



HAL
open science

Alimentation et santé mentale, application pratique à l'officine

Cassilda Touam

► **To cite this version:**

Cassilda Touam. Alimentation et santé mentale, application pratique à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04690136

HAL Id: dumas-04690136

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04690136v1>

Submitted on 6 Sep 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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2024

N°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Cassilda TOUAM

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2024

***ALIMENTATION ET SANTE MENTALE,
APPLICATION PRATIQUE A L'OFFICINE***

Présidente : Mme Delphine CARBONNELLE, Professeur de Physiologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : M. Hassan NAZIH, Professeur de Biochimie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membre du jury : Mme Solène BAHIER, Pharmacien d'officine, Saint Jean de Boiseau

Remerciements

La rédaction de cette thèse n'aurait pas été possible sans le soutien et la bienveillance de plusieurs personnes, envers lesquelles je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude.

A M. NAZIH, directeur de thèse,

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse sur ce sujet qui me tient à cœur. Votre expérience, vos corrections et votre disponibilité m'ont aidé à mener à bien ce projet. Merci également pour la qualité de vos enseignements depuis la PACES et ce tout premier cours sur les glucides.

A Mme CARBONNELLE, présidente du jury,

Merci d'avoir accepté de présider le jury lors de la soutenance de ma thèse. Merci pour la qualité de vos enseignements et votre présence bienveillante tout au long de ces études.

Merci également à mes personnes ressources,

A Papa, à Maman, et à mes frères Yannis et Mathéo,

Vous m'avez apporté un soutien sans faille, et m'avez toujours encouragée dans mes choix, même les plus farfelus comme me lancer dans des études de pharmacie. C'est en partie grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui, merci. Et en plus maintenant vous êtes incollables sur le microbiote et ça c'est top !

A Antoine, joli soleil,

Ton amour m'a accompagnée au quotidien pendant la rédaction de ma thèse, ainsi que ton soutien moral, tes bons petits plats et tes mots réconfortants. Merci d'avoir tout rendu plus facile, tu es formidable.

A ma biboume Laura, à Bertrand et à Victor,

C'est grâce à toi Laura que j'ai survécu aux TP de chimie ana, heureusement que tu étais là pour rattraper mes bêtises (non non je n'ai pas oublié d'ajouter le réactif...), merci pour ta présence bienveillante et les montagnes de câlins.

Merci Bertrand, pour tout. Tu as été important pour moi dès le début, même si j'ai pas retenu tout de suite ton prénom, merci pour ton soutien dans les moments difficiles et pour ces soirées passées à refaire le monde.

Victor, je te souhaite le meilleur pour la suite, et surtout n'arrête jamais de jouer au shogi stp mec ok ?

A mes copains du lycée qui ont été là jusqu'au bout,

J'ai hâte de fêter avec vous l'aboutissement de ce travail.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Halle à Saint Jean de Boiseau,

Merci à Solène et Célia, vous êtes des titulaires exemplaires et à l'écoute du bien-être de votre équipe et de vos patients. Vos connaissances en nutrition m'ont beaucoup inspirée pour le choix de mon sujet de thèse.

Merci à Hélène, Séverine et Julie, pour votre partage d'expérience et votre bonne humeur, c'est un plaisir de travailler avec vous. Merci également à Noémi pour ses sages conseils.

Merci à Pauline, Amandine et Chloé, je vous souhaite à toutes un très bel avenir professionnel.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	6
Table des illustrations	9
INTRODUCTION	12
PARTIE I – LA SANTE MENTALE	13
I.1 – Présentation du système nerveux central	13
A. L’architecture du système nerveux central	13
B. Le tissu cérébral	17
C. Les cellules nerveuses et la neurotransmission	18
D. Les cellules gliales non-neuronales	21
I.2 – Vue d’ensemble des troubles mentaux et de leur prise en charge en médecine conventionnelle	24
A. La santé mentale : des données préoccupantes	24
B. Les troubles mentaux selon le DSM-5	25
C. La prise en charge des troubles mentaux en médecine conventionnelle	32
D. Les limites de la prise en charge actuelle	38
I.3 – L’impact de l’alimentation sur la sévérité des troubles mentaux	40
A. Une alimentation saine semble être associée à un moindre risque de développer une symptomatologie dépressive	40
B. La première étude interventionnelle : l’étude SMILES en 2017	41
C. L’approfondissement des données par l’étude HELFIMED en 2019	44
PARTIE II – LES MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES SUSCEPTIBLES D’ETRE MODULES PAR L’ALIMENTATION	46
II.1 – La neuro-inflammation	46
A. L’inflammation	46
B. La neuro-inflammation dans le cas de la dépression	50
II.2 – Le stress oxydant	61
A. Le système pro-oxydant	61
B. Les effets du stress oxydant sur l’organisme	65
C. Le cas de la dépression	75
II.3 – Le microbiote intestinal	81

A. Le microbiote intestinal humain.....	81
B. L'axe intestin-cerveau et l'effet modulateur sur le SNC.....	89
PARTIE III – APPLICATION PRATIQUE A L'OFFICINE	100
III.1 – L'alimentation anti-inflammatoire	100
A. Les différents acides gras.....	100
B. L'acide arachidonique et la voie des eicosanoïdes pro-inflammatoires	104
C. Limiter la consommation d'acides gras <i>trans</i> -insaturés.....	107
III.2 – L'alimentation antioxydante.....	109
A. Les principaux aliments antioxydants.....	109
B. Les risques liés à la consommation excessive d'antioxydants	112
C. Limiter l'alimentation pro-oxydante	112
III.3 – L'alimentation pour un microbiote intestinal sain	114
A. Les espèces bactériennes fibrolytiques.....	115
B. Les substrats digestibles par les bactéries intestinales	117
C. La production de métabolites par fermentation bactérienne des substrats alimentaires	118
D. Les aliments fermentés traditionnels.....	119
E. Les risques liés à une consommation excessive de fibres alimentaires	120
F. Limiter la consommation de certains aliments néfastes pour le microbiote intestinal	120
III.4 – L'alimentation en pratique	121
A. Etat des lieux de la situation nutritionnelle en France.....	121
B. Les recommandations nutritionnelles chez l'adulte	123
C. Un exemple d'alimentation saine : le régime méditerranéen	126
III.5 – Le rôle et la place du pharmacien d'officine	127
A. Le pharmacien d'officine est une ressource.....	127
B. Les nouvelles missions du pharmacien et le développement de la pharmacie clinique	127
C. Le conseil à l'officine.....	129
CONCLUSION	134
Bibliographie	135

Liste des abréviations

8-nitro-dG / 8-OHdG : 8-nitro-désoxyguanosine / 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

AG : acide gras

AGCC / AGCM / AGCL / AGCTL : acide gras à chaîne courte / moyenne / longue / très longue

AGE : produits terminaux de glycation

AGMI / AGPI : acide gras monoinsaturé / polyinsaturé

AGS : acide gras saturé

ALA : acide alpha-linolénique

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AOD / AVK : anticoagulants oraux d'action directe / antivitamine K

AP1G / AP2G : antipsychotique de 1^{ère} génération / antipsychotique de 2^{nde} génération

APA : *American Psychiatric Association*

ARA : acide arachidonique

ARS : Agence Régionale de Santé

ATP : adénosine triphosphate

BDNF : *brain-derived neurotrophic factor*

BH2 / BH4 : dihydrobioptérine / tétrahydrobioptérine

BHE : barrière hémato-encéphalique

CA : complément alimentaire

CAT : catalase

CAZyme : *carbohydrate-active-enzyme*

CEE : cellule entéro-endocrine

CESAME : Centre de Santé Mentale Angevin

CESPHARM : Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française

CGI : impression clinique globale

COX / LOX : cyclooxygénases / lipoxygénases

CRH : *corticotropin-releasing hormone*

CRP : *C-reactive protein*

DAMPs / PAMPs : *damage-associated molecular patterns / pathogen associated molecular patterns*

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DST : *Dietary Screening Tool*

EPA / DHA : acide eicosapentaénoïque / acide docosahexaénoïque

ERO : espèce reactive de l'oxygène

ESTEBAN : étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

FOS / GOS : fructo-oligosaccharides / galacto-oligosaccharides

FUT2 : fucosyltransférase 2

GABA : acide γ -aminobutyrique

GALT : *gut-associated lymphoid tissue*

GH / PL : glycoside-hydrolase / polysaccharide-lyase

GPx : glutathion peroxydase

GR : récepteur aux glucocorticoïdes

GSH / GSSG : glutathion réduit / glutathion oxydé

HADS : *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HDAC : histone désacétylase

HPA : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoire

IDO / TDO : indoléamine 2,3-dioxygénase / tryptophane 2,3-dioxygénase

IgG / IgM : immunoglobuline G / immunoglobuline M

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase

INCA : étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRSNa : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISNPR : *International Society for Nutritional Psychiatry Research*

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

JAM : *junctional adhesion molecules*

KA : acide kynurénique

LA : acide linoléique

LCS : liquide cérébro-spinal

Low FODMAP : *Low Fermentescibles Oligosaccharides Disacchararides Monosaccharides And Polyols*

LPS : lipopolysaccharide

MADRS : *Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale*

MAP kinase : *mitogen-activated protein kinase*

MDA : malondialdéhyde

MSP : Maison de Santé Pluriprofessionnelle

NOX : NAD(P)H oxydase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORAC : *Oxygen Radical Absorbance Capacity*

oxLDL : LDL oxydées

PCC : *protein carbonyl content*

Pi : phosphatidyl inositol

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PRR : *pattern recognition receptor*

QUIN : acide quinolinique

rTMS : stimulation magnétique transcrânienne

SERT : transporteur pré-synaptique de la sérotonine

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SNC / SNP : système nerveux central / système nerveux périphérique

SOD : superoxyde dismutase

TAC / TOS : *total antioxydant capacity / total oxidant status*

TBARS : réaction à l'acide thiobarbiturique

TCC : thérapie cognitivo-comportementale

TLR : *Toll like receptor*

TNC : troubles neurocognitifs

TPH1 / TPH2 : tryptophane-hydroxylase 1 / tryptophane-hydroxylase 2

Table des illustrations

Figure 1. Schéma du système nerveux central (d'après le Laboratoire des Neurosciences de la Parole et de l'Audition, 2022).....	13
Figure 2. Les huit os crâniens (d'après theskeletalsystem.net).....	15
Figure 3. Les trois couches de méninges (d'après le manuel MSD)	15
Figure 4. Structure de la barrière hémato-encéphalique (d'après Neumaier, 2021)	16
Figure 5. Coupe d'un hémisphère cérébral et des noyaux gris centraux (d'après Amiel-Tison, 2010). ..	17
Figure 6. Structure d'une cellule nerveuse (d'après le manuel MSD).....	18
Figure 7. Schéma d'une synapse chimique (d'après Meunier, 2011)	19
Figure 8. Classification et rôle des sept principaux neurotransmetteurs	21
Figure 9. Vue d'ensemble des cellules gliales (d'après Clark et Douglas, 2018)	22
Figure 10. Les 22 catégories diagnostiques du DSM-5.....	25
Figure 11. Arbre décisionnel de la prise en charge de la dépression (d'après VIDAL Recos).....	35
Figure 12. Score MADRS pour les groupes de soutien diététique et de soutien social, en début d'étude et après 12 semaines d'intervention (d'après Jacka, 2017)	43
Figure 13. Causes et conséquences de l'inflammation de bas grade (d'après Furman, 2019)	49
Figure 14. Comparaison entre l'inflammation aiguë et l'inflammation de bas grade (d'après Furman, 2019).....	50
Figure 15. Graphique en forêt des études comparant les taux d'Il-6 et de TNF-α chez les patients atteints de dépression (MDD) par rapport aux sujets contrôles (d'après Kohler, 2017)	52
Figure 16. Perméabilité de la BHE par rapport aux différentes cytokines (d'après Banks, 2009)	53
Figure 17. Les conséquences de l'inflammation sur la perméabilité de la BHE (d'après Zhao, 2022)..	54
Figure 18. Le catabolisme du tryptophane par la voie des kynurénines, entraînant la production d'acide quinolinique neurotoxique et d'acide kynurénique (d'après Steiner, 2011)	56
Figure 19. Comparaison par immunohistochimie des cellules microgliales contenant du QUIN chez les patients atteints de dépression décédés par suicide et les sujets sains, et localisation des régions d'intérêt riches en récepteurs NMDA (d'après Steiner, 2011)	57
Figure 20. Comparaison de la densité de cellules QUIN-immunopositives dans différentes zones du cerveau, chez les sujets atteints de dépression et les sujets sains (d'après Steiner, 2011)	57
Figure 21. Effet des cytokines pro-inflammatoires sur le métabolisme des neurotransmetteurs (d'après Miller, 2016)	58
Figure 22. Activation et rétrocontrôle de l'axe HPA suite à un stress déclencheur (d'après Maheu, 2003).....	58
Figure 23. La résistance aux glucocorticoïdes (d'après Malek, 2015)	59
Figure 24. Classification des principales espèces réactives de l'oxygène	61
Figure 25. La réduction tétravalente de l'oxygène en eau avec formation d'espèces intermédiaires réactives (d'après Migdal, 2011)	62
Figure 26. Réduction du dioxygène en ion superoxyde par la NAD(P)H oxydase (d'après l'Institut de Chimie Physique, Université Paris-Saclay)	63
Figure 27. Voie mitochondriale de l'apoptose suite à une agression cellulaire, ici des ondes micro-ondes (d'après Robin, 2016).....	64
Figure 28. Mécanisme de la peroxydation des acides gras poly-insaturés et nature des produits terminaux formés (d'après Favier, 2003)	66

Figure 29. Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (d'après Favier, 2003).....	67
Figure 30. Acides aminés les plus sensibles à l'oxydation et leurs produits d'oxydation (d'après Berlett, 1997).....	69
Figure 31. Le système enzymatique anti-oxydant (d'après Mury, 2018).....	69
Figure 32. Structure de la forme réduite (GSH) et oxydée (GSSG) du glutathion (d'après Valko, 2006).....	70
Figure 33. Cycle de l'oxydo-réduction du glutathion (d'après Morais Taveira, 2017).....	71
Figure 34. Les différentes formes de l'acide ascorbique (vitamine C) et la réaction avec les radicaux libres (d'après Valko, 2006).....	71
Figure 35. Inhibition de la peroxydation lipidique par l' α -tocophérol et lien avec l'acide ascorbique (d'après Cheze, 1999).....	72
Figure 36. Les trois états d'oxydation du coenzyme Q10 (d'après Yubero-Serrano, 2020).....	73
Figure 37. Structure chimique du β -carotène (d'après Shankaranarayanan, 2018).....	73
Figure 38. Structures chimiques des grands groupes de polyphénols (d'après Pandey, 2009).....	74
Figure 39. Les principaux genres bactériens dans le tractus gastro-intestinal humain (d'après Cleveland Clinic, 2015).....	82
Figure 40. Abondance des principaux genres bactériens de chaque entérotype humain (d'après Arumugam, 2011).....	83
Figure 41. Structure de l'épithélium intestinal et des entérocytes (d'après Marieb, 2010).....	84
Figure 42. Structure de l'épithélium intestinal et du GALT (d'après McDermott et Huffnagle, 2014).....	85
Figure 43. Représentation schématique d'un microbiote intestinal sain et d'un microbiote intestinal en état de dysbiose (d'après DeGruttola, 2016).....	86
Figure 44. Structure d'un lipopolysaccharide sur la membrane externe d'une bactérie (d'après Bidne, 2018).....	88
Figure 45. Représentation schématique d'une barrière intestinale saine et d'une barrière hyperperméable en situation de dysbiose (d'après lanutrition-sante.ch, 2023).....	88
Figure 46. Les différentes voies de communication de l'axe intestin-cerveau (d'après Rubinstein, 2023).....	89
Figure 47. Structure du système nerveux entérique (d'après Wang, 2021).....	90
Figure 48. La synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane (d'après Pagire, 2022).....	91
Figure 49. Les espèces bactériennes capables de synthétiser la sérotonine à partir du tryptophane (d'après O'Mahony, 2015).....	92
Figure 50. Expression des cytokines pro-inflammatoires dans les groupes NCD, HFD et HB (d'après Zhai, 2019).....	93
Figure 51. Niveaux d'AGCC et d'endotoxines dans les fèces et le sérum dans les groupes NCD, HFD et HB (d'après Zhai, 2019).....	94
Figure 52. Vue d'ensemble des effets immunomodulateurs du butyrate (d'après Cleveland Clinic, 2021).....	95
Figure 53. Taux plasmatiques d'ACTH et de corticostérone en réponse à un stress chez les souris axéniques et chez les souris contrôles (d'après Sudo, 2004).....	97
Figure 54. Métabolites bactériens et sécrétion de peptides gastro-intestinaux par les cellules entéro-endocrines de l'intestin (d'après Arora, 2021).....	98
Figure 55. Structure d'un triglycéride et des acides gras (d'après l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, 2017).....	100

Figure 56. Structure et classification des principaux acides gras (d'après L'observatoire de la prévention, Institut de cardiologie de Montréal, 2020).....	101
Figure 57. Les voies métaboliques de conversation des acides linoléiques et alpha-linoléniques alimentaires (d'après l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2014) .	103
Figure 58. Représentation simplifiée des voies de biosynthèse des eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique (d'après Blank, 2014)	104
Figure 59. Actions physiologiques des eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique (d'après l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2014)	105
Figure 60. Biosynthèse des médiateurs lipidiques spécialisés de la résolution pour un retour à l'homéostasie (d'après Serhan, 2015).....	105
Figure 61. Structures chimiques d'un acide gras saturé, d'un acide gras cis-insaturé et d'un acide gras trans-insaturé (d'après Ubhayasekera, 2009)	107
Figure 62. Principales sources d'antioxydants dans l'alimentation	110
Figure 63. Structure chimique du Trolox (d'après la base de données PubChem)	111
Figure 64. Indice ORAC de certains aliments antioxydants (selon Bio Linéaires, 2020)	111
Figure 65. La formation de produits terminaux de glycation pro-oxydants et pro-inflammatoires au cours de la réaction de Maillard (d'après Videira, 2018)	113
Figure 66. Proposition de classification des fibres alimentaires (d'après l'Académie d'Agriculture de France, 2023).....	114
Figure 67. Principales espèces bactériennes décrites comme fibrolytiques (d'après Mosoni, 2014)	115
Figure 68. Potentiel digestif du microbiote intestinal humain (d'après El Kaoutari, 2014)	116
Figure 69. Structures chimiques de l'amylose et de l'amylopectine constituant l'amidon (d'après Ab'lah, 2018)	117
Figure 70. Principaux déterminants comportementaux et métaboliques de l'espérance de vie en bonne santé (d'après Santé Publique France, 2019).....	122
Figure 71. Les recommandations nutritionnelles chez l'adultes (d'après Santé Publique France, 2019)	125
Figure 72. Brochure grand public "50 petites astuces pour manger mieux et bouger plus" (d'après Santé Publique France, 2023).....	131

ALIMENTATION ET SANTE MENTALE, APPLICATION PRATIQUE A L'OFFICINE

INTRODUCTION

Aujourd'hui, le rôle de l'alimentation dans la prévention des pathologies et le maintien de la santé est connu du grand public et de l'ensemble des professionnels de santé. Cependant, une dimension pourtant fondamentale de la santé est souvent délaissée par le corps médical et les patients eux-mêmes : la santé mentale.

D'après le rapport mondial sur la santé mentale publié par l'OMS en 2022, près d'une personne sur huit présente un trouble mental, les troubles anxieux et les troubles dépressifs étant les plus courants. L'espérance de vie des personnes atteintes de graves problèmes de santé mentale est inférieure de 10 à 20 ans à celle de l'ensemble de la population, et le suicide est la deuxième cause de mortalité chez les jeunes à l'échelle mondiale (1). Etant donnée la gravité de la situation, il semble urgent de réfléchir à des pistes d'amélioration dans la prise en charge des troubles de la santé mentale. C'est ce que nous allons tenter de faire dans ce travail.

Dans un premier temps, nous allons approfondir la notion de santé mentale. Nous allons d'abord présenter le système nerveux central, puis les différents troubles mentaux et leur prise en charge en médecine conventionnelle. Enfin nous tenterons d'analyser l'impact du facteur alimentation sur la sévérité des troubles mentaux.

Dans un second temps, nous allons décrire le fonctionnement de trois grands mécanismes neurobiologiques susceptibles d'être modulés par l'alimentation : la neuro-inflammation, le stress oxydant et le microbiote intestinal.

Enfin, la dernière partie de ce travail sera consacrée à l'application pratique. Nous donnerons les grandes lignes d'une alimentation anti-inflammatoire, antioxydante et favorisant un microbiote intestinal sain. Nous ferons ensuite l'état des lieux de la situation en France, et nous nous intéresserons aux recommandations nutritionnelles officielles. Nous réfléchirons pour finir au rôle et à la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement nutritionnel des patients atteints de troubles mentaux.

PARTIE I – LA SANTE MENTALE

Avant de parler de santé mentale, il est nécessaire de définir les différentes structures impliquées. Nous allons donc dans un premier temps décrire l'organisation et le fonctionnement du système nerveux central. Nous établirons ensuite un panorama des différents troubles en lien avec la santé mentale, ainsi que leur prise en charge en médecine conventionnelle. Enfin, nous tenterons d'analyser l'impact d'un facteur modifiable, l'alimentation, sur la sévérité des troubles mentaux.

I.1 – Présentation du système nerveux central

Le système nerveux est un réseau complexe, permettant à l'organisme d'interagir avec son environnement. Il est classiquement divisé en deux systèmes complémentaires : le système nerveux central (SNC), centre de contrôle et de traitement de l'information, et le système nerveux périphérique (SNP), reliant le SNC au reste du corps et permettant de véhiculer les informations sensibles et motrices.

Pour ce travail nous allons nous focaliser sur le SNC, siège des facultés intellectuelles et cognitives, dont le bon fonctionnement est nécessaire à la santé globale de l'organisme et tout particulièrement à la santé mentale. Son rôle est d'organiser, de contrôler et de réguler les fonctions essentielles de l'organisme : la motricité et l'équilibre, la perception, les fonctions intellectuelles, les émotions et la mémoire, ainsi que le comportement. Nous allons d'abord détailler l'architecture du système nerveux central et du tissu cérébral, son fonctionnement, puis nous verrons les différentes cellules qui le composent : les cellules nerveuses et les cellules gliales, ainsi que le rôle de chacune.

A. L'architecture du système nerveux central

Le système nerveux central est composé de l'encéphale et de la moelle épinière (Figure 1).

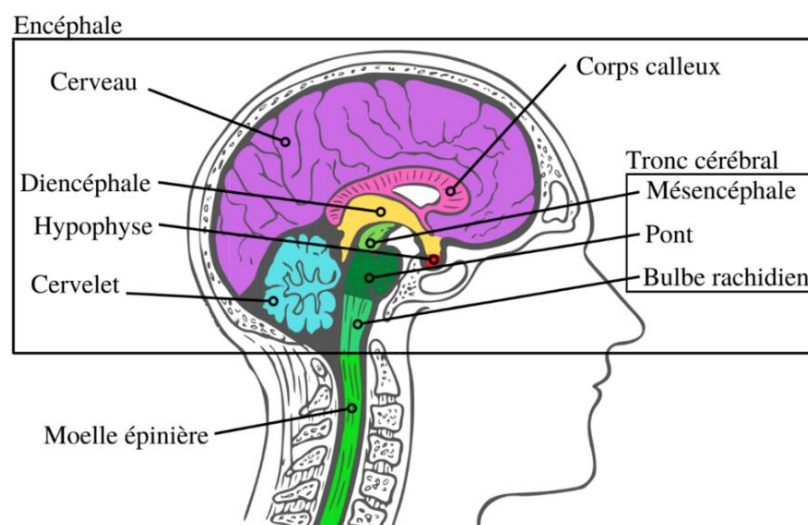


Figure 1. Schéma du système nerveux central (d'après le Laboratoire des Neurosciences de la Parole et de l'Audition, 2022)

A.1 – L'encéphale

L'encéphale est logé à l'intérieur de la boîte crânienne, et regroupe trois organes distincts : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral.

A.1.1 – Le cerveau

La majeure partie du cerveau, le télencéphale, est constitué de deux hémisphères (droit et gauche), reliés par le corps calleux et partagés en zones appelées « lobes ». D'une manière générale, les lobes de l'hémisphère droit commandent le côté gauche du corps et inversement. Chaque hémisphère contient (2) :

- Un lobe frontal : lieu du raisonnement, du langage et de la coordination motrice
- Un lobe pariétal : siège de la conscience du corps et du repérage dans l'espace
- Un lobe occipital : centre de la vision
- Un lobe temporal : centre de l'audition, de la mémoire et des émotions notamment grâce à la présence d'une petite structure appelée « hippocampe »
- Un lobe limbique : pour le traitement des informations émotionnelles et les affects
- Un lobe de l'insula : pour le traitement de la douleur, des odeurs et du goût

Le diencephale est la partie du cerveau située à la base, sous le corps calleux, recouvert par les hémisphères cérébraux. Il regroupe le thalamus (coordinateur des informations sensorielles) et l'hypothalamus (contrôle de l'appétit, de la température du corps, du sommeil, ...), lui-même relié à l'hypophyse (rôle fondamental dans la production des hormones, contrôle la croissance, la production de lait maternel, la fertilité, la puberté, ...) (3).

A.1.2 – Le cervelet

Le cervelet est situé à l'arrière de l'encéphale, sous les lobes occipitaux. C'est le centre de la coordination : il joue le rôle de synchronisateur pour la coordination et le maintien des postures et de l'équilibre (4,5).

A.1.3 – Le tronc cérébral

Le tronc cérébral fait le lien entre les hémisphères cérébraux et la moelle épinière. Il est constitué de 3 parties : le mésencéphale, le pont et le bulbe rachidien. Il contrôle la plupart des fonctions vitales de l'organisme : battements du cœur, respiration, tension artérielle, Il commande également la mobilité des yeux, les mouvements du visage et la déglutition (3).

A.2 – La moelle épinière

La moelle épinière est le prolongement de l'encéphale. Elle sort de la boîte crânienne pour descendre dans le canal rachidien, résultant de la superposition des vertèbres de la colonne vertébrale. C'est une colonne épaisse de nerfs, s'étendant du tronc cérébral jusqu'à la région lombaire. Elle fait circuler les informations vers le système nerveux périphérique, via les nerfs rachidiens (6).

A.3 – Les structures de protection du système nerveux central

A.3.1 – Les os du crâne

La fonction principale du crâne est de protéger l'encéphale. Il communique avec les vertèbres au niveau du trou occipital (Figure 2).

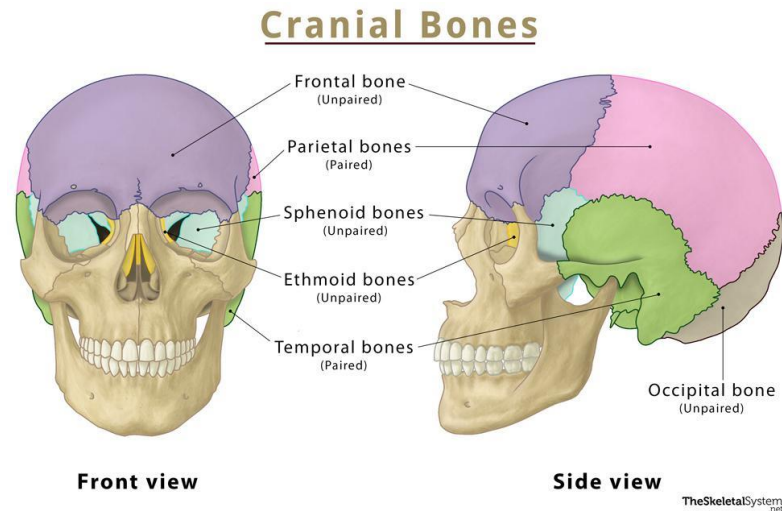


Figure 2. Les huit os crâniens (d'après theskeletalsystem.net)

Souvent considéré comme un os à part entière, il est en réalité composé de huit os soudés entre eux (7) :

- L'os frontal, à l'avant
- Les deux os pariétaux, latéralement et en haut
- Les deux os temporaux, sous les os pariétaux
- L'os occipital, à l'arrière à la base inférieure
- Le sphénoïde et l'ethmoïde, plus internes, formant la cavité sinusale

A.3.2 – Les méninges et le liquide céphalospinal

Les méninges sont des membranes enveloppant l'encéphale et la moelle épinière. Elles sont au nombre de trois, de l'intérieur vers l'extérieur : la pie-mère, l'arachnoïde et la dure-mère (Figure 3). Leur rôle est également de protéger le SNC.

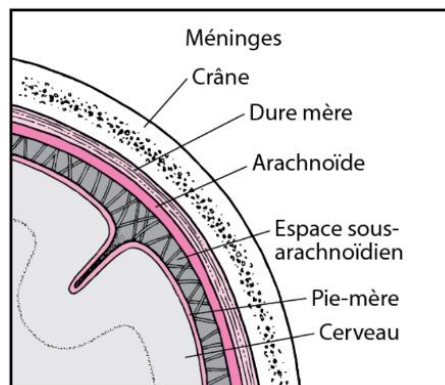


Figure 3. Les trois couches de méninges (d'après le manuel MSD)

Entre la pie-mère et l'arachnoïde se trouve l'espace sous-arachnoïdien, dans lequel circule le liquide cébrospinal (LCS). C'est un liquide stérile et incolore dont la composition est proche de celle du plasma. Il est produit dans des zones spécifiques du cerveau, les « plexus choroïdes », et baigne l'entièreté du SNC. Le LCS joue un rôle mécanique d'amortisseur contre les traumatismes, ainsi qu'un rôle essentiel dans la nutrition du cerveau.

A.3.3 – La barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une barrière anatomique isolant le SNC du reste de la circulation sanguine (Figure 4). Sa présence permet la stabilité de l'environnement interne au cerveau et aux structures nerveuses centrales (8).

C'est une barrière semi-perméable dotée d'une grande sélectivité quant aux molécules autorisées à pénétrer dans le SNC. D'une façon générale, les substances hydrosolubles ne traversent pas la BHE ; seules certaines substances liposolubles en sont capables.

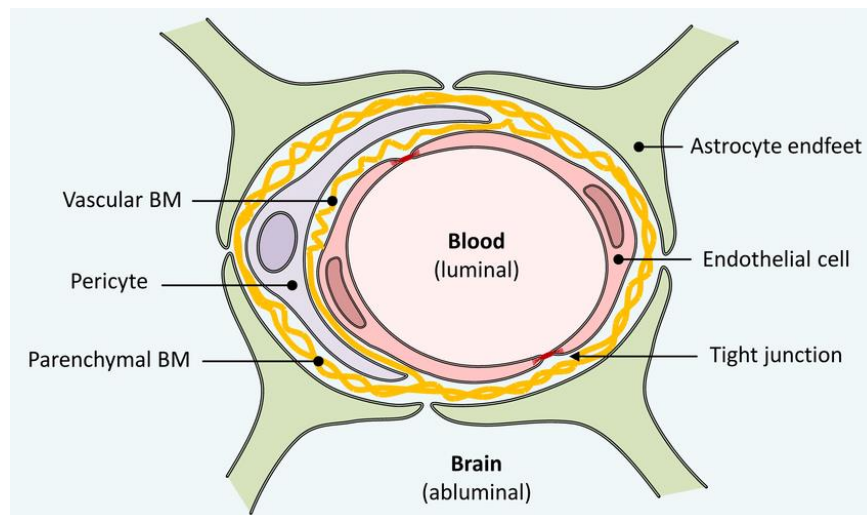


Figure 4. Structure de la barrière hémato-encéphalique (d'après Neumaier, 2021)

D'un point de vue structurel, la BHE est composée d'une lame basale et de trois éléments cellulaires différents : les cellules endothéliales cérébrales, les péricytes (cellules musculaires lisses enchâssées dans la lame basale) et les astrocytes (possédant des expansions appelées « pieds astrocytaires » qui entourent les capillaires sanguins pour les isoler au sein même du SNC) (9).

Les cellules endothéliales cérébrales ont des propriétés particulières : elles sont non-fenestrées, c'est-à-dire qu'elles ne contiennent pas de pores contrairement à la majorité des cellules endothéliales périphériques. Elles expriment également de nombreuses protéines intervenant dans la formation de jonctions serrées (occludines, claudines et JAM pour « junctional adhesion molecules »), permettant de sceller les cellules entre elles (10).

Une altération de la perméabilité de la BHE est retrouvée dans de multiples situations pathologiques, notamment dans certaines pathologies neuropsychiatriques comme la maladie d'Alzheimer ou la dépression. Ce point sera détaillé dans la partie II.

B. Le tissu cérébral

Le tissu cérébral est constitué de deux sortes de cellules (5) :

- Les cellules nerveuses, ou neurones : elles ont pour fonction de recevoir, générer et transmettre les messages nerveux
- Les cellules gliales : elles n'ont pas de rôle dans la transmission des messages, elles ont des fonctions plus indirectes mais tout aussi essentielles (elles isolent, soutiennent et protègent le tissu neuronal)

Ces deux types de cellules sont complémentaires et fonctionnent de manière interconnectée, et sont toutes deux retrouvées dans les différentes zones du cerveau.

B.1 – La substance grise

La substance grise rassemble les corps cellulaires de milliards de neurones et de cellules gliales. L'abondance de ces corps cellulaires lui donne un aspect plus sombre que le reste du tissu cérébral au microscope.

Une partie de la substance grise tapisse la surface du cerveau, formant le cortex cérébral (cortex signifiant « écorce » en latin). C'est la couche externe du cerveau, responsable des fonctions les plus élevées (Figure 5). Chaque partie du cortex est spécialisée dans une fonction cognitive spécifique. Par exemple le cortex préfrontal, situé à l'avant du cerveau, est impliqué dans la planification, la prise de décisions, la résolution de problèmes, mais également le contrôle des impulsions, la régulation émotionnelle et l'adaptation de notre comportement aux normes sociales (11,12). Une dégénérescence de la substance grise du cortex est à l'origine de certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer.

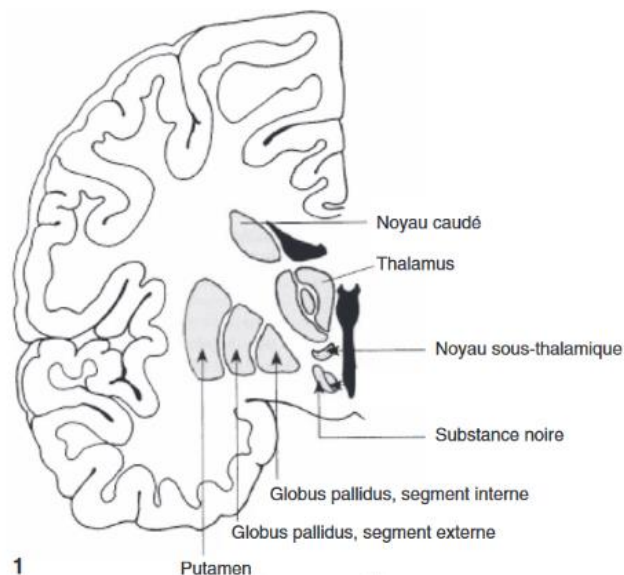


Figure 5. Coupe d'un hémisphère cérébral et des noyaux gris centraux (d'après Amiel-Tison, 2010)

L'autre partie de la substance grise se trouve dans la masse cérébrale et forme les noyaux gris centraux, ou ganglions de la base. Ce sont des amas de corps cellulaires de neurones situés dans la profondeur du cerveau, reliés entre eux et avec le cortex cérébral. Ces zones sont

particulièrement importantes pour les fonctions motrices, cognitives et émotionnelles de l'organisme (13). Au sens strict, le terme « ganglions de la base » fait référence aux noyaux profonds : le noyau caudé et le putamen (formant ensemble le striatum), et le globus pallidus. Aujourd'hui on considère également les noyaux apparentés : le thalamus, le noyau sub-thalamique, la substance noire et les noyaux du pont (14).

B.2 – La substance blanche

Si la substance grise a pour fonction le traitement de l'information, la substance blanche est essentiellement responsable du transport de l'influx nerveux. Les fibres, ou axones, issus des neurones sont groupées en faisceaux qui connectent les différentes régions de la substance grise en transmettant les communications aux cellules nerveuses. Ces zones de transmission sont de couleur blanc nacré, en raison de la gaine de myéline qui enveloppe les fibres et agit comme un isolant pour faciliter la transmission.

C. Les cellules nerveuses et la neurotransmission

C.1 – La cellule nerveuse : le neurone

La cellule nerveuse, ou « neurone », est la cellule informative du système nerveux. Les neurones sont des cellules polarisées, c'est-à-dire qu'ils ont développé un axe d'organisation principal. Organisés en réseaux, leur rôle est de propager les signaux électriques.

La structure du neurone varie selon sa fonction, mais tous en commun les trois parties suivantes (15):

- Le corps cellulaire : de grande taille, contenant le noyau, le cytoplasme et les organites
- Les dendrites : nombreuses ramifications responsables de la réception des informations
- L'axone : unique, responsable de la transmission des informations

A la base de l'axone est généré le potentiel d'action, ou influx nerveux, qui est ensuite transmis jusqu'à la synapse, point de jonction entre deux cellules nerveuses, pour atteindre la dendrite d'un autre neurone (Figure 6).

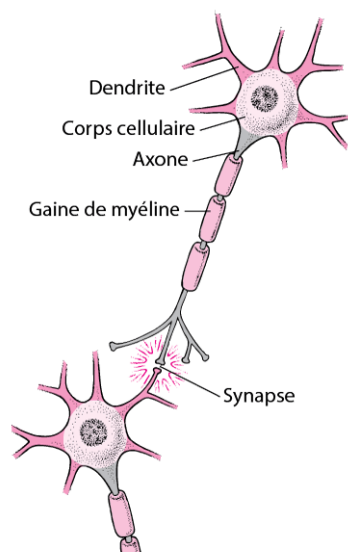


Figure 6. Structure d'une cellule nerveuse (d'après le manuel MSD)

Dans le SNC, les axones sont entourés d'une gaine de myéline, jouant le rôle d'isolant et permettant à l'influx nerveux de se propager très rapidement.

Par rapport aux autres cellules de l'organisme, les neurones se distinguent par leur longévité, la perte de leur aptitude à la mitose, et la vitesse très élevée de leur métabolisme (5).

C.2 – La transmission synaptique

Une synapse est la zone située entre deux neurones et assurant la transmission des informations. Il existe deux sortes de synapses : les synapses électriques et les synapses chimiques (5).

Si les synapses électriques ont un fonctionnement relativement simple, avec le passage rapide d'un courant ionique, les synapses chimiques sont plus complexes (Figure 7). Elles nécessitent la présence de molécules appelées « neurotransmetteurs », souvent stockés dans des vésicules au sein de la cellule nerveuse. Nous détaillerons ces molécules juste après.

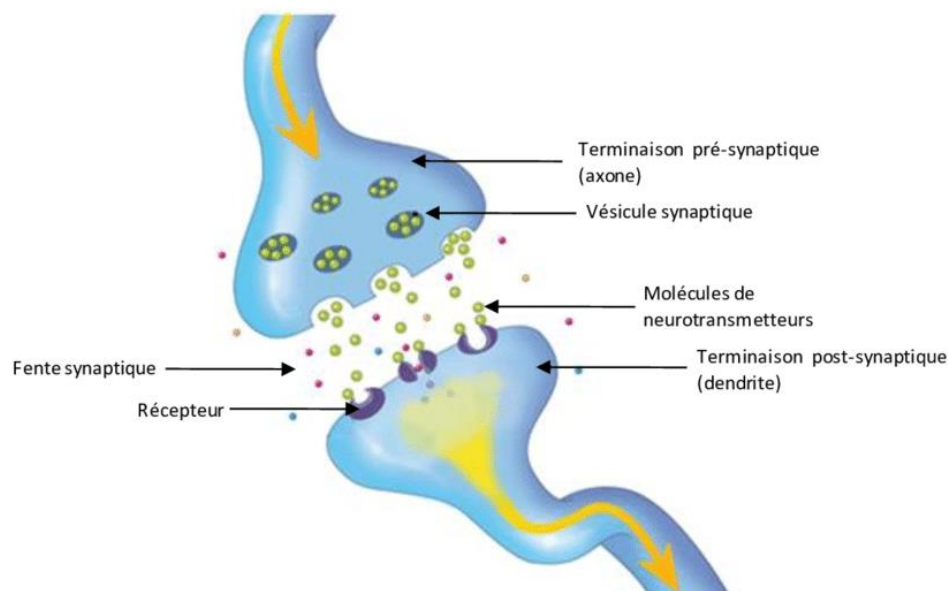


Figure 7. Schéma d'une synapse chimique (d'après Meunier, 2011)

Le neurone dit « pré-synaptique » libère le neurotransmetteur, qui est diffusé dans la large fente synaptique pour ensuite se fixer sur son récepteur, sur le neurone dit « post-synaptique ». Celui-ci intègre tous les signaux et les regroupe en un signal unique : le potentiel d'action, qui se propage le long de l'axone pour transmettre l'information d'un neurone à l'autre.

Si la plupart des récepteurs se trouvent en position post-synaptique, un certain nombre sont situés en pré-synaptique. Le rôle de ces « auto-récepteurs » est d'assurer la surveillance étroite des niveaux de neurotransmetteurs. Ils en contrôlent la libération, la synthèse et la recapture, via un processus de rétrocontrôle négatif : lors de la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur pré-synaptique, celui-ci est recapturé, et sa libération ultérieure est inhibée.

Ces systèmes de recapture sont la cible de classes médicamenteuses comme certains antidépresseurs. Nous verrons les différentes classes médicamenteuses utilisées en psychiatrie dans la partie I.2.

C.3 – Les neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont des composés chimiques endogènes de petite taille permettant aux neurones de communiquer entre eux. Une fois synthétisés à partir des différents précurseurs, ils sont stockés dans des compartiments aux extrémités des neurones : les vésicules synaptiques. Ils y restent jusqu'à leur libération dans la fente synaptique (16).

Il existe un certain nombre de neurotransmetteurs, chacun ayant une fonction différente pour l'organisme. On les classe en deux grandes catégories : les excitateurs et les inhibiteurs, les deux étant utiles et nécessaires au bon fonctionnement du système nerveux. Dans le tableau suivant sont détaillés les rôles des sept neurotransmetteurs les plus importants (15,17) :

	FAMILLE CHIMIQUE	CATEGORIE	FONCTION
LE GLUTAMATE	Acide aminé	Excitateur +++	<ul style="list-style-type: none"> - Principal excitateur du SNC - Favorise l'apprentissage et la mémorisation à long-terme - Participe à la plasticité cérébrale et à la formation des réseaux de neurones
LE GABA (acide γ-aminobutyrique)	Acide aminé	Inhibiteur +++	<ul style="list-style-type: none"> - Principal inhibiteur du SNC - Diminue l'excitabilité des neurones et l'activité du SNC - Contrebalance l'effet des neurotransmetteurs excitateurs
LA SEROTONINE	Indolamine	Excitateur	<ul style="list-style-type: none"> - Sensation de bien-être, régulation de l'humeur et de l'agressivité - Régulation de l'appétit et de la sensation de satiété - Contrôle des rythmes circadiens et du sommeil - Contrôle de la douleur
L'ACETYLCHOLINE	Ester de choline	Excitateur	<ul style="list-style-type: none"> - Favorise le système parasympathique : vasodilatation et baisse de la

			tension artérielle, ralentissement de la fréquence cardiaque, favorise le repos et l'économie d'énergie
LA DOPAMINE	Catécholamine	Excitateur	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle de la motricité - Coordination des processus cognitifs et émotionnels - Rôle dans le circuit de la récompense, le plaisir et les comportements d'addictions
LA NORADRENALINE	Catécholamine	Excitateur	<ul style="list-style-type: none"> - Favorise le système orthosympathique : vasoconstriction, augmentation de la fréquence cardiaque, favorise l'attention et la vigilance
LA GLYCINE	Acide aminé	Inhibiteur	<ul style="list-style-type: none"> - Complémentaire au GABA - Principalement localisé dans les synapses de la moelle épinière

Figure 8. Classification et rôle des sept principaux neurotransmetteurs

D. Les cellules gliales non-neuronales

Bien que souvent éclipsées par les neurones, les cellules gliales font partie intégrante du système nerveux (Figure 9). Elles n'ont pas de rôle direct dans la transmission du potentiel d'action, mais jouent un rôle indirect sur de nombreuses fonctions tout aussi nécessaires. Elles apportent un soutien structurel, participent aux voies de signalisation, permettent le maintien de l'équilibre ionique et contribuent à la défense immunitaire (18). Ce sont des cellules ayant conservé leur capacité de division.

Il existe quatre types de cellules gliales : les astrocytes et les oligodendrocytes (formant ensemble la macroglie), les cellules épendymaires, et les cellules microgliales (5).

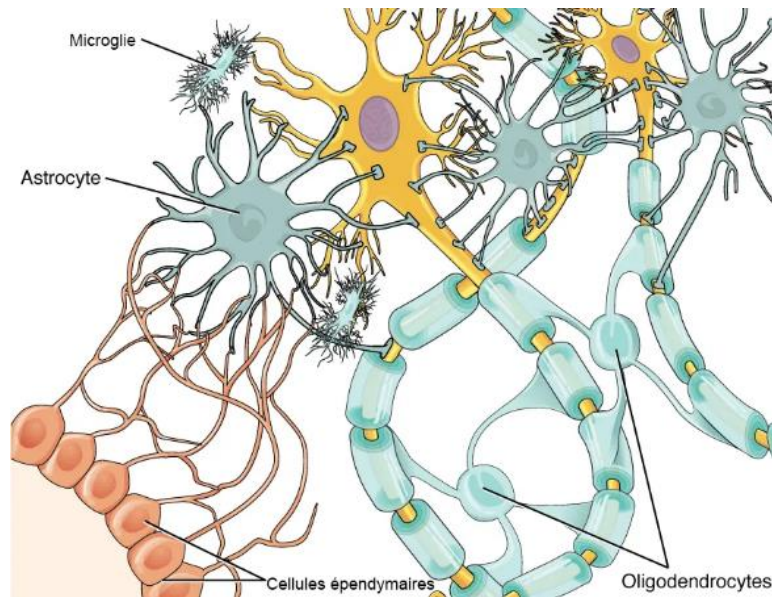


Figure 9. Vue d'ensemble des cellules gliales (d'après Clark et Douglas, 2018)

D.1 – Les astrocytes

Les astrocytes sont les plus nombreux des éléments gliaux. Répartis dans tout le cerveau et formant un réseau tridimensionnel, ils entourent les neurones et les vaisseaux sanguins grâce à leur structure particulière en forme d'étoile et leurs nombreux prolongements cytoplasmiques. Ils ont donc principalement un rôle de soutien et de structure, notamment au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

D.2 – Les oligodendrocytes

La fonction principale des oligodendrocytes est la formation de la gaine de myéline entourant les axones des cellules nerveuses. Ces structures, constituées essentiellement de lipides, facilitent la transmission du potentiel d'action en jouant un rôle d'isolant électrique et permettent donc d'augmenter la vitesse de propagation du signal.

D.3 – Les cellules épendymaires

Les cellules épendymaires forment un épithélium cilié tapissant les différentes cavités de l'encéphale et de la moelle épinière, favorisant la circulation du liquide cébrospinal. Elles sont également présentes dans les plexus choroïdes et participent à la production du LCS.

D.4 – Les cellules microgliales

Mobiles et de petite taille, les cellules de la microglie sont les macrophages résidents du SNC. Leur rôle est d'assurer la défense immunitaire en éliminant les débris cellulaires et en participant à la réponse inflammatoire. En situation physiologique, elles surveillent activement leur environnement et sont prêtes à réagir rapidement face à toute forme d'agression (19). Nous aurons l'occasion de les observer plus en détail dans la partie II.2 sur la neuro-inflammation.

Nous avons observé la complexité de l'organisation du système nerveux central : l'encéphale, la moelle épinière et les structures de protection, ainsi que les différentes cellules nerveuses et gliales, jouant chacune un rôle qui lui est propre. Nous allons maintenant pouvoir aborder le cœur du sujet avec une vue d'ensemble des différents troubles mentaux et de leur prise en charge en médecine conventionnelle.

I.2 – Vue d’ensemble des troubles mentaux et de leur prise en charge en médecine conventionnelle

Selon l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la bonne santé mentale se définit par « un état de bien-être mental qui nous permet de faire face aux sources de stress de la vie, de réaliser notre potentiel, de bien apprendre et de bien travailler, et de contribuer à la vie de la communauté ». Elle fait donc partie intégrante de notre bien-être, et représente bien plus que l’absence de troubles mentaux (20,21). De nombreux facteurs la déterminent, qu’ils soient biologiques, environnementaux ou socio-économiques.

Il existe trois dimensions à la santé mentale (21) :

- **La santé mentale positive** : bien-être, épanouissement personnel, ressources psychologiques et capacités dans les rôles sociaux
- **La détresse psychologique réactionnelle, induite par une situation difficile (deuil, échec scolaire ou professionnel, ...) et qui n’est pas révélatrice d’un trouble mental** : symptômes anxieux ou dépressifs dans un contexte d’accident de la vie, considérée normale mais doit être repérée et accompagnée pour ne pas basculer dans le pathologique
- **Les troubles psychiatriques de durée variable** : plus ou moins sévère et invalidants, se réfèrent à des classifications diagnostiques renvoyant à des critères et à des actions thérapeutiques ciblées, relèvent d’une prise en charge médicale

Dans cette partie I.2 nous allons tout d’abord faire un état des lieux de la situation mondiale en matière de santé mentale, puis nous verrons les troubles les plus courants. Nous ferons ensuite le point sur les différents moyens à notre disposition pour les prendre en charge.

A. La santé mentale : des données préoccupantes

Les données épidémiologiques, citées en introduction de ce travail, sont préoccupantes. Conscients de la gravité de la situation, tous les Etats membres de l’OMS se sont engagés à mettre en œuvre le « plan d’action global pour la santé mentale 2013-2030 », dans le but de promouvoir le bien-être mental, de prévenir les troubles mentaux, de dispenser des soins, d’améliorer les chances de guérison, de promouvoir les droits de l’homme et de réduire la mortalité, la morbidité et le handicap chez les personnes atteintes de troubles mentaux (22).

L’alinéa 10 du plan d’action global, traitant des déterminants de la santé mentale et des troubles mentaux, identifie des groupes d’individus particulièrement vulnérables. Ce sont « *par exemple (mais pas nécessairement), les membres des foyers vivant dans la pauvreté, les personnes atteintes de maladies chroniques, les nourrissons et jeunes enfants délaissés et maltraités, les adolescents consommant pour la première fois des substances psychoactives, les groupes minoritaires, les populations autochtones, les personnes âgées, les personnes victimes de discrimination et de violations des droits de l’homme, les lesbiennes, gays, bisexuels et transgenres, les prisonniers et les personnes exposées à des conflits, des catastrophes naturelles ou d’autres situations d’urgence humanitaire* » (22). Il est nécessaire

d'avoir conscience de la vulnérabilité de chacun pour être en mesure d'adapter le système de soin au plus près des besoins.

B. Les troubles mentaux selon le DSM-5

Le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM pour Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA pour American Psychiatric Association), est l'ouvrage de référence en psychiatrie. La cinquième édition (DSM-5), parue en 2013, est actuellement utilisée.

Le DSM-5 propose une classification des troubles mentaux visant à aider les professionnels de la santé dans leur pratique quotidienne, favorisant un langage commun pour l'ensemble des interlocuteurs. Il ne traite pas des origines des maladies.

SECTION II	
Critères diagnostiques et codes	
Troubles neurodéveloppementaux	33
Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques	109
Troubles bipolaires et apparentés	157
Troubles dépressifs	193
Troubles anxieux.	237
Troubles obsessionnels-compulsifs et apparentés	299
Troubles liés à des traumatismes ou à des facteurs de stress.	343
Troubles dissociatifs.	379
Troubles à symptomatologie somatique et apparentés	403
Troubles des conduites alimentaires et de l'ingestion d'aliments . . .	429
Troubles du contrôle sphinctérien	463
Troubles de l'alternance veille-sommeil	471
Dysfonctions sexuelles	553
Dysphorie de genre	593
Troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites . . .	605
Troubles liés à une substance et troubles addictifs	631
Troubles neurocognitifs	775
Troubles de la personnalité	841
Troubles paraphiliques	841
Autres troubles mentaux	921
Troubles des mouvements et autres effets indésirables induits par un médicament.	923
Autres situations pouvant faire l'objet d'un examen clinique.	933

Figure 10. Les 22 catégories diagnostiques du DSM-5

La définition d'un trouble mental selon le DSM-5 est « un syndrome caractérisé par une perturbation cliniquement significative de la cognition d'un individu, de sa régulation émotionnelle ou de son comportement, et qui reflète l'existence d'un dysfonctionnement dans les processus psychologiques, biologiques ou développementaux sous-tendant le fonctionnement mental ». Ils sont souvent associés à « une détresse ou une altération

importante des activités sociales ou professionnelles » (23). Le manuel classe les troubles mentaux en 22 catégories diagnostiques (Figure 10)

Pour la suite de ce travail nous allons parcourir rapidement les pathologies les plus courantes, en portant une attention toute particulière à la pathologie dépression qui nous servira de point d'appui pour le déroulement des propos dans la partie II.

B.1 – Le trouble dépressif

Le trouble dépressif, ou « dépression » dans le langage courant, est l'un des troubles mentaux les plus fréquents, touchant toutes les catégories de population et à tous les âges de la vie. D'après l'INSERM, 1 personne sur 5 a souffert ou souffrira de dépression au cours de sa vie. Le risque de passage à l'acte est particulièrement élevé dans cette population : 10 à 20% des personnes souffrant de dépression meurent par suicide (24).

