



HAL
open science

Des probiotiques aux psychobiotiques

Manon Fauvel

► **To cite this version:**

Manon Fauvel. Des probiotiques aux psychobiotiques. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04652888

HAL Id: dumas-04652888

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04652888v1>

Submitted on 18 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.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

DES PROBIOTIQUES AUX PSYCHOBIONIQUES

Présentée par
Manon FAUVEL

Soutenue publiquement le 08 Juillet 2024

devant le jury composé de

Mr Patrick SEDILLO	Pharmacien	Directeur de thèse
Mme Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Pharmacienne	Président du jury
Mme Hervine LHULLIER	Pharmacienne	Examineur

Thèse dirigée par Patrick SEDILLO

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur Aurélie MALZERT-FREON

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Amélie LOPEZ

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle – HDR	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GIOVANNINI Johanna	Biophysique
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
LOHARD Steven	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
N'DIAYE Monique - HDR	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Éducation thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume – HDR (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique, Assurance qualité
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

LECOUFLET Pierre Pharmacie officinale
RICHARD Estelle Pharmacie officinale
SEDILLO Patrick Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers ma famille pour leur soutien constant et leur encouragement tout au long de cette aventure académique.

Mes sincères remerciements vont à mes amis et collègues qui ont été une source précieuse de conseils et de motivation pendant la réalisation de cette thèse.

Je souhaite adresser mes remerciements à mon directeur de thèse pour son temps précieux et sa patience.

Un grand merci à toutes les personnes qui ont participé à cet écrit en partageant leur temps, leurs connaissances et leur expérience.

Et enfin, merci à toi Thomas qui m'a encouragée et motivée au maximum.

Table des matières

INTRODUCTION	5
I. FONDEMENTS THÉORIQUES	6
A. L'ÉCOSYSTÈME INTESTINAL	6
1) <i>Muqueuse intestinale</i> :	6
2) <i>Microbiote intestinal</i> :	8
3) <i>Système immunitaire intestinal</i> :	16
B. RÉSUMÉ	19
II. LES PROBIOTIQUES	21
A. HISTORIQUE	21
B. DÉFINITION ACTUELLE	22
C. MÉCANISMES D'ACTION DES PROBIOTIQUES	24
D. EFFETS INDÉSIRABLES	26
E. AUTRES DÉFINITIONS	27
III. AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU, STRESS ET ANXIÉTÉ.....	28
A. LE STRESS.....	28
B. L'ANXIÉTÉ ET LES TROUBLES ANXIEUX	33
C. ANATOMIE DE L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU.....	36
D. MÉDIATEURS IMPLIQUÉS DANS L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN CERVEAU	37
1) <i>Peptides</i> :	39
2) <i>Acides gras à chaîne courte</i> :.....	40
3) <i>Neurotransmetteurs</i> :	40
4) <i>Cytokines et l'inflammation</i> :.....	42
5) <i>Autres molécules</i> :.....	43
IV. LES PSYCHOBOTIQUES.....	44
A. PRINCIPAUX TESTS COMPORTEMENTAUX UTILISÉS EN RECHERCHE PRÉCLINIQUE	44
1) <i>Test du champ ouvert ou OF (open field)</i> :	44
2) <i>Test clair-obscur ou L /D (light dark test)</i> :	44
3) <i>Test d'enfouissement de billes ou MB (marble burying)</i> :.....	45
4) <i>Test d'interactions sociales</i> :.....	45
5) <i>Test du labyrinthe en croix surélevé ou EPM (elevated plus maze)</i> :.....	45
6) <i>Test step down</i> :.....	45
B. PREUVES DE L'IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR L'AXE CORTICOTROPE ET LE COMPORTEMENT ANXIEUX.....	45

C.	IMPACT DES PSYCHBIOTIQUES SUR LE COMPORTEMENT ANXIEUX DES RONGEURS.....	47
D.	RÉSUMÉ	50
V.	APPLICATIONS CLINIQUES DES PSYCHBIOTIQUES.....	51
A.	MÉTHODES D'ÉVALUATION DES PSYCHBIOTIQUES EN RECHERCHE CLINIQUE	51
1)	<i>Le questionnaire d'auto-évaluation :</i>	51
2)	<i>Induction d'un stress ponctuel :</i>	53
3)	<i>Marqueurs biologiques :</i>	53
4)	<i>EEG :</i>	53
B.	EFFETS PSYCHBIOTIQUES DE SOUCHES BACTÉRIENNES CHEZ L'HOMME	54
1)	<i>Sportifs :</i>	54
2)	<i>Étudiants :</i>	55
3)	<i>Autres cibles :</i>	61
VI.	PSYCHBIOTIQUES, MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES ET TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX	68
A.	MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES	68
1)	<i>La maladie de Parkinson :</i>	68
2)	<i>La maladie d'Alzheimer :</i>	70
3)	<i>La sclérose en plaque :</i>	72
B.	TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX	73
1)	<i>Troubles du spectre autistique :</i>	73
C.	RÉSUMÉ	75
VII.	LES PSYCHBIOTIQUES À L'OFFICINE	76
A.	INTERVENTION PROBIOTIQUE.....	76
B.	INTERVENTION DIÉTÉTIQUE.....	77
1)	<i>Cicatrisation intestinale :</i>	77
2)	<i>Alimentation anti-inflammatoire :</i>	78
3)	<i>Alimentation anti-oxydante :</i>	79
4)	<i>Résumé :</i>	80
VIII.	LIMITATIONS ET DÉFIS	81
A.	VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE DE LA RÉPONSE AUX PSYCHBIOTIQUES	81
B.	PROBLÈMES DE STANDARDISATION DES ÉTUDES	81
C.	PROBLÈMES TECHNIQUES	81
D.	RÉSUMÉ	82
IX.	PERSPECTIVES FUTURES	83
A.	DES PROBIOTIQUES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS	83

B. FORMULATIONS	83
C. APPLICATIONS ÉLARGIES.....	83
D. RÉSUMÉ	83
CONCLUSION.....	84
BIBLIOGRAPHIE	85

Liste des abréviations

4-éthylphénylesulfonyle (4-EPS)
Sérotonine (5-HT)
Acide aminé (AA)
Acide désoxyribonucléique (ADN)
Acide ribonucléique (ARN)
Axe intestin-cerveau (GBA)
Adrénocorticotrophine (ACTH)
Acides gras à chaîne courte (AGCC)
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA)
Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)
Barrière hémato-encéphalique (BHE)
Cholécystokinine (CCK)
Cellule dendritique (CD)
Cellule entéro-épithéliale (CEE)
Cellules Présentatrices de l'Antigène (CPA)
Dopamine (DA)
Unité formant colonie (CFU/UFC)
Corticolibérine (CRH)
Inventaire d'anxiété de l'état compétitif (CSAI-2)
Échelle dépression, anxiété, stress (DASS)
Électroencéphalographie (EEG)
Test du labyrinthe en croix surélevé (EPM)
Acide gamma-aminobutyrique (GABA)
Gut-associated lymphoid tissue (GALT)
Questionnaire de santé général (GHQ)
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
Glucagon-like peptide-2 (GLP-2)
Glucocorticoïdes (GC)
Récepteur des glucocorticoïdes (GR)
Échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAM-A)
Hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)
Interferon (IF)
Interleukine (IK)
Institut national de la recherche agronomique (INRA)
Imagerie par résonance magnétique (IRM)
Bactéries lactiques (LAB)
Lactobacillus casei Shirota (LcS)

Test clair-obscur (L/D)
Lipopolysaccharide (LPS)
Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)
Mitogen-activated protein kinases (MAPKs)
Test d'enfouissement de billes (MB)
Micro-organisme génétiquement modifié (MGM)
Microbiote intestinal (MI)
Micro-organismes (MO)
Minéralocorticoïdes (MC)
Neuropeptide Y (NPY)
Test du champ ouvert (OF)
Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMPs)
Pattern Recognition Receptor (PRR)
Échelle de stress perçu (PSS)
Indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI)
Alpha-amylase salivaire (sAA)
Chromogranine A salivaire (sCga)
Cortisol salivaire (sCort)
Système immunitaire (SI)
Système nerveux autonome (SNA)
Système nerveux central (SNC)
Système nerveux entérique (SNE)
Système nerveux périphérique (SNP)
Exempt de pathogènes spécifiques (SPF)
Inventaire d'anxiété état-trait (STAI)
Toll-Like Receptor (TLR)
Trouble obsessionnel compulsif (TOC)

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1. Les différentes couches de l'intestin. [3].....	6
Figure 2. Régulation des substances absorbées par l'intestin : rôle de la barrière intestinale. [4].....	7
Figure 3. Évolution du microbiote intestinal le long du tractus digestif. [7].....	10
Figure 4. Abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain [9]...	12
Figure 5. Distribution des microbiotes en fonction de leur richesse en gènes et par entérotipe. [11].....	13
Figure 6. Évolution de la composition du microbiote avec l'âge. [12].....	14
Figure 7. Immunité innée et adaptative. [7]	17
Figure 8. Principales anomalies du système immunitaire décrites chez la souris. [20].....	19
Figure 9. Schéma de l'impact de la dysbiose et de l'hyperperméabilité intestinale dans l'initiation d'une réaction immunitaire.	20
Figure 10. Identification d'un probiotique [24].....	22
Figure 11. Mécanisme des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte [24]	25
Figure 12. Les réponses aux agents stressseurs permettant l'adaptation. [36]	30
Figure 13. Hiérarchie fonctionnelle du système nerveux. [40].....	33
Figure 14. Axe cerveau-intestin (GBA). [49].....	37
Figure 15. Dialogue intestin-cerveau. [49].....	39
Figure 16. Effets du probiotique et du placebo sur le stress. [117].....	60
Figure 17. Taux de cortisol salivaire par groupe. [128].....	66
Figure 18. Liens entre le microbiote intestinal et les maladies neurodégénératives. [129] ..	68
Figure 19. Axe intestin cerveau et maladie de Parkinson. [129].....	70
Figure 20. L'axe intestin cerveau et la maladie d'Alzheimer. [129].....	71
Figure 21. Modification de la flore intestinale par C.kefyr. [140].....	73
Figure 22. Complément alimentaire : Melioran® Psychobiotic. [148].....	77
Figure 23. Structure de la glutamine. [150].....	78
Tableau 1. Cellules de l'intestin, répartition et fonction.....	7
Tableau 2. Neurotransmetteurs produits par les micro-organismes.....	16
Tableau 3. Symptômes liés au stress. [34].....	28
Tableau 4. La réponse endocrine au stress dépend de l'agent stressseur. [37].....	30
Tableau 5. Les troubles anxieux chez l'adulte. [43].....	34
Tableau 6. Prévalence sur un an et sur une vie entière des troubles anxieux en France. [45]	35
Tableau 7. Impact du MI sur l'axe corticotrope et le comportement anxieux.....	46

<i>Tableau 8. Effets des psychobiotiques chez les rongeurs sur le comportement de type anxieux.</i>	48
<i>Tableau 9. Les ondes cérébrales [108]</i>	54
<i>Tableau 10. Les familles d'acides gras</i>	79
<i>Tableau 11. Aliments enrichies en certaines vitamines et/ou minéraux. [152]</i>	80

Introduction

L'homme cohabite avec une vaste communauté de micro-organismes (principalement des bactéries), appelée microbiote, dont la plupart résident dans l'intestin. Ce microbiote joue plusieurs rôles essentiels pour son hôte, notamment en facilitant la digestion des fibres alimentaires, en synthétisant des vitamines, en protégeant contre les bactéries pathogènes et en régulant le système immunitaire. En retour, l'hôte fournit un environnement propice au développement du microbiote.

Normalement, cet écosystème microbien est équilibré dans le tractus digestif, mais toute perturbation de cet équilibre, appelée **dysbiose**, peut entraîner un dysfonctionnement et potentiellement contribuer à l'initiation ou à l'aggravation de certaines maladies.

Le **microbiote intestinal** (MI) est maintenant largement reconnu comme un contributeur crucial à la santé et à la maladie chez les humains. Certains l'envisagent même comme un nouvel "organe humain". Au cours de la dernière décennie, l'intérêt scientifique pour le rôle du MI dans la communication entre l'intestin et le cerveau a explosé. Cela fait de **l'axe microbiote-intestin-cerveau** un domaine de recherche multidisciplinaire impliquant des experts de divers domaines, notamment la neurologie, l'endocrinologie, l'immunologie, la microbiologie et la bio-informatique. Les preuves s'accumulent sur le fait que le MI joue un rôle important dans l'état mental et le comportement de l'hôte, influençant la perception de la douleur, les fonctions cognitives, l'humeur, les émotions, le comportement alimentaire, les interactions sociales, voire le tempérament et le caractère.

Cette reconnaissance a conduit à considérer la modulation du MI comme une approche thérapeutique prometteuse pour la **gestion du stress et de l'anxiété**.

Des études précliniques et cliniques ont montré que les **probiotiques**, en régulant le fonctionnement du système nerveux central par l'axe intestin-cerveau, peuvent avoir un impact bénéfique sur le stress, l'anxiété, les fonctions cognitives et le comportement. Ces probiotiques, également appelés **psychobiotiques**, sont devenus des sujets d'intérêt majeur dans la recherche en santé mentale.

I. Fondements théoriques

A. L'écosystème intestinal

L'intestin, qui mesure de 3 à 6 mètres de long, joue un rôle crucial dans la dernière étape de la digestion en décomposant les macromolécules alimentaires par des enzymes. Cela permet l'absorption des nutriments en les transférant de la lumière intestinale à la muqueuse à travers la barrière épithéliale. De plus, l'intestin trie les nutriments à absorber des molécules pathogènes à éviter. [1]

On considère l'intestin comme un écosystème, défini comme « un groupe dynamique d'organismes vivants interagissant entre eux et avec leur environnement ». Cet écosystème intestinal, comprend trois composantes principales :

- la muqueuse intestinale,
- le microbiote intestinal,
- le système immunitaire intestinal.

1) Muqueuse intestinale :

D'un point de vue histologique, la paroi intestinale est formée de différentes couches, dont la muqueuse constitue la couche la plus interne. Cette muqueuse est caractérisée par de nombreuses villosités qui augmentent la surface de contact avec le contenu alimentaire, favorisant ainsi une meilleure absorption des nutriments. [2]

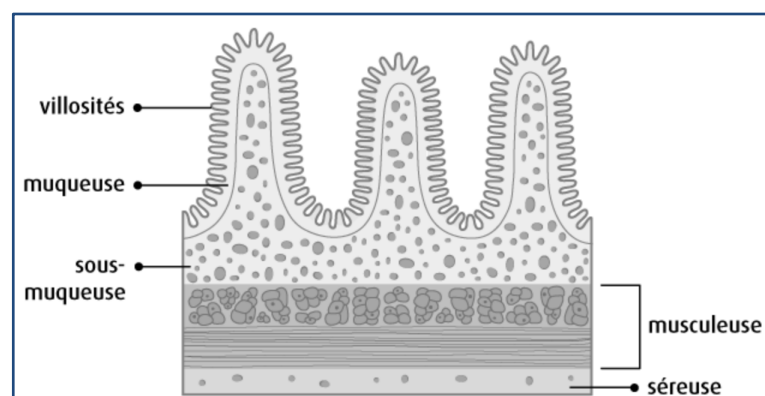


Figure 1. Les différentes couches de l'intestin. [3]

L'épithélium intestinal est la couche de cellules qui tapisse la muqueuse de l'intestin. Il se compose d'un épithélium simple à une seule couche, composé de divers types de cellules ayant des fonctions spécifiques. (Tableau 1)

Tableau 1. Cellules de l'intestin, répartition et fonction.

Type cellulaire	Répartition	Fonction
Entérocytes	Cellules majoritaires (> 80%)	Absorption des nutriments
Cellules en gobelet	Cellules caliciformes ou cellules à mucus	Sécrétion du mucus
Cellules entéroendocrines	Situées au niveau des villosités	Production hormonale
Cellules de Paneth	Situées au fond des cryptes	Cellules sécrétrices exocrines à action antimicrobiennes (lysozymes, Défensines)

Ces cellules sont connectées les unes aux autres par des jonctions appelées "jonctions serrées", formées de protéines telles que les claudines, les occludines, la zonuline et la JAM-1. Ces jonctions régulent le passage des substances absorbées par l'intestin, notamment en fonction de leur poids moléculaire. (Figure 2)

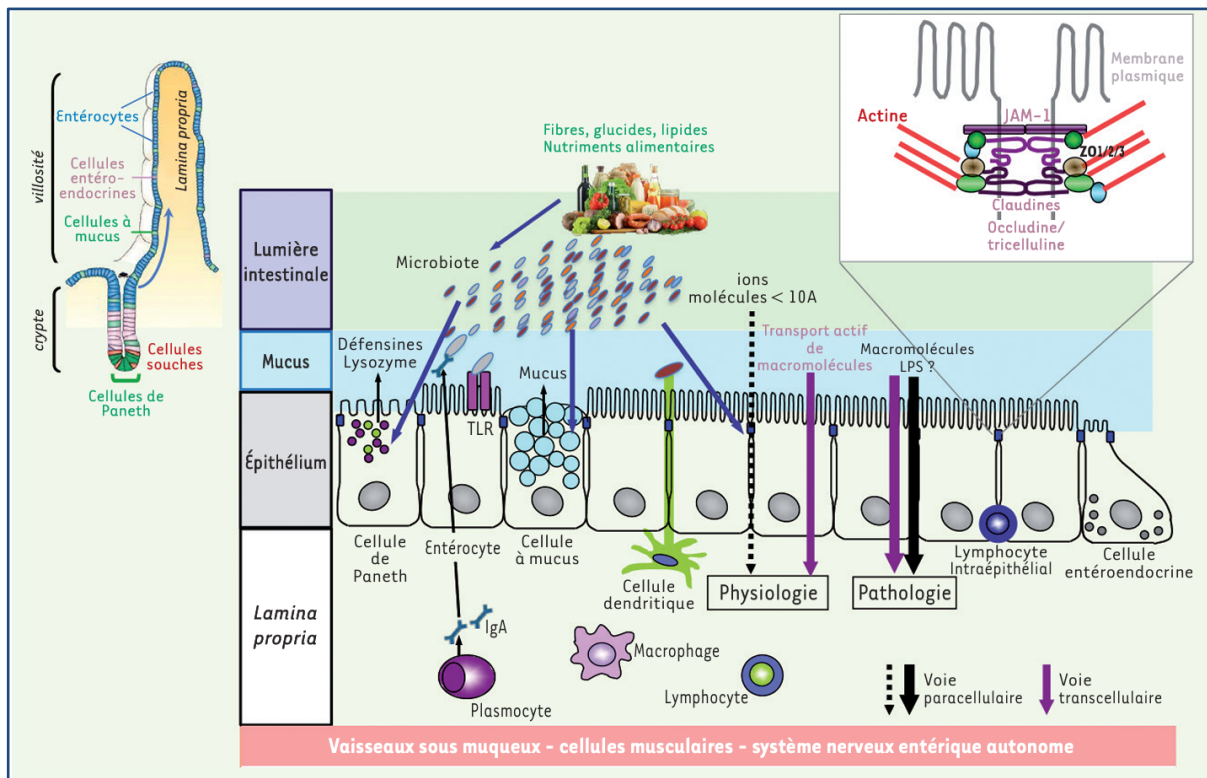


Figure 2. Régulation des substances absorbées par l'intestin : rôle de la barrière intestinale. [4]

2) Microbiote intestinal :

La flore, ou **microbiote**, est l'ensemble des micro-organismes (MO) vivant dans un environnement spécifique appelé **microbiome**¹, chez un hôte qui peut être animal ou végétal.

Le microbiote intestinal (MI) est un écosystème complexe où différents MO interagissent avec leur hôte de différentes manières, allant de la **symbiose**² bénéfique au **commensalisme**³ neutre.

Notre organisme est composé de plusieurs microbiotes, notamment au niveau de la bouche, peau, de la peau et du vagin, mais le microbiote intestinal est le plus vaste d'entre eux.

Définition du microbiote intestinal :

Les principaux micro-organismes qui composent le MI sont des **bactéries**, mais on y trouve également des **virus**, des **champignons** et des **archées**.

Le microbiote se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de **l'intestin grêle**⁴ et du **côlon**⁵ (gros intestin).

Le côlon offre un environnement idéal pour la croissance et la prolifération de ces MO en raison de sa température modérée, de son pH neutre à légèrement acide et de la présence de nutriments provenant des aliments non digérés.

Au total, un individu abrite dans son tractus intestinal 10^{14} MO. Le MI est un organe à part entière car il pèse autant que notre foie ou notre cerveau (environ 2 kg) . [5]

¹ Englobe le matériel génétique de ces MO et leurs interactions fonctionnelles.

² Relation mutuellement bénéfique entre deux organismes.

³ Relation où un organisme en bénéficie tandis que l'autre n'est ni aidé ni lésé.

⁴ Situé après l'estomac, il est responsable de la digestion et de l'absorption des nutriments dans le corps.

Composé de trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon.

⁵ Principalement impliqué dans l'absorption de l'eau et des sels minéraux, ainsi que dans la formation des selles.

Analyse du microbiote intestinal :

Pendant de nombreuses années, la connaissance partielle du MI était due à la difficulté de cultiver in vitro la majorité des espèces qui le composent (notamment les anaérobies strictes). Seulement environ 30% des espèces de notre flore commensale étaient estimées cultivables in vitro. L'avènement de la biologie moléculaire et du séquençage a permis une exploration plus détaillée de sa composition.

Le séquençage de l'acide désoxyribonucléique (ADN), particulièrement celui du gène codant l'**acide ribonucléique ribosomal 16S⁶ (ARNr)**, est très utilisé pour l'analyse du MI.

L'étude MetaHIT⁷, lancée en 2008 et coordonnée par l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), a eu pour objectif d'identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux (métagénome) par séquençage haut débit. Cette étude a été fondée sur l'analyse d'échantillons de selles recueillies auprès de 124 personnes. Elle a ainsi identifié un total de 3,3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1 000 espèces différentes, dont une large majorité est d'origine bactérienne. [6]

Sur le plan individuel, cette étude a montré que chaque individu portait en moyenne 540 000 gènes microbiens, soit plus d'une centaine d'espèces, réparties en sept phyla différents. Il y a donc 150 fois plus de gènes dans le génome du MI que dans le génome humain. Ce fut la première étude à démontrer la grande richesse de la flore intestinale, en identifiant des centaines d'espèces bactériennes jusque-là inconnues.

Composition et répartition du microbiote intestinal :

Chaque individu abrite dans son tube digestif 10^{14} MO qui composent son MI, ce qui est 10 fois plus important que le nombre total de cellules eucaryotes dans le corps humain.

Des variations qualitatives et quantitatives de la flore intestinale sont observées tout au long du tube digestif de la bouche à l'anus. La flore buccale est composée de diverses bactéries aérobies et anaérobies, tandis que la flore gastrique est limitée tant en quantité qu'en diversité. Les concentrations varient de manière croissante, en effet, au niveau de l'estomac il y a

⁶ Molécule présente dans toutes les bactéries. Elle possède des régions conservées communes à l'ensemble du domaine Bacteria, des régions variables communes aux bactéries d'un groupe bactérien et des régions hypervariables spécifiques d'une espèce.

⁷ MetaHIT (METAGenomics of the Human Intestinal Tract) est un projet collaboratif, financé par la Commission européenne, rassemblant 15 instituts de 8 pays.

quelques centaines de bactéries par gramme de contenu alors qu'au niveau du côlon distal on retrouve 10^{11} bactéries par gramme de contenu. (Figure 3)

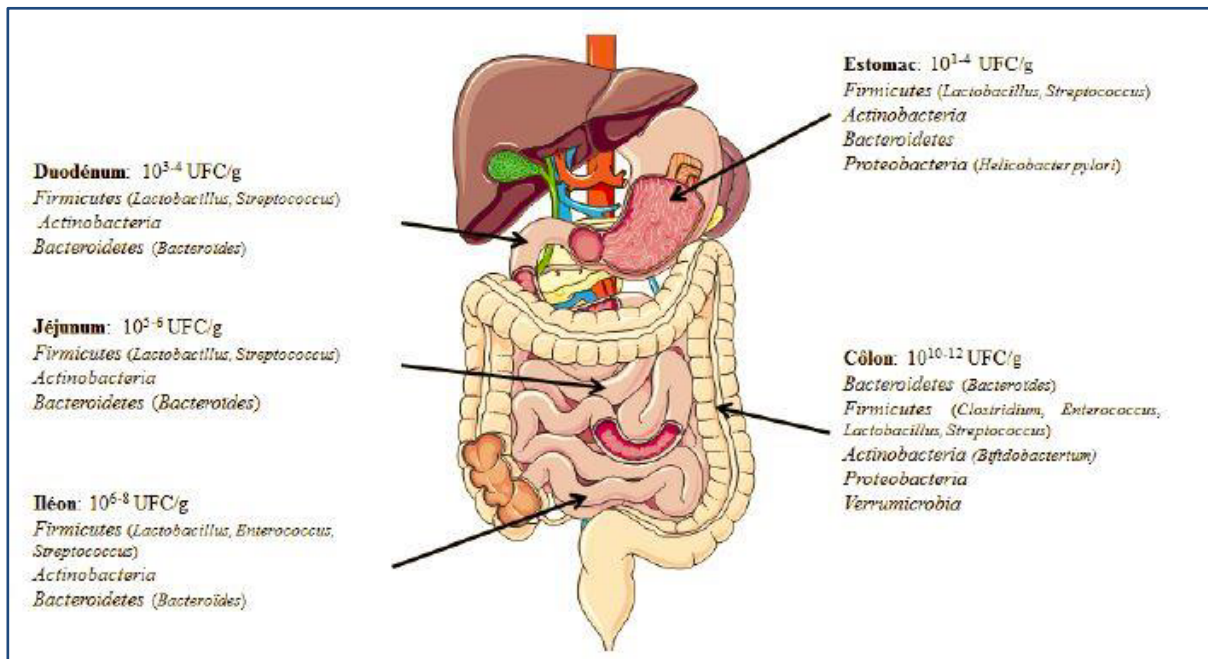


Figure 3. Évolution du microbiote intestinal le long du tractus digestif. [7]

Le MI est propre à chaque individu et agit en quelque sorte comme une carte d'identité. Environ 1/3 des bactéries présentes dans celui-ci sont communes à la plupart des individus, tandis que les 2/3 restants sont spécifiques à chaque personne. [8]

Le MI se divise en :

- **microbiote dominant** : soit 99% du microbiote total. Il est implanté au niveau du mucus de la paroi intestinale. Il se compose principalement de Firmicutes et de Bacteroidetes.
- **microbiote de passage** (transitoire) qui correspond à des bactéries qui ne vont pas s'implanter au niveau de l'intestin. Il s'agit le plus souvent de levures et de bactéries lactiques.

Les bactéries les plus présentes du microbiote peuvent être réparties majoritairement en **3 phyla** : (Figure 4)

- **Le phylum des Firmicutes** :

Les Firmicutes sont des bactéries à gram positif. Elles représentent habituellement plus de la moitié des MO de la flore.

Ce phylum comporte 3 classes de bactéries :

- la classe I des Clostridia contenant les genres Clostridium, Ruminococcus et Faecalibacterium,
- la classe II des Mollicutes contenant les bactéries du genre Mycoplasma,
- la classe III des Bacilli contenant les genres Staphylococcus, Listeria, Lactobacillus, Enterococcus et Streptococcus.

- **Le phylum des Bacteroidetes** :

Ce phylum représente jusqu'à 30% de la population bactérienne. On trouve principalement les bactéries du genre Bacteroides qui sont des bactéries sous forme de bacille gram négatif anaérobie, ainsi que des bactéries du genre Prevotella.

- **Le phylum des Actinobacteria** :

Les Actinobacteria représentent en général moins de 10% de la population du microbiote. Ce sont des bactéries gram positif, notamment des genres Actinomyces, Mycobacterium ou Bifidobacterium.

On retrouve également en quantité moins importante, des bactéries des phyla Fusobacteria, Verrucomicrobia et Spirochaetes.

- La composante **fongique** est constituée de levures et de champignons.
- Des **archées** sont également retrouvées : ce sont des MO unicellulaires procaryotes. Elles ont longtemps été considérées comme des bactéries mais les méthodes de classification phylogénétiques et les analyses génétiques ont permis de justifier la création d'un groupe à part entière. Dans le tractus digestif humain, ces archées sont en grande majorité méthanogènes.

- Les virus sont des agents infectieux qui dépendent d'un hôte pour se reproduire, en utilisant le métabolisme et les composants de ce dernier pour leur réplication. On retrouve une importante quantité de virus bactériophages, archaéphages ou prophages, insérés dans certains génomes bactériens. Les phages, en infectant et en lysant certaines bactéries sont impliqués dans le maintien de la diversité des espèces microbiennes.

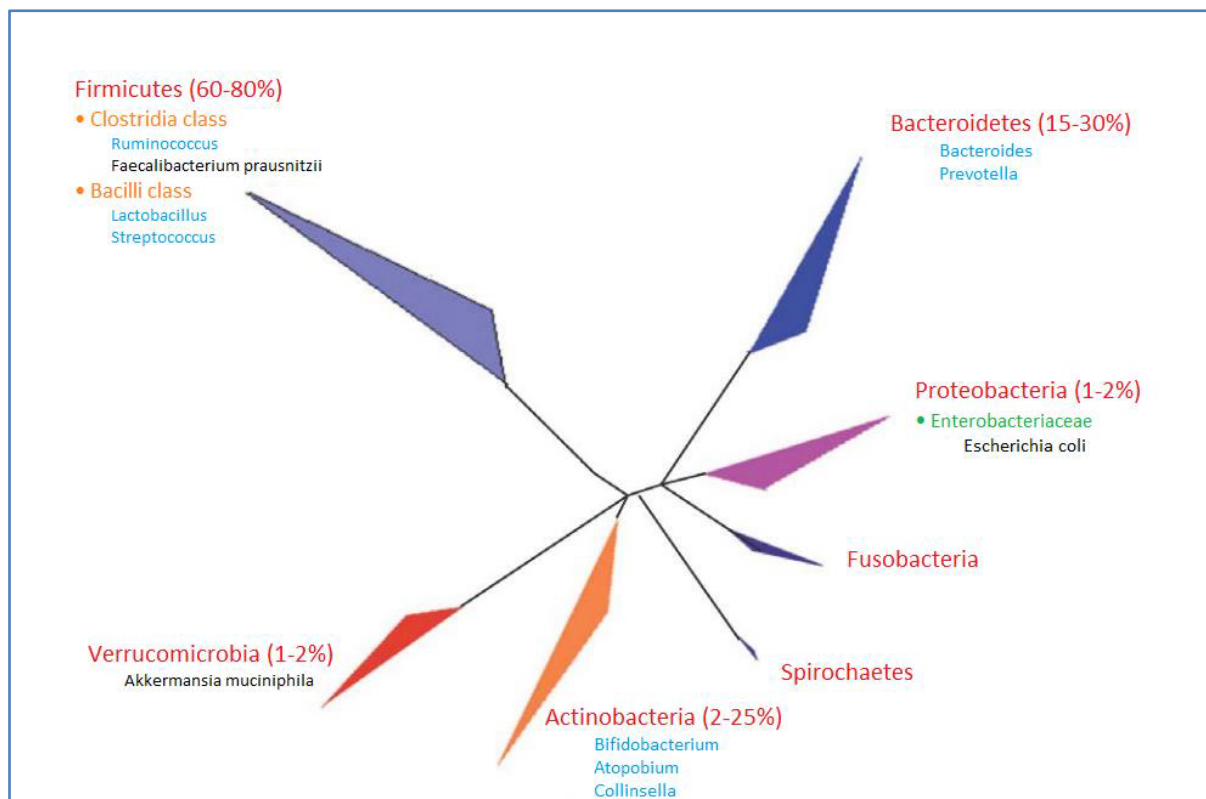


Figure 4. Abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain [9]

Il a été établi que l'ensemble des individus peuvent être répartis en 3 groupes ou **entérotypes** distincts selon la signature bactérienne caractérisée par un genre bactérien dominant parmi **Prevotella**, **Bacteroides** et **Ruminococcus**. Ces entérotypes ne sont pas fixes et un individu peut en changer.

Les habitudes alimentaires à long terme pourraient exercer une influence significative sur ces entérotypes :

- Prédominance de l'entérotype **Bacteroides** chez les personnes suivant un **régime occidental riche en sucres simples, protéines et graisses animales**.
- Prédominance de l'entérotype **Prevotella** chez les grands consommateurs de **fruits et légumes (fibres)**. [10]

La richesse en gènes apparaît aussi comme un indicateur de la symbiose entre le microbiote et son hôte. Par exemple, dans le cas de l'obésité, les personnes non obèses tendent à avoir un microbiote riche, tandis que près de 75% des personnes obèses présentent un microbiote appauvri (Figure 5). La modulation du MI et, notamment, l'augmentation de sa diversité, sont donc accessibles par la **nutrition**.

