cassis et agrumes) et légumes (persil, poivron rouge)	110 mg/j
Vitamine D	Poissons gras, huile de foie de morue, jaune d'œuf	<i>AS = 15 µg/j</i>
Vitamine E	Huiles végétales, huile de foie de morue, certains fruits à coque	<i>AS hommes = 10 mg/j</i> <i>AS femmes = 9 mg/j</i>
Vitamine K	<u>K1</u> : légumes à feuilles vert foncé (herbes aromatiques, chou frisé, épinards...), huiles végétales <u>K2</u> : foie, viande de bœuf, volaille, jaune d'œuf, produits laitiers fermentés	<i>AS = 79 µg/j</i>

⁵ Apport qui couvre, en théorie, le besoin de 97,5% de la population, tel qu'estimé à partir des données expérimentales.

⁶ Apport satisfaisant : apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant. Est considéré comme la référence nutritionnelle retenue si le RNP ne peut être estimé ou si la valeur n'est pas jugée satisfaisante.

Minéraux	Sources alimentaires (131)	Référence Nutritionnelle pour la Population (RNP) <u>adulte</u>
Calcium	Produits laitiers, légumineuses, fruits à coque, produits céréaliers, certains légumes-feuilles (choux, blettes, épinards...), fruits de mer, certaines eaux dures riches en calcium et magnésium	950-1000 mg/j
Magnésium	Oléagineux, chocolat, café, céréales complètes, mollusques, crustacés, certaines eaux minérales	<i>AS hommes = 380 mg/j</i> <i>AS femmes = 300 mg/j</i>
Potassium	Chocolat, banane, légumes, produits laitiers	<i>AS = 3500 mg/j</i>
Fer	Viande, abats, poissons, fruits de mer, jaune d'œuf, légumineuses, noix, céréales et légumes à feuilles vertes	Hommes : 11 mg/j Femmes 11-16 mg/j
Sélénium	Poissons et fruits de mer, viande, œufs, oléagineux	<i>AS = 70 µg/j</i>
Zinc	Viande, abats, fromage, légumineuses, poissons et fruits de mer	<i>Hommes : 9,4 - 14 mg/j</i> <i>Femmes : 7,5 - 11 mg/j</i>

Nombreux sont les micronutriments qui agissent comme des cofacteurs enzymatiques engagés dans la signalisation cellulaire et les voies métaboliques, à l'origine des neurotransmetteurs. (132)

Le modèle crétois (*cf. II. - C. - iv. - 3.*) apporte raisonnablement les éléments essentiels pour prévenir la dépression, comme les fruits, les légumes, les noix, les céréales, les légumineuses ou encore les fruits de mer. De surcroît, il contient des aliments aux propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires qui concourent à une amélioration de la santé mentale. Par exemple, un régime riche en fibres réduit le pH intestinal, empêchant ainsi la prolifération des bactéries nocives, et optimise la production de monoamines (132). De même, un apport insuffisant en AGPI oméga-3 est selon certaines études, associé à un comportement émotionnel altéré. Pour vérifier cette hypothèse, des chercheurs de l'INSERM et de l'INRA ont soumis des souris à un régime pauvre en oméga-3. Ils ont découvert qu'un déséquilibre du ratio oméga-6/oméga-3 perturbe la transmission nerveuse dans le cerveau, au niveau des récepteurs cannabinoïdes. En effet, sur le plan physiologique, le système endocannabinoïde est fondamental dans la plasticité synaptique à long terme. Un dysfonctionnement neuronal s'accompagne alors de comportements dépressifs chez les souris mal nourries, à l'image des populations des pays industrialisés. (133)

Autrement, dans le régime crétois, tous les composants alimentaires sont riches en polyphénols. Les polyphénols sont de puissants antioxydants, largement distribués dans le monde végétal (fraises, litchis, raisins, artichauts, persils...). Cette classe de molécules se

caractérisé par la présence de groupes phénoliques arrangés en structures complexes. Ils sont communément subdivisés en phénols simples, acides phénoliques et coumarines, naphthoquinones, stilbénoides, flavonoïdes, auxquels s'ajoutent les formes polymérisées (lignanes, lignines et tanins condensés). L'accent est mis sur les polyphénols, car ce sont des candidats potentiels au soutien de l'activité pro-neurogène. En outre, ils exercent des effets protecteurs sur la santé mentale, en régulant positivement les systèmes de défense naturels de l'organisme, en stabilisant les radicaux libres, et en réduisant les dommages oxydatifs (134).

Une revue systématique de la littérature, rédigée à partir de recherches référencées dans plusieurs bases de données (Proquest, Scopus, Medline, Cinahl et Embase), a analysé le rôle des polyphénols sur les symptômes de la dépression chez l'Homme (135). Vingt-neuf études ont révélé un effet statistiquement significatif des polyphénols sur la dépression, en sachant qu'une variété de polyphénols différents a été évaluée. Parmi eux, les polyphénols qui ont démontré une efficacité sur les symptômes dépressifs sont les isoflavones de soja, les flavanols de cacao, la curcumine, l'acide hydroxycinnamique de café, les flavonols de noix, les flavanones d'agrumes et le resvératrol stilbène. Ils agissent via divers mécanismes. Par exemple, des études sous-entendent une interaction entre les polyphénols et la MAO, minimisant la dégradation des neurotransmetteurs monoaminergiques, et augmentant les concentrations de 5-HT et de DA (136). D'autres études décrivent leurs propriétés anti-inflammatoires, via l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires et la neutralisation des radicaux libres. Plus important encore, les polyphénols peuvent moduler les voies de signalisation et les facteurs de transcription, contrôlant la neurogenèse, tels que le *Nuclear Factor-Kappa B* (NF- κ B) (137). Enfin, les polyphénols modifient la composition du microbiote, en favorisant l'expansion de certaines espèces bactériennes, et en inhibant d'autres. En retour, après absorption, les bactéries intestinales sont en mesure de les transformer en neurotransmetteurs et métabolites, aux propriétés bioactives et anti-inflammatoires (138).

A l'opposé, l'activité antioxydante, la biodisponibilité et les interactions enzymes-récepteurs cellulaires varient drastiquement en fonction de la structure chimique des polyphénols. Il faut également garder en mémoire que les polyphénols alimentaires, les plus courants, ne sont pas nécessairement les plus actifs en raison d'une mauvaise absorption intestinale, d'un métabolisme et d'une excrétion élevés par l'organisme. (136)

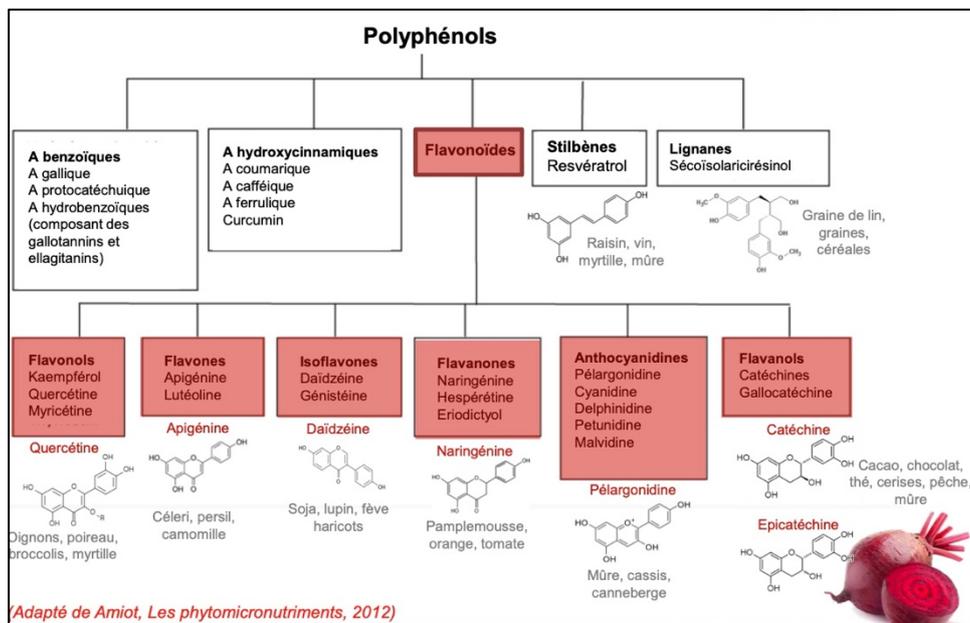


Figure 41 : Composés phénoliques – adapté de Amiot, Les phytomicronutriments, 2012

Pour finir, les résultats d'une méta-analyse d'études observationnelles menée par des chercheurs de l'INSERM et de l'Université de Montpellier, montrent une coalition cohérente entre un régime inflammatoire et des symptômes dépressifs incidents, ce qui fortifie l'hypothèse selon laquelle, éviter les aliments pro-inflammatoires au profit d'un régime anti-inflammatoire, pourrait contribuer à prévenir l'incidence d'épisodes dépressifs. À fortiori, il semblerait que l'adoption du régime méditerranéen est associée à une diminution de 33% d'un risque de dépression. Pour autant, ces résultats sont loin d'être universels et les études cliniques n'en sont qu'à leurs balbutiements. (139)

Aujourd'hui, nombreux sont les compléments alimentaires facilement accessibles en pharmacie ou directement sur internet. Cependant, en l'absence de preuves convaincantes d'efficacité, en 2012, les autorités sanitaires européennes ont interdit aux compléments alimentaires contenant de l'EPA, de l'huile de lin et du 5-HTP, de prétendre améliorer l'humeur ou l'équilibre émotionnel. De plus, le 5-HTP est contre-indiqué chez les patients traités par antidépresseurs. En outre, un surdosage en 5-HTP peut entraîner un excès de 5-HT dans le corps qui se traduit par une confusion, de l'agitation, une forte fièvre, des sueurs, des contractions musculaires et, éventuellement, des convulsions ou un coma. Ces signes sont traducteurs d'un syndrome sérotoninergique. Il faut donc être particulièrement vigilant à l'officine. En aucun cas, les compléments alimentaires ne viennent substituer une alimentation variée et équilibrée, et encore moins remplacer un traitement antidépresseur.

Pour enrichir son alimentation en tryptophane et en 5-HT, mieux vaut manger des bananes, des tomates, des prunes, de l'avocat, des aubergines, des noix ou de l'ananas (140).

À ce propos, il serait judicieux de conseiller aux patients de respecter les rythmes biologiques en lien avec la sécrétion des neurotransmetteurs et des hormones. En outre, la DA agit comme un « *starter* » en début de journée, intervenant dans l'action, la motivation et la mémorisation. Ensuite, au cours de la journée, le cerveau libère de la NAd qui permet de maintenir notre attention et notre vigilance. Enfin, le pic de 5-HT a lieu vers dix-sept heures, favorisant une fin de journée apaisée et sereine. La 5-HT est aussi le précurseur de la mélatonine et prépare le corps au sommeil. La journée étant marquée par la cadence des repas, on parle de chronobiologie alimentaire qui fonctionne en parallèle de la production et de la libération des hormones et des neurotransmetteurs. Ce concept se base lui-même sur le rythme circadien, un rythme biologique de vingt-quatre heures qui génère des oscillations physiologiques autonomes. Ainsi, comme la quantité d'enzymes, d'hormones et de neurotransmetteurs varie tout au long de la journée, nous n'allons pas digérer les aliments ni assimiler les nutriments à la même vitesse. Le régime chrono-nutrition, inventé par le Dr Alain Delabos, consiste alors à manger certains aliments au moment où le corps en a le plus besoin, et quand il les assimile le mieux. En quelques mots, on synchronise son alimentation à ses besoins biologiques.

2. Pharmacobiotique

Les études portant sur le microbiome humain sont délicates, en raison de son immense variabilité. Dans le monde entier, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés aux probiotiques pour améliorer la santé mentale. Allons plus loin, les prébiotiques, et/ou probiotiques, qui confèrent à l'hôte des bienfaits sur la santé mentale par des voies neuronales, humorales et métaboliques, lorsqu'ils sont ingérés en quantité particulière, sont appelés des psychobiotiques (141).