Plus qu'une simple déprime passagère, la dépression est caractérisée par une tristesse persistante et une perte de la capacité à éprouver de l'intérêt ou du plaisir pour les activités habituelles (anhédonie). Elle devient un trouble lorsque ces symptômes deviennent suffisamment intenses pour perturber le fonctionnement de l'individu au quotidien. La tristesse est pathologique, quasi-permanente et intense, avec un retentissement majeur sur la vie du patient et son entourage.

La dépression s'accompagne la plupart du temps d'autres symptômes : fatigue intense, difficultés de concentration, sentiments de culpabilité excessive et faible estime de soi, désespoir face à l'avenir, idées suicidaires, troubles du sommeil, fluctuations de l'appétit ou du poids, ... (25).

C'est une pathologie se développant en général à l'adolescence ou à l'âge jeune adulte, mais elle peut se manifester à tout moment, y compris pendant l'enfance. Elle touche davantage les femmes que les hommes (26). Les personnes âgées représentent également une part importante des personnes atteintes.

B.1.1 – Les hypothèses physiopathologiques de la dépression

Les causes mécanistiques de la dépression sont mal connues, mais il semble y avoir des facteurs favorisants. Les chercheurs tentent aujourd'hui de comprendre pourquoi certaines personnes sont plus vulnérables que d'autres à cette pathologie (24).

Les événements de vie et la susceptibilité individuelle

Des situations difficiles, comme un décès, une perte d'emploi ou une séparation, semblent associés à un risque accru de développer une dépression. C'est le cas également des traumatismes dans l'enfance, notamment affectifs ou sexuels.

Cependant, toutes les personnes exposées à ces situations ne développent pas une dépression. D'autre part, certaines personnes atteintes de dépression ne présentent pas de facteur déclenchant apparent. Ces données suggèrent une susceptibilité individuelle à la dépression.

La vulnérabilité génétique et l'influence de l'environnement

L'hypothèse de la vulnérabilité génétique est soutenue par les données épidémiologiques : le risque de développer une dépression au cours de sa vie est accru en cas d'antécédents familiaux. Seraient impliqués les gènes codant pour les transporteurs de la sérotonine, ou encore ceux codant pour les facteurs de prolifération, de différenciation et de survie des neurones comme le BDNF (pour « brain-derived neurotrophic factor ») (24).

L'impact direct des gènes reste cependant limité, les pathologies psychiatriques étant d'origine multifactorielles. Les travaux actuels portent davantage sur l'interaction entre les gènes et l'environnement, cherchant à montrer l'influence de celui-ci sur l'expression des gènes.

Les hypothèses neurobiologiques

D'un point de vue neurobiologique, un défaut dans la chaîne de neurotransmission des neurotransmetteurs de type monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) a longtemps été considéré comme le mécanisme fondamental de la pathologie dépression. On sait aujourd'hui qu'il est insuffisant pour expliquer à lui seul la maladie.

Le rôle d'autres neurotransmetteurs a été identifié : la balance entre le glutamate excitateur et le GABA inhibiteur serait déterminante, influençant la sécrétion du facteur BDNF vu précédemment. Un déséquilibre de cette balance serait donc à l'origine d'une altération de la neuroplasticité conduisant à une incapacité à former de nouveaux réseaux neuronaux, notamment au niveau de l'hippocampe.

Un déficit dans la régulation du système de réponse au stress chronique serait également impliqué. Ce système est dépendant de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, dont le fonctionnement semble altéré chez les personnes atteintes de dépression, conduisant à une sécrétion excessive de cortisol (« hormone du stress »). Ce phénomène neurotoxique entraîne une désorganisation, voire une dégénérescence des neurones dans la zone de l'hippocampe.

Nous reverrons plus en détails ces différents mécanismes dans la partie II de ce travail.

B.2 – Les troubles anxieux

L'anxiété est une réaction normale face à un sentiment de danger. D'un point de vue évolutif, c'est une fonction importante de survie déclenchant la réponse dite « fight-or-flight » (combattre ou fuir). Elle est associée à une série de modifications physiologiques comme l'augmentation du flux sanguin vers le cœur et les muscles, leur fournissant l'énergie nécessaire pour faire face à la situation dangereuse (27).

Chez les personnes atteintes de troubles anxieux cependant, l'anxiété est intense et excessive. Elle se répète et s'installe dans la durée, et survient sans lien avec un danger réel. Le sentiment permanent d'insécurité crée une souffrance telle que les activités quotidiennes en sont perturbées, et les personnes atteintes cherchent à éviter les situations qui suscitent leur anxiété.

Les troubles anxieux s'accompagnent de symptômes physiques et comportementaux, tels que des difficultés à se concentrer et à prendre des décisions rationnelles, un sentiment de danger imminent et sans issue, une irritabilité, des palpitations cardiaques, un essoufflement et une oppression thoracique, des nausées et autres troubles digestifs, une transpiration, des tremblements, et souvent des problèmes de sommeil.

Il existe différents types de troubles anxieux, ayant chacun leurs spécificités (28) :

- **Le trouble anxieux généralisé** : inquiétude permanente et excessive, alimentée par les événements du quotidien (responsabilité professionnelle, problèmes de santé, tâches ménagères, prises de rendez-vous, ...)
- **Le trouble panique** : évolution par crises avec attaques de panique de survenue brutale
- **Les phobies spécifiques** : peurs irraisonnées et persistantes face à des situations ou objets précis (araignées, obscurité, aiguilles, voyage en avion, ...)
- **L'anxiété sociale** : peur de ressentir une gêne, une humiliation, un rejet ou un mépris lors des interactions sociales
- **L'agoraphobie** : peur intense des espaces publics dans lesquels la fuite peut être difficile, parfois jusqu'au point d'être incapable de quitter le domicile
- **L'anxiété de séparation** : peur d'être séparé de la personne dont ils sont le plus proche, se manifeste souvent dans l'enfance

Tout comme les autres troubles mentaux, les troubles anxieux trouvent leur source dans les interactions complexes entre les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.

B.3 – Les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires sont une catégorie de troubles touchant 1 à 2.5% de la population française, hommes et femmes en proportions équivalentes. La plupart du temps, ils apparaissent entre 15 et 25 ans et persistent toute la vie. Le diagnostic est souvent tardif, en raison de la similarité de certains symptômes avec ceux d'autres troubles mentaux comme la dépression (29).

Autrefois identifiée sous le terme de « psychose maniacodépressive », l'appellation troubles bipolaires est aujourd'hui préférée en raison de la diversité des formes cliniques. La caractéristique commune à tous les troubles bipolaires est l'alternance de phases dites « maniaques » et de phases dépressives. Entre ces deux phases, la personne peut retrouver un état asymptotique, ou « euthymie », mais ce n'est pas systématique. Les épisodes s'enchaînent de façon cyclique et ont une durée et une intensité variable en fonction de la sévérité du trouble. Un épisode peut durer de quelques jours à quelques semaines ou mois (30).

B.3.1 – Les phases maniaques et hypomaniaques

Les phases maniaques se traduisent par une hyperactivité voire une exaltation. La personne se sent considérablement plus énergique et peut ressentir un excès de confiance, entraînant

parfois une mégalomanie et des idées de grandeur. Elle dort peu et parle vite, ses pensées défilent. De par son manque d'inhibition, elle s'engage facilement dans des comportements à risque (excès de vitesse, jeux d'argent, désinhibition sexuelle, ...) sans se soucier des conséquences de ses actes.

Ces épisodes peuvent avoir un impact majeur sur la vie sociale, professionnelle et affective, d'autant plus que la personne en phase maniaque manque de clairvoyance sur son état de santé. Elle peut donc être impatiente et irritable, voire agressive.

La psychose maniaque est une forme extrême de manie, engendrant des symptômes psychotiques proches de ceux de la schizophrénie.

Dans le spectre des troubles bipolaires, certains individus présentent des épisodes moins intenses, dit « hypomaniaques » au cours desquels ils se sentent plein d'énergie et créatifs, mais sont facilement distraits et irrités.

B.3.2 – Les phases dépressives

Les phases dépressives ressemblent en tout point à la dépression « classique ». On observe un état d'abattement, une tristesse intense, une perte d'énergie, des troubles du sommeil et de l'appétit, un ralentissement psychomoteur et une perte du plaisir. Le risque de passage à l'acte est alors très élevé.

On retrouve une très forte vulnérabilité génétique dans les troubles bipolaires, mais tout comme la dépression ils résultent de l'interaction complexe entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux (31).

B.4 – La schizophrénie

La schizophrénie est moins fréquente que les troubles vus précédemment. Elle touche 1 personne sur 300 et concerne aussi bien les femmes que les hommes (32). Environ la moitié des patients souffrant de schizophrénie font au moins une tentative de suicide au cours de leur vie.

Elle fait partie de la grande famille des troubles psychotiques, caractérisés par la perte de contact avec la réalité. Elle débute à la suite d'un épisode psychotique inaugural, souvent mal identifié ou mal pris en charge, et suit ensuite une évolution fluctuante avec des symptômes chroniques et des phases de psychoses aiguës. Le pronostic dépend fortement de la précocité de la prise en charge (33).

Schématiquement on retrouve chez ces personnes trois types de symptômes (34) :

- **Les symptômes positifs ou productifs** : idées délirantes, hallucinations sensorielles, sentiment de persécution (paranoïa), mégalomanie
- **Les symptômes négatifs ou déficitaires** : émoussement affectif et émotionnel, retrait social, anhédonie, pauvreté du vocabulaire,

- **Les symptômes dissociatifs et cognitifs** : désorganisation de la pensée, incohérence du discours, difficultés de concentration et de mémorisation, conduite inappropriée ou infantile

Contrairement aux idées reçues, les personnes atteintes de schizophrénie ne sont pas « dangereuses » pour la société. Si les crises donnent parfois lieu à des accès de violence, l'agressivité est souvent tournée vers la personne elle-même. En outre, cette population est souvent victimes de violation de droits humains, dans les établissements psychiatriques comme en dehors, en plus d'une forte stigmatisation et une exclusion sociale (32).

D'un point de vue neurobiologique, le passage de l'enfance à l'âge adulte se traduit par une phase particulièrement intense de maturation du cerveau, avec une réorganisation des neurones et des différentes régions cérébrales. L'adolescence constitue donc une période critique et la perturbation de ces processus peut avoir des conséquences délétères pour le fonctionnement cérébral ultérieur. S'il existe une vulnérabilité génétique à la schizophrénie, elle peut être précipitée par les facteurs environnementaux auxquels l'adolescent est exposé, avec un rôle établi du stress et de la consommation de substances psychogènes comme le cannabis. D'autres aspects liés à l'hygiène de vie joueraient également un rôle significatifs, notamment la qualité du sommeil et de l'alimentation (33).

B.5 – Les troubles neurocognitifs

Bien que des troubles cognitifs soient observables dans la plupart des troubles mentaux, la catégorie des troubles neurocognitifs (TNC) regroupe les troubles dans lesquels les symptômes fondamentaux sont de nature cognitive. Il s'agit de l'une des principales causes d'invalidité et de dépendance chez les personnes âgées dans le monde, allant bien au-delà du déclin cognitif considéré comme étant dû au vieillissement normal (35).

Les TNC sont acquis, c'est-à-dire que le déficit cognitif n'est pas présent dès la naissance ou dans la petite enfance, contrairement aux troubles neurodéveloppementaux (troubles déficitaires de l'attention, troubles du spectre de l'autisme, ...). Ils représentent donc un déclin par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

Les arguments menant au diagnostic d'un TNC sont avant tout cliniques et prennent en compte l'histoire médicale du patient et le contexte socioculturel. L'appréciation de la sévérité du trouble est basée sur des critères bien définis en ce qui concerne les atteintes cognitives, celle-ci étant réparties en six domaines (23) :

- **L'attention complexe** : attention soutenue dans le temps, attention divisée (réaliser plusieurs tâches en même temps), attention sélective (maintenir l'attention malgré la présence de facteurs de distraction), vitesse de traitement de l'information
- **Les fonctions exécutives** : planification et prise de décision, mémoire de travail, résolution de problèmes, flexibilité mentale
- **L'apprentissage et la mémoire** : mémoire immédiate, mémoire des faits récents et mémoire à long terme

- **Le langage** : langage expressif (identification d'objets ou d'image, vocabulaire), langage réceptif (compréhension), grammaire et syntaxe
- **Les activités perceptivo-motrices** : perception visuelle, visuo-construction (assemblage d'items nécessitant une coordination visuo-manuelle comme le dessin et le recopiage), praxies (préservation des mouvements appris) et gnosies (intégrité perceptuelle de la conscience, reconnaissance des visages ou des couleurs)
- **La cognition sociale** : reconnaissance des émotions, théorie de l'esprit (capacité à prendre en considération l'état mental d'une autre personne)

On distingue classiquement les TNC majeurs (anciennement « démences »), avec une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs suffisamment importante pour entraîner une perte d'autonomie (hygiène, alimentation, gestion du budget, des traitements, des courses, ...), et les TNC légers, permettant d'effectuer seul les actes de la vie quotidienne mais pouvant tout de même faire l'objet de soins (36).

Au sein des catégories diagnostiques du DSM-5, les TNC sont les seuls pour lesquels la neuropathologie sous-jacente peut être déterminée. Elle a par ailleurs fait l'objet de nombreuses recherches et expertises cliniques. Les sous-types de TNC reposent essentiellement sur les mécanismes étiologiques, connus ou présumés (23). Le déclin cognitif peut alors être lié à :

- Une maladie d'Alzheimer
- Une dégénérescence fronto-temporale
- Une maladie à corps de Lewy
- Une maladie vasculaire
- Une lésion cérébrale traumatique
- L'usage d'une substance/d'un médicament (alcool, benzodiazépine, ...)
- Une infection par le VIH
- Une maladie à prions
- Une maladie de Parkinson
- Une maladie de Huntington
- Une autre affection médicale

Dans les situations où une étiologie précise ne peut pas être déterminée, le TNC est qualifié de « non-spécifié ».

S'il est difficile de jouer sur les facteurs étiologiques des TNC, il est possible de ralentir la progression de la maladie et surtout d'améliorer la qualité de vie et le bien-être des patients en jouant sur l'hygiène de vie (notamment le sommeil, l'alimentation et l'activité physique adaptée), et en prenant part à des activités sociales et stimulantes. Rester actif, lire, écrire, apprendre, sont des facteurs protecteurs contre la progression de la maladie. La prise en charge peut nécessiter une approche médicamenteuse mais aucun traitement n'est à ce jour capable de rétablir les fonctions cognitives (37).

C. La prise en charge des troubles mentaux en médecine conventionnelle

Aujourd'hui en France, quatre millions et demi de personnes sont suivies régulièrement pour un trouble mental (38). La prise en charge en psychiatrie s'articule autour de trois axes complémentaires et indissociables :

- **Le respect d'une bonne hygiène de vie**
- **La psychothérapie**
- **La médication**, si nécessaire selon le type de pathologie et la sévérité du trouble

Les médicaments à eux seuls ne suffisent pas à stabiliser un patient, et la psychothérapie ne remplace pas la bonne observance des traitements prescrits. Même si l'on se « sent mieux », un avis médical est nécessaire pour envisager un arrêt du traitement, et la diminution se fait toujours progressivement. En psychiatrie, on n'arrête jamais brutalement un traitement, sous risque de rechute ou de syndrome de sevrage.

La plupart des études réalisées laissent à penser que l'association médicaments/psychothérapie est plus efficace que chacune des méthodes utilisées seule pour la plupart des pathologies.

Le rôle de l'hygiène de vie, quant à lui, est encore largement sous-estimé. Elle semble pourtant être un élément clé du rétablissement, et semble contribuer à diminuer le risque de rechute. Nous regarderons dans la partie I.3 l'impact de l'alimentation sur la sévérité des troubles dépressifs.

C.1 – Le respect d'une bonne hygiène de vie

L'ensemble des mesures destinées à préserver et à promouvoir la santé sont regroupées sous le terme « hygiène de vie ». Elle repose principalement sur un sommeil de qualité, une activité physique adaptée et une alimentation équilibrée. La consommation de tabac et d'alcool, en revanche, est à éviter. Il s'agit en somme de reprendre le contrôle de son corps et de son esprit.

Les troubles cognitifs, la perte d'élan vital, la modification des perceptions, la mauvaise estime de soi, les problèmes économiques et sociaux ou encore les effets secondaires des médicaments sont autant de paramètres pouvant gêner à la mise en place de bonnes habitudes de vie. Les personnes souffrant de troubles de la santé mentale ont donc généralement plus de difficultés que les autres à instaurer de bonnes habitudes concernant leur hygiène de vie. Ce manque peut *in fine* aggraver leurs symptômes ou nuire à leur bon rétablissement (39).

Dans le cadre de ce travail, nous développerons davantage la notion d'alimentation équilibrée dans la partie III.

C.2 – Les psychothérapies

Les psychothérapies reposent sur l'idée d'une interaction entre le corps, le psychisme et l'environnement, et visent à améliorer l'état psychique du patient à l'aide de moyens psychologiques (40).

Une alliance thérapeutique est formée ; c'est un contrat librement accepté entre le patient et le psychothérapeute, toujours dans le respect du secret professionnel. La durée du traitement peut varier de quelques mois à quelques années, et il peut être utilisé seul ou en association avec un traitement médicamenteux.

Une psychothérapie se déroule sous forme d'entretiens réguliers, individuels ou en groupe, avec un professionnel dont le titre est réglementé. Depuis 2004, seul un professionnel inscrit au Registre National des Psychothérapeutes, via le répertoire ADELI des professionnels de santé, et formé par un organisme agréé, peut se déclarer officiellement psychothérapeute (40). Il peut s'agir d'un médecin, d'un psychologue ou d'un psychanalyste.

Le psychothérapeute peut utiliser différentes techniques selon son approche, celles-ci étant généralement fondées sur la parole. Les deux grands courants les plus adoptés actuellement sont l'approche cognitivo-comportementale et l'approche psychanalytique.

C.2.1 – L'approche cognitivo-comportementale

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) ont pour objectif la correction des schémas de pensées erronés, à l'origine de comportements inadaptés et pouvant être source de détresse psychique. Elles étudient les effets des perceptions du patient sur ses émotions et ses réactions physiologiques (40).

Ce sont des thérapies brèves, en général de 3 à 6 mois avec un nombre de séances déterminé. Les protocoles sont standardisés et un bilan est effectué en fin de traitement, permettant au patient d'être capable d'identifier seul les situations à risque et d'utiliser les méthodes adéquates pour les surmonter.

La nature directive et pédagogique des TCC les rend particulièrement indiquées dans la prise en charge des troubles anxieux, notamment les phobies spécifiques. Le psychothérapeute peut utiliser différentes techniques, comme les techniques d'exposition, d'affirmation de soi ou d'entraînements aux habiletés sociales.

C.2.2. – L'approche psychanalytique

Les thérapies d'inspiration psychanalytique, basées sur les travaux de Sigmund Freud, permettent d'appréhender les conflits internes à l'origine des troubles psychiques et utilisent les notions d'inconscient et de transfert. Le patient puise dans son histoire personnelle, son enfance et son éducation pour comprendre ce qui a empêché l'évolution harmonieuse et entraîné un schéma de vie inadapté (40).

La méthode psychanalytique est fondée sur la verbalisation des pensées et les associations d'idées ; le psychothérapeute est présent pour garantir une neutralité bienveillante et suggérer des interprétations.

Ce sont des thérapies longues, pouvant durer plusieurs années et allant au-delà de la résolution de la crise en cours. Elles sont généralement initiées lorsque la phase aiguë, par exemple de la dépression, a été traitée.

C.2.3 – D'autres types de psychothérapies

Il existe d'autres types de psychothérapies, comme les psychothérapies systémiques ou familiales, les psychothérapies de groupe, les psychothérapies interpersonnelles, ... toutes utilisent des techniques différentes et présentent leurs avantages et inconvénients. C'est au patient, informé, de choisir le type de traitement qui correspond le mieux à son histoire, à ses attentes et à ses difficultés personnelles.

C.3 – Les traitements médicamenteux

Les médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiques sont les médicaments dits « psychotropes ». Ce sont des substances exerçant une action sur le fonctionnement psychique et le comportement, en modifiant certains processus biochimiques et physiologiques du cerveau. L'objectif de ce type de traitement est de soulager la souffrance psychique, améliorant ainsi la qualité de vie du patient. L'objectif n'est pas de normaliser la pensée ou de modifier la personnalité (41).

Les médicaments psychotropes sont classés en cinq grands groupes :

- **Les antidépresseurs**
- **Les neuroleptiques** (ou antipsychotiques)
- **Les anxiolytiques**
- **Les hypnotiques**
- **Les thymorégulateurs** (ou stabilisants de l'humeur)

C.3.1. – Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont principalement utilisés dans le traitement de la dépression, mais ils sont également utiles dans la prise en charge des troubles anxieux, des douleurs chroniques ou des phases dépressives des troubles bipolaires (avec précaution). Ils sont à envisager en cas de dépression sévère ou prolongée, ne pouvant être surmontée par le soutien psychologique seul.

La classe d'antidépresseur la plus largement utilisée est la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la fluoxétine, la sertraline, la paroxétine ou l'escitalopram. Ce sont les médicaments de première intention dans le traitement de la dépression, de par leur profil d'effets indésirables plus favorable que les autres classes médicamenteuses, tout en ayant une efficacité comparable (42). Ils exercent leur action en bloquant la recapture de la sérotonine au niveau présynaptique, en inhibant le transporteur de la sérotonine (SERT).

Les autres classes d'antidépresseurs sont (43) :

- **Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) :**
duloxétine, venlafaxine, milnacipran

- **Les antidépresseurs imipraminiques (ou tricycliques)** : amitriptyline, clomipramine, dosulépine
- **Les antidépresseurs atypiques** : miansérine, mirtazapine, vortioxétine
- **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)** : iproniazide et moclobémide (en dernier recours, ne sont quasiment plus utilisés en vue du risque important d'interactions alimentaire et médicamenteuse)

Tous les antidépresseurs sont à même de causer des effets indésirables. Ces effets varient en fonction du médicament et du patient. Ils apparaissent souvent en début de traitement et peuvent éventuellement régresser par la suite. Certains effets sont communs à toutes les classes d'antidépresseurs, mais chacune présente également des effets indésirables spécifiques. Par exemple, la classe des imipraminiques entraîne fréquemment des manifestations neurologiques (tremblements voire crises convulsives chez les patients à risque) et des effets atropiniques (sécheresse buccale, troubles gastro-intestinaux, vision floue, ...). Il convient donc d'effectuer un suivi de qualité comprenant l'évaluation des effets bénéfiques et la surveillance des effets indésirables (Figure 11).

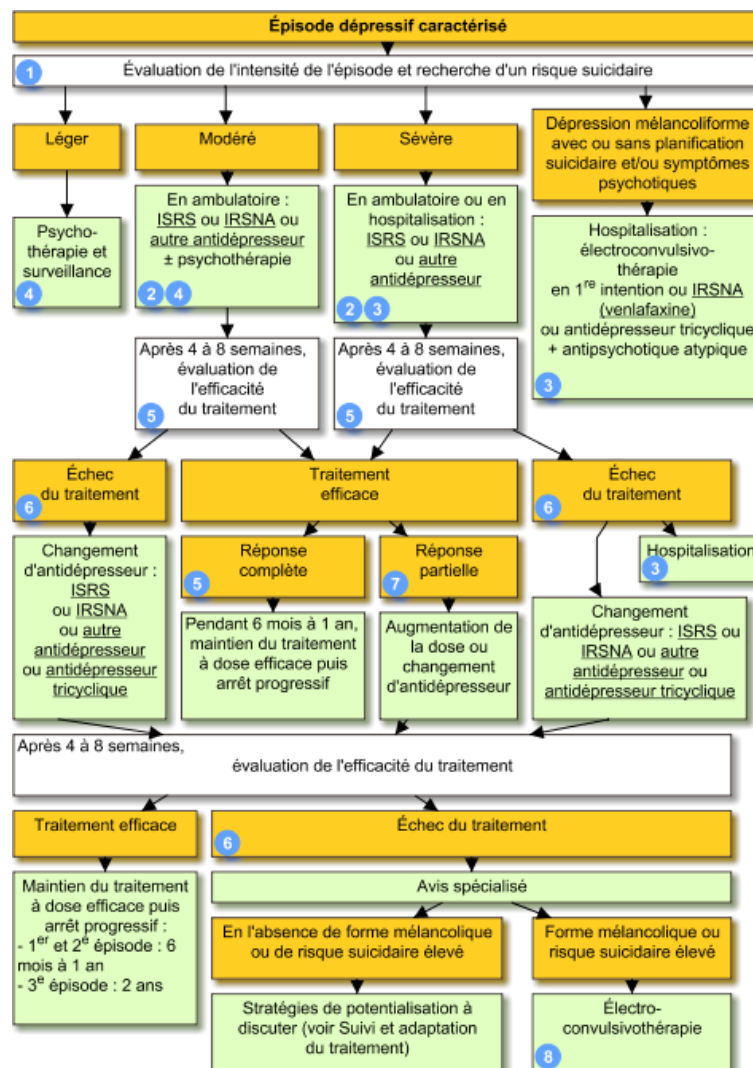


Figure 11. Arbre décisionnel de la prise en charge de la dépression (d'après VIDAL Recos)

C.3.2 – Les neuroleptiques (ou antipsychotiques)

L'arrivée des neuroleptiques a radicalement transformé la prise en charge des troubles psychotiques, en soulageant les angoisses profondes et les états d'agitation liés à ce type de pathologies. Ils sont principalement indiqués dans le traitement des psychoses de l'adulte (en particulier la schizophrénie), mais les indications ont été élargies vers l'enfant (psychoses infantiles, troubles du spectre de l'autisme, ...) et la personne âgée (agitation, agressivité et troubles psycho-comportementaux liés à des troubles neurocognitifs, en traitement ponctuel) (44).

Le terme neuroleptiques (ou antipsychotiques) regroupe des médicaments provenant de plusieurs familles chimiques. Tous ont en commun une activité antagoniste du système dopaminergique, exerçant leur action sur les récepteurs D2 à la dopamine (à l'exception de l'aripiprazole qui en est un agoniste partiel). Schématiquement, on considère la symptomatologie productive de la schizophrénie liée à un hyperfonctionnement dopaminergique de la voie méso-limbique, et la symptomatologie négative liée à un déficit dopaminergique de la voie méso-corticale (44,45).

On distingue classiquement deux grandes catégories de neuroleptiques :

- **Les neuroleptiques de première génération dits « classiques » (AP1G) :** chlorpromazine, halopéridol, cyamémazine, lévomépromazine, flupentixol, loxapine, zuclopenthixol, ...
- **Les neuroleptiques de deuxième génération dits « atypiques » (AP2G) :** amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone, ...

Les effets indésirables liés aux neuroleptiques varient en fonction du médicament et de la personne. De façon générale, les AP1G génèrent plus fréquemment des troubles moteurs extra-pyramidaux (raideurs musculaires, tremblements, dyskinésies tardives, ...), consécutifs au blocage des récepteurs dopaminergique des voies nigro-striées. De leur côté, les AP2G génèrent principalement des troubles métaboliques (prise de poids, résistance à l'insuline, hypertension, ...) (46).

C.3.3 – Les anxiolytiques et les hypnotiques

Les anxiolytiques forment une famille très hétérogène de médicaments utilisés pour soulager les symptômes psychiques et/ou somatiques des troubles anxieux. Il est important de noter que dans les troubles anxieux, la prise en charge non-médicamenteuse (psychothérapie, techniques de relaxation, ...) est à privilégier dans la mesure du possible (45).

Plusieurs classes pharmacologiques sont utilisées pour leurs effets anxiolytiques, agissant sur différents systèmes de neurotransmetteurs (47):

- **Action sur le système GABAergique :** benzodiazépines et apparentés, étifoxine (benzoxazine)
- **Action sur le système sérotoninergique :** buspirone, antidépresseurs ISRS
- **Action sur le système histaminergique :** hydroxyzine

- **Action sur le système adrénergique** : propranolol (bêta-bloquant)

Parmi ces médicaments, la classe des benzodiazépines est la plus importante en nombre de molécules commercialisées, et aussi la plus prescrite : alprazolam, bromazépam, diazépam, lorazépam, prazépam, clotiazépam, clorazépate dipotassique, ... et les apparentés zolpidem et zopiclone.

Les benzodiazépines et apparentés ne sont efficaces que sur de courtes durées. Il est recommandé de ne pas dépasser 12 semaines de traitement pour les troubles anxieux (et 4 semaines pour les troubles du sommeil). Au-delà, leur efficacité diminue mais les effets indésirables persistent : sédation, somnolence, asthénie, troubles de la mémoire, L'effet indésirable le plus fréquent est la sédation, particulièrement chez le sujet âgé, et il est potentialisé par la prise d'alcool ou d'autres médicaments déprimeurs centraux.

Le patient est également exposé à un risque important de dépendance physique et psychique, rendant l'arrêt difficile. La durée globale du traitement doit prendre en compte la période de réduction de la posologie, nécessaire pour éviter le phénomène de rebond (47).

Sont qualifiés de substances « hypnotiques » toutes celles capables d'induire et/ou de maintenir le sommeil. Ce sont des médicaments utilisés pour traiter les troubles du sommeil, que ce soit les difficultés d'endormissements ou les réveils nocturnes/précoces. Ils peuvent donc être utilisés de façon mesurée en psychiatrie pour accompagner la prise en charge, moyennant la connaissance étiologique de l'insomnie et le respect des interactions et des contre-indications. Les hypnotiques classiquement utilisés sont les benzodiazépines et apparentés, qui entraînent une modification des paramètres du sommeil, et certains antihistaminiques (doxylamine, alimémazine et prométhazine) (48).

C.3.4 – Les thymorégulateurs (ou stabilisants de l'humeur)

Les thymorégulateurs sont des psychotropes utilisés dans le traitement des troubles bipolaires et de certains troubles dépressifs. Le mécanisme d'action de ces molécules est complexe et n'est pas encore totalement compris.

Le lithium, sous forme de sels, est le thymorégulateur de référence dans les troubles bipolaires. Il est prescrit non seulement pour traiter les épisodes maniaques et hypomaniaques, mais aussi pour diminuer les récurrences des épisodes. L'effet régulateur peut également contribuer à atténuer les épisodes dépressifs du trouble bipolaire, les différentes voies d'action de l'ion lithium semblant être interconnectées (49).

Certains antiépileptiques sont également utilisés pour leur effet thymorégulateur : la carbamazépine, les dérivés de l'acide valproïque (valproate de sodium et valpromide), et la lamotrigine. Parfois, l'association de plusieurs thymorégulateurs est nécessaire pour obtenir l'effet escompté (45).

L'ensemble de ces médicaments expose à des effets indésirables importants, nécessitant des précautions particulières à l'instauration via des bilans cliniques et biologiques, et une surveillance en cas de prise concomitante d'autres médicaments pouvant modifier la

pharmacocinétique. Le dosage sanguin du lithium (lithémie) est à effectuer régulièrement tout le long du traitement, un surdosage pouvant entraîner des conséquences parfois graves (atteinte rénale ou cardiaque, ...) (50).

C.4 – Les autres moyens utilisés

En compléments des trois piliers de la prise en charge des troubles mentaux que sont l'hygiène de vie, la psychothérapie et les traitements médicamenteux, d'autres moyens peuvent être utilisés pour améliorer le bien-être des patients et favoriser leur rétablissement.

Les thérapies dites « complémentaires » selon l'Académie de médecine regroupent plusieurs pratiques thérapeutiques possédant chacune sa propre philosophie : acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi, ... Leur efficacité n'a pas été démontrée scientifiquement, ce qui les oppose à la médecine conventionnelle et fondée sur les faits. Si certains patients peuvent y trouver un bénéfice, les thérapies complémentaires sont à pratiquer de façon éclairée, et doivent absolument être complémentaires à la médecine conventionnelle, afin de ne pas retarder le diagnostic ou la prise en charge des pathologies (51). Les dérives sectaires constituent également un risque à prendre en compte dans le domaine de la santé (52).

Des techniques de stimulation magnétique transcrânienne (rTMS), technique non-invasive consistant en l'utilisation d'un courant électrique alternatif intense et bref via un stimulateur magnétique, sont à l'actuellement à l'étude dans les cas de résistance aux traitements standards. Le courant électrique pourrait ainsi activer les circuits de transmission neuronale au niveau du cortex (53,54).

Une autre dimension à prendre en compte tient au repérage, au diagnostic et au traitement des comorbidités, notamment somatiques, comme l'obésité, le diabète ou l'hypertension. L'organisation actuelle du système de soin sépare la santé psychique et la santé physique. Mais l'évaluation systématique des dimensions non-psychiatriques de la maladie est indispensable pour l'amélioration du pronostic et de la qualité de vie du patient (41,55).

Une personne en souffrance psychique peut faire appel à des personnes ressources : un membre de la famille, un ami, ou son médecin traitant, son médecin du travail, son psychiatre, son psychologue, ou bien sûr son pharmacien. Un numéro national de prévention du suicide (le 31 14), gratuit et accessible 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24, est disponible depuis tout le territoire national. Il permet d'apporter une réponse immédiate aux personnes en souffrance ou à risque suicidaire.

D. Les limites de la prise en charge actuelle

Aujourd'hui en France, la demande de soins en santé mentale est croissante. Mais la prise en charge actuelle en médecine conventionnelle semble avoir atteint ses limites.

D.1. Les échecs thérapeutiques

Malgré l'offre psychothérapeutique et les nombreuses classes pharmacologiques disponibles pour le traitement des troubles mentaux, le risque d'échec thérapeutique reste élevé. Dans le cas de la dépression par exemple, on estime que ces traitements ne sont pas efficaces dans

un tiers des cas, entraînant des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients. On qualifie de « dépression résistante » la persistance de l'épisode dépressif malgré au moins deux traitements antidépresseurs successifs bien conduits (56).

D.2. Le risque de rechute

La dépression peut connaître une évolution chronique, et le risque de rechute après un épisode dépressif est élevé. Dans 50% à 80% des cas, une rechute survient dans les cinq années après un premier épisode (56). Le risque de rechute psychotique dans la schizophrénie concerne presque un patient sur deux (57). Ce risque pourrait être évité en comprenant mieux les mécanismes impliqués et en adaptant la prise en charge.

D.3. Les effets indésirables des médicaments

L'ensemble des classes médicamenteuses citées précédemment expose les patients à un risque important d'effets secondaires, notamment en début de traitement, ce qui peut être un frein à la bonne observance. Les effets secondaires peuvent également persister pendant toute la durée du traitement, d'où la nécessité d'un suivi régulier.

D.4. Des effets mitigés sur la santé physique

Le mécanisme d'action des médicaments est axé sur les symptômes psychiques, en jouant principalement sur la neurotransmission. Ces médicaments n'ont pas d'effets sur la santé physique du patient, et sont même parfois délétères avec un risque important de sédation, voire de troubles rénaux ou cardiaques. Sachant que les troubles mentaux s'accompagnent la plupart du temps de troubles physiques comme la fatigue ou les palpitations cardiaques, ces données semblent contre-intuitives, d'où la nécessité de réfléchir à une prise en charge prenant en compte toutes les dimensions de la santé.

D.5. Un système de soins désorganisé

Les patients font face à un manque de ressource et à des problèmes structurels dans le système de soins actuel. Pénurie de professionnels de santé, surcharge des services d'urgence et manque de lits d'hospitalisation, sous-financement de la santé mentale, difficultés d'accès aux soins et délais d'attente prolongés, stigmatisation, ce sont tout autant de défis majeurs à relever.

Aujourd'hui, il y a une nécessité de diversifier la prise en charge au vu des lacunes majeures du système de soin, et de proposer une prise en charge plus individualisée.

Les données actuelles sur la santé mentale, ainsi que les limites des traitements à notre disposition, montrent un réel besoin de diversifier les approches et de proposer une prise en charge plus individualisée. Nous allons maintenant aborder le deuxième point-clé de ce travail : l'alimentation. Peut-on jouer sur le facteur alimentation, partie intégrante de l'hygiène de vie, pour améliorer la santé mentale ?

I.3 – L’impact de l’alimentation sur la sévérité des troubles mentaux

Nous l’avons vu dans la partie précédente, les troubles mentaux sont d’origine multifactorielle, et les mécanismes physiopathologiques sont complexes et mal compris dans l’état actuel de la science. Certains facteurs de risques ou de sévérité sont connus mais difficilement voire non-modifiables, comme la part de la génétique, l’aspect socio-économique, l’âge ou le sexe.

L’alimentation est aujourd’hui reconnue comme l’un des principaux facteurs modifiables intervenant dans le déterminisme des pathologies les plus répandues dans le monde industrialisé, au même titre que l’activité physique (58). D’autant plus que l’alimentation concerne 100% de la population, tout le long de la vie. Modifier ce facteur de risque pourrait donc avoir un impact significatif dans la prise en charge des troubles mentaux.

Pour la suite de ce travail, nous allons nous focaliser sur le trouble dépressif, l’un des troubles les plus prévalents au niveau mondial et bénéficiant de davantage de données de qualité.

A. Une alimentation saine semble être associée à un moindre risque de développer une symptomatologie dépressive

A.1 – De nombreuses études observationnelles

Il existe aujourd’hui de nombreuses données issues d’études observationnelles, sur toutes les catégories de population de différents pays et de différentes tranches d’âge, suggérant que la qualité de l’alimentation est un facteur de risque ou de protection en santé mentale, principalement pour les troubles dépressifs (59–61).

En 2014, une méta-analyse sur 21 études par Lai *et al.* a confirmé que l’adhésion à un modèle alimentaire dit « sain », comprenant des apports importants en fruits et légumes, poisson et céréales complètes, était associée à une diminution du risque de dépression chez l’adulte (62).

Une autre méta-analyse sur 22 études par Psaltopoulou *et al.* a montré que l’adhésion au régime méditerranéen était associée à une réduction de 30% du risque de développer une dépression (63). Le régime méditerranéen, que nous détaillerons dans la partie III, est reconnu dans le monde entier comme un modèle alimentaire sain. Il a été largement associé à la réduction du risque et de l’impact de nombreuses maladies chroniques (64).

Une revue systématique de O’Neil *et al.* a confirmé l’existence d’un lien entre les habitudes alimentaires dites « néfastes » pour la santé (consommation importante d’aliments contenant des graisses saturées, sucres raffinés et produits transformés), et une mauvaise santé mentale chez les enfants et adolescents (65).

A.2 – Les limites des études observationnelles

L’abondance de données issues d’études observationnelles est un premier pas mais ce type d’études possède des limites non-négligeables. L’équipe de recherche observe une population sans intervenir, mesurant ainsi l’exposition au facteur étudié ainsi que la force de son

association avec la pathologie étudiée. Elles sont donc relativement simples à mettre en place et donnent des informations sur l'état de santé d'une population donnée.

Les principales limites aux études observationnelles sont les notions de corrélation et de causalité. Ce sont deux notions statistiques proches mais à ne pas confondre. Une causalité est une corrélation dans laquelle une variable dépend de l'autre, et cette relation est persistante dans le temps. Savoir qu'il y a une corrélation entre l'alimentation et la santé mentale, ce n'est pas la même chose que savoir qu'en améliorant son alimentation, on peut améliorer sa santé mentale (66).

B. La première étude interventionnelle : l'étude SMILES en 2017

La suite logique, pour pallier les limites des études observationnelles et sur animaux, était l'étude interventionnelle. Dans ces études, les participants reçoivent un certain type d'intervention (par exemple un nouveau médicament), permettant de préciser les effets chez l'Homme, d'en déterminer l'efficacité ainsi que les éventuels effets indésirables. Ce sont les études permettant de tester la validité d'une hypothèse.

B.1 – En améliorant son alimentation, est-ce qu'on améliore sa santé mentale ?

En 2017, l'étude australienne SMILES (« Supporting the Modification of lifestyle in Lowered Emotional States ») a été publiée par Jacka *et al.* (67). Il s'agit de la première étude interventionnelle à tester le lien entre l'alimentation et la dépression, partant de l'hypothèse qu'un soutien diététique structuré et axé sur l'amélioration de la qualité nutritive, à l'aide d'un modèle méditerranéen modifié, permettrait de réduire la sévérité de la symptomatologie dépressive par rapport à un groupe contrôle.

B.2 – Le recrutement des participants

Le recrutement des participants à l'étude a débuté en 2012 et a duré cinq ans. L'équipe de recherche a évalué l'éligibilité de 166 personnes, dont 67 ont été recrutées pour participer à l'étude. Les critères d'éligibilité étaient les suivants (68) :

- **Être atteint de dépression clinique modérée à sévère** selon le DSM-IV
- **Avoir un score supérieur ou égal à 18 sur l'échelle de dépression MADRS** (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), évaluant la sévérité de la dépression et reposant sur 10 critères (scores de tristesse apparente, tristesse exprimée, réduction du sommeil, réduction de l'appétit, difficultés de concentration, ...)
- **Avoir un score inférieur ou égal à 75 sur l'échelle de nutrition DST** (Dietary Screening Tool), autrement dit avoir un mauvais statut nutritionnel au début de l'étude avec une faible consommation de fibres, fruits et légumes et une consommation importante de produits sucrés, salés et transformés

A l'inverse, les critères d'exclusion étaient les suivants : diagnostic concomitant d'un autre trouble mental (trouble bipolaire, trouble de la personnalité, trouble de l'utilisation de substances psychoactives, ...), dépression résistante aux traitements antidépresseurs, maladie systémique, grossesse, changement de traitement au cours des deux semaines précédentes,

allergies, intolérances ou aversions alimentaires graves, ou participation à d'autres interventions ciblant le régime alimentaire ou l'activité physique au moment de l'étude.

B.3 – L'alimentation complémentaire aux autres formes de traitement

Parmi les participants à l'étude, la plupart suivait un traitement régulier (21 suivaient une psychothérapie et prenaient des médicaments, 9 suivaient une psychothérapie seule, et 25 prenaient des médicaments seuls). Il a été précisé aux participants qu'ils ne devaient surtout pas arrêter leur traitement. L'essai s'est fait en complémentarité avec les autres formes de traitement, l'alimentation saine n'ayant pas pour objectif de remplacer la psychothérapie ou les médicaments.

B.4 – Un essai contrôlé et randomisé en deux bras parallèles

D'un point de vue méthodologique, l'étude SMILES est un essai en bras parallèles, randomisé en simple aveugle : les sujets sont répartis aléatoirement dans deux groupes recevant le même traitement et suivis de façon simultanée, et seule l'équipe de recherche a connaissance de la répartition exacte.

Les participants ont donc été répartis aléatoirement en deux groupes : le groupe de « soutien diététique », ou groupe expérimental, et le groupe de « soutien social », ou groupe contrôle.

B.4.1 – Le groupe expérimental reçoit un soutien diététique

Les 33 individus du groupe expérimental ont reçu des conseils diététiques personnalisés permettant l'apprentissage des bases de la nutrition sur la base de la fixation d'objectifs individuels, de la part d'un diététicien agréé. Le but était de favoriser une adhésion optimale au régime alimentaire recommandé : le ModiMedDiet, élaboré par Opie *et al.* (69) et pensé spécifiquement pour être en accord avec les recommandations pour la prévention de la dépression (70). Le diététicien devait les aider à mettre en place des objectifs réalistes, sans nécessairement avoir besoin d'être rigoureux, de peser les aliments ou de tracer tout ce qu'ils consommaient. C'est important d'être dans le non-jugement dans une population d'individus atteints de dépression (fatigue, manque de motivation et d'estime de soi, ...).

Les grands principes étaient les suivants : suivre un modèle alimentaire traditionnel méditerranéen, augmenter la consommation de fruits et légumes, légumineuses, céréales complètes et fruits secs, consommer en quantité des aliments riches en acide gras poly-insaturés oméga 3, remplacer les aliments dits « malsains » par des aliments sains et nutritifs, et limiter la consommation d'aliments transformés, fast-food et sucreries. Nous verrons plus en détail ces différents points dans la partie III.

B.4.2 – Le groupe contrôle reçoit un soutien social

Les 34 individus du groupe contrôle ont eu des entretiens individuels réguliers, suivant le même calendrier que le groupe expérimental, avec un membre de l'équipe de recherche. Lors de ces entretiens, les participants étaient encouragés à discuter de sujets neutres et qui les intéressaient, comme le sport, l'actualité ou la musique, ou à s'engager dans des activités comme les cartes ou les jeux de société. La présence d'un groupe de « soutien social » est un

outil utilisé comme groupe contrôle dans les essais cliniques sur la santé mentale, jouant un rôle de soutien neutre et non-émotionnel, sans utiliser de techniques de psychothérapie (71).

B.5 – Les résultats de l'étude après 12 semaines d'intervention

Pendant 12 semaines, les participants à l'étude ont bénéficié de sept séances individuelles de soutien diététique ou social, d'environ 60 minutes chacune, et dispensées par un diététicien agréé ou un membre de l'équipe de recherche.

Les données ont été collectées deux fois : la première évaluation s'est faite au lancement de l'étude (« baseline »), et la deuxième après 12 semaines d'intervention (« 3 months »). L'analyse des données a été concluante, avec des résultats significatifs malgré le nombre réduit de participants :

Les deux groupes ont montré une amélioration des scores MADRS, donc une diminution de leurs symptômes dépressifs. De tels résultats sont attendus dans les essais cliniques sur la dépression, en lien avec la création de lien social.

Ce qui est intéressant par rapport à la problématique, c'est que le groupe expérimental a montré une amélioration significativement plus importante des scores MADRS par rapport au groupe contrôle (Figure 12).

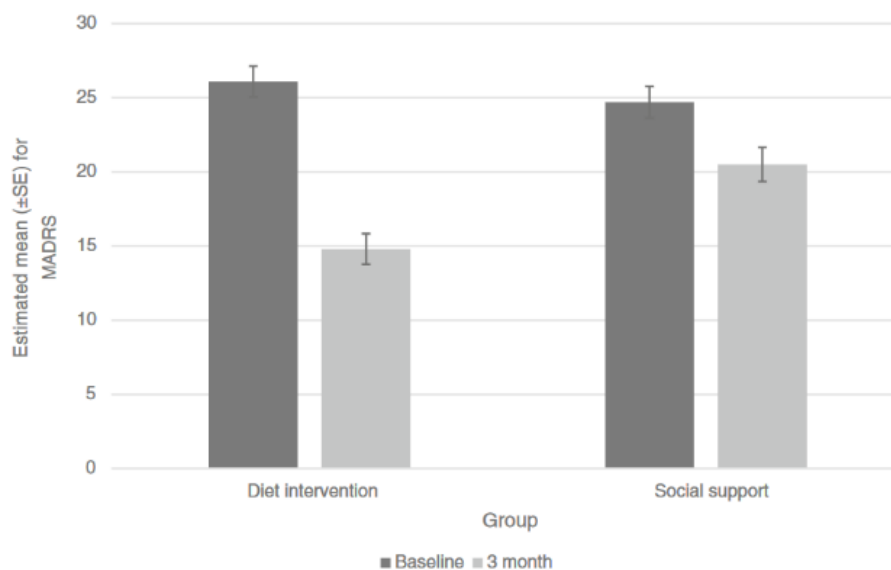


Figure 12. Score MADRS pour les groupes de soutien diététique et de soutien social, en début d'étude et après 12 semaines d'intervention (d'après Jacka, 2017)

En outre, la rémission clinique, définie par un score MADRS inférieur à 10, a été obtenue pour 32,3% des participants du groupe expérimental (10 individus), contre 8,0% des participants du groupe contrôle (2 individus), ce qui en fait une différence significative.

Il a également été mis en valeur une corrélation directe entre l'amélioration du score MADRS et le respect des recommandations nutritionnelles. Plus les participants adhéraient au régime ModiMed, plus leurs symptômes dépressifs diminuaient.

Il semble important de noter que les améliorations du score MADRS sont indépendantes du poids des participants. En effet, l'intervention diététique n'a pas pour objectif la perte de poids mais un fonctionnement plus sain de l'organisme en lien avec la qualité nutritionnelle. Les participants étaient encouragés à manger à leur faim. Ces données confirment le rôle bénéfique de l'alimentation en tant que telle, et non en lien avec une perte de poids.

Des améliorations significatives ont aussi été observées dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle sur l'échelle des troubles anxieux et dépressifs HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), ainsi que sur l'échelle de l'impression clinique globale (CGI), mesurant la gravité des symptômes, la réponse au traitement et l'efficacité des traitements.

L'étude SMILES est donc la première étude interventionnelle cherchant explicitement à répondre à la question suivante : « si j'améliore mon alimentation, vais-je améliorer ma santé mentale ? ». Il faut souligner le caractère préliminaire de cette étude, nécessitant d'être reproduite avec des échantillons plus importants et des modèles d'étude plus sophistiqués afin de confirmer les données. Toutefois, les résultats obtenus suggèrent que l'amélioration du régime alimentaire guidée par un diététicien clinicien pourrait constituer une stratégie de traitement efficace pour la prise en charge de ce trouble.

C. L'approfondissement des données par l'étude HELFIMED en 2019

En 2019, l'étude HELFIMED de Parletta *et al.* (72) confirme et élargit les résultats de l'étude SMILES.

Le principe était similaire : 152 sujets atteints de dépression ont été répartis aléatoirement en deux groupes, le groupe de soutien diététique et le groupe de soutien social. A la place d'entretiens individuels avec un diététicien, les sujets ont participé à des ateliers de cuisine en petits groupes, leur permettant d'apprendre les bases de la cuisine méditerranéenne via des recettes simples, saines et abordables, toujours en utilisant le régime ModiMed. Ils ont également reçu une supplémentation journalière en capsules d'huile de poisson, riches en acides gras oméga 3 (deux capsules par jour, contenant chacune 450 mg de DHA et 100 mg d'EPA).

Les données ont été collectées au début de l'étude (baseline) et après 3 mois d'intervention. En corrélation avec une amélioration de leur alimentation, les deux groupes ont montré une amélioration significative de leur symptomatologie dépressive, avec une amélioration significativement plus importante dans le groupe de soutien diététique par rapport au groupe de soutien social.

Il y a également eu une collecte de données 3 mois après la fin de l'étude (follow-up), montrant que les améliorations, à la fois en termes d'alimentation et en termes de santé mentale, se sont maintenues après 6 mois. Ces résultats suggèrent que l'apprentissage des bases de la cuisine et de recette simples permet une amélioration sur le long terme des habitudes alimentaires.

Face à une société occidentale axée sur la consommation de fast-food et d'aliments ultra-transformés, un retour à l'essentiel en encourageant les compétences culinaires et les repas en famille/en groupe constituerait une approche simple mais efficace, et responsabilisante, en termes de santé et de prévention des troubles.

En cumulant les données obtenues avec les études observationnelles et l'arrivée des études interventionnelles, nous disposons aujourd'hui d'une bonne quantité de preuves indiquant que nous pouvons prendre en charge au moins une partie des cas de dépression avec l'alimentation, en complémentarité avec la psychothérapie et le traitement médicamenteux.

Peut-on prévenir l'apparition des troubles mentaux avec l'alimentation ? Des données en lien avec la dépression, extraites de l'étude espagnole PREDIMED initialement axée sur l'alimentation méditerranéenne et le risque cardiovasculaire, laissent à penser que c'est possible. Mais les données sont pour le moment insuffisantes pour l'affirmer avec certitude (66,73).

Pour conclure cette première partie, le système nerveux central est un réseau particulièrement complexe et organisé de neurones et de cellules gliales, permettant le bon fonctionnement cérébral de l'individu. Si des anomalies touchant à la neurotransmission ou à l'interaction du SNC avec l'environnement semblent pouvoir expliquer certains symptômes, la physiopathologie des différents troubles mentaux reste encore mal comprise, et la prise en charge actuelle dans le système de soin semble avoir atteint ses limites. Le début des études interventionnelles offre une piste prometteuse sur le développement de stratégies thérapeutiques axées sur l'alimentation.

Dans la suite de ce travail, nous allons tenter d'identifier les mécanismes neurobiologiques impliqués dans ce phénomène.

PARTIE II – LES MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES SUSCEPTIBLES D’ETRE MODULES PAR L’ALIMENTATION

L’état actuel de la science a permis d’identifier trois grands mécanismes neurobiologiques impliqués dans la physiopathologie des troubles mentaux et susceptibles d’être modulés par l’alimentation : la neuro-inflammation, le stress oxydant et le microbiote intestinal.

Dans la partie II de ce travail, nous allons nous attacher à décrire chacun de ces mécanismes et expliquer le lien avec la santé mentale, en nous basant principalement sur le cas de la dépression.

II.1 – La neuro-inflammation

Pour comprendre le principe de neuro-inflammation, nous allons d’abord décrire les voies de l’inflammation, en distinguant l’inflammation aiguë de l’inflammation de bas grade. Puis nous nous attellerons à la neuro-inflammation et ses conséquences sur la santé mentale, en prenant l’exemple de la dépression qui nous servira de fil rouge tout le long de ce travail.

A. L’inflammation

L’inflammation est un processus physiologique caractérisé par l’activation de cellules de l’immunité, ayant pour objectif de protéger notre organisme contre les agressions.

Que cette réponse soit locale ou systémique, des changements métaboliques ou neuroendocriniens peuvent se produire, dans le but de conserver de l’énergie et de permettre au système immunitaire d’utiliser tous les nutriments dont il a besoin (74).

A.1 – L’inflammation aiguë

A.1.1 – Généralités et rôle de l’inflammation aiguë

L’inflammation aiguë est la réaction de défense de l’organisme face à une agression susceptible de perturber son équilibre immédiat. Une réponse inflammatoire normale est limitée dans le temps, elle se produit en présence d’une menace identifiée et disparaît rapidement une fois le problème réglé.