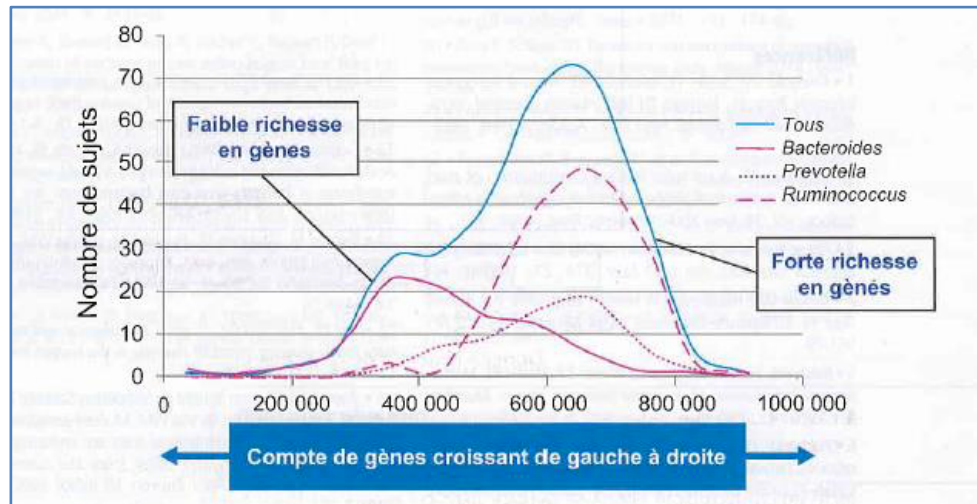


Figure 5. Distribution des microbiotes en fonction de leur richesse en gènes et par entérotipe. [11]

Mise en place :

Le MI commence à se former rapidement après la naissance. Initialement stérile in utero, le nouveau-né est colonisé par un microbiote rudimentaire par contact avec sa mère. Par la suite, il est exposé à de nouvelles bactéries provenant de son entourage, de son alimentation, de son environnement, etc. Avec le temps, le microbiote se complexifie et atteint une composition similaire à celle de l'adulte vers l'âge de trois ans. (Figure 6)

Les mécanismes régissant l'établissement du microbiote et son évolution vers un état stable restent largement méconnus. Cependant, comme tout écosystème en développement, le microbiote du jeune enfant est vulnérable, et des facteurs tels que le mode d'accouchement, l'alimentation et l'utilisation d'antibiotiques peuvent perturber sa mise en place et, à long terme, influencer sa diversité, sa robustesse et ses fonctions.

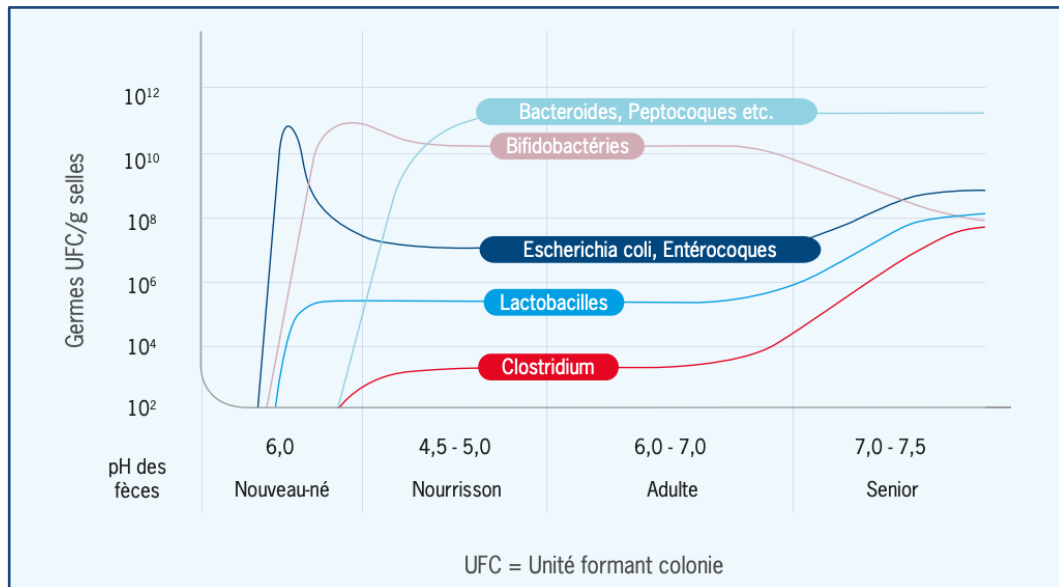


Figure 6. Évolution de la composition du microbiote avec l'âge. [12]

Fonction du microbiote intestinal :

Les bactéries intestinales sécrètent des molécules (métabolites) qui activent différentes cellules intestinales (épithéliales, immunitaires, endocrines, neurones). Celles-ci envoient alors des signaux au cerveau.

La fonction de ce microbiote va être :

- Une fonction **digestive** :

Le microbiote joue un rôle dans le développement du tube digestif en contribuant à la formation de la muqueuse intestinale, la taille des villosités, la production de mucus, la vascularisation épithéliale et l'activité enzymatique de la muqueuse. Il agit également comme une barrière protectrice.

- Une fonction **métabolique** :

Les bactéries présentes dans le microbiote jouent un rôle direct dans le processus de **digestion** en effectuant plusieurs fonctions essentielles :

- Elles assurent la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles.
- Elles facilitent l'assimilation des nutriments en produisant des enzymes digestives.
- Elles contribuent à l'hydrolyse de la cellulose, de l'amidon des polysaccharides, etc.

- Elles participent à la synthèse de certaines vitamines telles que les **vitamines K⁸**, B12 et B8 (biotine).
- Elles régulent plusieurs voies métaboliques, comme la dégradation du cholestérol, l'absorption des acides gras, du calcium, du magnésium, etc.

Les animaux élevés sans microbiote, également appelés **axéniques**, présentent des besoins énergétiques de 20 à 30 % supérieurs à ceux des animaux normaux.

Le microbiote influence également le fonctionnement global du tube digestif : chez les animaux axéniques, la motricité du tube digestif est ralentie. De plus, la différenciation des cellules de leur paroi intestinale reste incomplète, tandis que la densité du réseau sanguin qui l'irrigue ainsi que du réseau local de cellules immunitaires est moindre par rapport aux animaux possédant un MI. Ce système vasculaire joue un rôle crucial dans le métabolisme nutritionnel et hormonal, ainsi que dans le recrutement de cellules immunitaires au niveau de la paroi intestinale. [13]

- Une fonction **immunitaire** :

Le MI joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement du système immunitaire intestinal. Cette fonction est cruciale pour assurer la fonction **barrière** de la paroi intestinale. [14]

- Une fonction **neurologique** :

Le système nerveux régulant l'intestin est composé de 200 millions de neurones, dont 80 % sont afférents, transmettant ainsi l'information de l'intestin vers le cerveau. Le microbiote exerce donc une influence multifonctionnelle sur l'organisme.

En plus d'être capable de produire des neurotransmetteurs (notamment des acides aminés qui servent de précurseurs à la synthèse de neurotransmetteurs) tels que la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA), la dopamine (DA) et l'acide γ -aminobutyrique (GABA), il a été observé que les bactéries intestinales modulent le métabolisme du tryptophane. [15] (Tableau 2)

Le tryptophane est un acide aminé (AA) essentiel qui est fourni par l'alimentation.

⁸ Vitamine essentielle de la coagulation.

Après son absorption par l'intestin et sa mise à disposition dans la circulation sanguine, où il se trouve à la fois sous forme libre et sous forme liée à l'albumine, le tryptophane peut franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) via un grand transporteur d'acides aminés pour contribuer à la synthèse de 5-HT dans le système nerveux central (SNC). Toutefois, **la majeure partie de 5-HT se trouve dans l'intestin**, où elle est produite à partir du tryptophane dans les **cellules entérochromaffines** (CE) du tractus gastro-intestinal et se trouve également dans les nerfs entériques. [16]

Il s'agit d'un réseau de communication bidirectionnelle entre les intestins et le cerveau. La 5-HT dans ce système a un rôle de signalisation important dans le système nerveux entérique (SNE) et le SNC.

Tableau 2. Neurotransmetteurs produits par les micro-organismes.

Neurotransmetteurs	Genre microbien producteur
GABA	Lactobacillus, Bifidobacterium
NA	Escherichia, Bacillus, Saccharomyces
5-HT	Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus
DA	Bacillus, Serratia

3) **Système immunitaire intestinal :**

Le système immunitaire intestinal représente 80% du système immunitaire global d'un individu.

L'organisation du système immunitaire intestinal se sépare en deux types d'immunités (**Figure 7**) : **l'immunité innée**, considérée comme immédiate et non spécifique, et **l'immunité adaptative**, une réponse spécifique de l'organisme.

L'immunité innée est composée des cellules épithéliales et des Cellules Présentatrices de l'Antigène (**CPA**). Tandis que la réponse adaptative est représentée par les **lymphocytes** où l'on différencie les sites inducteurs (**plaques de Peyer**⁹, ganglions mésentériques et follicules lymphoïdes isolés) des sites effecteurs (cellules immunitaires de la muqueuse intestinale). Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (**MALT**, Mucosa-associated lymphoid tissue) se situent de manière diffuse dans différents organes. En ce qui concerne la muqueuse digestive on parle du **GALT** (Gut Associated Lymphoid Tissue).

⁹ Agrégats de tissu lymphoïde situés dans la muqueuse de l'intestin grêle, jouant un rôle clé dans la réponse immunitaire de l'intestin contre les agents pathogènes.

Les récepteurs de l'**immunité innée** les plus connus sont les Toll-Like Receptor (**TLR**). Ils font partie des **PRR** (Pattern Recognition Receptor) et vont pouvoir reconnaître les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Pattern) qui sont des motifs moléculaires sur les MO pathogènes. Ces PRR sont présents sur les CPA, ainsi que les cellules épithéliales.

Les CPA se distinguent en **cellules dendritiques** (CD) et en **macrophages**¹⁰, elles sont situées dans la sous-partie de la muqueuse appelée « lamina propria ». Les CD vont permettre le passage de l'immunité innée à la réponse adaptative.

L'**immunité adaptative** démarre par la capture des antigènes soit par les plaques de Peyer, soit par les CD ou soit directement par les cellules épithéliales. Ces antigènes présentés vont aboutir à une réponse adaptative B lorsque les lymphocytes B (LB) sont produits ou à une réponse T s'il s'agit des lymphocytes T (LT). Les LB se différencieront en plasmocytes afin de produire des IgA spécifiques. Les LT auront pour devenir un phénotype effecteur (pro-inflammatoire : Th1, Th2 ou Th17) ou régulateur (anti-inflammatoire : Treg induits ou Treg1).

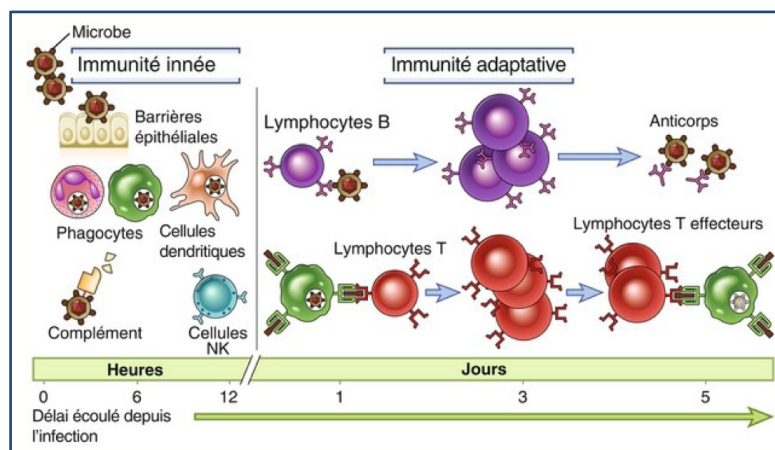


Figure 7. Immunité innée et adaptative. [7]

Le fonctionnement du système immunitaire semble être influencé par le MI. En effet, ce dernier occupe une place prépondérante puisqu'il monopolise et sature les récepteurs membranaires ce qui a pour conséquence d'empêcher l'adhésion de bactéries non-commensales.

Mais le rôle du microbiote ne se limite pas à une compétition physique. Il existe une véritable interaction entre le système immunitaire et le microbiote pour maintenir une homéostasie intestinale. Plusieurs phénomènes de défenses par les MO commensaux existent, notamment

¹⁰ Capables de phagocytose et de productions de cytokines. Ces cytokines peuvent avoir une action pro-inflammatoire, comme le TNF-alpha, l'interleukine 1 (IL-1) ou l'interleukine 6 (IL-6) ou anti-inflammatoire comme l'IL-10 ou le TGF-beta.

la production de « **bactériocines** ». Ce sont des molécules à activité antimicrobienne, principalement synthétisées par les genres *Lactobacillus* spp. et *Bifidobacterium* spp. [17]

Le mucus, auparavant principalement considéré pour renforcer la barrière physique de l'épithélium contre les éléments pathogènes, agit également comme un support pour les bactéries présentes dans la muqueuse intestinale. Ces bactéries favorisent une augmentation de la production de mucus en augmentant l'expression de MUC2 et MUC3, des mucines qui le composent, notamment par *Lactobacillus* spp. [18]

De plus, le microbiote exerce un effet bénéfique sur l'intégrité de l'épithélium et de la muqueuse intestinale. Il favorise la différenciation et le renouvellement cellulaire, l'enrichissement de la micro-vascularisation, et l'augmentation de la taille des villosités et des cryptes intestinales par le développement des entérocytes et des cellules de la lamina propria. [19]

Une étude menée sur des **souris axéniques** a mis en évidence le rôle crucial de la flore intestinale dans le développement et la maturation du système immunitaire. [20] (Figure 8)

Les résultats ont montré des anomalies dans le système immunitaire intestinal, la rate et les ganglions lymphatiques, caractérisées par une structuration altérée et des zones lymphocytaires atrophiées. Au niveau intestinal, des réductions du nombre de **plaques de Peyer**, de la maturation des follicules lymphoïdes isolés, des lymphocytes intra-épithéliaux, des sécrétions d'IgA, de la concentration d'Ig sériques et de la production de cytokines ont été observées.

Les différences observées chez les souris axéniques sont réversibles en seulement quelques semaines après l'inoculation du microbiote de souris conventionnelles. Cela souligne l'importance cruciale de la présence du microbiote dans le développement du système immunitaire.

Défaut immunologique	Site	Phénotype chez la souris axénique
Développement de l'intestin grêle	Plaques de Peyer	Diminution du nombre et de la taille
	<i>Lamina propria</i>	Plus fine, moins de lymphocytes
	Centres germinatifs	Moins de plasmocytes
	Follicules lymphoïdes isolés	Plus petits
Développement des ganglions mésentériques	Centres germinatifs	Plus petits avec moins de plasmocytes
Lymphocytes T CD8+	Lymphocytes intra-épithéliaux	Moins nombreux et moins cytotoxiques
Lymphocytes T CD4+	<i>Lamina propria</i>	Réduction du nombre de cellules, diminution des Th17 dans l'intestin grêle mais pas dans le côlon
Cellules MAIT		Absentes
Lymphocytes T CD4+ et CD8+	Rate	Réduction du nombre de cellules, production de cytokines réduite
Lymphocytes T CD4+CD25+	Ganglions mésentériques	Diminution de l'expression de FoxP3 et capacités suppressives réduites
Expression des peptides antimicrobiens	Cellules de Paneth	Réduite
Production des IgA	Lymphocytes B	Réduite, moins d'Ig sériques également
IgG et IgM	Sérique	Taux fortement réduits
Niveau d'ATP	Intestin	Réduit
Expression du CMH de classe II		Réduite
Expression du TLR2, TLR4 et TLR9	Cellules épithéliales intestinales	
Niveau d'IL-25		Réduit

MAIT : *Mucosal-associated Invariant T* ; Ig : immunoglobulines ; CMH : complexe d'histocompatibilité ; TLR : *Toll-like Receptor* ; IL : interleukine ; Th17 : lymphocytes T *helper* de type 17.

Figure 8. Principales anomalies du système immunitaire décrites chez la souris. [20]

B. Résumé

Nous venons de voir l'importance de la barrière intestinale, de son bon fonctionnement et de son intégrité pour contrôler le passage des molécules à travers la paroi de l'intestin.

Une **hyperperméabilité intestinale**¹¹ ou une **dysbiose**¹², causées notamment par des facteurs environnementaux (exposition à des toxines, régime alimentaire, agents pathogènes, prise d'antibiotiques ou conditions propres à l'hôte) [21], seront responsables de l'installation d'un fond inflammatoire, qui évoluera vers une **inflammation chronique de bas grade**. [23]

¹¹ Résulte de l'altération de la barrière digestive et de l'ouverture de brèches. Normalement, l'intégrité de l'intestin est maintenue par des jonctions serrées entre les cellules épithéliales, formées par des complexes protéiques. En cas de trouble pathologique, ces jonctions serrées sont perturbées, ce qui entraîne une augmentation du passage de molécules de taille plus importante et de molécules potentiellement antigéniques.

¹² Déséquilibre du microbiote intestinal qui se traduit généralement par une diminution de la diversité microbienne, une augmentation des bactéries virulentes et invasives, et une diminution des bactéries commensales et non pathogènes.

Ce "bruit de fond inflammatoire" peut conduire à des modifications de la cognition et de l'humeur, ainsi qu'à certaines conditions neuropsychiatriques telles que l'anxiété, les troubles du spectre autistique, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

Il est donc nécessaire d'entretenir ou de restaurer le microbiote intestinale et de maintenir une barrière intestinale intacte. Pour cela, nous pouvons avoir recours à des **probiotiques** et/ou une alimentation adaptée (nous y reviendrons plus tard).

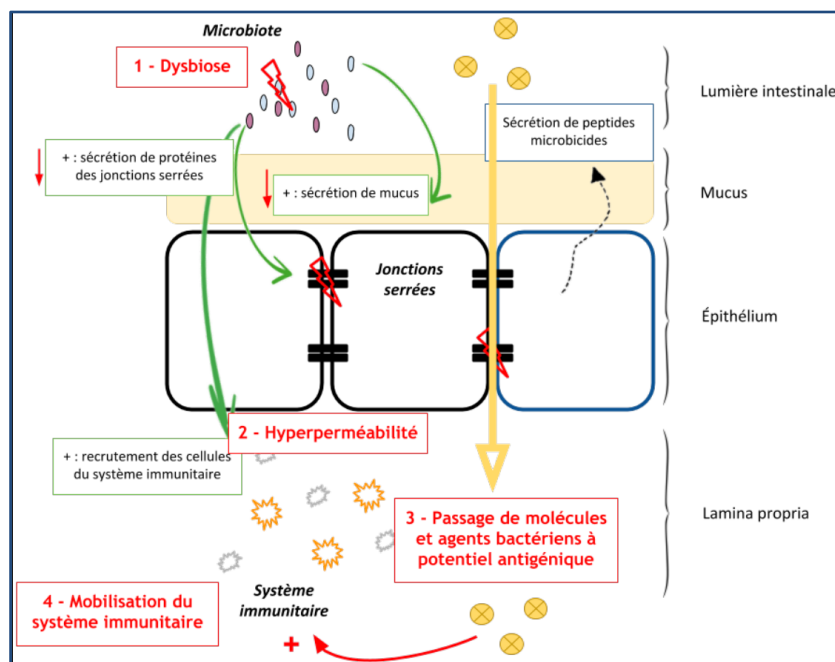


Figure 9. Schéma de l'impact de la dysbiose et de l'hyperperméabilité intestinale dans l'initiation d'une réaction immunitaire.

II. Les probiotiques

A. Historique

Il y a environ un siècle, une Bifidobactérie a été isolée par Henry Tissier de l'Institut Pasteur à partir des selles d'un nourrisson allaité, qu'il nomma *Bacillus bifidus communis*. Tissier avança l'idée que les bifidobactéries pourraient remplacer les bactéries protéolytiques responsables de la diarrhée, et recommanda leur administration aux enfants souffrant de ce trouble.

Quelques années après, Elie Metchnikoff, un scientifique russe lauréat du prix Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris, avança l'hypothèse que les bactéries lactiques (LAB) pouvaient offrir des avantages pour la santé, contribuant ainsi à une plus grande longévité. Il suggéra que la "toxicité intestinale auto-infligée" et le vieillissement qui en découlait pouvaient être atténués en modifiant la composition microbienne de l'intestin. Pour ce faire, il remplace les microbes protéolytiques comme *Clostridium*, qui produisent des substances toxiques (phénols, ammonium et indoles) à partir des protéines de la digestion, par des microbes bénéfiques. Il développa ainsi un régime alimentaire basé sur du lait fermenté par la bactérie *Lactobacillus bulgaricus* qu'il nomma "Bacille bulgare". Ce régime met l'accent sur la consommation régulière de yaourts, kéfirs, et d'autres aliments fermentés pour favoriser l'équilibre du MI et améliorer la digestion.

En 1917, avant la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming, le Professeur allemand Alfred Nissle isola une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat de la première Guerre mondiale, lequel n'avait pas développé d'entérocologie lors d'une sévère épidémie de shigellose. Les troubles du tractus intestinal étaient souvent traités par l'administration de bactéries vivantes non pathogènes visant à modifier ou remplacer la flore intestinale. La souche d'*E.coli* isolée par Nissle représente l'un des rares exemples de probiotique qui ne soit pas une bactérie lactique.

Le terme "probiotique" fut pour la première fois introduit en 1965 par Lilly et Stillwell ; contrairement aux antibiotiques, les probiotiques furent définis comme des facteurs dérivés de MO stimulant la croissance d'autres organismes.

Le terme « probiotique » est dérivé des mots grecs « pro », signifiant « pour », et « biotikos », signifiant « la vie ».

En 1989, Roy Fuller souligna l'importance de la viabilité des probiotiques et introduisit l'idée qu'ils pouvaient avoir un effet bénéfique sur l'hôte.

Presque vingt ans plus tard, quid de la définition des probiotiques et de leur usage ?

B. Définition actuelle

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les probiotiques comme des «**Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte**».

Les probiotiques peuvent être constitués de bactéries ou de levures, bien qu'ils partagent tous le trait commun d'être des MO non pathogènes. Cependant, ils présentent des différences significatives les uns par rapport aux autres. Par exemple, sur un arbre phylogénétique, la distance entre la levure *Saccharomyces* et une bifidobactérie est considérablement plus grande que celle entre un homme et une grenouille. Chaque souche probiotique est identifiée par son genre, son espèce, et des caractères alphanumériques spécifiques (Figure 10). Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue et acceptée pour les MO.

Les recherches indiquent que les effets physiologiques sont spécifiques à la souche et ne s'appliquent que rarement à l'ensemble de l'espèce.

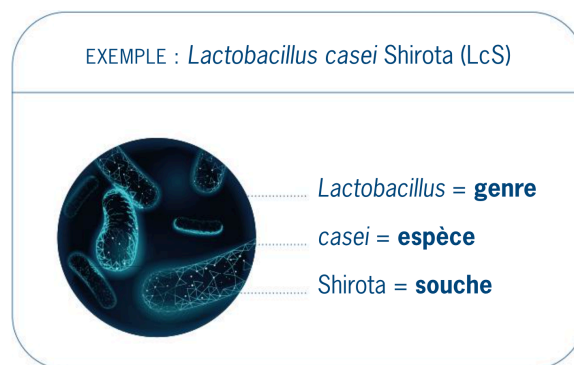


Figure 10. Identification d'un probiotique [24]

L'industrie pharmaceutique a récemment mis sur le marché des compléments alimentaires à base de probiotiques, bien que les bienfaits de ces bactéries soient connus depuis longtemps à travers diverses sources alimentaires telles que les yaourts, les laits fermentés, la choucroute crue, bière non pasteurisée...

Les probiotiques jouent un rôle crucial dans l'amélioration de la fonction de barrière de la muqueuse intestinale, bloquant ainsi l'infiltration de substances pathogènes et régulant le système immunitaire. Pour être efficaces, les compléments alimentaires doivent contenir une concentration suffisante de probiotiques, généralement entre 100 millions et 10 milliards d'organismes par dose, selon l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).

Ces quantités sont bien supérieures à celles apportées par l'alimentation et sont destinées à restaurer la flore intestinale en cas de dysbiose avérée.

Pour être considéré comme un probiotique, un micro-organisme doit présenter les caractéristiques suivantes :

- Être totalement sûr pour l'organisme ;
- Appartenir à la flore commensale d'origine humaine ;
- Survivre au transit digestif, y compris à l'acidité gastrique et aux sels biliaires ;
- Avoir une activité antimicrobienne pour combattre les germes pathogènes ;
- Adhérer à la muqueuse intestinale pour coloniser le tube digestif et agir comme une barrière contre les bactéries nocives ;
- Rester viable dans les conditions de stockage et de conservation ;
- Avoir des effets bénéfiques sur l'hôte.

De nombreux essais cliniques ont évalué l'efficacité et l'innocuité de différentes souches probiotiques pour plusieurs conditions, notamment la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques, la gestion de symptômes digestifs légers à modérés liés au syndrome du côlon irritable ou à des troubles fonctionnels intestinaux, la réduction des symptômes de la mauvaise digestion du lactose, le soulagement des coliques et de l'eczéma chez les nourrissons, le traitement de la diarrhée infectieuse et la réduction des infections respiratoires, intestinales ou vaginales courantes.

Les recommandations découlant de ces essais cliniques mettent en avant l'utilisation de souches spécifiques testées ainsi que des doses évaluées. Étant donné que **les probiotiques varient en termes de souches, les résultats obtenus avec un probiotique ne peuvent pas être généralisés à tous les produits probiotiques disponibles sur le marché.** [25]

Des revues ont été publiées synthétisant les données disponibles sur les bienfaits des probiotiques pour la santé humaine. De nombreuses preuves de l'efficacité des probiotiques ont été recueillies auprès de populations de patients, mais il existe moins d'informations sur les bienfaits des probiotiques pour les individus en bonne santé. Bien qu'il soit difficile de documenter les améliorations de la santé chez des populations déjà en bonne santé, les données suggèrent que certains probiotiques peuvent réduire l'incidence et la durée des infections respiratoires courantes (comme le rhume), diminuer le recours aux antibiotiques, améliorer les profils lipidiques chez les adultes souffrant d'hypercholestérolémie, aider à

gérer les symptômes digestifs occasionnels et même **atténuer certains symptômes psychologiques tels que le stress et l'anxiété**. [26]

C. Mécanismes d'action des probiotiques

Les probiotiques agissent à travers des mécanismes complexes et souvent variés, qui **varient en fonction de la souche bactérienne spécifique**. Les principes actifs des probiotiques et les détails moléculaires de leurs interactions avec l'organisme hôte sont encore largement méconnus. Leurs effets peuvent être directs sur le contenu intestinal, la flore ou la muqueuse intestinale, mais ils peuvent également induire des effets indirects en modifiant l'écosystème intestinal ou en influençant le système immunitaire local.

Effets immunomodulateurs :

- Activation des macrophages.
- Modulation du profil des cytokines.

Les molécules effectrices probiotiques bien documentées et étudiées dans les souches de **lactobacilles** et de **bifidobactéries** comprennent des structures associées à la paroi cellulaire, telles que les pili, les protéines de la couche S et les exopolysaccharides. Par exemple, les pili spaCBA présents à la surface de *Lactobacillus rhamnosus* GG ont montrés qu'ils pouvaient exclure de manière compétitive diverses bactéries pathogènes. En outre, **les pili jouent un rôle dans l'immunomodulation des macrophages et des cellules dendritiques, et favorisent la rétention du probiotique dans l'intestin.**

Effets non immunologiques spécifiques :

- Digestion de la nourriture et compétition avec les pathogènes pour les nutriments.
- **Modification du pH local** de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes, notamment par la synthèse de molécules acides.
- Production des **bactériocines** pour inhiber les pathogènes.
- Stimulation de la **production de mucus** par l'épithélium.
- Amélioration de la fonction de la **barrière intestinale**. Les probiotiques peuvent agir sur le maintien des jonctions serrées entre les entérocytes, et la colonisation transitoire permet de renforcer l'effet barrière de la flore commensale.
- Compétition pour l'adhésion avec les pathogènes.

En règle générale, les probiotiques ne colonisent pas l'intestin après avoir été consommés. De nombreuses études ont montré qu'une à deux semaines après l'arrêt de la prise de probiotiques, ils ne sont plus détectables dans les selles des sujets, bien que certaines études aient signalé la persistance de certaines souches probiotiques administrées. Cependant, l'incapacité à coloniser à long terme ne rend pas un probiotique inutile.

Pendant leur passage dans le tube digestif, ils peuvent interagir avec le système immunitaire de l'hôte et avec les microbes résidant dans différentes parties du corps de l'hôte. Ce qui importe le plus est d'établir les avantages pour la santé, la colonisation n'est pas nécessaire.

Les mécanismes d'action moléculaire utilisés par les probiotiques peuvent être spécifiques à une souche ou partagés par la plupart des membres d'un groupe taxonomique plus large, offrant ainsi des avantages communs. La compréhension des modes d'action des probiotiques et de leurs avantages pour la santé constitue un domaine de recherche important pour l'avenir. [26]

Cela pourrait justifier une sélection rationnelle des souches de probiotiques, augmentant ainsi les chances de choisir les meilleures souches pour une ou plusieurs affections spécifiques.

De plus, cela pourrait permettre aux chercheurs de prédire plus efficacement les réponses des participants aux essais cliniques impliquant des probiotiques.

En outre, la connaissance des mécanismes offre des pistes pour améliorer la fonctionnalité des probiotiques, que ce soit par l'amélioration des souches elles-mêmes ou par l'optimisation des conditions de production.

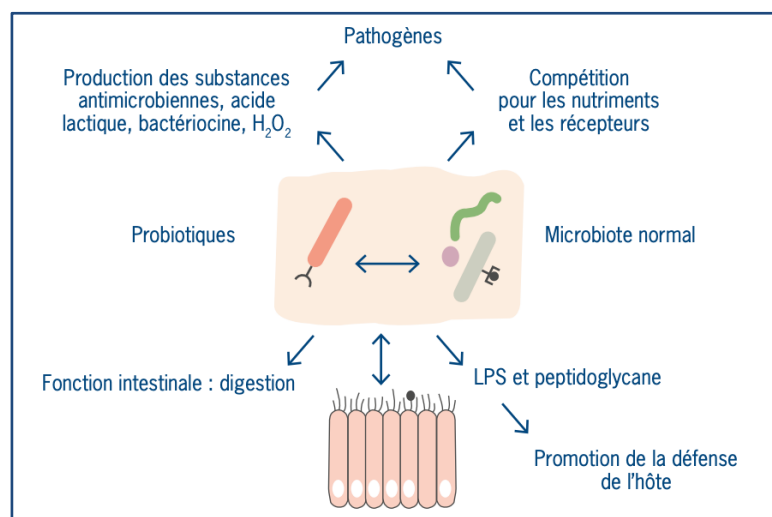


Figure 11. Mécanisme des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte [24]

D. Effets indésirables

Les probiotiques sont généralement perçus comme étant dépourvus d'effets secondaires signalés. Étant donné qu'ils ne sont pas toujours utilisés sur une longue période, peu d'études ont examiné les éventuels effets indésirables de ces compléments alimentaires. Cependant, quelques cas rares d'effets indésirables ont été répertoriés :

Infections :

Les probiotiques, peuvent potentiellement entraîner des infections s'ils pénètrent dans la circulation sanguine, phénomène appelé **translocation bactérienne**. Bien que les bactéries soient généralement éliminées dans les organes lymphoïdes, des cas d'infections, notamment chez des patients immunodéprimés, ont été signalés. Ces infections incluent des cas de septicémie et d'endocardite dus à la prise de *lactobacilles* et de *bifidobactéries*. [27,28]

Effets métaboliques :

Les probiotiques ont généralement un impact positif sur le métabolisme, mais dans certains cas, ils peuvent provoquer des effets indésirables, comme des diarrhées liées au métabolisme de la bile. [29]

Des études ont montré qu'ils pouvaient entraîner une transformation excessive des sels biliaires primaires en sels biliaires secondaires, ainsi qu'une augmentation de D-lactate associée à une acidose lactique chez certains patients. [30]

Évènements indésirables immunologiques :

Certains composants des parois cellulaires bactériennes peuvent déclencher des réactions immunitaires indésirables. Bien que des études sur des souris n'aient pas révélé d'effets secondaires immunologiques lors de l'administration de probiotiques, l'absorption de polymères de paroi cellulaire chez des rats a été associée à une inflammation intestinale. [31]

Transfert de gènes :

Il est possible que des gènes de résistance aux antibiotiques des souches probiotiques soient transférés au microbiote de l'hôte, on parle de « résistome ». Cela peut contribuer à la propagation de la résistance aux antibiotiques. Il est recommandé d'éliminer les souches comportant des gènes de résistance aux antibiotiques, soulignant ainsi l'importance d'un contrôle qualité rigoureux dans la sélection et la production de ces souches. [32]

Ces effets secondaires sont cependant très rares chez les individus en bonne santé.

E. Autres définitions

Les **prébiotiques** sont souvent associés aux probiotiques.

Ils sont définis comme des « ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent sélectivement la multiplication ou l'activité de certaines bactéries dans le côlon, ce qui peut améliorer la santé de l'hôte ». En d'autres termes, les prébiotiques servent de nourriture aux probiotiques.