Souches bactériennes et formulations de souches bactériennes à effet psychobiotique potentiel	Sujets	Résultats	Mécanisme d'action
<i>L. rhamnosus</i> JB-1	Modèle murin	Diminution de l'anxiété induite par le stress et des comportements de type dépressif (142)	Synthèse de GABA et régulation de l'axe HHS (142)
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> et <i>B. bifidum</i>	Humain	Amélioration des scores de dépression de Beck ⁷ (143)	Diminution du stress oxydatif (143)
<i>L. helveticus</i> R0052 et <i>B. longum</i> R0175	Modèle murin et humain	Réduit efficacement les symptômes de la dépression et l'anxiété (144)	Modulation de la synthèse et du métabolisme des neurotransmetteurs et régulation de l'axe HHS (144) ; (145)
<i>L. plantarum</i> 299v	Humain	Diminue la concentration de kynurénine (KYN) et améliore les fonctions cognitives chez les patients souffrant de dépression majeure (146)	Le métabolisme du tryptophane aboutit à trois voies essentielles liées au microbiote intestinal : la voie des dérivés indoles, la voie de la 5-HT, le voie IDO (indolamine 2,3-dioxygénase) qui conduit notamment à la production KYN. La KYN joue un rôle crucial dans le développement de la dépression. En effet, les résultats d'une étude mettent en lumière un lien de causalité entre des niveaux élevés de KYN et un risque accru de dépression. (147)
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ATCC 27766	Modèle murin	Effets préventifs et thérapeutiques sur les comportements dépressifs et anxieux (148)	Synthèse des AGCC, stimulation du système immunitaire et régulation de l'axe HHS (148)

Ainsi, la grande majorité des études cliniques sur l'animal et l'Homme ont testé des souches des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

C'est le cas d'une équipe de chercheurs de la clinique psychiatrique universitaire de Bâle qui a piloté un essai clinique, récemment publié dans le *Translational Psychiatry* (149). Dans cet essai clinique, contrôlé et randomisé en double aveugle, les patients souffrant d'épisodes dépressifs actuels ont pris soit un probiotique multi-souches, soit un placebo,

⁷ L'inventaire de dépression de Beck, créé par le Dr Beck, est un questionnaire d'auto-évaluation servant à mesurer la sévérité de la dépression clinique chez les adultes et les adolescents de plus de 13 ans, et à préciser la nature des troubles. Il existe trois versions de ce questionnaire.

pendant trente-et-un jours, et en plus de leur traitement antidépresseur habituel. Le probiotique (Vivomixx®, Suisse) est un complément alimentaire haute concentration, contenant huit souches de bactéries vivantes différentes (*Streptococcus thermophilus* NCIMB 30438 , *Bifidobacterium breve* NCIMB 30441 , *Bifidobacterium longum* NCIMB 30435 (reclassé comme *B. lactis*), *Bifidobacterium infantis* NCIMB 30436 (reclassé comme *B. lactis*), *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30442 , *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30437 , *Lactobacillus paracasei* NCIMB 30439 , *Lactobacillus delbrueckii eticus* NCIMB 30440). La dose journalière contenait 900 milliards d'UFC. Comme il n'existe pas de preuves avérées d'espèces spécifiques qui améliorent les symptômes dépressifs, l'équipe a décidé d'exploiter une formulation probiotique complète et facilement accessible en pharmacie, ce qui simplifie la mise en œuvre dans la pratique clinique. Le profilage quantitatif du microbiome, conjointement à la neuro-imagerie, ont été utilisés pour détecter les changements le long de l'axe microbiote-intestin-cerveau.

Après quatre semaines de traitement, le groupe des patients supplémentés en probiotiques a présenté une diminution significative des symptômes dépressifs, par rapport au groupe placebo. D'une part, le traitement probiotique a permis de maintenir la diversité microbienne, et d'accroître l'abondance de taxons bactériens associés à une bonne santé mentale, comme le genre *Lactobacillus*. D'autre part, l'imagerie cérébrale a affiché des résultats positifs dans le groupe probiotiques, dévoilant que l'activité neuronale du putamen⁸ s'est amoindrie après la prise de probiotiques. Les présents résultats soulignent, effectivement, le rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans l'EDC, et le potentiel des approches thérapeutiques liées au microbiote, en tant que thérapies accessibles et pragmatiques, pour améliorer l'efficacité des traitements actuels contre la dépression.

La consommation de psychobiotiques est donc une approche nutritionnelle innovante qui a pour but de préserver et moduler le bien-être mental des individus. En cas de besoin, il est recommandé aux patients de demander conseils à un professionnel de santé. Ce dernier doit lui rappeler que ces options thérapeutiques ne sont pas des antidépresseurs et ne

⁸ Le putamen est une région cérébrale qui est impliquée dans le traitement des émotions et semble t-il, dans les troubles dépressifs. Cependant, la façon dont sa structure et sa fonction augmentent le risque de dépression est encore incomprise à ce jour. Pour des raisons de simplicité, nous ne développerons pas cette partie.

remplacent aucunement un traitement pharmacologique prescrit par un médecin habilité, conformément aux recommandations.

Exemple de compléments alimentaires ou de produits alimentaires fermentés à effet psychobiotique		
<p>MELIORAN® Psychobiotic (150) 30 gélules</p> 	<p>En cas de situations de stress régulier avec anxiété</p> <p>1 gélule par jour, à prendre le matin à jeun</p> <p>Complémentation de 1 mois</p>	<p>Souches probiotiques sélectionnées : <i>Lactobacillus paracasei</i> LA903 et <i>Lactobacillus casei</i> LA205</p> <p>Vitamine B6 : contribue à des fonctions physiologiques normales</p> <p>Par gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ferments lactiques : 18.10⁹ UFC - VitB6 : 0,21 mg
<p>Kéfir de lait (5)</p>	<p>Pour un bocal de 1,5 litres</p> <ul style="list-style-type: none"> - Préparation : 5 minutes - Fermentation : 24-36 heures - Repos : ½ journée - Ingrédients : 50 grammes de grains ou de poudre de kéfir, 1 litre de lait entier 	<p>Boisson ancestrale originaire du Caucase, utilisant la fermentation du lait à l'aide des graines de kéfir. Un grain de kéfir peut contenir plusieurs dizaines d'espèces différentes de bactéries lactiques et de levures, en plus de sa richesse en calcium, vitamines, polysaccharides et acides-aminés.</p>

Pour ces composés, il n'y a pas d'effet secondaire reconnu. En revanche, tout le monde ne va pas répondre de la même façon, en partie parce que les microbiotes sont plus ou moins permissifs. Il faut attendre trois ou quatre semaines pour observer les bénéfices, qui peuvent potentiellement être durables, et donc, être une clé intéressante à utiliser.

Malgré les résultats très prometteurs, des études cliniques, menées à grande échelle et sur une longue période, sont dûment attendues afin de valider la théorie établie et obtenir des données satisfaisantes. Aussi, il serait important d'examiner les interactions des probiotiques avec les antidépresseurs pour vérifier si des synergies existent, ou si les effets bénéfiques des probiotiques dépendent d'antidépresseurs spécifiques.

3. Transplantation de microbiote fécal

Si les prébiotiques et les probiotiques sont favorables à la sauvegarde d'une harmonie intestinale, la TMF est quant à elle un cas extrême de modulation du microbiote. Le concept est très simple, il consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain (sélectionné selon des critères précis d'inclusion) dans le tube digestif d'un patient receveur, afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte. (151)

Plusieurs voies d'administration sont possibles :

Par voie digestive haute			Par voie digestive basse	
Sonde naso-intestinale	Endoscopie oeso-gastro-intestinale	Gélules gastro-résistantes	Coloscopie	Lavement rectal

À ce jour, le Code de la Santé publique (CSP) n'envisage pas de statut particulier pour le microbiote fécal. Néanmoins, dans la mesure où la greffe fécale est utilisée à but curatif envers les maladies humaines, elle doit être appréciée comme un médicament, conformément à l'article L. 5111-1 du CSP, qui définit un médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [...]* ». Puisqu'il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), celui-ci peut être utilisé dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières (article L. 5121-1 du CSP), ou aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique (article L. 5121-1-1 du CSP). (151)

En l'état actuel des connaissances, aucune situation contre-indiquant la bactériothérapie fécale, n'a été signalée. Le danger associé est celui d'un risque immédiat (infectieux, allergique...) ou d'un risque à long terme, encore méconnu, exigeant un niveau de sécurité suffisant. Ainsi, en l'absence de rapport bénéfice/risque clairement établi, la TMF doit être réservée aux cas graves, rares ou en échec de traitement conventionnel. Les recommandations internationales l'indiquent seulement pour soigner les infections à C.

difficile multi-récurrentes. En dehors de ce cas précis, elle se fait uniquement dans le cadre de la recherche (MICI, maladies métaboliques, maladies auto-immunes...). (151)

Selon la littérature scientifique, les désordres neuropsychiatriques figurent également parmi les cibles potentielles de cette technique. Par exemple, un article recense une recherche systématique de cinq bases de données, en utilisant les termes liés à la TMF et les maladies psychiatriques (152). Vingt-et-une études qui répondaient aux critères d'éligibilité ont été analysées. Toutes les études ont constaté une diminution des symptômes et des comportements dépressifs et anxieux, résultant de la transplantation d'un microbiote sain. L'inverse a également été constaté, avec la transmission de symptômes et de comportements dépressifs et anxieux, provenant de la transplantation de microbiote de donneurs souffrant de maladies psychiatriques à des receveurs sains.

Toutefois, ces études sont loin d'être suffisantes, et un article publié dans *Scientific Reports* en 2021 (153), rend compte des limites aux expériences dirigées sur des modèles animaux. Bien que les études antérieures aient observé un phénotype dépressif en comparant des animaux recevant la TMF de patients dépressifs, à des animaux recevant la TMF d'individus en bonne santé, ces études n'incluaient pas de groupes témoins n'ayant pas reçu de TMF de matériel humain. Il peut donc être difficile de déterminer si le comportement des animaux découle de la TMF de bactéries étrangères, ou de leur comportement naturel inhérent. De plus, beaucoup de ces études ont utilisé des patients recevant un traitement pharmacologique actif, ce qui peut suggérer que la composition du microbiote intestinal pourrait s'être, en partie, éloignée d'une composition « dépressogène ». L'équipe de chercheurs de l'article susmentionné, a alors, elle-même, évalué les changements comportementaux lors de la transplantation de matières fécales provenant de patients atteints d'EDC, naïfs de traitement antidépresseur, ou d'individus en bonne santé, chez deux lignées de rats. Ils ont observé que le groupe TMF-EDC affichait certes, un comportement dépressif par rapport au groupe TMF-en bonne santé, mais pas par rapport aux groupes témoins.

En bref, les données actuelles ne donnent vraisemblablement pas matière à conclure sur l'intérêt de la bactériothérapie fécale dans le cadre d'un EDC. Autrement, dans la pratique clinique courante, ce n'est pas un geste dénué de risque. En effet, traiter des pathologies chroniques, par la TMF, demanderait une logistique considérable. S'agissant d'un écosystème

complexe, une connaissance plus approfondie du microbiote intestinal et les moyens efficaces pour le rééquilibrer ou le modifier, restent à l'heure actuelle, un enjeu majeur. C'est pour cela que la recherche sur le microbiome s'oriente davantage vers des traitements contrôlés, que l'on peut produire à grande échelle. (154)

4. Mécanismes antidépresseurs de la kétamine

La kétamine, un anesthésiant couramment utilisé depuis plus de cinquante ans, a montré un effet sur la dépression résistante. Étonnamment, alors que les traitements antidépresseurs conventionnels sont connus pour avoir un long délai d'action, la kétamine a, quant à elle, un effet antidépresseur rapide, seulement quelques heures après son administration.

Depuis 2019, un médicament antidépresseur, composé du principe actif eskétamine (énantiomère S de la kétamine racémique) et commercialisé sous la forme d'un dispositif pour pulvérisation nasale (SPRAVATO®), dispose d'une AMM dans l'Union Européenne. Conformément au Vidal, il est indiqué, en association à un antidépresseur par voie orale, *« chez les adultes, pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants, n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère »* et depuis décembre 2020, comme *« traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide de symptômes dépressifs constituant, selon l'évaluation clinique, une urgence psychiatrique »*. La décision de prescription de SPRAVATO® revient au psychiatre hospitalier et requiert un suivi par un professionnel de santé qualifié.

