



HAL
open science

Impact du microbiote intestinal dans la dépression et proposition d'accompagnement micro-nutritionnel à l'officine

Maëlle Boyer

► **To cite this version:**

Maëlle Boyer. Impact du microbiote intestinal dans la dépression et proposition d'accompagnement micro-nutritionnel à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04818186

HAL Id: dumas-04818186

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04818186v1>

Submitted on 4 Dec 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.



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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 1^{er} Octobre 2024

PAR

Mme BOYER Maëlle

Né(e) le 27 septembre 2000 à Martigues

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**IMPACT DU MIBROBIOTE INTESTINAL DANS LA
DEPRESSION ET PROPOSITION
D'ACCOMPAGNEMENT MICRONUTRITIONNEL À
L'OFFICINE**

JURY :

Président : Pr. TERME Thierry

Directrice de thèse : Pr. TELLIER Edwige

Membres : Dr VIDAL Nathalie
Dr ROMAN Michael

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

ENSEIGNANT CDI

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

A.H.U.

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

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

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

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

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

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elmur GARAYEV

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

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

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

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

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

Remerciements

À Monsieur TERME Thierry, je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury. Votre enseignement clair et précis sur la chimie-organique, votre gentillesse envers les étudiants, sont des qualités qui ont été d'une grande aide tout au long de mes études.

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers Madame TELLIER Edwige pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Vos conseils avisés ont été d'une aide précieuse tout au long de la rédaction. Je vous remercie chaleureusement pour le temps que vous avez consacré à l'évaluation de mon travail et pour vos remarques constructives. Je tiens également à vous remercier pour l'intérêt que vous avez manifesté envers nous durant ces études, ainsi que pour votre bienveillance et de votre méthode d'apprentissage exceptionnelle. C'est un véritable honneur d'avoir pu bénéficier de votre expérience.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame VIDAL Nathalie et à Jean-Philippe pour m'avoir accueillie en tant qu'étudiante durant mes premières années de stage, puis par la suite en tant que salariée. Vous ainsi que votre équipe m'avez énormément apporté, et au fil des années, j'ai eu l'opportunité de beaucoup apprendre, de contribuer activement au comptoir et de mettre ainsi à profit mon apprentissage théorique. Nathalie, vous m'avez transmis des connaissances supplémentaires sur la gestion d'une pharmacie, qui constitueront un atout précieux pour mes années à venir. Vous m'avez également accordé votre confiance en me permettant d'assumer un rôle dans la gestion de certaines activités de votre pharmacie ainsi que dans son organisation et je vous en remercie. Je vous suis profondément reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À ROMAN Michael, aussi appelé « Micka », je tiens à te remercier sincèrement pour tout ce que tu m'as enseigné. Tu m'as transmis des connaissances supplémentaires par rapport à ce que j'avais appris à la faculté, et tu m'as appris bien plus que tu ne le crois. Tu n'étais pas tenu de le faire, mais à chaque fois que j'avais des questions ou que je te demandais de me montrer certains actes pharmaceutiques (comme la vaccination, la prise de mesures, l'utilisation d'aérosols...), tu as toujours été là pour m'aider avec enthousiasme. Je te suis profondément reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Collaborer avec quelqu'un comme toi, qui

fait preuve d'un tel professionnalisme, de patience et de gentillesse, a été un véritable plaisir. Tu es un excellent pharmacien avec un avenir des plus prometteurs.

Cher papa, Chère Maman, je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour tout ce que vous avez accompli pour moi. Sans votre soutien, je n'aurais pas pu exercer ce métier que j'aime tant. Merci pour votre aide précieuse dans les moments difficiles, d'avoir toujours été présent lorsqu'il le fallait afin que mes années d'études se déroulent dans les meilleures conditions possibles. Vous avez toujours fait en sorte qu'on ne manque de rien et que notre vie se déroule de la manière la plus agréable qu'il soit. Votre amour inconditionnel, votre soutien constant et vos précieux conseils m'ont permis de grandir et de devenir la personne que je suis aujourd'hui. Vous ne pouvez pas imaginer à quel point je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous faites pour moi chaque jour. Papa, Maman, je vous aime énormément.

Ma chère petite sœur, je tiens à te remercier du fond du cœur pour tout ce que tu apportes dans ma vie. Merci d'être toujours là pour me soutenir, de partager des rires ainsi que des moments inoubliables ensemble. Je suis vraiment très fière de la personne que tu es en train de devenir. Quelle que soit la direction que tu choisiras, sache que je serai toujours à tes côtés. Ton avenir est plein de promesses, et de belles choses t'attendent dans la vie. Je t'aime petite sœur.

À vous, papi Michel, papi Maurice, mamie Marie-Pierre et mamie Gisèle, vous êtes des grands-parents extraordinaires, et je me sens vraiment chanceuse de vous avoir dans ma vie. Vous avez été d'un soutien inestimable durant mes années d'études, toujours là pour m'écouter dans les moments difficiles, lorsque je doutais de moi ou que je baissais les bras par peur de ne jamais y arriver. Vos conseils avisés et vos mots réconfortants m'ont toujours aidé à retrouver ma motivation. Votre amour inconditionnel et votre soutien constant ont été des piliers essentiels dans ma vie. Les moments passés ensemble sont des souvenirs précieux que je chéris profondément. Papi, Mamie je vous aime.

À toi mamie Gisèle, j'espère que de là où tu es, parmi les étoiles, tu me regarderas de là-haut durant cette soutenance et que tu seras fière de moi. Je t'aime, tu me manques terriblement.