Ils ont également des propriétés bénéfiques en tant que tels, comme l'amélioration de la constipation. On peut les trouver dans divers aliments riches en fibres tels que l'ail, l'artichaut, l'asperge, la banane, la chicorée, l'échalote, le froment, l'oignon, le poireau et le pissenlit.

Pour être considéré comme un prébiotique, un ingrédient doit remplir certaines caractéristiques :

- Ne pas être hydrolysé ni absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal.
- Être sélectivement fermenté dans le côlon par un nombre limité de bactéries potentiellement bénéfiques.
- Avoir un impact positif sur la composition du microbiote et induire des effets bénéfiques pour la santé.

Un autre terme important à connaître est "**symbiotique**", qui fait référence à des produits combinant des prébiotiques et des probiotiques. Cette combinaison favorise la survie des bactéries probiotiques et augmente leur efficacité.

III. Axe microbiote-intestin-cerveau, stress et anxiété

L'exploration du rôle du MI dans la physiologie du SNC est un domaine relativement récent, datant d'environ une décennie.

Des études menées sur des animaux axéniques, ainsi que sur des humains, suggèrent que le MI influence la réactivité au stress et l'anxiété. Cette notion donne un nouvel éclairage au dicton "être pris aux tripes".

Après avoir introduit les concepts de stress et d'anxiété, nous parlerons de l'axe microbiote-intestin-cerveau.

A. Le stress

D'un point de vue biologique, le stress englobe toutes les réactions **physiologiques et psychosomatiques** déclenchées dans un organisme par un facteur agresseur ou stressant, pouvant conduire à des dommages tissulaires secondaires. [33]

Ces facteurs de stress peuvent être d'origine physique (comme une intervention chirurgicale froide), biologique (comme une infection), chimique (comme un poison), organique (comme une hémorragie) ou nerveuse (comme un effort physique ou une émotion). Le stress peut conduire à divers troubles se manifestant par des symptômes comportementaux, émotionnels, mentaux ou physiques (voir [Tableau 3](#)). [34]

Tableau 3. Symptômes liés au stress. [34]

Symptômes comportementaux	Symptômes émotionnels et mentaux	Symptômes physiques
<ul style="list-style-type: none">• Absentéisme• Abus de télévision• Consommation accrue :<ul style="list-style-type: none">- d'alcool- de caféine, de chocolat ou de sucre- de tabac ou drogues• Désorganisation• Évitement des situations exigeantes• Perception négative de la réalité• Plus de difficultés dans les relations• Tendance à s'isoler	<ul style="list-style-type: none">• Agitation• Anxiété• Baisse de libido• Difficulté à se concentrer• Faible estime de soi• Indécision• Irritation• Inquiétude• Manque de joie• Mélancolie	<ul style="list-style-type: none">• Fatigue• Maux de tête• Problèmes : d'appétit, digestifs, de sommeil• Souffle court• Tensions musculaires• Vertiges

En réaction à un facteur de stress, l'organisme active des mécanismes de défense visant à restaurer son état initial. **Cette réponse, appelée adaptation, se déroule en trois phases distinctes : la phase d'alarme, la phase de résistance et la phase d'épuisement.** [35]

La **phase d'alarme**, également connue sous le nom de réponse aiguë, représente la première réaction de défense de l'organisme face aux changements dans son environnement, qu'ils soient externes ou internes. Durant cette phase, les ressources sont mobilisées pour contrer le facteur de stress.

La **phase de résistance** intervient lorsque le stress persiste dans le temps, et l'organisme met en place des mécanismes de régulation pour y faire face de manière prolongée.

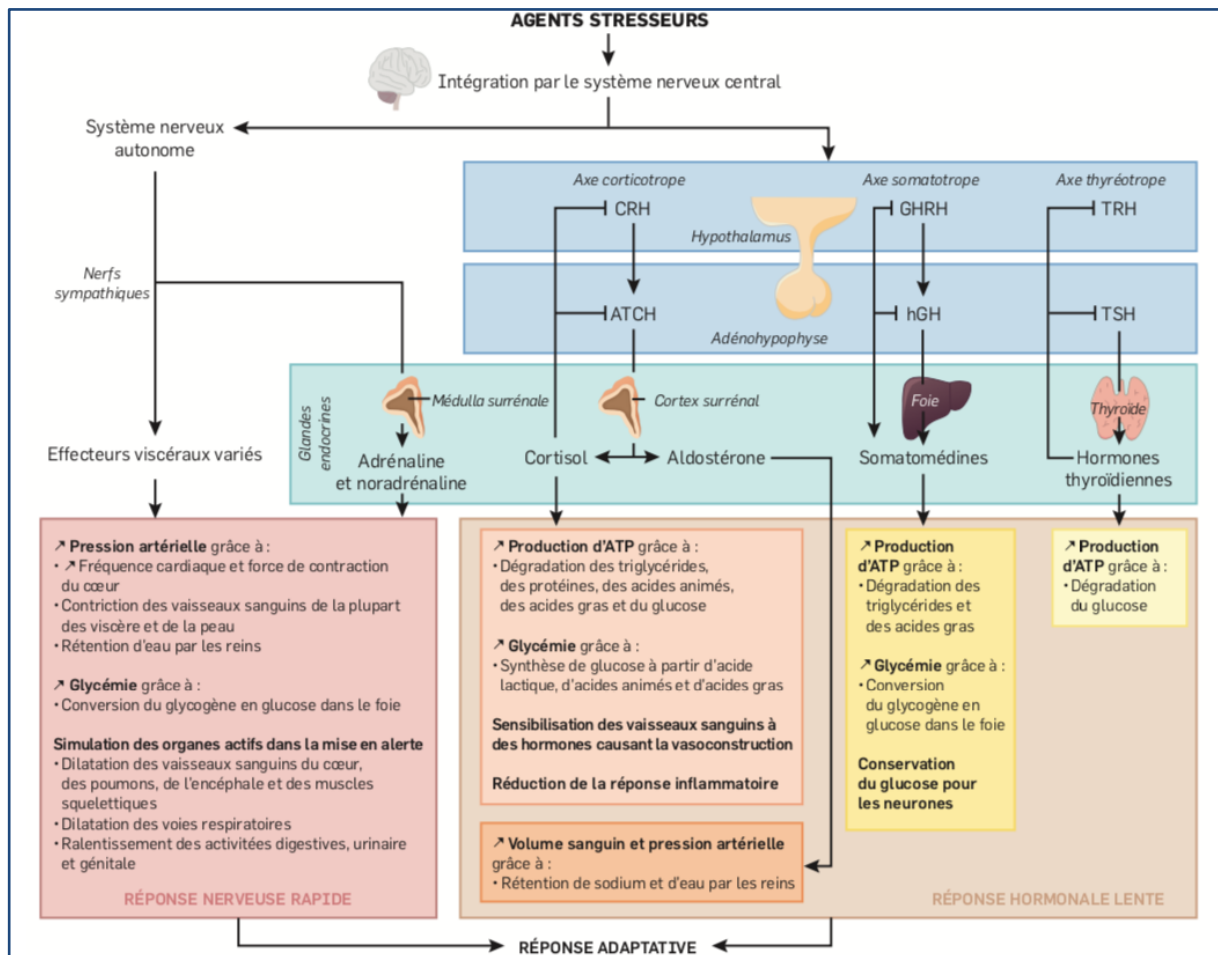
Enfin, la **phase d'épuisement** survient lorsque les systèmes de régulation sont dépassés et que des pathologies commencent à se développer.

Lorsque l'adaptation permet une réponse adéquate suivie d'un retour à l'équilibre, le stress reste physiologique et non nocif. Cependant, un stress chronique peut être considéré comme pathologique.

Lorsqu'un stress survient de manière ponctuelle [36] (Figure 12) :

- Les capteurs sensoriels périphériques, connectés au **système nerveux central** (SNC), détectent les changements dans l'environnement.
- Les informations ainsi collectées sont traitées et interprétées comme un stimulus de type "stresseur" dans certaines régions cérébrales, ce qui entraîne une réaction coordonnée du SNC.
- Cette réaction met en jeu le **système nerveux autonome** (SNA), qui agit rapidement, ainsi que l'axe corticotrope ou **l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien** (HHS), qui agit de manière plus lente.
- Ces réponses complexes permettent à l'organisme de s'adapter en limitant par exemple le processus de digestion, en mobilisant les réserves énergétiques, en effectuant des changements métaboliques et en activant le système immunitaire.

Si le stimulus stressant persiste, la réponse métabolique peut être prolongée par l'activation ultérieure des axes thyroïdienne et somatotrope, dont les hormones contribuent également à l'adaptation de l'organisme (Figure 12).



ACTH (adrenocorticotrop hormone): hormone adrénocorticotrope ; ATP : adénosine triphosphate ; CRH corticolibérine (Corticotropin Releasing Hormone) anciennement CRF (Corticotropin-Releasing Factor) ; hGH (human Growth Hormone) : hormone de croissance ; GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) : somatolibérine ; TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) : thyrolibérine ; TSH (Thyroid Stimulating Hormone) : thyroestimuline.

Figure 12. Les réponses aux agents stresseurs permettant l'adaptation. [36]

Les **glandes surrénales**, comprenant la médullosurrénale et la corticosurrénale, exercent un rôle crucial dans la réaction au stress. Ces deux parties ne réagissent pas de la même manière aux différents facteurs de stress (Tableau 4) et n'agissent pas sur les mêmes cibles lorsqu'elles sécrètent des hormones. [37]

Tableau 4. La réponse endocrine au stress dépend de l'agent stresseur. [37]

Agent stresseur	Exercice intense Exposition au froid Menace physique	Baisse de la pression sanguine Baisse du volume sanguin Choc Faible glycémie
Réponse effectrice	SNA	Axe corticotrope
Région de la glande surrénale impliquées	Médullosurrénale	Corticosurrénale
Hormones sécrétées	Adrénaline Noradrénaline	Minéralocorticoïdes Glucocorticoïdes

Le **SNA** agit sur la partie interne des glandes surrénales, appelée **médullosurrénale**, où il stimule la sécrétion d'hormones telles que la noradrénaline et l'adrénaline, déclenchant ainsi ce qu'on appelle "la réaction de fuite". Ces deux catécholamines ont pour principale fonction **d'augmenter la disponibilité immédiate d'énergie chimique que l'organisme peut utiliser pour réagir**. Elles accomplissent cela en :

- accélérant la dégradation du glycogène dans le foie et les muscles,
- en favorisant la libération de glucose par les cellules hépatiques,
- en stimulant la libération d'acides gras par les adipocytes.

Le glucose et les acides gras ainsi libérés circulent dans le sang, prêts à être utilisés comme source d'énergie par les cellules de l'organisme.

Par ailleurs, ces catécholamines exercent des effets significatifs sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire :

- Elles améliorent le transport de l'oxygène vers les cellules de l'organisme en augmentant à la fois la fréquence cardiaque et le volume systolique, et en dilatant les bronchioles pulmonaires.
- Elles réduisent également l'irrigation sanguine vers la peau, les intestins et les reins, tandis qu'elles augmentent l'apport sanguin vers le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques, en induisant la contraction des muscles lisses de certains vaisseaux sanguins et la relaxation d'autres.

L'axe corticotrope agit sur la couche externe des glandes surrénales (cortex), appelée **corticosurrénale**, où il produit et sécrète une famille d'hormones stéroïdes appelées corticostéroïdes. En réponse à certains stimuli, l'hypothalamus libère de la **corticolibérine**, également connue sous le nom de corticotropin-releasing hormone (CRH), anciennement appelée corticotrophine-releasing factor (CRF), ce qui déclenche la sécrétion de **l'adrénocorticotrophine** (ACTH) par l'adénohypophyse, la partie antérieure de l'hypophyse. L'ACTH va jusqu'à la corticosurrénale par la circulation sanguine, où elle stimule les cellules endocrines responsables de la synthèse et de la sécrétion de deux types de corticostéroïdes : les **minéralocorticoïdes** (MC) et les **glucocorticoïdes** (GC).

- Les **MC** agissent sur l'équilibre électrolytique et hydrique, avec par exemple l'aldostérone qui participe à maintenir l'équilibre des ions et de l'eau dans le sang. Outre leur rôle dans la réponse au stress, les minéralocorticoïdes contribuent également à la régulation du métabolisme.

- Quant aux **GC**, comme le cortisol souvent appelé **hormone du stress**, ils favorisent la synthèse du glucose à partir de sources autres que les glucides, telles que les protéines, et augmentent la glycémie, fournissant ainsi une réserve supplémentaire d'énergie (par exemple, via la dégradation des protéines des muscles squelettiques).

L'activité de l'axe corticotrope est régulée par un mécanisme de rétrocontrôle négatif des GC sur les structures de cet axe, ce qui limite la production de cortisol, dont une exposition prolongée est néfaste. [38]

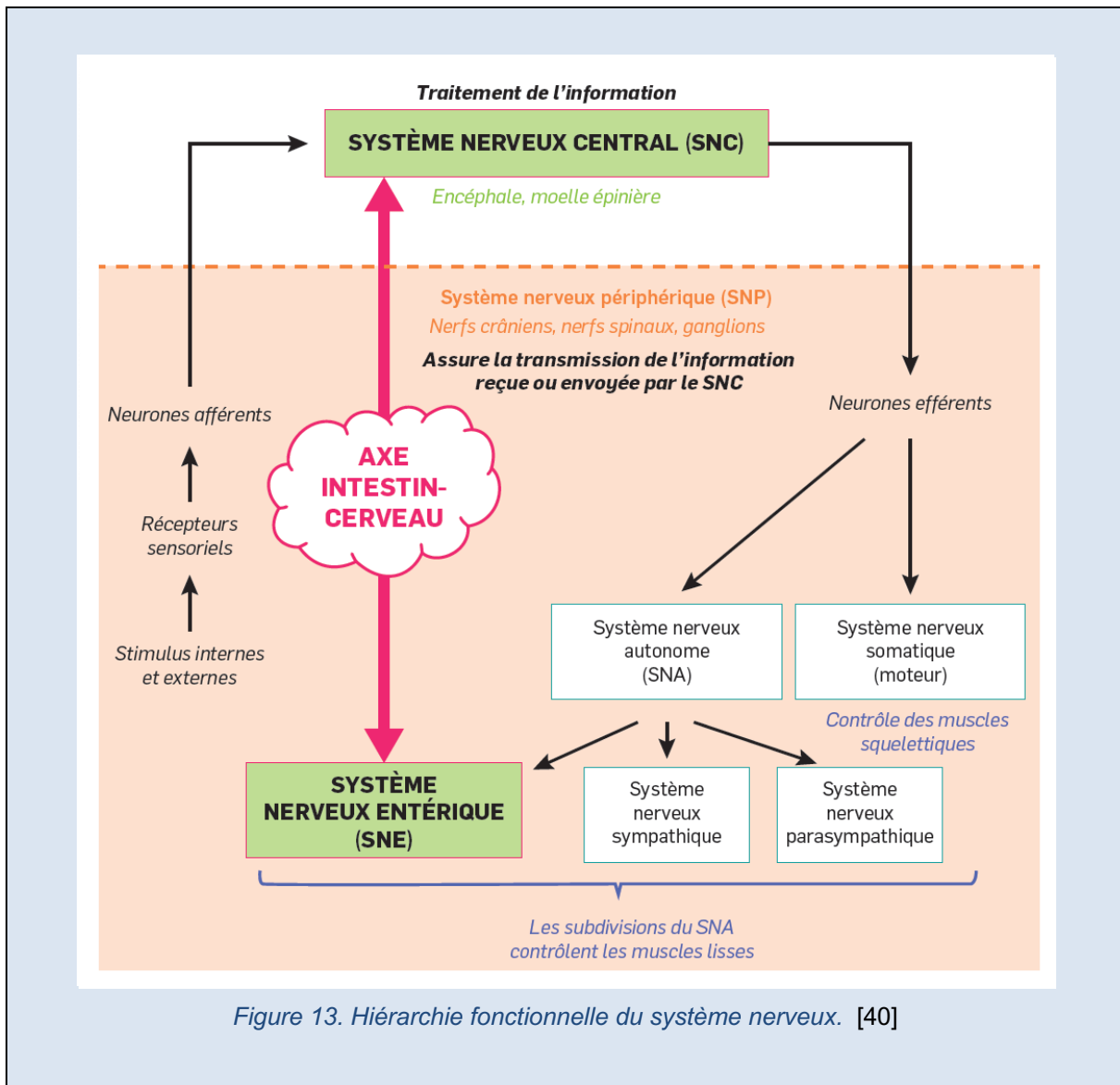
Cependant, il est crucial de noter que si le facteur de stress persiste (stress chronique, phase d'épuisement), la récupération et le retour à l'équilibre seront entravés. Cela entraînera des répercussions biologiques et psychologiques dommageables, incluant des changements comportementaux (tels que la dépression, la fatigue, les douleurs et les dysfonctionnements cognitifs), immunitaires (comme des diminutions de la réponse immunitaire acquise), métaboliques (comme la résistance à l'insuline et l'ostéoporose) et neurobiologiques (impliquant des altérations neurochimiques et la mort neuronale). [39]

Cette situation indique une perturbation de la réponse au stress, caractérisée par un dysfonctionnement de la signalisation des GC, pouvant se manifester par un excès ou un déficit de cortisol. Une hyperactivité de l'axe corticotrope peut entraîner une levée du rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes, conduisant à une augmentation du cortisol et à une insensibilité de leurs récepteurs, maintenant ainsi un état d'hypercortisolémie dans un cercle vicieux. À long terme, cela peut aboutir à l'épuisement des glandes surrénales et à une baisse du taux de cortisol.

Les systèmes nerveux central, périphérique, autonome, et entérique :

Le système nerveux est organisé en deux grandes parties : le système nerveux central (SNC), qui comprend les neurones chargés de traiter l'information, et le système nerveux périphérique (SNP), qui assure le transfert d'informations entre le SNC et le reste du corps. [40]

Le SNP se compose du système nerveux somatique et du système nerveux autonome (SNA), ce dernier étant à son tour subdivisé en trois parties : le système sympathique, le système parasympathique et le système entérique (SNE). Le SNE, qui contient des millions de neurones, est responsable de la régulation de l'intestin, notamment de la motilité intestinale. Par ailleurs, l'intestin est capable d'interagir avec le SNC, formant ainsi ce qu'on appelle l'« **axe intestin-cerveau** » (GBA). [41] (Figure 13).



B. L'anxiété et les troubles anxieux

L'anxiété se définit comme un **état psychique** caractérisé par une appréhension vague ou une crainte diffuse, souvent sans objet concret. Bien que souvent confondue avec **l'angoisse**, qui se manifeste par des sensations physiques de constriction et d'oppression, l'anxiété se distingue par sa nature plus abstraite. [42]

C'est une réaction naturelle de l'organisme, une réponse temporaire visant à s'adapter à un stress, une épreuve (comme un examen ou un entretien d'embauche) ou à anticiper un danger. Toutefois, lorsque cette réaction devient excessive, persistante et survient en dehors de tout contexte stressant réel, elle est considérée comme pathologique et rentre dans la catégorie des **troubles anxieux**.

Les troubles anxieux peuvent prendre plusieurs formes :

- Anxiété généralisée,
- phobie sociale,
- phobie spécifique,
- troubles de panique,
- troubles obsessionnels compulsifs (TOC),
- ou état de stress post traumatique.

Tableau 5. Les troubles anxieux chez l'adulte. [43]

Forme	Caractéristiques
Anxiété généralisée	<ul style="list-style-type: none"> • État d'inquiétude constant difficile à maîtriser et de longue durée (>6 mois), portant sur au moins deux sujets différents tels que le travail, l'argent, la santé ou l'avenir. • État d'anxiété et de peurs presque constantes • Inquiétudes excessives par rapport aux risques réels • Vigilance extrême envers son environnement et son entourage • Divers symptômes physiques peuvent être présents, tels que des douleurs musculaires, de la fatigue, des troubles du sommeil, des maux de tête, des palpitations, des sueurs, etc.
Phobie sociale	<ul style="list-style-type: none"> • Crainte des rapports sociaux. • Appréhension des situations de compétition. • Peur d'être regardé(e) ou d'agir sous le regard ou le jugement d'autrui. • Sous le regard d'autrui, la personne redoute : d'écrire, d'exécuter les bons gestes, de ne plus pouvoir s'exprimer, de perdre ses moyens, de prendre la parole en public, de rougir en public, de travailler, de trembler, etc.
Phobie spécifique	<p>Peur intense, irraisonnée, déclenchée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un objet ou un élément naturel (par ex., obscurité., orage, sang), • un animal (par ex., araignée, serpent, souris), • ou une situation (par ex., agoraphobie, claustrophobie, être en hauteur).
Trouble de panique	<ul style="list-style-type: none"> • Répétition d'attaques de panique ou peur de leur survenue. • Association de deux phénomènes. - Répétition d'attaques de panique (ou crises d'angoisse aiguës), plus ou moins fréquentes et de survenue non prévisible, - Crainte par anticipation d'une nouvelle attaque de panique (autrement dit « la peur d'avoir peur »).
TOC	<ul style="list-style-type: none"> • Présence plus ou moins marquée d'obsessions ou de compulsions constitue deux symptômes ayant un impact significatif sur le comportement quotidien. • Obsessions et compulsions qui peuvent survenir de manière indépendante ou simultanée. - Les obsessions se caractérisent par des pensées envahissantes et récurrentes, telles que des idées ou des images, ou des impulsions incontrôlables, comme le besoin irrésistible de réaliser certains actes. Elles portent sur des thèmes spécifiques tels que le désordre, la peur d'être responsable de catastrophes ou de la mort d'autrui, la saleté et la contamination, etc. - Les compulsions, quant à elles, consistent en des comportements répétitifs ou des actes mentaux, également appelés "rituels", que la personne ressent comme incontournables pour chasser ses pensées obsédantes ou réduire son anxiété. Ces comportements

	<p>sont réalisés dans le but de diminuer l'anxiété ou la détresse. Les compulsions peuvent prendre différentes formes, telles que le comptage, lavage des mains, prières...</p>
État de stress post traumatique	<ul style="list-style-type: none"> • État anxieux qui apparaît après un événement traumatique au cours duquel la personne ou d'autres individus ont été exposés à un risque de mort ou de blessures graves, tel qu'un accident grave, un attentat ou un meurtre. • Cet état persiste pendant plus d'un mois et se caractérise par plusieurs symptômes : <ul style="list-style-type: none"> - Des reviviscences constantes de l'événement traumatisant, ainsi que des cauchemars associés. - Des comportements d'évitement des stimuli rappelant le traumatisme, tels que les lieux, les personnes ou les conversations associées à l'événement. - Des perturbations comportementales, comme une hypervigilance face à la menace, des réactions de sursaut exagérées, des difficultés de concentration et des troubles du sommeil. - Une souffrance émotionnelle ou un dysfonctionnement dans les domaines sociaux, professionnels, etc.

La cause des troubles anxieux peut parfois être difficile à déterminer précisément. Ils peuvent résulter d'une combinaison complexe de facteurs psychologiques, environnementaux et biologiques. Des études réalisées au cours des dernières décennies suggèrent que les facteurs biologiques pourraient inclure des altérations neurochimiques et neuroanatomiques au sein des systèmes noradrénergique, sérotoninergique (impliquant la 5-HT) et neuroendocrinien, notamment l'axe corticotrope. [44]

Bien que leur prévalence puisse varier selon les différents contextes culturels, on estime que les troubles anxieux affectent environ 7,3 % de la population mondiale. Ceux-ci représentent les troubles mentaux les plus courants, se manifestant souvent dès un jeune âge et suivant souvent un cours chronique. Les jeunes adultes, en particulier ceux âgés de 25 à 44 ans, sont les plus touchés, et les femmes sont plus susceptibles d'être affectées que les hommes, avec environ 1,5 à 2 femmes atteintes pour un homme. En France, environ 11,6 % de la population générale souffre de phobies spécifiques au cours de leur vie, tandis que 6 % sont touchés par des troubles anxieux généralisés. (Tableau 6) [45]

Tableau 6. Prévalence sur un an et sur une vie entière des troubles anxieux en France. [45]

Prévalence (France)		
	1 an	Vie entière
Phobies spécifiques	4,7%	11,6%
Trouble anxieux généralisé	2,1%	6,0%
Phobie sociale	1,7%	4,7%
Trouble de panique	1,2%	3,0%
Trouble de panique + agoraphobie	0,6%	1,8%

C. Anatomie de l'axe microbiote-intestin-cerveau

L'intestin et le cerveau établissent une communication via **des voies sanguines et nerveuses**.

La voie neuronale de connexion comprend des **neurones afférents et efférents**, qui transitent par les nerfs parasympathiques (tel que le nerf vague) et sympathiques (tels que les nerfs splanchnique et pelvien) du SNA. Les neurones afférents vagues, logés dans le ganglion plexiforme (ou ganglion inférieur du nerf vague), transmettent des informations sensorielles, comme la présence de nourriture, l'activité motrice et le niveau de distension intestinale, au noyau du faisceau solitaire (NFS) dans le tronc cérébral. Les signaux vagues efférents, via le noyau moteur dorsal du nerf vague, régulent les fonctions motrices et sécrétoires de l'intestin. Les neurones afférents spinaux, situés dans les ganglions des racines dorsales, participent également à la transmission des stimuli sensoriels à la moelle épinière thoracique et lombaire supérieure, qui acheminent ensuite ces informations vers le cerveau par le biais des voies spinothalamiques. Ces voies représentent les principales voies de signalisation de la douleur dans l'axe intestin-cerveau. [46]

Les informations provenant des voies spinales et vagues sont transmises à des régions cérébrales supérieures, notamment le système limbique et certaines structures paralimbiques (telles que le cortex préfrontal médian, l'amygdale et l'hypothalamus), qui coordonnent les réponses émotionnelles. L'axe corticotrope qui est impliqué dans la régulation du stress, décrit dans le chapitre précédent, participe à cette communication bidirectionnelle (CRF/CRH => ACTH => cortisol) et fait partie intégrante de l'axe intestin-cerveau.

Ce processus implique également le SNE, un réseau neuronal complexe qui innerve le tractus gastro-intestinal et transmet des informations sensorielles au SNA.

En situation de stress, l'axe corticotrope déclenche une cascade hormonale CRH-ACTH-hormones de stress qui peut affecter l'activité du SNE, entraînant des modifications de la motilité intestinale et de la composition du MI, conduisant éventuellement à une dysbiose.

Dans plusieurs études menées sur des souris, il a été observé que le stress induit des modifications du MI. Ces changements comprennent généralement une diminution des Bifidobactéries et des Firmicutes, ainsi qu'une augmentation des pathogènes tels que les Bactéroidetes et les Protéobactéries. Cette altération est associée à une augmentation de la perméabilité intestinale, du taux de lipopolysaccharides (LPS), et à une diminution du butyrate. [47]

On suppose que dans des conditions d'équilibre (**eubiose**), le MI maintient une production normale d'acides gras à chaîne courte (AGCC) et de neurotransmetteurs comme la sérotonine (5-HT), ce qui favorise une meilleure réponse au stress et le retour à un état basal. [48]

Le MI interagit également avec le nerf vague pour réguler le métabolisme normal du tryptophane (précurseur de la sérotonine) et la sécrétion de GABA, contribuant ainsi à un état psychologique et émotionnel sain, tout en assurant une sécrétion et une motilité intestinales appropriées. En cas de dysbiose associée au stress, l'axe corticotrope et le système sympathique sont perturbés. Cela conduit à une production accrue de cortisol, d'adrénaline et de noradrénaline par les glandes surrénales, ce qui entraîne une rétroaction constante avec une diminution des AGCC et une altération des niveaux de neurotransmetteurs due à la dysbiose.

Les mécanismes par lesquels le MI participe à la communication intestin-cerveau sont complexes et continuent d'être étudiés par la communauté scientifique.

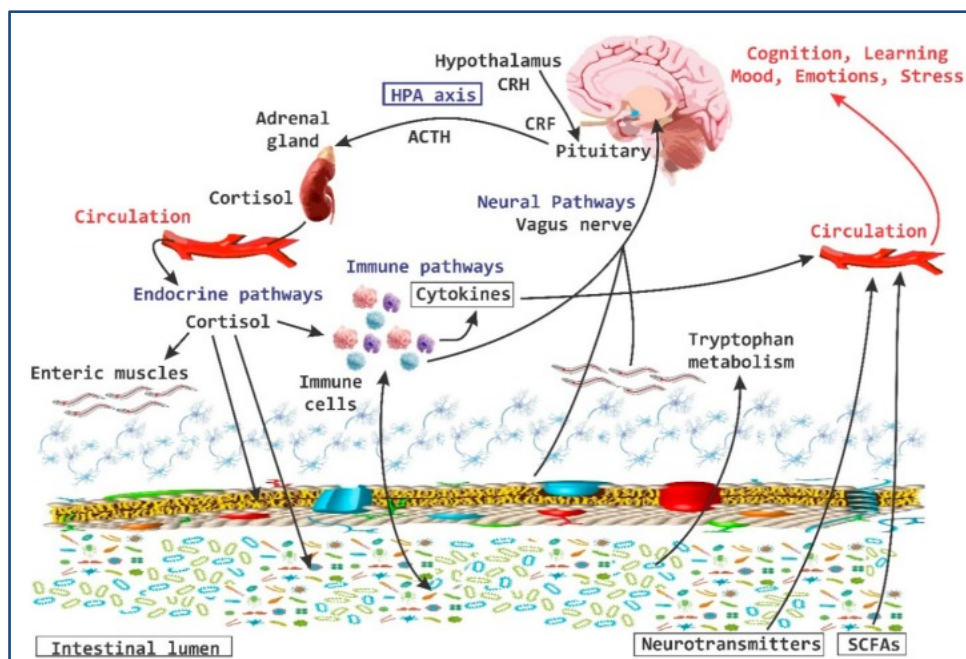


Figure 14. Axe cerveau-intestin (GBA). [49]

D. Médiateurs impliqués dans l'axe microbiote-intestin cerveau

La communication entre l'intestin et le cerveau implique une multitude de médiateurs, dont beaucoup sont produits ou régulés par le MI : **AGCC**, acides biliaires, métabolites phénoliques, dérivés indoliques, polyamines, lipides, **acides aminés**, vitamines, **neurotransmetteurs**, **peptides**, etc.

Ces médiateurs peuvent influencer diverses fonctions intestinales, telles que les réponses métaboliques, nutritionnelles et immunitaires, ainsi que l'activité cérébrale, permettant au MI et à l'intestin de réguler le cerveau de manière ascendante. (Figure 15) [50]

Il existe **quatre voies de communication** :

1. **Voie sanguine** : les médiateurs sont transportés directement dans la circulation sanguine, agissant ainsi sur l'ensemble de l'organisme, y compris le cerveau ;
2. **Voie immunitaire** : les médiateurs activent les cellules immunitaires, qui produisent des molécules telles que les cytokines, qui peuvent agir soit par voie sanguine, soit par voie nerveuse ;
3. **Voie endocrine** : les médiateurs stimulent les cellules endocrines, qui produisent des neuropeptides agissant soit par voie sanguine, soit par voie nerveuse ;
4. **Voie nerveuse** : les médiateurs stimulent directement les terminaisons nerveuses du système nerveux entérique (SNE) et du système nerveux autonome (SNA).