L’agression peut être un pathogène (virus, bactérie, ...), une blessure physique (plaie, piqûre, ...), voire même une tumeur, une greffe d’organe, etc. Quelle que soit sa nature, la détection de l’agression par l’organisme déclenche l’activation du système immunitaire, l’objectif étant d’éliminer la cause initiale et de limiter la diffusion des dommages (75).

La réponse inflammatoire aiguë est alors la première ligne de défense, c’est un processus naturel et essentiel à la protection de l’organisme.

A.1.2 – Le déroulement de l'inflammation aigue

La reconnaissance du danger

La réponse inflammatoire repose sur la reconnaissance de motifs moléculaires portés par les pathogènes (PAMPs pour « pathogen associated molecular patterns »), ou émis par les cellules anormales lors d'un stress ou d'un dommage cellulaire (DAMPs pour « damage-associated molecular patterns ») (76).

Cette reconnaissance se fait grâce aux récepteurs exprimés sur les cellules de l'immunité, les PRR (pour « pattern recognition receptors »). Les récepteurs de type Toll (TLR pour « Toll like receptor ») constituent une des plus grandes familles de PRR, comprenant 10 membres chez l'Homme (TLR1 à TLR10). Ils sont capables de reconnaître une grande diversité de motifs moléculaires. Ce sont des récepteurs transmembranaires avec un domaine extracellulaire de liaison aux ligands et un domaine intracellulaire impliqué dans la transmission du signal (76).

Il existe une multitude de PRR différents, mais tous vont déclencher des voies de signalisation communes permettant la production de médiateurs de l'inflammation, comme les cytokines pro-inflammatoires (77,78).

Les trois étapes de la réponse inflammatoire

Une fois le danger reconnu par les cellules immunitaires résidentes des tissus (mastocytes, macrophages et cellules dendritiques) et les médiateurs de l'inflammation libérés dans le milieu extracellulaire, la réponse inflammatoire peut se décomposer en trois étapes complexes et intriquées.

La phase d'initiation ou phase vasculaire

La circulation sanguine ralentit grâce à la vasodilatation et l'activation des plaquettes. La perméabilité des vaisseaux augmente et les cellules immunitaires circulantes sont recrutées sur le site de l'inflammation. On observe la présence des quatre signes cardinaux ou tétrade de Celsius : rougeur, douleur, tumeur, chaleur.

La phase d'amplification ou phase cellulaire

Certaines cellules immunitaires spécialisées, comme les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, sont capables de phagocytose : elles internalisent et digèrent les débris et micro-organismes.

Les cellules dendritiques, parfois surnommées sentinelles de l'organisme, migrent vers les organes lymphoïdes secondaires (principalement les ganglions lymphatiques, la rate et le tissu lymphoïde du tube digestif). Elles initient la réponse immunitaire adaptative par le biais de l'activation des lymphocytes.

La phase de résolution et de réparation

La réaction inflammatoire devant être limitée dans le temps, la résolution de l'inflammation est un processus actif et régulé. Cette phase tend à restaurer l'intégralité du tissu agressé et permet un retour au calme. Elle fait intervenir des médiateurs lipidiques dérivés des acides gras telles que les résolvines, les protectines et les marésines. Nous détaillerons ce phénomène ainsi que les différents acides gras impliqués dans la partie III.1.

Cette phase est initiée grâce aux systèmes de contrôle et de régulation de l'inflammation : mort des cellules immunitaires, dégradation rapide des messagers solubles, nettoyage local par phagocytose, sécrétion de cytokines antiinflammatoires (TGF β , IL-10, ...) (78).

A.1.3 – Les issues possibles suite à un épisode d'inflammation aigue

Trois issues sont possibles suite à une agression avec réponse inflammatoire :

- **La destruction rapide de l'agresseur et régénération de la cellule**, avec restauration structurelle et fonctionnelle
- **La destruction rapide de l'agresseur mais la cellule n'est pas capable de se régénérer**, apparition de tissu cicatriciel et perte des fonctions spécialisées
- **L'agent causal persiste ou l'organisme n'arrive pas à résoudre l'inflammation**, évolution en inflammation chronique

A.2 – L'inflammation de bas grade

A.2.1 – Généralités sur l'inflammation de bas grade

Lorsque le stimulus déclencheur de l'inflammation n'est pas éliminé, ou encore dans certaines situations où le processus de résolution est perturbé, il arrive que l'inflammation aigue évolue en inflammation chronique.

Parfois aussi appelée « inflammation de bas grade », c'est une sorte de bruit de fond inflammatoire, affectant l'ensemble de l'organisme. Les tissus ne présentent pas forcément de pertes de leurs fonctions primaires, c'est un processus insidieux entraînant des déséquilibres métaboliques importants et pouvant causer des dommages considérables à long terme (79).

Elle est souvent asymptomatique, et donc difficile à diagnostiquer. Elle ne doit cependant pas être négligée, car elle est significativement associée au taux de mortalité, toutes causes confondues, en population générale (80,81).

A.2.2 – Conséquences de l'inflammation de bas grade

Une inflammation de bas grade peut favoriser l'apparition de la plupart des maladies chroniques de notre époque, dites « maladies de civilisation », principalement liées au mode de vie occidental aseptisé et à l'industrialisation (74,79) :

- Les maladies métaboliques (82,83) : diabète, obésité, syndrome métabolique, ...
- Les maladies cardiovasculaires (79,84) : athérosclérose, hypertension, infarctus, AVC, ...
- Les maladies auto-immunes : sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, ...
- Les cancers (85)
- Les maladies neurodégénératives et psychiatriques (86–88)

Le rôle de l'inflammation de bas grade dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives et psychiatriques est de plus en plus étudié et reconnu. Nous allons détailler le lien avec la dépression dans la partie B.

A.2.3 – Causes de l'inflammation de bas grade

L'inflammation de bas grade est principalement déclenchée par les motifs DAMPs, liés aux dommages cellulaires et tissulaires, et non à une agression d'origine infectieuse. On la dit « stérile » (74). Cela traduit un état inflammatoire persistant et non-résolutif. L'inflammation de bas grade semble augmenter avec l'âge (89).

Les causes peuvent être difficiles à déterminer, et elles sont souvent multiples. Les déclencheurs les plus courants sont les suivants (Figure 13) (74,79) :

- Les infections chroniques : le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'hépatite C, ...
- Le mode de vie occidental (90): l'alimentation, la sédentarité et le manque d'activité physique, l'isolement social, le tabagisme, les troubles du sommeil et des rythmes circadiens, le stress psychologique, ...
- L'obésité viscérale et le syndrome métabolique
- La dysbiose intestinale (voir partie II.3)
- L'exposition aux xénobiotiques : les polluants atmosphériques, les substances chimiques issues de l'industrie comme les poussières de silice (91), ...

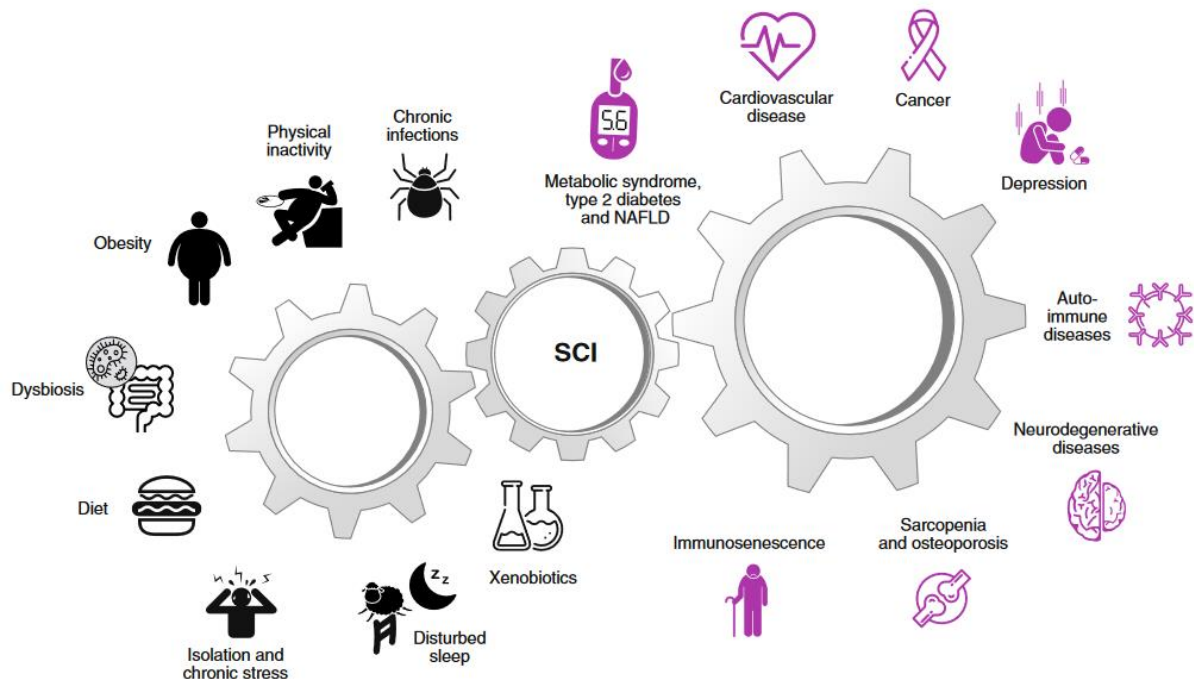


Figure 13. Causes et conséquences de l'inflammation de bas grade (d'après Furman, 2019)

SCI = systemic chronic inflammation

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous focaliser sur le lien avec l'alimentation. C'est un facteur modifiable sur lequel nous pouvons jouer relativement facilement. La place du pharmacien d'officine doit être soulignée, son rôle de conseil pouvant être mis à profit lors de la prévention nutritionnelle. C'est ce à quoi nous allons réfléchir dans la partie III.5.

A.2.4 – Comparaison entre l’inflammation aigue et l’inflammation de bas grade

Bien qu'elles partagent des mécanismes communs, l’inflammation de bas grade diffère de l’inflammation aigue.

	INFLAMMATION AIGUE	INFLAMMATION DE BAS GRADE
Élément déclencheur	PAMPs (infection), DAMPs (stress cellulaire)	DAMPs (exposition tout au long de la vie à des éléments physiques, chimiques et biologiques, dysfonction métabolique, dommages tissulaires)
Durée	Court-terme	Persistant, non-résolutif
Intensité	Elevée	A bas bruit
Conséquences	Elimination de l’élément déclencheur, réparation des tissus	Dommmages collatéraux
Lien avec l’âge	Non	Oui
Biomarqueurs	Cytokines et autres marqueurs de l’inflammation	Silencieuse, pas de marqueurs standards*

Figure 14. Comparaison entre l’inflammation aigue et l’inflammation de bas grade (d’après Furman, 2019)

*Le dosage de la CRP « ultra-sensible » (C-reactive protein) est parfois utilisé pour détecter une inflammation de bas grade, mais cette pratique est encore à l’étude et n’est pas généralisée (92).

B. La neuro-inflammation dans le cas de la dépression

B.1 – La neuro-inflammation

Certains organes, c’est le cas du cerveau, mais aussi de l’œil et des organes reproducteurs, ont acquis au cours de l’évolution un statut particulier : le « privilège immunitaire ». Il s’agirait d’un mécanisme d’adaptation destiné à protéger certaines structures vitales des phénomènes inflammatoires. Dans ces zones, la réponse immunitaire est amoindrie, et elles sont protégées par des barrières physiques.

Le cerveau est protégé vis-à-vis des pathogènes par la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui empêche également l’entrée des cellules immunitaires. Il dispose donc de ses propres

cellules de l'immunité : les cellules de la microglie, qui partagent une origine commune avec les macrophages périphériques.

Toutefois, ce système n'est pas infaillible. Il arrive que des agents pathogènes ou bien des signaux de danger traversent la BHE. Lorsqu'un danger est repéré à l'intérieur du cerveau, un phénomène appelé « neuro-inflammation » agit à la fois comme système de défense et système d'alarme (93).

Le SNC n'est pas capable de supporter une réaction inflammatoire de la même façon que la périphérie (10). La situation peut rapidement devenir critique en cas de neuro-inflammation non-contrôlée ou persistante, comme c'est le cas dans un contexte d'inflammation de bas grade, entraînant des conséquences dramatiques sur le système nerveux.

B.2 – La composante inflammatoire de la dépression

La neuro-inflammation et les cytokines pro-inflammatoires sont impliquées dans la physiopathologie de nombreuses pathologies neuropsychiatriques (94–99). Pour la suite de cette partie nous allons nous focaliser sur la dépression, pathologie pour laquelle de nombreuses données ont été recueillies.

B.2.1 – Des taux anormaux de cytokines périphériques dans la dépression

Une méta-analyse publiée en 2017, regroupant les données de 82 études, a cherché à montrer le lien entre les cytokines périphériques et la dépression (100). Les études citées mesuraient la quantité de cytokines dans le sang (plasma ou sérum selon les études) de patients atteints de dépression et les comparaient aux résultats obtenus chez les sujets contrôles.

Un nombre important de cytokines a été analysé et des résultats significatifs ont été obtenus, avec une augmentation significative des niveaux d'IL-6, TNF- α , IL-10, sIL-2R, CCL-2, IL-13, IL-18, IL-12, et sTNFR2 chez les patients atteints de dépression par rapport aux sujets contrôles (Figure 15 pour IL-6 et TNF- α).

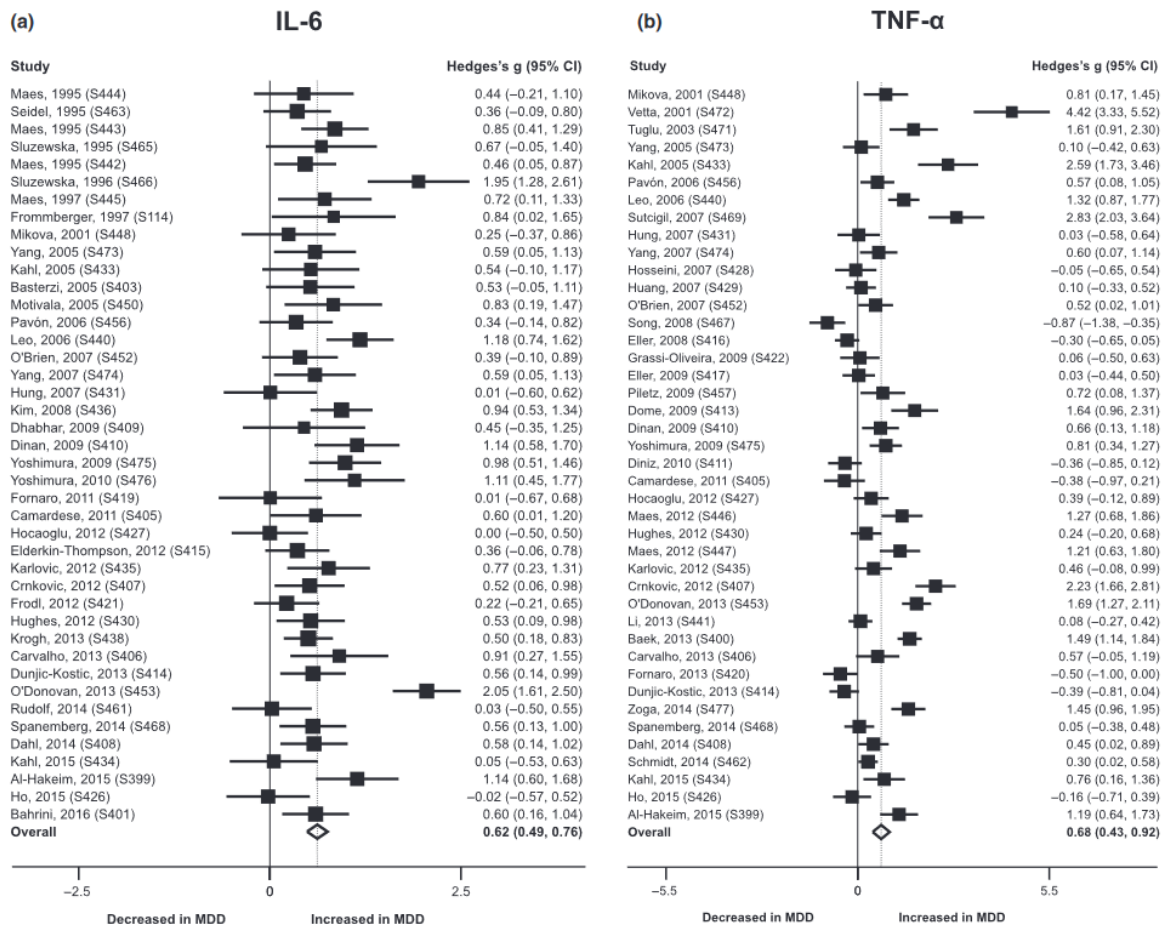


Figure 15. Graphique en forêt des études comparant les taux d'IL-6 et de TNF- α chez les patients atteints de dépression (MDD) par rapport aux sujets contrôles (d'après Kohler, 2017)

Ces résultats sont concordants avec ceux des précédentes méta-analyses sur le sujet (101), et indiquent la présence d'une inflammation de bas grade chez les patients atteints de dépression.

De plus, une corrélation significative a été mise en évidence entre l'élévation des concentrations des cytokines dans le sérum et la sévérité de l'épisode dépressif. Une normalisation a été observée après instauration d'un traitement antidépresseur (102).

B.2.2 – Les anomalies périphériques ont des conséquences directes sur le SNC

Ces anomalies périphériques peuvent avoir des conséquences directes sur le bon fonctionnement cérébral. Les signaux inflammatoires peuvent être transmis de la périphérie au cerveau de différentes façons.

Certaines cytokines sont capables de traverser la BHE

A l'origine, il était communément admis que les peptides ne traversaient pas la BHE. Les cytokines étaient considérées trop grosses et trop hydrophobes pour la traverser par diffusion. Aujourd'hui, il a été montré l'existence de systèmes de transport saturables et utilisables par les cytokines (103), permettant à plusieurs d'entre elles d'entrer directement dans le SNC. Plusieurs cytokines ont été étudiées pour leur capacité à traverser la BHE, les plus reconnues étant Il-1 et Il-6, ainsi que le TNF- α (Figure 16).

Cytokine or related substances	Permeability	Reference
Adiponectin	NI	Spranger et al., (2006)
Brain-derived Neurotrophic Factor	SI	(120)
Ciliary Neurotrophic Factor	SI	(121;122)
Cytokine-induced Neutrophil Chemoattractant-1	NI	(10)
Epidermal Growth Factor	SI	(123)
Epogen	NI	(124;125)
Fibroblast Growth Factor	SI	(126)
Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor	NT	(127)
Interferons	SI	(94;128)
Interleukin-1alpha	SI, NE	(1;2;129)
Interleukin-1beta	SI	(2)
Interleukin-1 receptor antagonist	SI	(130)
Interleukin-2	NT, SE	(11;12)
Interleukin-6	SI, NE	(4;131) (22)
Interleukin-10	NT	(132)
Leptin	SI	(72)
Leukemia Inhibitory Factor	SI	(133)
MIP's	NT	(134)
Nerve Growth Factor	SI	(95;135)
Neurotrophin 3	SI	(95;121)
Soluble Receptors	ST	(136)
Transforming Growth Factor alpha	SI	(137)
Transforming Growth Factor beta	NT	(138)
Tumor Necrosis Factor alpha	SI, NE	(5;84) (5;21;86)

SI=Saturable blood-to-brain transport (Influx); SE=Saturable brain-to-blood transport (Efflux);
NI=Nonsaturable blood-to-brain transport; NE=Nonsaturable brain-to-blood transport; NT=No
blood-to-brain transport.

Figure 16. Perméabilité de la BHE par rapport aux différentes cytokines (d'après Banks, 2009)

De plus, il existe des zones très localisées du cerveau dans lesquelles la BHE est incomplète et ne comprend qu'une seule couche de cellules, leur permettant des échanges importants avec le compartiment vasculaire. Ce sont les organes circumventriculaires, comprenant entre autres la neurohypophyse, la glande pinéale et l'area postrema. Dans ces zones moins étanches, les cytokines peuvent traverser par simple diffusion (95,103).

Une augmentation de la perméabilité de la BHE

Les cytokines peuvent également endommager la BHE sans même pénétrer dans le cerveau, avec une action directe sur les cellules endothéliales vasculaires la composant (104).

Elles sont également capables d'induire la production de métalloprotéases matricielles, qui vont à leur tour dégrader les protéines des jonctions serrées (occludines, claudines, ...), éléments essentiels à l'intégrité de la BHE (95,104,105).

En conséquence, la perméabilité de la BHE est grandement augmentée, ce qui permet à davantage de médiateurs de l'inflammation de pénétrer dans le cerveau (Figure 17).

La polarisation des cellules microgliales

Les cellules de la microglie sont les macrophages résidents du SNC. A ce titre, ils partagent les mêmes propriétés de plasticité et d'adaptation. En fonction des signaux reçus, les cellules microgliales passent d'un phénotype à un autre. Les phénotypes les plus communs et les plus largement étudiés sont les macrophages M1 et M2 (106,107).

Les macrophages M1 sont les macrophages de la voie dite « classique » : ce sont les cellules de l'immunité innée, pour la lutte contre les infections. Les macrophages M1 favorisent les

voies de l'inflammation en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β , ...) et des espèces réactives de l'oxygène (ERO).

Les macrophages M2 sont les macrophages des voies « alternatives » : ils sont impliqués dans la résolution de l'inflammation en sécrétant des cytokines anti-inflammatoires et en phagocytant les macrophages M1. Ils jouent également un rôle dans la réparation tissulaire.

L'inflammation chronique semble être favorisée par un excès de M1 et un défaut de polarisation M2, induisant un déséquilibre entre les deux phénotypes (Figure 17). La balance entre les phénotypes M1 et M2 est nécessaire au bon fonctionnement neurologique (104,108,109).

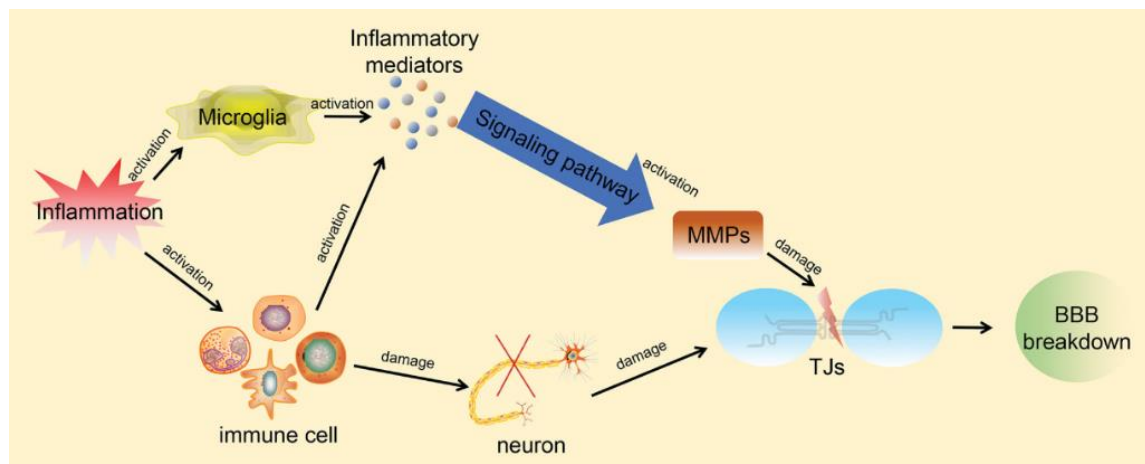


Figure 17. Les conséquences de l'inflammation sur la perméabilité de la BHE (d'après Zhao, 2022)

TJs = jonctions serrées (tight junctions)

BBB breakdown = rupture de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique

La voie neuronale via le nerf vague

Un autre moyen pour les signaux inflammatoires d'être transmis de la périphérie au SNC est la voie neuronale. Elle implique la liaison des cytokines (principalement IL-1 β) aux fibres nerveuses afférentes périphériques du nerf vague (86,110–112).

Le double-rôle de certaines cytokines

Si l'on a tendance à catégoriser les cytokines en deux catégories, les pro-inflammatoires et les anti-inflammatoires, il faut savoir que ce n'est pas aussi catégorique en réalité. L'équilibre est nécessaire au bon fonctionnement du système, et certaines cytokines peuvent avoir le double rôle. C'est le cas de l'IL-6 qui est capable d'activer, en fonction du contexte, une voie classique à effet pro-inflammatoire ou une voie de trans-signalisation à effet anti-inflammatoire (100,113).

B.3 – Les conséquences de la neuro-inflammation sur le fonctionnement du cerveau

Etant donné l'importance de la neurotransmission sur la régulation de l'humeur, l'impact de la neuro-inflammation et des cytokines sur les monoamines (sérotonine, adrénaline et dopamine), ainsi que sur l'acide aminé exciteur, le glutamate, a été largement étudié.

Les cytokines inflammatoires peuvent conduire à une diminution de la disponibilité des monoamines dans les synapses, ce qui est considéré comme l'un des mécanismes fondamentaux dans la physiopathologie de la dépression (86).

B.3.1 – Une augmentation de la recapture de la sérotonine via l'induction des MAP kinases

Il a été démontré que l'induction, par l'IL-1 β et le TNF- α , des protéines kinases activée par le gène p38 (MAP kinase pour « mitogen-activated protein kinase ») augmente l'expression et l'activité des transporteurs pré-synaptiques de la sérotonine (SERT). Ces transporteurs servent à recapter la sérotonine synaptique pour la ramener dans l'espace pré-synaptique (86).

Une augmentation de l'expression des SERT entraîne donc une diminution de la disponibilité de la sérotonine dans les synapses. De plus, une étude chez la souris a montré l'apparition d'un comportement de type dépressif associé à cette induction de la voie des MAP kinases p38 par les cytokines (114).

B.3.2 – Une diminution de la synthèse de la dopamine via l'oxydation de la BH4

Via la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), les cytokines diminuent la disponibilité de la tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur enzymatique clé dans la synthèse des monoamines (86). Son rôle est particulièrement important lors de la conversion de la phénylalanine en tyrosine, précurseur de la dopamine.

La BH4 est particulièrement sensible au stress oxydant et est oxydé en sa forme inactive, le dihydrobioptérine (BH2).

Une étude publiée en 2013 a obtenu les résultats suivants (115) :

- Dans le cadre de la prise en charge de l'hépatite C, on administre de l'IFN- α (cytokine pro-inflammatoire) : on observe alors chez ces patients une augmentation de la forme oxydée inactive BH2 dans le liquide cébrospinal
- Les niveaux de BH4 dans le liquide cébrospinal de ces patients sont négativement corrélés avec les niveaux d'IL-6
- Le ratio phénylalanine/tyrosine plasmatique est significativement plus élevé chez les sujets traités à l'IFN- α , et est corrélé négativement aux niveaux de dopamine dans le liquide cébrospinal, et positivement corrélé au score de fatigue

La dopamine jouant un rôle fondamental dans la motivation, l'attention et le contrôle moteur, une diminution de sa synthèse peut avoir des conséquences considérables sur le fonctionnement neurologique du patient. Le circuit de la récompense est également impacté (116–118).

B.3.3 – La voie des kynurénines et la production d'un métabolite neurotoxique

L'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) est une enzyme dont l'expression est induite par les cytokines IFN- γ , IL-6 et TNF- α au cours de la réaction inflammatoire (119).

Elle est impliquée dans les altérations touchant les neurotransmetteurs en détournant le métabolisme du tryptophane, principal acide aminé précurseur de la sérotonine. L'IDO

dégrade le tryptophane en kynurénine, contribuant d'une part à une diminution du tryptophane disponible pour la synthèse de la sérotonine, et d'autre part à des effets délétères via la production d'un métabolite neurotoxique (86,119).

En effet, la kynurénine est un composé pouvant être converti en acide quinolinique (QUIN) par les cellules microgliales activées, ou en acide kynurénique (KA) par les astrocytes. Ce processus est appelé la voie des kynurénines (Figure 18).

Cette voie est également activée suite à l'induction de l'enzyme tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) par les glucocorticoïdes, dont le taux est élevé dans la dépression (119). Nous détaillerons les glucocorticoïdes et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans la suite de cette partie II.1.

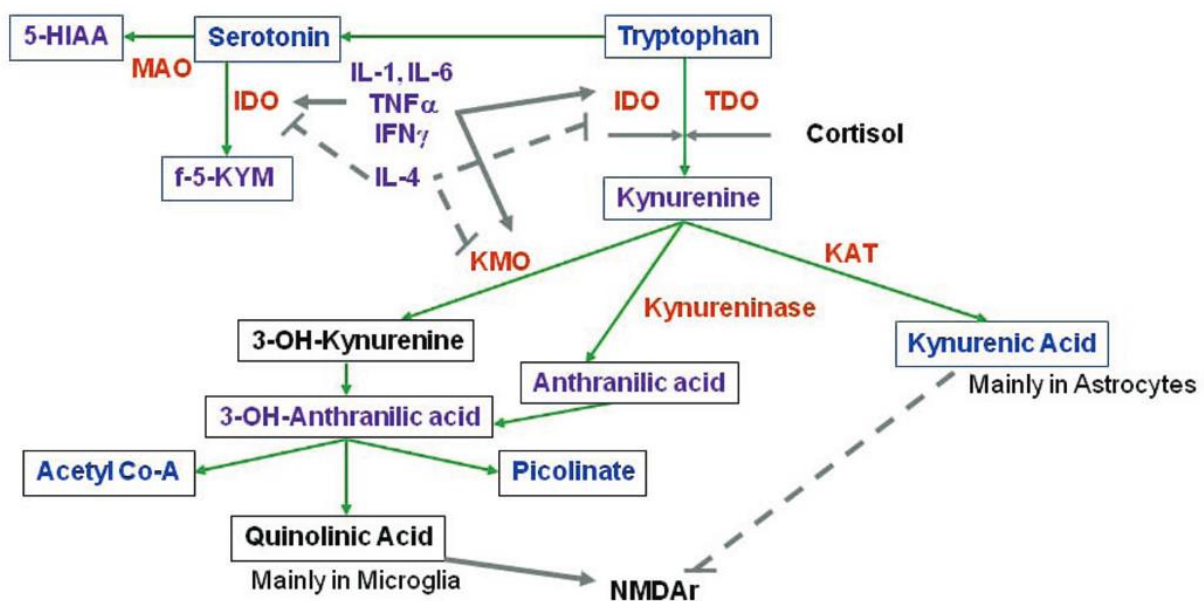


Figure 18. Le catabolisme du tryptophane par la voie des kynurénines, entraînant la production d'acide quinolinique neurotoxique et d'acide kynurénique (d'après Steiner, 2011)

Le QUIN est une substance neurotoxique puissante, interférant avec le métabolisme énergétique et les fonctions mitochondriales, et capable d'activer les voies du stress oxydant. Il est considéré comme dépressogène et anxiogène. Les voies du stress oxydant seront traitées dans la partie II.2.

De plus, c'est un agoniste direct des récepteurs au glutamate de type NMDA. Une activation prolongée de ces récepteurs entraîne un influx de calcium intracellulaire pouvant causer des lésions neuronales. C'est un phénomène appelé excitotoxicité. Le rôle du glutamate et de l'excitotoxicité dans les maladies neurologique est largement documenté (120,121).

Enfin, le QUIN est capable de stimuler la libération de glutamate dans les synapses, et de bloquer la recapture de celui-ci par les astrocytes (122).

Le KA, en revanche, est un antagoniste des récepteurs NMDA. Sa présence contrebalance la neurotoxicité du QUIN. Le ratio QUIN/KA est un bon indicateur de la toxicité liée aux récepteurs NMDA (119).

Une étude post-mortem publiée en 2011, sur des patients atteints de dépression et ayant commis un suicide, a montré des niveaux accrus d'acide quinolinique dans certaines régions du cerveau riches en récepteurs NMDA (Figure 19, Figure 20) (123).

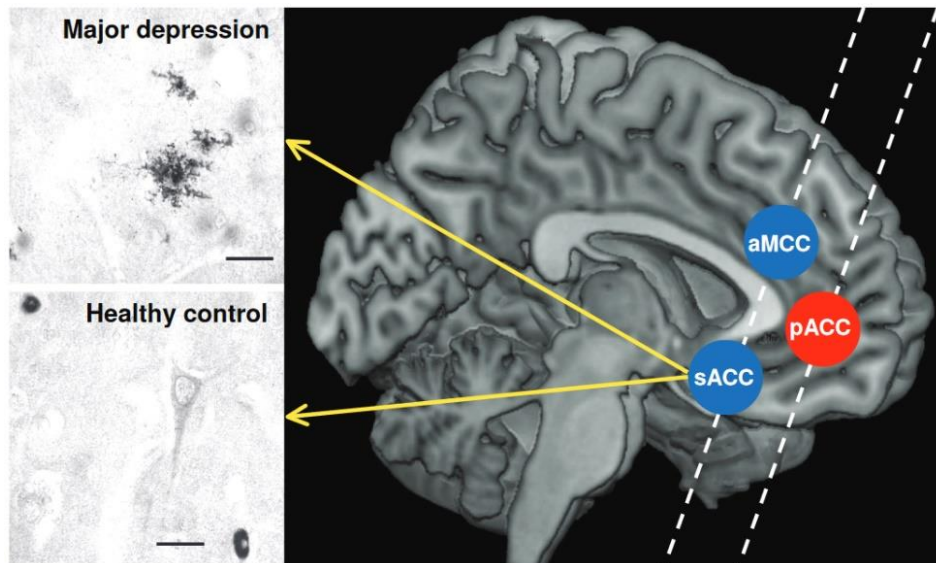


Figure 19. Comparaison par immunohistochimie des cellules microgliales contenant du QUIN chez les patients atteints de dépression décédés par suicide et les sujets sains, et localisation des régions d'intérêt riches en récepteurs NMDA (d'après Steiner, 2011)

sACC = cortex singulaire antérieur

aMCC = cortex singulaire moyen

pACC = cortex singulaire postérieur

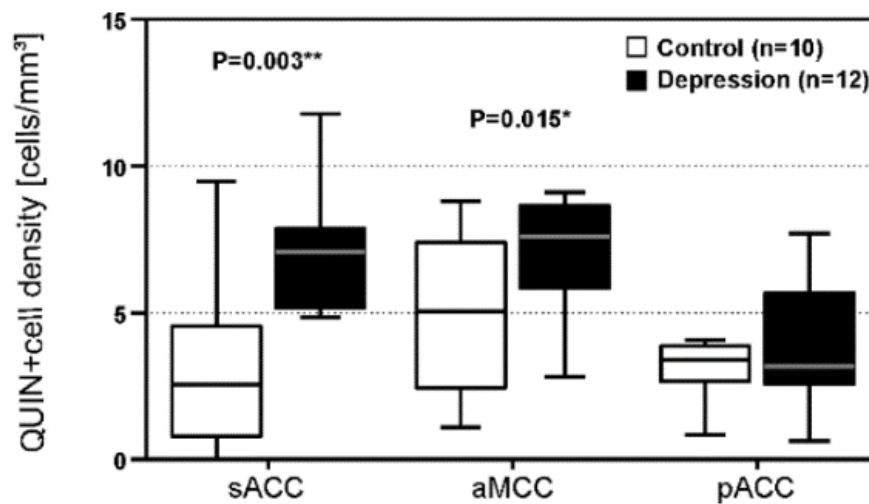


Figure 20. Comparaison de la densité de cellules QUIN-immunopositives dans différentes zones du cerveau, chez les sujets atteints de dépression et les sujets sains (d'après Steiner, 2011)

B.3.4 – L'excitotoxicité du glutamate

Les cytokines ont également un effet direct sur le métabolisme du glutamate, en stimulant sa libération par les astrocytes, et en diminuant sa recapture (Figure 21). Elles participent donc également à l'excitotoxicité due à la présence de glutamate en quantité excessive dans l'espace inter-synaptique (124).

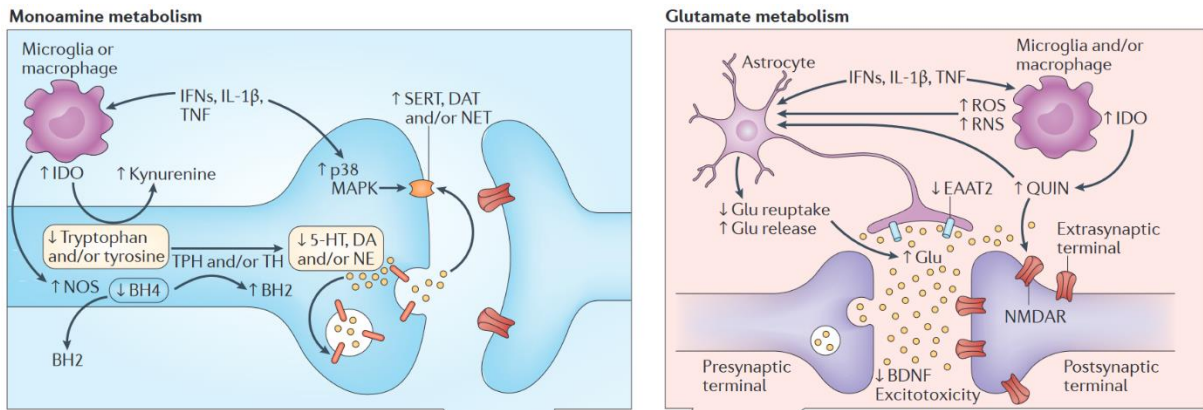


Figure 21. Effet des cytokines pro-inflammatoires sur le métabolisme des neurotransmetteurs (d'après Miller, 2016)

B.3.5 – Une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Présentation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou axe HPA, pour « hypothalamic-pituitary-adrenal axis ») est un système complexe impliqué dans la régulation de la réponse au stress (Figure 22). Son activation déclenche la production du cortisol, ou « hormone du stress ». Une fois l'axe activé, s'ensuit en réalité d'une cascade d'hormones (125) :

L'hypothalamus, situé dans le cerveau, stimule la sécrétion de CRH (pour « corticotropin-releasing hormone »), ce qui entraîne la libération de l'hormone corticotrope ACTH par l'hypophyse.

La glande corticosurrénale, située en périphérie du rein, détecte les concentrations sanguines d'ACTH, et sécrète en réponse le cortisol, principal glucocorticoïde chez l'Homme. Le cortisol est liposoluble, il traverse donc facilement la BHE pour rejoindre les récepteurs aux glucocorticoïdes présents dans différentes régions cérébrales (notamment le cortex préfrontal et l'hippocampe).

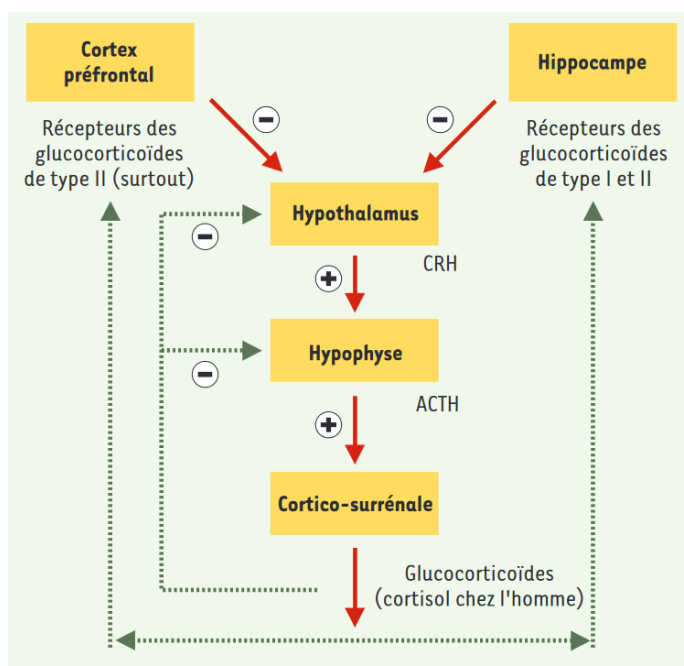


Figure 22. Activation et rétrocontrôle de l'axe HPA suite à un stress déclencheur (d'après Maheu, 2003)

Ces structures cérébrales sont responsables du rétrocontrôle négatif : à réception du cortisol, elles envoient un message inhibiteur à l'hypothalamus, entraînant l'arrêt de la sécrétion de CRH. De son côté, le cortisol envoie également des messages inhibiteurs à l'hypothalamus et à l'hypophyse. L'objectif de ce rétrocontrôle négatif est de réduire les concentrations sanguines de cortisol à la suite de l'évènement stressant, permettant un retour au calme.

La résistance aux glucocorticoïdes

En situation physiologique, les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR), principaux récepteurs au cortisol, régulent l'activité de l'axe HPA via le rétrocontrôle négatif. Le cortisol possède la capacité d'inhiber sa propre sécrétion en cas de production excessive, comme c'est le cas lors d'un épisode de stress. C'est un processus nécessaire pour éviter l'emballement du système. Le cerveau est une cible importante des glucocorticoïdes et possède de nombreux GR.

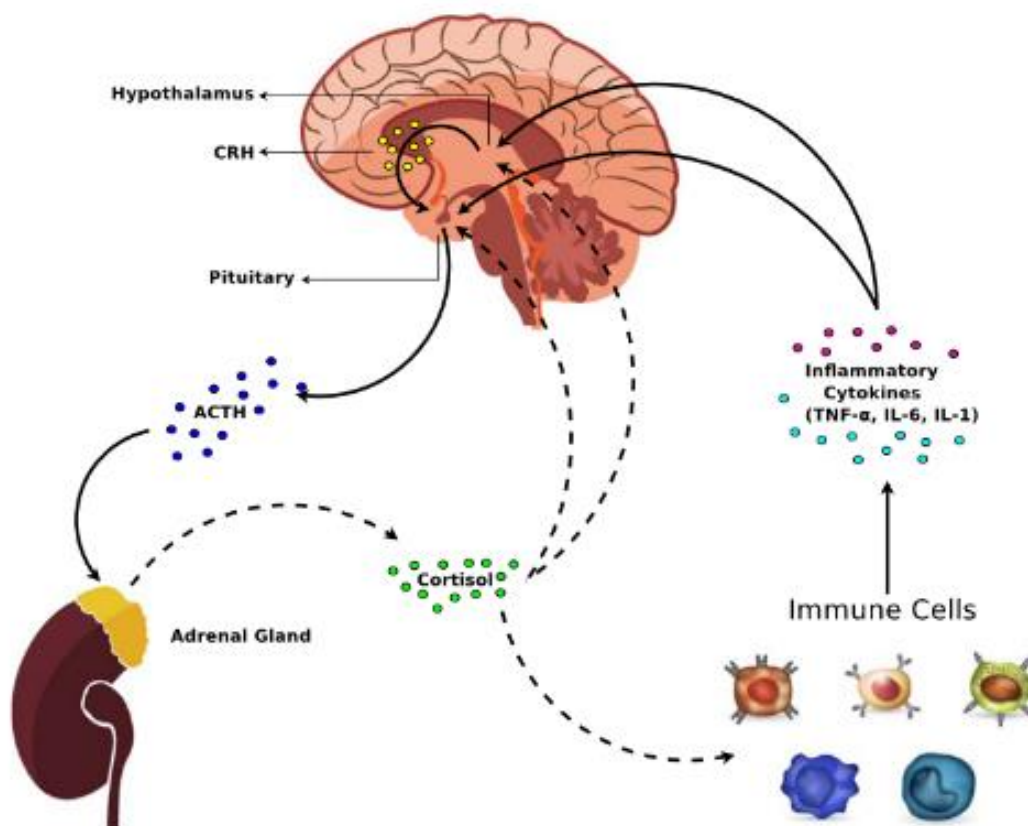


Figure 23. La résistance aux glucocorticoïdes (d'après Malek, 2015)

En revanche, lors d'une exposition chronique aux cytokines, comme c'est le cas dans l'inflammation de bas grade, on observe une diminution progressive du fonctionnement des GR qui deviennent moins sensibles au cortisol, et une altération de la boucle de rétrocontrôle (Figure 23). C'est un phénomène appelé « résistance aux glucocorticoïdes », qui conduit à une hyperactivité de l'axe HPA (126).

Une hyperactivité de l'axe HPA retrouvée dans la dépression

Les cytokines IL-1, IL-6, INF-α et TNF-α sont capables d'activer directement l'axe HPA, conduisant à une augmentation de la sécrétion d'ACTH, de CRF et de cortisol (127–129).

Le rôle de l'axe HPA dans la dépression a été montré dans différents travaux (102,126), avec, chez les patients atteints de dépression :

- Une augmentation des niveaux plasmatiques, salivaires et urinaires de cortisol
- Une diminution de l'activité des récepteurs aux glucocorticoïdes
- Une sensibilité exagérée des glandes surrénales à la stimulation par l'ACTH
- Une réponse affaiblie de l'hypophyse à la stimulation par le CRF
- Une augmentation du volume des glandes surrénales
- Un déficit du rétrocontrôle négatif

Ces données sont en faveur d'une hyperactivité de l'axe HPA chez les patients atteints de dépression, probablement due à l'effet direct des cytokines pro-inflammatoires. Nous verrons dans la partie II.3 que le microbiote intestinal est également impliqué dans les dysfonctionnements de l'axe HPA.

La neuro-inflammation et ses conséquences sur le fonctionnement du cerveau, que ce soit via une action sur les neurotransmetteurs ou via une hyperactivité de l'axe HPA, fait donc partie intégrante de la physiopathologie de la dépression. Nous allons maintenant aborder un deuxième mécanisme pouvant être impliqué : le stress oxydant.

II.2 – Le stress oxydant

Une implication du mécanisme de stress oxydant a été mise en évidence dans de nombreuses pathologies chroniques, dont certaines pathologies psychiatriques comme la schizophrénie (130) et la dépression (131), ainsi que la maladie neurodégénérative Alzheimer (132). Les composés antioxydants étant retrouvés en abondance dans les aliments tels que les fruits et les légumes, il s'agit donc d'une piste sur laquelle nous pouvons jouer via l'alimentation.

Le concept de « stress oxydant » a été introduit en 1985 par le médecin allemand Helmut Sies (133). Il a depuis beaucoup évolué. Les scientifiques s'accordent aujourd'hui sur la définition suivante : le stress oxydant est « un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants en faveur des oxydants, entraînant une rupture de la signalisation et du contrôle de l'oxydoréduction et/ou des dommages moléculaires » (133).

Dans cette partie nous allons tout d'abord décrire le système pro-oxydant, à l'origine de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les ERO jouent avant tout un rôle physiologique, mais peuvent devenir délétère lorsque la balance est déséquilibrée : c'est le stress oxydant. Nous verrons ensuite les différents mécanismes de protection mis en place par l'organisme pour faire face à ce déséquilibre, puis nous reprendrons l'exemple de la dépression pour observer les effets du stress oxydant sur la santé mentale.

A. Le système pro-oxydant

A.1 - Les espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des espèces chimiques dont certains électrons se trouvent dans un état énergétique excité. De ce fait, ce sont des espèces hautement réactives et instables. Les ERO existent sous forme d'espèces radicalaires (radicaux libres et ions), ou d'espèces non-radicalaires (molécules) (134,135):

Espèces réactives de l'oxygène	
Radicaux libres (présence d'un électron non-apparié sur la couche électronique externe)	<ul style="list-style-type: none">- Anion superoxyde : $O_2^{\bullet-}$- Radical hydroxyle : $\bullet OH$- Radical perhydroxyle : HO_2^{\bullet}- Radical peroxyde : RO_2^{\bullet}- Monoxyde d'azote : $\bullet NO$
Ions (perte ou gain d'un électron)	<ul style="list-style-type: none">- Ion hypochlorite : ClO^-- Ion peroxydinitrite : $ONOO^-$
Molécules	<ul style="list-style-type: none">- Peroxyde d'hydrogène : H_2O_2- Oxygène singulet : 1O_2- Acide hypochloreux : $HClO$

Figure 24. Classification des principales espèces réactives de l'oxygène

Les ERO proviennent du métabolisme de l'oxygène.

A.2 - Les voies de production des ERO

A.2.1 - La chaîne respiratoire mitochondriale

L'oxygène est un atome indispensable à de nombreuses formes de vie. Il joue son rôle lors de la phosphorylation oxydative, l'étape finale de la respiration cellulaire aérobie, qui a lieu dans la membrane interne de la mitochondrie.

La réduction tétravalente de l'oxygène

La phosphorylation oxydative génère de l'adénosine triphosphate (ATP), source d'énergie pour le reste de l'organisme, via une chaîne de transport d'électrons. Ce processus essentiel passe par la réduction de l'oxygène en eau. Cette réduction se fait en 4 étapes, chacune donnant naissance à des espèces intermédiaires plus ou moins réactives (Figure 25). Elles sont toutes beaucoup plus réactives que l'oxygène qui leur a donné naissance, et doivent donc être ensuite éliminées (136).

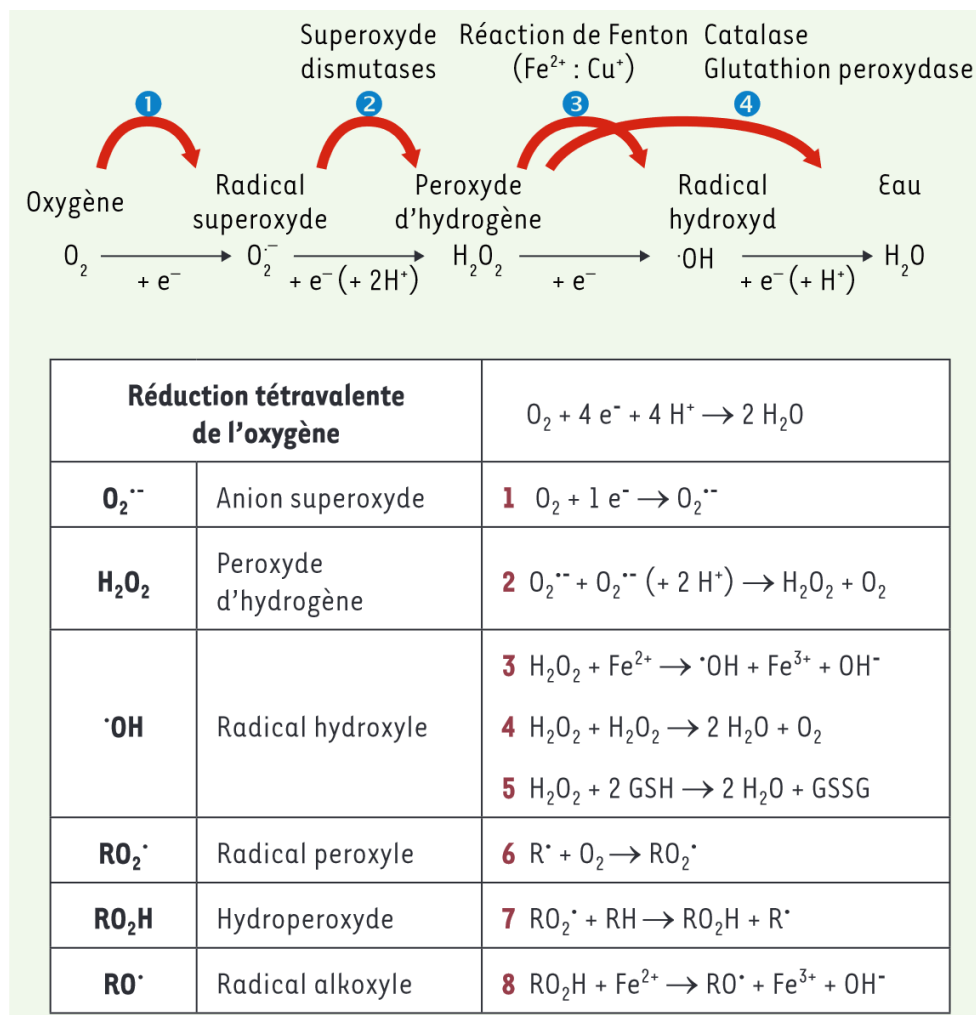


Figure 25. La réduction tétravalente de l'oxygène en eau avec formation d'espèces intermédiaires réactives (d'après Migdal, 2011)

La réaction de Fenton

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) n'est pas un radical libre, tous ces électrons périphériques étant appariés. Il présente une toxicité indirecte en donnant naissance, via la réaction de Fenton, au radical hydroxyle $\text{OH}\cdot$, le plus délétère et le plus toxique des ERO.



La réaction de Fenton nécessite la présence de métaux de transition tels que le Fer ou le Cuivre.

A.2.2 - La NAD(P)H oxydase et autres enzymes

En parallèle, la plupart des cellules produisent des ions superoxydes par le biais de la NAD(P)H oxydase (NOX). Les NOX sont situées dans les membranes cellulaires et vont catalyser la réduction du dioxygène O_2 en utilisant le NADP ou le NADPH comme donneur d'électron (Figure 26). Cette réaction est essentielle pour les cellules phagocytaires et la défense antimicrobienne que nous allons détailler plus loin, ainsi que dans de nombreuses voies de signalisation (137).

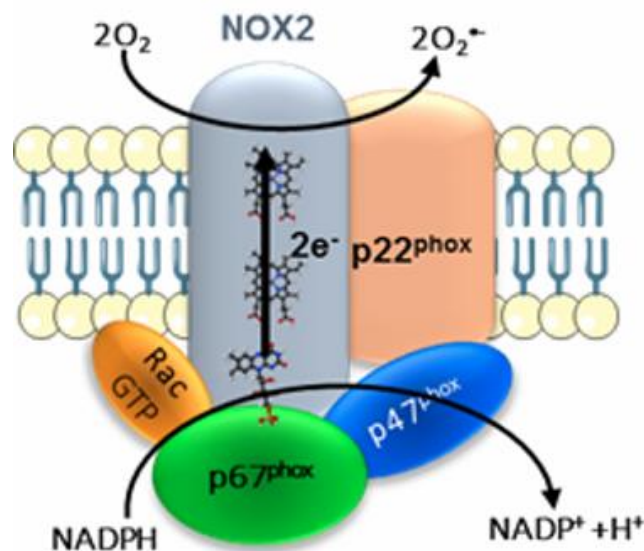


Figure 26. Réduction du dioxygène en ion superoxyde par la NAD(P)H oxydase (d'après l'Institut de Chimie Physique, Université Paris-Saclay)

D'autres enzymes peuvent produire des ERO. Nous pouvons citer la xanthine oxydase (métabolisme des purines), les enzymes de la famille des cytochromes P450 (oxydation des acides gras insaturés et xénobiotiques) et les enzymes de la voie de l'acide arachidonique comme les cyclo-oxygénases et les lipo-oxygénases.