Une équipe de recherche de l'Institut du Cerveau, du CNRS et de l'INSERM a coordonné une étude clinique portant sur 26 patients résistants aux antidépresseurs (TRD) et 30 sujets contrôles (155). En une semaine, les patients TRD ont reçu trois perfusions de kétamine à une posologie subanesthésique (0,5 mg/kg en quarante minutes). À peine quatre heures après la première administration, les patients sont devenus moins réceptifs aux informations négatives, et ont retrouvé une capacité à réviser leurs acquis, leurs croyances et leurs perspectives sur le monde, comparable à celle des sujets témoins. Puis, après une semaine de

traitement, les patients ont présenté une diminution flagrante de leurs symptômes dépressifs, et étaient alors plus ouverts aux expériences « positives ».

Si l'on se réfère au mécanisme d'action explicité dans le Vidal, la kétamine bloque spécifiquement les NMDA-R du glutamate. Il semble que, en bloquant les NMDA-R des interneurons GABAergiques inhibiteurs, la kétamine initie la libération transitoire de glutamate. Le glutamate active ensuite une famille de récepteurs particuliers, les AMPA-R. L'action du glutamate et/ou d'un métabolite de la kétamine amorceraient la délivrance du facteur neurotrophique BDNF, aboutissant alors, au travers de la voie de signalisation de la tropomyosine kinase B (TrkB), à l'édification massive de nouvelles synapses entre les neurones. L'action antidépressive des agents potentialisant les AMPA-R soutient également l'hypothèse glutamatergique des troubles de l'humeur.

Outre ces mécanismes, la kétamine possède des :

- Propriétés antimicrobiennes : observées au moyen d'études *in vitro*. La kétamine a été utilisée à des doses anesthésiques élevées et a montré un effet antibactérien important contre six souches de bactéries, à savoir *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, et *E. coli*. Cependant, les doses utilisées ne sont pas destinées à des fins humaines, de sorte que cet effet antibactérien n'est pas possible à observer *in vivo*. (156)
- Propriétés anti-inflammatoires : selon une étude qui incluait des patients atteints de TRD, les cytokines pro-inflammatoires (principalement IL-6, G-CSF et IL-1 α) étaient réduites, modestement et transitoirement, quatre heures après une dose unique de kétamine intraveineuse (IV) (157). De plus, les changements liés au stress dans le microbiome intestinal, affectent la concentration de BDNF et l'expression de NMDA-R, et la kétamine pourrait hypothétiquement inverser ces changements. Une étude sur des animaux a révélé que la kétamine semble restaurer les bactéries produisant des substances anti-inflammatoires, le butyrate, et réduire le nombre de bactéries associées aux processus inflammatoires dans l'intestin (158).

Ces résultats, préliminaires et ambigus, doivent être traités avec prudence. Des recherches, plus approfondies dans ce domaine, pourraient élucider le mécanisme de l'effet

antidépresseur de la kétamine, et conduire à la découverte de nouvelles stratégies de traitement des troubles dépressifs, en lien avec le microbiote intestinal.

B. Maladie de Parkinson

i. Généralités

La maladie de Parkinson (MP) compte parmi les maladies neurodégénératives, c'est-à-dire les maladies neurologiques chroniques, dues à la dégénérescence progressive de certaines cellules nerveuses, indispensables au bon fonctionnement du cerveau. Grossièrement, il s'agit de la perte des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée. Elle affecte progressivement et principalement la motricité du patient, avec un ralentissement ou des tremblements caractéristiques. En dehors de la séméiologie « corporelle », on note également des troubles psychotiques et cognitifs. Bien que l'expérience de la maladie reste unique pour chaque personne, elle impacte considérablement la qualité de vie, l'activité professionnelle et les liens sociaux de tous les patients concernés. (159), (160)

ii. Épidémiologie

Selon les données SPF (161), en 2020, 175 000 personnes étaient traitées pour une MP en France. Durant l'année 2020, 25 000 nouveaux cas ont été nouvellement diagnostiqués. Sa fréquence est intimement liée à l'âge. En effet, elle augmente de manière continue jusqu'à 80 ans. En général, en début de traitement, l'âge moyen est de 75 ans. Quoi qu'il en soit, il est important de noter qu'elle peut survenir à tout âge de la vie. De plus, les hommes sont 1,5 fois plus touchés que les femmes.

Autrement, la MP est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien ; la deuxième cause de handicap moteur, d'origine neurologique chez le sujet âgé, après les accidents vasculaires cérébraux ; et la seconde maladie neurodégénérative, après la maladie d'Alzheimer. En d'autres termes, elle est devenue une priorité de santé publique. (162)

iii. Diagnostic

Le diagnostic de MP repose essentiellement sur l'observation clinique du patient et ne justifie aucun examen complémentaire en cas de présentation motrice typique, à savoir (162),(163) :

- Tremblements de repos qui disparaît lors des mouvements (signe pathognomonique mais pas obligatoire pour le diagnostic. 30% des personnes ayant une MP ne présentent pas ce symptôme.)
- Hypertonie (rigidité musculaire)
- Akinésie (difficulté d'initiation des mouvements avec une tendance à l'immobilité) ou bradykinésie (lenteur des mouvements) ou hypokinésie (réduction de l'amplitude des mouvements)

La manifestation des signes de la triade parkinsonienne est unilatérale ou asymétrique. L'asymétrie persiste tout au long de la maladie, mais les symptômes deviennent bilatéraux quand la maladie progresse.

Outre cela, il existe des symptômes non moteurs qui sont certes invisibles, mais tout autant invalidants. Ils peuvent accompagner, voire précéder les symptômes moteurs, comme l'apathie, la dépression, l'anxiété, les troubles cognitifs (syndrome dysexécutif, hallucinations...), les troubles du sommeil paradoxal, dysautonomie (constipation, urgence, hypotension orthostatique), hyposmie, douleurs pseudo-rhumatismales...La prise en charge doit donc en tenir compte. (162), (163)

Le diagnostic est confirmé au bout de plusieurs années (162), (163) :

- En l'absence de signes atypiques,
- Devant une évolution lente et progressive,
- Et une réponse positive à la dopathérapie.

Le repérage est difficile car les symptômes sont souvent insidieux et d'évolution intermittente. Ainsi, dans quelques cas, l'approche diagnostique se fera en plusieurs temps avec des consultations répétées et la réalisation d'exams complémentaires, en particulier la scintigraphie cérébrale, appelée DAT Scan. Ils aident au diagnostic différentiel entre le tremblement parkinsonien et le tremblement essentiel, et orientent vers d'autres affections neurologiques. (162), (163)

Comme toute affection neurodégénérative, l'escalade des lésions permet de distinguer plusieurs phases, reflet de la gêne fonctionnelle (164) :

<u>PHASE PRÉCOCE</u>	<u>PHASE COMPLIQUÉE</u>	<u>PHASE TARDIVE</u>
Les signes parkinsoniens sont unilatéraux, qu'ils engendrent ou non un certain handicap	Atteinte bilatérale, que le patient soit encore autonome ou que le handicap soit plus sévère	Le malade n'étant plus autonome, il doit être en chaise roulante ou alité

iv. Traitements pharmacologiques

La prise en charge de la MP est maintenant bien codifiée par des conférences de consensus national et international, ainsi que par des recommandations de la HAS. Le traitement vise à restaurer la transmission dopaminergique. Pour cela, on peut administrer un précurseur de la DA, une substance qui agit comme la dopamine ou une molécule qui bloque la dégradation de la DA ou de son précurseur dans le cerveau.

Classe		DCI	Mécanisme d'action
Médicaments dopaminergiques (112), (162)	Dopathérapie : L-dopa associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (IDDP)	Lévodopa + Carbidopa SINEMET® Lévodopa + Bensérazide MODOPAR®	Lévodopa est un précurseur de la DA capable de traverser la BHE, puis est métabolisé dans le SNC en DA par la dopa décarboxylase et stocké dans les neurones dopaminergiques. L'IDDP n'a pas d'activité antiparkinsonienne et ne traverse pas la BHE mais est systématiquement adjoint à la L-dopa pour augmenter sa biodisponibilité centrale et diminuer les effets indésirables périphériques.
	Agonistes dopaminergiques sélectifs D₂-like	<u>Dérivés de l'ergot</u> Bromocriptine PARLODEL®	En tant qu'agonistes D ₂ , ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques sans passer par la synthèse de la DA.
		<u>Dérivés non ergotés</u> Ropinirole REQUIP® Pramipexole SIFROL® Piribédil TRIVASTAL®	
	Agonistes dopaminergiques non sélectifs	Rotigotine NEUPRO® Apomorphine APOKINON®, DOPACEPTIN® SC Amantadine MANTADIX®	
	Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase de type B (IMAO-B)	Sélégiline DEPRENYL® Rasagiline AZILECT®	Ils augmentent la demi-vie de la DA dans le SNC en inhibant son métabolisme.
	Inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase (ICOMT)	Entacapone COMTAN® Tolcapone TASMAR®	Ils n'ont pas d'activité antiparkinsonienne <i>per se</i> et ne traversent pas la BHE. Toutefois, ils diminuent la O-méthylation périphérique de la L-dopa, prolongeant ainsi son action.
<u>Médicaments anticholinergiques</u> (112), (162)	Trihexyphénidyle ARTANE®, PARKINANE® LP Bipéridène AKINETON® Tropatépine LEPTICUR®	Ils antagonisent les effets muscariniques de l'ACh au niveau central et périphérique. Ils sont actifs sur les tremblements, faiblement actifs sur l'hypertonie et inactifs sur l'akinésie.	

Il est important de préciser, qu'à l'heure actuelle, aucun médicament n'est capable de guérir la MP, ni même de freiner son évolution. Les objectifs du traitement sont uniquement symptomatiques, c'est-à-dire améliorer la motricité du patient, le vécu de sa maladie, y compris pour ses proches, et optimiser le maintien de sa vie sociale.

Le choix du ou des médicaments incombe au neurologue et est complexe, car dépend de nombreux facteurs. En effet, diverses approches thérapeutiques existent (médicales, rééducatives...) et sont très souvent combinées. De même, divers médicaments et méthodes d'administration sont disponibles (orale, percutanée, sous-cutanée...)

La dopathérapie est le traitement de référence de la MP, celui qui possède le meilleur rapport bénéfices/risques. En effet, il s'agit du traitement le plus efficace et le mieux toléré de la symptomatologie parkinsonienne. Cependant, l'action de la L-dopa s'atténue au fil du temps, en raison de la perte progressive de la capacité de son stockage cérébral et la modification de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Cela se traduit par des mouvements involontaires (dyskinésies) et des fluctuations motrices (phénomènes on-off). La L-dopa est donc plutôt réservée aux patients qui ont développé la maladie depuis plusieurs années, ou chez qui les autres traitements ont perdu leur efficacité ou sont mal tolérés, ou enfin chez les personnes âgées. (162)

Les agonistes dopaminergiques sont moins puissants que la dopathérapie et sont moins bien supportés que cette dernière. En revanche, les risques de complications motrices à long terme sont réduits, ce qui permet de retarder temporairement l'introduction de la dopathérapie. (165)

Les inhibiteurs de la dégradation de la L-dopa (IMAO-B et COMT) sont prescrits en association avec la lévodopa, dès l'instant où le patient présente des périodes de variation brusque d'efficacité du traitement, compliquées par la présence de mouvements anormaux. Les IMAO-B sont parfois prescrits en monothérapie, au tout début de la maladie, si les symptômes ne sont guère gênants. (162), (165)

Enfin, les anticholinergiques sont quasi obsolètes de nos jours, du fait de leur moindre efficacité et de leurs effets atropiniques dose-dépendants variés (bouche sèche, constipation, risque de rétention urinaire et de glaucome aigu...). (162), (165)

En résumé, lorsque les premiers symptômes apparaissent, le choix d'un traitement est essentiellement fonction de l'âge du patient. Avant 70 ans, il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques, le plus longtemps possible. À l'inverse, au-delà de 70 ans, la dopathérapie est initiée d'emblée. (162), (162)

v. Mécanismes physiopathologiques

Bien qu'historiquement définie comme un trouble moteur, la MP se caractérise par une importante variabilité physiopathologique, étiologique et évolutive. L'âge, la génétique et/ou l'environnement sont vraisemblablement impliqués dans les anomalies neuronales à l'oeuvre. Pourtant, malgré la découverte de plusieurs gènes responsables, soit 90 loci de susceptibilité couvrant le génome humain (166), et de multiples facteurs de risque environnementaux, la grande majorité de la MP reste idiopathique (167). En outre, les processus d'initiation, de propagation et d'aggravation de ces phénomènes sont encore flous. Or, établir l'origine et la nature des mécanismes de dégénérescence est indispensable pour déployer de nouvelles approches thérapeutiques. À terme, ces découvertes devraient déboucher sur la mise au point de traitements à même de stopper ou au mieux de ralentir l'évolution de la maladie.