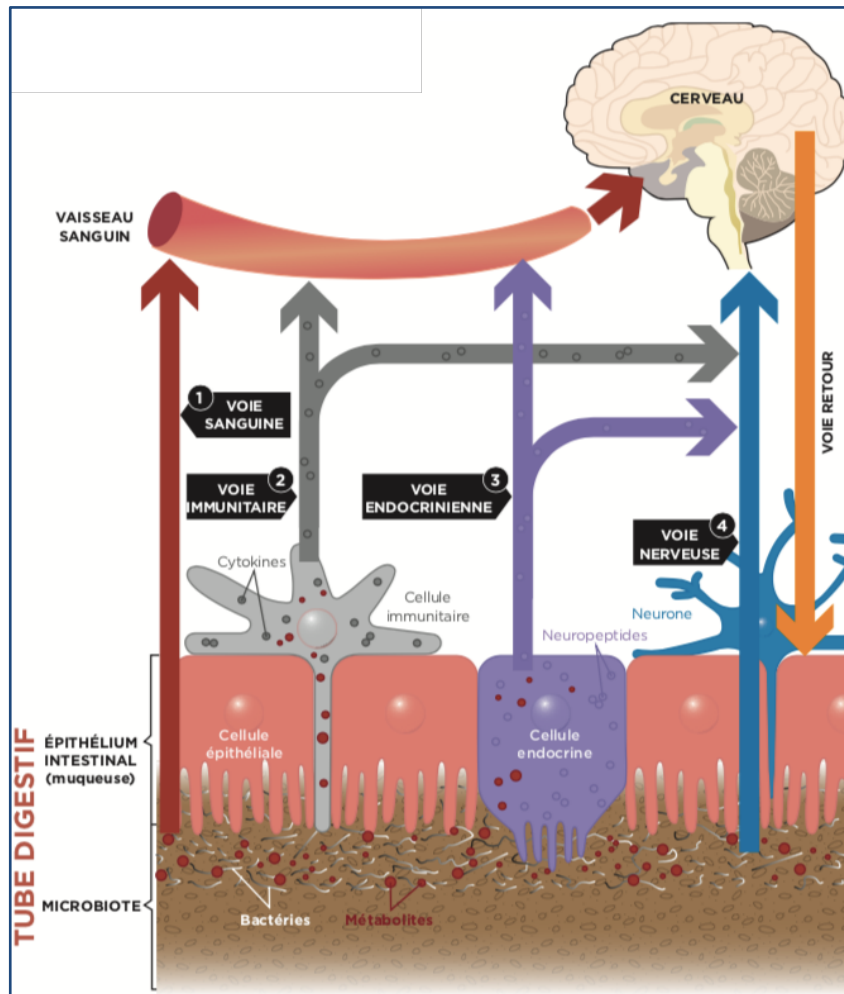


Figure 15. Dialogue intestin-cerveau. [49]

1) Peptides :

Le SNC régule l'activité des cellules entéro-épithéliales (CEE) en réponse à divers stimuli externes, via les **efférences vagues** et **l'axe corticotrope**. [51]

Les CEE, qui représentent moins de 1% des cellules épithéliales, sécrètent différents facteurs impliqués dans le traitement métabolique des nutriments. Ils interagissent avec le MI, produisant divers peptides tels que la cholécystokinine (CCK), la **sérotonine**, le peptide YY (PYY), le neuropeptide Y (NPY), les **peptides glucagon-like** (GLP-1, GLP-2) et la **substance P**, en réponse à la stimulation des récepteurs de type Toll (TLR) par des métabolites bactériens. Ces peptides, une fois diffusés à travers la lamina propria, accèdent à la circulation sanguine et/ou se lient à des récepteurs sur les neurones intrinsèques du SNE ou sur les terminaisons vagues. [50]

Un exemple : les AGCC, en interagissant avec certains récepteurs couplés aux protéines G, favorisent la libération du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et du peptide YY (PYY), tous deux jouant un rôle dans la régulation de la sensation de satiété. [52]

2) Acides gras à chaîne courte :

Les AGCC, tels que le **propionate**, le **lactate**, le **butyrate** et l'**acétate**, peuvent influencer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). [53]

Ils interagissent avec la **microglie**, régulant son développement et sa fonction immunologique. [54]

Par exemple, le propionate est impliqué dans la réduction des comportements de stress, tandis que l'acétate a des effets anxiolytiques. [55]

Le butyrate maintient l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale en induisant l'expression de protéines de jonction serrée. Les **AGCC régulent également la synthèse de neurotransmetteurs** tels que la sérotonine. [56]

3) Neurotransmetteurs :

Le MI module la production et/ou produit un large éventail de neurotransmetteurs, dont la dopamine, la noradrénaline, le GABA, l'acétylcholine et la sérotonine. [57]

- Dopamine :

Souvent appelée « l'hormone du bonheur », la dopamine, produite à partir de la **tyrosine**, est un précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline.

Les troubles associés à une carence en dopamine comprennent la dépendance, la schizophrénie et la maladie de Parkinson. Il est suggéré que le MI joue un rôle crucial dans la production des catécholamines dans la lumière intestinale. Des études ont montré la présence de dopamine et de noradrénaline biologiquement actives chez des souris sans germes exposées à un mélange de Clostridium ou à la flore fécale. [54]

- Noradrénaline :

La noradrénaline est impliquée dans l'éveil, la vigilance, la mémoire, l'attention et la réponse au stress aigu. Une étude récente a rapporté que les altérations de la composition du MI sous des températures froides peuvent réguler la libération de noradrénaline dans l'intestin chez des rongeurs. [58]

- Acide gamma-aminobutyrique (GABA) :

Le GABA joue un rôle dans le comportement, la cognition et la réponse de l'organisme au stress, à l'anxiété et à la peur.

Un déficit en GABA est lié à des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, l'autisme et la dépression. L'analyse d'échantillons de selles provenant de personnes en bonne santé a révélé que les voies de production du GABA sont activement exprimées par les bactéroïdes présents dans le MI. [54]

- Acétylcholine :

L'acétylcholine est associée à des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

La capacité de production d'acétylcholine par les bactéries a été initialement identifiée chez une souche de *Lactobacillus plantarum*. Il est maintenant établi que de nombreuses autres bactéries, telles que *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, ont également cette capacité. [58]

- Sérotonine et autres dérivés du tryptophane :

La sérotonine joue un rôle crucial dans la régulation de l'humeur, de la cognition, du sommeil et de l'appétit. Dans le tractus intestinal, la sérotonine est produite par les cellules entérochromaffines et les neurones du système nerveux entérique. De plus, elle est également synthétisée dans le tube digestif par diverses bactéries telles que *E. coli*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Hafnia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium* et *Roseburia*. [53]

Il est crucial de noter que la sérotonine intestinale ne traverse pas la BHE. La synthèse de la sérotonine dépend fortement de la disponibilité du **tryptophane**, un acide aminé essentiel fourni par l'alimentation. [59]

Une recherche a révélé que les niveaux de tryptophane augmentent dans le plasma des animaux exempts de germes, suggérant ainsi une voie humorale par laquelle le MI peut influencer la neurotransmission sérotoninergique du SNC. Il est suggéré que le MI peut influencer l'assimilation du tryptophane, influençant ainsi la synthèse de la 5-HT. Une étude sur des rats a montré que *Bifidobacterium breve* CCFM1025 peut atténuer les symptômes dépressifs résultant d'un stress chronique en remodelant la composition microbienne intestinale, en atténuant l'**hyperfonctionnement de l'axe corticotrope et l'inflammation**, en augmentant l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), et en

augmentant les niveaux de précurseur de la sérotonine et de sérotonine dans l'intestin et le cerveau. Une autre étude sur des rats a montré que l'administration de *Bifidobacteria infantis* induisait une augmentation des taux sanguins de tryptophane et d'acide kynurénique, suggérant des effets antidépresseurs. [60]

En revanche, l'indole, un autre dérivé du tryptophane, a été associé à une augmentation des comportements de type anxieux chez le rat. [61]

4) Cytokines et l'inflammation :

Les interactions entre le MI et le système immunitaire sont nombreuses. Les métabolites bactériens peuvent franchir la barrière intestinale et se retrouver dans la circulation sanguine de l'hôte, influençant ainsi la population, la migration et la fonction des cellules immunitaires. Des preuves récentes suggèrent que des niveaux accrus d'inflammation augmentent le risque de troubles psychologiques. Une étude menée sur la progéniture de rongeurs a évalué les effets à long terme de l'administration de faibles doses de pénicilline en fin de gestation et au début de la vie postnatale. Les chercheurs ont observé que l'antibiotique affectait le microbiote intestinal, perturbait l'intégrité de la BHE, augmentait les niveaux de cytokines dans le cortex frontal et altérait le comportement des animaux. En effet, les sujets traités aux antibiotiques présentaient des changements dans leurs comportements anxieux et sociaux, ainsi qu'une augmentation de l'agressivité. Cependant, une supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 a permis de prévenir certains de ces changements. [62]

L'inflammasome est une structure macromoléculaire de l'immunité innée qui se forme par l'oligomérisation d'un récepteur, d'un adaptateur et d'un effecteur. En réponse à la détection de motifs microbiens ou de signaux de danger par certains PRR (pattern-recognition receptor), il active spécifiquement une caspase inflammatoire, la caspase-1, déclenchant ainsi la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. [63]

Cette activation de l'inflammasome est cruciale dans la défense contre les infections bactériennes et virales. Cependant, des études ont démontré que le stress psychologique et physique peut également activer ces voies de signalisation dans le cerveau, entraînant une augmentation des niveaux de cytokines, ce qui contribue aux changements structurels et fonctionnels des neurones ainsi qu'au développement de la dépression. De plus en plus d'études visant à évaluer les effets de certaines souches bactériennes ou de molécules spécifiques révèlent leur capacité à atténuer certains symptômes dépressifs induits par le stress, en agissant par des mécanismes qui incluent une réduction de l'inflammation au niveau cérébral. [64]

5) Autres molécules :

- Vitamines :

Le MI est une importante source de vitamines, comprenant notamment les vitamines K et B (niacine, biotine, riboflavine, folate et pyroxydine). Des variations dans la composition du MI pourraient potentiellement altérer la concentration disponible de vitamines produites par celui-ci, ce qui pourrait avoir un impact sur les voies immunitaires et métaboliques associées à l'humeur. [65]

- 4-éthylphénylsulfonyle (4-EPS) :

Le MI régule également la disponibilité de molécules telles que le 4-EPS. Par exemple, *Bacteroides fragilis* est réputé pour améliorer les comportements anxieux, répétitifs et la communication chez les rongeurs. Une partie de ces effets est attribuable à la diminution de 4-EPS, qui influence le comportement anxieux. [66]

- Facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau (BDNF):

Diverses études indiquent que le MI peut influencer le comportement en régulant la production de BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) dans le SNC. Le BDNF est une protéine qui favorise la **survie** et la **différenciation des neurones**. De plus, des fluctuations de ses niveaux peuvent altérer la transmission synaptique et la plasticité neuronale. Une recherche a démontré que *Bifidobacterium longum* NCC3001 augmente les niveaux de BDNF, favorise la plasticité neuronale dans le SNE et réduit les comportements anxieux et dépressifs chez les rongeurs. [67]

IV. Les psychobiotiques

Les recherches ont démontré qu'augmenter la présence de bonnes bactéries dans l'intestin peut avoir des effets bénéfiques considérables : réduction de l'inflammation et des niveaux de cortisol, atténuation des symptômes de la dépression et de l'anxiété, diminution de la sensibilité au stress, amélioration de la mémoire, et même réduction des traits névrotiques et de l'anxiété sociale. Ces résultats suggèrent que les bactéries intestinales bénéfiques, ou les probiotiques, agissent probablement comme **des vecteurs de composés neuroactifs** de manière mécanique. Ainsi, les psychobiotiques (probiotiques et/ou prébiotiques) consommés en quantités appropriées, pourraient offrir des avantages pour la santé des personnes souffrant de troubles psychiatriques. [68]

A. Principaux tests comportementaux utilisés en recherche préclinique

La plupart des connaissances concernant les interactions entre le MI et l'hôte, ainsi que les effets des psychobiotiques, sont issues d'études menées sur des animaux de laboratoire dans des environnements contrôlés. Chez les rongeurs, ces recherches impliquent la **mesure de divers paramètres biologiques** dans différents tissus (comme les niveaux de corticostérone, de sérotonine et de cytokines) ainsi que la réalisation de **tests comportementaux** visant à évaluer les effets psychobiotiques des souches bactériennes, de combinaisons de souches ou de produits fermentés. Les tests comportementaux les plus couramment utilisés pour évaluer l'anxiété chez les rongeurs sont présentés ci-dessous. [69]

1) Test du champ ouvert ou OF (open field) :

Le rongeur est introduit dans un coin d'une enceinte rectangulaire dépourvue de tout contenu, avec des parois tout autour et un sol quadrillé, fortement illuminé au centre. L'animal oscille entre sa curiosité innée pour un nouvel environnement et sa crainte des espaces ouverts et lumineux. Son niveau d'anxiété est évalué en fonction de son comportement exploratoire : plus il évite le centre de l'enceinte et reste proche des murs, plus son niveau d'anxiété est élevé.

2) Test clair-obscur ou L /D (light dark test) :

Le rongeur est introduit dans une petite section sombre et noire d'une boîte, qui est reliée à une grande section blanche et lumineuse. Son niveau d'anxiété est évalué en fonction de son comportement : moins il explore la section blanche, plus il est considéré comme anxieux.

3) Test d'enfouissement de billes ou MB (marble burying) :

Le rongeur est placé dans une cage contenant une litière parsemée de billes à sa surface. Par instinct, il enfouit les billes qu'il perçoit comme menaçantes. Ce comportement peut être modéré par des anxiolytiques afin d'évaluer le niveau d'anxiété. Par conséquent, un temps plus court pour enfouir la première bille et un nombre plus élevé de billes enfouies indiquent un niveau d'anxiété plus élevé chez le rongeur.

4) Test d'interactions sociales :

Deux rongeurs qui n'ont jamais été en contact sont placés séparément dans une cage vide qu'ils ont explorée les jours précédant le test. Chacun doit ensuite interagir avec l'autre rongeur : moins il y a d'interactions sociales avec le partenaire inconnu, plus le niveau d'anxiété est élevé.

5) Test du labyrinthe en croix surélevé ou EPM (elevated plus maze) :

Le rongeur est positionné au centre d'une croix grecque, avec deux bras fermés et deux bras ouverts (sans parois) au-dessus du sol. Il est confronté à son inclination naturelle à explorer un nouvel environnement tout en étant freiné par la crainte des espaces non protégés et du vide. Si le rongeur explore moins les bras ouverts, son niveau d'anxiété est jugé plus élevé.

6) Test step down :

Le rongeur est positionné au centre d'une plateforme surélevée. Si le temps qu'il met à décider de descendre de la plateforme est prolongé, son niveau d'anxiété est jugé plus élevé.

B. Preuves de l'impact du microbiote intestinal sur l'axe corticotrope et le comportement anxieux

Les preuves de l'influence du MI sur l'axe corticotrope et le comportement anxieux sont issues d'études précliniques menées sur des animaux ayant des caractéristiques spécifiques. Ces études incluent des **animaux axéniques** (élevés dans des conditions stériles sans microbiote), et des **animaux conventionnalisés** (souris axéniques qui ont reçu une transplantation d'un microbiote intestinal standard).

Par exemple, des expériences ont montré que les interactions sociales étaient moins fréquentes chez les animaux axéniques par rapport aux animaux témoins, et que la

transplantation d'un microbiote intestinal standard chez des souris axéniques pouvait améliorer ces déficits sociaux, démontrant ainsi l'importance du microbiote intestinal pour la fonction cérébrale. [70]

Certaines études mettant en évidence l'impact du MI sur l'axe corticotrope et le comportement anxieux sont répertoriées dans le [Tableau 7](#). Il est important de noter que si la voie de synthèse des glucocorticoïdes chez les mammifères non- rongeurs produit du cortisol, celle des rongeurs produit de la corticostérone. [71]

En résumé, les études menées sur des animaux axéniques indiquent que le microbiote intestinal (MI) a un **effet modérateur sur l'axe corticotrope**, avec une exacerbation de sa réactivité en l'absence de celui-ci (voir [Tableau 7A](#)). Cette hyper-réactivité se manifeste par des niveaux élevés de CRH (qui régule positivement l'ACTH) et de corticostérone, ainsi que par des niveaux réduits d'ARN messagers des récepteurs glucocorticoïdes (qui régulent négativement la libération de CRH) dans le cortex.

De plus, d'autres études suggèrent qu'il pourrait y avoir un transfert de phénotypes comportementaux avec la transplantation du MI (voir [Tableau 7B](#)). Les résultats semblent dépendre de l'âge des animaux au moment de la transplantation du MI, ce qui suggère l'existence d'une période critique pendant laquelle le MI laisse une empreinte sur le cerveau et conditionne la régulation des comportements anxieux. [69]

Tableau 7. Impact du MI sur l'axe corticotrope et le comportement anxieux.

A RONGEUR AXÉNIQUE VERSUS RONGEUR SPF		
IMPACT DE L'ABSENCE DE MI SUR L'AXE CORTICOTROPE		
Étude	Type de stress	Résultats après un stress
[72]	Immobilisation	↑ CRH (hypothalamus) ↑ ACTH (plasma) ↑ CORT (plasma) ↓ ARNm GR (cortex)
[73]	Nouveauté	↑ CORT (plasma)
[74]	OF	↑ CRH (hypothalamus) ↑ CORT (plasma) ↓ ARNm GR (hippocampe)
IMPACT DE L'ABSENCE DE MI SUR LE COMPORTEMENT DE TYPE ANXIEUX		
Étude	Test comportemental	Comportement de type anxieux
[75]	EPM ; L/D ; OF	↓
[76]	EPM	↓
[73]	L/D	↓
[77]	OF ; MB	↑
[74]	OF ; Interaction sociales	↑

B RONGEUR AXÉNIQUE CONVENTIONNALISÉ VERSUS CONGÉNÈRE SPF			
IMPACT DE LA RESTAURATION DU MI SUR LE COMPORTEMENT DE TYPE ANXIEUX			
Étude	Age de la conventionnalisation	Test comportemental	Normalisation du comportement de type anxieux à l'âge adulte
[78]	7-9 sem	Step down	Oui
[76]	10 sem	EPM	Non
[75]	Adulte (âge non précisé)	EPM L/D	Non
	Naissance (parents : J-30)	EPM L/D	Oui Non
[73]	3 sem (après sevrage)	L/D	Oui

↑ : augmentation ; ↓ : diminution ; CORT : corticostérone ; EPM (Elevated Plus Maze) : test du labyrinthe en croix surélevé, GR : récepteur des glucocorticoïdes, L/D (Light Dark Test) : test clair-obscur, MB (Marble Burying) : test d'enfouissement de billes, OF (Open Field) : test du champ ouvert, sem : semaine(s). Conventionnalisation : transfert de microbiote ; rongeurs axéniques : rongeurs sans microbiote ; rongeurs SPF : rongeurs avec microbiote sans pathogènes spécifiques.

C. Impact des psychobiotiques sur le comportement anxieux des rongeurs

Des études précliniques ont démontré que certaines souches psychobiotiques présentent des effets positifs sur les comportements anxieux dans divers modèles (Tableau 8). Globalement, les données indiquent **que l'efficacité varie en fonction de la souche probiotique utilisée et de la nature de la tâche comportementale évaluée.** [69]

Malgré le nombre croissant de publications, les mécanismes exacts par lesquels les bactéries exercent leur potentiel psychobiotique demeurent partiellement compris.

Cependant, les études portant sur un **stress chronique**, répertoriées dans le Tableau 8, ont réussi à démontrer, en fonction du psychobiotique administré :

- une **réduction des niveaux de corticostérone et d'ACTH**, [79]
- une **baisse des cytokines pro-inflammatoires** (IL-6) et une **augmentation des cytokines anti-inflammatoires** (IL-10), [79]
- une réduction de l'activation des cellules dendritiques, [80]
- une **diminution de l'inflammation au niveau intestinal, sérique et cérébral**, [81]
- une régulation de l'expression des neurotransmetteurs et d'autres médiateurs dans certaines zones cérébrales :
 - une réduction des niveaux de DOPAC (acide 3,4 dihydroxyphénylacétique) et de HVA (acide homovanillique), qui sont des produits de la dégradation de la dopamine (DA) dans l'hippocampe,

- une augmentation des niveaux de sérotonine, de noradrénaline et de BDNF dans l'hippocampe,
- une diminution des ratios 5-HIAA/5-HT (le 5-HIAA étant un produit de dégradation de la sérotonine), de DOPAC/DA et de HVA/DA dans le cortex préfrontal,
- une diminution de l'activité hypercathécholinergique dans l'hypothalamus (et dans l'intestin) (dopamine, adrénaline). [79]
- une **réduction de la perméabilité intestinale et cérébrale**, [82]
- une augmentation des niveaux de butyrate et d'acétate dans les selles, [82]
- une **altération de la composition bactérienne** (augmentation des Lactobacilles, **Roseburia**, **Bacteroidetes** et **Enterobacter** et diminution des **Enterobacteriaceae**), entraînant une correction de la dysbiose. [81]

Tableau 8. Effets des psychobiotiques chez les rongeurs sur le comportement de type anxieux.

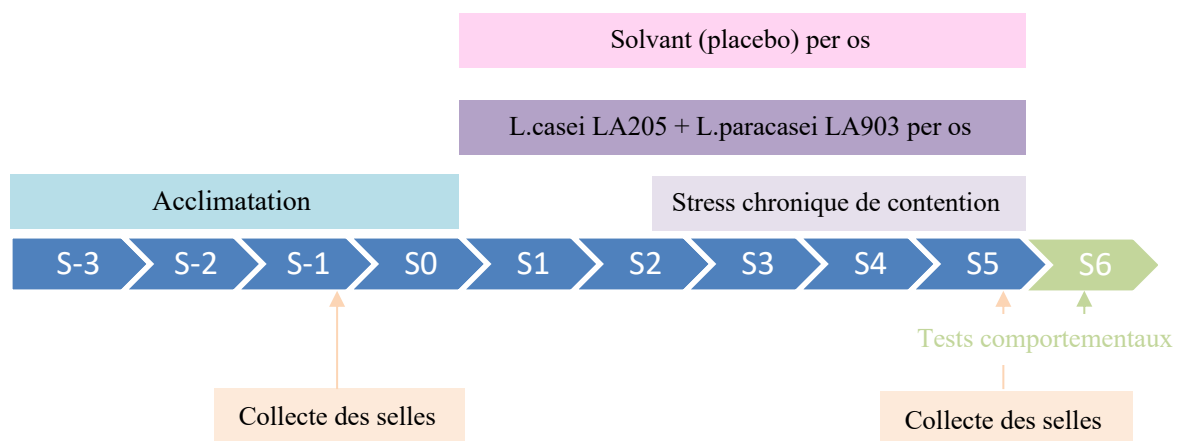
∅ diff : absence de différence ; ↑ : augmentation ; ↓ : diminution ; B. : Bifidobacterium ; EPM (Elevated Plus Maze) : test du labyrinthe en croix surélevé, L. : Lactobacillus ; L/D (Light Dark Test) : test clair et obscur, MB (Marble Burying) : test d'enfouissement de billes, OF (Open Field) : test du champ ouvert

Étude	Souche	Test comportemental	Comportement de type anxieux
[83]	B. longum NCC3001	L/D	↓
		Step down	↓
	L.rhamnosus NCC4007	L/D	∅ diff
		Step down	∅ diff
[84]	B. longum NCC3001	Step down	↓
[85]	L.rhamnosus JB-1	EPM, OF	↓
[86]	L.helveticus R0052 + B.longum R0175	Enfouissement défensif	↓
[87]	L.reuteri 23272	OF	∅ diff
		OF après stress prolongé	↓
[88]	B.breve 1205	MB	↓
		EPM	↓
		OF	∅ diff
	B. longum 1714	MB	↓
		EPM	∅ diff
		OF	↓
[89]	L.fermentum NS9	EPM	↓
[90]	L.rhamnosus R0011 + L.helveticus R0052	L/D	↓
[91]	L.helveticus NS8	OF, EPM	↓
[92]	L.plantarum PS128	OF, EPM	∅ diff
[81]	B.pseudocatenulatum CECT 7765	EPM	↓

[80]	L.rhamnosus JB-1	OF, L/D	↓
[82]	L.plantarum MTCC 9510	EPM, test de suspension par la queue, locomotion, test chambre miroir	↓
[79]	L.paracasei PS23	OF, EPM	↓
[93]	L.helveticus MCC1848 inactivée par la chaleur	Test d'interaction sociale	↓
[94]	L.casei Yakult	OF (vélocité et distance)	↓
(Letenneur et al., 2023)	Association de Lacticaseibacillus casei LA205 et Lacticaseibacillus paracasei LA903	OF, EPM	↓



Cette étude visait à évaluer les effets d'une combinaison de deux souches psychobiotiques, **Lacticaseibacillus casei** LA205 et **Lacticaseibacillus paracasei** LA903, chez des souris naturellement sujettes au stress, soumises à un stress chronique de contention (4 heures par jour pendant 21 jours). Des souris mâles âgées de 5 semaines ont été réparties en 4 groupes (n=14 chacun) : un groupe non stressé traité avec du solvant (NS-PBS), un groupe non stressé traité avec des probiotiques (NS-Probio), un groupe soumis au stress chronique traité avec du solvant (S-PBS), et un groupe soumis au stress chronique traité avec des probiotiques (S-Probio). Les probiotiques (2×10^9 CFU) et le solvant (solution saline) ont été administrés par voie orale quotidiennement pendant deux semaines avant le début du stress chronique, et ont été poursuivis pendant le stress chronique et les tests comportementaux réalisés dans la 6ème semaine, comprenant le labyrinthe en croix surélevé (EPM) et le champ ouvert (OF).



Cette recherche a démontré que l'association des souches **L. casei** LA205 et **L. paracasei** LA903 atténue les effets négatifs du stress chronique sur l'organisme, améliorant ainsi la capacité des animaux à réagir de manière plus adaptée face à un stress supplémentaire induit par les tests comportementaux. En effet, les souris du groupe S-Probio ont passé plus de temps dans la zone centrale du champ ouvert (OF) et dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé (EPM) par rapport aux souris du groupe NS-Probio, indiquant un niveau d'anxiété moindre. L'administration de cette association a également limité la perte de poids observée chez les animaux soumis au stress. Les analyses ont en outre révélé que les effets bénéfiques de cette association sont associés à une régulation des neurotransmetteurs (dopamine et sérotonine) au niveau cérébral, à un renforcement de la fonction de barrière intestinale (notamment par une augmentation de l'expression de la claudine-2, une protéine de jonction serrée) et à une régulation de la composition des genres microbiens.

C'est d'ailleurs cette étude qui a permis la mise au point du seul complément alimentaire à base de psychobiotiques en France : le [Melioran® Psychobiotic](#) (sur lequel nous reviendrons plus tard) .

D. Résumé

Globalement, les études précliniques en mesurant divers **paramètres biologiques** (comme les niveaux de corticostérone, de sérotonine et de cytokines) et en réalisant divers tests comportementaux, ont montré l'influence du MI sur l'axe corticotrope (avec un effet modérateur sur celui-ci) et le comportement anxieux (en fonction de la **souche probiotique** utilisée et de la **nature de la tâche comportementale évaluée**).

Voyons si les études cliniques viennent valider les effets observés dans les études précliniques.

V. Applications cliniques des psychobiotiques

De plus en plus d'études cliniques examinent le potentiel psychobiotique des souches bactériennes. Ces recherches incluent des **évaluations comportementales** ainsi que des analyses de marqueurs biologiques, parfois complétées par des examens d'imagerie cérébrale tels que l'électroencéphalographie (EEG). [95]

Ci-dessous, les principaux tests comportementaux utilisés dans ces études sont présentés succinctement.

A. Méthodes d'évaluation des psychobiotiques en recherche clinique

1) Le questionnaire d'auto-évaluation :

Les évaluations comportementales reposent sur l'examen des données obtenues à partir de questionnaires conçus pour évaluer le bien-être psychosomatique d'une personne. Ci-dessous sont décrits quelques questionnaires fréquemment utilisés pour évaluer l'anxiété et/ou le stress chez les individus. De plus, il est souvent réalisé une évaluation de l'impact de l'état psychosomatique sur la qualité de vie et/ou les activités quotidiennes.

- **La Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)**, ou échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton, est l'une des premières échelles développées pour évaluer la gravité des symptômes d'anxiété. Elle reste largement utilisée aujourd'hui dans les contextes cliniques et de recherche. Cette échelle se compose de 14 items, chacun défini par une série de symptômes, et évalue à la fois l'anxiété psychique (agitation mentale et détresse psychologique) et l'anxiété somatique (plaintes physiques liées à l'anxiété). [96] [Annexe 1](#)
- **L'Inventaire d'Anxiété État-Trait (STAI, State Trait Anxiety Inventory)** permet de différencier les personnes présentant une anxiété normale de celles souffrant d'un niveau d'anxiété élevé. La version Y a été élaborée pour éliminer les items liés à la dépression. Pour distinguer l'anxiété d'état (temporaire et liée à une situation spécifique) de l'anxiété de trait (inhérente à la psychologie et à la physiologie d'un individu), ce test comprend deux échelles distinctes : STAI-Y1 évalue l'anxiété d'état tandis que STAI-Y2 évalue l'anxiété de trait. [97] [Annexe 2](#)
- **L'échelle Depression, Anxiety, Stress Scale (DASS)** est un outil d'évaluation constitué de trois sous-échelles mesurant les états émotionnels négatifs de la

dépression, de l'anxiété et du stress, durant les sept derniers jours. Cette échelle comprend 42 items, avec quatre options de réponse pour chacun. [98] [Annexe 3](#)

- **Le General Health Questionnaire (GHQ)**, ou questionnaire de santé général, est un outil d'évaluation qui aborde quatre domaines : la dépression, l'anxiété, l'impact social et les plaintes somatiques. Son but est de repérer les troubles mentaux non psychotiques en mesurant deux aspects d'un épisode psychiatrique : l'incapacité à fonctionner normalement dans les activités quotidiennes et l'apparition de nouveaux symptômes induisant un état de détresse psychologique. [99] [Annexe 4](#)
- **Le Competitive State Anxiety Inventory-2 (CSAI-2)**, ou inventaire d'anxiété de l'état compétitif, évalue les niveaux d'anxiété cognitive et somatique ainsi que la confiance en soi. Adapté au domaine sportif et à l'anxiété liée à la compétition, ce questionnaire permet de comprendre la relation entre l'anxiété compétitive et la performance, en déterminant si chaque symptôme est perçu comme facilitant ou perturbant pour la performance. Il met l'accent sur la manière dont les athlètes perçoivent leurs propres sensations et sentiments par rapport à leur performance sportive. [100] [Annexe 5](#)
- **La Perceived Stress Scale (PSS)**, ou échelle de stress perçu, est un outil d'évaluation qui mesure le niveau de stress ressenti en permettant aux individus d'estimer leur capacité à contrôler une situation donnée. [101] [Annexe 6](#)
- Le **SISCO Inventory of Academic Stress** est une enquête visant à évaluer les effets néfastes du stress sur le comportement et la santé des étudiants. [48]
- **L'OGURISHIRAKAWA-AZUMI Sleep Inventory (OSA)** est un auto-questionnaire évaluant la qualité subjective du sommeil. Il permet de mesurer cinq aspects : la somnolence matinale, l'endormissement et le maintien du sommeil, les rêves, la récupération de la fatigue et la durée du sommeil. [102]
- Le **Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)** est un questionnaire d'auto-évaluation des troubles du sommeil et de sa qualité sur une période d'un mois. Il évalue sept aspects : la qualité subjective du sommeil, le temps nécessaire pour s'endormir, la durée du sommeil, l'efficacité habituelle du sommeil, les perturbations du sommeil, l'utilisation de somnifères et les dysfonctionnements diurnes. La somme des scores de ces sept composantes permet d'obtenir un score global. [103]

2) Induction d'un stress ponctuel :

- On peut évaluer la réaction à un stress délibérément provoqué. Dans le **test de stress social de Trèves** (TSST), les participants sont soumis à un stress en leur demandant de faire une présentation type entretien, suivie d'un test de calcul mental surprise, devant un jury qui ne leur donne ni commentaires ni encouragements. [104]
- Le **Cold Pressor Test** (CPT), où les individus immergent leur main dans de l'eau glacée, est l'un des moyens de stress les plus fréquemment employés en laboratoire. [105]

3) Marqueurs biologiques :

Pour mieux appréhender l'éventuel effet psychobiotique, il est envisageable de mesurer chez les individus exposés au stress, par exemple, le taux de tryptophane (précurseur de la sérotonine), de certains neurotransmetteurs, ainsi que certains marqueurs d'inflammation et de stress oxydatif. Par ailleurs, les biomarqueurs salivaires sont largement utilisés pour contribuer au diagnostic du stress, de l'anxiété et/ou de la dépression. Les trois biomarqueurs salivaires du stress les plus fréquemment étudiés sont le **cortisol** (sCort), l'**alpha-amylase** (sAA) et la **chromogranine A**¹³ (sCgA). Le sCort reflète l'activité de l'**axe corticotrope**, tandis que le sAA et le sCgA sont des indicateurs de l'**activité sympathique**. [106]

4) EEG :

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique qui enregistre l'activité électrique produite par les neurones à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu.

Elle permet d'analyser les rythmes cérébraux, c'est-à-dire les signaux spontanés qui peuvent être mesurés même en l'absence de stimulation externe. Parmi ces rythmes cérébraux, on peut distinguer des ondes de différentes fréquences, mesurées en Hertz (Hz), comme indiqué dans le [Tableau 9](#). [107]

¹³ Protéine libérée dans le sang par les cellules neuroendocrines, qui peuvent être le siège de tumeurs. Le dosage sanguin de cette protéine permet de dépister et de surveiller ces tumeurs.

Tableau 9. Les ondes cérébrales [108]

Rythme	Description
Alpha	Ces ondes sont observées pendant les périodes d'éveil, de vigilance ou de méditation légère, et sont liées à des processus tels que l'apprentissage, la coordination des activités mentales et la sémantique.
Bêta	Ces ondes sont détectées lors d'une période d'éveil où notre attention est mobilisée par des activités cognitives telles que la prise de décision ou la résolution de problèmes, ainsi que par les stimuli extérieurs. Elles semblent jouer un rôle crucial dans l'intégration des signaux audiovisuels lors de la perception du langage parlé.
Delta	Ondes lentes ; présentes lors d'un état de méditation profonde, ou de sommeil profond.
Thêta	Ondes présentes lors d'un sommeil profond, jouant un rôle lors de l'apprentissage, et de la consolidation de la mémoire.
Gamma	Ces ondes, qui se déplacent à une vitesse plus élevée, sont observées lors d'états impliquant une attention intense ou une concentration élevée. Elles sont liées au traitement des informations par différentes régions du cerveau, impliquant ainsi la synchronisation de multiples régions cérébrales.

B. Effets psychobiotiques de souches bactériennes chez l'Homme

Les recherches menées sur les humains visaient à tester l'efficacité de souches bactériennes spécifiques, principalement des *Lactobacilles* et des *Bifidobactéries*, ainsi que des combinaisons de ces souches, dans diverses populations confrontées à des situations de stress et d'anxiété.