A.2.3 – Les causes exogènes du stress oxydant

Les xénobiotiques sont une source importante de stress oxydant dans l'organisme (134,138). Un xénobiotique est défini comme « une molécule d'origine étrangère à un organisme, présente exceptionnellement dans l'organisme et qui n'est ni un substrat, ni un produit habituel des réactions métaboliques » (139). Les xénobiotiques sont de nature variée : contaminants alimentaire, composés synthétiques, médicaments, polluants environnementaux, ...

L'hygiène de vie joue un rôle également sur le stress oxydant : tabagisme, consommation d'alcool, ... Enfin, l'alimentation est un facteur à ne pas négliger. Nous verrons dans la partie III.2 l'alimentation à privilégier pour minimiser le stress oxydant de l'organisme.

A.3 - Les rôles physiologiques des ERO

La production contrôlée de ERO est un mécanisme essentiel à la signalisation cellulaire, qui participe au maintien de l'homéostasie. Ces espèces ont longtemps été considérées néfastes pour l'organisme, en raison des dommages cellulaires qu'ils peuvent entraîner, mais ils ont pourtant un rôle dans de nombreuses fonctions physiologiques en ayant des effets régulateurs sur les voies de signalisation (140).

A.3.1 - L'implication dans la signalisation cellulaire

De nombreux ligands, en se fixant et en interagissant à leurs récepteurs spécifiques, induisent une production de ERO. Ces ligands sont des facteurs de croissance (PDGF, EGF, ...), des cytokines (TNF α , INF γ , ...), ou des peptides (angiotensine II, ...).

Suite à l'interaction ligand/récepteur, les ERO formés participent aux phénomènes de transduction et d'amplification des signaux. On observe par exemple l'activation de récepteurs par phosphorylation, l'inhibition de phosphatases amplifiant ainsi les cascades de signalisation, l'activation de protéines kinases et de facteurs de transcription, ou le déclenchement d'une augmentation du calcium cytosolique.

Ainsi, les ERO participent à l'agrégation plaquettaire, à la régulation du tonus vasculaire, à la relaxation du muscle lisse et à toutes les fonctions contrôlées par la concentration en oxygène (141).

A.3.2 - L'apoptose

La mitochondrie se trouve être à la fois la source et la cible des ERO, qui jouent un rôle essentiel dans l'apoptose (processus physiologique de mort cellulaire programmée). Il existe différentes façons pour la cellule d'entrer en apoptose.

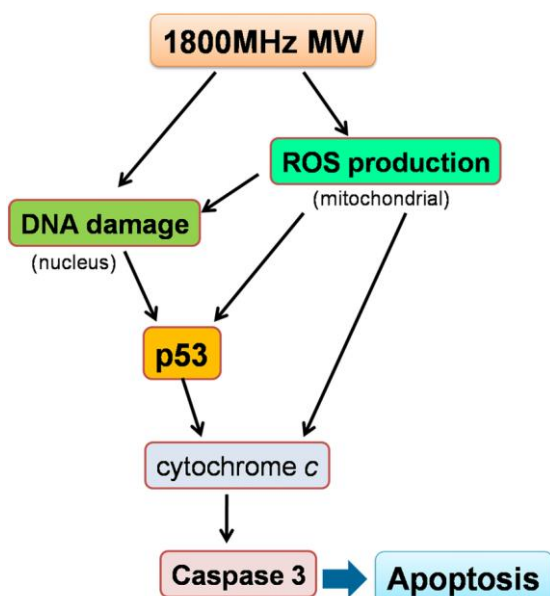


Figure 27. Voie mitochondriale de l'apoptose suite à une agression cellulaire, ici des ondes micro-ondes (d'après Robin, 2016)

La voie mitochondriale est déclenchée par la protéine p53 qui est capable d'induire les enzymes génératrices de ERO (142). La perméabilité de la membrane de la mitochondrie augmente, entraînant la libération dans le cytosol de facteurs pro-apoptotiques (dont le cytochrome c, activateurs des caspases) et de quantités importantes de ERO (Figure 27).

Le TNF α est une cytokine intervenant également dans l'apoptose. Elle est surexprimée dans la cellule, entraînant une augmentation des ERO endogènes mitochondriaux ainsi qu'une activation des NOX productrices de superoxydes. Le monoxyde d'azote radicalaire va également participer à l'augmentation de la perméabilité mitochondriale et engendrer la libération de ERO et du cytochrome c dans le cytosol. (142–144)

A.3.3 - La défense antimicrobienne

Certaines cellules immunitaires, comme les macrophages, sont capables de réaliser la phagocytose. C'est un mécanisme de défense leur permettant d'internaliser et de dégrader les particules étrangères. Pour se faire, les cellules vont passer de l'état quiescent à l'état activé, et ont besoin d'augmenter considérablement leur consommation d'oxygène. Cela induit la production massive d'ions superoxyde : c'est ce que l'on appelle la « flambée respiratoire » ou « oxidative burst ».

La flambée respiratoire fait intervenir plusieurs systèmes enzymatiques et entraîne la formation de ERO en grandes quantités. Elle est étroitement liée à l'enzyme NOX puisqu'elle catalyse la formation du superoxyde (lui-même bactéricide, par un mécanisme non-élucidé (145)). On observe ensuite la formation de peroxyde d'hydrogène, qui donne naissance au puissant radical hydroxyle, et la formation d'autres ERO en parallèle comme l'acide hypochloreux, le monoxyde d'azote radicalaire et le peroxinitrite. Ces réactions sont multiples et dépendantes les unes des autres, et les ERO interagissent entre eux afin de détruire le pathogène (146,147). La bactéricidie dépendante de l'oxygène est un système puissant et brutal.

B. Les effets du stress oxydant sur l'organisme

La production modérée et contrôlée de ERO entraîne donc une oxydation réversible des molécules environnantes, leur permettant de jouer leur rôle de seconds messagers dans les différents processus physiologiques.

Mais dans une situation de surproduction ou de déficit en défenses antioxydantes, l'oxydation est irréversible et non-spécifique. Cela entraîne une perte de fonction chez les molécules biologiques environnantes, et des dégâts considérables sur l'entièreté de notre organisme. C'est ce que l'on appelle le stress oxydant, avec un déséquilibre durable et une rupture de l'homéostasie.

B.1 - Les principales cibles biologiques des ERO

Toutes les biomolécules de notre organisme sont susceptibles d'être oxydées par les ERO : nous allons parler des lipides, des acides nucléiques et des protéines. Les produits formés sont complexes et nombreux, et ils diffèrent selon le radical initiateur et les cibles moléculaires

(148). Ils peuvent également interagir entre eux et former des adduits, ce que nous détaillerons dans la partie C.1.2.

L'ion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène ne sont pas assez réactifs pour altérer de façon drastique les différentes biomolécules, mais ces 2 espèces sont capables de générer le radical hydroxyle qui est le ERO le plus délétère, en raison de son haut potentiel d'oxydoréduction.

B.1.1 - Les dommages sur les lipides membranaires et circulants

Les acides gras poly-insaturés (AGPI), avec leurs groupements méthylènes, sont particulièrement sensibles à l'oxydation par les ERO. Ils sont des cibles majeures pour les attaques radicalaires. Une autre cible importante est le cholestérol avec la formation d'oxystérols (148).

Parmi les ERO impliqués, on retrouve principalement les radicaux hydroxyles et hydroperoxydes. L'anion superoxyde n'est pas capable d'oxyder les lipides.

La peroxydation lipidique

L'oxydation des AGPI a un nom : la « peroxydation lipidique » (Figure 28). Elle est à l'origine de la formation de nombreux produits d'oxydation, comme les hydroperoxydes et les aldéhydes (produits très réactifs et toxiques), ayant des activités biologiques qui leur sont propres (148–150).

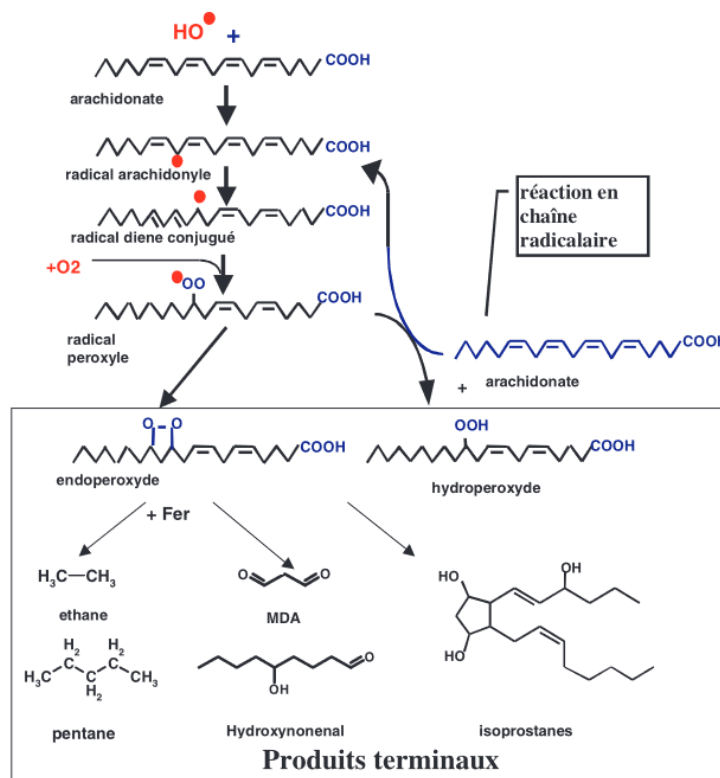


Figure 28. Mécanisme de la peroxydation des acides gras poly-insaturés et nature des produits terminaux formés (d'après Favier, 2003)

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons (les groupements méthylènes), pour former un radical diène conjugué, qui

est ensuite oxydé en radical peroxyde. La peroxydation est en réalité une réaction en chaîne : le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre AGPI, donnant naissance à un nouveau radical diène conjugué (149,151).

Cette attaque radicalaire sur les lipides peut toucher à la fois les lipoprotéines circulantes et les phospholipides membranaires, avec des conséquences différentes selon les cibles (151). La fluidité des membranes peut être altérée, impactant les capacités d'échange via les récepteurs et les transporteurs. L'attaque sur les lipides circulants conduit à la formation de LDL oxydés pouvant entraîner des troubles cardiovasculaires.

B.1.2 - Les dommages sur les acides nucléiques

Les dommages oxydatifs sur l'ADN résultent de réactions avec les bases puriques et pyrimidiques, le désoxyribose ou les liaisons phosphodiester (148). Une modification irréversible du matériel génétique peut rapidement être impliquée dans la génération de mutations (Figure 29).

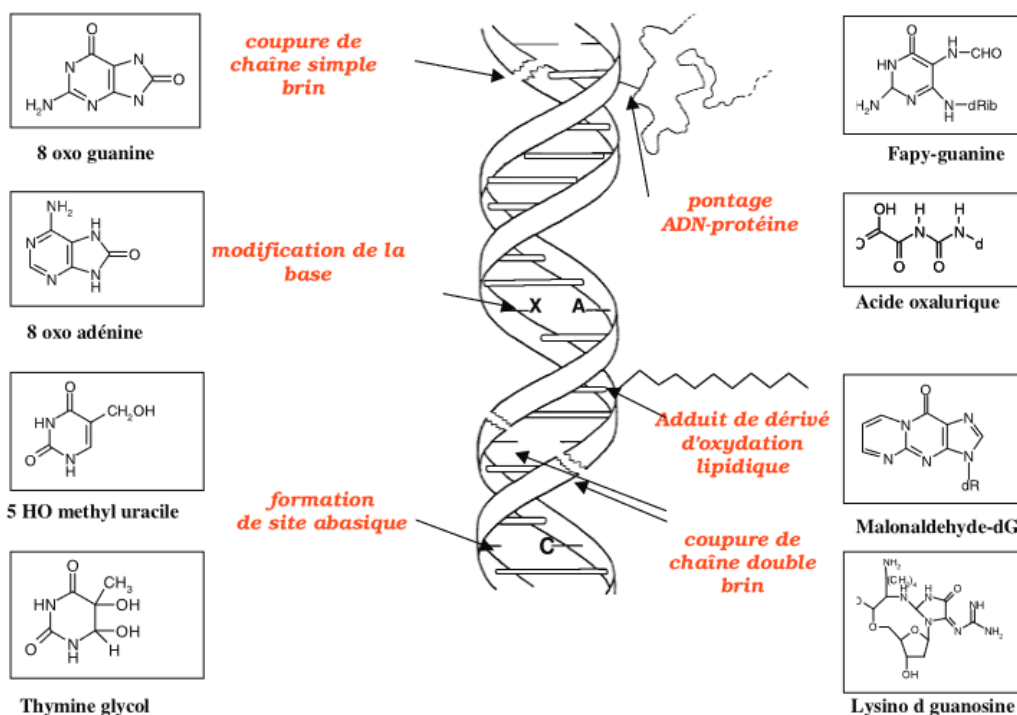


Figure 29. Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (d'après Favier, 2003)

L'oxydation de l'ADN par le radical hydroxyle

Le radical hydroxyle est le ERO le plus délétère, en raison de son potentiel d'oxydoréduction très élevé. Ce radical est capable de s'ajouter aux doubles liaisons des bases de l'ADN, ou d'arracher un atome d'hydrogène aux groupements méthyles ou aux résidus désoxyriboses (152,153).

On dénombre au total 5 modes de dommages oxydatifs causés par le radical hydroxyle (135,152,153):

- Les bases oxydées (les bases sont particulièrement sensibles à l'oxydation, principalement la guanine avec la formation de 8-oxo-guanine)
- Les sites abasiques (emplacement de l'ADN où la base est manquante)
- Les adduits intra-caténaux
- Les cassures de brins
- Les pontages ADN-protéine

L'oxydation de l'ADN par le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote radicalaire est capable de former de l'acide peroxy-nitrique (ONOOH), du nitrosoperoxy-carbonate ($\text{ONO}_2\text{CO}_2^-$) ou du trioxyde d'azote (N_2O_3). Ces espèces sont très réactives et sont capables de réagir directement avec l'ADN, formant ainsi des dérivés nucléosidiques nitrés (154).

Le plus abondant de ces dérivés nitrés est le 8-nitro-désoxyguanosine (8-nitro-dG). Il est très instable, et sa liaison glycosidique peut être hydrolysée pour former un site abasique, c'est-à-dire un emplacement de l'ADN où la base est manquante. Ces sites représentent une menace pour l'intégrité du génome. (148,154)

La formation d'adduits à l'ADN via les aldéhydes

Il existe un autre type d'attaque radicalaire, indirect, qui se fait par le biais des aldéhydes mutagènes provenant de la peroxydation des lipides.

Ces aldéhydes entraînent la formation d'adduits, c'est-à-dire la fixation d'une molécule à un site nucléophile de l'ADN par liaison covalente. Ce processus modifie l'expression des gènes et participe à la carcinogénèse. Les adduits peuvent être utilisés comme biomarqueurs de l'exposition environnementale à des molécules mutagènes (155).

Il a été estimé que les adduits à l'ADN sont de l'ordre de 3 à 3000 par cellule, ce qui correspond à un nucléotide modifié pour 10^9 ou 10^6 nucléotides (156). Les adduits sont normalement supprimés par les systèmes de réparation par excision de base, en particulier les glycosylases (148).

B.1.3 - Les dommages sur les protéines fonctionnelles

Les protéines sont des macromolécules complexes, composées de monomères d'acides aminés. Elles sont caractérisées par leur agencement structurel, allant de la structure primaire à la structure quaternaire, indispensable pour les maintenir dans des conformations leur permettant d'assurer leurs fonctions biologiques.

Les modifications oxydatives des protéines par les ERO ont lieu soit sur la chaîne polypeptidique, soit sur les chaînes latérales des acides aminés (148). Elles ciblent principalement les protéines possédant des acides aminés aromatiques ou des groupements -thiol (Figure 30).

Il existe 5 grands types de modifications oxydatives sur les protéines (135,151,157,158) :

- L'oxydation des résidus cystéine

- La formation de ponts disulfure intra-caténares
- La formation de ponts disulfure inter-caténares
- La formation de ponts di-tyrosine
- L'oxydation catalysée par les métaux de transition (Fer, Cuivre)

Amino acids	Oxidation products
Cysteine	Disulfides, cysteic acid
Methionine	Methionine sulfoxide, methionine sulfone
Tryptophan	2-, 4-, 5-, 6-, and 7-Hydroxytryptophan, nitrotryptophan, kynurenine, 3-hydroxykynurine, formylkynurine
Phenylalanine	2,3-Dihydroxyphenylalanine, 2-, 3-, and 4-hydroxyphenylalanine
Tyrosine	3,4-Dihydroxyphenylalanine, tyrosine-tyrosine cross-linkages, Tyr-O-Tyr, cross-linked nitrotyrosine
Histidine	2-Oxohistidine, asparagine, aspartic acid
Arginine	Glutamic semialdehyde
Lysine	α -Aminoadipic semialdehyde
Proline	2-Pyrrolidone, 4- and 5-hydroxyproline pyroglutamic acid, glutamic semialdehyde
Threonine	2-Amino-3-ketobutyric acid
Glutaryl	Oxalic acid, pyruvic acid

Figure 30. Acides aminés les plus sensibles à l'oxydation et leurs produits d'oxydation (d'après Berlett, 1997)

Ces modifications peuvent entraîner des pertes fonctionnelles importantes, comme la non-reconnaissance d'un récepteur par un ligand, ou la perte d'activité d'une enzyme.

Au cours de l'évolution, l'organisme a su s'adapter et apprendre à coexister avec les ERO, malgré leurs effets pouvant être délétères. Il a développé des mécanismes pour les utiliser à son avantage, ainsi que des systèmes lui permettant de réguler leur production.

B.2 - Les mécanismes physiologiques de protection contre le stress oxydant

Lorsque les ERO sont présents dans les cellules à dose raisonnable, leur concentration est modulée par l'équilibre entre le taux de production et le taux d'élimination par les systèmes anti-oxydants. La balance redox est en équilibre.

B.2.1 - Le système enzymatique anti-oxydant

Les 3 principales enzymes du système anti-oxydant sont la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la catalase (CAT) (Figure 31). De façon générale, la SOD facilite la neutralisation des radicaux superoxydes en générant du H_2O_2 , qui est ensuite éliminé par la GPx et la catalase (159,160).

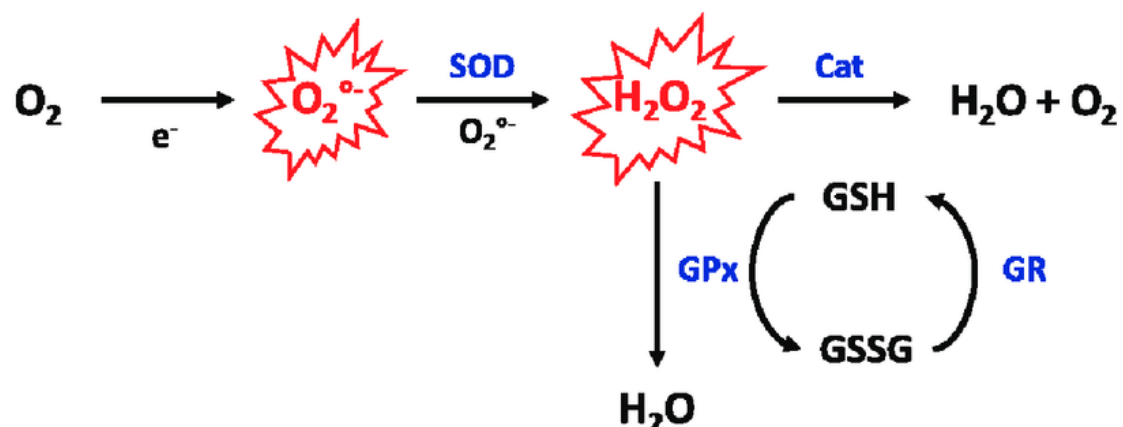
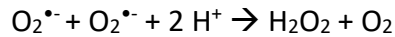


Figure 31. Le système enzymatique anti-oxydant (d'après Mury, 2018)

Les superoxydes dismutases (SOD)

Les SOD sont des métalloprotéases, c'est-à-dire qu'elles nécessitent la présence d'un ion métallique dans leur site actif (Cuivre, Zinc ou Manganèse). Chez l'Homme, il existe 3

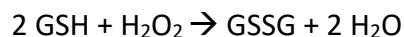
isoenzymes : la SOD1 des globules rouges, la SOD2 mitochondriale et la SOD3 extra-cellulaire (135,161).



Leur rôle anti-oxydant se traduit par l'élimination de l'anion superoxyde via une réaction de dismutation, pour former H₂O₂ et O₂.

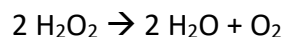
Les glutathion peroxydases (GPx)

Les 4 isoenzymes de GPx sont sélénium-dépendantes. Elles permettent l'élimination de H₂O₂ en le décomposant en eau ou en alcool, le tout couplé à une oxydation du glutathion (GSH). Le glutathion est ensuite recyclé par la glutathion-réductase.



Les catalases

Les catalases sont des enzymes hémiques composées de 4 chaînes polypeptidiques, contenant un atome de Fer à l'état ferrique (Fe³⁺) dans son site actif. (135)



Les catalases sont en concurrence avec les GPx pour le substrat H₂O₂. Elles effectuent une dismutation de celui-ci pour le transformer en H₂O et O₂ (161).

B.2.2 - Les anti-oxydants de faible poids moléculaire

Le glutathion

Le glutathion est le principal composé anti-oxydant non-enzymatique et aussi le plus abondant dans nos cellules (162). C'est un tripeptide composé des acides aminés glutamine-cystéine-glycine (Figure 32).

Le glutathion existe sous 2 formes : la forme monomère réduite (GSH) et la forme oxydée (GSSG, ou disulfure de glutathion, c'est donc un dimère de molécules de glutathion unies par un pont disulfure).

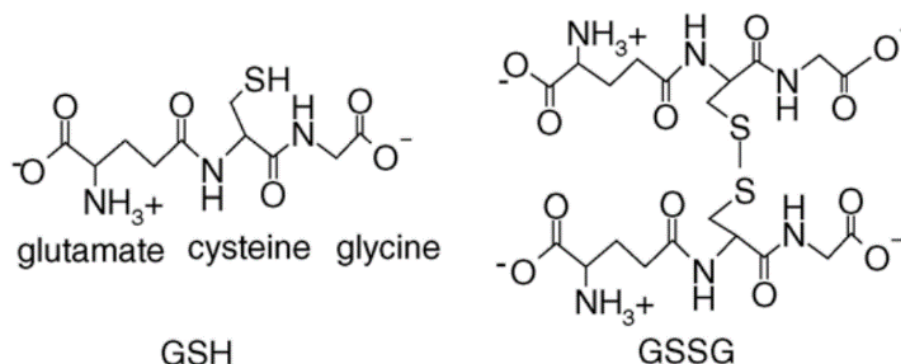
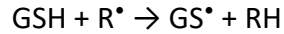


Figure 32. Structure de la forme réduite (GSH) et oxydée (GSSG) du glutathion (d'après Valko, 2006)

Son groupement -thiol lui donne un pouvoir réducteur : il est capable de réduire les radicaux hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène. Il joue également le rôle de co-enzyme pour de nombreuses enzymes antioxydantes, telles que la glutathion peroxydase que l'on a vue précédemment, ou la glutathion-transférase (162,163).



Cette réaction génère un radical thiyle GS^\bullet , qui peut en présence d'oxygène induire la genèse de radicaux libres réactifs. Le radical thiyle doit donc ensuite se dimériser en GSSG.



Le ratio GSH/GSSG est un bon indicateur du niveau de stress oxydant dans l'organisme (162,164).

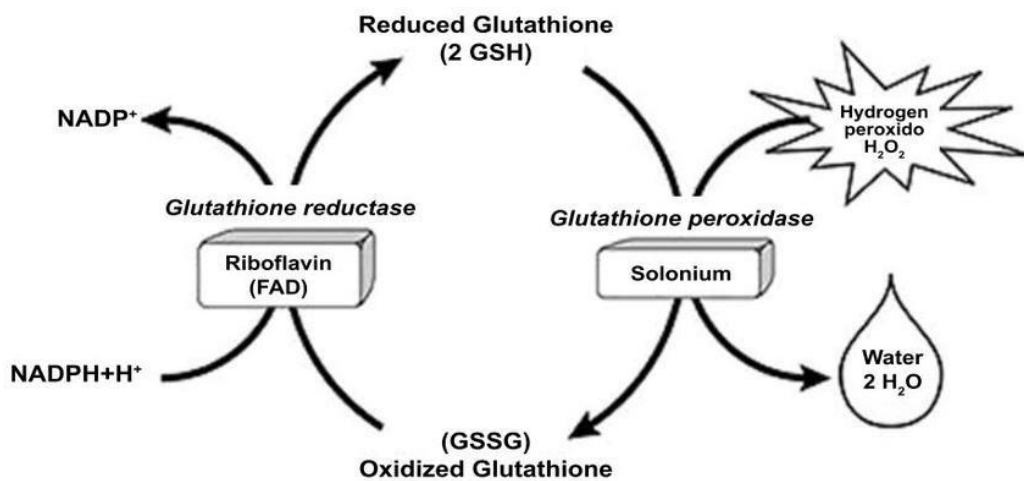


Figure 33. Cycle de l'oxydo-réduction du glutathion (d'après Morais Taveira, 2017)

Il est ensuite régénéré par la glutathion-réductase avec le NADPH comme co-enzyme, permettant ainsi le maintien d'un niveau optimal en GSH (Figure 33).

La vitamine C

La vitamine C, ou acide L-ascorbique, est une vitamine hydrosoluble. Elle est un puissant antioxydant des zones aqueuses du corps, comme les poumons ou les yeux (162).

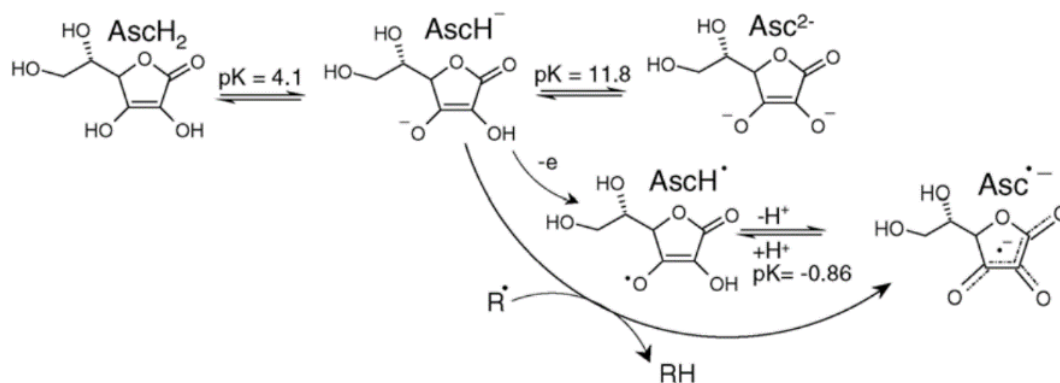


Figure 34. Les différentes formes de l'acide ascorbique (vitamine C) et la réaction avec les radicaux libres (d'après Valko, 2006)

Au pH physiologique, la majorité de l'acide ascorbique est présente sous forme d'ascorbate (AscH⁻), qui est donneur d'électron (Figure 34). L'ascorbate est capable de réagir avec les ERO, formant ainsi un produit d'oxydation, le radical ascorbyle (Asc^{•-}), très peu réactif et considéré théoriquement inoffensif (162,165).

A noter cependant : si les niveaux de radical ascorbyle deviennent trop importants, celui-ci peut devenir pro-oxydant (135,165,166). On le considère donc comme un bon indicateur du niveau de stress oxydant dans l'organisme, au même titre que le ratio GSH/GSSG.

La vitamine E

Il existe 8 isomères de la vitamine E. La forme α -tocophérol est la plus active chez l'Homme. C'est une vitamine liposoluble, son caractère hydrophobe lui permet de s'insérer dans les membranes cellulaires riches en AGPI. Elle y joue un rôle protecteur contre la peroxydation lipidique, en réagissant avec les radicaux peroxydes, formant le radical tocophéryle (Figure 35) (135,162).

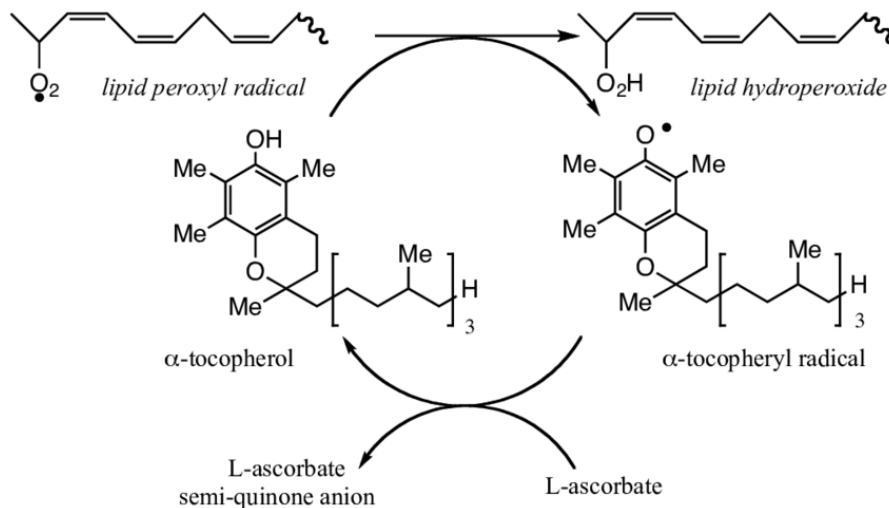


Figure 35. Inhibition de la peroxydation lipidique par l' α -tocophérol et lien avec l'acide ascorbique (d'après Cheze, 1999)

La vitamine E fonctionne de pair avec la vitamine C : celle-ci permet au radical tocophéryle d'être réduit en sa forme originelle d' α -tocophérol (165).

Le coenzyme Q10

Le coenzyme Q10, aussi appelé ubiquinone-10 de par son caractère ubiquitaire, joue un rôle primordial dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Paradoxalement, c'est aussi un puissant antioxydant. Sa longue chaîne latérale lui confère un caractère lipophile, lui permettant de s'insérer dans les membranes cellulaires. Tout comme l' α -tocophérol, il y exerce un effet inhibiteur de la peroxydation lipidique (135,167).

Le coenzyme Q10 existe sous 3 formes : la forme totalement réduite ubiquinol (CoQ₁₀H₂), le radical intermédiaire ubisemiquinone (CoQ₁₀H[•]) et la forme totalement oxydée ubiquinone (CoQ₁₀) (Figure 36). C'est le radical ubisemiquinone, capable de piéger les radicaux peroxydes, qui permet l'effet antioxydant (167,168).

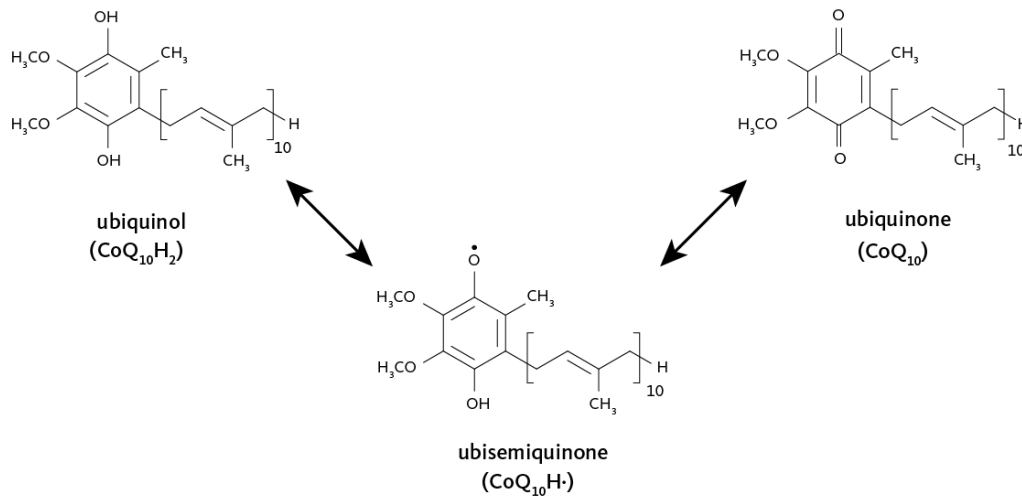


Figure 36. Les trois états d'oxydation du coenzyme Q10 (d'après Yubero-Serrano, 2020)

Pour maintenir les niveaux nécessaires au bon fonctionnement du système, l'enzyme DT-diaphorase réduit ensuite l'ubiquinone en ubiquinol (135,169).

Les caroténoïdes

Il existe plus de 600 caroténoïdes différents, retrouvés dans de nombreux fruits et légumes, le chef de file étant le β -carotène (Figure 37). Leur structure unique à 40 carbones et nombreuses doubles liaisons conjuguées leur confère leur activité antioxydante. Ils sont tous capables de piéger les radicaux peroxy et de neutraliser l'oxygène singulet, et ils fonctionnent en synergie entre eux et avec les autres molécules antioxydantes (135,170).

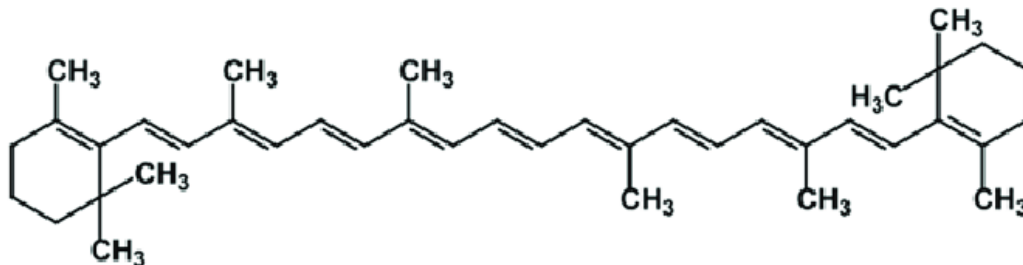


Figure 37. Structure chimique du β -carotène (d'après Shankaranarayanan, 2018)

Tout comme la vitamine C et la plupart des molécules antioxydantes, l'effet bénéfique du β -carotène ne survient qu'à doses physiologiques. Il devient délétère à hautes doses, particulièrement chez les fumeurs (171).

Les polyphénols

Les polyphénols sont des métabolites secondaires synthétisés par les plantes, notamment les fruits, légumes et céréales et leurs dérivés comme le vin, le thé ou le café. Il a été identifié plus de 8000 composés polyphénoliques classés en différents groupes, les principaux étant les acides phénoliques, les flavonoïdes, les stilbènes et les lignanes (Figure 38) (172).

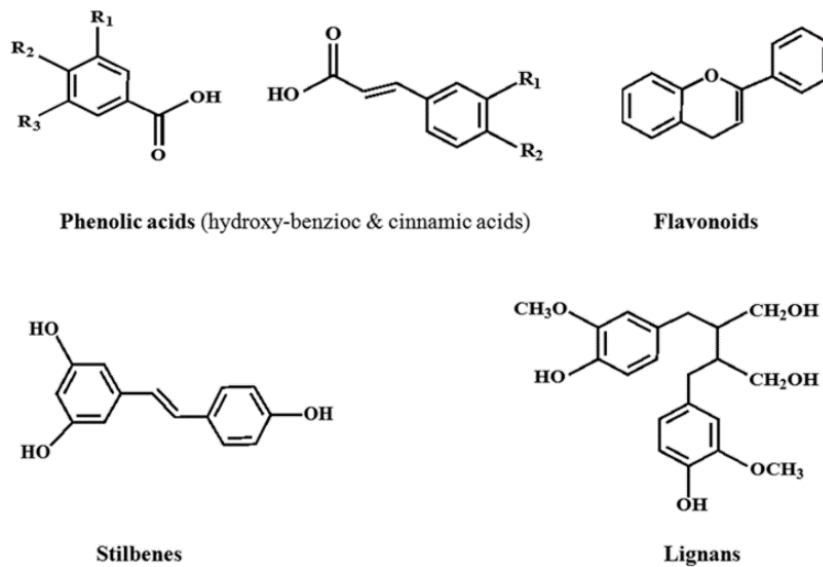


Figure 38. Structures chimiques des grands groupes de polyphénols (d'après Pandey, 2009)

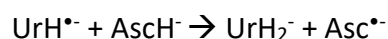
L'activité antioxydante des polyphénols semble passer par la stimulation des gènes codant pour les enzymes antioxydantes telles que la SOD, plutôt que par un effet direct sur les ERO (135,173,174). Ce sont également de bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre, inhibant ainsi la réaction de Fenton (175).

L'acide urique

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines. A pH physiologique, il est majoritairement présent sous forme d'urate (UrH_2^-), capable de piéger les radicaux libres (135).



Cette réaction conduit à la formation du radical $\text{UrH}^{\bullet-}$, qui est ensuite réduit par la vitamine C pour régénérer l'urate.



L'acide urique est également capable de chélater les métaux de transitions, limitant ainsi les réactions de Fenton.

Cependant, un taux trop élevé d'acide urique dans le sang (ou hyperuricémie) est associé à différentes pathologies comme l'hypertension artérielle ou la goutte, provoquée par des dépôts de cristaux d'acide urique s'accumulant dans les articulations. Ces taux anormalement élevés peuvent provenir d'un dysfonctionnement du système rénal, ou d'une consommation excessive d'aliments riches en purines (fruits de mer, viande rouge, alcool, ...) (176).

Les oligo-éléments

Le Sélénium

Le Sélénium (Se) n'est pas un antioxydant en tant que tel, mais il joue un rôle primordial en tant que cofacteur de la GPx.

Le Cuivre

Le Cuivre (Cu) est cofacteur de nombreuses enzymes, notamment la SOD. Il exerce donc un effet antioxydant à doses physiologiques.

A doses élevées, il peut cependant devenir pro-oxydant en déclenchant les réactions de Fenton nécessitant des métaux de transition.

Le Zinc

Le Zinc (Zn) est l'un des cofacteurs essentiels de la SOD, au même titre que le cuivre.

Il est également capable de protéger de l'oxydation les groupements -thiol des protéines, et d'inhiber les réactions de formation de ERO induites par les métaux de transition. Le rapport Cu/Zn est donc un excellent indicateur du niveau de stress oxydant d'un individu.

Nous verrons dans la partie III.2 comment apporter ces différents antioxydants par l'alimentation.

C. Le cas de la dépression

Les recherches de Maes *et al.* ont permis de formuler l'hypothèse suivante : l'activation des voies du stress oxydant, en plus de celles de l'inflammation, est un facteur clé dans la physiopathologie de la dépression (177).

Le cerveau est un organe particulièrement sensible aux effets du stress oxydant, en raison de sa consommation importante en oxygène, sa teneur élevée en lipides, son activité métabolique intense et ses défenses antioxydantes relativement faibles (178).

Une revue de la littérature a été publiée par une équipe française en avril 2023, incluant 63 études comparatives entre volontaires sains et patients atteints de dépression (179). Le lien entre le stress oxydant et la dépression a été établi en étudiant les différents biomarqueurs du stress oxydant. Nous allons nous baser sur cette publication pour la suite de ce travail, ainsi que sur la méta-analyse réalisée en 2022 par une équipe espagnole (180).

Globalement, un déséquilibre a été observé chez les patients atteints de dépression avec une diminution des défenses antioxydantes, y compris un dysfonctionnement des enzymes antioxydantes, entraînant une augmentation des ERO et donc une augmentation des dommages sur les lipides, l'ADN et les protéines. Ce déséquilibre est susceptible d'entraîner une dérégulation des fonctions cérébrales et des anomalies dans les voies de signalisation neuronales.

C.1 – Une augmentation des niveaux des ERO

Une augmentation de la concentration en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) dans le plasma a été retrouvée chez les patients atteints de dépression. Certaines études ont également observé des modifications de la concentration en monoxyde d'azote (NO) (181–184).

C.2 – Des modifications dans le système enzymatique antioxydant

C.2.1 – La superoxyde dismutase

En ce qui concerne l'expression des différentes isoformes des enzymes SOD, les résultats sont contradictoires.

Plusieurs études ont montré une augmentation de l'expression et de l'activité des SOD dans le sérum des patients atteints de dépression (185–188). Trois études ont montré une diminution (182,189,190). Quatre études n'ont pas montré de différence significative par rapport aux sujets sains (183,191).

La méta-analyse la plus récente, réalisée en 2022 par une équipe espagnole menée par le docteur Jiménez-Fernandez, n'a pas permis d'identifier une tendance nette concernant l'activité des SOD dans la dépression (180).

C.2.2 – La catalase

De façon générale, l'activité de la catalase est augmentée chez les patients atteints de dépression par rapport aux sujets sains (185,186,192). C'est le cas également dans la méta-analyse (180).

Il semble y avoir un consensus pour dire que cette augmentation serait la réflexion d'un mécanisme compensatoire de l'organisme, ayant pour but de limiter la production d'ERO (177,179).

C.2.3 – La glutathion peroxydase

Trois études ont montré une diminution de la concentration ou de l'activité de l'enzyme chez les patients atteints de dépression par rapport aux sujets sains (181,189,193). Une étude a montré une augmentation (185). Six études n'ont pas montré de différences significatives.

La méta-analyse a montré une diminution de l'activité de la GPx (180).

Une étude post-mortem a également été réalisée en 2011 et a montré une diminution de la concentration en GPx dans le cortex préfrontal des patients (194).

C.3 – Des modifications dans les molécules antioxydantes non-enzymatiques

C.3.1 – Le glutathion

Aucune modification des taux de glutathion plasmatique n'a été observée, que ce soit sous sa forme réduite ou sous sa forme disulfure (195).

En revanche, dans l'étude post-mortem du cortex préfrontal, une diminution des niveaux de glutathion a été associée à la dépression (194).

C.3.2 – L'acide urique

Quatre études ont montré une diminution du taux d'acide urique dans le sérum des patients atteints de dépression par rapport aux sujets sains (196–199). Quatre études n'ont pas montré de différences significatives (200–203).

Deux études danoises réalisées en 2017 sur deux grandes cohortes, représentant au total 96 989 individus, ont observé que des niveaux élevés d'acide urique dans le plasma étaient associés à un risque réduit d'hospitalisation pour dépression, et à un risque réduit de recevoir un traitement antidépresseur (179,204).

C.3.3 – L'acide ascorbique

Deux études ont montré une diminution du taux d'acide ascorbique dans le sérum et le plasma des patients par rapport aux sujets sains (187,190).

C.3.4 – L'α-tocophérol

Les études portant sur les taux d'α-tocophérol présentent des résultats discordants. Une étude a montré une augmentation chez les patients atteints de dépression (205), une étude a montré une diminution (206) et une troisième étude n'a pas montré de différences significatives par rapport aux sujets sains (200).

Dans une cohorte japonaise, un niveau élevé de stress en lien avec le travail, associé à des symptômes dépressifs, a été relié à des niveaux réduits d'α-tocophérol (207).

C.4 – Une augmentation des dommages liés au stress oxydant

Les produits de dégradation des réactions d'oxydation sont utilisés comme biomarqueurs pour mesurer les dommages liés au stress oxydant. Il est possible d'évaluer de cette façon les dommages sur les lipides, les protéines et l'ADN.

C.4.1 – Les biomarqueurs des dommages sur les lipides : le malondialdéhyde et les F₂-isoprostanes

Le malondialdéhyde (MDA) est un produit de dégradation formé lors de la peroxydation des acides gras poly-insaturés. Il peut être mesuré seul, ou quantifié via la méthode de dosage TBARS (réaction à l'acide thiobarbiturique). C'est le marqueur le plus fiable de la peroxydation lipidique.

Les F₂-isoprostanes sont également des marqueurs des dommages sur les lipides.

Dans les études comparatives citées dans la revue de littérature publiée par l'équipe française (179), 17 d'entre elles ont observé une augmentation des biomarqueurs chez les patients atteints de dépression, que ce soit dans le sérum, le plasma ou les érythrocytes. 8 d'entre elles n'ont pas observé de différences significatives.

En 2012 et 2013, deux études américaines ont montré une augmentation des niveaux de F₂-isoprostanes chez les patients, respectivement dans le liquide cérébro-spinal et dans les urines (208,209).

En 2022, une étude sur une population australienne a associé une concentration plasmatique en F₂-isoprostanes élevée à une symptomatologie dépressive (210).

Dans deux méta-analyses, les niveaux de TBARS et de F₂-isoprostanes augmentent dans la dépression ou les symptômes dépressifs (180,211).

C.4.2 – Les biomarqueurs des dommages sur les protéines : les protéines carbonylées

Les dommages liés au stress oxydant sur les protéines se mesurent via le niveau de protéines carbonylées (PCC pour « protein carbonyl content »). La carbonylation des protéines est le résultat de l'attaque des chaînes polypeptidiques ou des acides aminés par les ERO (212).

Parmi les études comparatives, deux d'entre elles ont observé une augmentation des niveaux de PCC dans le sérum des patients atteints de dépression (213,214), une d'entre elles a observé une diminution (186) et deux n'ont pas observé de différences significatives par rapport aux sujets sains (201,203).

Une méta-analyse réalisée en 2015 n'a pas montré de différences significatives (215).

C.4.3 – Les biomarqueurs des dommages sur l'ADN : le 8-OHdG

Le biomarqueur le plus utilisé pour mesurer les dommages sur l'ADN est le produit final de l'hydroxylation de la guanine, le 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG).

Trois études ont observé une augmentation du 8-OHdG dans le sérum ou le plasma des patients atteints de dépression (195,216,217), une étude a montré une diminution (218), et une étude n'a pas montré de différences significatives par rapport aux sujets sains.

En 2014, une étude post-mortem a montré une augmentation du 8-OH-dG dans la substance blanche du cerveau de patients atteints de dépression (219).

C.5 – Une diminution de la capacité antioxydante totale

Comme vu précédemment, il est possible de mesurer séparément les niveaux et activités des différents antioxydants. Cependant, ce sont des composés qui fonctionnent en synergie, il est donc possible de les regrouper pour simplifier les analyses (179).

La capacité antioxydante totale (TAC pour « total antioxidant capacity ») reflète la capacité globale de l'organisme à se défendre contre les ERO. Le TAC nous donne des informations sur les effets cumulatifs et interconnectés de tous les antioxydants présents dans le milieu analysé. Il permet donc une très bonne estimation du niveau de l'équilibre pro/antioxydant.

Six études ont observé une diminution significative du TAC chez les patients atteints de dépression, que ce soit dans le sérum (205,220,221), le plasma (199,222) ou les érythrocytes (192).

Dans une méta-analyse de 2015, le TAC semble être plus faible chez les patients que chez les individus sains (215).

Des résultats similaires ont été retrouvés en population générale (223).

De façon cohérente, le TOS (pour « total oxidant status »), mesurant l'état d'oxydation global de l'organisme, se trouve augmenté dans deux études chez les patients atteints de dépression (221,222).

C.6 – Une réponse auto-immune via la formation de néo-épitopes

C.6.1 – Une augmentation de la réponse IgG contre les LDL oxydées

L'oxydation des LDL (lipoprotéines de basse densité), formant les LDL oxydées (ou oxLDL), est un mécanisme connu et observé dans différentes pathologies comme par exemple l'athérosclérose, le lupus érythémateux ou le diabète. Au cours de l'oxydation des LDL, des néo-épitopes fortement immunogènes sont formés, générant une réponse auto-immune médiée par les IgG (immunoglobulines G) (177).

Une étude réalisée en 2010 a montré que la dépression s'accompagne d'une augmentation de la réponse auto-immune médiée par les IgG contre les oxLDL (184). Ces résultats sont concordants avec les études montrant une augmentation de la peroxydation des lipides chez les patients atteints de dépression, via la mesure du MDA et des F₂-isoprostanes.

Une étude plus récente, réalisée en 2019 au Japon dans une population de femmes travaillant dans le milieu hospitalier a mis en évidence le fait que les niveaux de oxLDL étaient positivement corrélés à la symptomatologie dépressive (224). Le ratio oxLDL/LDL a été utilisé comme biomarqueur de l'oxydation des LDL.

Cette découverte fait le lien entre le stress oxydant et l'inflammation dans le contexte de la dépression. Les oxLDL recrutent et activent les macrophages, stimulant ainsi les voies de l'inflammation. L'inflammation induite par le stress oxydant fait donc partie intégrale de la physiopathologie de la dépression (224).

C.6.2 – Une augmentation de la réponse IgM contre les acides gras membranaires

Les acides gras constituant les membranes lipidiques sont particulièrement sensibles à la peroxydation des lipides, et encore davantage dans les cellules cérébrales et nerveuses (177,178).

De la même façon que pour le LDL, ce processus s'accompagne de modifications structurales des lipides membranaires pouvant générer une variété de néo-épitopes, fortement immunogènes et appelant à une réponse auto-immune exacerbée médiée par les IgM (immunoglobulines M) (177). L'un des éléments les plus touchés par ces modifications est le phosphatidyl inositol (Pi), composant intracellulaire indispensable à l'intégrité des membranes cellulaires (225).

Pi est également essentiel à de nombreux processus de signalisation intracellulaire nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. La présence d'anticorps contre Pi peut entraîner des effets biologiques délétères, par exemple en modifiant la production de seconds messagers (IP3, PIP2, DAG et PIP3) (225).

Il a été montré également un rôle de Pi dans les voies de transmission du système sérotoninergique (226), on peut donc imaginer l'impact des voies du stress oxydant sur les pathologies neuropsychiatriques.

C.6.3 – Une augmentation de la réponse IgM contre les protéines modifiées

L'oxydation de certains acides aminés comme la tyrosine, le tryptophane ou l'arginine par les anions peroxynitrites (ONOO⁻) entraînent la formation de néo-épitopes sur des substances hautement réactives comme la NO-tyrosine, le NO-tryptophane ou la NO-arginine, capables de déclencher une réponse immunitaire (177,227).

Une étude réalisée en 2023 chez la souris a montré que le stress était responsable de la nitrosylation de la tyrosine dans la zone de l'hippocampe, et que le traitement par antidépresseurs (ici amitriptyline et fluoxétine) était capable de l'éviter. Ces données suggèrent que la nitrosylation de la tyrosine pourrait contribuer à la pathogenèse de la dépression (227).

Le stress oxydant est donc identifié, au même titre que la neuro-inflammation, comme un déterminant important dans la physiopathologie de la dépression. On retrouve dans ce contexte une augmentation des niveaux d'ERO, des modifications dans les défenses antioxydantes de l'organisme, une augmentation des dommages liés au stress oxydant, une diminution de la capacité antioxydante totale ainsi qu'une réponse auto-immune via la formation de néo-épitopes, faisant le lien avec l'inflammation.

Nous allons maintenant aborder le troisième et dernier mécanisme impliqué dans la santé mentale et pouvant être modulé par l'alimentation : le microbiote intestinal.

II.3 – Le microbiote intestinal

Nous partageons une relation symbiotique avec les bactéries qui nous composent. Au cours de l'évolution, leur génome s'est totalement intégré à notre ADN. L'ensemble des micro-organismes vivant dans un écosystème donné définit ce que l'on appelle un « microbiote ». Chez l'homme, la plus grande concentration se trouve dans le tube digestif qui héberge environ 100 000 milliards de micro-organismes (des bactéries principalement), constituant notre microbiote intestinal et représentant approximativement 1 kg de notre masse corporelle (228).

Le microbiote intestinal est nécessaire au bon fonctionnement de notre organisme en régulant de nombreux processus physiologiques. Il exerce notamment une action de neuromodulation des processus centraux via un réseau de communication bidirectionnel : l'axe intestin-cerveau ou « gut-brain-axis ». Des altérations de cet axe ont été documentés dans de nombreuses pathologies psychiatriques, notamment dans la dépression.

A. Le microbiote intestinal humain

A.1 – La composition du microbiote intestinal

A.1.1 – Anatomie de la flore commensale intestinale

Le microbiote intestinal est constitué de 4 types de micro-organismes : des bactéries principalement, mais aussi des virus, des archées et des champignons. Chez l'adulte, on retrouve jusqu'à 10^{14} bactéries par gramme dans l'intestin, la densité bactérienne atteignant son maximum dans le colon (Figure 39) (228). Le microbiote intestinal est propre à chaque individu, à la manière d'une empreinte digitale.

La plupart des espèces bactériennes constituant le microbiote intestinal ne sont pas cultivables en laboratoire, car elles vivent en milieu anaérobie et dans un environnement aux propriétés physicochimiques particulières. Il est donc difficile de définir précisément la structure du microbiote (229). Trois phyla bactériens ont tout de même été mis en avant et constituent la flore dominante. Ce sont des bactéries anaérobies strictes (230):

- **Le phylum Firmicutes** : bactéries Gram positif, comme les genres *Clostridium*, *Ruminococcus*, et *Eubacteria*
- **Le phylum Bacteroidetes** : bactéries Gram négatif, comme les genres *Bacteroides* et *Prevotella*
- **Le phylum Actinobacteria** : bactéries atypiques principalement Gram positif, comme le genre *Bifidobacterium*

Il existe également une flore sous-dominante, constituée d'espèces pouvant être pathogènes ou non et dont la prolifération est limitée par la flore dominante (ce sont par exemple les *E. coli*, *Enterococcus sp.* et *Lactobacillus sp.*), et une flore de passage, qui sont principalement des bactéries provenant de l'alimentation.