Nous discuterons dans cette partie des données existantes dans la littérature sur les mécanismes physiopathologiques.

1. Une neurodégénérescence liée à des agrégats protéiques et une inflammation cérébrale

La dégénérescence de la voie dopaminergique dans la substance noire du cerveau est le « cœur » pathologique de la MP. Rappelons-le, la DA est un neuromédiateur investi dans le contrôle des mouvements volontaires, la cognition, la motivation et les affects.

La voie nigrostriée représente 80 % des neurones dopaminergiques centraux. Leurs corps cellulaires se situent dans la substance noire et l'extrémité de leurs axones et synapses se situent dans le striatum. La substance noire est un noyau du système nerveux situé à la base du cerveau, dans une région appelée le mésencéphale. Les neurones dopaminergiques de la substance noire ont la particularité de contenir un pigment, la neuromélanine, qui donne sa couleur sombre à cette région du cerveau. Dans les cerveaux parkinsoniens, la pigmentation de la substance noire a disparu. Quant au striatum, il s'agit d'une structure cérébrale renfermant le noyau caudé et le putamen.

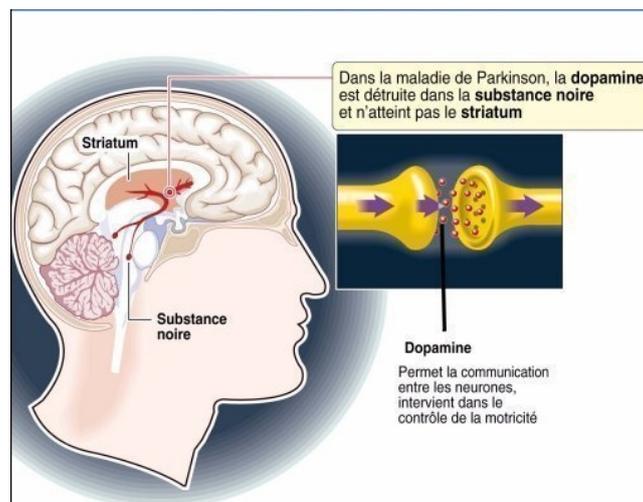


Figure 42 : La maladie de Parkinson - J Hohllier, Larousse

On estime que les premiers symptômes moteurs de la triade parkinsonienne apparaissent lorsqu'au moins 50% des neurones dopaminergiques ont dégénéré, d'où le diagnostic tardif. Ensuite, le processus neurodégénératif dépasse la voie nigrostriatale, ce qui explique la survenue d'autres signes moteurs et non moteurs. (162)

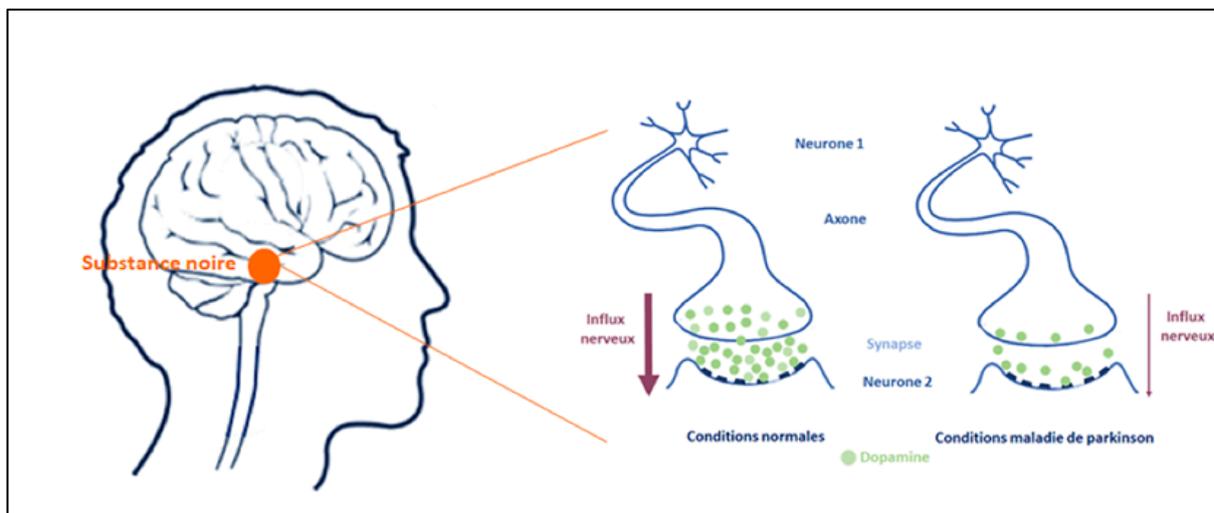


Figure 43 : Diminution lente du taux de dopamine dans la substance noire - Institut du cerveau

Cette mort neuronale est associée à des mécanismes essentiels, particulièrement étudiés

- Une accumulation d'amas protéiques toxiques,
- Une inflammation du tissu cérébral, qui serait liée à plusieurs types de cellules immunitaires : les cellules microgliales de l'immunité innée et les lymphocytes T de l'immunité adaptative

Pour une meilleure compréhension, avant d'expliquer en quoi ces désordres sont, en réalité, associés à une dysbiose, nous détaillerons les processus en jeu.

1.1 Corps et neurites de Lewy : la maladie de Parkinson sous la bannière des synucléinopathies

La démence de la MP est une détérioration cognitive, caractérisée par la présence de corps de Lewy⁹. Le corps de Lewy est une inclusion neuronale sphérique, localisée dans le péricaryon neuronal. Il contient majoritairement des agrégats anormaux d'alpha-synucléine (α SYN). Cette protéine ne s'accumule pas seulement dans les corps cellulaires, mais aussi dans des prolongements nerveux, d'où le terme de neurites de Lewy. (168). Une accumulation anormale d' α SYN dans les neurones est propre aux synucléinopathies.

⁹ Les corps de Lewy portent leur nom en l'honneur du Dr Friederich Heinrich Lewy qui, en 1912, a été le premier à décrire ces structures qu'il avait découvertes dans les cerveaux de patients décédés souffrant de la maladie de Parkinson.

α SYN est une protéine présynaptique, naturellement présente chez l'être humain, dont la fonction exacte n'est que partiellement comprise à ce jour. L'essentiel étant de retenir qu'elle peut adopter différentes conformations. En effet, en conditions physiologiques, elle est sous forme d'un monomère en hélices α , soluble et nativement déplié. À l'inverse, en conditions pathologiques, les monomères s'agrègent en structures amyloïdes riches en feuillets β (dimères, oligomères, fibrilles). Ces différentes conformations dépendraient d'un équilibre dynamique. Or, certains facteurs, comme des mutations, sont en mesure de modifier l'équilibre établi, en favorisant une forme toxique. (169)

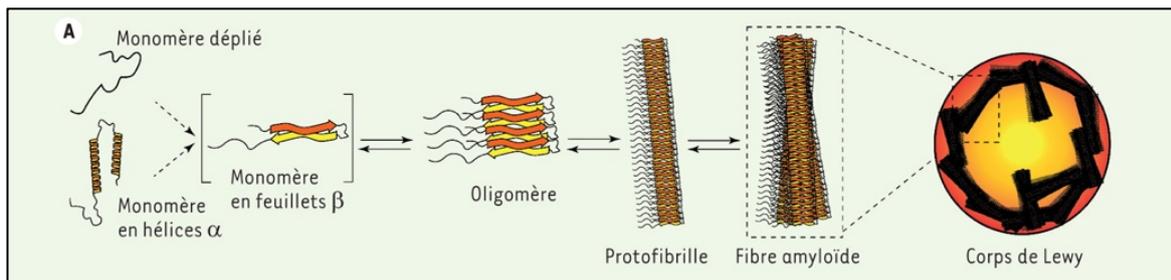


Figure 44 : Schématisation des corps de Lewy - (170)

Ainsi, l' α SYN détient les caractéristiques d'une protéine prion « *PROteinaceous Infectious particles* ». Le terme prion désigne une protéine aux multiples paysages conformationnels. Normalement, elle est synthétisée sous une forme tridimensionnelle, bien déterminée, qui l'aide à assurer son rôle physiologique. Cependant, elle peut aussi se replier de façon aberrante ; cette structure facilite alors son agrégation en dépôts variés, la rendant peu soluble et très résistante. Plus que tout, la protéine prion a des propriétés inédites puisqu'elle est capable de se répliquer au contact d'une protéine normale et lui transmettre son anomalie conformationnelle. Cet effet domino contribue à la propagation de l'anomalie, de proche en proche, dans les neurones. (171)

De nombreux arguments expérimentaux, *in vitro* et *in vivo* sur des animaux, sont en faveur d'une progression de type prion de la MP. Prenons le cas d'une étude dirigée par des chercheurs de l'institut des maladies neurodégénératives de Bordeaux, en collaboration avec des équipes espagnoles (172). Ils ont montré que α SYN atypique est apte, à elle seule, de déclencher et propager la pathologie neurodégénérative chez les souris et les singes. Méthodiquement, ils ont prélevé α SYN du cerveau de patients parkinsoniens décédés. Après purification, les protéines ont été injectées dans le cerveau de souris et de macaques, au

niveau du striatum. Seulement quatre mois, chez les souris, et neuf mois, chez les singes, ont suffi pour observer une dégénérescence des neurones dopaminergiques. Quatorze mois après l'injection, l'étude des cerveaux respectifs a révélé que les propres protéines α SYN s'étaient agrégées entre elles et que ces agrégats s'étaient propagés dans des aires cérébrales distantes du striatum.

Chez l'Homme, la présence des corps de Lewy est observée, préférentiellement et massivement, dans les neurones dopaminergiques pigmentés de la substance noire. Factuellement, d'autres neurones dopaminergiques sont lésés, notamment au niveau du bulbe olfactif, des voies cortico-mésolimbiques, ainsi que les neurones de l'intestin

(cf. IV. - B. - v. - 2.). Enfin, à mesure que la maladie évolue, des populations neuronales associées à d'autres neurotransmetteurs sont également affectés par la synucléinopathie.

Attention, malgré cette progression de type prion, il n'existe actuellement aucun argument indiquant un risque de transmission interhumaine de la MP.

1.2 Neuro-inflammation

De plus en plus de preuves suggèrent que l'inflammation participe à la physiopathologie de la MP à plusieurs niveaux, contribuant finalement à la progression de la maladie.