Les psychobiotiques ont généralement été administrés sur des périodes prolongées, allant de 4 semaines à 6 mois, dans les études récapitulées ci-dessous. La plupart de ces études ont été menées auprès de sportifs et d'étudiants afin d'évaluer les **effets des psychobiotiques sur le stress** pendant les périodes de compétition et les périodes d'examens (stress académique).

1) Sportifs :

Pour étudier les effets de la consommation de probiotiques sur **l'anxiété de la compétition et le stress perçu chez de jeunes sportifs**, un **essai clinique** a été mené auprès de joueurs de badminton universitaires. [109]

Les participants sont répartis en deux groupes, de manière aléatoire.

Pendant 6 semaines, un groupe a reçu quotidiennement une boisson à base de jus d'orange contenant 3×10^{10} UFC de Lactobacillus casei Shirota (LcS) (groupe PG ; N=15), tandis que l'autre groupe a consommé uniquement du jus d'orange (groupe CG ; N=15).

Les niveaux d'anxiété et de stress ont été évalués à l'aide des questionnaires CSAI-2 et PSS, respectivement. Après 6 semaines, on a observé une **diminution significative de 16 % ($p < 0,001$) des niveaux d'anxiété et de 20 % ($p < 0,001$) des niveaux de stress dans le groupe PG**, tandis qu'aucun changement significatif n'a été détecté dans le groupe CG.

Une **étude randomisée**, en double aveugle et contrôlée par placebo, portant sur 20 footballeurs, a exploré les effets d'une supplémentation quotidienne en probiotiques sur les paramètres physiologiques associés à l'anxiété. [110]

Pendant 8 semaines, les sujets ont reçu quotidiennement soit un lait de culture contenant la souche LcS (80 ml, 3×10^{10} UFC) mélangé avec du jus d'orange (120 ml) (groupe probiotique, N=10), soit seulement du jus d'orange (200 ml) (groupe placebo, N=10).

Les mesures des ondes cérébrales par EEG ont révélé une **augmentation significative des ondes thêta et delta dans le groupe probiotique à la semaine 4 par rapport au groupe placebo ($p < 0,05$)**. Les chercheurs ont suggéré que la supplémentation pourrait avoir le potentiel de moduler les ondes cérébrales thêta (relaxation) et delta (attention), ce qui pourrait entraîner une amélioration de l'entraînement, des fonctions cérébrales et du bien-être psychologique lors de l'exercice.

En conclusion, chez le sportif, la consommation de probiotiques semble diminuer les niveaux d'anxiété et de stress, ce qui le rend plus alerte et plus détendu.

2) Étudiants :

L'impact de LcS sur **la qualité du sommeil** pendant une période de stress psychologique a été évalué dans un **essai en double aveugle**. [111]

Des étudiants ont été répartis aléatoirement en deux groupes pour recevoir, avant et après leurs examens, une dose quotidienne de 100 ml de lait fermenté contenant LcS YIT 9029 (groupe LcS ; 1×10^9 UFC/ml ; N=48), ou un lait contenant de l'acide lactique (groupe placebo ; N=46).

Pendant toute la durée de l'étude, la qualité subjective et objective du sommeil a été évaluée à l'aide des questionnaires OSA et de l'EEG. Les participants ont signalé un effet positif significatif du probiotique sur la somnolence au réveil et sur la durée du sommeil.

À l'approche des examens, les enregistrements EEG ont révélé que :

- Le **délai d'endormissement** s'est prolongé dans le groupe placebo, mais a été significativement réduit dans le groupe LcS.
- Le **pourcentage de sommeil au stade NB3 (sommeil profond)** a diminué dans le groupe placebo, mais est resté stable dans le groupe LcS.
- La **puissance spectrale dans la plage de fréquences delta (indicative du sommeil profond)** a augmenté de manière significative dans le groupe LcS par rapport au groupe placebo.

Ces résultats indiquent que l'ingestion régulière de probiotiques peut contribuer à préserver la qualité du sommeil même en période de stress accru. De plus, aucun effet indésirable associé à la consommation de la boisson testée n'a été rapporté.

Des études randomisées en double aveugle ont été menées pour évaluer les **effets de LcS sur les réponses au stress**, tant psychologiques que physiologiques, chez des étudiants en bonne santé. [112]

Les participants ont reçu quotidiennement soit du lait fermenté contenant LcS, soit un lait placebo non fermenté, pendant une période de 8 semaines précédant un examen. Les mesures incluaient l'évaluation subjective de l'anxiété, les niveaux de cortisol salivaire et la présence de symptômes physiques pendant la période d'intervention.

Les résultats ont révélé une **diminution significative des niveaux de cortisol salivaire induits par le stress académique et du taux d'incidence des symptômes physiques dans le groupe LcS** par rapport au groupe placebo. Cependant, aucune amélioration n'a été observée dans les scores du STAI suite à l'intervention probiotique.

Une autre **étude randomisée en double aveugle**, contrôlée par placebo, a examiné les effets de la souche LcS YIT 9029 sur les réponses au stress psychologique, physiologique et physique chez des étudiants en médecine. [113]

Des individus en bonne santé ont été répartis en deux groupes : l'un consommant quotidiennement du lait fermenté contenant LcS (N=24, 1×10^9 UFC/ml), et l'autre un lait placebo (N=23), pendant une période de 8 semaines jusqu'à la veille d'un examen (J0). L'évaluation de l'état psychologique par le questionnaire STAI, les niveaux de sCort, de sérotonine fécale et de L-tryptophane plasmatique ont été mesurés à différents moments. De plus, les symptômes physiques ont été consignés dans un journal pendant la période d'intervention.

Une élévation significative de l'anxiété a été observée à J-1, accompagnée d'une **augmentation significative des niveaux de sCort et de L-tryptophane plasmatique dans le groupe placebo (P<0,05)**. Deux semaines après l'examen, le groupe LcS présentait des taux de sérotonine fécale significativement plus élevés que le groupe placebo (P<0,05). En outre, le nombre de participants présentant des symptômes physiques (tels que des symptômes abdominaux et des rhumes) et le nombre total de jours où ces symptômes étaient ressentis étaient significativement plus faibles dans le groupe LcS que dans le groupe placebo pendant la période d'intervention.

Ces résultats suggèrent que la consommation quotidienne de lait fermenté contenant LcS peut avoir des effets bénéfiques en prévenant l'apparition de symptômes physiques chez des individus sains confrontés à des situations stressantes.

Dans un **essai clinique en double aveugle**, des étudiants se préparant à un examen national ont été assignés à l'un des deux groupes. [114]

Pendant 24 semaines, ils ont reçu une fois par jour deux comprimés contenant soit L. gasseri CP2305 inactivée et séchée (3×10^{10} cellules, N=31), soit un placebo (N=29). L'anxiété, les troubles du sommeil et la qualité du sommeil ont été évalués à l'aide des questionnaires STAI et PSQI, ainsi que par des enregistrements EEG.

Les résultats ont montré que, par rapport au placebo, la prise de *L. gasseri* CP2305 a entraîné les effets suivants :

- **Une réduction significative de l'anxiété et des troubles du sommeil.**
- **Un raccourcissement significatif du délai d'endormissement et du temps total d'éveil après le début du sommeil.**
- **Une augmentation du rapport de puissance delta dans le premier cycle de sommeil.**

Les chercheurs ont également constaté des **niveaux significativement inférieurs de chromogranine A dans la salive du groupe CP2305 par rapport au groupe placebo.** Aucun effet indésirable n'a été signalé pendant toute la durée de l'essai.

L'impact de la prise de *L. rhamnosus* CNCM I-3690 sur le stress a été examiné chez des étudiants en bonne santé. [115]

Les participants ont été répartis aléatoirement pour consommer deux fois par jour, pendant 4 semaines, soit 100 ml de lait contenant la souche bactérienne (groupe expérimental ; 10^{11} UFC/100g ; N=46), soit 100 ml de lait acidifié (groupe placebo ; N=46), avant leur présentation de thèse (un moment de stress, J0). Des questionnaires psychologiques ont été administrés pour évaluer les niveaux d'anxiété momentanée et le stress perçu.

Les résultats ont montré une réduction des indicateurs subjectifs avec le probiotique : **l'augmentation du score STAI induite par le stress était significativement moins importante dans le groupe expérimental que dans le groupe placebo** ($p < 0,0001$).

Ces observations laissent entrevoir des **propriétés anxiolytiques prometteuses de *L. rhamnosus*** pour atténuer le stress dans divers contextes de santé et de maladie. Dans cette recherche, aucun événement indésirable majeur n'a été signalé.

Une **étude randomisée réalisée en simple aveugle** a examiné **l'impact de la consommation d'une boisson contenant des bactéries lactiques sur le stress lié aux études** en utilisant l'inventaire SISCO. [48]

Pendant une période de 8 semaines, des étudiants ont reçu soit une boisson fermentée à base de *L. plantarum*, *L. paracasei* et *L. brevis* (mélange à 3×10^8 UFC/ml ; groupe EXP, N=27), soit une boisson placebo (groupe CTL, N=18).

Les résultats de cette étude ont révélé une **diminution significative du stress académique dans le groupe EXP ($p=0,001$)**, tandis qu'**aucun changement significatif n'a été observé dans le groupe CTL**.

Une **étude randomisée**, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo, a examiné si différents probiotiques pouvaient réduire le niveau de stress global et normaliser les troubles gastro-intestinaux associés. [116]

Un groupe d'étudiants (N=581) a pris quotidiennement pendant 6 semaines une gélule contenant des probiotiques (3 souches testées ; 3×10^9 UFC/ gélule), tandis qu'un groupe placebo (N=147) a pris une gélule sans ingrédients actifs. Les participants ont évalué quotidiennement leur niveau de stress et ont rapporté hebdomadairement leurs symptômes liés à la diarrhée à l'aide de l'échelle GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Dans cette étude, une corrélation positive a été observée entre le niveau de stress autodéclaré et la présence de diarrhée ($p=0,0068$). **Parmi les trois souches testées, seule la consommation de *B. bifidum* R0071 (N=142) a eu un impact significatif sur les scores de stress autodéclaré ($p=0,0086$)**. De plus, les scores moyens de diarrhée étaient plus bas avec *B. bifidum* R0071 par rapport au placebo à la semaine 2, et encore plus bas à la semaine 5 par rapport aux semaines 0 et 1.

Dans un **essai clinique** mené en double aveugle, l'effet d'un probiotique à plusieurs souches a été examiné sur des étudiants confrontés au stress des examens. [117]

Les participants ont été assignés au hasard pour recevoir deux fois par jour pendant 28 jours une gélule contenant des probiotiques (2×10^9 UFC/souche : Bacillus coagulans Unique IS2, Lactobacillus rhamnosus UBLR58, Bifidobacterium lactis UBBLa70, Lactobacillus plantarum UBLP40 ; 1×10^9 UFC/souche : Bifidobacterium breve UBBR01, Bifidobacterium infantis UBBI01), ou une gélule placebo. Les questionnaires PSS, DASS et STAI ont été utilisés pour évaluer la perception du stress, tandis que l'analyse des taux de cortisol sérique a permis d'évaluer le stress physiologique.

Les résultats ont montré une **diminution significative des scores PSS, DASS et STAI, ainsi que des niveaux de cortisol sérique dans le groupe probiotique (N=36) par rapport au début de l'étude et par rapport au groupe placebo (N=38)**, comme illustré dans la [Figure 16](#).

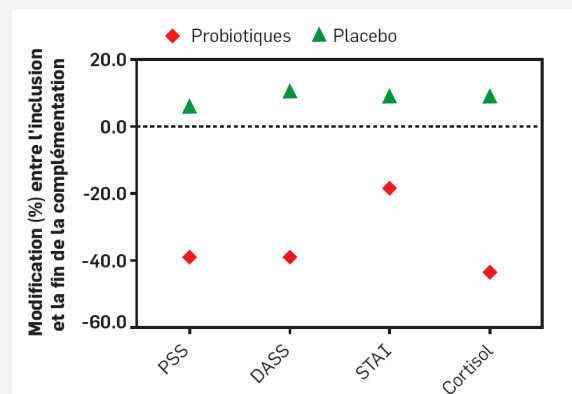


Figure 16. Effets du probiotique et du placebo sur le stress. [117]

Un essai en double aveugle a examiné l'impact des probiotiques sur l'anxiété et les facteurs associés au moyen d'auto-questionnaires, avant et après une intervention de 28 jours. [118]

Des étudiants en bonne santé (N=86) ont été répartis pour recevoir un mélange de probiotiques variant en quantité de micro-organismes et en nombre d'espèces, ou un placebo.

La prise de probiotiques a conduit à une amélioration de l'anxiété, de l'affect négatif, de l'inquiétude et à une régulation de l'humeur négative.

En conclusion, chez l'étudiant, les probiotiques semble préserver la qualité du sommeil même en période de stress accru. Ils aident à réduire le niveau de stress global et le taux d'incidence des symptômes physiques (en normalisant les troubles gastro-intestinaux associés notamment). Ils diminuent également les niveaux de cortisol salivaire et sérique induits par le stress académique.

Certaines études ont exploré le lien entre la supplémentation en probiotiques et le stress en examinant l'activation de certaines régions cérébrales à l'aide de techniques d'imagerie cérébrale (IRM). [119]

Il a récemment été mis en évidence que la prise de probiotiques pouvait induire des modifications subtiles de l'activité cérébrale et de la connectivité fonctionnelle dans les régions du cerveau connues pour réguler les émotions et les réponses au stress.

Il convient de noter qu'un certain nombre d'études ont rapporté l'absence d'effets dans l'évaluation des psychobiotiques, qu'il s'agisse de souches uniques ou d'associations de souches, dans des contextes de stress et d'anxiété. [120]

3) Autres cibles :

Adultes en bonne santé :

Une étude a examiné les effets d'une **supplémentation en probiotiques, seule ou combinée à un régime alimentaire, sur l'anxiété.** [121]

Des participants adultes âgés de 20 à 75 ans ont été répartis aléatoirement en trois groupes. Pendant 3 semaines, le groupe POSG (N=11) a reçu quotidiennement des psychobiotiques en suspension, le groupe DTG (N=10) a suivi un régime hypocalorique, tandis que le groupe CTG (N=9) a reçu à la fois des psychobiotiques en suspension et un régime hypocalorique. La suspension, présentée sous forme de sachet de 3 g, contenait $1,5 \times 10^{10}$ UFC de chaque souche suivante : *Streptococcus thermophilus* I-1630, *Lactobacillus bulgaricus* I-1632, I-1519, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* I-1631, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis* I-2494, et *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

L'utilisation de l'échelle HAM-A pour évaluer l'anxiété a révélé une **réduction significative du score total après traitement dans les groupes POSG (p=0,01) et CTG (p=0,04)**, ce qui souligne l'effet bénéfique des probiotiques sur la santé mentale.

La **production d'IL-1 β** en réponse à un stimulus de stress psychophysiologique peut perturber l'équilibre du MI et l'humeur. Étant donné que l'expression de cette cytokine est influencée par certains polymorphismes génétiques, une étude randomisée a été menée pour évaluer l'effet combiné du polymorphisme rs16944 et de la prise de probiotiques.

Pour cela, les participants ont été répartis aléatoirement en deux groupes. Pendant 12 semaines, le groupe **probiotique (POSG ; N=65)** a reçu quotidiennement 3 g d'une suspension orale contenant un mélange de neuf souches bactériennes, tandis que le groupe témoin **placebo (PCG ; N=32)** a reçu une suspension orale dépourvue de MO.

Le mélange de probiotiques comprenait les espèces suivantes ($1,5 \times 10^{10}$ UFC/souche) : *Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, et *Lactobacillus reuteri*.

Des évaluations psychologiques à l'aide de l'échelle HAM-A et des analyses génétiques à partir d'échantillons salivaires ont été effectuées à l'inclusion et après le traitement.

Les conclusions de cette étude révèlent que, suite à l'intervention :

- Le **groupe POSG a enregistré une diminution significative du score total HAM-A** par rapport au PCG ($p < 0,01$).
- Chez les participants du **groupe POSG porteurs de l'allèle rs16944, une réduction significative du score HAM-A** a été observée par rapport à ceux du groupe PCG ayant le même génotype ($p = 0,02$).

Ces résultats indiquent que la prise de probiotiques semble atténuer les symptômes d'anxiété, notamment chez les adultes en bonne santé porteurs de l'allèle rs16944, qui est considéré comme un facteur de risque. [40]

Les impacts d'une supplémentation en yaourt et en capsules probiotiques sur le bien-être mental ont été examinés chez des travailleurs de l'industrie pétrochimique dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle, en utilisant les questionnaires GHQ et DASS17. [122]

Les participants ont été aléatoirement répartis en trois groupes pour recevoir quotidiennement pendant 6 semaines : 100 g de yaourt probiotique accompagné d'une capsule **placebo (groupe YP, N=25)**, 100 g de yaourt classique avec une capsule **probiotique (groupe CP, N=25)**, ou 100 g de yaourt classique avec une capsule placebo (groupe CTL, N=20).

La composition des produits était la suivante :

- yaourt probiotique (1×10^7 UFC, *Bifidobacterium lactis* BB12 + *Lactobacillus acidophilus* LA5) ;
- capsule probiotique (3×10^3 UFC/g *Actobacillus casei*, 2×10^{10} UFC/g *Bifidobacterium breve*, 1×10^9 UFC/g *Bifidobacterium longum*, 3×10^7 UFC/g *Lactobacillus acidophilus*, 5×10^8 UFC/g *Lactobacillus bulgaricus*, 7×10^9 UFC/g *Lactobacillus rhamnosus*, 3×10^8 UFC/g *Streptococcus thermophilus*) ;
- yaourt classique (*Streptococcus thermophilus* + *Lactobacillus bulgaricus*).

Après 6 semaines de traitement, les observations ont révélé :

- une **amélioration significative des scores du GHQ dans les groupes YP (p=0,007) et CP (p=0,001)**
- une **amélioration significative des scores DASS dans les groupes YP (p=0,02) et CP (p=0,006)**.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté pendant toute la durée de l'étude. [122]

Les performances cognitives sont impactées négativement par le stress. Une étude a été menée chez des femmes en bonne santé qui ont réalisé une tâche de mémoire de travail avant et après avoir subi un stress aigu induit par un test de pression à froid. [123]

Les participantes ont reçues pendant 28 jours un mélange de probiotiques (groupe probiotique : 5×10^9 UFC/jour, N=27 ; groupe placebo, N=29).

Ce mélange de probiotiques comprenait les souches suivantes : *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, W58.

Les résultats de cette étude ont indiqué que les individus présentant une **augmentation plus importante de *Ruminococcaceae* UCG-003 dans leurs échantillons fécaux après**

avoir consommé des probiotiques semblaient mieux protégés contre les effets néfastes du stress sur la mémoire de travail.

En conclusion, chez l'adulte en bonne santé, la prise de probiotiques seul ou associé à un régime particulier semble atténuer les symptômes d'anxiété et protéger les individus des effets néfastes du stress (performances cognitives).

Adultes avec un stress modéré :

Un essai en double aveugle a été mené pour évaluer les effets de *L. plantarum* DR7 chez des adultes souffrant d'un niveau modéré de stress, sélectionnés à l'aide d'un questionnaire PSS-10. [124]

Les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit 1×10^9 UFC/jour de probiotiques (groupe DR7 ; N=56), soit un placebo (N=55) pendant 12 semaines.

Les résultats de l'étude, basés sur les questionnaires DASS-42, ont révélé une **diminution des symptômes de stress (P=0,024), d'anxiété (P=0,001), et du score total (P=0,022) dans le groupe DR7 par rapport au groupe placebo**. De plus, l'analyse des paramètres biologiques a montré une **diminution du taux de cortisol plasmatique**, ainsi qu'une réduction des cytokines pro-inflammatoires (TGF- α , IFN- γ), et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (Il-10). Les chercheurs ont également observé que le probiotique renforçait la voie de la sérotonine tout en stabilisant la voie dopaminergique.

Une étude similaire a été menée par une équipe différente, obtenant des résultats cohérents concernant le stress. [125]

Un essai en double aveugle randomisé a évalué l'effet de *L. plantarum* P8 (2×10^{10} UFC/jour) chez des adultes souffrant d'un niveau modéré de stress, également évalué à l'aide du questionnaire PSS-10.

L'analyse des données recueillies avec le questionnaire DASS-42 a révélé qu'après 4 semaines d'intervention, le groupe ayant reçu le probiotique (groupe P8, N=52) présentait une **réduction significative des scores de stress (P=0,048), d'anxiété (P=0,031), et du**

score total (P=0,041) par rapport au groupe placebo (N=51). De plus, une **diminution des taux plasmatiques d'IFN- γ et de TNF- α** a été observée dans le groupe P8 par rapport au groupe placebo. Ces résultats étaient associés à une amélioration de la mémoire et des capacités cognitives.

En conclusion, chez l'adulte modérément stressé, les probiotiques viennent modérer l'axe corticotrope (comme dans les études précliniques chez les rongeurs décrites dans la partie précédente) et le comportement anxieux.

Stress social :

Un essai randomisé en double aveugle a examiné les effets de *B. longum* 171 sur l'activité cérébrale au repos et les réponses neurophysiologiques à un stress social induit par un "jeu Cyberball"(CBG). [126]

Quarante volontaires en bonne santé ont reçu quotidiennement pendant 4 semaines soit un sachet de probiotiques (1×10^9 UFC, N=20), soit un placebo (N=20).

L'activité cérébrale des participants a été enregistrée par magnétoencéphalographie.

Les résultats principaux de cette étude ont révélé que **la prise de probiotiques a entraîné des modifications dans l'oscillation neuronale après un stress social, caractérisée par une augmentation de la puissance des bandes thêta et alpha dans le cortex frontal et cingulaire ($p < 0,05$), ainsi que dans le gyrus supramarginal ($p < 0,05$).**

Stress chronique +TSST :

Dans une autre étude menée en double aveugle, avec un groupe témoin sous placebo, les effets de la prise de *L. plantarum* HEAL9 (LPHEAL9) ont été examinés sur les niveaux de cortisol et de marqueurs inflammatoires plasmatiques chez des individus souffrant de **stress chronique** et soumis à un test de stress aigu (TSST). [127]

Les participants ont reçu quotidiennement pendant 4 semaines une gélule de probiotiques (groupe LPHEAL9, 1×10^{10} UFC/gélule, N=32) ou un placebo (N=31).

Bien que la réactivité cardiovasculaire et les niveaux de cortisol aient été influencés par le TSST, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Cependant, une **diminution significative des niveaux plasmatiques de deux marqueurs inflammatoires associés au stress aigu, la fractalkine soluble et le CD163, a été constatée dans le groupe LPHEAL9 par rapport au groupe placebo**. De plus, il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne les événements indésirables gastro-intestinaux signalés.

Enfants :

Un essai semi-randomisé a examiné l'effet de la consommation régulière d'un aliment probiotique sur le **taux de cortisol** chez les enfants vivant en milieu urbain (N=262). [128]

Les enfants d'une école ont été répartis aléatoirement en deux groupes (groupe probiotique, N=85 ; groupe placebo, N=79), tandis que les enfants d'une autre école, considérés comme témoins (N=97), ont continué avec leur alimentation habituelle.

L'aliment probiotique était un lait fermenté contenant les souches *Streptococcus thermophilus* C106 et *Lactobacillus rhamnosus* yoba 2012, tandis que l'aliment placebo ne contenait que *Streptococcus thermophilus* C106. Les deux types d'aliments étaient administrés chaque jour où les enfants fréquentaient l'école, pendant un semestre. Des échantillons salivaires ont été collectés à la fin de l'étude.

Les analyses ont montré que le groupe probiotique avait un taux de cortisol plus bas que le groupe placebo ou le groupe témoin suivant le régime habituel ($p=0,015$) (Figure 17). Aucun effet indésirable n'a été rapportés.

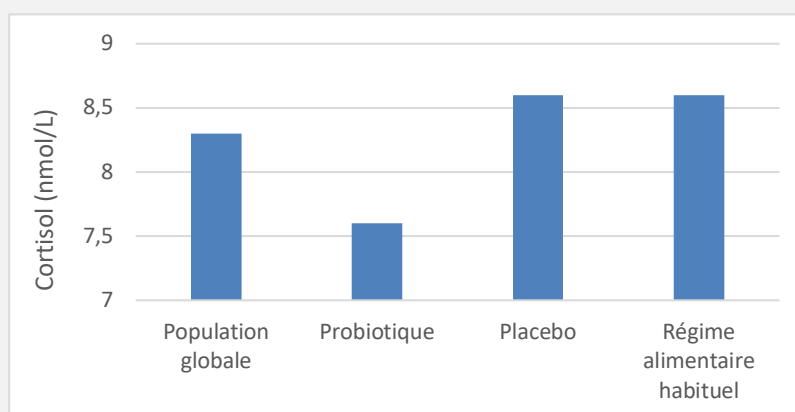


Figure 17. Taux de cortisol salivaire par groupe. [128]

Résumé des études cliniques :

Dans l'ensemble, **les études cliniques ont signalé des effets bénéfiques sur les niveaux de stress et d'anxiété** (évalués par des tests comportementaux et des mesures biologiques), avec des améliorations notables de l'activité cérébrale, du sommeil, de la prévention des symptômes physiques du stress, ainsi que des certains marqueurs de l'inflammation et des neurotransmetteurs.

Ces découvertes ouvrent également la voie à des recherches prometteuses sur le rôle potentiel des psychobiotiques dans la gestion des maladies neurodégénératives. En effet, les propriétés anti-inflammatoires observées suggèrent que ces probiotiques pourraient offrir des bénéfices thérapeutiques dans des conditions telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, et d'autres troubles neurodégénératifs.

VI. Psychobiotiques, maladies neurodégénératives et troubles neurodéveloppementaux

Des recherches récentes ont révélé que la dysbiose microbienne intestinale peut contribuer aux symptômes liés aux **maladies neurodégénératives** (NDD), notamment l'accumulation de plaques séniles et l'inflammation dans la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), et la sclérose en plaques (SEP). [129]

Les modifications du MI chez les patients atteints de NDD peuvent entraîner la production de **cytokines inflammatoires** qui activent les voies inflammatoires cérébrales, ce qui peut conduire à des troubles du mouvement et des déficits cognitifs. (Figure 18)

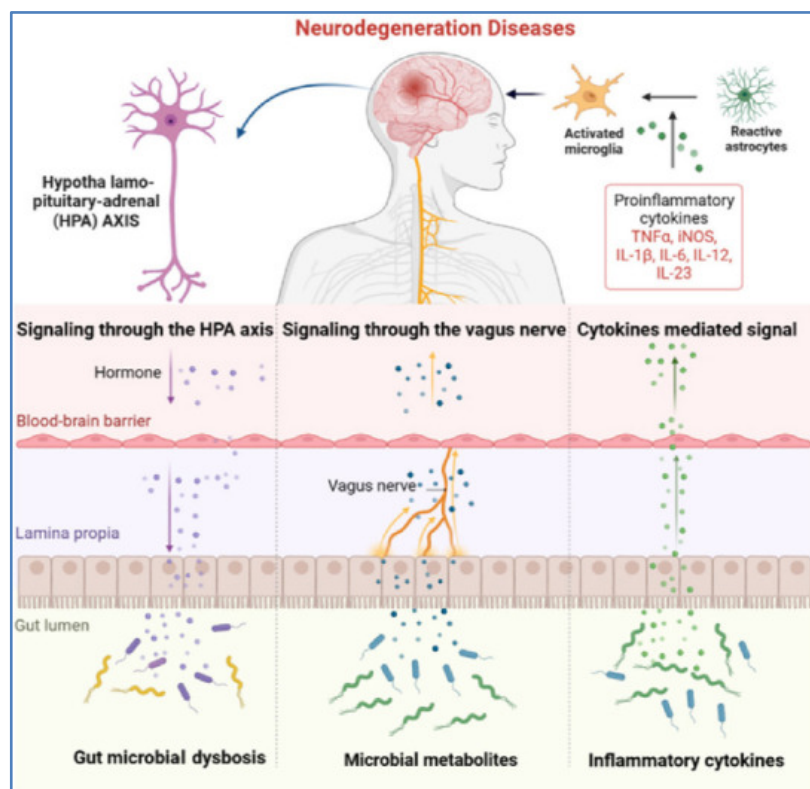


Figure 18. Liens entre le microbiote intestinal et les maladies neurodégénératives. [129]

A. Maladies neurodégénératives

1) La maladie de Parkinson :

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative progressive du SNC, représentant la principale cause de déficience motrice. Elle résulte de facteurs génétiques et de divers facteurs environnementaux, tels que les maladies inflammatoires de l'intestin et les infections. Son principal trait caractéristique est l'**accumulation d' α -synucléine** (Figure 19)

dans la partie ventrale dense de la substance noire du mésencéphale, entraînant la **formation de corps de Lewy** et des **dysfonctionnements moteurs**. Les processus neuro-inflammatoires ultérieurs contribuent à la mort des neurones dopaminergiques du mésencéphale. [130]

Les patients atteints de MP présentent souvent des **symptômes gastro-intestinaux**, tels que la constipation, avant l'apparition des symptômes moteurs. Des altérations de la composition du MI ont été observées chez les patients atteints de MP, notamment une augmentation de certaines bactéries et une diminution d'autres par rapport aux individus non atteints. Des études ont également identifié des biomarqueurs génétiques potentiels qui pourraient permettre de distinguer les patients atteints de MP de la population non atteinte. La stadification et le diagnostic de la MP reposent principalement sur des biopsies liquides, mais il est envisageable que des **marqueurs bactériens** puissent être utilisés pour évaluer la gravité de la maladie. [131]

Des recherches ont été menées pour proposer des méthodes potentielles de soulagement ou de traitement de la MP. Par exemple, des études ont montré que des souris développent des symptômes gastro-intestinaux et des déficits moteurs après le développement de fibrilles α -Syn dans leur duodénum. De plus, la kinase 2 répétée riche en leucine (LRRK2) est un gène clé dans la MP, ainsi que dans la maladie de Crohn. Les mutations pathogènes de LRRK2 ont été associées à des changements fonctionnels pouvant affecter divers processus cellulaires. [132]

D'autres études ont révélé le rôle de mutations génétiques spécifiques, telles que celles du gène PINK1, dans le développement précoce de la MP. En outre, la signalisation épithéliale des récepteurs toll-like (TLR) activée par les métabolites microbiens semble jouer un rôle dans l'agrégation de α -Syn dans la MP. Ces recherches soulignent l'association entre les maladies inflammatoires de l'intestin et la MP, soulignant l'importance de surveiller les symptômes gastro-intestinaux des patients. [133]

En ciblant la composition du MI et en régulant la réponse inflammatoire, les psychobiotiques pourraient offrir une approche thérapeutique prometteuse dans la gestion de la MP et de ses symptômes associés.

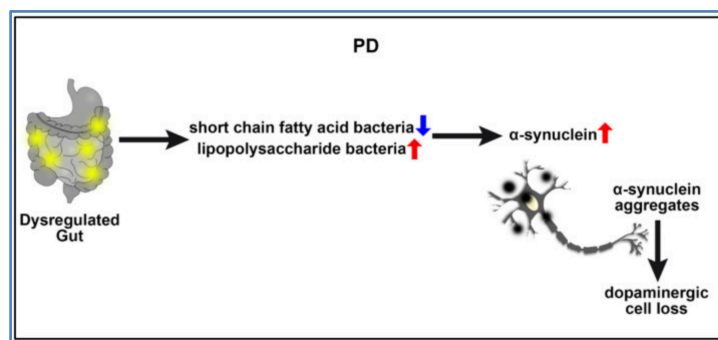


Figure 19. Axe intestin cerveau et maladie de Parkinson. [129]

2) La maladie d'Alzheimer :

L'âge avancé constitue le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (MA). La composition du MI évolue avec l'âge, entraînant une diminution de certaines bactéries protectrices telles que les Bacteroidetes, les Bifidobacterium et les Lactobacillus . Le MI contient de grandes quantités de bactéries produisant des **protéines amyloïdes**, parmi lesquelles Escherichia coli est la plus étudiée. La production de ces protéines amyloïdes incite les cellules bactériennes à former des biofilms, leur conférant une résistance aux facteurs immunitaires. L'exposition aux protéines amyloïdes bactériennes dans l'intestin renforce la réponse immunitaire à l'accumulation d'amyloïde neuronale endogène dans le cerveau.

La MA est la forme la plus répandue de déficience cognitive, caractérisée par l'**accumulation de protéines β -amyloïdes ($A\beta$) et de protéines tau hyperphosphorylées**. [134]

Des recherches croissantes suggèrent que des altérations du MI contribuent à la formation des dépôts d' $A\beta$ chez les individus atteints de MA par rapport aux témoins sains.

Une étude a révélé que dans la MA, la propagation des fibrilles d' $A\beta$ et de tau pourrait débuter dans l'intestin avant de se propager au cerveau à travers une voie liée à l'inflammation intestinale (Figure 20). La **vagotomie**¹⁴ a également été observée pour retarder le développement de la MA.