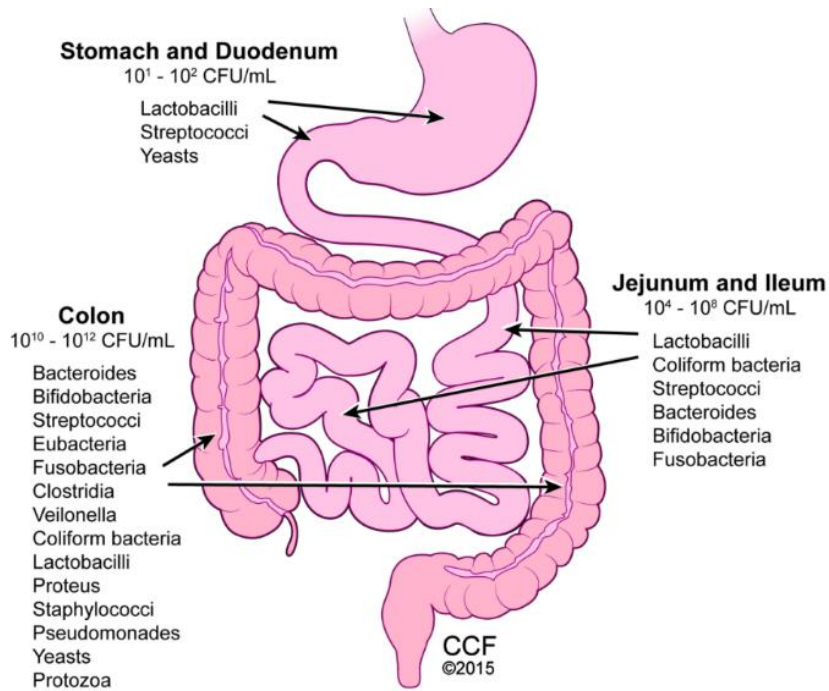


Figure 39. Les principaux genres bactériens dans le tractus gastro-intestinal humain (d'après Cleveland Clinic, 2015)

A.1.2 – Evolution du microbiote au cours de la vie de l'individu

Notre microbiote commence à se former dès la naissance, en commençant par le moment de l'accouchement. Lors d'un accouchement par voie basse, le nouveau-né entre en contact avec la flore vaginale et fécale de la mère, ce qui initie la colonisation de son intestin et la formation de son microbiote. Lors d'un accouchement par césarienne, le nouveau-né rencontre d'abord les bactéries de l'environnement, de l'air hospitalier, et de la peau de la mère. L'administration, relativement fréquente, d'antibiotiques à la mère ou au nouveau-né peut perturber l'équilibre de la flore naissante (230,231).

Le mode d'alimentation est également important. Le nouveau-né nourri au sein présente un microbiote intestinal plus stable que celui alimenté par le lait maternisé, avec davantage de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus*, et moins de bactéries pathogènes comme *E. coli* ou *Bacteroides* (232,233).

A l'âge adulte, le microbiote est relativement stable au cours de la vie de l'individu. Mais il peut varier de façon plus ou moins importante en fonction de différents facteurs exogènes : le mode de vie, le stress, les pathologies et les différents traitements médicamenteux, ... L'un des facteurs les plus importants reste l'alimentation. C'est ce qui peut facilement faire la différence entre un microbiote « sain », et un microbiote responsable de problèmes de santé.

A.1.3 – Les différents entérotypes

Chaque individu possède un microbiote qui lui est propre. Des chercheurs ont cependant réussi à identifier et caractériser 3 grands phénotypes dans le cadre du projet européen MetaHit (234). Baptisés « entérotypes », ils permettent de classer les individus en fonction de la composition de leur microbiote intestinal et sont caractérisés par la population bactérienne prédominante (Figure 40) (230,235) :

- L'entérotype 1 dominé par *Bacteroides* (phylum Bacteroidetes) : tire son énergie de la fermentation des hydrates de carbones, présence d'enzymes nécessaires à la biosynthèse de la biotine (vitamine B7). L'entérotype 1 est associé à une alimentation type occidentale riche en protéines animales et graisses saturées.
- L'entérotype 2 dominé par *Prevotella* (phylum Bacteroidetes) : tire son énergie de la dégradation des glycoprotéines de mucines, présence d'enzymes nécessaires à la biosynthèse de la thiamine (vitamine B1). L'entérotype 2 est associé à une alimentation riche en glucides complexes et en fibres fermentescibles, typique d'une alimentation plus rurale ou végétarienne.
- L'entérotype 3 dominé par *Ruminococcus* (phylum Firmicutes) : en synergie avec l'entérotype 2 pour la dégradation des glycoprotéines de mucines, présence d'enzymes nécessaires à la biosynthèse de l'hème pour le métabolisme du Fer. L'entérotype 3 est associé à une alimentation riche en fibres non-fermentescibles.

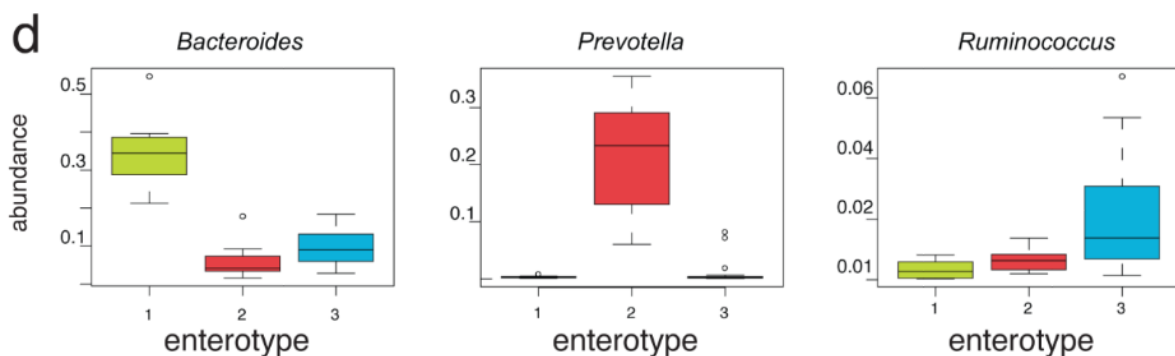


Figure 40. Abondance des principaux genres bactériens de chaque entérotype humain (d'après Arumugam, 2011)

Bien que relativement stables au cours du temps, les entérotypes peuvent évoluer dans la vie de l'individu. Un changement de régime alimentaire pourrait avoir une influence à long terme et est susceptible de modifier, au moins partiellement, l'équilibre de l'écosystème intestinal (228,235). Ce constat offre des pistes prometteuses dans le développement d'interventions nutritionnelles.

Nous verrons dans la partie III.3 l'alimentation à privilégier pour un microbiote sain.

A.2 – Le rôle du microbiote intestinal

Une fonction évidente du tractus gastro-intestinal est de fournir de l'énergie à tout l'organisme, via la digestion des aliments en nutriments, qui sont ensuite absorbés dans la circulation sanguine et distribués aux autres organes.

Avec la mise au point de nouvelles techniques de séquençage du matériel génétique associées aux analyses métabolomiques, nous sommes désormais en mesure de décrire de plus en plus finement la nature des interactions hôte-microbiote, et l'implication des micro-organismes dans le bon fonctionnement de l'organisme (236).

A.2.1 – Rôle direct dans la digestion des nutriments

En nous alimentant, nous nourrissons aussi les bactéries de notre microbiote. Elles viennent récupérer ce qui les intéresse dans ce que nous consommons, principalement les fibres alimentaires.

En retour elles nous aident à digérer les aliments, c'est-à-dire à les transformer en substances assimilables par l'organisme (236) :

- Elles assurent la fermentation des résidus alimentaires non-digestibles
- Elles facilitent l'assimilation des nutriments grâce à un ensemble d'enzymes que nous ne possédons pas, et aident au métabolisme des glucides, des protéines et des lipides
- Elles participent à la biosynthèse de vitamines que l'organisme n'est pas capable de produire seul, comme la plupart des vitamines du groupe B et la vitamine K, ainsi que certains acides aminés essentiels

A.2.2 – Rôle « barrière » dans la protection de l'épithélium intestinal

L'épithélium intestinal présente une structure particulière avec de nombreuses villosités, lui conférant un fonctionnement optimal en augmentant la surface d'échange. Les cellules le composant, appelées « entérocytes », possèdent également à leur pôle apical une bordure en brosse caractéristique composée de microvillosités (Figure 41).

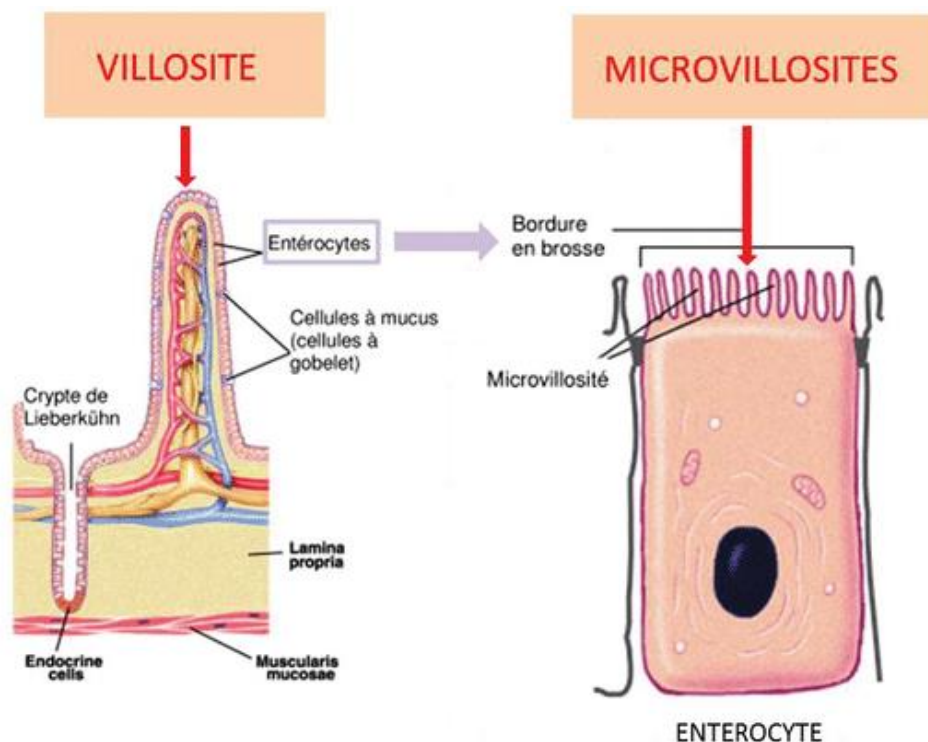


Figure 41. Structure de l'épithélium intestinal et des entérocytes (d'après Marieb, 2010)

Afin d'assurer l'intégrité de la barrière épithéliale, les entérocytes sont liés entre eux en jonctions serrées, la rendant quasi-imperméable aux substances étrangères. Les bactéries du microbiote constituent une protection supplémentaire : elles sont accolées à la muqueuse intestinale, formant ainsi une barrière contre les micro-organismes pathogènes.

Le microbiote semble également capable d’influencer l’expression des protéines de jonctions serrées et de stimuler la production de mucines (protéines entrant dans la composition du mucus qui protège l’épithélium). Nous détaillerons ce phénomène dans la partie B.3.

A.2.3 – Rôle dans le fonctionnement du système immunitaire intestinal

Le système immunitaire intestinal se développe dans la muqueuse intestinale et est très sophistiqué. Très rapidement après la naissance, nous apprenons sans le savoir à différencier les espèces « bénéfiques » des espèces « néfastes » pour la santé de notre intestin. Environ 70% de nos cellules immunitaires résident dans l’intestin et forment le GALT (ou « gut-associated lymphoid tissue »). Elles sont chargées notamment de veiller au bon équilibre microbien dans le tractus gastro-intestinal.

Les cellules épithéliales ainsi qu’une couche de mucus séparent la lumière intestinale du tissu sous-jacent. Des lymphocytes, cellules de l’immunité, sont présents sous l’épithélium. Ils se trouvent d’abord au niveau des plaques de Peyer, sites inductifs générant des lymphocytes matures, et migrent ensuite vers des sites effecteurs comme la lamina propria pour donner suite à la réponse inflammatoire (Figure 42) (237).

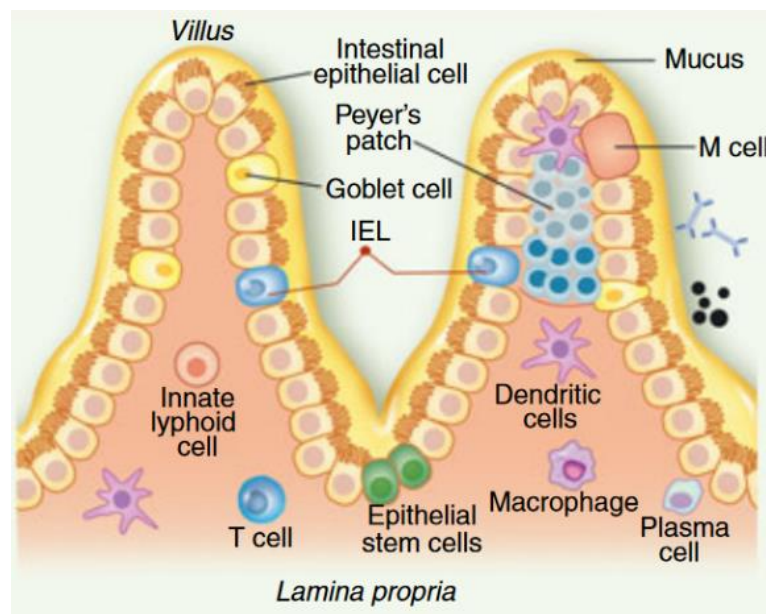


Figure 42. Structure de l'épithélium intestinal et du GALT (d'après McDermott et Huffnagle, 2014)

Le microbiote joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du GALT. Ce rôle a été mis en avant à l'aide de modèles de souris axéniques (c'est-à-dire élevées dans des conditions stériles et dépourvues de microbiote). Il a été observé chez ces souris des anomalies d'organisation et de structure du GALT, avec des plaques de Peyer sous-développées et une diminution du nombre de lymphocytes. Ces données montrent l'importance du microbiote dans le fonctionnement du système immunitaire intestinal (238,239).

A.3 – La dysbiose intestinale

A.3.1 – Définition de la dysbiose intestinale

Chez l'individu sain, le dialogue entre le microbiote et l'hôte se fait de façon équilibrée, permettant une homéostasie et une relation commensale. Il peut arriver que cet équilibre soit perturbé et que la symbiose soit rompue. On entre alors en état de dysbiose, définie comme « une perturbation de l'homéostasie due à un déséquilibre de la flore, à des modifications de sa composition fonctionnelle et de ses activités métaboliques, ou à des changements dans sa répartition » Figure 43(240).

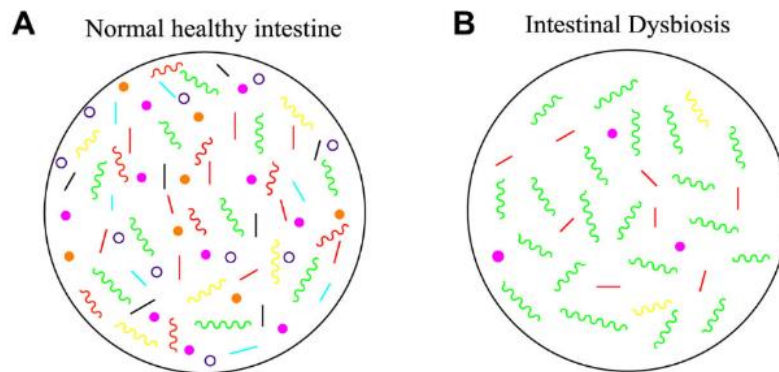


Figure 43. Représentation schématique d'un microbiote intestinal sain et d'un microbiote intestinal en état de dysbiose (d'après DeGruttola, 2016)

La dysbiose est liée la plupart du temps à une diminution de la population de bactéries bénéfiques et à la croissance excessive de population de bactéries potentiellement pathogènes, le tout entraînant une perte de la diversité microbienne (Figure 43).

A.3.2 – La dysbiose transitoire et la dysbiose chronique

Si le déséquilibre est dû à une perturbation ponctuelle, par exemple suite à la prise d'antibiotiques, le microbiote est capable de retrouver lui-même son état d'équilibre et les populations bactériennes reviennent à la normale.

Cependant, en cas d'agressions répétées, le retour à la normale ne se fait pas et le déséquilibre s'installe dans le temps. On parle alors de dysbiose chronique. Le microbiote est fragilisé et c'est la porte ouverte à toutes sortes de dysfonctionnements. Les conséquences peuvent se répercuter jusque dans le système nerveux central, ce que nous verrons en détail dans la partie B.

A.3.3 – Les différentes causes possibles

Les causes du déséquilibre peuvent être diverses et variées.

Parfois elle est tout simplement génétique : c'est le cas du polymorphisme du gène de l'enzyme FUT2 (fucosyltransférase 2), responsable d'une altération de la composition du mucus intestinal. Ce mucus sert d'ancrage et de support nutritif à certaines bactéries (241).

Certaines classes de médicaments sont également impliquées dans l'apparition d'une dysbiose. Ce sont principalement les antibiotiques, responsables d'une destruction massive de la flore et d'un appauvrissement de la diversité bactérienne. Mais ce sont également les

inhibiteurs de la pompe à protons, la metformine, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les antipsychotiques atypiques (242).

L'hygiène de vie joue un rôle important. On compte le stress, le tabac, l'alcool, le manque d'activité physique et les perturbateurs endocriniens comme facteurs de risque de dysbiose.

Mais le principal facteur de risque reste l'alimentation. Le régime alimentaire « occidentalisé » riche en produits ultra-transformés, graisses saturées, viande rouge et aliments sucrés, mais pauvre en fibres, fruits et légumes, réduit la diversité bactérienne avec en règle générale une diminution des Firmicutes au profit des Bacteroidetes (243). Nous détaillerons ce point dans la grande partie III.

A.3.4 – L'hyperperméabilité intestinale et la translocation bactérienne

L'état de dysbiose est un terrain favorable aux altérations de l'épithélium intestinal, et donc à un dysfonctionnement de la barrière intestinale. L'augmentation de la proportion de bactéries pathogènes favorise une inflammation intestinale, via la production d'endotoxines pro-inflammatoires (230).

Nous l'avons vu précédemment, la fonction première de la barrière intestinale est la séparation du contenu de la lumière intestinale et du reste de l'organisme. Les échanges sont strictement régulés par la présence de jonctions serrées entre les entérocytes, permettant uniquement le passage d'ions, d'eau et de molécules de bas poids moléculaires comme les vitamines, les minéraux, les acides aminés et les acides gras à moins de 12 atomes de carbones.

Suite à une agression, comme un état de dysbiose, il arrive que le système de filtre de la barrière intestinale soit perturbé. La couche de mucus protectrice devient plus fine (voire inexistante) et de mauvaise qualité, et les jonctions serrées sont désorganisées. L'intestin devient poreux, on parle alors d'hyperperméabilité intestinale (ou « leaky gut »). Cette rupture de l'intégrité de la barrière intestinale entraîne le passage dans la circulation sanguine de micro-organismes pathogènes et des macromolécules alimentaires ou bactériennes comme les protéines, les antigènes ou les toxines (Figure 45).

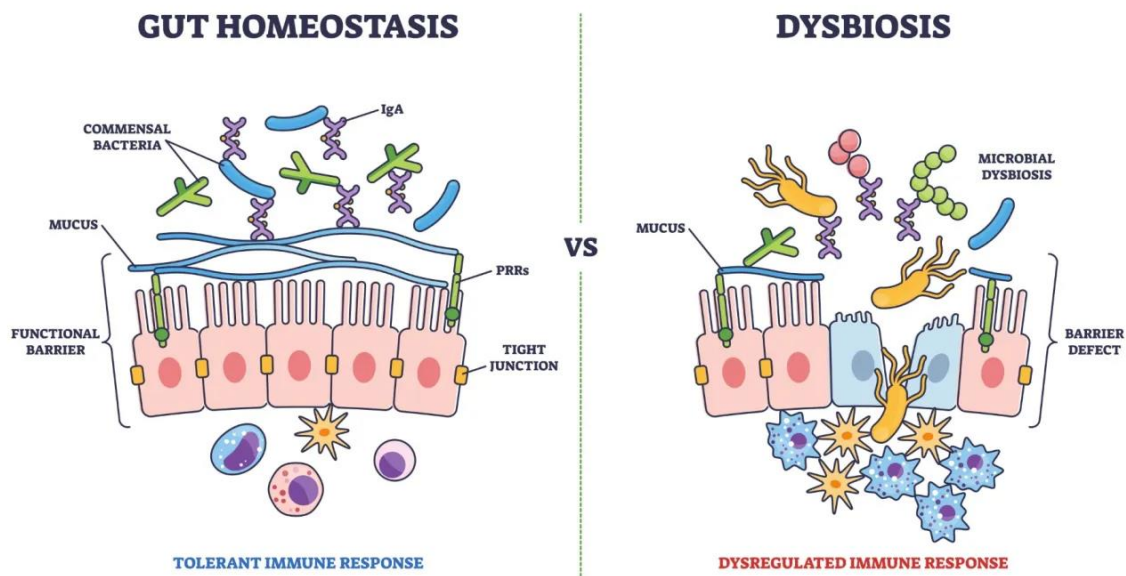


Figure 45. Représentation schématique d'une barrière intestinale saine et d'une barrière hyperperméable en situation de dysbiose (d'après lanutrition-sante.ch, 2023)

Le passage de la barrière par les bactéries intestinales ou leurs métabolites est appelé « translocation bactérienne ». Elle concerne principalement les bactéries Gram négatif comme *E. coli*, *Klebsiella sp.* ou *Salmonella sp.*, qui sont capables de produire une endotoxine : le LPS (lipopolysaccharide). Le LPS est un glycolipide, composant essentiel de la paroi bactérienne de certaines bactéries et contribuant à leur intégrité structurale. Ce sont des molécules hautement immunogènes de par la structure antigénique (antigène O) présente sur la chaîne oligosaccharidique (Figure 44). Ce phénomène entraîne une activation importante du système immunitaire, favorisant la mise en place d'une inflammation intestinale de bas grade (244,245).

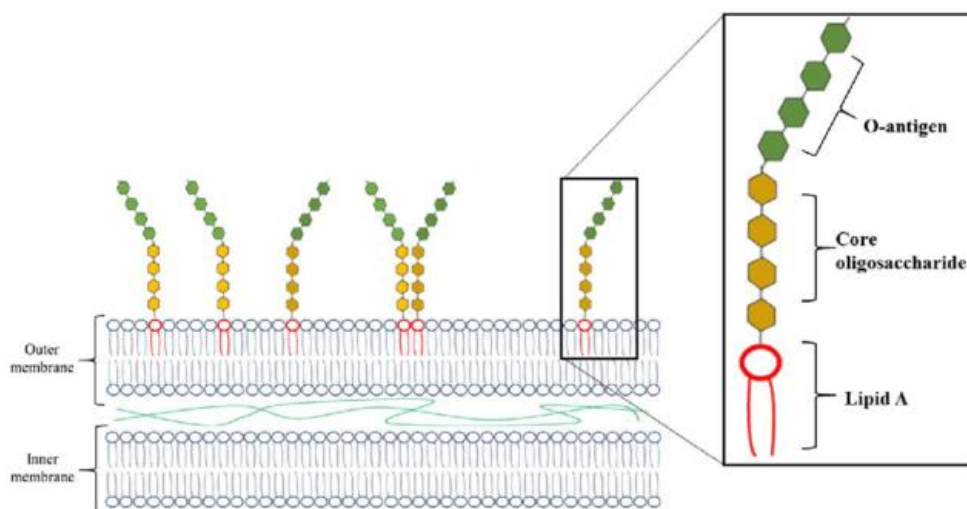


Figure 44. Structure d'un lipopolysaccharide sur la membrane externe d'une bactérie (d'après Bidne, 2018)

Les symptômes d'une hyperperméabilité intestinale sont variables. On retrouve très souvent des troubles digestifs (diarrhées, constipation chronique, ballonnements, flatulences, reflux gastro-œsophagiens, ...). Mais l'inflammation peut se propager au reste de l'organisme et entraîner diverses manifestations notamment cutanées, articulaires, auto-immunes, infections récidivantes ou des troubles du système nerveux central.

B. L'axe intestin-cerveau et l'effet modulateur sur le SNC

B.1 – Présentation de l'axe intestin-cerveau

Il existe un grand réseau de communication bidirectionnel entre l'intestin et le cerveau, que l'on regroupe sous le terme « axe intestin-cerveau ». Cet axe relie les centres émotionnels et cognitifs du cerveau aux fonctions intestinales périphériques (Figure 46). La communication se fait de plusieurs façons (246,247) :

- Par voie neuronale, par exemple via le système nerveux entérique, le nerf vague et les neurotransmetteurs
- Par voie métabolique, par exemple via la production d'acides gras à chaîne courte
- Par voie immunitaire, par exemple via les cytokines
- Par voie endocrine, par exemple via l'axe HPA et la sécrétion de peptides gastro-intestinaux

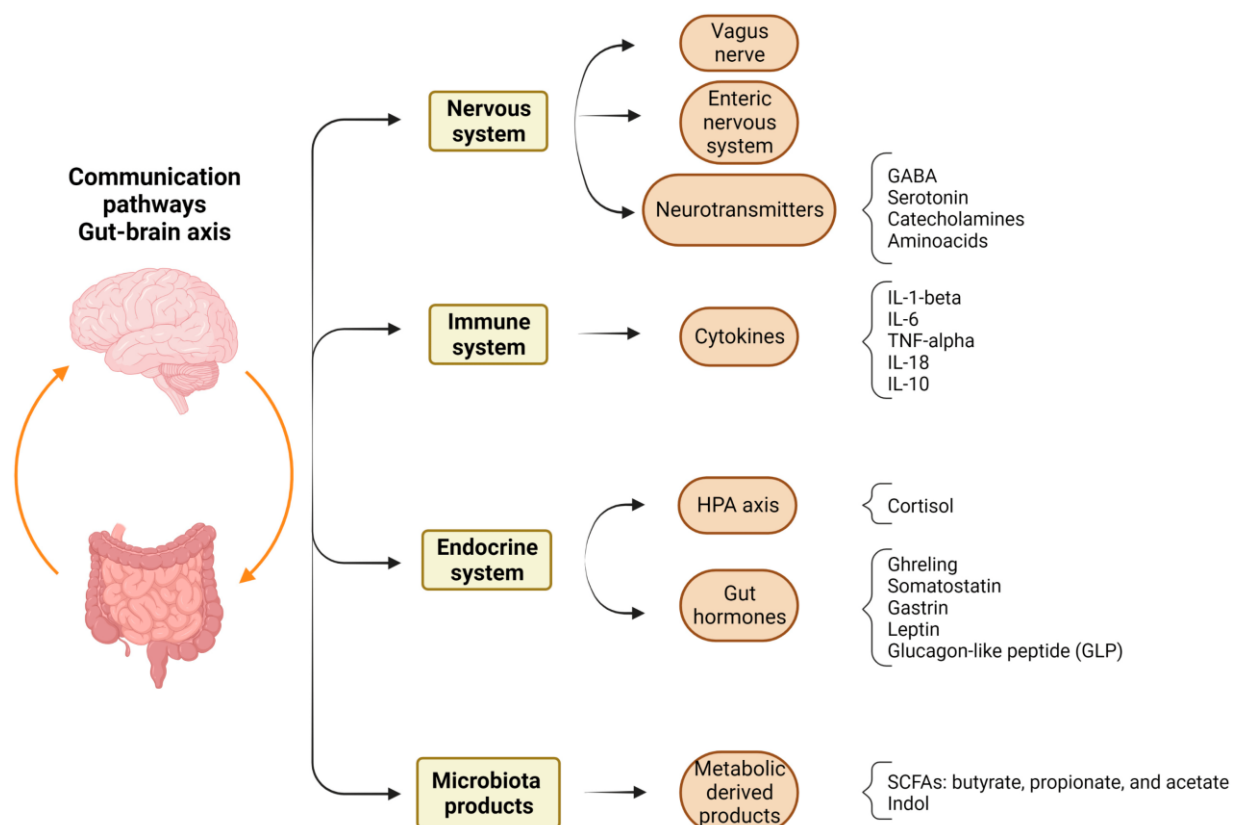


Figure 46. Les différentes voies de communication de l'axe intestin-cerveau (d'après Rubinstein, 2023)

Ce système de communication permet aux bactéries de notre intestin d'envoyer des informations au cerveau, et au cerveau de communiquer avec l'intestin.

B.2 – La voie neuronale

B.2.1 – Le système nerveux autonome et le système nerveux entérique

Le système nerveux autonome contrôle les fonctions non-volontaires tels que la respiration, la digestion ou les battements du cœur en faisant appel aux muscles lisses. Il fonctionne de façon totalement autonome avec ses propres neurones sensitifs, moteurs et interneurons.

On le décompose en 3 parties : le système nerveux sympathique, le système nerveux parasympathique (ou système vagal) et le système nerveux entérique (innervation de l'intestin).

L'intestin est le seul organe possédant son propre système nerveux, fonctionnant de manière totalement indépendante du SNC. On le qualifie souvent de « deuxième cerveau », c'est un réseau complexe de centaines de millions de neurones qui s'étendent sur toute la longueur du tube digestif (Figure 47).

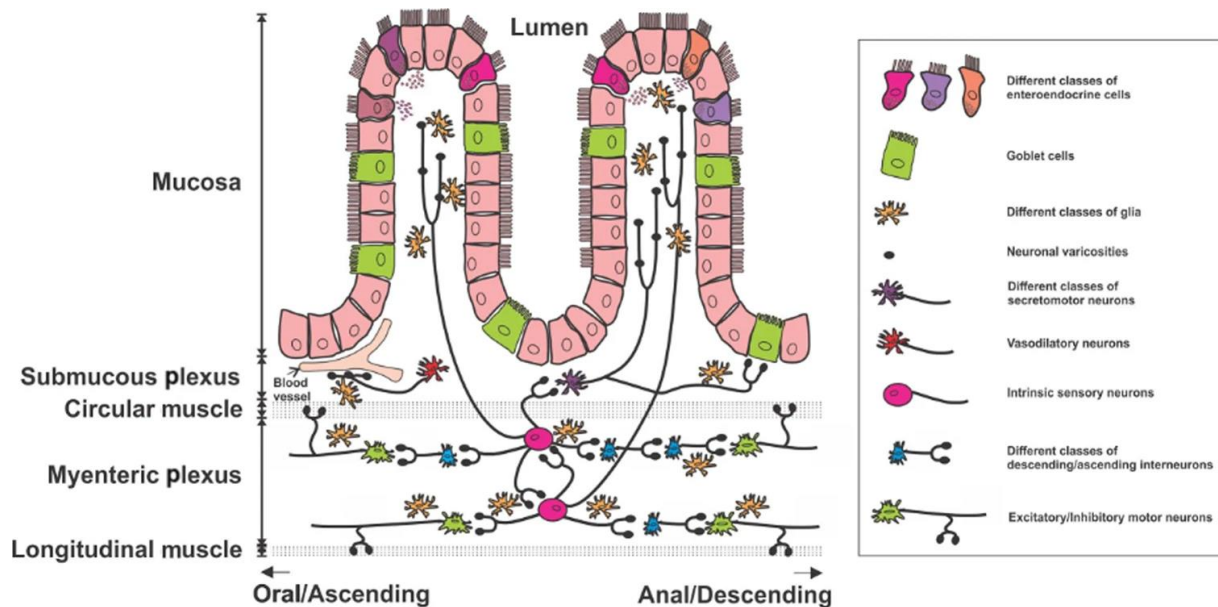


Figure 47. Structure du système nerveux entérique (d'après Wang, 2021)

Sa principale mission est de contrôler la motricité intestinale (contraction des muscles pour acheminer les aliments le long du tube digestif), et de réguler la sécrétion de substances telles que les enzymes ou les hormones gastro-intestinales. Il entretient des relations étroites avec le microbiote.

Les fibres nerveuses sont réparties dans les différentes couches de la paroi digestive, mais ne sont jamais en communication directe avec la lumière de l'intestin, et donc avec le microbiote (en situation physiologique). En revanche elles sont capables de capter indirectement les signaux que le microbiote lui envoie, grâce aux cellules entéro-endocrines (CEE) de l'épithélium. Nous verrons l'organisation des cellules CEE dans la partie B.5.

C'est encore plus rapide et direct en situation d'hyperperméabilité, comme c'est le cas dans de nombreuses pathologies. Lorsque l'épithélium intestinal est altéré, les bactéries et leurs

métabolites ont la possibilité d'entrer directement en contact avec le nerf vague, activant les fibres afférentes directement.

B.2.2 – L'implication du nerf vague

Le nerf vague, pilier du système parasympathique, assure la communication entre le cerveau et les organes périphériques. C'est la principale voie afférente entre l'intestin et le cerveau. 80 à 90% des fibres du nerf vague sont ascendantes, ce qui indique que la plupart des informations iront dans le sens intestin-cerveau (248).

En 2011, Bravo *et al.* ont montré que l'administration de la souche bactérienne *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 chez la souris atténuait les symptômes d'anxiété et de dépression, montrant donc une action du microbiote sur le SNC. Ces effets bénéfiques ont disparu lorsque les souris ont subi une vagotomie (section du nerf vague), ce qui démontre le rôle du nerf vague dans la transmission des signaux et son importance dans le fonctionnement de l'axe intestin-cerveau (249).

De la même manière, en 2023, Siopi *et al.* ont effectué des tests de transferts de microbiote de souris atteintes de dépression présentant une perte de curiosité ou une apathie, vers des souris saines. Une partie des souris saines avaient subi une vagotomie, l'autre partie étaient des souris contrôles. Dans cette étude, les souris contrôles ont développé une dépression, mais les souris vagotomisées n'ont pas été impactées par le transfert de microbiote. La vagotomie a provoqué un « découplage » de l'intestin et du cerveau, protégeant les souris de l'état dépressif induit par la dysbiose intestinale (250,251).

B.2.3 – L'influence sur les neurotransmetteurs

Il a été démontré que le microbiote intestinal joue un rôle régulateur sur plusieurs systèmes de neurotransmetteurs. Prenons le cas de la sérotonine, particulièrement impliquée dans la dépression et les troubles anxieux.

Sa synthèse dépend principalement de la disponibilité du tryptophane, son précurseur, qui est principalement apporté par l'alimentation. Il est métabolisé en sérotonine dans deux sites distincts : dans le cerveau postérieur via la tryptophane-hydroxylase 2 (TPH2) et dans l'intestin via la tryptophane-hydroxylase 1 (TPH1) (Figure 48). Il est important de noter que la sérotonine intestinale représente 95% de la sérotonine totale, d'où le lien très fort entre l'humeur et les troubles gastro-intestinaux.

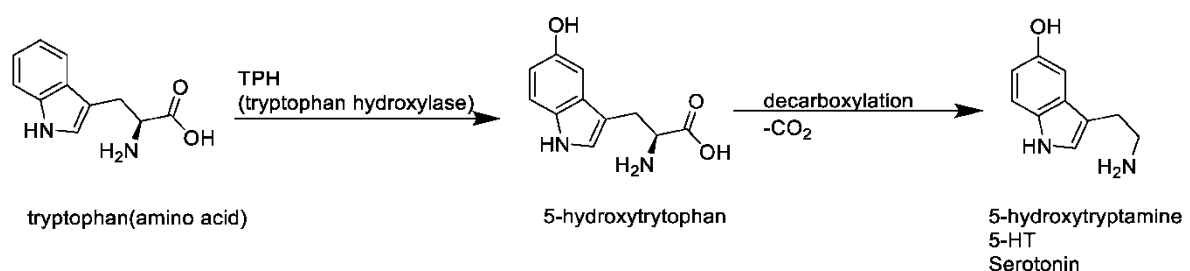


Figure 48. La synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane (d'après Pagire, 2022)

Le microbiote intestinal est capable de réguler les niveaux de sérotonine périphérique de plusieurs manières :

Tout d'abord, la majeure partie de la sérotonine endogène de l'organisme est sécrétée par les cellules entéro-chromaffines-like de l'intestin, en réponse à certains stimuli. Les métabolites produits par les bactéries du microbiote sont capables d'activer ces cellules, favorisant ainsi la biosynthèse de la sérotonine. Ce mécanisme est encore mal connu, et on ne sait pas par quel moyen la sérotonine intestinale affecte les fonctions centrales. On peut imaginer une action via le nerf vague ou via un autre mode de signalisation périphérique (252). Les métabolites bactériens principaux seront traités dans la partie B.3.

D'autre part, certaines espèces commensales de la flore intestinale sont capables de synthétiser directement la sérotonine, à partir du tryptophane luminal apporté par l'alimentation, grâce à des enzymes bactériennes (Figure 49) (253,254).

Bacterial strain

Lactococcus lactis subsp. *cremoris* (MG 1363)

L. lactis subsp. *lactis* (IL1403)

Lactobacillus plantarum (FI8595)

Streptococcus thermophilus (NCFB2392)

Escherichia coli K-12

Morganella morganii (NCIMB, 10466)

Klebsiella pneumoniae (NCIMB, 673)

Hafnia alvei (NCIMB, 11999)

Figure 49. Les espèces bactériennes capables de synthétiser la sérotonine à partir du tryptophane (d'après O'Mahony, 2015)

Enfin, le microbiote intestinal semble capable de réguler l'expression de l'enzyme TPH1, qui synthétise la sérotonine à partir du tryptophane dans les tissus intestinaux (255).

B.3 – La voie métabolique : la production de métabolites

Lors du processus de fermentation des hydrates de carbone complexes (ou glucides) par les bactéries intestinales, principalement dans le colon, il y a production d'une large gamme de métabolites dont la composition dépend du régime alimentaire et de la diversité bactérienne. On y retrouve des gaz, des acides biliaires, de l'indole provenant du métabolisme du tryptophane, des LPS chez les bactéries Gram négatif et, en fonction des espèces, des acides gras à chaîne courte (AGCC). Les AGCC les plus nombreux sont respectivement l'acétate, le propionate et le butyrate (256).

Les AGCC font le lien entre l'alimentation et la santé intestinale : plus nous consommons de fibres alimentaires (qui sont des glucides), plus nos bactéries vont produire les AGCC. Nous reverrons ce point dans la partie III.3.

B.3.1 – Un rôle protecteur de la barrière intestinale

Ces métabolites, notamment le butyrate qui est d'une importance biologique capitale, sont particulièrement intéressants tout d'abord pour leurs effets bénéfiques au niveau du colon. Le butyrate est la principale source d'énergie des colonocytes, les cellules épithéliales du colon

permettant la cohésion de la barrière intestinale. Il est capable d'activer la production de mucine, glycoprotéine constituant la couche de mucus, ainsi que la production des protéines des jonctions serrées comme les claudines et les occludines (257).

B.3.2 – Un rôle anti-inflammatoire local et systémique

Le butyrate est également capable de moduler la réponse inflammatoire de l'organisme, tendant vers un effet globalement anti-inflammatoire. Cet effet passe vraisemblablement par une inhibition de la voie de signalisation NFκB modulant la production des cytokines pro-inflammatoires (257).

Une étude réalisée en 2019 par Zhai *et al.* a analysé l'impact de l'administration de butyrate chez la souris (258). Les souris étaient divisées en 3 groupes selon le régime alimentaire étudié : le groupe contrôle (NCD), le groupe avec régime riche en graisses (HFD) et le groupe avec régime riche en graisses supplémenté en butyrate (HB).

Les résultats obtenus ont montré que l'administration du butyrate permettait à la fois :

- De diminuer l'inflammation, avec une diminution significative de l'expression des cytokines pro-inflammatoires Il-1b, Il-6 et MCP1/CCL2 dans le foie, et de TLR4 dans le tissu adipeux, chez les souris HB (Figure 50)
- De moduler sélectivement la diversité bactérienne et la composition du microbiote intestinal, en augmentant les bactéries productrices d'AGCC et en diminuant les bactéries pathogènes sécrétrices d'endotoxines
- D'augmenter les niveaux d'AGCC anti-inflammatoires dans les fèces et de diminuer les niveaux d'endotoxines pro-inflammatoires dans les fèces et le sérum (Figure 51)

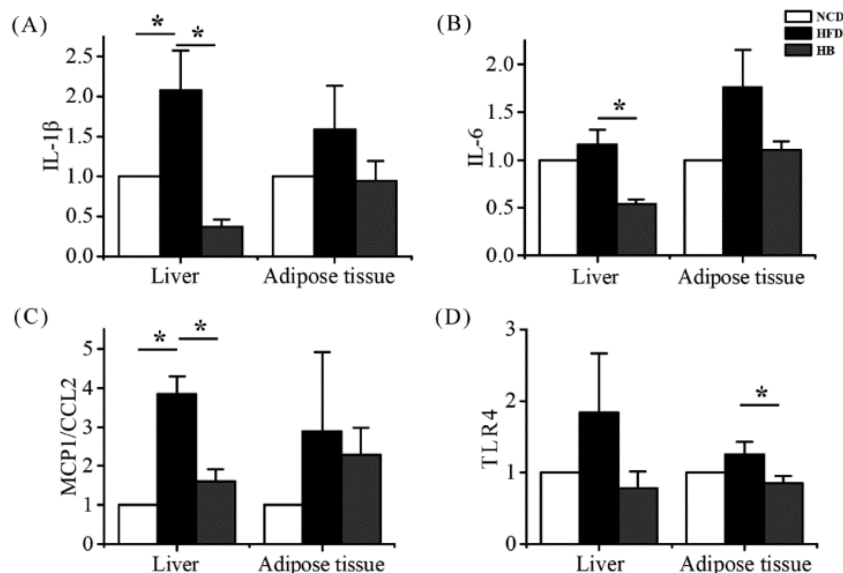


Figure 50. Expression des cytokines pro-inflammatoires dans les groupes NCD, HFD et HB (d'après Zhai, 2019)

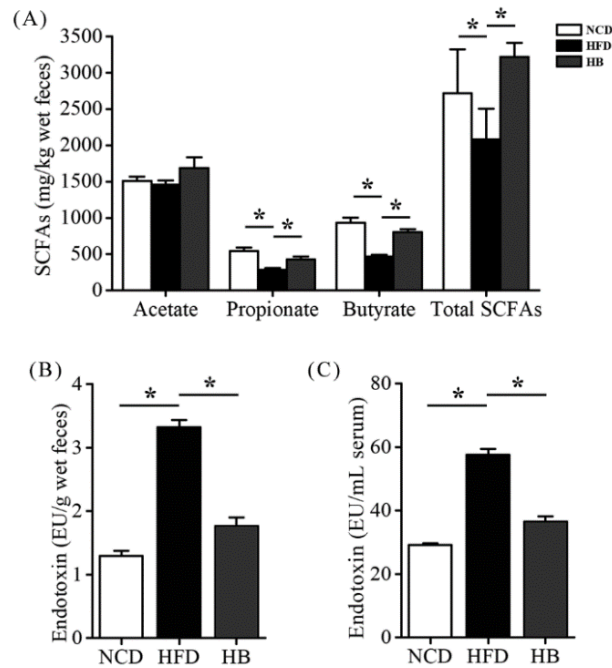


Figure 51. Niveaux d'AGCC et d'endotoxines dans les fèces et le sérum dans les groupes NCD, HFD et HB (d'après Zhai, 2019)

Le butyrate semble également jouer un rôle modulateur sur les cellules de l'immunité innée et adaptative, notamment en déclenchant l'apoptose des cellules et en favorisant la différenciation en cellules T régulatrices, diminuant alors l'inflammation de la muqueuse intestinale (257).

B.3.3 – Un rôle d'inhibiteur des histones désacétylases

L'expression génétique peut être régulée en modulant l'enroulement de l'ADN autour des histones, principalement par acétylation. Les histones acétylées présentent une chromatine moins compacte et plus active sur le plan transcriptionnel. A l'inverse, la désacétylation par les histones désacétylases (HDAC) conduit à une chromatine condensée et silencieuse, impliquée dans certaines maladies neuropsychiatriques comme la dépression, la schizophrénie et les troubles neurocognitifs liés à la maladie d'Alzheimer (259,260).

Le butyrate a un rôle inhibiteur sur les HDAC : il va favoriser une hyper-acétylation des histones, et donc un effet de neuroprotection et d'augmentation de la plasticité. Les inhibiteurs des histones désacétylases ont montré dans des études précliniques un effet d'amélioration de la cognition dans des contextes de peur et d'anxiété (261).

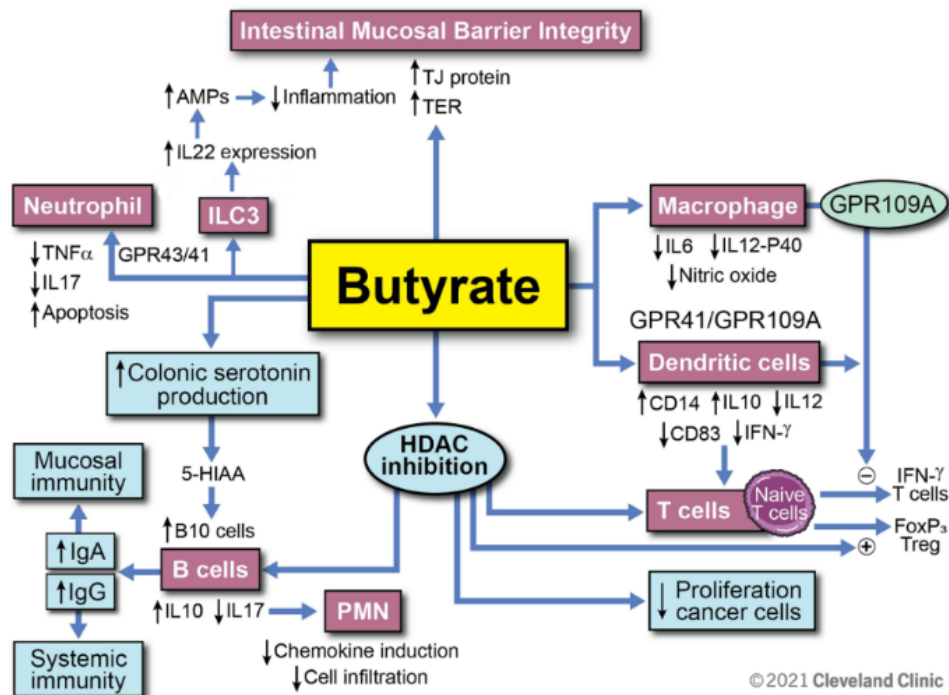


Figure 52. Vue d'ensemble des effets immunomodulateurs du butyrate (d'après Cleveland Clinic, 2021)

B.3.4 – Un lien étroit avec la maturation de la microglie

Un lien étroit entre les AGCC et la maturation des cellules de la microglie a été mis en évidence.

Il a été observé *in vivo* de nombreuses anomalies de structure et de fonction de la microglie chez des souris axéniques (souris élevées en milieu stérile et dépourvues de microbiote), par rapport à des souris saines. Ces paramètres ont été rééquilibrés après l'apports d'AGCC, suggérant une modulation de la maturation de la microglie par le microbiote intestinal (262). Des anomalies de la microglie sont impliquées dans de nombreuses pathologies du SNC.

Les AGCC, et particulièrement le butyrate, semble également participer à l'intégrité de la BHE en favorisant l'expression des protéines de jonctions serrées. Les souris axéniques ont tendance à présenter une perméabilité accrue (263). L'intégrité de la BHE est pourtant essentielle au fonctionnement du cerveau en assurant l'homéostasie du SNC.

B.4 – La voie immunitaire

Pour rappel, le système immunitaire intestinal (GALT) représente 70% du système immunitaire total. Le microbiote est absolument indispensable à l'éducation et l'homéostasie du GALT dès les premières années de vie. Le microbiote régule étroitement les réponses inflammatoires de l'hôte.

B.4.1 – L'influence du microbiote sur les cellules immunitaires du SNC

Avant tout, comme nous l'avons vu précédemment, le microbiote est capable de moduler la maturation et le fonctionnement des cellules immunitaires du SNC directement, telles que les cellules de la microglie. Ce phénomène a lieu via les métabolites produits par les bactéries intestinales lors de la fermentation des fibres alimentaires.

B.4.2 – L'influence du microbiote sur les cellules immunitaires périphériques

Le microbiote influence également l'activité des cellules immunitaires périphériques, pour pouvoir ensuite réguler indirectement les réactions immunitaires du SNC (264).

Les motifs moléculaires portés par les pathogènes (PAMPs) provenant du microbiote, comme l'endotoxine LPS, sont capables d'activer les cellules immunitaires périphériques lorsqu'elles traversent la barrière intestinale dans une situation d'hyperperméabilité. Ce phénomène entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1a et TNFa, qui agissent sur le nerf vague pour transmettre les signaux inflammatoires au SNC.

Les cytokines pro-inflammatoires semblent également capable de passer directement la barrière hémato-encéphalique lorsqu'elles sont libérées en quantité importante. Elles pénètrent alors le SNC et exercent leur action pro-inflammatoire directement sur les neurones et les cellules gliales, altérant *in fine* les fonctions neurologiques (265).

La neuro-inflammation est l'un des principaux mécanismes pathologiques dans les maladies neuropsychiatriques, comme on l'a vu dans la partie II.1. On suppose que le microbiote peut être impliqué, via son action de régulation sur le système immunitaire. Une diversité bactérienne est donc absolument nécessaire pour ne pas entrer en situation de dysbiose et d'hyperperméabilité pouvant avoir des conséquences dramatiques sur l'ensemble de l'organisme.

B.5 – La voie endocrine

B.5.1 – L'influence du microbiote sur l'axe HPA et la réponse au stress

Nous l'avons vu dans la partie II.1, l'axe HPA est un système reliant les systèmes nerveux et endocriniens, impliqué dans la gestion de la réponse adaptative au stress. De par son implication dans l'axe, le microbiote coordonne en partie la réponse au stress. En retour, un stress chronique peut entraîner une dérégulation de l'axe HPA, pouvant avoir des effets délétères sur l'axe intestin-cerveau (266).

Des taux élevés de cortisol ont été associés à des altérations de la composition du microbiote intestinale, et à une perméabilité accrue de l'intestin, pouvant entraîner une inflammation. L'inflammation, comme nous l'avons vu dans la partie II.1, peut avoir des conséquences dramatiques sur le SNC. Le microbiote est donc largement impliqué dans la modulation des processus cérébraux.

En 2004, Sudo *et al.* a démontré le rôle essentiel du microbiote dans la programmation de la réponse en stress, en observant les différences dans le fonctionnement de l'axe HPA entre des souris axéniques (GF pour Germ Free), c'est-à-dire dépourvues de microbiote, et des souris contrôles (SPF pour Specific Pathogen Free) (267). Les taux plasmatiques d'ACTH et de corticostérone (équivalent au cortisol chez l'homme) étaient significativement plus sensibles au stress (*restraint*) chez les souris axéniques (Figure 53). Les taux ont pu être normalisés lors de la recolonisation des souris axéniques par la flore intestinale des souris contrôles. Ces

résultats suggèrent donc une hyperactivité de l'axe HPA chez les souris ne disposant pas de microbiote, et ils ont par la suite été reproduits dans différentes études (266).

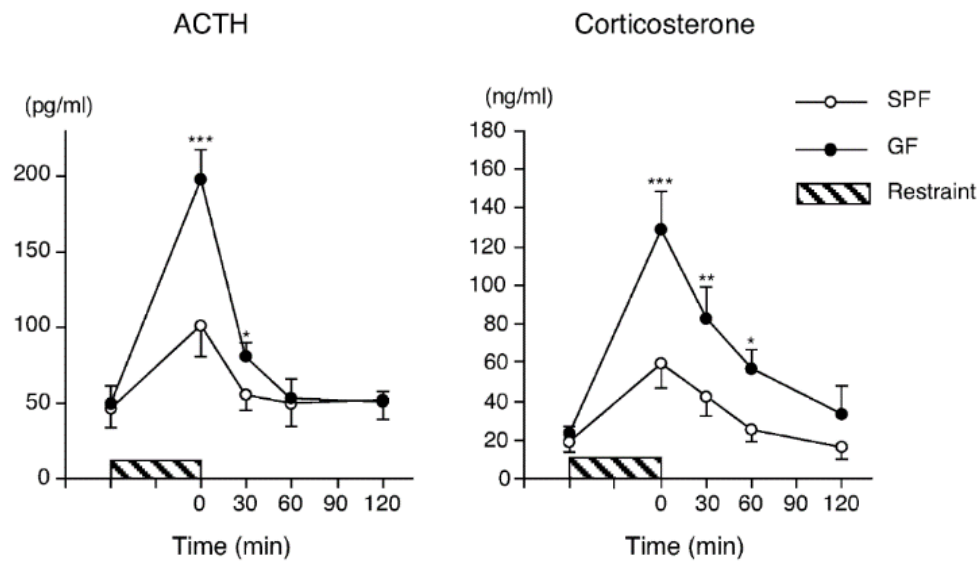


Figure 53. Taux plasmatiques d'ACTH et de corticostérone en réponse à un stress chez les souris axéniques et chez les souris contrôles (d'après Sudo, 2004)

En revanche, l'administration de bactéries pathogènes à des souris semble réduire les facultés cognitives et favoriser le comportement anxieux face à un événement stressant (266). Ces données suggèrent que les effets du microbiote intestinal sur l'axe HPA sont souche-dépendants.