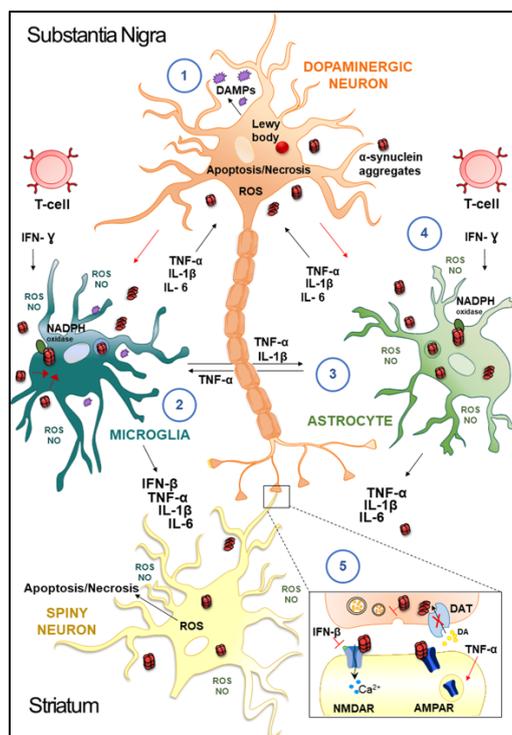


Figure 45 : Mécanismes sous-jacents à l'inflammation dans la maladie de Parkinson - (173)

Numéro 1 : Les Motifs Moléculaires Associés aux Dommages (DAMPs) sont des antigènes libérés par les cellules endommagées, déclenchant alors une réponse immunitaire innée. Celle-ci passe par l'activation des microglies. (173)

Numéro 2 : Les agrégats extracellulaires d' α SYN, libérés par les neurones, activent les cellules gliales. De plus, l'internalisation de l' α SYN est suivie par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), et par la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- β). (173)

Numéro 3 : Les cellules microgliales activées produisent, elles-mêmes, des protéines inflammatoires qui activent les astrocytes. Par effet boule de neige, les astrocytes sécrètent d'autres cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6). (173)

Numéro 4 : Les médiateurs solubles agissent aussi sur les neurones dopaminergiques de la substance noire et les neurones épineux du striatum. De la même manière, cette signalisation active d'avantage les microglies, amplifiant la réponse inflammatoire dans une boucle de rétroaction positive. En particulier, l'IFN- γ est sécrété par les lymphocytes T et favorise la mort des neurones dopaminergiques (173). D'ailleurs, des données obtenues à partir d'études

humaines et animales ont montré des infiltrations de lymphocytes T CD8+ et CD4+ dans la substance noire des sujets atteints de MP. (174)

Numéro 5 : Les molécules immunitaires solubles influencent la transmission synaptique. (173)

Les principaux événements de la neuro-inflammation dans lesquels α SYN semble participer activement sont l'activation de la microglie, la réponse immunitaire adaptative et les dysfonctionnements mitochondriaux.

2. Une maladie d'origine périphérique ?

L'hypothèse d'une origine périphérique de la maladie affleure depuis plusieurs années. Selon certaines équipes, la maladie germerait dans l'intestin et progresserait ensuite vers le cerveau. Qui plus est, plusieurs études ont décrit l'existence d'un déséquilibre du microbiote chez les malades parkinsoniens. De surcroît, le signe le plus précoce est souvent la constipation qui peut précéder, de plusieurs décennies, les signes moteurs. On estime que 60 à 80% des malades souffrent de constipation. Pour l'instant, on ne sait pas si la dysbiose favorise la maladie par le biais d'une inflammation locale, par la présence d'une bactérie spécifique, ou par son impact sur la structure de l' α SYN. (175)

Initialement, les premières descriptions par James Parkinson, en 1817, mentionnaient déjà l'existence de troubles digestifs, en particulier une dysphagie et une constipation. Malheureusement, à cette époque-là, ces observations cliniques n'ont suscité que peu d'intérêt. Il a fallu attendre les années 2000 et l'hypothèse de Braak, selon laquelle les agrégats d' α SYN se formeraient d'abord dans les neurones digestifs, sous l'impulsion d'un agent pathogène, pour remettre le sujet sur la table. Heiko Braak était un neuropathologiste allemand, qui a décrit, de façon très précise, la progression des lésions de la MP. Il a montré que la totalité des cerveaux étudiés, sans exception, avait des corps de Lewy dans le noyau dorsal moteur du vague, ce qui l'a amené à conclure que le SNE serait la première structure touchée par le processus pathologique. (167)

Par la suite, les données de biologie cellulaire, qui affirment que l' α SYN peut diffuser de façon trans-synaptique, sont venues renforcer l'hypothèse anatomique de Braak. De même, les études expérimentales se sont multipliées. Par exemple, un modèle murin a été

utilisé pour confirmer que les fibrilles d' α SYN, injectées dans l'intestin, induisent une synucléinopathie, se propageant de l'intestin au cerveau, et que la vagotomie arrête l'expansion. La perte des neurones dopaminergiques et les symptômes moteurs et non moteurs ont également été observés de manière temporelle similaire. (176).

2.1 La composition du microbiote intestinal des patients parkinsoniens

Faut t-il encore prouver que les agents pathogènes, logés dans l'intestin humain, provoquent la MP ? Justement, c'est ce qu'une équipe américaine s'est attelée à faire (167). Pour cela, elle a effectué une analyse métagénomique du microbiome intestinal des patients parkinsoniens, à grande échelle. L'étude comprenait une cohorte d'ampleur inédite : 490 personnes atteintes de MP et 234 témoins neurologiquement sains. Tous les sujets provenaient d'une seule zone géographique du sud des États-Unis, minimisant ainsi la confusion liée à la variation géographique. Autrement, une cinquantaine de variables ont été considérées, telles que la présence de troubles digestifs, la prise de médicaments, ou encore l'alimentation. Pour identifier des clusters polymicrobiens, un séquençage à haute résolution de l'ADN fécal, suivi du traitement bio-informatique des séquences ont été réalisés. L'objectif principal de cette étude était de générer une vision complète de la dysbiose du microbiome intestinal de la MP.

Les résultats sont sans surprise. Il en ressort une dysbiose généralisée dans le métagénome des patients parkinsoniens, qui indique un environnement propice aux procédés neurodégénératifs et prohibitif à la guérison. Au niveau du microbiome, jusqu'à 30% des espèces, des gènes bactériens et des voies de signalisation testés, sont altérés chez les sujets malades. Au total, 55 espèces en plus ont été comptabilisées, contre 29 autres en moins.

	Augmentation	Diminution
<u>Exemples de genres</u>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Hungatella</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Methanobrevibacter</i> <i>Porphyromonas</i>	<i>Blautia</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Fusicatenibacter</i> <i>Roseburia</i> <i>Ruminococcus</i>
<u>Exemple d'espèces</u>	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Bifobacterium dentium</i> <i>Actinomyces oris</i> <i>Streptococcus mutans</i> <i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Prevotella copri</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>

2.2 Conséquences fonctionnelles d'une dysbiose dans la maladie de Parkinson

Cette instabilité qualitative et quantitative de la flore intestinale, n'est sans aucun doute, pas dénuée de conséquences. Plusieurs éléments caractéristiques de la MP, en lien avec les changements microbiens, ont ainsi été identifiés (167) :

- Un enrichissement global du métagénome des patients en espèces pro-inflammatoires, ainsi que des familles de gènes et des voies de transduction qui favorisent une signalisation inflammatoire entre les microbes et l'hôte. On l'a expliqué précédemment, l'inflammation est un protagoniste majeur de la pathogenèse de la MP. Ici, il est question de démontrer qu'elle débiterait directement au niveau périphérique. Effectivement, 11 des 55 espèces en excès sont des bactéries opportunistes Gram négatif (*E.coli*, *Klebsiella*...). Elles ont la particularité de posséder sur leur membrane externe des endotoxines, les LPS. Les LPS se lient au récepteur TLR4 de l'hôte, et promeuvent la libération de cytokines pro-inflammatoires. Autrement, sur les 29 espèces réduites, une seule est une bactérie à Gram négatif, *Prevotella copri*. Curieusement, elle porte un LPS qui n'induit pas d'inflammation et inhibe l'activation de TLR4. Les résultats sur *Prevotella copri* contrastent avec d'autres études. Les divergences déroutantes entre les études sont attribuées à la diversité considérable de ses souches, qu'on appelle « *P. copri Complex* ».
- Une réduction, d'environ 2,5 fois, de plusieurs espèces productrices d'AGCC. Or, des niveaux inadéquats d'AGCC ont été associés à une constipation, une barrière intestinale fragilisée et une inflammation persistante. À contrario, les voies de dégradation protéolytiques sont sensiblement accrues dans la MP, témoignant que les

bactéries utilisent prioritairement les protéines, plutôt que les polysaccharides, comme principale source d'énergie. À titre d'exemple, la dégradation démesurée de la mucine de l'hôte, laisse supposer que le microbiote contribue possiblement à l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale.

- Une dérégulation de la synthèse et du métabolisme des neurotransmetteurs : DA, glutamate, GABA et 5-HT. Il existe une corrélation significative entre les taux réduits de DA et l'expression excessive des gènes bactériens, codant pour la tyrosine décarboxylase (*E. faecium*, *E. faecalis*). Cette enzyme microbienne métabolise simultanément la tyrosine, précurseur nécessaire de la DA, et la L-dopa administrée aux patients, limitant sa biodisponibilité au cerveau. On peut également noter une diminution des bactéries sporulées, chargées de moduler la production de 5-HT. La 5-HT affecte la motilité intestinale, et son abondance relative pourrait être liée à la raréfaction des selles. De plus, les lésions dopaminergiques et sérotoninergiques sont corrélées à l'apparition de plusieurs symptômes psychiatriques (dépression, anxiété, apathie, hallucinations...)
- Une dégradation anormale de molécules neuroprotectrices, par des bactéries intestinales : le tréhalose et la nicotinamide. Le tréhalose est un disaccharide naturel, largement distribué dans de nombreux organismes. Il a une activité semblable à celle d'un chaperon, en empêchant le mauvais repliement des protéines, et en favorisant l'autophagie des agrégats protéiques d' α SYN. Le nicotinamide fait partie du groupe des vitamines B, et stimule l'énergie des cellules nerveuses du cerveau.
- La sécrétion de la protéine curli, dans l'intestin. De nombreuses espèces d'entérobactéries codent pour curli. Or, curli a toutes les caractéristiques des protéines amyloïdes, à savoir un aspect fibrillaire et une richesse en feuillets β . Ainsi, l'exposition aux amyloïdes microbiens, dans le tractus gastro-intestinal, peut initier l'agrégation d' α SYN et, *de facto*, les maladies dans l'intestin, puis le cerveau. (177)
- Une activation du système immunitaire par les pathobiontes. Les protéines amyloïdes bactériennes sont reconnues, par l'organisme, comme des pathogènes potentiels. Elles pourraient amorcer une réponse immunitaire dirigée contre les protéines

amyloïdes endogènes du SNC, via l'activation des TLRs et de différents messagers pro-inflammatoires. Une activation du système immunitaire provoque ainsi une réponse inflammatoire systémique qui favorise la neuro-inflammation et, finalement, les lésions neuronales et la dégénérescence.

Force est de constater que le métagénome de la MP est révélateur d'un microbiome favorisant la maladie : une prépondérance d'agents pathogènes opportunistes, de composés immunogènes, de molécules amyloïdogènes, de substances toxiques, d'une signalisation neuroactive dérégulée ; et un appauvrissement en molécules anti-inflammatoires et neuroprotectrices.

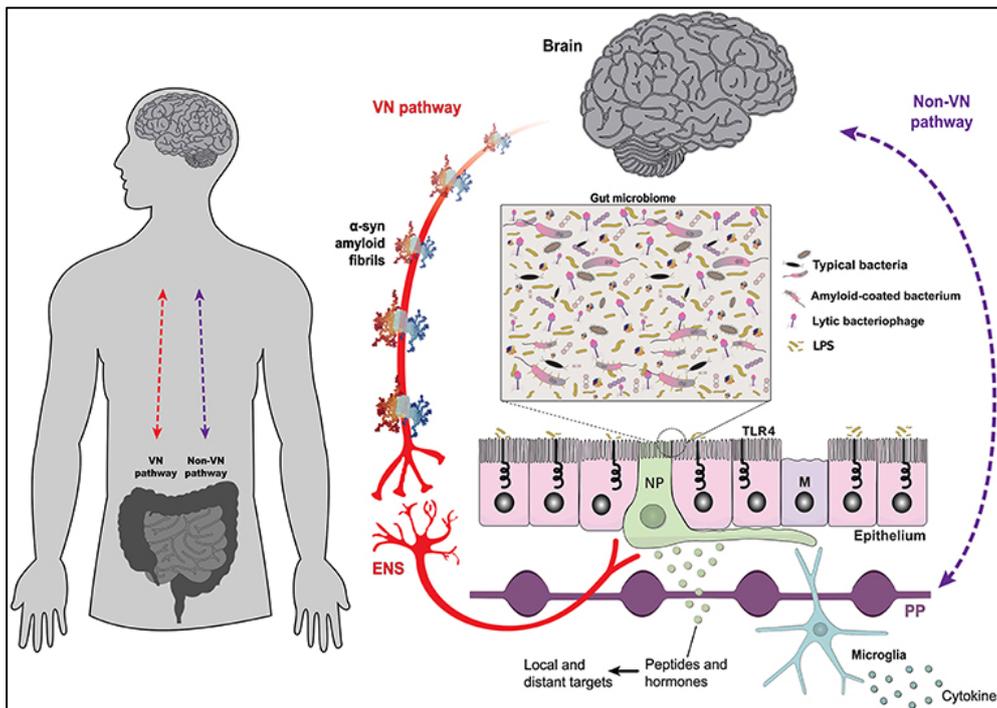


Figure 46 : L'intestin et le Parkinson : une voie bidirectionnelle - (178)

vi. Vers de nouvelles thérapeutiques

Si la caractérisation des mécanismes physiopathologiques s'est considérablement améliorée ces dernières années, les avancées thérapeutiques peinent à voir le jour dans ce domaine. Puisque le cerveau reste l'organe le plus complexe du corps humain, la science ne devrait-elle pas mieux se tourner vers les intestins, en termes de stratégie thérapeutique ? En tout cas, l'optimisation de la prise en charge des patients et des traitements actuels sont des éléments moteurs de la recherche clinique.