Des recherches ultérieures ont également suggéré que la neuroinflammation était aggravée par la présence d'une colite chronique. Par ailleurs, une étude a révélé que les agrégats d' $A\beta$ et la dérégulation de l'**autophagie**¹⁵ étaient observés de manière unique dans les neurones de plusieurs modèles murins de MA aux premiers stades de la maladie. [135]

¹⁴ Section ou la ligature des nerfs vagues.

¹⁵ Processus cellulaire qui permet aux cellules de se débarrasser de leurs composants endommagés, défectueux ou superflus.

Une autre découverte importante concerne les différences observées à l'échelle des phylums et des genres entre les microbes intestinaux dérivés des individus atteints de MA et des individus non atteints. Les modèles murins de la MA ont montré une dysbiose microbienne intestinale, avec une augmentation de Protéobactéries, de Bacteroidetes et de Ruminococcus, déclenchant la **neuroinflammation associée aux acides gras polyinsaturés** et **l'activation des microglies**¹⁶. [136]

Récemment, des chercheurs ont avancé l'hypothèse selon laquelle la dysbiose intestinale, la **neuroinflammation**, **l'autophagie altérée** et la **protéinopathie**¹⁷ créent un cercle vicieux dans la MA.

- La dysbiose intestinale perturbe l'intégrité de la barrière intestinale (comme expliqué dans la première partie de cet écrit), entraînant des fuites intestinales et la pénétration de bactéries pathogènes et de métabolites intestinaux dans la circulation systémique. [137]
- La neuroinflammation chronique déclenche le transport de protéines neurotoxiques mal repliées, conduisant à la mort neuronale.
- L'autophagie altérée aggrave encore les fuites intestinales. [138]

Ainsi, le dysfonctionnement gastro-intestinal est de plus en plus considéré comme un élément clé dans la pathogenèse de la MA, ouvrant de nouvelles perspectives pour les interventions thérapeutiques visant à cibler **l'inflammasome** et les métabolites microbiens intestinaux.

En ciblant la composition du MI et en régulant la réponse inflammatoire, les psychobiotiques pourraient potentiellement atténuer la neuroinflammation et ralentir la progression de la maladie. Ainsi, les interventions visant à restaurer l'équilibre du MI pourraient ouvrir de nouvelles perspectives dans le traitement de la MA.

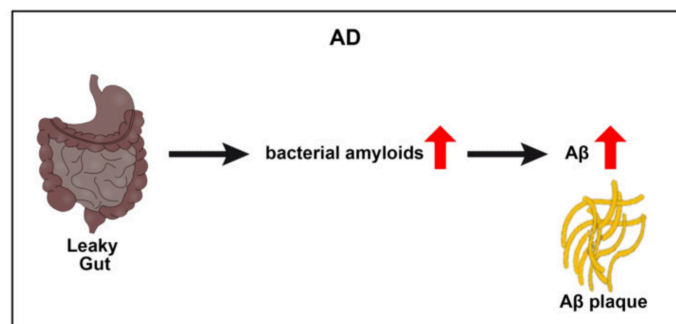


Figure 20. L'axe intestin cerveau et la maladie d'Alzheimer. [129]

¹⁶ Cellules immunitaires du SNC.

¹⁷ Accumulation anormale de protéines dans les cellules ou les tissus du corps.

3) La sclérose en plaque :

Les recherches se sont focalisées sur le rôle du microbiote dans la susceptibilité à **l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE)**, un modèle animal utilisé pour étudier la sclérose en plaques (SEP). Une équipe de chercheurs aux États-Unis, a été la première à montrer que le **polysaccharide PSA** produit par *Bacteroides fragilis*, une bactérie intestinale majeure, pouvait inhiber l'EAE.

Leur recherche a révélé que la flore commensale du tube digestif régula l'expression de l'EAE par le biais des populations de lymphocytes T régulateurs, en particulier en favorisant la synthèse d'interleukine 10 (IL-10) et en inhibant la production de TNF-alpha. Dans une étude impliquant des patients atteints de SEP, l'équipe a observé une augmentation des populations de lymphocytes T régulateurs et de leur capacité à produire de l'IL-10 lorsqu'ils étaient exposés au PSA. [139]

Une autre étude a examiné l'impact potentiel de certaines souches de levures sur l'EAE. L'hypothèse était de déterminer si l'augmentation récente de l'incidence de la SEP au Japon pouvait être liée à des changements diététiques, en particulier à la consommation de produits dérivés de levures. Parmi les différentes souches de *Candida* testées, seule la souche *Candida kefyr* (*C. kefyr*) a significativement diminué la sévérité de l'EAE. (Figure 21)

Cette souche a entraîné une réduction des lymphocytes T CD4 producteurs d'IL-17 dans la lamina propria, ainsi qu'une diminution de la production de cytokines inflammatoires dans les ganglions lymphatiques. De plus, une augmentation des cellules dendritiques régulatrices a été observée dans les ganglions mésentériques.

Le **transfert de microbiote riche en *C. kefyr*** à d'autres souris a reproduit ces effets et a réduit les symptômes cliniques de l'EAE. Les chercheurs ont envisagé l'administration d'extraits de cette souche de *Candida* comme une thérapie potentielle pour la SEP. [140]

Par ailleurs, le réseau américain d'études sur la SEP pédiatrique a analysé le MI de jeunes patients atteints de la maladie depuis moins de deux ans. Les résultats préliminaires ont révélé des différences significatives dans la composition du microbiote entre les patients atteints de SEP et les témoins, notamment une augmentation des *Proteobacteria* (*Shigella*, *Escherichia*) et *Firmicutes* (*Clostridium*), et une diminution des *Firmicutes* (*Eubacterium rectale*) et *Actinobacteria* (*Corynebacterium*) chez les patients SEP. [141]

Ces résultats préliminaires suggèrent que le MI pourrait moduler les populations cellulaires impliquées dans la SEP, ouvrant ainsi la voie à des essais thérapeutiques potentiels.

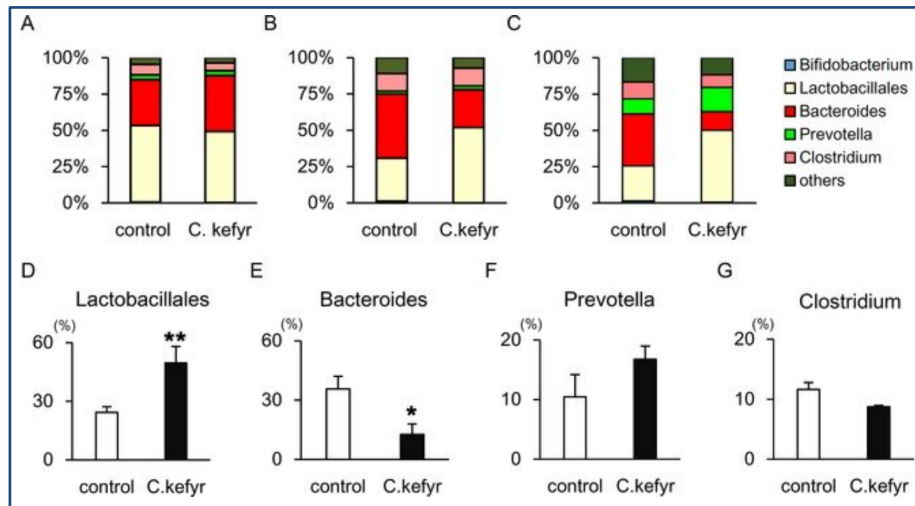


Figure 21. Modification de la flore intestinale par C.kefyr. [140]

A :14 jours avant vaccination ; B : 1 semaine après le traitement ; C : 2 semaines après le traitement
D-G : ratios de Lactobacilles, Bacteroides, Prevotella et Clostridium après un traitement de 2 semaines

B. Troubles neurodéveloppementaux

1) Troubles du spectre autistique :

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) regroupent différentes atteintes liées au neurodéveloppement et se manifestant de façons diverses selon les individus. Les symptômes principaux comprennent un déficit dans les relations sociales et la communication ainsi qu'une altération du comportement, des sources d'intérêt et des activités.

Leur prévalence est importante au niveau mondial puisqu'elle concerne 1 enfant sur 100. Néanmoins les facteurs déclencheurs, probablement nombreux, sont encore mal connus. [142]

Une étude de 2018 sur des souris présentant une mutation dans un gène majeur de l'autisme (SHANK3) a montré une altération de certaines bactéries de leur microbiote ainsi qu'une moindre diversité. Certaines souris avaient une absence complète de certaines bactéries de la flore et une diminution d'autres, dont *Lactobacillus reuteri*. [143]

L'apport de *Lactobacillus reuteri* a permis d'améliorer certains de leurs symptômes, notamment en restaurant leur contact social. Plusieurs études sont venues depuis étayer le rôle important de cette bactérie dans le comportement social des souris. Elle agirait via le **nerf vague** en augmentant les concentrations d'ocytocine – hormone « sociale » par excellence - dans le sang. [144]

L'extrapolation chez l'homme n'est pourtant pas possible de manière évidente. Des études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer quelles souches sont efficaces et à quelle dose.

Il est également admis que les enfants autistes sont sujets à des **troubles intestinaux** plus fréquents que les autres. Plusieurs études, avec des suppléments en pré et probiotiques, ont ainsi été réalisées pour étudier l'effet du microbiote sur l'amélioration des symptômes, qu'ils soient digestifs ou comportementaux.

Deux essais ouverts (les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai) ont ainsi révélé une amélioration significative des symptômes gastro-intestinaux après une supplémentation en probiotiques.

Trois autres essais ouverts ont donné comme résultats une efficacité des probiotiques sur l'atténuation des problèmes comportementaux liés aux troubles du spectre autistique.

Cependant, les deux seuls essais réalisés en double aveugle, randomisés et contrôlés par placebo, n'ont, pour leur part, révélé aucune différence significative allant dans le sens d'une quelconque amélioration des symptômes gastro-intestinaux ni du comportement des patients. Le manque de fiabilité de ces études (petits échantillons, manque de contrôle, faible durée d'étude, régime en probiotiques non standardisé,...) n'ont pas permis de conclure à un lien étroit entre altération du microbiote et troubles du spectre autistique.

Une étude de 2021 a également souligné le fait que les patients souffrant de troubles du spectre autistique ont un régime alimentaire moins diversifié que la population générale, appauvrissant leur flore digestive et causant ainsi des troubles intestinaux. [145]

En 2024, une étude de plus grande ampleur (plus de 16 000 enfants) fait état d'un lien entre MI perturbé chez le jeune enfant et risque accru de recevoir un diagnostic de trouble du spectre autistique.

Des différences importantes ont été observées entre la flore intestinale des enfants développant un trouble du spectre autistique par rapport à ceux n'en développant pas. Ces différences ont été mises en évidence chez les enfants ayant reçu des antibiotiques dans la première année de leur vie (un traitement pour une otite par exemple), ceux-ci étant fortement délétères pour le microbiote.

Ces études tendent à nous prouver une forte présomption de l'existence d'un lien entre un microbiote détérioré et l'apparition d'un trouble du spectre autistique. Néanmoins, des études complémentaires permettraient d'affirmer ces propos et surtout de savoir de quelle manière compléter les nourrissons et les enfants à risque pour limiter l'incidence de cette maladie, problème majeur de santé publique dans le monde. [146]

C. Résumé

La maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque et les TSA ont pour dénominateur commun un **dysfonctionnement gastro-intestinal**. Le fait de considéré celui-ci comme un élément clé dans la pathogenèse de ces maladies, ouvre de nouvelles perspectives pour les interventions thérapeutiques visant à cibler **l'inflammasome** et les métabolites microbiens intestinaux.

Les probiotiques, en tant que vecteurs de composés neuroactifs, offrent une approche prometteuse pour la gestion et le traitement des maladies neurodégénératives et des troubles du spectre autistique. Ils agissent principalement en modifiant **l'axe intestin-cerveau**, en produisant des **métabolites neuroactifs**, en modulant le **système immunitaire** et en améliorant la **barrière intestinale**. Les recherches futures devraient continuer à explorer ces mécanismes et à déterminer les souches probiotiques les plus efficaces pour des conditions spécifiques.

VII. Les psychobiotiques à l'officine

À l'officine, la santé et le bien-être des patients sont au cœur de notre pratique, et il est essentiel de rester informé des innovations en matière de soins de santé. C'est pourquoi, les psychobiotiques (**compléments alimentaires**) peuvent jouer un rôle crucial dans la prise en charge du stress et de l'anxiété, comme expliqué tout au long de cet écrit. Cette prise en charge peut également passer par un **rééquilibrage alimentaire** pour maximiser les effets de ces derniers.

A. Intervention probiotique

A l'heure actuelle, **Melioran® Psychobiotic** (Figure 22) est le seul **complément alimentaire** à base de « psychobiotiques » sur le marché français. Il est proposé par le laboratoire PiLeJe. L'étude qui a permis sa mise au point est très récente (2023). [147]

Composition :

- **Lactobacillus paracasei LA903** : Une souche de bactérie probiotique sélectionnée pour ses effets bénéfiques sur la santé mentale.
- **Lactobacillus casei LA205** : Une autre souche probiotique documentée pour son rôle dans la modulation du microbiome intestinal et ses effets potentiels sur l'axe intestin-cerveau.

Ces deux souches probiotiques sont dosées à 18 milliards par gélules. Elles sont enregistrées à la Collection Nationale de Cultures de Micro-organismes (CNCM) sous un code propre à PiLeJe.

- **Vitamine B6** : Participe au bon fonctionnement du système nerveux et au maintien des fonctions psychologiques normales.

Melioran® Psychobiotic s'utilise en cas de **situations de stress régulier avec anxiété**, à raison d'une gélule le matin à jeun en cure de 30 jours.



Figure 22. Complément alimentaire : Melioran® Psychobiotic. [148]

B. Intervention diététique

Les objectifs de cette intervention diététique vont être de diminuer l'hyperperméabilité intestinale en cicatrisant l'intestin, de rééquilibrer la flore et de diminuer le stress oxydant. Ainsi, l'efficacité des psychobiotiques sera maximisée.

1) Cicatrisation intestinale :

Comme expliqué dans la première partie de cet écrit, l'hyperperméabilité intestinale est un des principaux mécanismes à l'origine de l'inflammation de bas grade. Pour rappel, cette inflammation chronique peut aggraver la **dépression**, les **maladies neurologiques et neuropsychiatriques**, etc.

La cicatrisation intestinale est primordiale dans la prise en charge de cette inflammation. En effet, l'intestin doit retrouver sa fonction première de barrière et d'absorption pour diminuer le passage de toxines et l'apport en micronutriments alimentaires et/ou par des compléments doit être optimal.

La glutamine :

Les cellules épithéliales intestinales ont un taux de renouvellement très rapide, se régénérant tous les 4 à 5 jours. Pour ce renouvellement et cette prolifération, elles nécessitent des substrats, principalement le glucose. Cependant, elles utilisent également la glutamine (structure en Figure 23), un acide aminé non essentiel. Cela signifie qu'il peut être synthétisé par l'organisme et n'a pas besoin d'être uniquement apporté par l'alimentation.

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le corps et constitue un substrat majeur pour les cellules épithéliales intestinales. L'intestin utilise 30 % de la glutamine totale pour le renouvellement de ces cellules, jouant ainsi un rôle crucial dans la cicatrisation intestinale. [149]

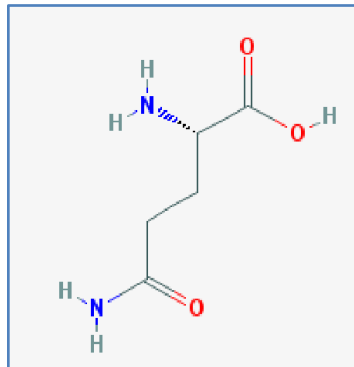


Figure 23. Structure de la glutamine. [150]

La glutamine joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité intestinale et donc de sa perméabilité. Elle va agir sur :

- La prolifération des entérocytes,
- Le renforcement des jonctions serrées.

Certains aliments comme la viande, le poisson et les produits laitiers sont particulièrement riches en glutamine. Cependant, il est délicat de recommander une alimentation riche en viande en raison des risques liés à une consommation excessive. Pour pallier cela, des alternatives riches en protéines telles que les céréales et les légumineuses (lentilles, fèves, pois, etc.) peuvent être suggérées.

L'efficacité d'un apport en glutamine via des compléments alimentaires dépend également de sa forme. La glutamine existe sous forme L-glutamine (lévogyre) ou D-glutamine (dextrogyre). La forme lévogyre est totalement absorbable par l'organisme, ce qui la rend préférable. Alors que les deux formes sont présentes dans les aliments, les compléments alimentaires offrent généralement de la glutamine sous sa forme lévogyre. A noter, l'apport de glutamine conseillé est de 2 à 4 g par jour.

2) Alimentation anti-inflammatoire :

Une alimentation anti-inflammatoire passe par un apport augmenté en **acide gras oméga-3** (Tableau 10).

Tableau 10. Les familles d'acides gras

Acide gras saturés		Ex : acide butyrique	Beurre, fromage, yaourt, choucroute
Acide gras monoinsaturés	Oméga 9	Ex : acide oléique	Huile d'olive++, d'avocat et de tournesol. Noix et graines
Acide gras polyinsaturés	Oméga 3 (anti-inflammatoire)	Ex : acide alpha-linolénique (ALA), acide éicosapentaénoïque (EPA), acide docoahexanoïque (DHA)	ALA : apport végétal (huile assaisonnement : colza, noix, chanvre, lin, à raison de 2 cuillère à soupe/jour) EPA, DHA : animaux (sardines, harengs..1 à 2 fois par semaine)
	Oméga 6 (pro-inflammatoire)	Ex : acide linoléique (LA), acide arachidonique	LA : Légumes, graines, noix Acide arachidonique : viande rouge, œufs, fruits de mer

Le ratio oméga 6 et oméga 3 doit être maîtrisé pour avoir un équilibre pro/anti-inflammatoire. Le rapport oméga 6/oméga 3 recommandé est de 4/1. C'est à dire qu'il faut apporter une dose d'oméga 3 pour 4 dose d'oméga 6. Or, dans la population le rapport s'élève aux alentours de 30/1. Notre consommation en oméga 6 est beaucoup plus élevée qu'elle ne devrait l'être.

L'étude INCA 3 (étude individuelle nationale de consommations alimentaires) montre que 99,4% des français sont carencés en oméga 3. [151]

Les enzymes responsables du métabolisme des acides gras polyinsaturés sont universelles et ont une préférence marquée pour les oméga-6. Lorsque les oméga-3 sont consommés simultanément avec les oméga-6, une compétition enzymatique se produit, ce qui limite le métabolisme des oméga-3. Par conséquent, **un apport adéquat en oméga-3 est crucial pour réduire l'inflammation générale.**

3) Alimentation anti-oxydante :

La modulation du stress oxydant passe par une **alimentation pauvre en sucre et riche en minéraux.**

Le sucre est le substrat d'une levure appelée *Candida Albicans* et notre cerveau, en cas d'inflammation digestive, va commander lui-même cette prise alimentaire, entretenant l'inflammation digestive.

Le foie va transformer le sucre en graisse, un taux élevé de lipides va être facteur de stress oxydant. En effet, ces lipides subissent des réactions de peroxydation appelés lipoperoxydation. Ces réactions aboutissent à la formation de radicaux libres, espèces réactives responsables d'une agression cellulaire, d'un stress oxydatif et donc d'une inflammation par recrutement de cellules immunitaires.

Le [tableau 11](#) montre quelques exemples d'aliments riches en vitamines et / ou minéraux pouvant être conseillés aux patients. Les principaux minéraux et vitamines citées ci-dessus ont été pris en exemple.

Tableau 11. Aliments enrichies en certaines vitamines et/ou minéraux. [152]

Aliments riche en cuivre	Abats, noix de cajou, basilic, shii také
Aliments riche en zinc	Huitres, germe de blé, graines de pavot, sésame, courges, lentilles
Aliments riche en manganèse	Clou de girofle, gingembre, safran, curcuma, cannelle, son de riz et de blé
Aliments riche en vitamine B12	Abats, anchois, maquereau, hareng, sardine
Aliments riche en vitamine B6	Son de riz, sauge, paprika, menthe
Aliments riche en vitamine B9	Levure, foie, haricot mungo, haricots rouge et blanc, pois chiche

Les aliments riches en minéraux sont souvent des abats, mais il n'est pas recommandé d'en consommer en grande quantité. Une alternative consiste à enrichir l'alimentation avec des fruits secs (graines, noix, etc.), qui sont également riches en minéraux. Pour les vitamines, il est conseillé de consommer au moins 5 portions de fruits et légumes par jour pour un apport optimal. Ces aliments fournissent également des fibres bénéfiques pour la modulation du microbiote. [153]

4) Résumé :

La prise en charge du patient par des compléments alimentaires à base de psychobiotiques peut être nécessaire pour permettre d'avoir une amélioration de l'état de santé plus rapide (diminution du stress chronique et de l'anxiété). Cette prise en charge peut passer aussi par l'apport de glutamine pour restaurer pleinement l'intégrité de l'intestin, d'oméga 3 et éventuellement une supplémentation en vitamines et minéraux pour limiter l'inflammation et le stress oxydant.

VIII. Limitations et défis

A. Variabilité interindividuelle de la réponse aux psychobiotiques

L'efficacité des psychobiotiques varie en fonction de divers facteurs, tels que la composition initiale du microbiote, la dose administrée, la souche administrée, la durée du traitement, et d'autres facteurs liés à l'individu et à son environnement. [154]

Des questions restent en suspens :

- Le cerveau s'adapte-t-il à l'ingestion à long terme de psychobiotiques ?
- Y a-t-il des effets plafonds sur les bienfaits psychobiotiques ?

B. Problèmes de standardisation des études

Outre la variabilité interindividuelle de la réponse face aux psychobiotiques, aucun modèle animal ne permet de prédire avec certitude les réponses de l'espèce humaine à une intervention pro- et/ou prébiotique. Il est impossible d'extrapoler les résultats obtenus chez l'animal à des sujets humains. Les effets doivent donc être évalués directement chez l'homme. D'autre part, les groupes testés dans les études cliniques doivent être identiques à la population visée. Les résultats obtenus par une souche probiotique ou une molécule prébiotique ne doivent pas être extrapolés à d'autres. Enfin des études comparatives doivent être faites pour rechercher chaque fois la ou les souche(s) probiotique(s) ou molécule(s) prébiotique(s), la dose et le conditionnement les plus efficaces, ainsi que la durée optimale du traitement pour induire l'effet souhaité en s'assurant bien sûr de son innocuité. [155]

C. Problèmes techniques

La métagénomique clinique génère plus rapidement des rapports grâce à la technologie de séquençage à haut débit, en particulier depuis l'émergence de la technologie de séquençage de troisième génération, ce qui signifie que des informations plus précises pour les soins aux patients peuvent être fournies. Néanmoins, les résultats métagénomiques cliniques sont limités par les **coûts économiques** et la **contamination des échantillons**, ce qui peut conduire à une faible sensibilité de détection des agents pathogènes et à un taux élevé de résultats faussement négatifs. Un autre inconvénient de l'analyse métagénomique est qu'elle **nécessite beaucoup de personnel et de temps**, car l'analyse bio-informatique doit être effectuée manuellement. À l'avenir, l'apprentissage automatique pourra résoudre ces problèmes.

Le stockage et la confidentialité des données métagénomiques des patients constituent également une préoccupation pour les chercheurs.

D. Résumé

Nous sommes limités dans la recherche sur les psychobiotiques en raison de plusieurs facteurs. Tout d'abord, le domaine des psychobiotiques est relativement nouveau, ce qui signifie qu'il y a encore beaucoup à découvrir et à comprendre sur ces composés bénéfiques pour la santé mentale. De plus, les études cliniques sur les psychobiotiques chez l'homme sont encore limitées, ce qui restreint notre compréhension de leur efficacité et de leurs mécanismes d'action spécifiques. Les défis majeurs auxquels nous sommes confrontés dans la recherche sur les psychobiotiques incluent la nécessité de mener davantage d'études cliniques pour confirmer leurs effets bénéfiques sur la santé mentale, ainsi que la compréhension approfondie de leur fonctionnement biologique pour développer des traitements plus ciblés et efficaces.

En outre, l'hétérogénéité des maladies mentales et la diversité des réponses individuelles aux psychobiotiques représentent des défis majeurs pour la mise en place de traitements personnalisés et adaptés à chaque patient, nécessitant ainsi une approche de médecine de précision pour surmonter ces obstacles et exploiter pleinement le potentiel des psychobiotiques dans le domaine de la santé mentale.

IX. Perspectives futures

A. Des probiotiques génétiquement modifiés

- **Le développement de MGM¹⁸** (Micro-organismes génétiquement modifiés).

Les MGM pourraient à l'avenir être incorporés directement lors de la fabrication de certains aliments. Aucun MGM n'est actuellement autorisé à la commercialisation pour être utilisé en tant que tel dans l'alimentation humaine en France et dans l'Union Européenne. Différents MGM sont actuellement considérés, au moins par leurs « constructeurs », comme prêts à être utilisés en technologie alimentaire.

B. Formulations

- **Formulations avancées:** Bien que des combinaisons de souches et des symbiotiques soient en cours de développement, leur optimisation et leur efficacité nécessitent encore beaucoup de recherches. L'utilisation de technologies de délivrance avancées, telles que des capsules à libération contrôlée, est une direction prometteuse mais encore en développement.

C. Applications élargies

- **Traitement de maladies complexes:** L'utilisation de psychobiotiques pour des troubles complexes tels que l'autisme, et les maladies neurodégénératives est encore au stade de la recherche. Les résultats préliminaires sont prometteurs, mais il faut davantage de preuves cliniques avant que ces approches deviennent courantes.

D. Résumé

Les traitements psychobiotiques sur mesure représentent une frontière émergente dans la médecine personnalisée. Bien que certaines technologies et approches soient déjà disponibles, telles que le séquençage du microbiome et les recommandations personnalisées de probiotiques, de nombreuses innovations restent à l'horizon. Les développements futurs viseront à affiner ces techniques et à valider leur efficacité par des recherches et des essais cliniques rigoureux.

¹⁸ Les MGM sont utilisés comme des micro-usines métaboliques depuis les années 80. Les substances produites sont purifiées et commercialisées (ex : le vaccin de l'hépatite B est fabriqué par la levure *Saccharomyces cerevisiae*).

Conclusion

Le mode de vie contemporain, caractérisé par une alimentation déséquilibrée, l'usage fréquent d'antibiotiques et le stress, entraîne de graves répercussions sur notre santé. En effet, il favorise l'installation d'une **dysbiose intestinale**, provoquant ainsi une **inflammation chronique** et une **hyperperméabilité intestinale**. Les conséquences cliniques significatives de cette dysbiose dans diverses pathologies telles que **l'anxiété, les maladies neurodégénératives et les troubles du spectre autistique**, soulignent l'importance d'une approche en micronutrition axée sur la supplémentation en **probiotiques**.

Les données provenant des domaines préclinique et clinique indiquent de plus en plus que l'interaction entre le MI et le cerveau joue un rôle crucial dans les processus neurologiques, tant adaptatifs que dysfonctionnels.

Les **psychobiotiques** (pro et/ou prébiotiques spécifiques) montrent un potentiel pour améliorer les fonctions cognitives et réguler les niveaux d'anxiété et de stress. Des études cliniques menées dans divers contextes de stress et d'anxiété ont démontré que certaines souches probiotiques, seules ou en combinaison, ont des effets bénéfiques sur les niveaux de stress et d'anxiété (mesurés par des tests comportementaux et des paramètres biologiques), l'activité cérébrale, le sommeil, et la réduction des symptômes physiques du stress. Ainsi, dans le contexte actuel de stress accru, exacerbé par la pandémie de COVID-19, l'utilisation de psychobiotiques pourrait être envisagée comme une option pour améliorer la santé mentale, offrant une alternative ou une aide aux médicaments psychotropes.

Bibliographie

- [1] LÜLLMAN-RAUCH R. *Lüllman-Rauch R. Histologie. Traduction de l'édition allemande originale. Bruxelles : De Boeck ; 2008. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]*.
- [2] « Genser L, Poitou C, Brot-Laroche E, et al. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? - *MedSci* 2016 ;32 :461-9 ».
- [3] CHALOU S. *Le dilemme de l'intestin* [En ligne]. mai 2022. Disponible sur : < <https://www.sc-naturopathe.com/post/le-dilemme-de-l-intestin> >
- [4] GENSER L., POITOU C., BROU-LAROCHE É., ROUSSET M., VAILLANT J.-C., CLÉMENT K., THENET S., LETURQUE A. « L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? » *médecine/sciences* [En ligne]. 25 mai 2016. Vol. 32, n°5, p. 461-469. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/20163205012> >
- [5] BARTHOLE G. « "Jamais seul" ». *médecine/sciences* [En ligne]. 31 juin 2018. Vol. 34, n°6-7, p. 604-607. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/20183406023> >
- [6] QIN J., LI R., RAES J., ARUMUGAM M., BURGDORF K. S., MANICHANH C., NIELSEN T., PONS N., LEVENEZ F., YAMADA T., MENDE D. R., LI J., XU J., LI S., LI D., CAO J., WANG B., LIANG H., ZHENG H., XIE Y., TAP J., LEPAGE P., BERTALAN M., BATTO J.-M., HANSEN T., LE PASLIER D., LINNEBERG A., NIELSEN H. B., PELLETIER E., RENAULT P., SICHERITZ-PONTEN T., TURNER K., ZHU H., YU C., LI S., JIAN M., ZHOU Y., LI Y., ZHANG X., LI S., QIN N., YANG H., WANG J., BRUNAK S., DORÉ J., GUARNER F., KRISTIANSEN K., PEDERSEN O., PARKHILL J., WEISSENBACH J., BORK P., EHRlich S. D., WANG J. « A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing ». *Nature* [En ligne]. mars 2010. Vol. 464, n°7285, p. 59-65. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/nature08821> >
- [7] COUDEYRAS S., FORESTIER C. « Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine ». *Can J Microbiol* [En ligne]. août 2010. Vol. 56, n°8, p. 611-650. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1139/W10-052> >
- [8] DURU M. « Microbiote intestinal et santé : une nécessaire refonte de notre système agri-alimentaire ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* [En ligne]. février 2022. Vol. 57, n°1, p. 18-27. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2021.10.006> >
- [9] CHENG J., PALVA A. M., DE VOS W. M., SATOKARI R. « Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health: From Birth to 100 Years of Age ». [s.l.] : [s.n.], 2011. p. 323-346. Disponible sur : < https://doi.org/10.1007/82_2011_189 >
- [10] WU G. D., CHEN J., HOFFMANN C., BITTINGER K., CHEN Y.-Y., KEILBAUGH S. A., BEWTRA M., KNIGHTS D., WALTERS W. A., KNIGHT R., SINHA R., GILROY E., GUPTA K., BALDASSANO R., NESSEL L., LI H., BUSHMAN F. D., LEWIS J. D. « Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes ». *Science* (1979) [En ligne]. 7 octobre 2011. Vol. 334, n°6052, p. 105-108. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1126/science.1208344> >
- [11] *Microbiote et probiotiques dans les maladies psychiatriques | IMRB – Institut Mondor de Recherche Biomédicale* [En ligne]. Disponible sur : < <https://imrb.inserm.fr/seminaires/microbiote-et-probiotiques-dans-les-maladies-psychiatriques/> >

- [12] VAN HOVE A., VAN HOVE A. *Evolution du microbiote avec l'âge* | *Science for health* [En ligne]. mai 2021. Disponible sur : < <https://scienceforhealth.fr/composition-en-fonction-de-lage/> >
- [13] GÉRARD P. « Le microbiote intestinal: composition et fonctions ». *Phytothérapie* [En ligne]. 18 avril 2011. Vol. 9, n°2, p.72-75. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s10298-011-0615-8> >
- [14] GABORIAU-ROUTHIAU V., CERF-BENSUSSAN N. « Microbiote intestinal et développement du système immunitaire ». *médecine/sciences* [En ligne]. 23 novembre 2016. Vol. 32, n°11, p.961-967. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211011> >
- [15] BUTLER M. I., MÖRKL S., SANDHU K. V., CRYAN J. F., DINAN T. G. « The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients? ». *The Canadian Journal of Psychiatry* [En ligne]. 17 novembre 2019. Vol. 64, n°11, p. 747-760. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/0706743719874168> >
- [16] O'MAHONY S. M., CLARKE G., BORRE Y. E., DINAN T. G., CRYAN J. F. « Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis ». *Behavioural Brain Research* [En ligne]. janvier 2015. Vol. 277, p.32-48. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027> >
- [17] GILLOR O., ETZION A., RILEY M. A. « The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics ». *Appl Microbiol Biotechnol* [En ligne]. 1 décembre 2008. Vol. 81, n°4, p. 591-606. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s00253-008-1726-5> >
- [18] LIÉVIN-LE MOAL V., SERVIN A. L. « The Front Line of Enteric Host Defense against Unwelcome Intrusion of Harmful Microorganisms: Mucins, Antimicrobial Peptides, and Microbiota ». *Clin Microbiol Rev* [En ligne]. avril 2006. Vol. 19, n°2, p. 315-337. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.315-337.2006> >
- [19] SOMMER F., BÄCKHED F. « The gut microbiota — masters of host development and physiology ». *Nat Rev Microbiol* [En ligne]. 25 avril 2013. Vol. 11, n°4, p. 227-238. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974> >
- [20] KOLOPP-SARDA M.-N. « Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose ». *Revue Francophone des Laboratoires* [En ligne]. juillet 2016. Vol. 2016, n°484, p.39-47. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(16\)30222-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(16)30222-2) >
- [21] SLYEPCHENKO A., MAES M., MACHADO-VIEIRA R., ANDERSON G., SOLMI M., SANZ Y., BERK M., KÖHLER C., CARVALHO A. « Intestinal Dysbiosis, Gut Hyperpermeability and Bacterial Translocation: Missing Links Between Depression, Obesity and Type 2 Diabetes ». *Curr Pharm Des* [En ligne]. 14 décembre 2016. Vol. 22, n°40, p. 6087-6106. Disponible sur : < <https://doi.org/10.2174/1381612822666160922165706> >
- [22] RABOT S. « Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress ». *Bull Acad Vet Fr* [En ligne]. 2015. Vol. 168, n°3, p. 267-273. Disponible sur : < <https://doi.org/10.4267/2042/57938> >
- [23] D'ORO A., D'ORO A. *L'inflammation de bas de grade, à la racine de nombreuses maladies* | [En ligne]. mai 2017. Disponible sur : < <https://www.lanutrition-sante.ch/linflammation-de-bas-de-grade-a-la-racine-de-nombreuses-maladies/> >