Les effets du microbiote sur l'axe HPA sont particulièrement importants durant les premières années de vie, et vont l'influencer sur le long terme. Mais une dysbiose à l'âge adulte, qu'elle soit transitoire ou chronique, peut aussi déréguler l'axe. Cette notion fait le lien entre le stress durant l'enfance et les troubles ou pathologies survenant ultérieurement, notamment en ce qui concerne la gestion des émotions. Une bonne composition du microbiote aux stades précoces de développement est nécessaire au développement d'une réponse normale aux situations de stress.

B.5.2 – La stimulation de la sécrétion des peptides gastro-intestinaux

L'épithélium intestinal est composé de différents types de cellules, même si les entérocytes en représentent la majorité. Un type de cellule en particulier nous intéresse ici : les cellules entéro-endocrines (CEE, dont font partie les cellules entéro-chromaffines), disséminées au milieu des autres cellules de l'épithélium tout le long du tube digestif. En tant que cellules épithéliales, elles sont directement en contact avec la lumière intestinale, donc avec le bol alimentaire. Ce sont les cellules sensorielles du tube digestif et elles vont réagir aux nutriments retrouvés dans l'alimentation.

Elles font partie des cellules dites « sécrétrices » (avec les cellules à mucus et les cellules de Paneth). Leur rôle est de sécréter des peptides régulateurs ayant des effets jusque dans le cerveau, on les compare parfois à des hormones. Elles détectent les changements dans le milieu intestinal par l'intermédiaire de différents transporteurs et de récepteurs couplés aux

protéines G (Figure 54) (268). Le mécanisme est encore mal connu, mais les métabolites sécrétés par les bactéries du microbiote intestinal interagissent avec les CEE et sont capables de stimuler ou d'inhiber la sécrétion des peptides, en se liant aux récepteurs spécifiques sur la paroi des cellules (256).

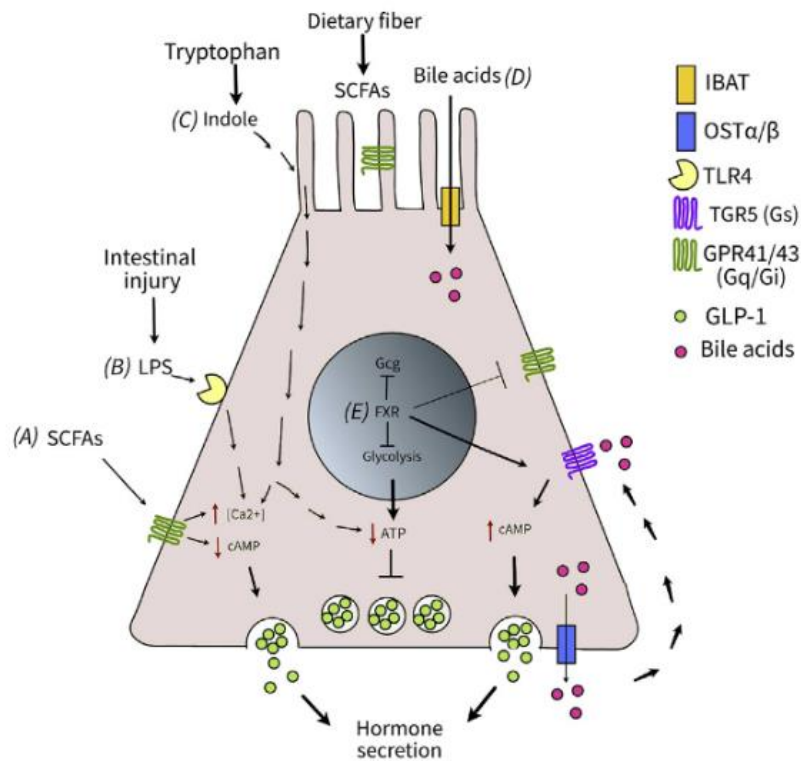


Figure 54. Métabolites bactériens et sécrétion de peptides gastro-intestinaux par les cellules entéro-endocrines de l'intestin (d'après Arora, 2021)

Les peptides gastro-intestinaux sécrétés par les CEE vont avoir des effets sur la motilité intestinale, l'homéostasie du glucose, la prise alimentaire, les rythmes circadiens, la perception de la douleur, l'activité sexuelle ou l'éveil, par exemple. Ils participent au contrôle des grandes fonctions par la voie endocrine. On peut citer bien sûr la sérotonine, mais la ghréline, la leptine, le GLP1 et GLP2, Pyy, CKK, et la somatostatine font également partie des peptides sécrétés par les CEE (256,269).

Dans l'état actuel de la science, la connaissance que nous avons de la composition et du rôle du microbiote intestinal nous permet d'entrevoir l'impact d'un microbiote déséquilibré sur la santé mentale. Une situation de dysbiose et une hyperperméabilité intestinale peuvent avoir des conséquences dramatiques sur le fonctionnement de l'axe intestin-cerveau, influençant les communications par les voies neuronales, métaboliques, immunitaires et endocrines.

Pour conclure cette seconde partie, nous sommes désormais en mesure d'expliquer le lien entre ces trois grands mécanismes neurobiologiques et la santé mentale. En premier lieu, la

présence d'une inflammation de bas grade entraîne une neuro-inflammation directement dans le système nerveux central. Ensuite, le déséquilibre entre le système pro-oxydant et les différentes protections antioxydantes de l'organisme entraîne un stress oxydant, potentiellement toxique pour les neurones. Enfin, la santé des bactéries composant le microbiote intestinal influe directement sur la santé mentale de l'hôte, via l'axe intestin-cerveau.

Ces trois mécanismes sont susceptibles d'être modulés par le contenu de notre assiette. Aussi, nous allons maintenant tenter de répondre à la question suivante : comment pouvons-nous améliorer notre santé mentale par l'alimentation ?

PARTIE III – APPLICATION PRATIQUE A L’OFFICINE

Dans cette troisième et dernière partie, nous allons chercher concrètement à améliorer sa santé mentale par l’alimentation. Nous allons donc décrire les grands principes d’une alimentation anti-inflammatoire, antioxydante, et favorisant un microbiote intestinal sain.

Nous ferons ensuite un état des lieux de la situation en France, puis nous listerons les différentes recommandations nutritionnelles officielles. Enfin, nous réfléchirons au rôle et à la place du pharmacien d’officine dans l’accompagnement nutritionnel des patients atteints de troubles de la santé mentale.

III.1 – L’alimentation anti-inflammatoire

L’inflammation peut évoluer en neuro-inflammation et entraîner certains troubles de la santé mentale, comme nous l’avons vu dans la partie II.1. L’alimentation peut être un levier pour soulager cet état inflammatoire évoluant à bas bruit, en jouant sur la composition en nutriments. Un nutriment est défini comme « une substance apportée par l’alimentation et qui assure le développement et l’entretien de l’organisme » (270). On distingue classiquement les macronutriments (protéines, glucides et lipides) et les micronutriments (vitamines, minéraux et oligo-éléments).

Nous allons dans cette partie étudier les différents lipides qui composent notre alimentation, qui sont principalement composés d’acides gras. Nous allons décrire la structure et les propriétés de chaque catégorie d’acide gras, puis nous verrons en quoi l’alimentation peut être anti-inflammatoire.

A. Les différents acides gras

Les macronutriments (lipides, protéines et glucides) représentent une part majoritaire de notre alimentation et contribuent à l’apport énergétique. Pour une alimentation anti-inflammatoire, il est important de considérer la consommation de lipides. Ils ont à la fois un rôle de stockage de l’énergie (les triglycérides du tissu adipeux) et un rôle structural et de signalisation intracellulaire (les phospholipides des membranes cellulaires) (271).

Les lipides de l’alimentation sont majoritairement sous forme triglycérides : ce sont des triesters de glycérol et d’acides gras (AG), soit un squelette glycérol relié par liaison ester à 3 AG (Figure 55).

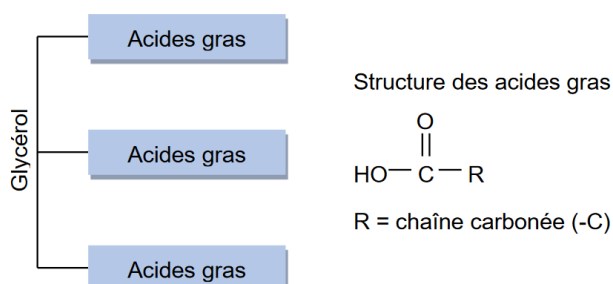


Figure 55. Structure d'un triglycéride et des acides gras (d'après l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, 2017)

Un AG est constitué d'un groupe carboxyle (-COOH) et d'une chaîne carbonée de longueur variable (R), leur conférant un caractère hydrophobe. La formule d'un AG peut donc être simplifiée par RCOOH.

Les AG diffèrent les uns des autres par les caractéristiques de leur chaîne carbonée, qui influe sur les propriétés physico-chimiques et leurs fonctions métaboliques. Ainsi, on peut les classer selon :

- **La longueur de leur chaîne carbonée** : on distingue les AG à chaîne courte (AGCC), à chaîne moyenne (AGCM), à chaîne longue (AGCL), et à très longue chaîne (AGCTL). Les AG retrouvés dans l'alimentation possèdent un nombre pair d'atomes de carbone, la plupart du temps entre 12 et 22C.
- **Le nombre de doubles liaisons, ou degré d'insaturation** : on distingue les AG saturés (AGS) ne présentant aucune double liaison, les AG monoinsaturés (AGMI) contenant une seule double liaison, et les AG poly-insaturés (AGPI) contenant au moins deux doubles liaisons

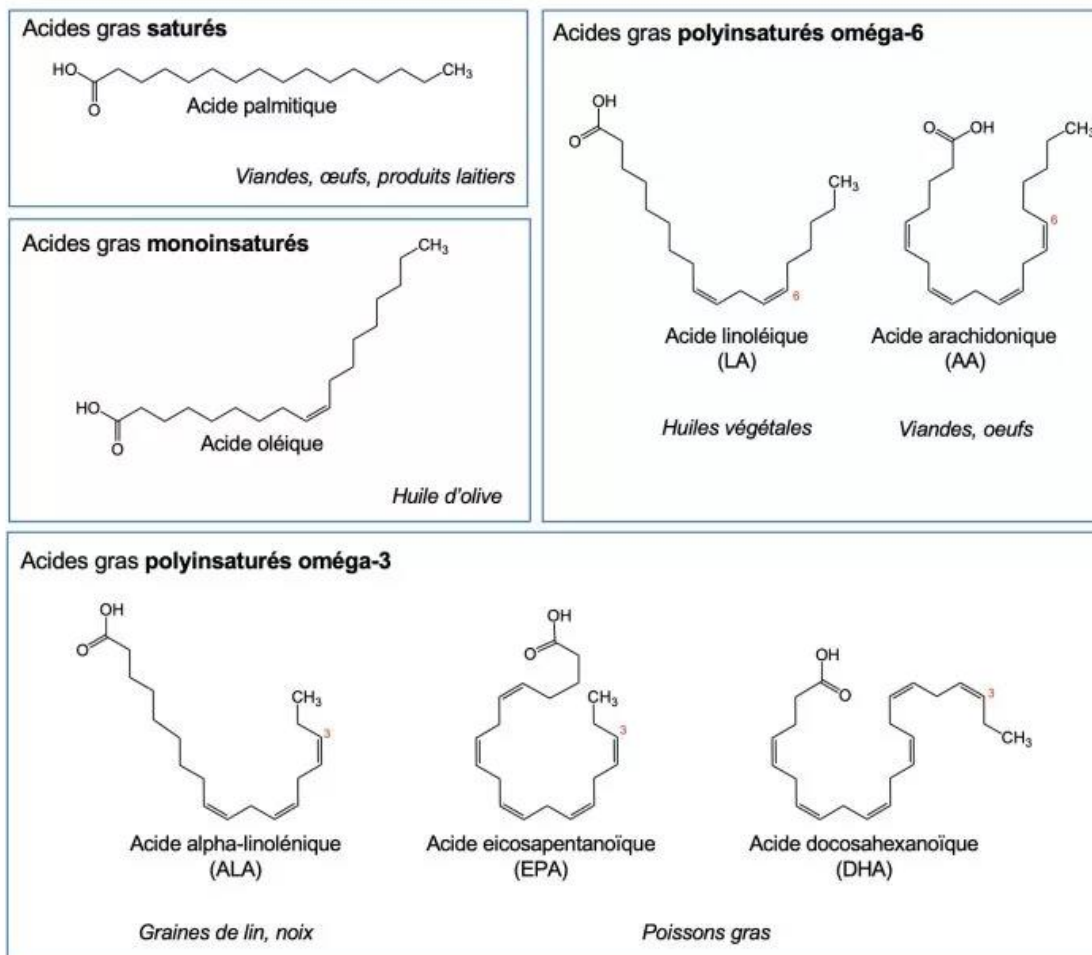


Figure 56. Structure et classification des principaux acides gras (d'après L'observatoire de la prévention, Institut de cardiologie de Montréal, 2020)

A.1 – Les acides gras saturés

Les AGS les plus courants dans l'alimentation sont l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide laurique, l'acide myristique et l'acide butyrique.

Les AGS sont synthétisés par l'organisme, et retrouvés principalement dans les produits d'origine animale, comme la viande de bœuf, la volaille, le beurre, le lait, la crème fraîche, le fromage, les œufs, ... ainsi que dans certaines huiles végétales comme l'huile de coco, l'huile de palmiste et l'huile de palme. Certaines pâtisseries et charcuteries sont également fabriquées à partir de ces acides gras (272).

Ils ont tendance à favoriser les dépôts de cholestérol dans les artères, augmentant le risque de survenue de maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose.

A.2 – Les acides gras insaturés

Les acides gras insaturés sont ceux à privilégier dans le cadre d'une alimentation saine, et devraient constituer l'essentiel de l'apport quotidien en lipides. On les retrouve essentiellement dans les produits végétaux ou dans les produits de la mer (273).

A.2.1 – Les acides gras monoinsaturés (oméga-9)

L'acide oléique est l'AGMI largement majoritaire dans l'alimentation.

Les AGMI sont retrouvés en grande quantité dans l'huile d'olive, l'huile de colza et l'huile de sésame.

A.2.2 – Les acides gras poly-insaturés (oméga-6 et oméga-3)

La plupart des AGPI sont qualifiés d'acides gras « essentiels » : ils sont indispensables au bon fonctionnement du corps humain, mais l'organisme n'est pas capable de les fabriquer. Ils doivent donc impérativement être apportés par l'alimentation. Certains d'entre eux peuvent être synthétisés à partir de leur précurseur, à condition qu'il soit présent dans l'alimentation.

Les AGPI sont nécessaires pour exercer et réguler de nombreuses fonctions métaboliques. Par exemple, ils peuvent inhiber ou favoriser les réactions d'inflammation, d'agrégation plaquettaire ou de vasoconstriction.

En fonction de la position de la première double liaison sur la chaîne carbonée, on peut classer les AGPI en différentes familles. En nutrition et en santé humaine, les familles les plus importantes sont les séries des oméga-6 et des oméga-3 (Figure 57) (274).

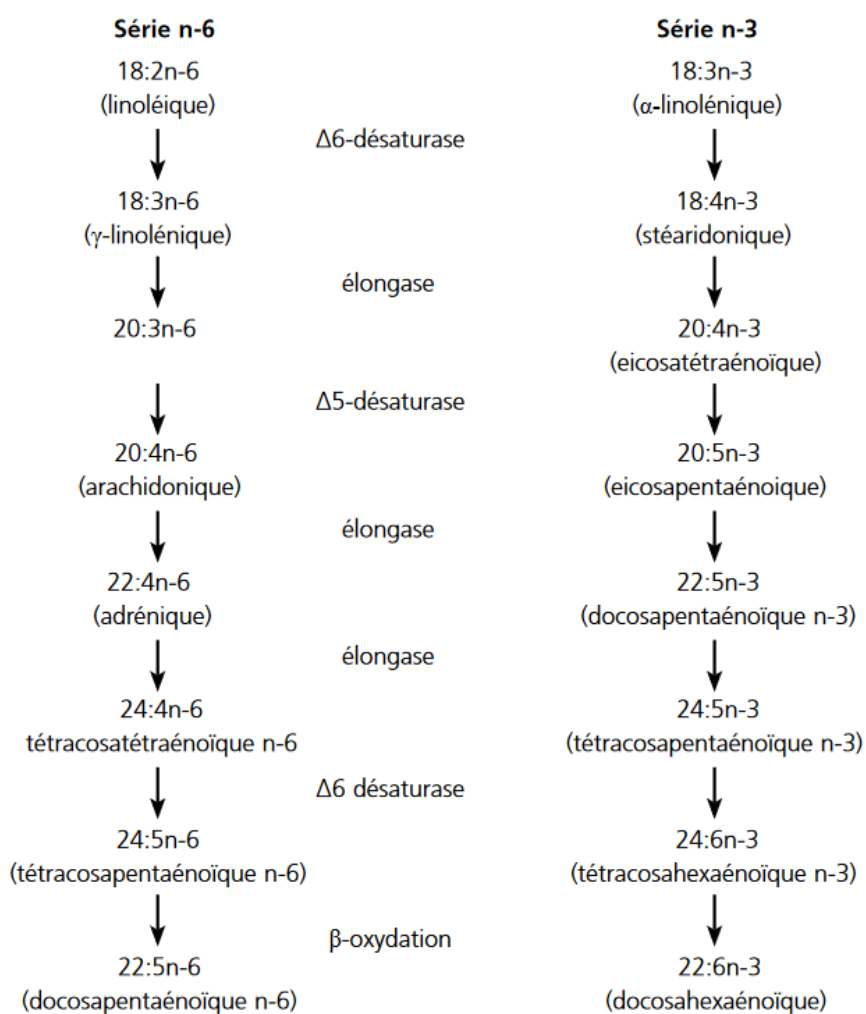


Figure 57. Les voies métaboliques de conversion des acides linoléiques et alpha-linoléniques alimentaires (d'après l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2014)

La série des oméga-6

Le chef de file de la série des oméga-6 est l'acide linoléique (LA). Chez l'homme, il peut être désaturé et allongé pour donner naissance aux autres oméga-6. On le retrouve en grande quantité dans les huiles végétales, notamment l'huile de pépins de raisin, l'huile de tournesol, l'huile de bourrache ou l'huile d'onagre.

L'acide arachidonique (ARA) est l'acide gras oméga-6 majoritaire, dérivé du LA. Il s'agit du principal précurseur de la voie des eicosanoïdes, que nous détaillerons dans la partie B. On retrouve l'ARA alimentaire dans les produits d'origine animale comme la viande rouge et les œufs.

La série des oméga-3

Le chef de file de la série des oméga-3 est l'acide alpha-linolénique (ALA), de la même façon il peut donner naissance aux autres oméga-3. On le retrouve principalement dans les produits d'origine végétale, comme les graines et les noix, ainsi que dans certaines huiles végétales comme l'huile de lin, l'huile de noix, l'huile de canola, l'huile de soja ou encore l'huile de chia.

L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont les acides gras oméga-3 les plus importants en nutrition humaine. Ils sont dérivés de l'ALA, mais ne peuvent être synthétisés en quantité suffisante pour répondre aux besoins de l'organisme. L'apport par l'alimentation est donc indispensable. On les retrouve quasi-exclusivement dans les produits de la mer, principalement dans les poissons gras comme le maquereau, le saumon, la sardine et le hareng, et dans les végétaux aquatiques (algues).

B. L'acide arachidonique et la voie des eicosanoïdes pro-inflammatoires

Les eicosanoïdes sont une famille complexe de dérivés lipidiques obtenus à partir de l'oxydation des AGPI à 20 carbones, le précurseur de référence étant l'acide arachidonique (ARA) issu de la série des oméga-6. Ce sont des médiateurs cellulaires jouant de nombreux rôles, notamment dans la régulation des processus inflammatoires.

On distingue quatre types d'eicosanoïdes : les prostaglandines, les prostacyclines, les thromboxanes et les leucotriènes (Figure 58).

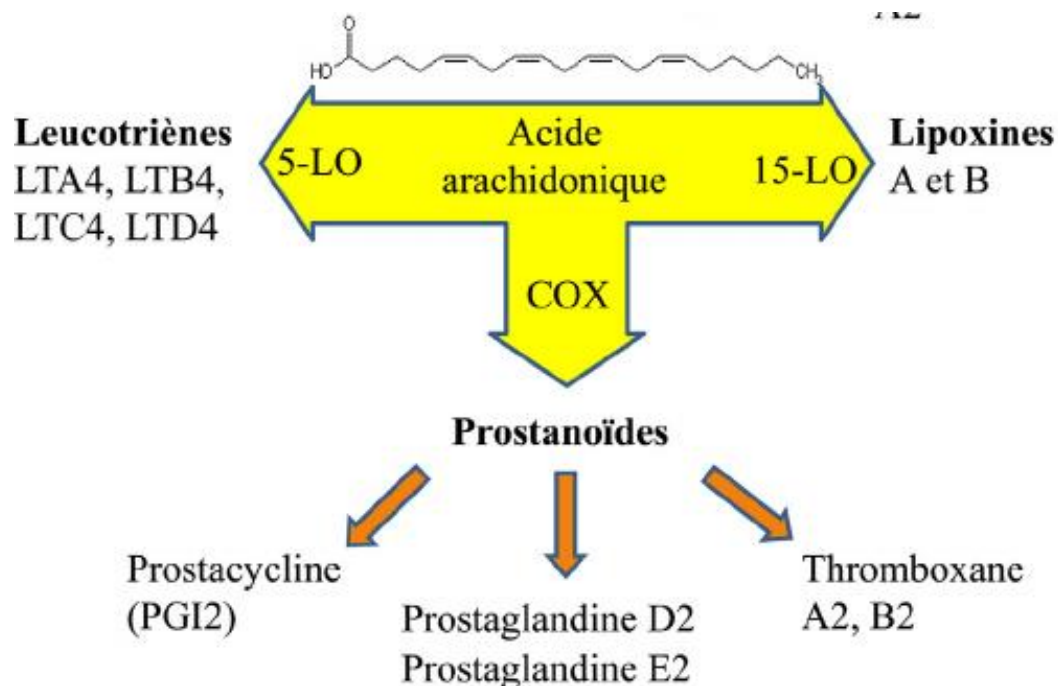


Figure 58. Représentation simplifiée des voies de biosynthèse des eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique (d'après Blank, 2014)

Leur synthèse a lieu grâce à deux grandes voies associées à deux familles d'enzymes. Les cyclooxygénases (COX) conduisent à la formation des prostanoïdes (terme regroupant les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes), et les lipoxygénases (LOX), principalement la 5-lipoxygénase, génèrent les leucotriènes. De façon générale, ce sont des composés favorisant l'inflammation (Figure 59)

Les lipoxines sont synthétisées par l'enzyme 15-lipoxygénase à partir de l'ARA et exercent un rôle régulateur de l'inflammation.

Eicosanoïde	Action physiologique
PGE ₂	pro-inflammatoire, pro-agrégant, suppression de la réponse immunitaire, promotion de la croissance cellulaire, prolifération, vasodilatation, bronchoconstriction légèrement anti-inflammatoire (inhibe 5-LOX et diminue par conséquent la quantité des LT de série 4 inflammatoires, active 15-LOX et favorise ainsi la formation des lipoxines anti-inflammatoires)
PGI ₂	anti-inflammatoire, inhibe l'agrégation plaquettaire, puissant vasodilatateur
TXA ₂	puissant pro-agrégant plaquettaire et vasoconstricteur
PGD ₂	inhibe l'agrégation plaquettaire, la vasodilatation, favorise le sommeil
PGF _{2α}	induit la contraction des muscles lisses et de l'utérus
LTB ₄	pro-inflammatoire, entraîne l'agrégation des neutrophiles, le chimiotactisme des neutrophiles et des éosinophiles
LTC ₄	pro-inflammatoire, entraîne l'agrégation des neutrophiles, le chimiotactisme des neutrophiles et des éosinophiles
LTD ₄	contraction des muscles lisses, constriction des voies aériennes périphériques
12-HETE	chimiotactisme des neutrophiles, stimule la sécrétion d'insuline induite par le glucose
15-HETE	inhibe la 5-lipo-oxygénase et la 12-lipo-oxygénase
Lipoxine A	génère des anions superoxyde, chimiotactisme
Lipoxine B	inhibe l'activité des cellules NK

Figure 59. Actions physiologiques des eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique (d'après l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2014)

Les eicosanoïdes ont une durée de vie très brève, de quelques secondes à quelques minutes, mais ce temps est suffisant pour entraîner des cascades inflammatoires.

B.2 – L'effet protecteur anti-inflammatoire de l'EPA et du DHA

L'EPA et le DHA, analogues structuraux de l'ARA, exercent une action antagoniste sur le métabolisme de l'acide arachidonique. Ils entrent en compétition avec ce dernier pour l'utilisation des enzymes COX et LOX, favorisant activement des voies différentes et entraînant la formation de médiateurs lipidiques anti-inflammatoires : les médiateurs spécialisés de la résolution (Figure 60). Il a été démontré un rôle important de ces composés dans la résolution de l'inflammation, permettant ainsi le retour à l'homéostasie (275).

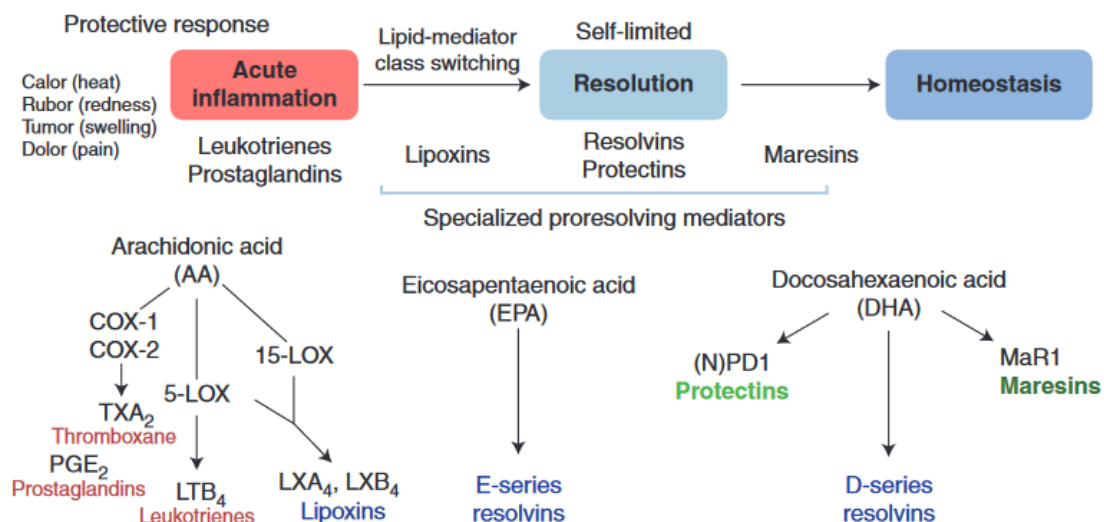


Figure 60. Biosynthèse des médiateurs lipidiques spécialisés de la résolution pour un retour à l'homéostasie (d'après Serhan, 2015)

Les principaux médiateurs spécialisés de la résolution sont les lipoxines (dérivés de l'ARA), les résolvines (dérivés de l'EPA et du DHA), les protectines (dérivés du DHA) et les marésines (dérivés du DHA) (275–277).

Les résolvines dérivent des oméga-3 EPA et DHA, formant respectivement les résolvines de la série E et les résolvines de la série D. Elles sont capables d'interrompre la cascade inflammatoire de plusieurs manières :

- Elles inhibent la production et favorisent l'élimination des médiateurs pro-inflammatoires, telles que les cytokines
- Elles favorisent l'élimination des cellules de l'immunité comme les monocytes et les phagocytes via le système lymphatique
- Elles limitent la migration et l'infiltration des polynucléaires

Les protectines sont synthétisées à partir du DHA par la 15-lipoxygénase. Elles sont retrouvées dans de nombreux tissus, notamment les tissus cérébraux dans lesquels elles sont appelées « neuroprotectines ». En allant vers la résolution de la neuro-inflammation, les neuroprotectines jouent un rôle neuroprotecteur dans le cerveau et le reste du SNC.

Le SNC présente les teneurs en lipides les plus élevées de l'organisme (30 à 50% du poids sec du cerveau), le constituant fondamental étant le DHA qui représente plus de 20% des AG totaux du cerveau. La présence de DHA permet la fluidité des membranes cellulaires et facilite donc la neurotransmission. La principale source d'AGPI est le pool plasmatique non-estérifié, qui provient en très grande partie de l'alimentation (278).

B.3 – Le rapport oméga-6/oméga-3

Les deux séries sont en compétition pour la conversion des précurseurs LA et ALA en leurs dérivés respectifs. En effet, elles utilisent les mêmes enzymes delta-6 et delta-5 désaturases (Figure 57). Les enzymes ont cependant une affinité supérieure pour la série des oméga-6 : un excès d'oméga-6 dans l'alimentation favorise donc la synthèse de l'ARA pro-inflammatoire, au détriment de celle de l'EPA et du DHA anti-inflammatoires.

En situation inflammatoire, les oméga-6 sont nécessaires en première ligne pour la synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoires. Ils passent ensuite le relai aux oméga-3 pour la résolution de l'inflammation, étape nécessaire pour éviter le développement d'une inflammation de bas grade. Il faut donc que les oméga-3 soient assez nombreux pour faire pencher la balance.

Il s'agit donc de veiller au bon équilibre entre les deux séries dans notre alimentation, un bon indicateur étant le rapport oméga-6/oméga-3 : le rapport recommandé par les autorités de santé est de 5/1, soit 5 molécules d'oméga-6 pour 1 molécule d'oméga-3. Aujourd'hui en France, les données épidémiologiques sont loin des recommandations officielles avec un rapport moyen de 18/1, ce qui est bien trop élevé (279,280).

Le LA est le principal AGPI retrouvé l'alimentation occidentale, et les apports en ALA sont généralement insuffisants. Les concentrations plasmatiques et cellulaires d'oméga-6 dérivés du LA tendent donc à être supérieures à celles des oméga-3 dérivés de l'ALA. Ce déséquilibre est notamment lié au fait que les oméga-6 rancissent moins vite, ce qui a largement été mis à profit dans l'industrie agroalimentaire pour la facilité d'utilisation.

En regard de ce que nous avons vu précédemment, il est donc tout aussi important de réduire l'apport en oméga-6 que d'augmenter l'apport en oméga-3 dans notre alimentation. L'objectif *in fine* est d'atténuer la neuro-inflammation, présente chez la plupart des patients atteints de dépression comme nous l'avons vu dans la partie II.1.

C. Limiter la consommation d'acides gras *trans*-insaturés

Une double liaison peut avoir deux configurations chimiques différentes, en fonction de la position des atomes d'hydrogène. Naturellement, les AG sont généralement en configuration *cis* (les deux H sont du même côté). Mais nous retrouvons aujourd'hui de plus en plus d'AG synthétiques en configuration *trans* (les deux H sont opposés), créés industriellement en agro-alimentaire par un procédé d'hydrogénation des graisses.

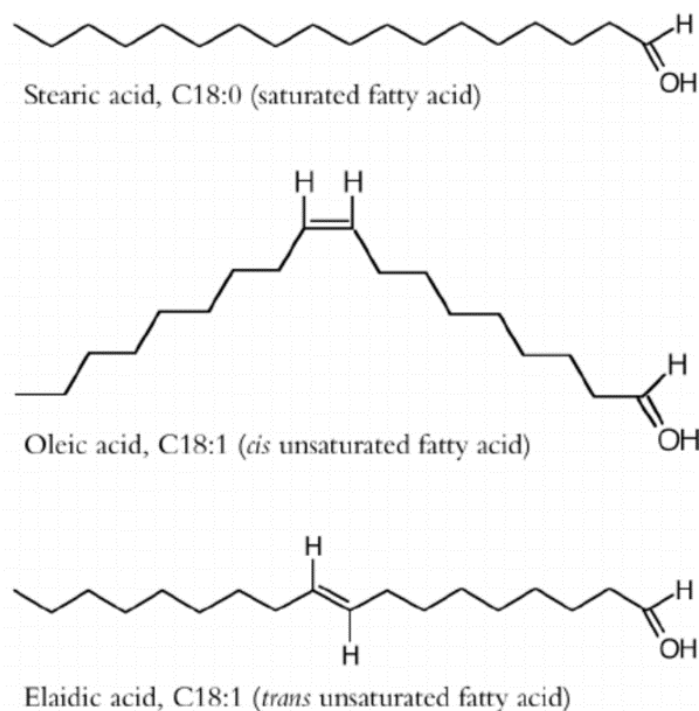


Figure 61. Structures chimiques d'un acide gras saturé, d'un acide gras *cis*-insaturé et d'un acide gras *trans*-insaturé (d'après Ubhayasekera, 2009)

Les AG *trans*-saturés sont plus stables et plus faciles à utiliser, mais cette configuration influe sur la forme de la chaîne carbonée : une liaison *trans* forme une chaîne droite et allongée, très rigide et donc moins fluide que la chaîne courbée des liaisons *cis* (Figure 61). L'abondance de ces AG *trans*-saturés dans les produits alimentaires transformés est de plus en plus pointée du doigt par les autorités sanitaires (281,282).

Les acides gras des lipides de notre alimentation sont donc regroupés en trois grandes catégories, les acides gras saturés, les monoinsaturés et les poly-insaturés. Parmi les poly-insaturés, on peut distinguer deux grandes séries fonctionnant en équilibre : les oméga-6, à tendance pro-inflammatoire via la voie des eicosanoïdes, et les oméga-3, à tendance anti-inflammatoire via l'effet protecteur de l'EPA et du DHA. Le rapport oméga-6/oméga-3 peut être un bon indicateur du potentiel pro/anti-inflammatoire de l'alimentation. Il est également important de tenir compte de la teneur en acide gras trans-insaturés, qui n'apportent aucun bienfait nutritionnel et dont les effets sur la santé sont décriés.

III.2 – L'alimentation antioxydante

Le deuxième levier sur lequel nous pouvons jouer via l'alimentation, c'est le stress oxydant. Un déséquilibre de la balance pro/anti-oxydant peut être à l'origine de troubles de la santé mentale, comme nous l'avons vu dans la partie II.2. Une grande partie des antioxydants de faible poids moléculaires que nous avons décrit précédemment peuvent être apportés par l'alimentation, principalement par la consommation de fruits et légumes, et autres produits d'origine végétale comme les épices, le thé ou le chocolat noir. Nous allons maintenant chercher à définir les principaux aliments antioxydants, ainsi que les risques liés à la consommation excessive d'antioxydants. Nous verrons également comment limiter l'alimentation pro-oxydante.

A. Les principaux aliments antioxydants

Il s'agit de privilégier les aliments ayant une teneur élevée en composés antioxydants. En raison de la difficulté d'évaluer la teneur en antioxydants dans un aliment donné, les résultats peuvent être très variables en fonction de la méthode d'analyse utilisée.

D'une manière générale, la coloration forte d'un fruit ou d'un légume semble être un bon indicateur de sa teneur en antioxydants (283). C'est le cas des fruits rouges comme la cerise ou la groseille, ou de certains légumes colorés comme la carotte ou le brocoli. Côté épices, la couleur jaune-orangée et les couleurs foncées sont à rechercher (girofle, cannelle, curcuma, ...).

Ci-dessous un tableau récapitulant les principales sources d'antioxydants dans l'alimentation (284–287) :

ANTIOXYDANTS	ALIMENTS
Vitamine C	Agrumes, kiwi, cerise, fruits rouges, goyave, melon Tomate, légumes verts, brocoli, chou, poivrons
Vitamine E	Huiles végétales (germe de blé, tournesol, arachides, olive, colza) Noix, noisettes, amandes, pignons de pin, son de blé Légumes à feuilles vertes, avocat
Caroténoïdes	Agrumes, tomate, carotte, melon, citrouille, abricot, mangue Epinards, endives, chou, blettes, brocoli, maïs
Oligo-éléments (Se, Cu, Zn, Mn)	Aliments riches en protéines animales (viandes, abats, poissons, fruits de mer, œufs, lait)

Polyphénols	Thé, vin rouge, café, chocolat noir, pomme, myrtille, baies, oignon Epices et aromatiques (girofle, cannelle, cardamome, coriandre, safran, curcuma, gingembre, thym, romarin, ...)
--------------------	--

Figure 62. Principales sources d'antioxydants dans l'alimentation

Les propriétés antioxydantes du chocolat sont reconnues, les graines de cacao contenant des quantités importantes de polyphénols (288). Cependant, plus le chocolat est pauvre en cacao, plus la quantité d'antioxydants est faible. Il est donc recommandé de consommer, avec modération, du chocolat noir, plutôt que du chocolat au lait qui est plus gras. Le chocolat blanc quant à lui est fabriqué à partir de beurre de cacao, et ne contient pas de cacao.

Idem pour le vin : ses propriétés antioxydantes reposent sur la teneur élevée en tannins polyphénols contenus naturellement dans le raisin. Selon les cépages, les vins rouges sont en général particulièrement tanniques. Il s'agit donc de trouver l'équilibre entre les propriétés bénéfiques et la toxicité liée à l'alcool, en faisant le choix d'une consommation modérée et d'un vin de qualité.

A.1 – La qualité nutritionnelle des aliments

La qualité nutritionnelle d'un aliment (sa capacité à apporter les nutriments) peut grandement varier en fonction de plusieurs paramètres (289):

- La qualité du fruit ou du légume à la récolte, résultant de l'interaction entre son potentiel génétique, les conditions climatiques, la qualité du sol et le système de culture (densité de plantation, taille, irrigation, fertilisation, ...)
- Les conditions de stockage, avec la plupart du temps une perte de qualité au cours du stockage, davantage encore s'ils sont découpés
- Les traitements industriels, certains traitements de pressage ou d'épluchage éliminent les parties externes les plus riches en antioxydants

D'une manière générale, il vaut mieux consommer les fruits et les légumes frais rapidement plutôt que de les faire cuire, notamment pour les aliments riches en vitamines hydrosolubles comme la vitamine C qui reste dans l'eau de cuisson. En revanche, la cuisson est recommandée pour les aliments riches en caroténoïdes, dans le but de favoriser leur biodisponibilité. En effet les caroténoïdes sont très hydrophobes et sont souvent présents sous forme de cristaux encapsulés dans la paroi végétale (289). La question de la biodisponibilité est cruciale pour les antioxydants puisqu'elle conditionne la quantité effectivement délivrée sur le site du stress oxydant et de l'inflammation (285).

Le plus important reste la diversité : il est recommandé de consommer des fruits et légumes et variés et cuisinés de plusieurs façons (frais, cuits, surgelés, en conserve, fermentés, ...).

A.2 – L'indice ORAC et les limites des méthodes de mesure du pouvoir anti-oxydant

L'indice ORAC (pour Oxygen Radical Absorbance Capacity) est une méthode parmi d'autres tentant de mesurer le pouvoir antioxydant d'un aliment, en le comparant au pouvoir antioxydant d'un référentiel commun à plusieurs méthodes : le Trolox, analogue structural de la vitamine E (Figure 63) (283). Plus l'aliment a un indice ORAC élevé, plus son pouvoir antioxydant est important. Une grande diversité d'aliments a été testée en utilisant cette méthode, certains obtenant des scores élevés (Figure 64).

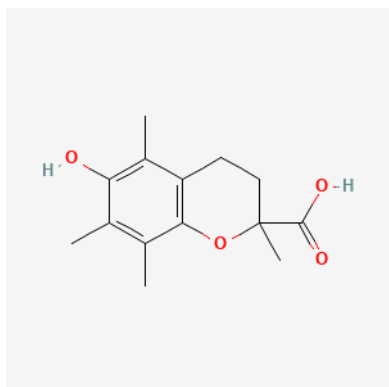


Figure 63. Structure chimique du Trolox (d'après la base de données PubChem)

Les indices ORAC les plus élevés sont parmi :

Aliments les plus antioxydant	Quelques valeurs ORAC pour 100 g
Les fruits rouges et leurs jus (myrtilles, mûres, framboises, fraises, raisins, cerises, grenades, pruneaux...), les agrumes, le kiwi ainsi que l'açaï, le goji, le mangoustan, la canneberge...	Goji (3 290) Framboise (5 065) Mûre (5 905) Canneberge (9 090) Raisin sec (10 450)
Les crucifères, épinards, artichauts, carottes, patates douces, betteraves	Patate douce (2 115) Chou rouge (3 145)
Les épices (curcuma, gingembre), les aromates, les alliacés (oignons, ail)	Basilic séché (61 063) Curcuma poudre (127 068) Cannelle (131 420) Thym séché (157 380)
Le thé vert	1250
Le germe de blé cru	13 800
Les oléagineux et leurs purées	Noisettes (9 645) Noix de Grenoble (13 541) Noix de pécan (17 940)
Le chocolat noir	49 930
Le vin rouge	3 870 à 5 030
Le sucre de fleur de coco	2 200

Figure 64. Indice ORAC de certains aliments antioxydants (selon Bio Linéaires, 2020)

Cette méthode reste cependant controversée, la mise en évidence d'une réactivité chimique ne suffisant pas à confirmer une activité chez l'homme, d'autant plus que les voies métaboliques associées ne sont pas encore totalement comprises. En l'absence de preuves en santé humaine, l'indice ORAC et similaires sont à utiliser avec prudence.

L'indice ORAC est aujourd'hui largement utilisé par les laboratoires formulant des compléments alimentaires pour promouvoir leurs produits et orienter le choix des consommateurs, sans pour autant être validé par les autorités sanitaires. Si cet indice peut donner une idée du potentiel antioxydant d'un aliment, il est donc important de ne pas se baser uniquement sur l'indice ORAC. Plusieurs autres méthodes ont été développées à ce jour, mais aucune n'est fiable à 100%.

B. Les risques liés à la consommation excessive d'antioxydants

Apporter une quantité suffisante de composés antioxydants est nécessaire au bon fonctionnement des enzymes et des défenses de l'organisme face au stress oxydant. Cependant, tout est question de dosage : à forte dose, les antioxydants deviennent délétères. C'est le paradoxe des antioxydants (290). En effet, comme nous l'avons vu dans la partie II.2, le stress oxydant joue un rôle physiologique dans la signalisation cellulaire et est donc nécessaire à dose régulée pour le bon fonctionnement de l'organisme.

Depuis les années 90, différentes études ont été menées recherchant un éventuel effet bénéfique et protecteur de la prise de composés antioxydants à dose élevée (c'est-à-dire supérieures à ce qu'il est possible d'obtenir via l'alimentation). Il a été alors mis en évidence à plusieurs reprises une augmentation du risque de différents cancers et du taux de mortalité (291,292). Cet effet délétère a été particulièrement observé dans la population de fumeurs, avec un risque majoré d'apparition de cancer du poumon lors de la prise de doses élevées de vitamine E, de rétinol ou de beta-carotène (293,294).

B.1 – L'utilisation mesurée des compléments alimentaires

Il est donc préférable, en l'état actuel de la science, de favoriser une alimentation équilibrée riche en fruits et en légumes, plutôt que l'utilisation de compléments alimentaires surdosés. En outre, les compléments alimentaires ne bénéficient pas de la synergie alimentaire : c'est ce qui se produit lorsque les différents nutriments contenus dans un aliment fonctionnent ensemble et entraînent de meilleurs effets sur la santé que s'ils étaient administrés seuls. C'est un atout du règne végétal que nous ne pouvons pas reproduire artificiellement.

Les compléments alimentaires sont aujourd'hui en vente libre en officine. C'est le rôle du pharmacien d'orienter et de conseiller les patients vers des produits qui ne seront pas dangereux pour leur santé, en veillant à rester sur des doses physiologiques : ne pas utiliser de doses supérieures à ce qu'il est possible d'atteindre par l'alimentation, en sachant qu'un complément alimentaire ne remplacera pas la consommation régulière de fruits et légumes. La prudence est d'autant plus de mise chez les patients fumeurs ou sous traitement anti-cancéreux, au risque d'interférer et d'en diminuer l'efficacité.

C. Limiter l'alimentation pro-oxydante

Si l'apport en aliments antioxydants est important, éviter une alimentation « pro-oxydante » l'est tout autant. En effet, certains aliments ou certaines façons de s'alimenter peuvent être pro-oxydants.

C.1 – La formation de produits terminaux de glycation

Certains modes de cuisson sont particulièrement délétères pour l'organisme en raison de leur potentiel pro-oxydant. En dehors du risque d'apparition de dérivés cancérigènes, le processus de grillades fabrique ce que l'on appelle des produits terminaux de glycation (AGE pour *advanced glycation endproducts*). Ils apparaissent lorsque les acides aminés des protéines

sont exposés à des sucres. C'est la réaction de Maillard ou « brunissement non-enzymatique », qui donne aux aliments une coloration dorée et une saveur souvent appréciée.

Les AGE entraînent des réactions en cascade en se fixant sur les récepteurs cellulaires comme les récepteurs RAGE, favorisant alors la formation de radicaux libres : ils sont donc pro-oxydants, et favorisent le stress oxydant ainsi que l'inflammation (Figure 65) (295).

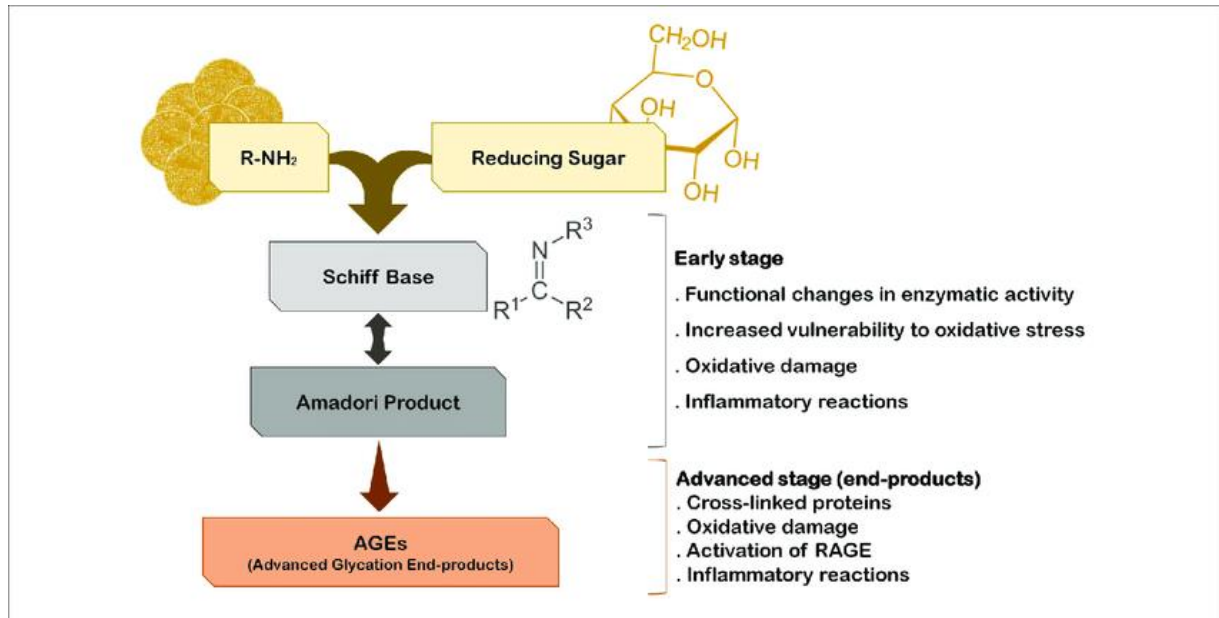


Figure 65. La formation de produits terminaux de glycation pro-oxydants et pro-inflammatoires au cours de la réaction de Maillard (d'après Videira, 2018)

De ce fait, la formation d'AGE concerne tous les aliments consommés grillés, mais aussi les viandes rouges brûlées voire carbonisées (par exemple au barbecue), les poissons fumés et les légumes cuits sur les braises, qui sont à consommer avec modération.

Les AGE peuvent également provenir de l'oxydation de certains lipides. Attention donc aux aliments gras rancis, frits ou brûlés (les fritures, le beurre noirci au fond de la poêle, les huiles périmées, ...). Les huiles riches en AGPI (Acides gras poly-insaturés) sont particulièrement sensibles à l'oxydation, aussi il est recommandé de les conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Nous savons désormais comment identifier les principaux aliments antioxydants, et comment préserver leur qualité nutritionnelle. Nous connaissons les risques liés à la consommation excessive d'antioxydants, et savons éviter la formation de produits terminaux de glycation à forts potentiels pro-oxydants. Une alimentation antioxydante peut être une aide au maintien d'une bonne santé mentale.

III.3 – L'alimentation pour un microbiote intestinal sain

Le troisième grand mécanisme neurobiologique pouvant être modulé par l'alimentation est le microbiote intestinal, dont nous avons décrit le fonctionnement dans la partie II.3. La diversité bactérienne est un marqueur de santé du microbiote intestinal : plus il y a d'espèces différentes, moins il y a de risque qu'une espèce domine les autres. L'alimentation est un facteur clé dans le maintien d'une population bactérienne diversifiée, conditionnant en partie l'entérotype d'un individu. L'alimentation pour un microbiote sain passe principalement par la consommation de fibres alimentaires, servant de nourriture aux « bonnes bactéries » qui biosynthétisent ensuite les métabolites bénéfiques comme les AGCC.

Les fibres alimentaires font partie de la grande famille des glucides. Selon le Codex Alimentarius, recueil de normes élaboré par la FAO et l'OMS, elles sont définies comme des « polymères glucidiques à dix unités monomères ou plus, qui ne sont pas hydrolysées par les enzymes endogènes dans l'intestin grêle humain ». Ce sont des constituants de la paroi cellulaire végétale des plantes, qui ne sont pas digérés par nos enzymes. On les retrouve principalement dans les céréales, les fruits, les légumes, les légumineuses et les tubercules (296).

La notion de « fibre alimentaire » regroupe des entités chimiques diverses. Il existe donc différentes classifications : en fonction de leur solubilité (fibres solubles ou insolubles), de leur viscosité (fibres visqueuses ou non visqueuses) ou de leur capacité à être fermentées par le microbiote intestinal (fibres fermentescibles ou non fermentescibles) (Figure 66). Ces propriétés physicochimiques conditionnent les effets physiologiques des fibres alimentaires sur notre organisme.

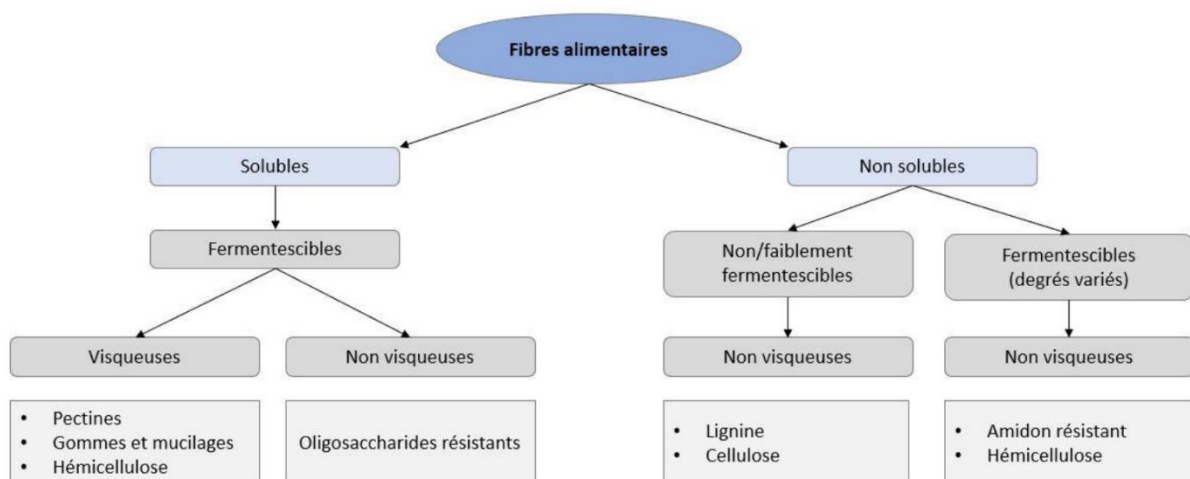


Figure 66. Proposition de classification des fibres alimentaires (d'après l'Académie d'Agriculture de France, 2023)

L'effet bénéfique des fibres alimentaires sur la sphère digestive est connu. Il a été démontré à plusieurs reprises qu'un faible apport de fibres était associé notamment à un ralentissement du transit intestinal (297,298) et à un risque majoré de cancer colo-rectal (299).

L'intérêt des fibres alimentaires dans la prise en charge des maladies inflammatoires et métaboliques comme l'obésité, les maladies cardiovasculaires, le diabète ou la dépression (300) est aujourd'hui de plus en plus étudié, comme nous l'avons vu dans la partie II.3.

En pratique, quelles fibres faut-il privilégier dans son alimentation et pourquoi ?

A. Les espèces bactériennes fibrolytiques

Nous l'avons vu dans la partie II.3, la majorité des espèces bactériennes du microbiote intestinal humain peut être regroupée dans 3 phyla : Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria, formant un noyau commun à tous les individus. Mais leurs proportions varient considérablement d'un individu à l'autre. Une étude publiée en 2012 par Huttenhower *et al.* a montré que la proportion de Firmicutes dans le microbiote peut varier de 90% à moins de 10% d'un individu à l'autre, la proportion de Bacteroidetes évoluant en sens inverse (301,302).

Les espèces bactériennes dites « fibrolytiques » sont les espèces capables de dégrader les fibres alimentaires. Elles peuvent être amylolytiques, xylanolytiques ou cellulolytiques en fonction du type de fibre. La majorité de ces espèces appartiennent aux deux phyla majoritaires : Bacteroidetes et Firmicutes (Figure 67) (303).