1. Régime alimentaire

Pour commencer, la MP ne nécessite pas d'avoir un régime alimentaire particulier, mais encore une fois, une alimentation variée, équilibrée et en quantité suffisante est requise pour nourrir et assister les milliards de bactéries résidant dans notre tube digestif (*cf. IV. - A. - vi. - 1.*). Pour reprendre les termes du médecin grec de l'Antiquité, Hippocrate, « *que ta nourriture soit ton médicament et que ton médicament soit dans ta nourriture* ».

En ce sens, il serait judicieux de limiter certaines denrées, comme la viande rouge. En effet, la triméthylamine (TMA) est un métabolite toxique, produit par le microbiote intestinal à partir d'aliments tels que la viande rouge. Des taux élevés seraient corrélés à la progression et l'aggravation de la MP, probablement en raison d'effets inflammatoires (179). En sachant qu'une consommation régulière de viande rouge est néfaste pour la santé, cette observation semble pertinente.

De plus, la MP touche préférentiellement les personnes âgées. Or, nous l'avons déjà évoqué, mais avec le grand âge, le microbiote intestinal se fragilise (*cf. II. - C. - i.*). Raison pour laquelle, il est important d'être vigilant quant aux carences nutritionnelles, afin de limiter, autant que faire se peut, les réponses inflammatoires, le dysfonctionnement endothélial, les modifications du système immunitaire et un accroissement du stress oxydatif.

Pour plusieurs patients atteints de Parkinson, la constipation demeure l'un des problèmes les plus courants. Les trois conseils pour la soulager sont :

- Augmenter les apports en eau, en buvant au moins 1,5 litres d'eau par jour (eau, tisanes, jus de fruits, soupe...)
- Inclure des fibres, au moins 30 grammes par jour
- Faire de l'activité physique, au moins 30 minutes par jour

En ce qui concerne les vitamines, les minéraux et plus largement les compléments alimentaires, les données actuelles sont insuffisantes. En ce sens, ils ne doivent pas être utilisés dans le but de lutter contre la MP.

Récemment, des chercheurs norvégiens ont publié dans la revue *Cell Metabolism*, les résultats d'une étude clinique examinant le potentiel d'un complément alimentaire, à base de nicotinamide riboside, chez les personnes atteintes de MP (180). Il existe deux formes principales de la vitamine B3 : la niacine et son amide, le nicotinamide. Le nicotinamide est le précurseur de deux dérivés biologiques : le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP). Naturellement présente dans l'organisme, NAD est un coenzyme antioxydant essentiel dans le processus de production d'énergie de l'organisme. Il serait alors susceptible d'améliorer le métabolisme énergétique et de réduire l'inflammation dans le cerveau. 30 personnes ont participé à l'essai clinique en double aveugle, dont 15 ont reçu 1000 milligrammes de nicotinamide riboside par jour, pendant trente jours. Les 15 autres personnes ont reçu un placebo. Les résultats ont montré que les suppléments de nicotinamide riboside augmentent les taux de NAD cérébral. Cette étude s'appuie sur des recherches antérieures qui montrent le rôle important que la vitamine B3 peut jouer dans le maintien du fonctionnement des cellules cérébrales. Son rôle est d'autant plus remarquable quand on sait que les capacités de synthèse des vitamines par les microbes, sont différentes chez les patients parkinsoniens.

Attention, certaines vitamines peuvent avoir des effets secondaires lorsqu'elles sont prises à fortes doses. Il est donc essentiel que les patients consultent un professionnel de santé pour obtenir conseils, avant de décider de prendre une forme quelconque de complément alimentaire.

2. Pharmacobiotique

Les preuves cliniques récentes, concernant l'efficacité des traitements microbiotiques, sont limitées. Selon les informations répertoriées dans les outils bibliographiques, la majorité des études disponibles se concentrent sur l'administration orale de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*. Dans une méta-analyse d'essais cliniques, six études ont exploré les bénéfices des probiotiques dans le traitement de la constipation chez les personnes atteintes de MP, tandis que deux autres ont examiné l'impact des probiotiques sur le métabolisme et l'inflammation. Le principal résultat de la méta-analyse est l'effet des probiotiques sur la constipation. En effet, les résultats suggèrent une augmentation significative de la fréquence des selles, et une normalisation de leur consistance avec le traitement probiotique. (181)

Comme aucune donnée clinique robuste n'a été établie à propos des effets possibles d'une supplémentation en probiotiques, sur les symptômes moteurs et non moteurs, ou sur la progression de la maladie, des recherches supplémentaires sont dûment attendues. Rappelons-le, au cours de la MP, l'état émotionnel et motivationnel du patient est progressivement affecté, ce qui se manifeste par une dépression, l'anxiété ou encore l'apathie. Les probiotiques pourraient être alors des alliés au bien être mental.

3. Transplantation de microbiote fécal

À l'exception de quelques cas, aucune donnée clinique sur la MP et la TMF n'est encore disponible. Certaines indications suggèrent que la TMF pourrait être bénéfique chez les patients atteints de MP, sévèrement constipés, mais les preuves cliniques à l'appui sont très rares. La TMF est à l'image d'une boîte noire remplie de questions sans réponse, notamment en matière de sécurité. De prochaines études devront, non seulement, valider son efficacité, mais aussi préciser quels patients atteints seraient de bons candidats à la thérapie.

V. CONCLUSION

L'histoire de l'intestin, de sa microflore et des pathologies associées a parcouru un long chemin depuis l'Antiquité. Elle a surtout connu un essor majeur dans les années 2000, comme l'illustre la quantité croissante d'articles publiés sur le microbiote et le microbiome au cours des deux dernières décennies. Chose étant que la relation complexe entre la dépression, la MP, et le microbiote intestinal (l'axe microbiote-intestin-cerveau) offre un terrain fertile pour la recherche future, dans le domaine de la neurologie et de la psychiatrie. Aujourd'hui, la littérature scientifique regorge d'études démontrant que la communauté de micro-organismes domiciliée dans le système digestif de l'Homme, joue un rôle significatif dans la régulation du SNC. Ainsi, des déséquilibres microbiens suffisants sont susceptibles d'influencer l'inflammation et le système immunitaire, la neurogenèse et la plasticité cérébrale, ou encore la production de neurotransmetteurs et de métabolites. Ce sont tout autant de facteurs impliqués, directement ou indirectement, dans la survenue de désordres psychiatriques et neurodégénératifs. Comprendre cette interaction pourrait conduire à des approches thérapeutiques novatrices, telles que la modulation du microbiome par les « biotiques ». En fin de compte, cette exploration approfondie du lien entre le microbiote intestinal et la santé mentale offre un nouvel horizon d'espoir pour améliorer la qualité de vie des patients.

Néanmoins, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider pleinement les mécanismes sous-jacents et établir des interventions précises, sûres et efficaces. Gageons qu'à l'avenir, des trouvailles fascinantes nous ferons découvrir d'autres procédés inattendus qui sauront nous convaincre de considérer davantage nos habitants bactériens, et ce dès la prime enfance. Car avant tout, l'axe microbiote-intestin-cerveau impose de situer le patient et sa pathologie dans un contexte biopsychosocial. En effet, il renforce l'idée selon laquelle les choix de mode de vie, auxquels participe l'alimentation parfois trop simple ou peu qualitative, l'activité physique, et le stress chronique, ont un impact considérable sur les pathologies du monde occidental.

Présentement, de nombreux projets de recherche à dimension internationale, sont en cours. Par exemple, le projet de recherche MGP utilise la métagénomique *shotgun* pour caractériser l'ensemble des gènes des microorganismes accessibles, à l'aide d'une base de

données de gènes référente. La métagénomique permet alors de mieux appréhender la fonction de chacune des bactéries de la flore intestinale, de décoder les interactions hôte-microbiote et d'identifier des nouvelles molécules-cibles, d'intérêt thérapeutique. C'est pourquoi, les laboratoires MGP travaillent également sur le développement de stratégies thérapeutiques, capables de moduler le microbiome. En effet, l'initiative « *Aligning Science Across Parkinson's* » (ASAP) a attribué un financement de 1,5 million de dollars à MGP pour étudier le rôle du microbiote dans le développement de la MP, au sein d'une population génétiquement sensible. « *Il permettra de fournir une meilleure compréhension des interactions entre le microbiote, l'intestin et le cerveau et de nouvelles armes pour lutter contre la maladie de Parkinson et sa progression* », souligne Hervé Blottière, directeur scientifique de la plateforme MetaFun de MGP.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weissenbach J, Sghir A. Microbiotes et métagénomique. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):937-43.
2. La Tribune [Internet]. 2020 [cité 25 mars 2023]. Antonie Van Leeuwenhoek : le père de la microbiologie. Disponible sur: <https://www.latribune.ca/2020/10/07/antonie-van-leeuwenhoek--le-pere-de-la-microbiologie-e274148797b8fd379683446ccb5220d4>
3. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cité 25 mars 2023]. Deuxième époque : 1862 - 1877. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/deuxieme-epoque-1862-1877>
4. Mackowiak PA. Recycling Metchnikoff: Probiotics, the Intestinal Microbiome and the Quest for Long Life. *Front Public Health*. 13 nov 2013;1:52.
5. Scanzi J. Incroyable microbiote. Leduc Éditions. 2022. 208 p.
6. Lepage P. Analyses et composition du microbiote intestinal. 2017;20.
7. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 30 juin 2020;8:103.
8. 18-Focus-PCR-et-ARN-16S-Biomnis.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/18-Focus-PCR-et-ARN-16S-Biomnis.pdf>
9. MAUCOURT B. ADNr 16S [Internet]. Sous le microscope. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://souslemicroscope.com/adnr-16s/>
10. Fanny C, Lilian L, Pascale Q, Philippe V, Irène G. LE MICROBIOTE INTESTINAL A L'ÈRE DE LA MÉTAGÉNOMIQUE : PERSPECTIVES D'APPLICATION DANS LA FILIERE AVICOLE. 2017;
11. Article-Dossier-Microbiote-LA-RECHERCHE-Fev2018.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://ecim.pro/images/actualites/Article-Dossier-Microbiote-LA-RECHERCHE-Fev2018.pdf>
12. Wang WL, Xu SY, Ren ZG, Tao L, Jiang JW, Zheng SS. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol WJG*. 21 janv 2015;21(3):803-14.
13. France Génomique [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Métagénomique shotgun. Disponible sur: <https://www.france-genomique.org/expertises-technologiques/metagenomique/metagenomique-shotgun/>
14. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. mars 2010;464(7285):59-65.
15. MGP - MetaGenoPolis - Inrae Transfert [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.inrae-transfert.fr/fr/focus-sur/104-2-demonstrateurs/314-mgp-metagenopolis>
16. Raven, Johnson, Mason, Losos, Singer. *Biologie* 3e édition. De Boeck. 2014. 1280 p.
17. Inserm [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
18. Larousse É. Définitions : homéostasie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hom%C3%A9ostasie/40213>
19. Maciel-Fiuza MF, Muller GC, Campos DMS, do Socorro Silva Costa P, Peruzzo J, Bonamigo RR, et al. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Front Microbiol*. 27 mars 2023;14:1098386.
20. Panda A, Islam ST, Sharma G. Harmonizing Prokaryotic Nomenclature: Fixing the Fuss over Phylum Name Flipping. Zhulin IB, éditeur. *mBio*. 28 juin 2022;13(3):e00970-22.
21. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity

- of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 10 juin 2005;308(5728):1635-8.
22. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 6 oct 2015;6:1050.
 23. Galperin MY. Genome Diversity of Spore-Forming Firmicutes. *Microbiol Spectr*. déc 2013;1(2):TBS-0015-2012.
 24. Davis JJ, Xia F, Overbeek RA, Olsen GJ. Genomes of the class Erysipelotrichia clarify the firmicute origin of the class Mollicutes. *Int J Syst Evol Microbiol*. juill 2013;63(Pt 7):2727-41.
 25. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*. févr 2007;73(4):1073-8.
 26. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, et al. Phylogenetic Relationships of Butyrate-Producing Bacteria from the Human Gut. *Appl Environ Microbiol*. avr 2000;66(4):1654-61.
 27. Liu X, Mao B, Gu J, Wu J, Cui S, Wang G, et al. Blautia—a new functional genus with potential probiotic properties? *Gut Microbes* [Internet]. 2021 [cité 14 avr 2024];13(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7872077/>
 28. TAXONOMIE DES BACTERIES ANAEROBIES : DE LA RECLASSIFICATION A LA DECOUVERTE DE NOUVEAUX PATHOGENES [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748308/document>
 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. Seshadri R, Roux S, Huber KJ, Wu D, Yu S, Udway D, et al. Expanding the genomic encyclopedia of Actinobacteria with 824 isolate reference genomes. *Cell Genomics* [Internet]. 12 déc 2022 [cité 14 avr 2024];2(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9903846/>
 31. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol* [Internet]. 2015 [cité 14 avr 2024];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594012/>
 32. Lee KC, Webb RI, Janssen PH, Sangwan P, Romeo T, Staley JT, et al. Phylum Verrucomicrobia representatives share a compartmentalized cell plan with members of bacterial phylum Planctomycetes. *BMC Microbiol*. 8 janv 2009;9:5.
 33. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
 34. Bonnin A, Dalle F. Importance des micromycètes dans le microbiote intestinal : le modèle *Candida albicans*. *Bull Académie Natl Médecine*. sept 2018;202(7):1401-12.
 35. Foulongne V. Le virome humain. *Rev Francoph Lab*. févr 2015;2015(469):59-65.
 36. Rubel MA, Abbas A, Taylor LJ, Connell A, Tanes C, Bittinger K, et al. Lifestyle and the presence of helminths is associated with gut microbiome composition in Cameroonians. *Genome Biol*. 25 mai 2020;21:122.
 37. Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Bäckhed F, Bork P, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature*. janv 2023;613(7945):639-49.
 38. Kennedy KM, Gerlach MJ, Adam T, Heimesaat MM, Rossi L, Surette MG, et al. Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. *Nat Microbiol*. juill 2021;6(7):865-73.
 39. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. mars 2018;555(7695):210-5.

40. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Ziv O, Belogolovski A, Barsheshet Y, Bloch N, et al. Progesterone Increases Bifidobacterium Relative Abundance during Late Pregnancy. *Cell Rep.* 16 avr 2019;27(3):730-736.e3.
41. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 3 août 2012;150(3):470-80.
42. 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.
43. 43-n64-les-1000-premiers-jours-pour-prendre-un-bon-depart-dans-la-vie.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ssm-sgm.ch/files/magazine/43-n64-les-1000-premiers-jours-pour-prendre-un-bon-depart-dans-la-vie.pdf>
44. Roswall J, Olsson LM, Kovatcheva-Datchary P, Nilsson S, Tremaroli V, Simon MC, et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 12 mai 2021;29(5):765-776.e3.
45. Martín R, Langella P, Chatel JM. Microbiote et vieillissement. *Innovations Agronomiques* 65, 55-66. 2018 [cité 14 mai 2023]; Disponible sur: <https://www6.inra.fr/ciag/content/download/6418/46862/file/Vol65-5-Martin.pdf>
46. Dr Renaud V. Microbiote et homéostasie intestinale. Université de Grenoble Alpes - UFR de pharmacie.
47. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonisation in caesarean section birth. *Nature.* oct 2019;574(7776):117-21.
48. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* mars 2016;22(3):250-3.
49. Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, Kroll JS, Brannigan E, Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. *BMJ.* 23 févr 2016;352:i227.
50. Allaitement [Internet]. [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/breastfeeding>
51. Tackoen M. Le lait maternel : composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles. *Rev Med Brux.* 2012;
52. Untangling human milk oligosaccharides and infant gut microbiome | Lecteur amélioré Elsevier [Internet]. [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2589004221015133?token=43FD8B9D892C067845B580F5649C9488CEB82E1F742B6DEA981AD8D410F7DC8632B7AAF07523855B7B15285B2B475764&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230517190903>
53. LEAFLET HMO 2020 01 02FRBD.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.nestlehealthscience.fr/sites/default/files/2022-02/LEAFLET%20HMO%202020%2001%2002FRBD.pdf>
54. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, Cousu C, Al Bounny S, Déjardin F, et al. A Weaning Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult. *Immunity.* 21 mai 2019;50(5):1276-1288.e5.
55. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* juin 2020;30(6):492-506.
56. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 9 mai 2012;486(7402):222-7.
57. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv.* 3 avr 2015;1(3):e1500183.

58. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* juin 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.
59. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Lond Engl.* 2 févr 2019;393(10170):434-45.
60. Christensen L, Roager HM, Astrup A, Hjorth MF. Microbial enterotypes in personalized nutrition and obesity management. *Am J Clin Nutr.* 1 oct 2018;108(4):645-51.
61. Schulfer A, Blaser MJ. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. *PLoS Pathog.* 2 juill 2015;11(7):e1004903.
62. Dr RENAUD V. De l'eubiose à la dysbiose : du diagnostic à la prise en charge. DU de physionutrition clinique et biologique présenté à; Université de Grenoble Alpes - UFR de pharmacie.
63. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine Mal Infect.* 1 janv 2014;44(1):1-8.
64. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 6 févr 2017;8(2):172-84.
65. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* sept 2021;18(9):649-67.
66. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, et al. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr.* janv 2018;9(1):21-9.
67. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol.* 17 févr 2016;7:185.
68. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24.
69. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 29 avr 2014;5:3611.
70. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage - PubMed [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505215/>
71. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(4):461-72.
72. Collins SL, Stine JG, Bisanz JE, Okafor CD, Patterson AD. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. *Nat Rev Microbiol.* avr 2023;21(4):236-47.
73. Portune KJ, Beaumont M, Davila AM, Tomé D, Blachier F, Sanz Y. Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: The two sides of the coin. *Trends Food Sci Technol.* 1 nov 2016;57:213-32.
74. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature.* juin 2019;570(7762):462-7.
75. Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet.* 2015;6:148.
76. Barandouzi ZA, Lee J, del Carmen Rosas M, Chen J, Henderson WA, Starkweather AR, et al. Associations of neurotransmitters and the gut microbiome with emotional distress in mixed type of irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 31 janv 2022;12:1648.

77. Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, et al. GABA Modulating Bacteria of the Human Gut Microbiota. *Nat Microbiol.* mars 2019;4(3):396.
78. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 15 août 2018;1693(Pt B):128-33.
79. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. [cité 11 janv 2024];12(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3845678/>
80. Guénard H. *Physiologie humaine.* Éditions Pradel. 2009. 608 p.
81. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. Interaction entre *Escherichia coli* et plaques de Peyer dans la maladie de Crohn - Le rôle des long polar fimbriae. *médecine/sciences.* 1 juin 2011;27(6-7):572-3.
82. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity.* avr 2008;28(4):454-67.
83. Muniz LR, Knosp C, Yeretsian G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Front Immunol.* 9 oct 2012;3:310.
84. Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut.* 1 déc 2020;69(12):2232-43.
85. Pocock G, Richards CD. *Physiologie humaine, les fondements de la médecine.* Elsevier Masson; 2004. 638 p.
86. Intestin grêle [Internet]. *Nutrixeal Info.* [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/intestin-grele/>
87. VITAL JM, ELLA B, LAURENT JOYE M. *Organisation des appareils et systèmes : aspect morphologiques et fonctionnels généraux.* Éditions Bergeret. 2017. 290 p.
88. Atlas du cerveau [Internet]. 2023 [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: https://www.scienceshumaines.com/atlas-du-cerveau_fr_28021.html
89. Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* juin 2020;17(6):338-51.
90. Piguet P. *L'axe intestin-cerveau, les pistes actuelles - Brochure 2 Neurex.* Neurocampus; 2019.
91. Akerman S, Romero-Reyes M. Vagus Nerve Stimulation. In: Lambru G, Lanteri-Minet M, éditeurs. *Neuromodulation in Headache and Facial Pain Management: Principles, Rationale and Clinical Data* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 19 avr 2024]. p. 87-98. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14121-9_6
92. Susan Barman, Susan Barman, Scott Boitano, Hewdden Brooks, William Ganong. *Physiologie médicale.* 3e éd. De Boeck; 2012. 714 p.
93. Masson E. EM-Consulte. [cité 7 févr 2024]. Principaux neuromédiateurs. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/298183/principaux-neuromediateurs>
94. Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M. les antidépresseurs du futur : rôle du système glutamatergique. *Rev Med Liège.*
95. Inserm [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Dépression · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
96. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 13 mars 2024]. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
97. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B6 and protein and glycogen metabolism (ID 65, 70, 71), function of the nervous system (ID 66), red blood cell formation (ID 67, 72, 186), function of the immune system (ID 68), regulation of hormonal activity (ID 69) and

- mental performance (ID 185) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2009;7(10):1225.
98. Jobin ML, De Smedt-Peyrusse V, Ducrocq F, Baccouch R, Oummadi A, Pedersen MH, et al. Impact of membrane lipid polyunsaturation on dopamine D2 receptor ligand binding and signaling. *Mol Psychiatry.* mai 2023;28(5):1960-9.
99. Brochure scientifique Neurotransmetteurs_PM0032_SPREAD_7.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: https://www.energeticanatura.com/sites/default/files/inline-files/Brochure%20scientifique%20Neurotransmetteurs_PM0032_SPREAD_7.pdf
100. Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell T, et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell.* 29 juin 2017;170(1):185-198.e16.
101. Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science.* 21 sept 2018;361(6408):eaat5236.
102. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol.* 2015;28(2):203-9.
103. Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, Pascal M, Laval T, Rifflet A, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat Commun.* 11 déc 2020;11:6363.
104. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(5):405-13.
105. Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Front Neurosci.* 14 janv 2020;13:1361.
106. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, Vieites-Prado A, Nissant A, Chevalier G, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science* [Internet]. 15 avr 2022 [cité 7 févr 2024]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abj3986>
107. CNUP, l'AESP, CUNEA. Référentiel de psychiatrie et addictologie. Rabelais; 2021. 454 p.
108. SPF. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021 [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevalence-des-episodes-depressifs-en-france-chez-les-18-85-ans-resultats-du-barometre-sante-2021>
109. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
110. Annexe_4 Définition de l'EDC selon le DSM-5 (proposition de traduction).
111. depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf
112. Vital Durand D, Le Jeune C. DOROSZ - Guide pratique des médicaments 2021. Maloine. 2020. (Guides Pratiques Médicaux).
113. VIDAL [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Recommandations Dépression. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html>
114. Carrillo P, Petit AC, Gaillard R, Vinckier F. Psychotropes du futur : de l'imipramine à la kétamine. *Bull Acad Natl Med.* déc 2020;204(9):1034-42.
115. Gross CG. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci.* oct 2000;1(1):67-73.
116. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al.

- Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* nov 1998;4(11):1313-7.
117. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell.* 6 juin 2013;153(6):1219-27.
118. Polis MH, Pitchot W, Anseau M. DEPRESSION ET NEUROPLASTICITE : DES DECOUVERTES NEUROANATOMIQUES AUX NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES. *Acta Psychiatr Belg.* 2006;106.
119. Inserm [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Dépression : Un futur médicament enfin efficace ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/depression-futur-medicament-enfin-efficace/>
120. Yang J, Zheng P, Li Y, Wu J, Tan X, Zhou J, et al. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Sci Adv.* 2 déc 2020;6(49):eaba8555.
121. Mayneris-Perxachs J, Castells-Nobau A, Arnoriaga-Rodríguez M, Martin M, Vega-Correa L de la, Zapata C, et al. Microbiota alterations in proline metabolism impact depression. *Cell Metab.* 3 mai 2022;34(5):681-701.e10.
122. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry.* juin 2016;21(6):786-96.
123. Gao M, Wang J, Liu P, Tu H, Zhang R, Zhang Y, et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Transl Psychiatry.* 8 déc 2023;13(1):1-18.
124. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* avr 2019;4(4):623-32.
125. Sarubbo F, Cavallucci V, Pani G. The Influence of Gut Microbiota on Neurogenesis: Evidence and Hopes. *Cells.* 23 janv 2022;11(3):382.
126. Siopi E, Galerne M, Rivagorda M, Saha S, Moigneu C, Moriceau S, et al. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice. *Mol Psychiatry.* juill 2023;28(7):3002-12.
127. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci.* janv 2021;53(1):151-71.
128. Salvo E, Stokes P, Keogh CE, Brust-Mascher I, Hennessey C, Knotts TA, et al. A murine model of pediatric inflammatory bowel disease causes microbiota-gut-brain axis deficits in adulthood. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 1 sept 2020;319(3):G361-74.
129. Siopi E, Galerne M, Rivagorda M, Saha S, Moigneu C, Moriceau S, et al. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice. *Mol Psychiatry.* 2023;28(7):3002-12.
130. Actualisation des repères du PNNS : révision des repères de consommations alimentaires [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359Ra.pdf>
131. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 24 avr 2024]. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
132. Kumar A, Pramanik J, Goyal N, Chauhan D, Sivamaruthi BS, Prajapati BG, et al. Gut Microbiota in Anxiety and Depression: Unveiling the Relationships and Management Options. *Pharmaceuticals.* 9 avr 2023;16(4):565.
133. Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I, et al. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nat Neurosci.*

mars 2011;14(3):345-50.

134. Dias GP, Cavegn N, Nix A, do Nascimento Bevilaqua MC, Stangl D, Zainuddin MSA, et al. The role of dietary polyphenols on adult hippocampal neurogenesis: molecular mechanisms and behavioural effects on depression and anxiety. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:541971.

135. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. Effects of Polyphenols in a Mediterranean Diet on Symptoms of Depression: A Systematic Literature Review. *Adv Nutr*. mai 2020;11(3):602-15.

136. Gomez-Pinilla F, Nguyen TTJ. Natural mood foods: the actions of polyphenols against psychiatric and cognitive disorders. *Nutr Neurosci*. mai 2012;15(3):127-33.

137. Sarubbo F, Moranta D, Pani G. Dietary polyphenols and neurogenesis: Molecular interactions and implication for brain ageing and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. juill 2018;90:456-70.

138. Filosa S, Di Meo F, Crispi S. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. *Neural Regen Res*. déc 2018;13(12):2055-9.

139. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):965-86.

140. L-5-hydroxytryptophane (5-HTP) - Complément alimentaire - VIDAL [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/l-5-hydroxytryptophane-5-htp.html>

141. Psychobiotiques : des alliés pour le bien-être mental [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/interet-probiotiques-bien-etre-mental>

142. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 sept 2011;108(38):16050-5.

143. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. mars 2016;32(3):315-20.

144. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. mars 2011;105(5):755-64.

145. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011;2(4):256-61.

146. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. févr 2019;100:213-22.

147. Zong L, Ge M, Wang J, Kuang D, Wei H, Wang Z, et al. Causal association between kynurenine and depression investigated using two-sample mendelian randomization. *Sci Rep*. 20 janv 2024;14(1):1821.

148. Hao Z, Wang W, Guo R, Liu H. *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*. juin 2019;104:132-42.

149. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed

- patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 3 juin 2022;12(1):1-10.
150. Melioran Psychobiotic – Probiotiques PiLeJe [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/melioran-psychobiotic>
151. microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/09/19/microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf>
152. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 15 juin 2020;20:299.
153. Knudsen JK, Michaelsen TY, Bundgaard-Nielsen C, Nielsen RE, Hjerrild S, Leutscher P, et al. Faecal microbiota transplantation from patients with depression or healthy individuals into rats modulates mood-related behaviour. *Sci Rep*. 8 nov 2021;11(1):21869.
154. VIDAL [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Transplantation fécale : un traitement pas comme les autres. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30393-transplantation-fecale-un-traitement-pas-comme-les-autres.html>
155. Bottemanne H, Morlaas O, Claret A, Sharot T, Fossati P, Schmidt L. Evaluation of Early Ketamine Effects on Belief-Updating Biases in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*. 1 nov 2022;79(11):1124-32.
156. Gocmen S, Buyukkocak U, Caglayan O. In Vitro Investigation of the Antibacterial Effect of Ketamine. *Ups J Med Sci*. 1 janv 2008;113(1):39-46.
157. Kiraly DD, Horn SR, Van Dam NT, Costi S, Schwartz J, Kim-Schulze S, et al. Altered peripheral immune profiles in treatment-resistant depression: response to ketamine and prediction of treatment outcome. *Transl Psychiatry*. mars 2017;7(3):e1065-e1065.
158. Baj A, Moro E, Bistoletti M, Orlandi V, Crema F, Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 25 mars 2019;20(6):1482.
159. VIDAL [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Maladie de Parkinson - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson.html>
160. Qu'est-ce que la maladie de Parkinson ? [Internet]. France Parkinson. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/comprendre-la-maladie/quest-ce-que-la-maladie-de-parkinson/>
161. Maladie de Parkinson [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-de-parkinson>
162. enseignants de neurologie. *Neurologie*. 6 edition. Elsevier Masson; 2022. 736 p.
163. guide_parours_de_soins_parkinson.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf
164. Inserm [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
165. VIDAL [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/traitement.html>
166. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. déc 2019;18(12):1091-102.
167. Wallen ZD, Demirkan A, Twa G, Cohen G, Dean MN, Standaert DG, et al. Metagenomics of Parkinson's disease implicates the gut microbiome in multiple disease mechanisms. *Nat Commun*. 15 nov 2022;13(1):6958.
168. Le corps de Lewy, marqueur abusif de la maladie de Parkinson ? – Académie nationale

de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-corps-de-lewy-marqueur-abusif-de-la-maladie-de-parkinson/>

169. Bourdenx M, Dehay B, Bezard E. Modélisation expérimentale de l'agrégation et de la propagation de l' α -synucléine dans les synucléinopathies. *Bull Académie Natl Médecine*. juin 2015;199(6):797-808.

170. Bezard E, Dehay B. Maladie de Parkinson: Le rôle de la synucléine. *médecine/sciences*. janv 2022;38(1):45-51.

171. Brandel JP, Corbillé AG, Derkinderen P, Haïk S. La maladie de Parkinson est-elle une maladie à prion ? *Rev Neurol (Paris)*. déc 2015;171(12):812-24.

172. Recasens A, Dehay B, Bové J, Carballo-Carbajal I, Dovero S, Pérez-Villalba A, et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger α -synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol*. mars 2014;75(3):351-62.

173. Calabresi P, Mechelli A, Natale G, Volpicelli-Daley L, Di Lazzaro G, Ghiglieri V. Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death Dis*. 1 mars 2023;14(3):1-16.

174. Brochard V, Combadière B, Prigent A, Laouar Y, Perrin A, Beray-Berthat V, et al. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J Clin Invest*. janv 2009;119(1):182-92.

175. La constipation - France Parkinson [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/symptome/la-constipation/>

176. Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*. 21 août 2019;103(4):627-641.e7.

177. Sampson TR, Challis C, Jain N, Moiseyenko A, Ladinsky MS, Shastri GG, et al. A gut bacterial amyloid promotes α -synuclein aggregation and motor impairment in mice. *eLife*. 11 févr 2020;9:e53111.

178. Santos SF, de Oliveira HL, Yamada ES, Neves BC, Pereira A. The Gut and Parkinson's Disease—A Bidirectional Pathway. *Front Neurol*. 4 juin 2019;10:574.

179. Chen SJ, Kuo CH, Kuo HC, Chen CC, Wu WK, Liou JM, et al. The Gut Metabolite Trimethylamine N-oxide Is Associated With Parkinson's Disease Severity and Progression. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. nov 2020;35(11):2115-6.

180. Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab*. 1 mars 2022;34(3):396-407.e6.

181. Hong CT, Chen JH, Huang TW. Probiotics treatment for Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Aging*. 9 sept 2022;14(17):7014-25.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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.

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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

TITRE : Le microbiote intestinal, la clé de notre santé mentale ? Implication de l'axe intestin-cerveau dans la physiopathologie de la dépression et de la maladie de Parkinson

RÉSUMÉ : Dès la naissance, nous vivons en symbiose avec des milliers de milliards de micro-organismes, localisés principalement dans l'intestin. Ce gigantesque écosystème est appelé le « microbiote intestinal », un monde microscopique qui comptabilise près de 50.000 milliards de bactéries, majoritairement non pathogènes. Aujourd'hui, promu deuxième cerveau, fort de son réseau complexe de neurones dispersés le long du tube digestif, l'intestin abrite des bactéries, mais aussi des archées, des virus et des champignons. Outre un rôle direct dans la digestion, nos amis commensaux possèdent des fonctions métaboliques, immunologiques et neurologiques : ils participent au fonctionnement du système immunitaire, ils préservent l'effet barrière de la muqueuse intestinale, et surtout ils modulent le système nerveux central.

Actuellement en plein essor, la recherche sur l'axe microbiote-intestin-cerveau met en exergue un lien inextricable avec la santé mentale. Le dialogue qu'entretiennent l'écosystème intestinal et notre matière grise, par la voie endocrine, immunitaire, nerveuse ou sanguine, nourrit quantité de découvertes. Par exemple, des études récentes associent le microbiote intestinal à la dépression et à la maladie de Parkinson. Divers mécanismes soutiennent l'idée que la dysbiose intestinale, observée dans des troubles psychiatriques ou neurodégénératifs, peut contribuer aux désordres digestifs dont sont atteints les patients, mais aussi aux symptômes neurologiques. Les perspectives thérapeutiques sont nombreuses : des études préliminaires ont montré que l'administration de certaines souches probiotiques limitent les symptômes de dépression ; d'autres ont montré que l'adaptation du régime alimentaire est susceptible d'améliorer le déclin cognitif. Ces pistes, restent pour l'heure, extrêmement précoces et demandent à être confirmées.

MOTS CLÉS : Microbiote intestinal, Intestins, Bactéries, Cerveau, Système nerveux central, Dépression, Maladie de Parkinson, Probiotiques

TITLE : Gut microbiota as a key player in mental health ? Involvement of the gut-brain axis in the pathophysiology of depression and Parkinson's disease

ABSTRACT : Since our birth, we live in symbiosis with trillions of microorganisms that colonize our gut. This incredibly rich ecosystem is called the « gut microbiota » ; a highly sensitive micro-world mainly composed of 50.000 billion of bacteria, mostly non-pathogenic. This community of microbes is extremely complex in terms of both composition and organization. Indeed, the human body is also a host to a great number of archaea, viruses, and fungi. A rich, varied microbiota is a healthy microbiota, and a healthy microbiota is beneficial to health and well-being. In fact, the gut microbiota has been shown to play key roles in diverse physiological processes: it stimulates our immune system, it protects the intestinal barrier and above all, it modulates the development and homeostasis of central nervous system.

Results from studies published during the past decade, strongly support the concept of bidirectional microbiota-gut-brain interactions through four primary pathways : the endocrine pathway, the immune pathway, the neural pathway and the circulatory system. Therefore, alterations in these interactions have been implicated in the pathogenesis and pathophysiology of psychiatric and neurologic pathologies including depression and Parkinson's disease. By the way, several studies have identified a distinct gut microbial composition in depression and Parkinson's disease. These findings could lead to new therapeutic approaches (probiotics, fecal microbiota transplantation...), with the exciting possibility of targeting and impacting the microbiota-gut-brain axis for treating many challenging diseases in the central nervous system.

KEYWORDS : Gut microbiota, Gut, Bacteria, Brain, Central nervous system, Depression, Parkinson's disease, Probiotics

DISCIPLINE : Sciences pharmaceutiques

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. : Université de Bordeaux - Campus Carreire - U.F.R des sciences pharmaceutiques, 14 rue du Docteur Hoffmann Martinot, 33000 Bordeaux