- [24] PROFESSIONALS Y.-H. *HEADERS-GUIDE-PROBIOTIQUES | Yakult - Healthcare Professionals* [En ligne]. mai 2023. Disponible sur : < <https://scienceforhealth.fr/le-guide-ultime-des-probiotiques-pour-les-professionnels/headers-guide-probiotiques-2/> >
- [25] DAVY G, Éd. « Davy G. Formation Pileje – conseils associés probiotiques. Juin 2023 ».
- [26] KC. « Kc. (2022, 7 octobre). Probiotics - International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). <https://isappscience.org/for-clinicians/resources/probiotics/#toggle-id-4> ».
- [27] MARTEAU P., SHANAHAN F. « Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects ». *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [En ligne]. octobre 2003. Vol. 17, n°5, p. 725-740. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1521-6918\(03\)00055-6](https://doi.org/10.1016/S1521-6918(03)00055-6) >
- [28] LIONG M.-T. « Safety of probiotics: translocation and infection ». *Nutr Rev* [En ligne]. 26 mars 2008. Vol. 66, n°4, p. 192-202. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00024.x> >
- [29] MARTEAU P., GERHARDT M. F., MYARA A., BOUVIER E., TRIVIN F., RAMBAUD J. C. « Metabolism of Bile Salts by Alimentary Bacteria During Transit in the Human Small Intestine ». *Microb Ecol Health Dis* [En ligne]. 11 janvier 1995. Vol. 8, n°4, p. 151-157. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3109/08910609509140093> >
- [30] ABRAHAMSSON T. R., SINKIEWICZ G., JAKOBSSON T., FREDRIKSON M., BJÖRKSTÉN B. « Probiotic Lactobacilli in Breast Milk and Infant Stool in Relation to Oral Intake During the First Year of Life ». *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [En ligne]. septembre 2009. Vol. 49, n°3, p. 349-354. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818f091b> >
- [31] SARTOR R. B., BOND T. M., SCHWAB J. H. « Systemic uptake and intestinal inflammatory effects of luminal bacterial cell wall polymers in rats with acute colonic injury ». *Infect Immun* [En ligne]. août 1988. Vol. 56, n°8, p. 2101-2108. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1128/iai.56.8.2101-2108.1988> >
- [32] BUTEL M.-J. « Les probiotiques et leur place en médecine humaine ». *Journal des Anti-infectieux* [En ligne]. juin 2014. Vol. 16, n°2, p. 33-43. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2014.01.010> >
- [33] DELAGE V. *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine* [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=stress> >
- [34] WAQUIER D. *Le stress - Causes, symptômes et conseils anti stress* [En ligne]. avril 2021. Disponible sur : < https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=stress_pm >
- [35] LECERF J.-M. « Les psychobiotiques contre le stress ». *Pratiques en nutrition* [En ligne]. avril 2018. Vol. 14, n°54, p. 31-33. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pranut.2018.03.007> >
- [36] HARDIN-POUZET H. *Stress aigu, stress chronique, méthodes de gestion du stress chez l'Homme* [En ligne]. Disponible sur : < <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-nerveux-et-systeme-hormonal/stress-aigu-stress-chronique-methodes-de> >

- [37] LISA URRY, MICHAEL CAIN, PETER MINORSKY, STEVEN WASSERMAN, JANE REECE. *Chapitre 45: Les hormones et le système endocrinien*. In: Pearson, ed. *Biologie de Campbell. 11ème Edition*: 11ème.[s.l.] : [s.n.], 2020. 1010-1013 p.
- [38] ADAM T. C., EPEL E. S. « Stress, eating and the reward system ». *Physiol Behav* [En ligne]. juillet 2007. Vol. 91, n°4, p. 449-458. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.011> >
- [39] RAISON C. L., MILLER A. H. « When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders ». *American Journal of Psychiatry* [En ligne]. septembre 2003. Vol. 160, n°9, p. 1554-1565. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1554> >
- [40] LISA URRY, MICHAEL CAIN, PETER MINORSKY, STEVEN WASSERMAN, JANE REECE. *Chapitre 49: Les systèmes nerveux*. In: Pearson, ed. *Biologie de Campbell. 11ème Edition*: Pearson France. 11ème.[s.l.] : [s.n.], 2020. 1194-1198 p.
- [41] *Microbiote intestinal (flore intestinale)* · Inserm, *La science pour la santé* [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/> >
- [42] DELAGE V. *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine* [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=angoisse> >
- [43] *Comprendre les troubles anxieux (anxiété grave)* [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/comprendre-troubles-anxieux-anxiete> >
- [44] LEE Y., KIM Y.-K. « Understanding the Connection Between the Gut–Brain Axis and Stress/Anxiety Disorders ». *Curr Psychiatry Rep* [En ligne]. 12 mai 2021. Vol. 23, n°5, p. 22. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01235-x> >
- [45] PIERRE. *Quelques chiffres sur les troubles anxieux* [En ligne]. avril 2023. Disponible sur : < <https://www.anxiete.fr/troubles-anxieux/quelques-chiffres/> >
- [46] BAJ A., MORO E., BISTOLETTI M., ORLANDI V., CREMA F., GIARONI C. « Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis ». *Int J Mol Sci* [En ligne]. 25 mars 2019. Vol. 20, n°6, p. 1482. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/ijms20061482> >
- [47] GUBERT C., KONG G., RENOIR T., HANNAN A. J. « Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases ». *Neurobiol Dis* [En ligne]. février 2020. Vol. 134, p. 104621. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621> >
- [48] MÁRQUEZ-MORALES L., EL-KASSIS E. G., CAVAZOS-ARROYO J., ROCHA-ROCHA V., MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ F., PÉREZ-ARMENDÁRIZ B. « Effect of the Intake of a Traditional Mexican Beverage Fermented with Lactic Acid Bacteria on Academic Stress in Medical Students ». *Nutrients* [En ligne]. 5 mai 2021. Vol. 13, n°5, p. 1551. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/nu13051551> >
- [49] SENDER E. « Le microbiote allié de notre cerveau ». mai 2016. Disponible sur : < https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-microbiote-allie-de-notre-cerveau_105135 >
- [50] BAJ A., MORO E., BISTOLETTI M., ORLANDI V., CREMA F., GIARONI C. « Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis ». *Int J Mol Sci* [En

- ligne]. 25 mars 2019. Vol. 20, n°6, p.1482. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/ijms20061482> >
- [51] DICKS L. M. T., HURN D., HERMANUS D. « Gut Bacteria and Neuropsychiatric Disorders ». *Microorganisms* [En ligne]. 14 décembre 2021. Vol. 9, n°12, p. 2583. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122583> >
- [52] TOLHURST G., HEFFRON H., LAM Y. S., PARKER H. E., HABIB A. M., DIAKOGIANNAKI E., CAMERON J., GROSSE J., REIMANN F., GRIBBLE F. M. « Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein–Coupled Receptor FFAR2 ». *Diabetes* [En ligne]. 1 février 2012. Vol. 61, n°2, p. 364-371. Disponible sur : < <https://doi.org/10.2337/db11-1019> >
- [53] DICKS L. M. T., HURN D., HERMANUS D. « Gut Bacteria and Neuropsychiatric Disorders ». *Microorganisms* [En ligne]. 14 décembre 2021. Vol. 9, n°12, p. 2583. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122583> >
- [54] DEL TORO-BARBOSA M., HURTADO-ROMERO A., GARCIA-AMEZQUITA L. E., GARCÍA-CAYUELA T. « Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products ». *Nutrients* [En ligne]. 19 décembre 2020. Vol. 12, n°12, p. 3896. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/nu12123896> >
- [55] KIMURA-TODANI T., HATA T., MIYATA N., TAKAKURA S., YOSHIHARA K., ZHANG X.-T., ASANO Y., ALTAISAIKHAN A., TSUKAHARA T., SUDO N. « Dietary delivery of acetate to the colon using acylated starches as a carrier exerts anxiolytic effects in mice ». *Physiol Behav* [En ligne]. septembre 2020. Vol. 223, p. 113004. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113004> >
- [56] YANO J. M., YU K., DONALDSON G. P., SHASTRI G. G., ANN P., MA L., NAGLER C. R., ISMAGILOV R. F., MAZMANIAN S. K., HSIAO E. Y. « Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis ». *Cell* [En ligne]. avril 2015. Vol. 161, n°2, p. 264-276. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047> >
- [57] MORAIS L. H., SCHREIBER H. L., MAZMANIAN S. K. « The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders ». *Nat Rev Microbiol* [En ligne]. 22 avril 2021. Vol. 19, n°4, p. 241-255. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0> >
- [58] CHEN Y., XU J., CHEN Y. « Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders ». *Nutrients* [En ligne]. 19 juin 2021. Vol. 13, n°6, p. 2099. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/nu13062099> >
- [59] FOSTER J. A., RINAMAN L., CRYAN J. F. « Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome ». *Neurobiol Stress* [En ligne]. décembre 2017. Vol. 7, p. 124-136. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001> >
- [60] DESBONNET L., GARRETT L., CLARKE G., BIENENSTOCK J., DINAN T. G. « The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat ». *J Psychiatr Res* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 43, n°2, p. 164-174. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.009> >
- [61] JAGLIN M., RHIMI M., PHILIPPE C., PONS N., BRUNEAU A., GOUSTARD B., DAUGÉ V., MAGUIN E., NAUDON L., RABOT S. « Indole, a Signaling Molecule Produced by the Gut Microbiota, Negatively Impacts Emotional Behaviors in Rats ». *Front Neurosci* [En ligne]. 9 avril 2018. Vol. 12,. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00216> >

- [62] LECLERCQ S., MIAN F. M., STANISZ A. M., BINDELS L. B., CAMBIER E., BEN-AMRAM H., KOREN O., FORSYTHE P., BIENENSTOCK J. « Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior ». *Nat Commun* [En ligne]. 4 avril 2017. Vol. 8, n°1, p. 15062. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/ncomms15062> >
- [63] JAMILLOUX Y., HENRY T. « Les inflammasomes ». *médecine/sciences* [En ligne]. 20 novembre 2013. Vol. 29, n°11, p. 975-984. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/20132911013> >
- [64] XIAO Q., SHU R., WU C., TONG Y., XIONG Z., ZHOU J., YU C., XIE X., FU Z. « Crocin-I alleviates the depression-like behaviors probably via modulating “microbiota-gut-brain” axis in mice exposed to chronic restraint stress ». *J Affect Disord* [En ligne]. novembre 2020. Vol. 276, p. 476-486. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.041> >
- [65] BEAR T., DALZIEL J., COAD J., ROY N., BUTTS C., GOPAL P. « The Microbiome-Gut-Brain Axis and Resilience to Developing Anxiety or Depression under Stress ». *Microorganisms* [En ligne]. 31 mars 2021. Vol. 9, n°4, p. 723. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040723> >
- [66] HSIAO E. Y., MCBRIDE S. W., HSIEN S., SHARON G., HYDE E. R., MCCUE T., CODELLI J. A., CHOW J., REISMAN S. E., PETROSINO J. F., PATTERSON P. H., MAZMANIAN S. K. « Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders ». *Cell* [En ligne]. décembre 2013. Vol. 155, n°7, p. 1451-1463. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024> >
- [67] BERCIK P., DENOU E., COLLINS J., JACKSON W., LU J., JURY J., DENG Y., BLENNERHASSETT P., MACRI J., MCCOY K. D., VERDU E. F., COLLINS S. M. « The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice ». *Gastroenterology* [En ligne]. août 2011. Vol. 141, n°2, p. 599-609.e3. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052> >
- [68] MISRA S., MOHANTY D. « Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? ». *Crit Rev Food Sci Nutr* [En ligne]. 28 avril 2019. Vol. 59, n°8, p. 1230-1236. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1399860> >
- [69] FAVARD E. *Impact du microbiote intestinal sur le stress et l'anxiété : un espoir thérapeutique pour l'avenir* [En ligne]. avril 2018. Disponible sur : < <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01845349> >
- [70] CHENG L.-H., LIU Y.-W., WU C.-C., WANG S., TSAI Y.-C. « Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders ». *J Food Drug Anal* [En ligne]. juillet 2019. Vol. 27, n°3, p. 632-648. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002> >
- [71] BOUCHER E., PROVOST P. R., TREMBLAY Y. « Ontogeny of adrenal-like glucocorticoid synthesis pathway and of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase in the mouse lung ». *BMC Res Notes* [En ligne]. 1 décembre 2014. Vol. 7, n°1, p. 119. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-119> >
- [72] SUDO N., CHIDA Y., AIBA Y., SONODA J., OYAMA N., YU X., KUBO C., KOGA Y. « Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice ». *J Physiol* [En ligne]. 24 juillet 2004. Vol. 558, n°1, p. 263-275. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388> >

- [73] CLARKE G., GRENHAM S., SCULLY P., FITZGERALD P., MOLONEY R. D., SHANAHAN F., DINAN T. G., CRYAN J. F. « The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner ». *Mol Psychiatry* [En ligne]. 12 juin 2013. Vol. 18, n°6, p. 666-673. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77> >
- [74] CRUMEYROLLE-ARIAS M., JAGLIN M., BRUNEAU A., VANCASSEL S., CARDONA A., DAUGÉ V., NAUDON L., RABOT S. « Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats ». *Psychoneuroendocrinology* [En ligne]. avril 2014. Vol. 42, p. 207-217. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.014> >
- [75] HEIJTZ R. D., WANG S., ANUAR F., QIAN Y., BJÖRKHOLM B., SAMUELSSON A., HIBBERD M. L., FORSSBERG H., PETTERSSON S. « Normal gut microbiota modulates brain development and behavior ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* [En ligne]. 15 février 2011. Vol. 108, n°7, p. 3047-3052. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108> >
- [76] NEUFELD K. M., KANG N., BIENENSTOCK J., FOSTER J. A. « Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice ». *Neurogastroenterology & Motility* [En ligne]. mars 2011. Vol. 23, n°3, p. 255-e119. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x> >
- [77] NISHINO R., MIKAMI K., TAKAHASHI H., TOMONAGA S., FURUSE M., HIRAMOTO T., AIBA Y., KOGA Y., SUDO N. « Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods ». *Neurogastroenterology & Motility* [En ligne]. 11 juin 2013. Vol. 25, n°6, p. 521. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/nmo.12110> >
- [78] BERCIK P., DENOU E., COLLINS J., JACKSON W., LU J., JURY J., DENG Y., BLENNERHASSETT P., MACRI J., MCCOY K. D., VERDU E. F., COLLINS S. M. « The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice ». *Gastroenterology* [En ligne]. août 2011. Vol. 141, n°2, p. 599-609.e3. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052> >
- [79] LIAO J. F., HSU C. C., CHOU G. T., HSU J. S., LIONG M. T., TSAI Y. C. « Lactobacillus paracasei PS23 reduced early-life stress abnormalities in maternal separation mouse model ». *Benef Microbes* [En ligne]. 19 avril 2019. Vol. 10, n°4, p. 425-436. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3920/BM2018.0077> >
- [80] BHARWANI A., MIAN M. F., SURETTE M. G., BIENENSTOCK J., FORSYTHE P. « Oral treatment with Lactobacillus rhamnosus attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress ». *BMC Med* [En ligne]. 11 décembre 2017. Vol. 15, n°1, p. 7. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0771-7> >
- [81] MOYA-PÉREZ A., PEREZ-VILLALBA A., BENÍTEZ-PÁEZ A., CAMPILLO I., SANZ Y. « Bifidobacterium CECT 7765 modulates early stress-induced immune, neuroendocrine and behavioral alterations in mice ». *Brain Behav Immun* [En ligne]. octobre 2017. Vol. 65, p. 43-56. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.05.011> >
- [82] DHALIWAL J., SINGH D. P., SINGH S., PINNAKA A. K., BOPARAI R. K., BISHNOI M., KONDEPUDI K. K., CHOPRA K. « Lactobacillus plantarum MTCC 9510 supplementation protects from chronic unpredictable and sleep deprivation-induced behaviour, biochemical and selected gut microbial aberrations in mice ». *J Appl Microbiol* [En ligne]. juillet 2018. Vol. 125, n°1, p. 257-269. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/jam.13765> >

- [83] BERCIK P., VERDU E. F., FOSTER J. A., MACRI J., POTTER M., HUANG X., MALINOWSKI P., JACKSON W., BLENNERHASSETT P., NEUFELD K. A., LU J., KHAN W. I., CORTHESEY-THEULAZ I., CHERBUT C., BERGONZELLI G. E., COLLINS S. M. « Chronic Gastrointestinal Inflammation Induces Anxiety-Like Behavior and Alters Central Nervous System Biochemistry in Mice ». *Gastroenterology* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 139, n°6, p. 2102-2112.e1. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.063> >
- [84] WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO. « Les cas d'anxiété et de dépression sont en hausse de 25 % dans le monde en raison de la pandémie de COVID-19 ». Disponible sur : < <https://www.who.int/fr/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide> >
- [85] BRAVO J. A., FORSYTHE P., CHEW M. V., ESCARAVAGE E., SAVIGNAC H. M., DINAN T. G., BIENENSTOCK J., CRYAN J. F. « Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* [En ligne]. 20 septembre 2011. Vol. 108, n°38, p. 16050-16055. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108> >
- [86] MESSAOUDI M., LALONDE R., VIOLLE N., JAVELOT H., DESOR D., NEJDI A., BISSON J.-F., ROUGEOT C., PICHELIN M., CAZAUBIEL M., CAZAUBIEL J.-M. « Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects ». *British Journal of Nutrition* [En ligne]. 14 mars 2011. Vol. 105, n°5, p. 755-764. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319> >
- [87] MACKOS A. R., EUBANK T. D., PARRY N. M. A., BAILEY M. T. « Probiotic *Lactobacillus reuteri* Attenuates the Stressor-Enhanced Severity of *Citrobacter rodentium* Infection ». *Infect Immun* [En ligne]. septembre 2013. Vol. 81, n°9, p. 3253-3263. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1128/IAI.00278-13> >
- [88] SAVIGNAC H. M., KIELY B., DINAN T. G., CRYAN J. F. « *Bifidobacteria* exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in *BALB/c* mice ». *Neurogastroenterology & Motility* [En ligne]. 24 novembre 2014. Vol. 26, n°11, p. 1615-1627. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/nmo.12427> >
- [89] WANG T., HU X., LIANG S., LI W., WU X., WANG L., JIN F. « *Lactobacillus fermentum* NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats ». *Benef Microbes* [En ligne]. 15 octobre 2015. Vol. 6, n°5, p. 707-718. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3920/BM2014.0177> >
- [90] EMGE J. R., HUYNH K., MILLER E. N., KAUR M., REARDON C., BARRETT K. E., GAREAU M. G. « Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease ». *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* [En ligne]. 1 juin 2016. Vol. 310, n°11, p. G989-G998. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00086.2016> >
- [91] LIANG S., WANG T., HU X., LUO J., LI W., WU X., DUAN Y., JIN F. « Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress ». *Neuroscience* [En ligne]. décembre 2015. Vol. 310, p. 561-577. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.033> >
- [92] LIU Y.-W., LIU W.-H., WU C.-C., JUAN Y.-C., WU Y.-C., TSAI H.-P., WANG S., TSAI Y.-C. « Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and

- naïve adult mice ». *Brain Res* [En ligne]. janvier 2016. Vol. 1631, p. 1-12. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.018> >
- [93] MAEHATA H., KOBAYASHI Y., MITSUYAMA E., KAWASE T., KUHARA T., XIAO J.-Z., TSUKAHARA T., TOYODA A. « Heat-killed *Lactobacillus helveticus* strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice ». *Biosci Biotechnol Biochem* [En ligne]. 3 juillet 2019. Vol. 83, n°7, p. 1239-1247. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1591263> >
- [94] GU F., WU Y., LIU Y., DOU M., JIANG Y., LIANG H. « *Lactobacillus casei* improves depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by the BDNF-TrkB signal pathway and the intestinal microbiota ». *Food Funct* [En ligne]. 2020. Vol. 11, n°7, p. 6148-6157. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1039/D0FO00373E> >
- [95] DEL TORO-BARBOSA M., HURTADO-ROMERO A., GARCIA-AMEZQUITA L. E., GARCÍA-CAYUELA T. « Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products ». *Nutrients* [En ligne]. 19 décembre 2020. Vol. 12, n°12, p. 3896. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/nu12123896> >
- [96] HAMILTON M. « THE ASSESSMENT OF ANXIETY STATES BY RATING ». *British Journal of Medical Psychology* [En ligne]. 12 mars 1959. Vol. 32, n°1, p. 50-55. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x> >
- [97] (STAI-Y) Questionnaires anxiété état et trait de Spielberger | pdf remplissable [En ligne]. Disponible sur : < <https://institutneurosport.com/questionnaire-anxiete-spielberger.html> >
- [98] LOVIBOND P. F., LOVIBOND S. H. « The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories ». *Behaviour Research and Therapy* [En ligne]. mars 1995. Vol. 33, n°3, p. 335-343. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)00075-U](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)00075-U) >
- [99] GOLDBERG D. P., HILLIER V. F. « A scaled version of the General Health Questionnaire ». *Psychol Med* [En ligne]. 9 février 1979. Vol. 9, n°1, p. 139-145. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1017/S0033291700021644> >
- [100] ANAËLLE. comment mesurer l'anxiété ? réponses et tests utilisables [En ligne]. avril 2021. Disponible sur : < <https://prepamentale.fr/mesurer-anxiete/> >
- [101] TAYLOR J. M. « Psychometric analysis of the Ten-Item Perceived Stress Scale. » *Psychol Assess* [En ligne]. mars 2015. Vol. 27, n°1, p. 90-101. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1037/a0038100> >
- [102] YAMAMOTO N., MAENO M., TAKANO T. « Purification and Characterization of an Antihypertensive Peptide from a Yogurt-Like Product Fermented by *Lactobacillus helveticus* CPN4 ». *J Dairy Sci* [En ligne]. juillet 1999. Vol. 82, n°7, p. 1388-1393. Disponible sur : < [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(99\)75364-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75364-6) >
- [103] BUYSSE D. J., REYNOLDS C. F., MONK T. H., BERMAN S. R., KUPFER D. J. « The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research ». *Psychiatry Res* [En ligne]. mai 1989. Vol. 28, n°2, p. 193-213. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4) >
- [104] ALLEN A. P., KENNEDY P. J., DOCKRAY S., CRYAN J. F., DINAN T. G., CLARKE G. « The Trier Social Stress Test: Principles and practice ». *Neurobiol Stress* [En ligne]. février 2017. Vol. 6, p. 113-126. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.001> >

- [105] SCHWABE L., HADDAD L., SCHACHINGER H. « HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test ». *Psychoneuroendocrinology* [En ligne]. juillet 2008. Vol. 33, n°6, p. 890-895. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.001> >
- [106] TAMMAYAN M., JANTARATNOTAI N., PACHIMSAWAT P. « Differential responses of salivary cortisol, amylase, and chromogranin A to academic stress ». *PLoS One* [En ligne]. 12 août 2021. Vol. 16, n°8, p. e0256172. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256172> >
- [107] JOYAL M. *L'électroencéphalographie (EEG)* [En ligne]. Disponible sur : < <https://speechneurolab.ca/lelectroencephalographie-eeg/> >
- [108] JOYAL M. *L'électroencéphalographie (EEG)* [En ligne]. Disponible sur : < <https://speechneurolab.ca/lelectroencephalographie-eeg/> >
- [109] SALLEH R. M., KUAN G., AZIZ M. N. A., RAHIM M. R. A., RAHAYU T., SULAIMAN S., KUSUMA D. W. Y., ADIKARI A. M. G. C. P., RAZAM M. S. M., RADHAKRISHNAN A. K., APPUKUTTY M. « Effects of Probiotics on Anxiety, Stress, Mood and Fitness of Badminton Players ». *Nutrients* [En ligne]. 24 mai 2021. Vol. 13, n°6, p. 1783. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/nu13061783> >
- [110] ADIKARI A. M. G. C. P., APPUKUTTY M., KUAN G. « Effects of Daily Probiotics Supplementation on Anxiety Induced Physiological Parameters among Competitive Football Players ». *Nutrients* [En ligne]. 29 juin 2020. Vol. 12, n°7, p. 1920. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/nu12071920> >
- [111] TAKADA M., NISHIDA K., GONDO Y., KIKUCHI-HAYAKAWA H., ISHIKAWA H., SUDA K., KAWAI M., HOSHI R., KUWANO Y., MIYAZAKI K., ROKUTAN K. « Beneficial effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial ». *Benef Microbes* [En ligne]. 26 avril 2017. Vol. 8, n°2, p. 153-162. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3920/BM2016.0150> >
- [112] TAKADA M., NISHIDA K., KATAOKA-KATO A., GONDO Y., ISHIKAWA H., SUDA K., KAWAI M., HOSHI R., WATANABE O., IGARASHI T., KUWANO Y., MIYAZAKI K., ROKUTAN K. « Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut–brain interaction in human and animal models ». *Neurogastroenterology & Motility* [En ligne]. 20 juillet 2016. Vol. 28, n°7, p. 1027-1036. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/nmo.12804> >
- [113] KATO-KATAOKA A., NISHIDA K., TAKADA M., SUDA K., KAWAI M., SHIMIZU K., KUSHIRO A., HOSHI R., WATANABE O., IGARASHI T., MIYAZAKI K., KUWANO Y., ROKUTAN K. « Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress ». *Benef Microbes* [En ligne]. 11 mars 2016. Vol. 7, n°2, p. 153-160. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3920/BM2015.0100> >
- [114] NISHIDA K., SAWADA D., KUWANO Y., TANAKA H., ROKUTAN K. « Health Benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *Nutrients* [En ligne]. 10 août 2019. Vol. 11, n°8, p. 1859. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/nu11081859> >
- [115] WAUTERS L., VAN OUDENHOVE L., ACCARIE A., GEBOERS K., GEYSEN H., TOTH J., LUYPAERTS A., VERBEKE K., SMOKVINA T., RAES J., TACK J., VANUYTSEL T. « *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 decreases subjective academic stress in

- healthy adults: a randomized placebo-controlled trial ». *Gut Microbes* [En ligne]. 31 décembre 2022. Vol. 14, n°1,. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2031695> >
- [116] CULPEPPER T., CHRISTMAN M. C., NIEVES C., SPECHT G. J., ROWE C. C., SPAISER S. J., FORD A. L., DAHL W. J., GIRARD S. A., LANGKAMP-HENKEN B. « Bifidobacterium bifidum R0071 decreases stress-associated diarrhoea-related symptoms and self-reported stress: a secondary analysis of a randomised trial ». *Benef Microbes* [En ligne]. 1 juin 2016. Vol. 7, n°3, p. 327-336. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3920/BM2015.0156> >
- [117] VENKATARAMAN R., MADEMPUDI R. S., NEELAMRAJU J., AHIRE J. J., VINAY H. R., LAL A., THOMAS G., STEPHEN S. « Effect of Multi-strain Probiotic Formulation on Students Facing Examination Stress: a Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *Probiotics Antimicrob Proteins* [En ligne]. 29 février 2021. Vol. 13, n°1, p. 12-18. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s12602-020-09681-4> >
- [118] TRAN N., ZHEBRAK M., YACOUB C., PELLETIER J., HAWLEY D. « The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. » *J Affect Disord* [En ligne]. juin 2019. Vol. 252, p. 271-277. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.043> >
- [119] EDEBOL CARLMAN H. M. T., RODE J., KÖNIG J., REPSILBER D., HUTCHINSON A. N., THUNBERG P., PERSSON J., KISELEV A., PRUESSNER J. C., BRUMMER R. J. « Probiotic Mixture Containing Lactobacillus helveticus, Bifidobacterium longum and Lactiplantibacillus plantarum Affects Brain Responses to an Arithmetic Stress Task in Healthy Subjects: A Randomised Clinical Trial and Proof-of-Concept Study ». *Nutrients* [En ligne]. 22 mars 2022. Vol. 14, n°7, p. 1329. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/nu14071329> >
- [120] DIOP L., GUILLOU S., DURAND H. « Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial ». *Nutrition Research* [En ligne]. avril 2008. Vol. 28, n°1, p. 1-5. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.10.001> >
- [121] COLICA C., AVOLIO E., BOLLERO P., COSTA DE MIRANDA R., FERRARO S., SINIBALDI SALIMEI P., DE LORENZO A., DI RENZO L. « Evidences of a New Psychobiotic Formulation on Body Composition and Anxiety ». *Mediators Inflamm* [En ligne]. 2017. Vol. 2017, p. 1-10. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1155/2017/5650627> >
- [122] MOHAMMADI A. A., JAZAYERI S., KHOSRAVI-DARANI K., SOLATI Z., MOHAMMADPOUR N., ASEMI Z., ADAB Z., DJALALI M., TEHRANI-DOOST M., HOSSEINI M., EGHTESADI S. « RETRACTED ARTICLE: The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers ». *Nutr Neurosci* [En ligne]. 8 novembre 2016. Vol. 19, n°9, p. 387-395. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023> >
- [123] BLOEMENDAAL M., SZOPINSKA-TOKOV J., BELZER C., BOVERHOFF D., PAPALINI S., MICHELS F., VAN HEMERT S., ARIAS VASQUEZ A., AARTS E. « Probiotics-induced changes in gut microbial composition and its effects on cognitive performance after stress: exploratory analyses ». *Transl Psychiatry* [En ligne]. 20 mai 2021. Vol. 11, n°1, p. 300. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01404-9> >

- [124] CHONG H. X., YUSOFF N. A. A., HOR Y.-Y., LEW L.-C., JAAFAR M. H., CHOI S.-B., YUSOFF M. S. B., WAHID N., ABDULLAH M. F. I. L., ZAKARIA N., ONG K.-L., PARK Y.-H., LIONG M.-T. « Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study ». *Benef Microbes* [En ligne]. 19 avril 2019. Vol. 10, n°4, p. 355-374. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3920/BM2018.0135> >
- [125] LEW L.-C., HOR Y.-Y., YUSOFF N. A. A., CHOI S.-B., YUSOFF M. S. B., ROSLAN N. S., AHMAD A., MOHAMMAD J. A. M., ABDULLAH M. F. I. L., ZAKARIA N., WAHID N., SUN Z., KWOK L.-Y., ZHANG H., LIONG M.-T. « Probiotic Lactobacillus plantarum P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study ». *Clinical Nutrition* [En ligne]. octobre 2019. Vol. 38, n°5, p. 2053-2064. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010> >
- [126] WANG H., BRAUN C., MURPHY E. F., ENCK P. « Bifidobacterium longum 1714™ Strain Modulates Brain Activity of Healthy Volunteers During Social Stress ». *American Journal of Gastroenterology* [En ligne]. 17 juillet 2019. Vol. 114, n°7, p. 1152-1162. Disponible sur : < <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000203> >
- [127] ÖNNING G., HILLMAN M., HEDIN M., MONTELIUS C., ERIKSSON J., AHRNÉ S., JÖNSSON P. « Intake of Lactiplantibacillus plantarum HEAL9 reduces the inflammatory markers soluble fractalkine and CD163 during acute stress: A randomized, double blind, placebo-controlled study ». *Physiol Behav* [En ligne]. octobre 2020. Vol. 225, p. 113083. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113083> >
- [128] BRETT B. E., KOKO B. K., DOUMBIA H. O. Y., KOFFI F. K., ASSA S. E., ZAHÉ K. Y. A. S., FAYE-KETTÉ H., KATI-COULIBALY S., KORT R., SYBESMA W., REID G., DE WEERTH C. « Salivary biomarkers of stress and inflammation in first graders in Côte d'Ivoire: Effects of a probiotic food intervention ». *Psychoneuroendocrinology* [En ligne]. juillet 2021. Vol. 129, p. 105255. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105255> >
- [129] LIU X., LIU Y., LIU J., ZHANG H., SHAN C., GUO Y., GONG X., CUI M., LI X., TANG M. « Correlation between the gut microbiome and neurodegenerative diseases: a review of metagenomics evidence ». *Neural Regen Res* [En ligne]. avril 2024. Vol. 19, n°4, p. 833-845. Disponible sur : < <https://doi.org/10.4103/1673-5374.382223> >
- [130] TANSEY M. G., WALLINGS R. L., HOUSER M. C., HERRICK M. K., KEATING C. E., JOERS V. « Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease ». *Nat Rev Immunol* [En ligne]. 4 novembre 2022. Vol. 22, n°11, p. 657-673. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6> >
- [131] TOLEDO A. R. L., MONROY G. R., SALAZAR F. E., LEE J.-Y., JAIN S., YADAV H., BORLONGAN C. V. « Gut–Brain Axis as a Pathological and Therapeutic Target for Neurodegenerative Disorders ». *Int J Mol Sci* [En ligne]. 21 janvier 2022. Vol. 23, n°3, p. 1184. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/ijms23031184> >
- [132] CABEZUDO D., BAEKELANDT V., LOBBESTAEL E. « Multiple-Hit Hypothesis in Parkinson's Disease: LRRK2 and Inflammation ». *Front Neurosci* [En ligne]. 28 avril 2020. Vol. 14,. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00376> >
- [133] GORECKI A. M., ANYAEGBU C. C., ANDERTON R. S. « TLR2 and TLR4 in Parkinson's disease pathogenesis: the environment takes a toll on the gut ». *Transl Neurodegener* [En ligne]. 17 novembre 2021. Vol. 10, n°1, p. 47. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00271-0> >