Espèce bactérienne	Souche type (N° collection)	Polyosides dégradés	Références
Phylum des Bacteroidetes			
<i>Bacteroides caccae</i>	DSM 19024 ^T	Inuline, Amidon ^c	(Johnson <i>et al.</i> , 1986)
<i>Bacteroides eggerthii</i>	DSM 20697 ^T	Amidon, Xylanes	(Holdeman et Moore, 1974; Salyers <i>et al.</i> , 1977)
<i>Bacteroides fragilis</i>	DSM 2151 ^T	Amidon, Inuline, Pectines	(Eggerth et Gagnon, 1933; Shinohara <i>et al.</i> , 2010)
<i>Bacteroides intestinalis</i>	DSM 17393 ^T	Xylane, Amidon ^c	(Bakir <i>et al.</i> , 2006b; Robert <i>et al.</i> , 2007)
<i>Bacteroides ovatus</i>	DSM 1896 ^T	Amidon, Inuline, Xylanes, Pectines	(Eggerth et Gagnon, 1933; Salyers <i>et al.</i> , 1977)
<i>Bacteroides stercoris</i>	DSM 19555 ^T	Amidon, Inuline, Xylanes	(Johnson <i>et al.</i> , 1986)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	DSM 2079 ^T	Amidon, Inuline, Pectines	(Eggerth et Gagnon, 1933; Salyers <i>et al.</i> , 1977)
<i>Bacteroides uniformis</i>	DSM 6597 ^T	Amidon, Inuline, Pectines	(Eggerth et Gagnon 1933; Shinohara <i>et al.</i> , 2010)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	DSM 1447 ^T	Amidon, Inuline, Pectines	(Eggerth et Gagnon, 1933; Shinohara <i>et al.</i> , 2010)
<i>Bacteroides xylanisolvens</i>	DSM 18836 ^T	Xylanes, Pectines, Arabinoxylanes ^c	(Chassard <i>et al.</i> , 2008a)
<i>Parabacteroides distasonis</i>	DSM 20701 ^T	Amidon, Inuline	(Eggerth et Gagnon, 1933; Salyers <i>et al.</i> , 1977)
<i>Bacteroides cellulosilyticus</i> ^b	DSM 14838 ^T	Cellulose, Amidon, Xylanes ^c	(Robert <i>et al.</i> , 2007)
Phylum des Firmicutes			
<i>Eubacterium rectale</i>	DSM 17629	Amidon	(Duncan et Flint, 2008; Ze <i>et al.</i> , 2012)
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	DSM 17677	pectines	(Duncan <i>et al.</i> , 2002b; Lopez-Siles <i>et al.</i> , 2012)
<i>Roseburia inulinivorans</i> ^b	DSM 16841 ^T	Amidon, Inuline	(Duncan <i>et al.</i> , 2006; Scott <i>et al.</i> , 2011)
<i>Roseburia intestinalis</i>	DSM 14610 ^T	Amidon, Xylanes	(Duncan <i>et al.</i> , 2002a)
<i>Ruminococcus bromii</i>	ATCC 27255 ^T	Amidon	(Moore <i>et al.</i> , 1972)
<i>Ruminococcus champanellensis</i> ^b	DSM 18848 ^T	Cellulose, Xylanes	(Chassard <i>et al.</i> , 2012)

Figure 67. Principales espèces bactériennes décrites comme fibrolytiques (d'après Mosoni, 2014)

Les espèces du genre *Bifidobacterium* (phylum Actinobacteria) et *Lactobacillus* (phylum Firmicutes) ne sont pas répertoriées dans le tableau car ne sont pas capables de dégrader les polysides complexes, mais participent tout de même au métabolisme des fibres au sens large. Elles ne font pas partie du noyau commun à tous les individus et sont retrouvées en population plus faibles dans le microbiote intestinal.

Aujourd'hui, il est très difficile d'établir le profil exact d'un microbiote « sain », tant la quantité de bactéries présentes dans l'intestin est importante. On tend davantage à rechercher la diversité bactérienne, dans le but d'éviter le phénomène de dysbiose. La diversité bactérienne permet à la fois de (304) :

- Multiplier les différentes fonctions disponibles, qui sont propres à chaque espèce bactérienne
- Favoriser la résilience du microbiote intestinal, c'est-à-dire sa capacité à retourner à la normale après une agression
- Empêcher la prolifération excessive d'un phylum par rapport à l'autre, afin d'éviter qu'il ne domine l'ensemble de l'écosystème au détriment de l'hôte

Le rapport Firmicutes/Bacteroidetes a une influence sur le maintien de l'homéostasie intestinale, et nous donne des informations sur la santé intestinale. L'augmentation ou la diminution du ratio est considérée comme marqueur de dysbiose, toutes causes confondues. Par exemple, on observe souvent une augmentation du ratio en cas d'obésité, et une diminution en cas de maladie inflammatoire de l'intestin (305).

A.1 – Les CAZymes pour la dégradation des fibres alimentaires

La dégradation des glucides complexes de l'alimentation s'effectue principalement au niveau du colon, par l'intermédiaire d'enzymes produites quasi-exclusivement par les bactéries du microbiote intestinal : les CAZymes (pour carbohydate-active-enzymes). On retrouve notamment les glycoside-hydrolases (GH) et les polysaccharide-lyases (PL), deux classes de CAZymes catalysant la dégradation des polysaccharides (301).

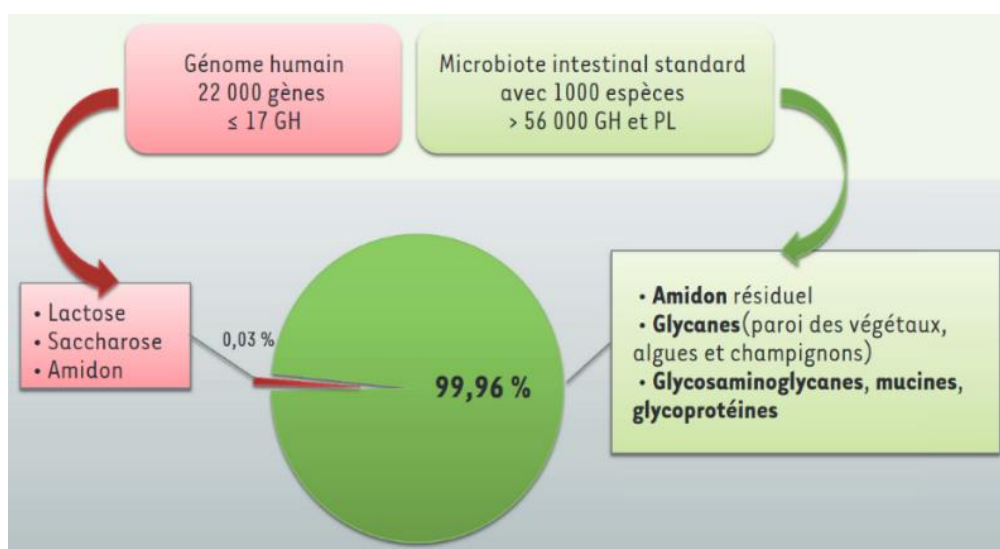


Figure 68. Potentiel digestif du microbiote intestinal humain (d'après El Kaoutari, 2014)

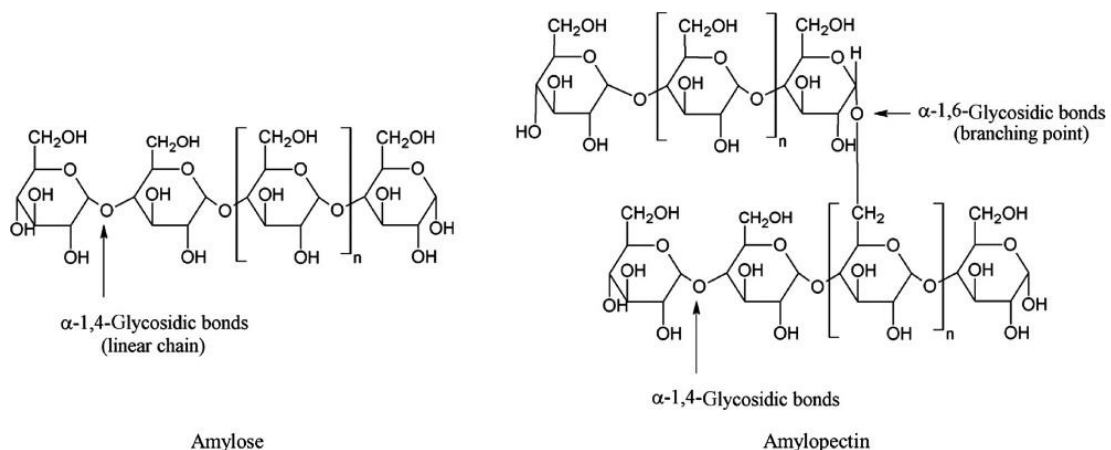
Il est important de noter que le génome humain ne code que pour 8 à 17 GH, avec des capacités digestives très limitées ne pouvant digérer que le lactose, le saccharose et l'amidon. En revanche, il a été identifié plus de 56 000 GH et PL dans le génome bactérien, et il en reste encore à découvrir (Figure 68). Les bactéries se servent de cet arsenal enzymatique pour assurer leur source de carbone, à partir des substrats alimentaires (301).

B. Les substrats digestibles par les bactéries intestinales

Les fibres alimentaires sont les principaux substrats indigestibles par l'homme mais digérés par les bactéries intestinales, subissant une fermentation complète ou partielle au niveau du colon. Les principales fibres alimentaires ciblées par les bactéries sont l'amidon résistant et les composants des parois cellulaires végétales.

B.1 – L'amidon résistant

L'amidon est la principale forme de glucide retrouvée dans l'alimentation, sous forme de grains d'amidon. Il s'agit d'un assemblage de molécules d'amylose et d'amylopectine, en proportions variables selon les sources alimentaires. Ce sont des chaînes linéaires de molécules de glucose liées par des liaisons alpha 1,4 glycosidiques, et comportant en plus des branchements alpha 1,6 pour l'amylopectine (Figure 69) (301).



L'amidon est indigestible cru, sa digestibilité s'améliorant à la cuisson : la majeure partie de l'amidon devient alors digestible. Cependant, une partie de l'amidon, appelé « amidon résistant », n'est pas digéré dans l'intestin grêle et nécessite l'intervention des bactéries au niveau du colon (306). L'amidon résistant est présent dans la plupart des aliments riches en amidon : les céréales complètes, les farines et le pain complet, les légumineuses (lentilles, pois chiches, haricots rouges, ...), les rhizomes et les tubercules (pommes de terre, patates douces, manioc, ...), et dans certains fruits comme la banane.

La résistance de l'amidon dépend de la qualité de l'amidon natif, notamment le rapport amylose/amylopectine, mais également de la nature de l'aliment, du mode de cuisson, de la conservation et des interactions avec les protéines, les lipides et les autres glucides de l'alimentation (306).

B.2 – Les composants de la paroi cellulaire végétale : la cellulose, l'hémicellulose et les pectines

Les cellules végétales possèdent une paroi riche en polysaccharides complexes, dont la composition et la structure diffèrent d'une plante à l'autre. Elles fournissent des substrats variés, selon le végétal consommé. On les retrouve principalement dans les fruits et les légumes (la peau des fruits en contenant une bonne partie), les céréales complètes, le son de blé, les légumineuses, les graines et les noix (surtout les amandes).

La paroi cellulaire végétale est composée de plusieurs constituants d'importance alimentaire (301) :

- La cellulose, constituée de chaînes très importantes de résidus glucoses liés par des liaisons beta 1,4 glycosidiques
- Les hémicelluloses, servant de pontage entre les fibres de cellulose, et pouvant être branchées à du glucose mais aussi à du xylose, du mannose, du galactose ou du rhamnose
- Les pectines, composées d'une chaîne principale d'acide uronique (principalement l'acide galacturonique) chargée négativement au sein de laquelle s'intercale du rhamnose, et de chaînes latérales glucidiques extrêmement complexes

B.3 – Les oligosaccharides : les FOS et les GOS

Les fructo-oligosaccharides (FOS), comme l'inuline, sont des glucides constitués d'une molécule de glucose et de plusieurs molécules de fructose. Les FOS sont naturellement présents dans l'alimentation, principalement dans l'oignon, la tomate, le son de blé, la banane et l'ail. L'artichaut, l'asperge et la racine de chicorée sont particulièrement riches en inuline (307).

Les galacto-oligosaccharides (GOS) sont structurés de la même manière, mais avec une molécule de glucose et plusieurs molécules de galactose. On les retrouve principalement dans les produits laitiers fermentés et dans le lait maternel. Ils sont considérés « bifidogènes », c'est-à-dire qu'ils favorisent la croissance du genre *Bifidobacterium*. Ils favorisent également la croissance des *Lactobacillus*.

Les FOS et les GOS sont naturellement présents en petite quantité dans l'alimentation, et sont souvent retrouvés dans la formulation des produits prébiotiques disponibles en pharmacie d'officine.

C. La production de métabolites par fermentation bactérienne des substrats alimentaires

Les fibres alimentaires vues dans la partie précédente sont les substrats permettant de nourrir les « bonnes » bactéries du microbiote intestinal par le processus de fermentation bactérienne, ayant lieu principalement dans le colon. Elles permettent le maintien d'une population saine ainsi que la production de métabolites ayant un rôle bénéfique sur le fonctionnement de l'organisme.

Nous l'avons vu dans la partie II.3, la fermentation bactérienne donne lieu à la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC), principalement l'acétate, le propionate et le butyrate (6). Ces AGCC jouent un rôle favorable sur plusieurs processus physiologiques comme la production de mucus et le renforcement de la barrière intestinale, et ils permettent également de réguler le phénomène d'inflammation. La production d'AGCC est donc dépendante de la diversité et de la bonne santé du microbiote intestinal, mais également de la quantité et du type de fibres apportées par l'alimentation, qui jouent directement sur la qualité du microbiote.

Il existe une réduction du risque associée à la consommation des fibres alimentaires, pour les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et les cancers du côlon-rectum et du sein.

Un apport insuffisant en fibres alimentaires, avec moins de 25 g par jour (308), mène à une diversité bactérienne réduite et à une réduction de la quantité d'AGCC produits, mais entraîne également un changement dans le métabolisme des bactéries qui commencent alors à utiliser des substrats moins favorables à la santé de l'hôte. Parmi ces substrats alternatifs, nous pouvons citer les acides aminés des protéines alimentaires qui sont dégradés en métabolites toxiques ou pro-inflammatoires. Elles peuvent également commencer à attaquer les mucines, glycoprotéines constituant la couche de mucus protégeant l'épithélium intestinal, ce qui tend à favoriser l'hyperperméabilité (309).

D. Les aliments fermentés traditionnels

La fermentation bactérienne est un processus utilisé depuis des millénaires comme moyen de conservation des aliments (310). On retrouve les aliments fermentés dans les régimes traditionnels, faisant partie du patrimoine alimentaire de plusieurs régions du monde (311–313) :

- Aliments fermentés à base de céréales : miso, pain au levain, ...
- Aliments fermentés à base de fruits et légumes : kimchi, sauerkraut, pickles, ...
- Aliments fermentés à base de soja : tempeh, miso, natto, ...
- Aliments fermentés à base de produits laitiers : fromage, yoghurt, lait ribot, kéfir, lassi, ...
- Boissons fermentées : kombucha, et la plupart des boissons alcoolisées (bière, cidre, vin, saké, soju, ...)
- Condiments fermentés : nuoc-mam, gochujang, sauce soja, sauce worcestershire, ...

Les aliments fermentés contiennent directement des bactéries qui peuvent soutenir le microbiote intestinal. On y retrouve également les métabolites produits par ces mêmes bactéries comme les AGCC. Le processus de fermentation modifie également les propriétés nutritionnelles des aliments, en augmentant notamment la teneur en vitamines et minéraux. La consommation d'aliments fermentés permet de découvrir de nouvelles textures et arômes qui ne sont pas retrouvés dans le produit initial.

E. Les risques liés à une consommation excessive de fibres alimentaires

La fermentation bactérienne au niveau du colon peut, chez certains individus, entraîner des troubles d'ordre gastro-intestinaux (gêne abdominale, crampes, flatulences, voire diarrhée). Cette faible tolérance digestive est généralement transitoire, mais elle peut jouer sur l'acceptation des fibres alimentaires par le patient (296).

Pour contrer ces effets indésirables, l'introduction des fibres dans l'alimentation doit se faire progressivement afin de permettre une adaptation de l'organisme. Il est également important de boire suffisamment d'eau pour faciliter la digestion.

F. Limiter la consommation de certains aliments néfastes pour le microbiote intestinal

S'il est important de consommer suffisamment de fibres alimentaires pour nourrir son microbiote intestinal, il est tout aussi important d'éviter la consommation d'aliments pouvant favoriser la présence de bactéries « néfastes ».

Une étude *in vivo* publiée en 2018 par Natividad *et al.* (314) a mis en évidence la sur-représentation de l'espèce *Bilophila wadsworthia* dans les fèces de souris ayant un régime alimentaire riche en graisses saturées (315).

Le régime riche en graisses saturées crée des conditions propices à la prolifération de *B. wadsworthia*, via la libération de sels biliaires particulièrement appréciés par cette espèce. Cette prolifération s'accompagne d'une aggravation des différents paramètres caractérisant le syndrome métabolique, associée à une inflammation intestinale et à une rupture de l'intégrité de la barrière intestinale.

La même équipe a ensuite observé l'effet de l'administration de la « bonne » bactérie *Lactobacillus rhamnosus*. Celle-ci a limité la prolifération de *B. wadsworthia*, et a limité également l'inflammation et les effets sur l'intégrité de la barrière intestinale.

Cet exemple illustre l'importance de limiter la consommation d'aliments riches en graisses saturées, mais nous pouvons dire la même chose pour la consommation excessive d'acides gras oméga-6, de protéines animales ou d'aliments ultra-transformés (316–319).

Les aliments riches en fibres alimentaires sont donc les aliments à privilégier pour un microbiote intestinal en bonne santé : ce sont principalement les céréales complètes, les légumineuses, les tubercules, ainsi que les fruits et les légumes. Attention cependant à introduire progressivement les fibres dans l'alimentation pour éviter la survenue de troubles d'ordre gastro-intestinaux. On trouve un intérêt également à la consommation de produits fermentés, riches en bonnes bactéries et en métabolites AGCC.

III.4 – L'alimentation en pratique

Dans cette partie davantage pratique, nous commencerons par faire un état des lieux de la situation nutritionnelle en France, en nous basant sur les grandes études épidémiologiques nationales, et nous décrivons les moyens mis en œuvre par le gouvernement pour promouvoir une alimentation saine. Nous aborderons ensuite les recommandations nutritionnelles chez l'adulte, en nous basant sur les avis des grandes instances de santé. Enfin, nous prendrons l'exemple d'un régime alimentaire sain pour illustrer les propos : le régime méditerranéen.

A. Etat des lieux de la situation nutritionnelle en France

A.1 – Les études INCA 3 et ESTEBAN

Dans un but d'amélioration de l'état de santé de la population, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), réalise tous les sept ans l'étude INCA (étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires), ayant pour but d'analyser les comportements alimentaires des français. La dernière en date est l'étude INCA 3, dont les résultats ont été publiés en 2017 (320).

De manière coordonnée, l'étude ESTEBAN (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) propose une vision plus globale de la santé, associant environnement, alimentation, activité physique et maladies chroniques (321).

Ces deux études permettent de faire un état des lieux de la situation nutritionnelle en France, et les données qui en ressortent portent à réfléchir sur nos habitudes de consommation (308) :

- **Pas assez de fibres** : 89,7% des adultes n'atteignent pas les recommandations fixées à 25 grammes de fibres par jour
- **Trop de sel** : 90% des adultes dépassent la limite recommandée par l'OMS de 5 grammes de sel par jour
- **Trop d'acides gras saturés** : 83% des adultes dépassent le seuil recommandé des apports en acides gras saturés, et **pas assez d'oméga-3** : les apports moyens en acides gras oméga-3 (ALA, DHA et EPA) des adultes sont environ deux fois trop faibles
- **Trop de charcuterie** : 63% des adultes dépassent la limite des 150 grammes de charcuterie par semaine
- **Trop de produits sucrés** : 40% des adultes ont une consommation de produits sucrés supérieure aux recommandations, et 30% des adultes dépassent un verre par jour de boissons sucrées

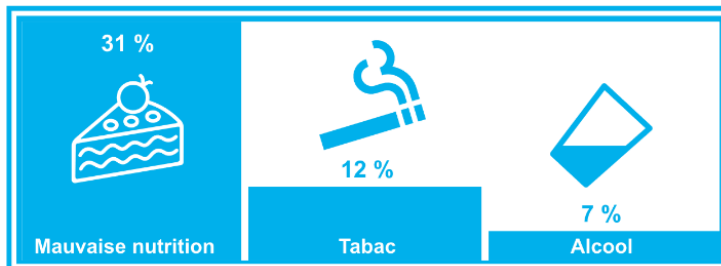


Figure 70. Principaux déterminants comportementaux et métaboliques de l'espérance de vie en bonne santé (d'après Santé Publique France, 2019).

Valeur exprimée en pourcentage des DALYs totaux pour la France en 2017

En France, la mauvaise nutrition représente le premier facteur de risque de diminution de l'espérance de vie « en bonne santé », indicateur du nombre d'années qu'une personne peut compter vivre sans souffrir d'incapacité dans les gestes de la vie quotidienne (322). Elle se situe devant le tabac et l'alcool (Figure 70).

A.2 – Le Programme National Nutrition Santé (PNNS)

Lancé en janvier 2001 en France par le ministère de la santé, le Programme National Nutrition Santé (PNNS) est un plan de santé publique visant à améliorer l'état de santé de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs : la nutrition. Dans ce contexte, la nutrition comprend à la fois l'alimentation et l'activité physique (323).

Le programme en vigueur aujourd'hui est le PNNS 4, recouvrant initialement la période 2019-2023, et reconduit pour 1 an jusqu'à fin 2024. Il formule des recommandations, notamment en matière d'alimentation, en prenant en compte les résultats des études INCA réalisées par l'Anses.

Le PNNS 4 se décline en dix grandes mesures phares (324) :

1. **Promouvoir les nouvelles recommandations nutritionnelles** : permettre à tous les français de connaître les bons réflexes alimentaires et d'activité physique, avec la création en 2019 du site internet manger-bouger par Santé Publique France
2. **Augmenter les fibres et réduire les quantités de sel, sucre et gras dans les aliments de consommation courante** : via un engagement des acteurs économiques et la promotion du Nutri-Score, afin d'améliorer la qualité nutritionnelle des aliments transformés
3. **Réduire la consommation de sel de 30% d'ici 2025 (engagement de la France auprès de l'OMS)** : réfléchir notamment à la teneur en sel du pain qui représente 25% de l'apport en sel quotidien des français
4. **Protéger les enfants et les adolescents d'une exposition à la publicité pour des aliments et boissons non recommandés** : s'appuyer notamment sur les nouvelles dispositions européennes sur les services de médias audiovisuels
5. **Permettre à tous de bénéficier d'une restauration collective de qualité en toute transparence** : assurer la montée en gamme par un approvisionnement de 50% de produits bio, durables et de qualité, et promouvoir le Nutri-Score dans ce secteur

6. **Etendre l'éducation à l'alimentation de la maternelle au lycée** : mise à disposition d'outils pédagogiques pour l'éducation à l'alimentation, notamment sur le portail « alimentation » du site internet Eduscol, et déploiement des « classes du goût »
7. **Développer la pratique d'activité physique adaptée pour les personnes atteintes de maladies chroniques**, et étudier la possibilité d'élargir le dispositif aux patients hors ALD présentant des facteurs de risque (hypertension artérielle, obésité, ...)
8. **Renforcer la prescription d'activité physique adaptée par les médecins** : mise à disposition des médecins d'outils d'appui à la prescription et à la décision médicale
9. **Veiller à l'alimentation de nos aînés** : prévenir la dénutrition, sensibiliser le grand public et les professionnels de santé et du secteur social, mise en place de la « semaine nationale de la dénutrition »
10. **Promouvoir et partager au niveau national les actions locales innovantes et sources de créativité** : initiatives valorisées dans le cadre des chartes « collectivités et entreprises actives du PNNS »

B. Les recommandations nutritionnelles chez l'adulte

Avec l'évolution des données scientifiques, les recommandations nutritionnelles sont régulièrement actualisées, notamment à partir des rapports de l'Anses et des avis du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Santé Publique France est ensuite chargé d'actualiser la formulation des recommandations à destination de la population, notamment via le site internet manger-bouger (325).

Il existe deux niveaux de recommandations (326) :

- Des recommandations simplifiées : donnent les grandes orientations, non-quantifiées, pour une simplification des conseils pour l'ensemble des usagers
- Des recommandations détaillées : pour les personnes plus impliquées ou souhaitant aller plus loin

Pour la suite de ce travail, nous allons nous baser sur les recommandations simplifiées. Nous avons développé la dimension scientifique du lien entre l'alimentation et la santé mentale dans les parties précédentes, et nous allons nous concentrer désormais sur le conseil réalisé en pharmacie d'officine, pour le grand public. Le pharmacien possède les connaissances théoriques mais doit être capable d'adapter son discours à son interlocuteur, en occurrence les patients, et user de messages courts, pratiques et accessibles à tous.

Les recommandations simplifiées s'articulent autour de trois catégories : « augmenter/allier vers/réduire », en privilégiant un changement de comportement progressif et adapté à chaque individu (Figure 71) (327).

B.1 – La catégorie « augmenter »

- **Les fruits et légumes** : consommer au moins 5 fruits et légumes par jour (une portion équivaut à 80 à 100 grammes, en moyenne la taille du poing), hors jus de fruits et yaourts aux fruits

- **Les légumes secs** : consommer des légumes secs (lentilles, haricots, pois chiches...) au moins 2 fois par semaine, car ils sont naturellement riches en fibres
- **Les fruits à coque non salés** : consommer une petite poignée par jour de fruits à coque non salés, non sucrés et sans chocolat (noix, noisettes, amandes et pistaches), car ils sont riches en bonnes graisses et en particulier en oméga-3 pour ce qui est des noix
- **Le fait-maison** : privilégier le fait-maison quand c'est possible

B.2 – La catégorie « aller vers »

- **Les féculents complets (ou semi-complets)** : au choix au moins une fois par jour et selon l'appétit, pour leur richesse en fibres (pain complet ou aux céréales, pâtes, semoule et riz complets), à apporter progressivement dans l'alimentation
- **Les poissons maigres et gras en alternance** : à consommer 2 fois par semaine, dont un poisson gras riche en oméga-3 (sardine, maquereau, hareng, saumon, ...)
- **Le choix des matières grasses ajoutées** : privilégier les huiles végétales et en petites quantités, notamment les huiles de colza et de noix (riches en oméga-3) et l'huile d'olive extra-vierge (riche en oméga-9)
- **Une consommation de produits laitiers suffisante mais limitée** : 2 portions par jour chez l'adulte (yaourt nature, fromage blanc, verre de lait, morceau de fromage, fromage râpé, ...)
- **Les aliments de saison et produits localement** : bénéfiques pour l'environnement, le porte-monnaie et la santé (souvent de meilleure qualité nutritive)
- **Les aliments bio** : issus de l'agriculture biologiques et répondant à certaines exigences (pas d'utilisation de produits chimiques de synthèse ou d'OGM, et les produits transformés doivent être composés d'au moins 95% d'ingrédients issus de l'agriculture biologique)

B.3 – La catégorie « réduire »

- **L'alcool** : maximum 2 verres par jour, et pas tous les jours
- **Les boissons sucrées** : limiter les jus de fruits, les sodas et les boissons énergisantes, et privilégier l'eau (à volonté), le thé, le café (sans excès) et les infusions non-sucrés
- **Les aliments trop gras, trop sucrés, trop salés et ultra-transformés** (céréales sucrées du petit-déjeuner, pâtes à tartiner, gâteaux, chocolat, crèmes desserts, glaces, biscuits apéritifs, ...) : privilégier le fait-maison permettant de maîtriser les quantités de sucre, sel et matières grasses, et limiter les produits ultra-transformés (grande quantité d'acides gras *trans* et d'additifs : colorants, émulsifiants, conservateurs, ...) (328)
- **Les produits salés et le sel** : ne pas consommer plus de 5 grammes de sel par jour, en comptant le sel « caché » dans certains produits (pain, fromages, charcuteries, condiments, plats préparés, soupes, biscuits, ...)
- **La charcuterie** : en dehors du jambon blanc ou de volaille de temps en temps, la consommation de charcuterie doit rester exceptionnelle (au total 150 grammes maximum par semaine)

- **La viande** : privilégier la volaille, et limiter les autres viandes à 500 grammes par semaine (porc, bœuf, veau, mouton, agneau, abats, ...), soit environ 3 ou 4 steaks. Pour l'apport en protéines, il est conseillé d'alterner sur la semaine la viande, le poisson, les œufs et les légumes secs.
- **Les produits avec un Nutri-Score D et E** : score mis au point par des équipes de recherche internationales indépendantes et prenant en compte, pour 100 grammes de produit, la teneur en nutriments à favoriser et la teneur en nutriments à limiter (produits classés de A à E)



Figure 71. Les recommandations nutritionnelles chez l'adultes (d'après Santé Publique France, 2019)

C. Un exemple d'alimentation saine : le régime méditerranéen

Les origines du régime méditerranéen remontent aux années 50, lorsqu'il a été décrit par Ancel Keys dans le cadre de l'Etude des Sept Pays (329). L'objectif premier de cette étude était d'observer les liens entre l'alimentation et les maladies cardiovasculaires. Depuis, différentes études ont montré l'effet bénéfique du régime méditerranéen sur de nombreuses pathologies chroniques : les maladies cardiovasculaires (330), mais également le diabète de type 2 (331), la bronchopneumopathie chronique obstructive (332), certains cancers (333), les maladies neurodégénératives et le déclin cognitif (334,335), ainsi que certains troubles mentaux (336,337). Il est associé à un bien-être mental accru, des taux d'anxiété et de dépression plus faibles, et une meilleure humeur générale (338,339).

Le régime méditerranéen s'inspire des cuisines traditionnelles et intergénérationnelles du Sud de l'Espagne, de la Crète et du Sud de l'Italie. Il est reconnu pour favoriser l'équilibre alimentaire sur la semaine et privilégier la variété des aliments, ainsi que l'utilisation d'aliments « vrais », principalement d'origine végétale. En 2013, il a été inscrit sur la liste représentative du patrimoine culturel immatériel de l'UNESCO (340).

Les recommandations nutritionnelles du PNNS 4 tendent finalement à se rapprocher du régime méditerranéen, caractérisé par une consommation abondante de fruits, légumes, légumineuses, céréales, épices et herbes aromatiques, et de matières grasses saines telles que l'huile d'olive. Il encourage la consommation de protéines en quantité modérée (principalement dans le poisson, fruits de mer et volaille), ainsi que les œufs et certains produits laitiers. En revanche, la consommation de viandes rouges et d'aliments très sucrés et ultra-transformés est limitée. La cuisine est faite-maison la plupart du temps, et un verre de vin rouge accompagne souvent le repas.

Les grands principes du régime méditerranéen sont simples. Il a l'avantage d'être facile à suivre, particulièrement flexible, et de mettre l'accent sur une alimentation conviviale (culture du partage, cuisiner ensemble, plaisir des repas partagés en famille ou entre amis, ...). Ces qualités en font une piste idéale à proposer aux patients souffrant de troubles mentaux, notamment la dépression, qui entraîne la plupart du temps un manque d'envie et de motivation pour les choses simples du quotidien et un retrait social.

Suite aux résultats des grandes études nationales INCA et ESTEBAN sur les comportements alimentaires des français, le Programme National Nutrition Santé a été mis en place dans le but de promouvoir une alimentation saine sur l'ensemble du territoire. Des recommandations nutritionnelles claires et concises ont été publiées, basées sur les rapports de l'Anses et les avis du HCSP, facilitant la bonne compréhension des données scientifiques. Le régime méditerranéen, inspiré de la cuisine et de la convivialité des pays du Sud de l'Europe, semble associé à un bien-être mental et est particulièrement simple à mettre en place. Nous allons maintenant voir comment le pharmacien d'officine peut jouer son rôle de conseil et d'accompagnement sur le plan de l'alimentation.

III.5 – Le rôle et la place du pharmacien d’officine

En France, le pharmacien d’officine est une véritable ressource. En plus de l’acte de dispensation, il reçoit régulièrement des nouvelles missions lui permettant de mettre à profit ses connaissances scientifiques et ses qualités relationnelles. Le cœur du métier de pharmacien d’officine reste son rôle de conseil, directement au comptoir. C’est l’occasion pour lui d’ouvrir le dialogue avec le patient sur l’alimentation, et de promouvoir directement les recommandations nutritionnelles à l’aide des différentes ressources qui s’offrent à lui.

A. Le pharmacien d’officine est une ressource

Le pharmacien d’officine est un acteur de proximité, entretenant un contact fréquent avec les patients. L’offre de soin pharmaceutique est répartie de manière équilibrée sur le territoire français grâce au maillage territorial : 4 personnes sur 5 ont accès à une pharmacie dans leur commune de résidence, et 97% de la population métropolitaine vit à moins de 10 minutes en voiture d’une officine (341), permettant un contact rapide avec un professionnel de santé. Les officines en France sont ouvertes sur de larges plages horaires et proposent également un service de garde, la nuit et le week-end.

Le pharmacien d’officine connaît bien ses patients, particulièrement en zone rurale ou semi-rurale, et a accès à leur dossier médical et pharmaceutique. Il a connaissance de leurs traitements, et est capable de suivre leur consommation de médicaments et autres produits de santé. Les patients lui accordent la plupart du temps leur confiance, surtout lorsqu’il prend le temps de dialoguer avec eux. Il est donc un interlocuteur de choix pour aborder le sujet de l’alimentation et promouvoir la nutrition au sein de la population (342).

Le pharmacien d’officine travaille en pluridisciplinarité avec les autres acteurs du réseau de soin, davantage encore lorsqu’il fait partie d’une Maison de santé pluriprofessionnelles (MSP), structures de proximité regroupant plusieurs professionnels de santé exerçant de façon coordonnée. Il dialogue avec les médecins, mais également avec les infirmiers, les psychologues, les masseurs-kinésithérapeutes, ... et même parfois, avec des diététiciens, professionnel du secteur paramédical spécialiste de la nutrition.

B. Les nouvelles missions du pharmacien et le développement de la pharmacie clinique

B.1 – La loi HPST en 2009

Le métier de pharmacien a énormément évolué ces dernières années, notamment avec l’adoption de la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoire) en 2009, texte fondateur de la pharmacie clinique à l’officine. La SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique) définit la pharmacie clinique comme « une discipline de santé centrée sur le patient, dont l’exercice a pour objectif d’optimiser la prise en charge thérapeutique à chaque étape du parcours de soin » (343). L’acte de dispensation, comprenant entre autres la délivrance du médicament prescrit, n’est plus la seule mission du pharmacien d’officine, qui évolue vers un mode

d'exercice plus clinique. Il devient un acteur de santé polyvalent, maillon essentiel de la prise en charge globale du patient.

L'élargissement des missions du pharmacien porte avant tout sur la prévention des maladies et le suivi des patients. Outre les nouvelles missions liées à la vaccination et au dépistage (campagnes de prévention, dépistages organisés, tests d'orientation diagnostique, ...), il a été mis en place des missions d'accompagnement (entretien femme enceinte, entretien maladie chronique, bilan partagé de médication, ...).

B.2 – Les entretiens pharmaceutiques

Les entretiens pharmaceutiques consistent en un échange entre un patient et un pharmacien, dans le but de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation (344). Actuellement, toutes les pathologies chroniques sont éligibles aux entretiens pharmaceutiques, mais seules trois situations donnent droit à une rémunération :

- Les patients sous traitement par anticoagulants oraux d'action directe (AOD) ou antivitamine K (AVK)
- Les patients asthmatiques sous traitement par corticoïdes inhalés
- Les patients sous traitement anticancéreux par voie orale

La mise en place d'entretiens « pharmaceutiques » axés sur la nutrition, pour la prise en charge des pathologies chroniques comme certains troubles mentaux, constitue alors un axe d'intervention à développer, éventuellement en collaboration avec des diététiciens. On s'éloignerait alors de la pharmacie au sens premier du terme (du grec ancien *pharmakon*, désignant à la fois le poison et le remède), pour se rapprocher de la vision d'Hippocrate : « que ton alimentation soit ton médicament ». Cela pose évidemment de nombreuses limites et nécessite des aménagements, mais ouvre la voie vers de nouvelles stratégies thérapeutiques et s'inscrit dans l'évolution actuelle du système de soin, prônant une approche intégrative, pour une prise en charge optimale du patient.

Le pharmacien restera toujours expert du médicament, et l'élargissement de ses missions ne doit pas l'éloigner de la connaissance parfaite du mécanisme d'action des différentes classes pharmacologiques, de leurs effets indésirables et des interactions médicamenteuses, notamment concernant ceux utilisés en psychiatrie pour la prise en charge des troubles mentaux.

B.3 – L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

B.3.1 – Définition et cadre réglementaire de l'ETP

Le pharmacien d'officine peut également s'impliquer dans des programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP). Selon l'OMS, l'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

L'ETP existe depuis longtemps et sous différentes formes (345), et la loi HPST lui a offert un cadre légal. Elle est aujourd'hui essentiellement réalisée en milieu hospitalier, mais les pharmaciens d'officine peuvent également y participer (346).

Pour les patients, l'ETP comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information et d'apprentissage de la gestion de leur maladie, ainsi qu'un soutien psychosocial. L'objectif est de les aider, ainsi que leurs proches, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants, et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie (346).

La pratique de l'ETP est réglementée : elle nécessite une formation d'au moins 40 heures d'enseignements théoriques et pratiques (aujourd'hui incluse dans la formation initiale des études de pharmacie dans la plupart des facultés), ainsi que des compétences relationnelles, des compétences pédagogiques et d'animation, des compétences méthodologiques et organisationnelles, et des compétences biomédicales et de soins (347). Elle se doit d'être conforme à un cahier des charges national et doit faire l'objet d'une déclaration à l'Agence Régionale de Santé (ARS).

B.3.2 – Un exemple de programme : « Mon poids, mon alimentation, mon bien-être » au Centre de Santé Mentale Angevin (CESAME)

Actuellement, un programme d'ETP en lien avec l'alimentation et la santé mentale a lieu au Centre de Santé Mentale Angevin (CESAME), à Sainte-Gemmes-sur-Loire (département Maine-et-Loire). Intitulé « Mon poids, mon alimentation, mon bien-être », ce programme s'adresse aux patients adultes suivis pour des troubles psychotiques, troubles de l'humeur, dépression et troubles borderline, et présentant un surpoids ou obésité. L'équipe de soin pluridisciplinaire est constituée d'un médecin, d'un infirmier, d'un pharmacien et d'un diététicien, et le programme est prévu pour une durée de 4 ans (de décembre 2023 à janvier 2027).

Suite à un entretien individuel et au cours de 8 séances collectives d'une durée de 2h, les patients apprennent entre autres choses à adapter leur alimentation à leur mode de vie, à connaître l'importance d'une alimentation saine, à faire les courses de manière à avoir une alimentation saine, et à cuisiner par eux-mêmes et/ou pour les autres. Un second entretien individuel aura lieu 1 mois après la fin du programme (348).

C. Le conseil à l'officine

Pour un pharmacien d'officine, le plus grand frein à la mise en place de ces nouvelles missions est le manque de temps à y consacrer. En pratique, il est également possible d'accompagner le patient directement au comptoir, dans le cadre du conseil officinal.

Le pharmacien a à sa disposition un certain nombre de ressources, certaines d'entre elles pouvant être remises au patient. C'est l'occasion également de faire le point sur sa consommation éventuelle de compléments alimentaires.

C.1 – Ouvrir sur l'alimentation lors de la dispensation de médicaments psychotropes

En France, 16 millions d'individus parmi les 11-75 ans ont déjà pris des médicaments psychotropes, les plus consommés étant les anxiolytiques, devant les hypnotiques et les antidépresseurs (349). Dans un contexte d'altération de la santé mentale de la population française, pendant et à la suite de la crise sanitaire de 2020, la dispensation de cette classe de médicament prend une place importante au comptoir des officines.

Le conditionnement des médicaments psychotropes est prévu pour permettre 1 mois de traitement, voire moins pour certaines spécialités. Les patients doivent donc se présenter à l'officine tous les mois, ce qui leur permet s'ils le désirent de tisser un lien fort avec leur pharmacien qui suit de près l'évolution de leur état de santé. C'est l'occasion idéale pour aborder avec eux le sujet de l'alimentation.

C.2 – Promouvoir les recommandations nutritionnelles

Il est important pour le pharmacien d'officine de dresser un état des lieux des habitudes alimentaires du patient, en s'appuyant sur des questions ouvertes (« que mangez-vous au petit-déjeuner ? », « aimez-vous cuisiner ? », « combien de temps par semaine pouvez-vous consacrer à la préparation des repas, aux courses, ... ? »). Il a une posture d'écoute active et un dialogue fluide, lui permettant de recueillir les informations nécessaires au développement du conseil.

En se basant ensuite sur les recommandations nutritionnelles, et en prenant en compte l'état de santé et les croyances du patient, le pharmacien lui propose des axes d'amélioration (augmenter/réduire/aller vers), en utilisant un langage clair et accessible. Les termes trop techniques sont à éviter, et il doit toujours s'assurer que le patient a bien compris, éventuellement en lui demandant de reformuler les différents points.

A la fin du conseil, le pharmacien conclut sur une note positive et encourageante en proposant au patient de revenir vers lui dans quelques semaines/mois (et pourquoi pas fixer une date). Se sentir écouté est précieux pour les patients, et particulièrement pour les patients atteints de troubles mentaux qui sont souvent malmenés par le système de soin. Si possible, le pharmacien effectue une traçabilité en laissant un commentaire sur la fiche patient dans le logiciel de gestion officinale.

Ce qui peut être intéressant également, c'est de remettre une fiche synthèse au patient, reprenant toutes les informations données auparavant à l'oral. Le pharmacien peut élaborer lui-même la fiche synthèse, ou utiliser les ressources à sa disposition, par exemple sur le site internet manger-bouger ou sur le site du CESPARM (comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française), rubrique « nutrition / compléments alimentaires » (Figure 72).

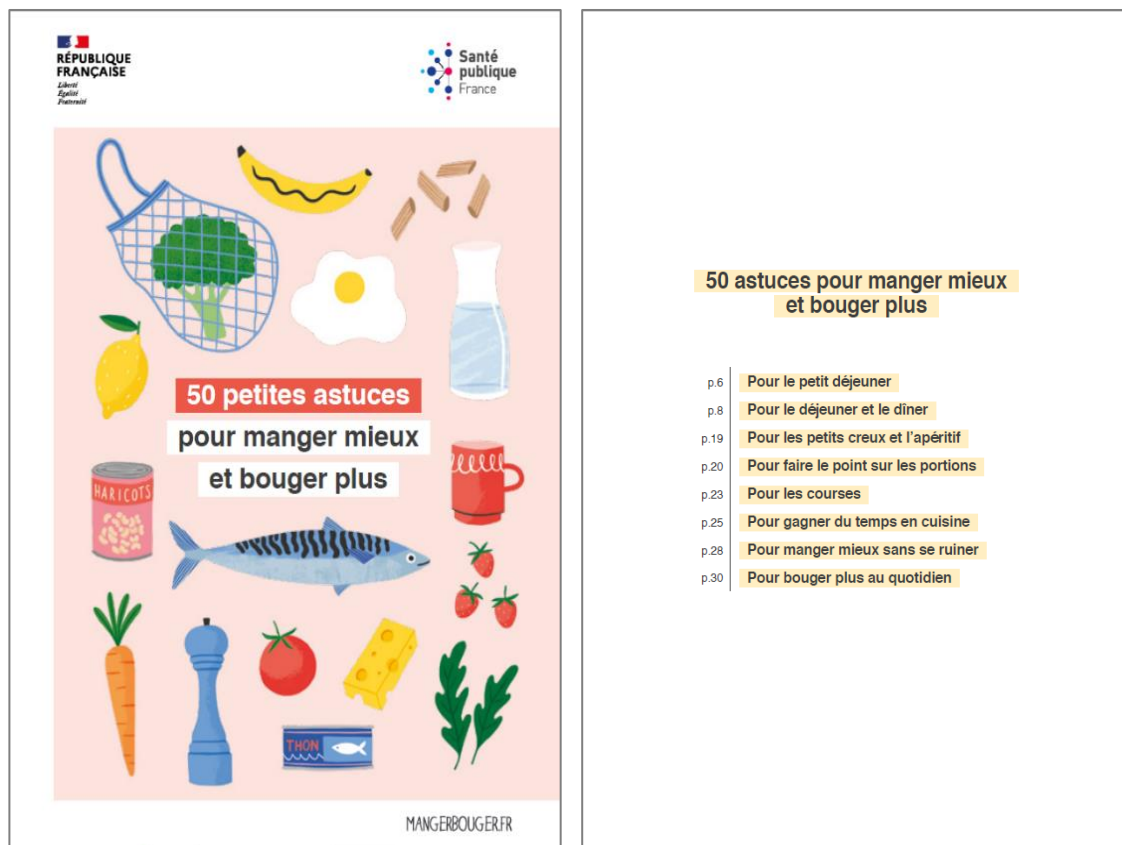


Figure 72. Brochure grand public "50 petites astuces pour manger mieux et bouger plus" (d'après Santé Publique France, 2023)

C.3 – Le point sur les compléments alimentaires vendus en officine

C.3.1 – Réglementation des compléments alimentaires

La notion de complément alimentaire (CA) désigne « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique » (350). Les CA sont soumis à la réglementation européenne en ce qui concerne leur fabrication et leur commercialisation, et ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché. Ce ne sont pas des médicaments : ils n'exercent pas d'action thérapeutique et n'ont pas vocation à prévenir ou guérir une maladie. Les allégations nutritionnelles et de santé (« faible teneur en graisse », « sans sucre ajouté », « permet d'améliorer les capacités d'apprentissage », ...) sont strictement encadrées (351).

C.3.2 – Intérêt des compléments alimentaires

D'après l'étude INCA 3, 22% des adultes consomment des CA, principalement achetés en pharmacie (352). La consommation de CA ne se substitue en aucun cas à une alimentation équilibrée. Elle est justifiée pour couvrir un besoin nutritionnel qui n'est pas couvert par l'alimentation. Il est donc nécessaire d'identifier les besoins non-couverts avant de conseiller un CA.

On y trouve un intérêt par exemple chez les personnes végétariennes, en cas d'allergies alimentaires ou de régimes d'exclusion (sans gluten, low FODMAP, ...), lorsqu'aucune

ressource n'est disponible dans l'alimentation. Le régime low FODMAP (pour low Fermentescibles Oligosaccharides Disacchararides Monosaccharides And Polyols) est un régime évitant certains glucides fermentescibles pouvant provoquer des ballonnements importants responsables de douleurs chez certaines populations de patients (syndrome de l'intestin irritable, ...) (353).

En ce qui concerne les acides gras oméga-3 (EPA et DHA), une complémentation peut éventuellement être envisagée pour aider à améliorer le statut inflammatoire et la fluidité de la neurotransmission chez les patients atteints de troubles mentaux. En effet, comme nous l'avons vu dans l'étude INCA 3, les apports moyens en acides gras oméga-3 des adultes sont insuffisants. Cet effet est encore plus important chez les personnes ne consommant pas de poisson : la conversion par l'organisme de l'ALA, précurseur des oméga-3 apporté par la consommation de plantes, en EPA et en DHA, est extrêmement limitée (354).

La complémentation en Magnésium, retrouvé en très faible quantité dans l'alimentation, peut également présenter un intérêt chez les patients atteints de troubles mentaux. Un faible taux de Magnésium est retrouvé chez les jeunes adultes souffrant de dépression (355). Il semble jouer un rôle dans de nombreuses voies de signalisation et dans la neurotransmission, en stimulant les récepteurs au GABA et en inhibant les récepteurs NMDA au glutamate (356).

C.3.3 – Risques et inconvénients liés à la consommation de compléments alimentaires

Dans un certain nombre de cas, la plainte du patient peut trouver son origine dans une alimentation déséquilibrée. Une fatigue, par exemple, peut avoir de multiples causes (surmenage, troubles du sommeil, anémie, hypothyroïdie, prise de médicaments, ...) mais l'alimentation peut également entrer en jeu. C'est un levier à ne pas négliger dans le cas des troubles mentaux comme la dépression, associant souvent des symptômes de type fatigue à une alimentation déséquilibrée par perte d'appétit ou manque de motivation.

Contrairement aux aliments, les CA ne bénéficient pas de l'effet de la « matrice alimentaire », structure physique complexe associant les nutriments et leur permettant d'interagir entre eux, en modifiant également la cinétique et la biodisponibilité. L'effet positif sur la santé du patient est donc moindre que dans le cadre d'une alimentation équilibrée.

Enfin, l'utilisation de CA peut avoir des conséquences délétères sur la santé des patients et entraîner des effets toxiques, notamment dans les cas de surdosage comme évoqué dans la partie III.2 sur la consommation d'antioxydants à dosée élevée, ou en cas de prise concomitante de plusieurs CA. Le pharmacien doit également s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses avec le traitement du patient.

Dans la prise en charge des patients atteints de troubles mentaux, une attention toute particulière doit être apportée aux produits à base de tryptophane, qu'il soit présent pur, en mélange ou retrouvé naturellement dans certaines plantes comme le Griffonia. D'une part, il peut entraîner l'apparition d'un syndrome sérotoninergique, potentiellement mortel, en cas de prise avec un traitement affectant les récepteurs à la sérotonine comme la plupart des

antidépresseurs. D'autre part, l'apport de tryptophane dans un contexte d'inflammation de bas grade est susceptible de favoriser la voie des kynurénines et la production de l'acide quinolinique neurotoxique, que nous avons vu dans la partie II.1.

Conséquence directe de l'adoption de la loi HPST en 2009, la pharmacie clinique est en plein essor dans les officines françaises. Les nouvelles missions du pharmacien le placent au cœur du réseau de soin : il est souvent le premier interlocuteur pour les patients, notamment en ce qui concerne la santé mentale. Le pharmacien d'officine est habilité à réaliser des entretiens pharmaceutiques ou à participer à des programmes d'ETP, toujours dans l'objectif d'optimiser la prise en charge des patients à chaque étape du parcours de soin. Il peut également mettre à profit la confiance que lui porte sa patientèle en ouvrant le dialogue sur l'alimentation lorsqu'il l'estime nécessaire, par exemple lors de la dispensation de médicaments psychotropes. C'est l'occasion idéale de promouvoir les recommandations nutritionnelles, et d'exercer son regard critique sur la vente de compléments alimentaires.

Nous allons maintenant conclure cette troisième et dernière partie. Dans le cadre de la prise en charge des troubles de la santé mentale, l'alimentation idéale repose donc sur plusieurs principes. Il s'agit avant tout du choix des bons nutriments :

Une alimentation anti-inflammatoire tentera de diminuer le rapport oméga-6/oméga-3 en privilégiant les oméga-3 contenus dans les poissons gras, et limitera au maximum la consommation d'acides gras trans-insaturés retrouvés dans la plupart des produits transformés.

Une alimentation antioxydante favorisera la consommation d'antioxydants retrouvés naturellement dans les végétaux : fruits et légumes, épices, thé, chocolat, ... Il convient toutefois de faire attention à la qualité nutritionnelle des aliments et au mode de préparation.

Une alimentation favorisant un microbiote intestinal sain sera riche en fibres alimentaires comme l'amidon résistant et les différents constituants de la paroi cellulaire des végétaux, servant de nourriture aux bonnes bactéries de notre intestin qui produiront en retour des métabolites qui nous sont bénéfiques. La consommation de produits fermentés sera également encouragée.

En pratique, le pharmacien d'officine constitue une véritable ressource dans l'accompagnement nutritionnel des patients atteints de troubles mentaux. Il peut s'aider des différents outils à sa disposition pour promouvoir une alimentation saine en regard des différentes recommandations nutritionnelles.

CONCLUSION

Le lien entre l'alimentation et la santé mentale n'est pas encore totalement compris, mais la recherche dans ce domaine est en plein essor. Trois grands mécanismes neurobiologiques ont été identifiés pour expliquer l'influence de l'alimentation sur la santé mentale : la neuro-inflammation, le stress oxydant et le microbiote intestinal. Avec ses connaissances scientifiques, sa proximité et ses qualités d'écoute, le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans l'accompagnement nutritionnel des patients atteints de troubles mentaux.

Dans ce travail, nous n'avons pas abordé la notion de perte de poids. Bien que le surpoids soit associé à de nombreuses pathologies (357), ce n'était pas l'objectif de cette réflexion. Pour la santé mentale, il semble plus pertinent que l'alimentation redevienne un plaisir et un moment de partage, et que le patient soit encouragé à manger à sa faim, plutôt qu'à réfléchir aux quantités et à la pesée des aliments. Nous avons donné des grandes orientations, permettant au patient de mettre en place des bonnes habitudes alimentaires qui le soutiendront sur le long-terme.

Actuellement, l'application pour smartphone FOOD4MOOD est en cours de développement pour aider les patients atteints de troubles mentaux à utiliser l'alimentation comme levier à l'amélioration de leur santé mentale. L'application donnera accès à des informations sous formes de fiches pratiques, à des recettes de cuisine et listes de courses, et permettra également des échanges avec des médecins nutritionnistes et des diététiciens (358).

La Fondation FondaMental, créée en 2007 par décret du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, est à l'origine de ce projet. Son objectif global est de promouvoir une prise en charge personnalisée des troubles de la santé mentale. Elle bénéficiera de la collaboration de F. Jacka, directrice du Food & Mood Centre à l'Université Deakin (Melbourne) et fondatrice de l'ISNPR (International Society for Nutritional Psychiatry Research), à l'origine de l'étude interventionnelle SMILES.

Bibliographie

1. OMS. Rapport mondial sur la santé mentale : transformer la santé mentale pour tous. Vue d'ensemble [World mental health report: transforming mental health for all. Executive summary]. 2022.
2. Institut du Cerveau. Institut du Cerveau. [cité 1 avr 2024]. Anatomie du cerveau : Comment fonctionne le cerveau humain ? Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/>
3. Institut National du Cancer. Les différentes parties - Le cerveau [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Tumeurs-du-cerveau/Le-cerveau/Les-differentes-parties>
4. Anatomie du cerveau et du système nerveux [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/anatomie-du-cerveau-et-du-systeme-nerveux/>
5. Amiel-Tison C, Gosselin J. Système nerveux central. In: Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences [Internet]. Elsevier; 2010 [cité 1 avr 2024]. p. 5-13. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294708954000013>
6. Société Canadienne du Cancer. L'encéphale et la moelle épinière [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/brain-and-spinal-cord/what-is-a-brain-or-spinal-cord-tumour/the-brain-and-spinal-cord>
7. La rédaction Futura. Futura. [cité 1 avr 2024]. Définition | Crâne | Futura Santé. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-crane-8147/>
8. Dotiwala AK, McCausland C, Samra NS. Anatomy, Head and Neck: Blood Brain Barrier. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519556/>
9. Gosselet F, Candela P, Cecchelli R, Fenart L. La barrière hémato-encéphalique - Une nouvelle cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer ? Med Sci (Paris). 1 nov 2011;27(11):987-92.
10. Renaud J, Thérien HM, Plouffe M, Martinoli MG. La neuro-inflammation - Dr Jekyll ou Mr Hyde ? Med Sci (Paris). 1 nov 2015;31(11):979-88.
11. Hathaway WR, Newton BW. Neuroanatomy, Prefrontal Cortex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499919/>
12. La rédaction Futura. Futura. 2024 [cité 1 avr 2024]. Définition | Cortex préfrontal | Futura Santé. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/corps-humain-cortex-prefrontal-15736/>
13. Francois. INCR Institut des Neurosciences Cliniques de Rennes. 2012 [cité 1 avr 2024]. Pourquoi « Comportement et Noyaux gris centraux » ? – INCR. Disponible sur: <https://www.incr.fr/pourquoi-comportement-et-noyaux-gris-centraux/>
14. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. Cold Spring Harb Perspect Med. déc 2012;2(12):a009621.

15. Maiese K. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2022 [cité 2 avr 2024]. Neurotransmission - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/neurotransmission/neurotransmission>
16. Sheffler ZM, Reddy V, Pillarisetty LS. Physiology, Neurotransmitters. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539894/>
17. Millet B. EM-Consulte. 2011 [cité 2 avr 2024]. Principaux neuromédiateurs. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/298183/principaux-neuromediateurs>
18. La rédaction Futura. Futura. [cité 5 avr 2024]. Définition | Cellule gliale - Glie | Futura Santé. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-cellule-gliale-839/>
19. Ginhoux F, Merad M. Les cellules de la microglie - Leurs origines extra-embryonnaires enfin révélées. Med Sci (Paris). 1 août 2011;27(8-9):719-24.
20. OMS. Santé mentale [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/mental-health>
21. Santé Publique France. Santé mentale [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale>
22. OMS. Plan d'action global pour la santé mentale 2013-2030 [Comprehensive mental health action plan 2013-2030].
23. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
24. INSERM. Dépression · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
25. OMS. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
26. Insee Références. Femmes et hommes, l'égalité en question. 2022.
27. Le manuel MSD [Internet]. [cité 6 avr 2024]. Présentation des troubles anxieux - Troubles mentaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/pr%C3%A9sentation-des-troubles-anxieux>
28. INSERM [Internet]. [cité 6 avr 2024]. Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
29. Fondation FondaMental [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Troubles bipolaires. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/les-maladies-mentales/troubles-bipolaires>
30. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Trouble bipolaire - Troubles mentaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/troubles-de-l-humeur/trouble-bipolaire>

31. Les troubles bipolaires [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/les-troubles-bipolaires/>
32. OMS. Principaux repères sur la schizophrénie [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
33. Inserm [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrénie/>
34. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Schizophrénie - Troubles mentaux. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/schizophr%C3%A9nie>
35. OMS [Internet]. [cité 8 avr 2024]. La démence. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
36. HAS. Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer - Fiche 1 : Troubles cognitifs et neurocognitifs. 2018.
37. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Démence - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/syndrome-confusionnel-et-d%C3%A9mence/d%C3%A9mence>
38. Desmettre S. La prise en charge des troubles psychiatriques. Regards croisés sur l'économie. 2009;5(1):168-70.
39. Gautier C, Bralet MC. Hygiène de vie et maladies psychiatriques. 2017;
40. Caria A, Braconnier A, Kapsambelis V, Loubières C. Brochure PSYCOM : Les psychothérapies. 2021.
41. Fondation FondaMental [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Les maladies mentales ne se soignent qu'avec des médicaments ? Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/les-maladies-mentales-ne-se-soignent-quavec-des-medicaments>
42. Pharmacomédicale : site du collège national de pharmacologie médicale [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-selectifs-de-la-recapture-de-la-serotonine-isrs>
43. Pharmacomédicale : site du collège national de pharmacologie médicale [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Antidépresseurs : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
44. Pharmacomédicale : site du collège national de pharmacologie médicale [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Antipsychotiques : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
45. Caria A, Loubières C. Brochure PSYCOM : Les médicaments psychotropes. 2020.

46. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Médicaments antipsychotiques - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/m%C3%A9dicaments-antipsychotiques>
47. Pharmacomédicale : site du collège national de pharmacologie médicale [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Anxiolytiques : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anxiolytiques-les-points-essentiels>
48. Pharmacomédicale : site du collège national de pharmacologie médicale [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Hypnotiques : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypnotiques-les-points-essentiels>
49. Pharmacomédicale : site du collège national de pharmacologie médicale [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Lithium. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lithium>
50. Pharmacomédicale : site du collège national de pharmacologie médicale [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Régulateurs de l'humeur / Thymorégulateurs: Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/regulateurs-de-l-humeur-thymoregulateurs-les-points-essentiels>
51. Bontoux D, Couturier D, Menkès CJ, Allilaire MmJF, Dubouisset J, Bontoux D, et al. Thérapies complémentaires — acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi — leur place parmi les ressources de soins. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. mars 2013;197(3):717-57.
52. Inserm [Internet]. 2022 [cité 1 mai 2024]. Dérives sectaires en santé : une période de crise ? Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/derives-sectaires-en-sante-une-periode-de-crise/>
53. La neurostimulation : une piste thérapeutique pour la dépression [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). 2020 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/informer-sur-la-recherche/projets-finances/la-neurostimulation-une-piste-therapeutique-pour-la-depression/>
54. Rachid F, Sentissi O. Traitement de la dépression résistante. Sécurité et efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne. Rev Med Suisse. 29 oct 2014;448:2055-60.
55. Gervais J, Haour G, Michel M, Chevreul K. Troubles mentaux et comorbidités somatiques : retard à la prise en charge, sévérité et coûts associés. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 1 mai 2017;65:S79.
56. Fondation FondaMental [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Dépression résistante. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/les-maladies-mentales/depression-resistante>
57. Fondation FondaMental [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Facteurs prédictifs de rechute dans la schizophrénie. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/facteurs-predictifs-de-rechute-dans-la-schizophrenie>

58. Touvier M. Rôle de la nutrition dans la prévention des maladies chroniques [Internet]. 2023 [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/role-de-la-nutrition-dans-la-prevention-des-maladies-chroniques>
59. Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry*. nov 2009;195(5):408-13.
60. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, et al. Association of Western and Traditional Diets With Depression and Anxiety in Women. *AJP*. mars 2010;167(3):305-11.
61. Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell GS. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: the Hordaland Health study. *Psychosom Med*. 2011;73(6):483-90.
62. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults¹²³. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 janv 2014;99(1):181-97.
63. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Annals of Neurology*. oct 2013;74(4):580-91.
64. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients*. 12 juin 2021;13(6):2028.
65. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, et al. Relationship Between Diet and Mental Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Am J Public Health*. oct 2014;104(10):e31-42.
66. Jacka F. *Brain Changer : How diet can save your mental health*. Paperback. Yellow Kite Books; 2020. 321 p.
67. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Medicine*. 30 janv 2017;15(1):23.
68. O'Neil A, Berk M, Itsiopoulos C, Castle D, Opie R, Pizzinga J, et al. A randomised, controlled trial of a dietary intervention for adults with major depression (the "SMILES" trial): study protocol. *BMC Psychiatry*. 15 avr 2013;13(1):114.
69. Opie RS, O'Neil A, Jacka FN, Pizzinga J, Itsiopoulos C. A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: Dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. *Nutritional Neuroscience*. 9 août 2018;21(7):487-501.
70. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutritional Neuroscience*. 16 mars 2017;20(3):161-71.
71. Bendall S, Jackson HJ, Killackey E, Allott K, Johnson T, Harrigan S, et al. The Credibility and Acceptability of Befriending as a Control Therapy in a Randomized Controlled Trial of Cognitive Behaviour Therapy for Acute First Episode Psychosis. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. juill 2006;34(3):277-91.

72. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutritional Neuroscience*. 3 juill 2019;22(7):474-87.
73. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*. 20 sept 2013;11:208.
74. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. déc 2019;25(12):1822-32.
75. Hannoodee S, Nasuruddin DN. Acute Inflammatory Response. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>
76. Hayek S. Planet-Vie. 2020 [cité 18 mars 2024]. Immunité innée antivirale et reconnaissance de motifs moléculaires étrangers. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-immunitaire/immunite-innee-antivirale-et-reconnaissance-de-motifs>
77. Mayol K. Les médiateurs de l'inflammation [Internet]. 2024 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/immunite-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/les-mediateurs-de-l2019inflammation>
78. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 19 juill 2017;18(8):826-31.
79. Lemarchand A. Inflammation de bas grade: impact dans les maladies cardiovasculaires et prévention micronutritionnelle. Université Caen Normandie. 2020;
80. Van De Vyver M. Immunology of chronic low-grade inflammation: relationship with metabolic function. *Journal of Endocrinology*. 23 janv 2023;257(1):e220271.
81. Fest J, Ruiter TR, Groot Koerkamp B, Rizopoulos D, Ikram MA, van Eijck CHJ, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 1 mai 2019;34(5):463-70.
82. Jin C, Henao-Mejia J, Flavell RA. Innate Immune Receptors: Key Regulators of Metabolic Disease Progression. *Cell Metabolism*. juin 2013;17(6):873-82.
83. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 9 févr 2017;542(7640):177-85.
84. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. sept 2018;15(9):505-22.
85. Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*. mai 2018;18(5):309-24.
86. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. janv 2016;16(1):22-34.

87. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol.* juill 2014;14(7):463-77.
88. Milenkovic VM, Stanton EH, Nothdurfter C, Rupprecht R, Wetzel CH. The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci.* 9 mai 2019;20(9):2283.
89. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* mars 2017;28(3):199-212.
90. Carrera-Bastos P, Fontes-Villalba M, O'Keefe JH, Lindeberg S, Cordain L. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *RRCC.* 9 mars 2011;2:15-35.
91. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
92. Schaerlig ME. Arrivée en force de la CRP ultrasensible, témoin de l'inflammation artérielle. *Med Hyg.* 30 août 2003;2447:1576-7.
93. Rua R, Marissal T. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau. [cité 24 mars 2024]. La neuroinflammation. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/la-neuroinflammation/>
94. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine.* 12 sept 2013;11(1):200.
95. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The Blood Brain Barrier and the Role of Cytokines in Neuropsychiatry. *Psychiatry (Edgmont).* nov 2009;6(11):18-22.
96. Brambilla F, Perna G, Bellodi L, Arancio C, Bertani A, Perini G, et al. Plasma interleukin-1 beta and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders. *Biol Psychiatry.* 1 déc 1997;42(11):976-81.
97. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Bertani A, Panerai A, Sacerdote P. Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder. *Psychiatry Res.* nov 1994;54(2):135-42.
98. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* août 2009;116(3):214-7.
99. Ganguli R, Rabin BS, Kelly RH, Lyte M, Ragu U. Clinical and laboratory evidence of autoimmunity in acute schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;496:676-85.
100. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, De Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* mai 2017;135(5):373-87.
101. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry.* mars 2010;67(5):446-57.
102. Djamila B, Emmanuel H. Inflammation et dépression : revue de la littérature. *PSN.* 2015;13(2):7-14.

103. Banks WA, Lynch JL, Price TO. Cytokines and the Blood–Brain Barrier. In: Siegel A, Zalcman SS, éditeurs. *The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2009 [cité 25 mars 2024]. p. 3-17. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-84851-8_1
104. Zhao B, Yin Q, Fei Y, Zhu J, Qiu Y, Fang W, et al. Research progress of mechanisms for tight junction damage on blood–brain barrier inflammation. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2 nov 2022;128(6):1579-90.
105. Pan W, P. Stone K, Hsuchou H, K. Manda V, Zhang Y, J. Kastin A. Cytokine Signaling Modulates Blood-Brain Barrier Function. *CPD*. 1 nov 2011;17(33):3729-40.
106. Lavisse C. Implication des macrophages M1/M2 dans les pathologies vasculaires et valvulaires humaines. Université Lille 2; 2015.
107. Mege JL, Capo C. La polarisation des macrophages, le noeud gordien des infections bactériennes ? *Med Sci (Paris)*. 1 janv 2010;26(1):83-8.
108. Cherry JD, Olschowka JA, O’Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation*. déc 2014;11(1):98.
109. Gahier Penhoat M. Société Française de Rhumatologie. 2014 [cité 3 mai 2024]. La résolution de l’inflammation est associée à une inversion du rapport entre macrophages M1 (pro-inflammatoires) et M2 (anti-inflammatoires) dans un modèle animal d’arthrite induite par l’antigène. Disponible sur: <http://mediatheque.larhumatologie.fr/mediatheque/media.aspx?mediaId=6811&channel=5730>
110. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain, Behavior, and Immunity*. août 2007;21(6):727-35.
111. Erickson MA, Dohi K, Banks WA. Neuroinflammation: A Common Pathway in CNS Diseases as Mediated at the Blood-Brain Barrier. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(2):121-30.
112. Quan N. Immune-To-Brain Signaling: How Important are the Blood–Brain Barrier-independent Pathways? *Mol Neurobiol*. juin 2008;37(2-3):142-52.
113. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 *trans* - signalling in depression? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. mai 2014;18(5):495-512.
114. Zhu CB, Lindler KM, Owens AW, Daws LC, Blakely RD, Hewlett WA. Interleukin-1 Receptor Activation by Systemic Lipopolysaccharide Induces Behavioral Despair Linked to MAPK Regulation of CNS Serotonin Transporters. *Neuropsychopharmacology*. déc 2010;35(13):2510-20.
115. Felger JC, Li L, Marvar PJ, Woolwine BJ, Harrison DG, Raison CL, et al. Tyrosine Metabolism During Interferon-alpha Administration: Association with Fatigue and CSF Dopamine Concentrations. *Brain Behav Immun*. juill 2013;31:153-60.
116. Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, Woolwine BJ, Spivey JR, Crowe RJ, et al. Dopaminergic Mechanisms of Reduced Basal Ganglia Responses to Hedonic Reward During Interferon Alfa Administration. *Arch Gen Psychiatry*. oct 2012;69(10):1044-53.

117. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation-Induced Anhedonia: Endotoxin Reduces Ventral Striatum Responses to Reward. *Biol Psychiatry*. 15 oct 2010;68(8):748-54.
118. Felger JC, Mun J, Kimmel HL, Nye JA, Drake DF, Hernandez CR, et al. Chronic Interferon- α Decreases Dopamine 2 Receptor Binding and Striatal Dopamine Release in Association with Anhedonia-Like Behavior in Nonhuman Primates. *Neuropsychopharmacology*. oct 2013;38(11):2179-87.
119. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. avr 2011;35(3):702-21.
120. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. juill 2010;460(2):525-42.
121. Hugon J, Vallat JM, Dumas M. Rôle du glutamate et de l'excitotoxicité dans les maladies neurologiques. *Rev Neurol (Paris)*. avr 1996;152(4):239-48.
122. Tavares RG, Tasca CI, Santos CES, Alves LB, Porciúncula LO, Emanuelli T, et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochemistry International*. juin 2002;40(7):621-7.
123. Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? 2011;
124. Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J of Neuroscience Research*. août 2007;85(10):2059-70.
125. Maheu FS, Lupienn SJ. La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable? *Med Sci (Paris)*. janv 2003;19(1):118-24.
126. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European Neuropsychopharmacology*. 1 juin 2017;27(6):554-9.
127. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action. *Physiological Reviews*. 1 janv 1999;79(1):1-71.
128. Dunn AJ. Cytokine Activation of the HPA Axis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. janv 2000;917(1):608-17.
129. Malek H, Ebadzadeh MM, Safabakhsh R, Razavi A, Zaringhalam J. Dynamics of the HPA axis and inflammatory cytokines: Insights from mathematical modeling. *Computers in Biology and Medicine*. déc 2015;67:1-12.
130. Dean OM, van den Buuse M, Bush AI, Copolov DL, Ng F, Dodd S, et al. A role for glutathione in the pathophysiology of bipolar disorder and schizophrenia? Animal models and relevance to clinical practice. *Curr Med Chem*. 2009;16(23):2965-76.

131. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. sept 2014;45:46-62.
132. Galasko D, Montine TJ. Biomarkers of oxidative damage and inflammation in Alzheimer's disease. *Biomark Med*. févr 2010;4(1):27-36.
133. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2 janv 2015;4:180-3.
134. Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. Le stress oxydant [Internet]. *Revue Médicale de Liège*; 2007 [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: https://www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2010-01/stress_oxydant_rmlg_2007.pdf
135. Tsiairas N. Lien entre stress oxydant et syndrome métabolique : aide à la dispensation par le pharmacien d'officine de compléments alimentaires contenant des antioxydants [Internet]. Université de Lorraine; 2018 [cité 23 févr 2024]. Disponible sur: https://docnum.univ-lorraine.fr/ulprive/BUPHA_T_2018_TSIAIRAS_NINA.pdf
136. Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Med Sci (Paris)*. 1 avr 2011;27(4):405-12.
137. Nguyen MVC, Lardy B, Paquet MH, Rousset F, Berthier S, Baillet A, et al. Les NADPH oxydases, Nox - Une nouvelle famille d'isoenzymes. *Med Sci (Paris)*. 1 janv 2015;31(1):43-52.
138. Leroy P. Les composants du stress oxydant et les radicaux libres. *Hegel*. 2016;2(2):218-9.
139. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. 2019 [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=x%C3%A9nobiologiques>
140. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Harmful and Beneficial Role of ROS. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7909186.
141. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews*. janv 2002;82(1):47-95.
142. Li PF, Dietz R, von Harsdorf R. p53 regulates mitochondrial membrane potential through reactive oxygen species and induces cytochrome c-independent apoptosis blocked by Bcl-2. *EMBO J*. 1 nov 1999;18(21):6027-36.
143. Fleury C, Mignotte B, Vayssière JL. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. *Biochimie*. 1 févr 2002;84(2):131-41.
144. Kim WS, Lee KS, Kim JH, Kim CK, Lee G, Choe J, et al. The caspase-8/Bid/cytochrome c axis links signals from death receptors to mitochondrial reactive oxygen species production. *Free Radical Biology and Medicine*. 1 nov 2017;112:567-77.
145. Slauch JM. How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question. *Mol Microbiol*. mai 2011;80(3):580-3.
146. Forman HJ, Torres M. Reactive Oxygen Species and Cell Signaling. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2002;166(supplement_1):S4-8.

147. Robinson JM. Reactive oxygen species in phagocytic leukocytes. *Histochem Cell Biol.* août 2008;130(2):281-97.
148. Therond P. Dommages créés aux biomolécules (lipides, protéines, ADN) par le stress oxydant. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* nov 2006;64(6):383-9.
149. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology and Medicine.* oct 1992;13(4):341-90.
150. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *Journal of Lipid Research.* août 1998;39(8):1529-42.
151. Favier A. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. 2003;
152. Cadet J, Delatour T, Douki T, Gasparutto D, Pouget JP, Ravanat JL, et al. Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* mars 1999;424(1-2):9-21.
153. Chatgililoglu C, O'Neill P. Free radicals associated with DNA damage. *Experimental Gerontology.* sept 2001;36(9):1459-71.
154. Burney S, Caulfield JL, Niles JC, Wishnok JS, Tannenbaum SR. The chemistry of DNA damage from nitric oxide and peroxynitrite. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* mars 1999;424(1-2):37-49.
155. La DK, Swenberg JA. DNA adducts: biological markers of exposure and potential applications to risk assessment. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology.* sept 1996;365(1-3):129-46.
156. Marnett LJ, Riggins JN, West JD. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. *J Clin Invest.* 1 mars 2003;111(5):583-93.
157. Berlett BS, Stadtman ER. Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress *. *Journal of Biological Chemistry.* 15 août 1997;272(33):20313-6.
158. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J.* 15 mai 1997;324(Pt 1):1-18.
159. Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther.* janv 2017;360(1):201-5.
160. Mury P. Mécanismes et impact de l'activité physique et de la sédentarité sur les facteurs de risque biologiques de l'instabilité de plaque d'athérosclérose carotidienne. 2018.
161. Limón-Pacheco J, Gonsbatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* mars 2009;674(1-2):137-47.
162. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions.* mars 2006;160(1):1-40.

163. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1 oct 2005;16(10):577-86.
164. Hwang C, Sinsky AJ, Lodish HF. Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic reticulum. *Science*. 11 sept 1992;257(5076):1496-502.
165. Kojo S. Vitamin C: Basic Metabolism and Its Function as an Index of Oxidative Stress. *CMC*. 1 avr 2004;11(8):1041-64.
166. Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne JO. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante (Physiological action of antioxidant defences). *Nutrition clinique et métabolisme*. 2002;
167. Maroz A, Anderson R, Smith R, Murphy M. Reactivity of ubiquinone and ubiquinol with superoxide and the hydroperoxyl radical: implications for in vivo antioxidant activity. *Free Radical Biology and Medicine*. 1 janv 2009;46(1):105-9.
168. James AM, Smith RAJ, Murphy MP. Antioxidant and prooxidant properties of mitochondrial Coenzyme Q. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1 mars 2004;423(1):47-56.
169. Tedeschi G, Chen S, Massey V. DT-diaphorase: REDOX POTENTIAL, STEADY-STATE, AND RAPID REACTION STUDIES (*). *Journal of Biological Chemistry*. 20 janv 1995;270(3):1198-204.
170. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine*. 1 déc 2003;24(6):345-51.
171. Goralczyk R. Beta-carotene and lung cancer in smokers: review of hypotheses and status of research. *Nutr Cancer*. 2009;61(6):767-74.
172. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5):270-8.
173. Abed DA, Goldstein M, Albanyan H, Jin H, Hu L. Discovery of direct inhibitors of Keap1–Nrf2 protein–protein interaction as potential therapeutic and preventive agents. *Acta Pharm Sin B*. juill 2015;5(4):285-99.
174. Dinkova-Kostova AT, Talalay P. Direct and indirect antioxidant properties of inducers of cytoprotective proteins. *Mol Nutr Food Res*. juin 2008;52 Suppl 1:S128-138.
175. Lopes GK, Schulman HM, Hermes-Lima M. Polyphenol tannic acid inhibits hydroxyl radical formation from Fenton reaction by complexing ferrous ions. *Biochim Biophys Acta*. 18 oct 1999;1472(1-2):142-52.
176. Hadjeres S, Saudan P. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale : facteur causal ou épiphénomène ? *Rev Med Suisse*. 25 févr 2009;192(8):451-6.
177. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. avr 2011;35(3):676-92.

178. Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, Buttemer WA. Life and Death: Metabolic Rate, Membrane Composition, and Life Span of Animals. *Physiological Reviews*. oct 2007;87(4):1175-213.
179. Ait Tayeb AEK, Poinsignon V, Chappell K, Bouligand J, Becquemont L, Verstuyft C. Major Depressive Disorder and Oxidative Stress: A Review of Peripheral and Genetic Biomarkers According to Clinical Characteristics and Disease Stages. *Antioxidants (Basel)*. 17 avr 2023;12(4):942.
180. Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, Gutiérrez-Rojas L, Carretero MD, Correll CU. Oxidative stress parameters and antioxidants in adults with unipolar or bipolar depression versus healthy controls: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. oct 2022;314:211-21.
181. Erkan Ozcan M, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders: *International Clinical Psychopharmacology*. mars 2004;19(2):89-95.
182. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant Treatment. *Archives of Medical Research*. févr 2007;38(2):247-52.
183. Kaufmann FN, Gazal M, Mondin TC, Cardoso TA, Quevedo LÁ, Souza LDM, et al. Cognitive psychotherapy treatment decreases peripheral oxidative stress parameters associated with major depression disorder. *Biological Psychology*. sept 2015;110:175-81.
184. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: Markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *Journal of Affective Disorders*. sept 2010;125(1-3):287-94.
185. Szuster-Ciesielska A, Słotwińska M, Stachura A, Marmurowska-Michałowska H, Dubas-Ślęmp H, Bojarska-Junak A, et al. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. avr 2008;32(3):686-94.
186. Tsai MC, Huang TL. Increased activities of both superoxide dismutase and catalase were indicators of acute depressive episodes in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*. janv 2016;235:38-42.
187. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Report*. déc 2003;8(6):365-70.
188. Baek D, Park Y. Association between erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acids and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with and without depression. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. oct 2013;89(5):291-6.
189. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *Journal of Affective Disorders*. déc 2012;143(1-3):34-8.
190. Bajpai A, Verma AK, Srivastava M, Srivastava R. Oxidative Stress and Major Depression. *J Clin Diagn Res*. déc 2014;8(12):CC04-7.

191. Liu Z, Zhu Z, Zhao J, Ren W, Cai Y, Wang Q, et al. Malondialdehyde: A novel predictive biomarker for post-stroke depression. *Journal of Affective Disorders*. oct 2017;220:95-101.
192. Gałecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Gałecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacological Reports*. mai 2009;61(3):436-47.
193. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Lower whole blood glutathione peroxidase (GPX) activity in depression, but not in myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: another pathway that may be associated with coronary artery disease and neuroprogression in depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(2):133-40.
194. Gawryluk JW, Wang JF, Andreatza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1 févr 2011;14(1):123-30.
195. Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, et al. Oxidative Stress, Inflammation and Treatment Response in Major Depression. *Psychoneuroendocrinology*. févr 2017;76:197-205.
196. Chaudhari K, Khanzode S, Khanzode S, Dakhale G, Saoji A, Sarode S. Clinical correlation of alteration of endogenous antioxidant-uric acid level in major depressive disorder. *Indian J Clin Biochem*. janv 2010;25(1):77-81.
197. Meng X, Huang X, Deng W, Li J, Li T. Serum uric acid a depression biomarker. *PLoS One*. 4 mars 2020;15(3):e0229626.
198. Wen S, Cheng M, Wang H, Yue J, Wang H, Li G, et al. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clinical Biochemistry*. 1 janv 2012;45(1):49-53.
199. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr*. août 2004;16(4):200-3.
200. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: A 24-week follow-up study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. juill 2011;35(5):1284-90.
201. Mondin TC, De Azevedo Cardoso T, Moreira FP, Wiener C, Oses JP, De Mattos Souza LD, et al. Circadian preferences, oxidative stress and inflammatory cytokines in bipolar disorder: A community study. *Journal of Neuroimmunology*. déc 2016;301:23-9.
202. Sohn H, Kwon MS, Lee SW, Oh J, Kim MK, Lee SH, et al. Effects of Uric Acid on the Alterations of White Matter Connectivity in Patients with Major Depression. *Psychiatry Investigation*. juin 2018;15(6):593.
203. Wiener C, Rassier GT, Kaster MP, Jansen K, Pinheiro RT, Klamt F, et al. Gender-based differences in oxidative stress parameters do not underlie the differences in mood disorders susceptibility between sexes. *Eur psychiatr*. janv 2014;29(1):58-63.
204. Wium-Andersen MK, Kobylecki CJ, Afzal S, Nordestgaard BG. Association between the antioxidant uric acid and depression and antidepressant medication use in 96 989 individuals. *Acta Psychiatr Scand*. oct 2017;136(4):424-33.

205. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatanserver E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative–antioxidative systems. *Human Psychopharmacology*. mars 2007;22(2):67-73.
206. Maes M. Lower serum vitamin E concentrations in major depression Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *Journal of Affective Disorders* 58; 2000.
207. Tsuboi H, Tatsumi A, Yamamoto K, Kobayashi F, Shimoi K, Kinoshita N. Possible connections among job stress, depressive symptoms, lipid modulation and antioxidants. *Journal of Affective Disorders*. mars 2006;91(1):63-70.
208. Pomara N, Bruno D, Sarreal AS, Hernando RT, Nierenberg J, Petkova E, et al. Lower CSF Amyloid Beta Peptides and Higher F2-Isoprostanes in Cognitively Intact Elderly Individuals With Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. mai 2012;169(5):523-30.
209. Chung CP, Schmidt D, Stein CM, Morrow JD, Salomon RM. Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment. *Psychiatry Res*. 30 avr 2013;206(0):213-6.
210. Savage K, Gogarty L, Lea A, Deleuil S, Nolidin K, Croft K, et al. The Relationship between F2-Isoprostanes Plasma Levels and Depression Symptoms in Healthy Older Adults. *Antioxidants*. 22 avr 2022;11(5):822.
211. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BWJH. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2015;51:164-75.
212. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta*. mars 2003;329(1-2):23-38.
213. Spanemberg L, Caldieraro MA, Vares EA, Wollenhaupt-Aguiar B, Kauer-Sant'Anna M, Kawamoto SY, et al. Biological differences between melancholic and nonmelancholic depression subtyped by the CORE measure. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:1523.
214. Magalhães PVS, Jansen K, Pinheiro RT, Colpo GD, da Motta LL, Klamt F, et al. Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1 sept 2012;15(8):1043-50.
215. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS One*. 7 oct 2015;10(10):e0138904.
216. Forlenza MJ, Miller GE. Increased Serum Levels of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine in Clinical Depression: *Psychosomatic Medicine*. janv 2006;68(1):1-7.
217. Ahmadimanesh M, Abbaszadegan MR, Morshedi Rad D, Moallem SA, Mohammadpour AH, Ghahremani MH, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on DNA damage in patients with depression. *J Psychopharmacol*. nov 2019;33(11):1364-76.
218. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Penninx BWJH. Oxidative stress in major depressive and anxiety disorders, and the association with antidepressant use; results from a large adult cohort. *Psychol Med*. avr 2017;47(5):936-48.
219. Szebeni A, Szebeni K, DiPeri T, Chandley MJ, Crawford JD, Stockmeier CA, et al. Shortened telomere length in white matter oligodendrocytes in major depression: potential role of

- oxidative stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1 oct 2014;17(10):1579-89.
220. Taene A, Khalili-Tanha G, Esmaeili A, Mobasheri L, Kooshkaki O, Jafari S, et al. The Association of Major Depressive Disorder with Activation of NLRP3 Inflammasome, Lipid Peroxidation, and Total Antioxidant Capacity. *J Mol Neurosci*. janv 2020;70(1):65-70.
221. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2009;63(5):639-45.
222. Selek S, Dalkilic A, Kaya MC, Savas HA, Bez Y, Celik H, et al. The relationship of oxidative metabolism to treatment response in major depression: A biological basis for treatment duration. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. janv 2012;18(1):15-8.
223. Prohan M, Amani R, Nematpour S, Jomehzadeh N, Haghhighizadeh MH. Total antioxidant capacity of diet and serum, dietary antioxidant vitamins intake, and serum hs-CRP levels in relation to depression scales in university male students. *Redox Rep*. 14 févr 2014;19(3):133-9.
224. Tsuboi H, Sakakibara H, Tatsumi A, Yamakawa-Kobayashi K, Matsunaga M, Kaneko H, et al. Serum IL-6 levels and oxidation rate of LDL cholesterol were related to depressive symptoms independent of omega-3 fatty acids among female hospital and nursing home workers in Japan. *Journal of Affective Disorders*. avr 2019;249:385-93.
225. Maes M, Mihaylova I, Leunis JC. Increased serum IgM antibodies directed against phosphatidyl inositol (Pi) in chronic fatigue syndrome (CFS) and major depression: Evidence that an IgM-mediated immune response against Pi is one factor underpinning the comorbidity between both CFS and depression. 2007;
226. Akin D, Manier DH, Sanders-Bush E, Shelton RC. Decreased Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Stimulated Phosphoinositide Signaling in Fibroblasts from Melancholic Depressed Patients. *Neuropsychopharmacol*. nov 2004;29(11):2081-7.
227. Wilson GC, Keitsch S, Soddemann M, Wilker B, Edwards MJ, Gulbins E. Role of Tyrosine Nitrosylation in Stress-Induced Major Depressive Disorder: Mechanisms and Implications. *Int J Mol Sci*. 27 sept 2023;24(19):14626.
228. Gérard P. Le microbiote intestinal: composition et fonctions. *Phytothérapie*. avr 2011;9(2):72-5.
229. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
230. Azéma L. Influence du microbiote intestinal dans les pathologies neuropsychiatriques et proposition d'accompagnement micronutritionnel à l'officine. Université Aix Marseille; 2023.
231. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 8 nov 2017;81(4):e00036-17.
232. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence *in situ* hybridization (FISH). *Anaerobe*. 1 déc 2011;17(6):478-82.

233. O’Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants. *Nutr Metab Insights*. 16 déc 2015;8(Suppl 1):1-9.
234. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 12 mai 2011;473(7346):174-80.
235. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 7 oct 2011;334(6052):105-8.
236. Inserm [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Microbiote intestinale (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
237. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014;142(1):24-31.
238. Hooper L. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends in Microbiology*. mars 2004;12(3):129-34.
239. Pollard M, Sharon N. Responses of the Peyer’s Patches in Germ-Free Mice to Antigenic Stimulation. *Infect Immun*. juill 1970;2(1):96-100.
240. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis*. mai 2016;22(5):1137-50.
241. Wacklin P, Mäkituokko H, Alakulppi N, Nikkilä J, Tenkanen H, Rabinä J, et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of Bifidobacteria in the human intestine. *PLoS One*. 2011;6(5):e20113.
242. RFCRPV [Internet]. 2020 [cité 29 avr 2024]. Ces médicaments qui perturbent notre microbiote intestinal (extrait du Bulletin d’Information en Pharmacovigilance n°3 de Nouvelle Aquitaine). Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/ces-medicaments-qui-perturbent-notre-microbiote-intestinal/>
243. Normand S, Secher T, Chamaillard M. La dysbiose, une nouvelle entité en médecine ? *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2013;29(6-7):586-9.
244. Plantefeve G, Bleichner G. Translocation bactérienne : mythe ou réalité ? *Réanimation*. sept 2001;10(6):550-61.
245. Caroff M, Novikov A. Lipopolysaccharides: structure, function and bacterial identification. *OCL*. 2020;27:31.
246. Piguet P. L’axe intestin–cerveau : les pistes actuelles. *Douleur analg*. juin 2021;34(2):70-85.
247. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 1 oct 2019;99(4):1877-2013.
248. Han Y, Wang B, Gao H, He C, Hua R, Liang C, et al. Vagus Nerve and Underlying Impact on the Gut Microbiota-Brain Axis in Behavior and Neurodegenerative Diseases. *JIR*. 9 nov 2022;15:6213-30.

249. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 20 sept 2011;108(38):16050-5.
250. Inserm [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Santé mentale : le nerf vague lie microbiote et dépression · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/sante-mentale-le-nerf-vague-lie-microbiote-et-depression/>
251. Siopi E, Galerne M, Rivagorda M, Saha S, Moigneu C, Moriceau S, et al. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice. *Mol Psychiatry*. juill 2023;28(7):3002-12.
252. Gao K, Mu C long, Farzi A, Zhu W yun. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. mai 2020;11(3):709-23.
253. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*. janv 2015;277:32-48.
254. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 9 avr 2015;161(2):264-76.
255. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol* [Internet]. 31 janv 2020 [cité 28 avr 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00025/full>
256. Arora T, Vanslette AM, Hjorth SA, Bäckhed F. Microbial regulation of enteroendocrine cells. *Med*. mai 2021;2(5):553-70.
257. Siddiqui MT, Cresci GAM. The Immunomodulatory Functions of Butyrate. *J Inflamm Res*. 18 nov 2021;14:6025-41.
258. Zhai S, Qin S, Li L, Zhu L, Zou Z, Wang L. Dietary butyrate suppresses inflammation through modulating gut microbiota in high-fat diet-fed mice. *FEMS Microbiology Letters*. 11 juill 2019;366.
259. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, Neuroepigenetics and the Gut Microbiome: Can a High Fiber Diet Improve Brain Health? *Neurosci Lett*. 20 juin 2016;625:56-63.
260. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2019;16(8):461-78.
261. Whittle N, Singewald N. HDAC inhibitors as cognitive enhancers in fear, anxiety and trauma therapy: where do we stand? *Biochem Soc Trans*. avr 2014;42(2):569-81.
262. Erny D, Hrabě De Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. juill 2015;18(7):965-77.
263. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* [Internet]. 19 nov 2014 [cité

28 avr 2024];6(263). Disponible sur:
<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3009759>

264. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol.* 2020;11:604179.
265. Sherwin E, Rea K, Dinan TG, Cryan JF. A gut (microbiome) feeling about the brain: Current Opinion in Gastroenterology. *mars* 2016;32(2):96-102.
266. Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 19 juin 2023;14:1130689.
267. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology.* juill 2004;558(1):263-75.
268. Mace OJ, Tehan B, Marshall F. Pharmacology and physiology of gastrointestinal enteroendocrine cells. *Pharmacol Res Perspect.* août 2015;3(4):e00155.
269. Woźniak D, Cichy W, Przystawski J, Drzymała-Czyż S. The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Advances in Medical Sciences.* sept 2021;66(2):284-92.
270. Institut National du Cancer [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Définition nutriment. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/N/nutriment>
271. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 21 avr 2024]. Les lipides. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
272. VIDAL [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Les acides gras saturés, insaturés et trans. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie/acides-gras-satures-insatures-trans.html>
273. Département fédéral de l'intérieur. Fiche thématique sur les lipides - Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV). 2017.
274. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), Organisation mondiale de la santé (OMS). Graisses et acides gras dans la nutrition humaine: Rapport d'une consultation d'experts. 2014;
275. Valente M, Dentoni M, Bellizzi F, Kuris F, Gigli GL. Specialized Pro-Resolving Mediators in Neuroinflammation: Overview of Studies and Perspectives of Clinical Applications. *Molecules.* 28 juill 2022;27(15):4836.
276. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids.* 1 avr 2015;1851(4):469-84.
277. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid Mediators in the Resolution of Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* févr 2015;7(2):a016311.

278. Bardon S, Alessandri JM, Bretillon L, Grynberg A, Ralliard DR. Les effets bénéfiques des Omega 3 sur le cœur, la vision et le développement cérébral. 2017;
279. Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Acides gras de la famille oméga-3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations [Internet]. 2001 [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-omega3.pdf>
280. Tchakirian L. Les omégas 3 et 6: action sur l'organisme et le cerveau. Université Aix Marseille; 2018.
281. OMS [Internet]. 2024 [cité 21 avr 2024]. Acides gras trans. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trans-fat>
282. Anses [Internet]. 2012 [cité 21 avr 2024]. Les acides gras trans : présentation, sources et effets sur la santé. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-trans>
283. van Der Werf R. Evaluation du pouvoir anti-oxydant des aliments: recherche de leurs effets modulateurs sur le stress oxydant dans le cas du diabète. Université de Strasbourg; 2014.
284. Nève J. Modulation de l'apport alimentaire en anti-oxydants Optimisation of dietary intake of anti-oxidants. Nutrition clinique et métabolisme. 2002;
285. Dangles O. Le potentiel antioxydant des aliments : mythes et réalités. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 août 2020;55(4):176-83.
286. Yashin A, Yashin Y, Xia X, Nemzer B. Antioxidant Activity of Spices and Their Impact on Human Health: A Review. Antioxidants [Internet]. sept 2017 [cité 23 avr 2024];6(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618098/>
287. Embuscado ME. Spices and herbs: Natural sources of antioxidants – a mini review. Journal of Functional Foods. 1 oct 2015;18:811-9.
288. Le chocolat, une source riche d'antioxydants [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/cest-dans-lair/le-chocolat-une-source-riche-dantioxydants/>
289. Renard CMGC. Construire la qualité nutritionnelle d'un fruit ou légume, depuis le champ jusqu'à l'assiette. In: Conférence du 1er décembre 2021 – Session 2 – Du champ à l'assiette : comment se construit la qualité nutritionnelle d'un aliment ? [Internet]. Paris, France; 2021 [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://hal.science/hal-03466183>
290. Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? Br J Clin Pharmacol. mars 2013;75(3):637-44.
291. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database Syst Rev. 14 mars 2012;2012(3):CD007176.
292. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA. 28 févr 2007;297(8):842-57.

293. Heinonen OP, Huttunen JK, Albanes D. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 14 avr 1994;330(15):1029-35.
294. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL, Omenn GS, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst*. 1 déc 2004;96(23):1743-50.
295. Wautier MP, Tessier FJ, Wautier JL. Les produits de glycation avancée : un risque pour la santé humaine. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 nov 2014;72(6):400-8.
296. Académie d'agriculture de France. Les fibres alimentaires : pas seulement dans le son de blé, et pas seulement pour accélérer le transit intestinal [Internet]. 2023 [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: https://www.academie-agriculture.fr/sites/default/files/publications/encyclopedie/final_08.04.q06_fibres_alimentaires.pdf
297. Müller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 27 févr 1988;296(6622):615-7.
298. Eastwood MA, Robertson JA, Brydon WG, MacDonald D. Measurement of water-holding properties of fibre and their faecal bulking ability in man. *Br J Nutr*. nov 1983;50(3):539-47.
299. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. 2018;
300. Saghafian F, Hajishafiee M, Rouhani P, Saneei P. Dietary fiber intake, depression, and anxiety: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutr Neurosci*. févr 2023;26(2):108-26.
301. El Kaoutari A, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *Med Sci (Paris)*. mars 2014;30(3):259-65.
302. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. juin 2012;486(7402):207-14.
303. Mosoni P. Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme. 2014;
304. Composition du microbiote intestinal [Internet]. Eurofins Biomnis. 2023 [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/blog/campus-biologie-preventive-composition-microbiote-intestinal/>
305. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*. 1 nov 2020;8(11):1715.
306. Raigond P, Dutt S, Singh B. Resistant Starch in Food. In: Mérillon JM, Ramawat KG, éditeurs. *Bioactive Molecules in Food* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 29 avr 2024]. p. 815-46. (Reference Series in Phytochemistry). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-78030-6_30

307. Sousa VMCD, Santos EFD, Sgarbieri VC. The Importance of Prebiotics in Functional Foods and Clinical Practice. *FNS*. 2011;02(02):133-44.
308. Santé Publique France. L'essentiel des recommandations sur l'alimentation. 2019.
309. Juneau M. Observatoire de la prévention de l'Institut de Cardiologie de Montréal. 2020 [cité 29 avr 2024]. Un apport insuffisant en fibres alimentaires nuit au microbiote intestinal et à l'équilibre du système immunitaire. Disponible sur: <https://observatoireprevention.org/2020/10/07/un-apport-insuffisant-en-fibres-alimentaires-nuit-au-microbiote-intestinal-et-a-lequilibre-du-systeme-immunitaire/>
310. Liu L, Wang J, Rosenberg D, Zhao H, Lengyel G, Nadel D. Fermented beverage and food storage in 13,000 y-old stone mortars at Raqefet Cave, Israel: Investigating Natufian ritual feasting. *Journal of Archaeological Science: Reports*. 1 oct 2018;21:783-93.
311. Cuamatzin-García L, Rodríguez-Rugarcía P, El-Kassis EG, Galicia G, Meza-Jiménez M de L, Baños-Lara M del R, et al. Traditional Fermented Foods and Beverages from around the World and Their Health Benefits. *Microorganisms* [Internet]. juin 2022 [cité 30 avr 2024];10(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9227559/>
312. Leeuwendaal NK, Stanton C, O'Toole PW, Beresford TP. Fermented Foods, Health and the Gut Microbiome. *Nutrients*. 6 avr 2022;14(7):1527.
313. Ahmed Z, Wang Y, Ahmad A, Khan ST, Nisa M, Ahmad H, et al. Kefir and Health: A Contemporary Perspective. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. janv 2013;53(5):422-34.
314. Natividad JM, Lamas B, Pham HP, Michel ML, Rainteau D, Bridonneau C, et al. *Bifidobacterium wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice. *Nat Commun*. 18 juill 2018;9(1):2802.
315. Rivière P. Quand une bactérie intestinale aggrave le syndrome métabolique et qu'un probiotique le soulage [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2018 [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/quand-une-bacterie-intestinale-aggrave-le-syndrome-metabolique-et-quun-probiotique-le-soulage/32056/>
316. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 août 2010;107(33):14691-6.
317. Shil A, Chichger H. Artificial Sweeteners Negatively Regulate Pathogenic Characteristics of Two Model Gut Bacteria, *E. coli* and *E. faecalis*. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2021;22(10):5228.
318. Zhang P. Influence of Foods and Nutrition on the Gut Microbiome and Implications for Intestinal Health. *Int J Mol Sci*. 24 août 2022;23(17):9588.
319. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. 2017 [cité 30 avr 2024];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385025/>

320. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017 [cité 22 avr 2024]. INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition. 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>
321. Santé Publique France. ESTEBAN : une étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition [Internet]. 2021 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>
322. Drees (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) [Internet]. 2018 [cité 30 avr 2024]. Les Français vivent plus longtemps, mais leur espérance de vie en bonne santé reste stable. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/les-francais-vivent-plus-longtemps-mais-leur-esperance-de-vie-en>
323. Manger Bouger [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Qu'est-ce que le PNNS ? Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/ressources-pros/le-programme-national-nutrition-sante-pnns/qu-est-ce-que-le-pnns>
324. Manger Bouger [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Les 10 mesures phares du PNNS 4. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/ressources-pros/le-programme-national-nutrition-sante-pnns/les-10-mesures-phares-du-pnns-4>
325. Manger Bouger [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Comment sont élaborées les recommandations nutritionnelles ? Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/ressources-pros/elaboration-des-recommandations-nutritionnelles/comment-sont-elaborees-les-recommandations-nutritionnelles>
326. Santé Publique France. Recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité pour les adultes. 2019.
327. Manger Bouger [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Les recommandations alimentaires pour les adultes. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/a-tout-age-et-a-chaque-etape-de-la-vie/les-recommandations-alimentaires-pour-les-adultes>
328. Manger Bouger [Internet]. 2021 [cité 30 avr 2024]. Les aliments ultra-transformés : pourquoi moins en manger ? Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/s-informer-sur-les-produits-qu-on-achete/comprendre-les-informations-nutritionnelles-et-les-etiquettes/les-aliments-ultra-transformes-pourquoi-moins-en-manger>
329. About the Seven Countries Study, conceived by Ancel Keys [Internet]. Seven Countries Study | The first study to relate diet with cardiovascular disease. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sevencountriesstudy.com/about-the-study/>
330. Pant A, Gribbin S, McIntyre D, Trivedi R, Marschner S, Laranjo L, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in women with a Mediterranean diet: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 1 août 2023;109(16):1208-15.
331. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. mai 2015;18(7):1292-9.

332. Fischer A, Johansson I, Blomberg A, Sundström B. Adherence to a Mediterranean-like Diet as a Protective Factor Against COPD: A Nested Case-Control Study. *COPD*. août 2019;16(3-4):272-7.
333. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 26 sept 2017;9(10):1063.
334. Franco GA, Interdonato L, Cordaro M, Cuzzocrea S, Di Paola R. Bioactive Compounds of the Mediterranean Diet as Nutritional Support to Fight Neurodegenerative Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2023;24(8):7318.
335. Moustafa B, Trifan G, Isasi CR, Lipton RB, Sotres-Alvarez D, Cai J, et al. Association of Mediterranean Diet With Cognitive Decline Among Diverse Hispanic or Latino Adults From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *JAMA Network Open* [Internet]. juill 2022 [cité 30 avr 2024];5(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9284337/>
336. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. juill 2019;24(7):965-86.
337. Rivière P. Améliorer son alimentation pourrait protéger de la dépression [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2018 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/ameliorer-son-alimentation-pourrait-protéger-de-la-depression/32671/>
338. Brennstuhl MJ, Martignon S, Tarquinio C. Alimentation et santé mentale : l'alimentation comme voie vers le bonheur ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 sept 2021;35(3):168-83.
339. Ma X, Li Y, Xu Y, Gibson R, Williams C, Lawrence AJ, et al. Plant-based dietary patterns and their association with mood in healthy individuals. *Food Funct*. 6 mars 2023;14(5):2326-37.
340. UNESCO [Internet]. 2013 [cité 30 avr 2024]. La diète méditerranéenne. Disponible sur: <https://ich.unesco.org/fr/RL/la-diete-mediterranéenne-00884>
341. Site du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens [Internet]. 2017 [cité 1 mai 2024]. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>
342. Kurnik-Łucka M, Pasięka P, Łączak P, Rząsa-Duran E, Gil K. Advancing European nutrition – are pharmacists eligible partners in the process? *Eur J Clin Nutr*. sept 2021;75(9):1349-58.
343. Société Française de Pharmacie Clinique. Lexique de la Pharmacie Clinique (nouvelle édition). *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. juin 2021;56(2):119-23.
344. Société Française de Pharmacie Clinique. Les entretiens pharmaceutiques [Internet]. 2019 [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_les_entretiens_pharmaceutiques.pdf
345. Nonnotte AC. Elsevier. 2017 [cité 1 mai 2024]. L'histoire de l'éducation thérapeutique du patient par le Professeur A. Grimaldi. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/lhistoire-de-leducation-therapeutique-du-patient-par-le-professeur-a-grimaldi>

346. Blanchet F. Éducation thérapeutique du patient : rôle du pharmacien. CESPARM. 2010;
347. Légifrance [Internet]. 2013 [cité 1 mai 2024]. Code de la santé publique : compétences nécessaires pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient (Articles D1161-1 à R1161-2). Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000022666197/
348. OSCARS : Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé [Internet]. 2023 [cité 1 mai 2024]. Mon poids, mon alimentation, mon bien-être - Centre de Santé Mentale Angevin (CESAME). Disponible sur: https://www.oscarsante.org/pays-de-la-loire/etp/action/detail/98263?type=action_etp&libre=&from=120&size=20&types%5B%5D=etp&modeResultats=tableau&sortArray%5B%5D=mon+poids%2C+mon+alimentation%2C+mon+bien-etre&sortArray%5B%5D=2023&sortArray%5B%5D=action%2398263
349. Beck F, Guignard R, Haxaire C. Les consommations de médicaments psychotropes en France. 2014;(427).
350. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. 2013 [cité 1 mai 2024]. Compléments alimentaires. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
351. EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments [Internet]. 2023 [cité 1 mai 2024]. Allégations nutritionnelles et de santé. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/health-claims>
352. Anses [Internet]. 2019 [cité 1 mai 2024]. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-d'une-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
353. SNFCP (Société Nationale Française de Colo-Proctologie) [Internet]. 2022 [cité 7 mai 2024]. Régime pauvre en FODMAPs. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/informations-maladies/generalites/regimes-pauvre-en-fodmaps/>
354. Williams CM, Burdge G. Long-chain n-3 PUFA : plant vs marine sources. Proc Nutr Soc. févr 2006;65(1):42-50.
355. Abraham V, Schellack N. The Benefits of Magnesium. 2016;
356. Roth J. Le magnésium, minéral incontournable? : enquête auprès des patients de l'officine. Université de Lorraine; 2017.
357. Lonergan C, Millar SR, Kabir Z. Associations between adiposity measures and depression and well-being scores: A cross-sectional analysis of middle- to older-aged adults. PLOS ONE. 6 mars 2024;19(3):e0299029.
358. Fondation FondaMental [Internet]. 2023 [cité 3 mai 2024]. Soutenez le développement de la nouvelle application nutritionnelle : FOOD4MOOD. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/actualites/soutenez-le-developpement-de-la-nouvelle-application-nutritionnelle-food4mood>

Vu, le Président du jury,

Delphine CARBONNELLE

Vu, le Directeur de thèse,

Hassan NAZIH

Vu, le Directeur de l'UFR

Prénom étudiant : Cassilda

Nom étudiant : TOUAM

Nom – Prénoms : TOUAM Cassilda, Yasmine

Titre de la thèse : Alimentation et santé mentale, application pratique à l'officine

Résumé de la thèse :

D'après le rapport mondial sur la santé mentale publié par l'OMS en 2022, près d'une personne sur huit présente un trouble mental. S'il est nécessaire d'identifier des pistes d'amélioration pour leur prise en charge, la modification du facteur alimentation semble constituer une approche pertinente.

Dans ce travail nous tenterons de comprendre le lien entre l'alimentation et la santé mentale au travers de trois grands mécanismes neurobiologiques : la neuro-inflammation, le stress oxydant et le microbiote intestinal. Nous réfléchissons également au rôle et à la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement nutritionnel de cette population de patients.

MOTS CLES : *ALIMENTATION, SANTE MENTALE, PHARMACIEN D'OFFICINE, NEURO-INFLAMMATION, STRESS OXYDANT, MICROBIOTE*

JURY

Présidente :

Mme Delphine CARBONNELLE, Professeur de Physiologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Asseseurs :

M. Hassan NAZIH, Professeur de Biochimie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Mme Solène BAHIER, Pharmacien d'officine, Saint Jean de Boiseau