- [134] GRIÑÁN-FERRÉ C., BELLVER-SANCHIS A., IZQUIERDO V., CORPAS R., ROIG-SORIANO J., CHILLÓN M., ANDRES-LACUEVA C., SOMOGYVÁRI M., SÓTI C., SANFELIU C., PALLÀS M. « The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy ». *Ageing Res Rev* [En ligne]. mai 2021. Vol. 67, p. 101271. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101271> >
- [135] LEE J.-H., YANG D.-S., GOULBOURNE C. N., IM E., STAVRIDES P., PENSALFINI A., CHAN H., BOUCHET-MARQUIS C., BLEIWAS C., BERG M. J., HUO C., PEDDY J., PAWLIK M., LEVY E., RAO M., STAUFENBIEL M., NIXON R. A. « Faulty autolysosome acidification in Alzheimer's disease mouse models induces autophagic build-up of A β in neurons, yielding senile plaques ». *Nat Neurosci* [En ligne]. 2 juin 2022. Vol. 25, n^o6, p. 688-701. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01084-8> >
- [136] D'ARGENIO V., VENERUSO I., GONG C., CECARINI V., BONFILI L., ELEUTERI A. M. « Gut Microbiome and Mycobiome Alterations in an In Vivo Model of Alzheimer's Disease ». *Genes (Basel)* [En ligne]. 31 août 2022. Vol. 13, n^o9, p. 1564. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/genes13091564> >
- [137] PALEY E. L. « Discovery of Gut Bacteria Specific to Alzheimer's Associated Diseases is a Clue to Understanding Disease Etiology: Meta-Analysis of Population-Based Data on Human Gut Metagenomics and Metabolomics ». *Journal of Alzheimer's Disease* [En ligne]. 29 octobre 2019. Vol. 72, n^o1, p. 319-355. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3233/JAD-190873> >
- [138] KHEDR E. M., OMERAN N., KARAM-ALLAH RAMADAN H., AHMED G. K., ABDELWARITH A. M. « Alteration of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease and Their Relation to the Cognitive Impairment ». *Journal of Alzheimer's Disease* [En ligne]. 2 août 2022. Vol. 88, n^o3, p. 1103-1114. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3233/JAD-220176> >
- [139] PARK J., KIM C. H. « Regulation of common neurological disorders by gut microbial metabolites ». *Exp Mol Med* [En ligne]. 2 décembre 2021. Vol. 53, n^o12, p. 1821-1833. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00703-x> >
- [140] TAKATA K., TOMITA T., OKUNO T., KINOSHITA M., KODA T., HONORAT J. A., TAKEI M., HAGIHARA K., SUGIMOTO T., MOCHIZUKI H., SAKODA S., NAKATSUJI Y. « Dietary Yeasts Reduce Inflammation in Central Nerve System via Microflora ». *Ann Clin Transl Neurol* [En ligne]. 3 janvier 2015. Vol. 2, n^o1, p. 56-66. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/acn3.153> >
- [141] TREMLETT H., FADROSH D. W., FARUQI A. A., ZHU F., HART J., ROALSTAD S., GRAVES J., LYNCH S., WAUBANT E. « Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study ». *Eur J Neurol* [En ligne]. 13 août 2016. Vol. 23, n^o8, p. 1308-1321. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/ene.13026> >
- [142] WHO W. H. O. *Troubles du spectre autistique* [En ligne]. mai 2023. Disponible sur : < <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders> >
- [143] WRIGHT J. « Autism mutation alters balance of gut bacteria in mice ». mai 2018. Disponible sur : < <https://www.spectrumnews.org/news/autism-mutation-alters-balance-gut-bacteria-mice/#:~:text=Mice%20with%20a%20mutation%20in,eases%20some%20of%20their%20troubles.> >

- [144] ZELIADT N. « Gut microbes may treat social difficulties in autism mice ». mai 2019. Disponible sur : < <https://www.spectrumnews.org/news/gut-microbes-may-treat-social-difficulties-autism-mice/#> >
- [145] YAP C. X., HENDERS A. K., ALVARES G. A., WOOD D. L. A., KRAUSE L., TYSON G. W., RESTUADI R., WALLACE L., MCLAREN T., HANSELL N. K., CLEARY D., GROVE R., HAFEKOST C., HARUN A., HOLDSWORTH H., JELLETT R., KHAN F., LAWSON L. P., LESLIE J., FRENK M. L., MASI A., MATHEW N. E., MUNIANDY M., NOTHARD M., MILLER J. L., NUNN L., HOLTMANN G., STRIKE L. T., DE ZUBICARAY G. I., THOMPSON P. M., MCMAHON K. L., WRIGHT M. J., VISSCHER P. M., DAWSON P. A., DISSANAYAKE C., EAPEN V., HEUSSLER H. S., MCRAE A. F., WHITEHOUSE A. J. O., WRAY N. R., GRATTEEN J. « Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations ». *Cell* [En ligne]. novembre 2021. Vol. 184, n°24, p. 5916-5931.e17. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.015> >
- [146] NG Q., LOKE W., VENKATANARAYANAN N., LIM D., SOH A., YEO W. « A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders ». *Medicina (B Aires)* [En ligne]. 10 mai 2019. Vol. 55, n°5, p. 129. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/medicina55050129> >
- [147] LETENNEUR V., MONNOYE M., PHILIPPE C., HOLOWACZ S., RABOT S., LEPAGE P., JACOUTON E., NAUDON L. « Effects of a Lactaseibacillus Mix on Behavioural, Biochemical, and Gut Microbial Outcomes of Male Mice following Chronic Restraint Stress ». *Nutrients* [En ligne]. 31 octobre 2023. Vol. 15, n°21, p. 4635. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/nu15214635> >
- [148] PILEJE. *Melioran® Psychobiotic* [En ligne]. 2021. Disponible sur : < <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/melioran-psychobiotic> >
- [149] KIM M.-H., KIM H. « The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases ». *Int J Mol Sci* [En ligne]. 12 mai 2017. Vol. 18, n°5, p. 1051. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/ijms18051051> >
- [150] PUBCHEM. *Glutamine* [En ligne]. Disponible sur : < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glutamine> >
- [151] ANSES. *INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de* [En ligne]. mai 2024. Disponible sur : < <https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de> >
- [152] ANSES. *Ciqual* [En ligne]. Disponible sur : < <https://ciqual.anses.fr/> >
- [153] WHO W. H. O. *Healthy diet* [En ligne]. mai 2019. Disponible sur : < https://www.who.int/health-topics/healthy-diet#tab=tab_2 >
- [154] SARKAR A., LEHTO S. M., HARTY S., DINAN T. G., CRYAN J. F., BURNET P. W. J. « Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals ». *Trends Neurosci* [En ligne]. novembre 2016. Vol. 39, n°11, p. 763-781. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002> >
- [155] « Psychobiotics and the need for better interventional data ». *BMC Med* [En ligne]. 1 septembre 2023. Vol. 21, n°1, p. 333. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03052-w> >

Annexes

Annexe 1 : Échelle d'appréciation de l'anxiété de Hamilton HAMA (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) d'après Hamilton, 1959

COTATION	
0 : absent ; 1 : léger ; 2 : moyen ; 3 : fort ; 4 : maximal (invalidant)	
Humeur anxieuse Inquiétude - Attente du pire - Appréhension (anticipation avec peur) - Irritabilité	<input type="checkbox"/>
Tension Sensations de tension - Fatigabilité - Impossibilité de se détendre - Réaction de sursaut - Tremblements - Pleurs faciles - Tremblements - Sensation d'être incapable de rester en place	<input type="checkbox"/>
Peurs Du noir - Des gens qu'on ne connaît pas - D'être abandonné seul - Des gros animaux - De la circulation - De la foule	<input type="checkbox"/>
Insomnie Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars - Terreurs nocturnes	<input type="checkbox"/>
Fonctions intellectuelles (cognitives) Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire	<input type="checkbox"/>
Humeur dépressive Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Dépression - Insomnie du matin - Variations de l'humeur dans la journée.	<input type="checkbox"/>
Symptômes somatiques généraux (musculaires) Douleurs et courbatures dans les muscles - Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Secousses cloniques - Gincements des dents - Voix mal assurée	<input type="checkbox"/>
Symptômes somatiques généraux (sensoriels) Tintement d'oreilles - Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid - Sensations de faiblesse - Sensations de picotements	<input type="checkbox"/>
Symptômes cardiovasculaires Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battements des vaisseaux - Sensations syncopales - Extra-systoles.	<input type="checkbox"/>
Symptômes respiratoires Poids sur la poitrine ou sensation de constriction - Sensations d'étouffement - Soupirs - Dyspnée.	<input type="checkbox"/>
Symptômes gastro-intestinaux Difficultés pour avaler - Vents - Dyspepsie - douleurs avant ou après les repas, sensations de brûlure, ballonnement, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac, "Coliques" abdominales - Borborygmes - Diarrhée - Perte de poids - Constipation	<input type="checkbox"/>
Symptômes génito-urinaires Aménorrhée - Ménorragies - Apparition d'une frigidité - Mictions fréquentes - Urgence de la miction - Ejaculation précoce - Absence d'érection - Impuissance	<input type="checkbox"/>
Symptômes du système nerveux autonome Bouche sèche - Accès de rougeur - Pâleur - Tendance à la sudation - Vertiges - Céphalée de tension - Horripilation	<input type="checkbox"/>
Comportement lors de l'entretien Général : Tendru, non à son aise - Agitation nerveuse des mains, tripote ses doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir - Instabilité - va-et-vient - Tremblement des mains - Front plissé - Faciès tendu - Augmentation du tonus musculaire - Respiration hâletante - Pâleur faciale Physiologique : Avale sa salive - Eructations - Tachycardie au repos - Rythme respiratoire à plus de 20/mn - Réflexe tendineux vifs - Tremblements - Dilatation pupillaire - Exophtalmie - Sudation - Battements des paupières.	<input type="checkbox"/>

- 0-7: pas d'anxiété ou anxiété minimale
- 8-14: anxiété légère
- 15-23: anxiété modérée
- 24 et plus: anxiété sévère

Annexe 2 : Inventaire d'anxiété État-Trait Forme Y (State-Trait Anxiety Inventory, STAI-Y), d'après Spielberger et al, 1983



Questionnaire STAI-Y1 ETAT

State Trait Anxiety Inventory-Form Y
Autoquestionnaire de Spielberger

Imaginez la situation suivante : dans quelques instants, vous allez participer à une compétition ou passer un concours dont le résultat est particulièrement important pour vous et la suite de votre carrière.

Ci-après figurent un certain nombre de déclarations que les gens utilisent souvent pour se décrire. Lisez chacun des énoncés et cochez la case appropriée de droite qui semble décrire le mieux ce que vous ressentez dans cette situation. Il n'existe ni bonnes ni mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur chacun des points. Répondez à toutes les questions et ne cochez qu'une case pour chacune d'entre elles.

En ce moment, dans cette situation :	Pas du tout	Un peu	Moderément	Beaucoup
1. Je me sens calme.	1	2	3	4
2. Je me sens en sécurité.	1	2	3	4
3. Je suis tendu(e).	1	2	3	4
4. Je me sens surmené(e).	1	2	3	4
5. Je me sens tranquille.	1	2	3	4
6. Je me sens ému(e), bouleversé(e).	1	2	3	4
7. Je m'inquiète à l'idée de malheurs possibles.	1	2	3	4
8. Je me sens comblé(e).	1	2	3	4
9. Je me sens effrayé(e).	1	2	3	4
10. Je me sens bien, à l'aise.	1	2	3	4
11. Je me sens sûr(e) de moi.	1	2	3	4
12. Je me sens nerveux(e).	1	2	3	4
13. Je suis agité(e).	1	2	3	4
14. Je me sens indécis(e).	1	2	3	4
15. Je suis détendu(e).	1	2	3	4
16. Je me sens satisfait(e).	1	2	3	4
17. Je suis inquiet(e).	1	2	3	4
18. Je me sens troublé(e).	1	2	3	4
19. Je sens que j'ai les nerfs solides.	1	2	3	4
20. Je me sens dans de bonnes dispositions.	1	2	3	4

NOM/ID : ID.20240504.1031.1714811462 Homme Femme

Né(e), le : 04-05-2024

[0] / 0/20 réponses

Vous avez répondu à 0/20 questions.



Questionnaire STAI-Y2 TRAIT

State Trait Anxiety Inventory-Form Y
Autoquestionnaire de Spielberger

Ci-après figurent un certain nombre de déclarations que les gens utilisent souvent pour se décrire. Lisez chacun des énoncés et cochez dans la case appropriée de droite ce qui convient le mieux à la façon dont vous vous sentez en général. Il n'existe ni bonnes ni mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur chacun des points, mais donnez la réponse qui semble décrire le mieux ce que vous ressentez généralement. Répondez à toutes les questions et ne cochez qu'une case pour chacune d'entre elles.

En général, dans mon quotidien :	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21. Je me sens dans de bonnes dispositions.	1	2	3	4
22. Je me sens nerveux(se) et agité(e).	1	2	3	4
23. Je me sens content(e) de moi-même.	1	2	3	4
24. Je voudrais être aussi heureux(se) que les autres semblent l'être.	1	2	3	4
25. J'ai l'impression d'être un(e) raté(e).	1	2	3	4
26. Je me sens reposé(e).	1	2	3	4
27. Je suis d'un grand calme.	1	2	3	4
28. Je sens que les difficultés s'accumulent au point où je n'arrive pas à les surmonter.	1	2	3	4
29. Je m'en fais trop pour des choses qui n'en valent pas vraiment la peine.	1	2	3	4
30. Je suis heureux(se).	1	2	3	4
31. J'ai des pensées troublantes.	1	2	3	4
32. Je manque de confiance en moi.	1	2	3	4
33. Je me sens en sécurité.	1	2	3	4
34. Prendre des décisions m'est facile.	1	2	3	4
35. Je sens que je ne suis pas à la hauteur de la situation.	1	2	3	4
36. Je suis satisfait(e).	1	2	3	4
37. Des idées sans importance me passent par la tête et me tracassent.	1	2	3	4
38. Je prends les déceptions tellement à cœur que je n'arrive pas à les chasser de mon esprit.	1	2	3	4
39. Je suis une personne qui a les nerfs solides.	1	2	3	4
40. Je deviens tendu(e) ou bouleversé(e) quand je songe à mes préoccupations et à mes intérêts récents.	1	2	3	4

NOM/ID : ID.20240504.1031.1714811462 Homme Femme

Né(e), le : 04-05-2024

[0] / 0/20 réponses

Vous avez répondu à 0/20 questions.



Questionnaire STAI-Y ETAT-TRAIT

State Trait Anxiety Inventory-Form Y
Test de Spielberger - Impact Fatigue

Date de test : 04-05-2024

NOM/ID : ID.20240504.1031.1714811462 Homme Femme

Né(e), le :

Qualité du sommeil au cours du mois dernier :

- Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps pour vous endormir chaque soir ?

- Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn ?

- Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

Nombre de minutes :

Endormissements < à 30 mn ?

Qualité du sommeil...

Habituellement, la fatigue modifie la nature et/ou l'intensité de mes ressentis : Influence de la fatigue

Résultats :

STAI-Y1 ETAT (0) / 0/20 réponses

Vous avez répondu à 0/20 questions.

STAI-Y2 TRAIT (0) / 0/20 réponses

Vous avez répondu à 0/20 questions.

Ce double modèle de l'anxiété : temporaire (STAI-Y1) et/ou stable (STAI-Y2) est sous-tendu par des activités cérébrales distinctes. L'anxiété trait s'associe à une modification de la structure de la matière grise du cortex frontal médial (illustration en rouge). L'anxiété état est corrélée au seul changement de connectivité de régions plus postérieures - cuneus, préuncus[vent], lobe pariétal - (Saviola et al. 2020). Cela a des implications concrètes dans la prise en charge de l'anxiété par les techniques de neuromodulation non invasives. La méditation, le biofeedback HRV ou le Neurofeedback cibleront alors les cortex concernés.

Références :

- Questionnaire STAI-Y State & Trait : <https://institutneurosport.com/questionnaire-anxiete-spielberger.html>
- Notice des options de ce questionnaire : <https://institutneurosport.com/notice-stai.pdf>
- Bruban-Schweitzer M, Puchan S. 2019. Manuel de STAI Forme Y. Adaptation Française. Paris: ECPA, 1993.
- Echelle Dépression et Anxiété (EDA) : <https://institutneurosport.com/echelle-anxiete-depression-bad.html>
- Questionnaire TMA-2 (2006modifié) : <https://institutneurosport.com/questionnaire-anxiete-performance-022.html>
- Usages & limites : [https://institutneurosport.com/questionnaires-sante-replissables.pdf#m11\(usages.html\)](https://institutneurosport.com/questionnaires-sante-replissables.pdf#m11(usages.html))
- <https://www.rivms.com/fr/test-questionnaire-anxiete-generale-spielberger/>
- STAI Spring tool certification analysis des ordinateurs : <http://www.neu.org/ncjone.php>
- <https://form-evaluation.com/medecine/brain/brain/150/State-Trait-Anxiety-Inventory.pdf>
- Spielberger C. D., et al. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Saviola et al. 2020. Trait and state anxiety are mapped differently in the human brain. Sci Rep 10, 11112 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68008-1>
- Liemann, A. 2009. Supports pédagogiques : <https://www.cerim.org/medecine/brain/brain/150/State-Trait-Anxiety-Inventory-Form-Adulte.html> ou <https://www.pneumoclinical.fr/brain/>
- Langreny V et al 2012. Risques psychosociaux : outils d'évaluation Inventaire d'anxiété État-Trait Forme Y (State-Trait anxiety Inventory STAI-Y). Références en santé au travail N°131, 2012.
- Gauthier J, Bouchard S. Adaptation canadienne française de la forme révisée du State-Trait anxiety inventory de Spielberger. Revue canadienne des sciences du comportement.

Chaque item est coté de 1 à 4, 1 indiquant le degré d'anxiété le plus faible et 4 le degré le plus fort.

Annexe 3 : Échelles de dépression, d'anxiété et de stress, DASS (Depression Anxiety Stress Scales) d'après Lovibond, 1993

Veillez lire chaque énoncé et indiquez lequel correspond le mieux à votre expérience au cours de la dernière semaine. Indiquez votre choix en encerclant le chiffre qui y correspond (soit 0, 1, 2 ou 3). Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Ne vous attardez pas trop longuement aux énoncés.

L'échelle de notation est la suivante :

- 0 ne s'applique pas du tout à moi
- 1 s'applique un peu à moi, ou une partie du temps
- 2 s'applique beaucoup à moi, ou une bonne partie du temps
- 3 s'applique entièrement à moi, ou la grande majorité du temps

1	Je me suis aperçu(e) que des choses insignifiantes me troublaient.	0	1	2	3
2	J'ai été conscient(e) d'avoir la bouche sèche.	0	1	2	3
3	J'ai eu l'impression de ne pas pouvoir ressentir d'émotion positive.	0	1	2	3
4	J'ai eu de la difficulté à respirer (par exemple, respirations excessivement rapides, essouffement sans effort physique).	0	1	2	3
5	J'ai eu de la difficulté à initier de nouvelles activités.	0	1	2	3
6	J'ai eu tendance à réagir de façon exagérée.	0	1	2	3
7	Je me suis senti(e) faible (par exemple, les jambes qui allaient se dérober sous moi).	0	1	2	3
8	J'ai eu de la difficulté à me détendre.	0	1	2	3
9	Je me suis trouvé(e) dans des situations qui me rendaient tellement anxieux(se) que j'ai été très soulagé(e) lorsqu'elles ont pris fin.	0	1	2	3
10	J'ai eu le sentiment de ne rien envisager avec plaisir.	0	1	2	3
11	Je me suis aperçu(e) que j'étais assez facilement contrarié(e).	0	1	2	3
12	J'ai eu l'impression de dépenser beaucoup d'énergie nerveuse.	0	1	2	3
13	Je me suis senti(e) triste et déprimé(e).	0	1	2	3
14	Je me suis aperçu(e) que je devenais impatient(e) lorsque j'étais retardé(e) de quelque façon que ce soit (par exemple dans les ascenseurs, aux feux de circulation, lorsque je devais attendre).	0	1	2	3
15	Je me suis senti(e) étourdi(e).	0	1	2	3
16	J'ai eu l'impression d'avoir perdu goût à presque tout.	0	1	2	3
17	J'ai eu le sentiment de ne pas valoir grand chose comme personne.	0	1	2	3
18	J'ai eu l'impression d'être assez susceptible.	0	1	2	3
19	J'ai transpiré de façon perceptible (par exemple, les mains moites) en l'absence de températures élevées ou d'effort physique.	0	1	2	3
20	J'ai eu peur sans bonne raison.	0	1	2	3
21	J'ai eu le sentiment que la vie n'en valait pas la peine.	0	1	2	3
22	J'ai trouvé difficile de décompresser.	0	1	2	3
23	J'ai eu de la difficulté à avaler.	0	1	2	3
24	J'ai eu de la difficulté à prendre plaisir à ce que je faisais.	0	1	2	3
25	J'ai été conscient(e) des palpitations de mon cœur en l'absence d'effort physique (sensation d'augmentation de mon rythme cardiaque ou l'impression que mon cœur venait de sauter).	0	1	2	3
26	Je me suis senti(e) abattu(e) et triste.	0	1	2	3
27	Je me suis aperçu(e) que j'étais très irritable.	0	1	2	3
28	J'ai eu le sentiment d'être presque pris(e) de panique.	0	1	2	3
29	J'ai trouvé difficile de me calmer après avoir été contrarié(e) par quelque chose.	0	1	2	3
30	J'ai eu peur d'être déconcerté(e) par une tâche insignifiante mais non-familière.	0	1	2	3
31	J'ai été incapable de me sentir enthousiaste au sujet de quoi que ce soit.	0	1	2	3
32	J'ai trouvé difficile de tolérer des interruptions à ce que je faisais.	0	1	2	3
33	J'ai été dans un état de tension nerveuse.	0	1	2	3
34	J'ai eu le sentiment d'être sans valeur.	0	1	2	3
35	J'ai été intolérant(e) à tout ce qui m'empêchait de faire ce que j'avais à faire.	0	1	2	3
36	Je me suis senti(e) terrifié(e).	0	1	2	3
37	Je n'ai rien pu voir dans l'avenir qui me donnait de l'espoir.	0	1	2	3
38	J'ai eu l'impression que la vie n'avait pas de sens.	0	1	2	3
39	Je me suis aperçu(e) que je devenais agité(e).	0	1	2	3
40	Je me suis inquiété(e) en pensant à des situations où je pourrais paniquer et faire de moi un(e) idiot(e).	0	1	2	3
41	J'ai eu des tremblements (par exemple, des mains).	0	1	2	3
42	J'ai trouvé difficile d'être motivé(e) à commencer des activités.	0	1	2	3

- DASS-S / items 1-6-8-11-12-14-18-22-27-29-32-33-35-39
- DASS-A: items 2-4-7-9-15-19-20-23-25-28-30-36-40-41
- DASS-D: items 3-5-10-13-16-17-21-24-26-31-34-37-38-42

Annexe 4 : Questionnaire général sur la santé, GHQ-28 (General Health Questionnaire) d'après Goldberg,1979 [99]

Consigne : *Veillez lire ce qui suit avec attention : Nous aimerions savoir si vous avez eu des problèmes médicaux et comment, d'une manière générale, vous vous êtes porté(e) ces dernières semaines. Veuillez répondre à toutes les questions, en entourant la réponse qui vous semble correspondre le mieux à ce que vous ressentez. Rappelez-vous que nous désirons obtenir des renseignements sur les problèmes actuels et récents et non pas ceux que vous avez pu avoir dans le passé. Il est important que vous essayiez de répondre à toutes les questions.*

1. Vous êtes-vous senti(e) parfaitement bien et en bonne santé ?

mieux que d'habitude	moins bien que d'habitude
comme d'habitude	beaucoup moins bien que d'habitude
2. Avez-vous éprouvé le besoin d'un bon remontant ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
3. Vous êtes vous senti(e) à plat et pas dans votre assiette ("mal fichu(e)") ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
4. Vous êtes vous senti(e) malade ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
5. Avez-vous eu des douleurs à la tête ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
6. Avez-vous eu une sensation de serrement ou de tension dans la tête ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
7. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ou des frissons ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
8. Avez-vous manqué de sommeil à cause de vos soucis ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
9. Avez-vous eu de la peine à rester endormi(e) ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
10. Vous êtes-vous senti(e) constamment tendu(e) ou "stressé(e)" ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
11. Vous êtes-vous senti(e) irritable et de mauvaise humeur ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
12. Avez-vous été effrayé(e) et pris(e) de panique sans raison valable

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
13. Vous êtes-vous senti(e) dépassé(e) par les événements ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
14. Vous êtes-vous senti(e) continuellement énervé(e) ou tendu(e) ?

pas du tout	un peu plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
15. Avez-vous réussi à rester actif(ve) et occupé(e) ?

plus que d'habitude	moins que d'habitude
comme d'habitude	bien moins que d'habitude
16. Avez-vous mis plus de temps à faire les choses habituelles ?

moins de temps que d'habitude	plus que d'habitude
autant que d'habitude	beaucoup plus de temps que d'habitude
17. Avez-vous eu le sentiment que dans l'ensemble vous faisiez bien les choses ?

mieux que d'habitude	moins bien que d'habitude
aussi bien que d'habitude	beaucoup moins bien que d'habitude
18. Avez-vous été satisfait(e) de la façon dont vous avez fait votre travail ?

plus satisfait(e)	moins satisfait(e)
comme d'habitude	bien moins satisfait(e)
19. Avez-vous eu le sentiment de jouer un rôle utile dans la vie ?

plus que d'habitude	moins utile que d'habitude
comme d'habitude	bien moins utile
20. Vous êtes-vous senti(e) capable de prendre des décisions ?

plus que d'habitude	moins capable que d'habitude
comme d'habitude	bien moins capable
21. Avez-vous été capable d'apprécier vos activités quotidiennes normales ?

plus que d'habitude	moins que d'habitude
comme d'habitude	bien moins que d'habitude
22. Vous êtes-vous considéré(e) comme quelqu'un qui ne valait rien ?

pas du tout	plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
23. Avez-vous eu le sentiment que la vie est totalement sans espoir ?

pas du tout	plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
24. Avez-vous eu le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue ?

pas du tout	plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
25. Avez-vous pensé à la possibilité de vous supprimer ?

certainement pas	m'a traversé l'esprit
je ne pense pas	oui certainement
26. Avez-vous pensé que parfois vous n'arriviez à rien parce que vos nerfs étaient à bout ?

pas du tout	plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
27. Vous est-il arrivé de souhaiter être mort(e) et loin de tout ça ?

pas du tout	plus que d'habitude
pas plus que d'habitude	bien plus que d'habitude
28. Est-ce que l'idée de vous supprimer réapparaissait continuellement dans votre esprit ?

certainement pas	m'a traversé l'esprit
je ne pense pas	oui certainement

(Symptômes somatiques : items 1-7, anxiété : item 8-14, dysfonctionnement social : items 15-21, dépression sévère : items 22-28)

Annexe 5 : Le Competitive State Anxiety Inventory-2 (CSAI-2), ou inventaire d'anxiété de l'état compétitif

COMPETITIVE STATE ANXIETY INVENTORY-2C REVISED

AGE

SEX

NO.	ITEM	Not at all	Somewhat	Moderately so	Very much so
1	I am worried that I may not do well in this competition.	1	2	3	4
2	I feel self-confidence.	1	2	3	4
3	I feel nervous.	1	2	3	4
4	I am worried about loosing.	1	2	3	4
5	I feel tense in my stomach.	1	2	3	4
6	I am confident I can meet the challenge.	1	2	3	4
7	I am worried about choking under pressure.	1	2	3	4
8	My heart is racing.	1	2	3	4
9	I am confident about performing well.	1	2	3	4
10	I am worried about performing poorly.	1	2	3	4
11	I feel my stomach sinking.	1	2	3	4
12	I am confident because I mentally picture myself reaching my goal.	1	2	3	4
13	I am worried that other will be disappointed with my performance.	1	2	3	4
14	My hands are clammy.	1	2	3	4
15	I am confident of coming through under pressure.	1	2	3	4
16	My body feels tight.	1	2	3	4

Annexe 6 : Échelle de stress perçu, PSS (Perceived Stress Scale) d'après Cohen et al, 1983

Diverses questions vont vous être posées ci-après. Elles concernent vos sensations et pensées pendant le mois qui vient de s'écouler. A chaque fois, nous vous demandons d'indiquer comment vous vous êtes senti(e) le mois dernier.

Bien que certaines questions soient proches, il y a des différences entre elles, et chacune doit être considérée comme une question indépendante des autres. La meilleure façon de procéder est de répondre assez rapidement.

N'essayez pas de compter le nombre de fois où vous vous êtes senti(e) de telle ou telle façon, mais **indiquez plutôt la réponse qui vous paraît la plus proche de la réalité parmi les 5 choix proposés :**

- 1 Jamais
- 2 Presque Jamais (rarement)
- 3 Parfois
- 4 Assez souvent
- 5 Très souvent

Mettre une croix dans la case correspondant à votre réponse.

Au cours du dernier mois, combien de fois...	Jamais	Presque jamais	Parfois	Assez souvent	Très souvent
1 ... avez-vous été dérangé(e) par un événement inattendu ?					
2 ... vous a-t-il semblé difficile de contrôler les choses importantes de votre vie ?					
3 ... vous êtes-vous senti(e) nerveux(se) et stressé(e) ?					
4 ... avez-vous affronté avec succès les petits problèmes et ennuis quotidiens ?					
5 ... avez-vous senti que vous faisiez face efficacement aux changements importants qui survenaient dans votre vie ?					
6 ... vous êtes-vous senti(e) confiant(e) dans vos capacités à prendre en main vos problèmes personnels ?					
7 ... avez-vous senti que les choses allaient comme vous le vouliez ?					
8 ... avez-vous pensé que vous ne pouviez pas assumer toutes les choses que vous deviez faire ?					
9 ... avez-vous été capable de maîtriser votre énervement ?					
10 ... avez-vous senti que vous dominiez la situation ?					
11 ... vous êtes-vous senti(e) irrité(e) parce que les événements échappaient à votre contrôle ?					
12 ... vous êtes-vous surpris(e) à penser à des choses que vous deviez mener à bien ?					
13 ... avez-vous été capable de contrôler la façon dont vous passiez votre temps ?					
14 ... avez-vous trouvé que les difficultés s'accumulaient à un tel point que vous ne pouviez les surmonter ?					

- La cotation des items 1-2-3-8-11-12-14 est : 0 Jamais, 1 Presque jamais, 2 Parfois, 3 Assez souvent, 4 Très souvent.
- La cotation des items 4-5-6-7-9-10-13 est inversée.



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE 17 juin 2024

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

DES PROBIOTIQUES AUX PSYCHOBIONIQUES

Résumé

Des études précliniques et cliniques ont montré que les probiotiques, en régulant le fonctionnement du système nerveux central par l'axe intestin-cerveau, peuvent avoir un impact bénéfique sur le stress, l'anxiété, la dépression, les fonctions cognitives et le comportement. Ces probiotiques, également appelés psychobiotiques, sont devenus des sujets d'intérêt majeur dans la recherche en santé mentale.

TITLE

FROM PROBIOTICS TO PSYCHOBIONICS

Summary

Preclinical and clinical studies have shown that probiotics, by regulating the functioning of the central nervous system through the gut-brain axis, can have a beneficial impact on stress, anxiety, depression, cognitive functions and behavior. These probiotics, also called psychobiotics, have become subjects of major interest in mental health research.

Mots-clés

Probiotiques, Psychobiotiques, SNC, Microbiote intestinal, Axe intestin-cerveau, Stress, Anxiété