Je tiens à remercier également Carole et Rémi, ainsi que les autres membres de ma famille pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apporté tout au long de ma vie. Votre présence à mes côtés, dans les moments de joie comme dans les épreuves, a été une véritable source de réconfort et de force. Grâce à vous, j'ai pu grandir et m'épanouir en sachant que je pouvais toujours compter sur vous. Votre encouragement, et votre confiance en moi m'ont permis de poursuivre mes rêves avec détermination. Je suis infiniment reconnaissante de vous avoir dans ma vie, et je chéris chaque instant passé ensemble.

À mes chers amis de la faculté, je vous remercie sincèrement pour tout le soutien que vous m'avez offert. Ensemble, nous avons traversé, année après année, les épreuves et les défis de cette filière pharmaceutique. Vous avez été des piliers essentiels tout au long de ce parcours, ainsi qu'une source de motivation qui m'a permis de garder espoir et de réussir. Je garderai en mémoire nos heures passées à préparer les oraux, à réviser, à stresser avant chaque partiel ainsi que nos appels téléphoniques pour tenter de percer les mystères de nos cours. Et bien sûr, je n'oublierai pas nos moments de rires et de joie, car oui, il y en a eu, et ils ont rendu cette aventure encore plus mémorable.

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

TABLE DES MATIERES

Introduction	- 16 -
I. Le microbiote intestinal	- 17 -
1) Qu'est-ce-que le microbiote intestinal ?	- 17 -
2) Composition du microbiote intestinal	- 18 -
2.1 Le Mycobiome	- 18 -
2.2 Le Virome.....	- 19 -
2.3 L'Archaeome.....	- 20 -
2.4 Les Parasites eucaryotes	- 21 -
2.5 Les Bactéries	- 21 -
3) Acquisition de microbiote intestinal	- 26 -
3.1 Facteurs néonataux.....	- 27 -
3.2 Facteurs postnataux.....	- 28 -
4) Fonctions du microbiote intestinal	- 30 -
5) La Dysbiose	- 35 -
5.1 Facteurs à l'origine de dysbiose	- 36 -
5.2 Méthodes de diagnostic	- 41 -
II. La Dépression	- 45 -
1) Pathologie	- 45 -
2) Physiopathologie et étiologie	- 46 -
3) Les différents types de dépression	- 49 -
3.1 L'épisode dépressif isolé	- 49 -
3.2 Le trouble dépressif récurrent	- 50 -
3.3 La dysthymie	- 51 -
3.4 La dépression bipolaire	- 51 -
3.5 La dépression saisonnière.....	- 52 -
3.6 La dépression post-partum	- 52 -
3.7 Le syndrome d'épuisement professionnel ou burn-out.....	- 53 -
3.8 La dépression larvée (ou masquée)	- 53 -
4) Diagnostic d'un potentiel trouble dépressif	- 54 -
4.1 Critères de diagnostics	- 54 -
4.2 Évaluation de la sévérité de l'épisode dépressif	- 55 -
4.3 Outils d'aide au diagnostic	- 56 -
5) Traitement de la dépression	- 57 -
1.1 Prise en charge médicamenteuse.....	- 57 -
1.2 Mécanisme d'action des antidépresseurs	- 59 -
5.3 Prise en charge non médicamenteuse	- 61 -
5.4 Stratégie de prise en charge de la dépression (Figure 16).....	- 63 -
III. Axe intestin-cerveau-microbiote	- 66 -
1) Généralités	- 66 -
2) Rappels sur les systèmes nerveux	- 67 -
2.1 Le système nerveux autonome	- 67 -
2.2 Le système nerveux entérique	- 68 -
2.3 L'axe hypothalamique hypophysaire surrénalien (HPA)	- 69 -
2.4 Les voies efférentes.....	- 70 -
2.5 Les voies afférentes.....	- 70 -

2.6 Le nerf vague	- 71 -
3) Les principales voies de communication microbiote-intestin-cerveau.....	- 71 -
4) Conséquences de la dysbiose intestinale sur le système nerveux central	- 73 -
4.1 Modification de la perméabilité intestinale et encéphalique entraînant le passage des endotoxines bactériennes	- 73 -
4.2 Augmentation de pathogènes bactériens entraînant une inflammation.....	- 74 -
4.3 Perte du contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien	- 74 -
4.4 Altération du facteur neurotrophique (BDNF)	- 74 -
5) Impact des modifications du microbiote intestinal dans la dépression.....	- 75 -
5.1 Neurotransmission.....	- 76 -
5.2 Hyperméabilité intestinale.....	- 80 -
5.3 L'hyperactivité de l'axe corticotrope	- 83 -
5.4 Facteurs environnementaux	- 86 -
IV. Traitement de la dépression par le microbiote intestinal	- 89 -
1) Les prébiotiques.....	- 89 -
2) Les probiotiques.....	- 91 -
3) Mécanismes d'action des probiotiques.....	- 93 -
4) Les psychobiotiques	- 95 -
5) Transplantation fécale.....	- 100 -
V. Proposition d'accompagnement micronutritionnel à l'officine	- 101 -
1) Définition.....	- 101 -
2) Conséquences d'un déséquilibre micronutritionnel dans la dépression	- 102 -
3) Conseil micronutritionnel à l'officine	- 107 -
4) Étude de cas à l'officine	- 109 -
Conclusion	- 115 -
BIBLIOGRAPHIE	- 116 -

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Composition du microbiote digestif (8).....	- 22 -
Figure 2: Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries présentes dans le côlon (11)	- 23 -
Figure 3: Différentes opportunités pour la modulation du microbiote intestinal de la gestation jusqu'à la petite enfance (14)	- 27 -
Figure 4: Évolution de la composition du microbiote intestinal au cours de la vie (16).....	- 29 -
Figure 5: Différence de concentration des neurotransmetteurs chez un patient dépressif et un patient témoin au niveau des fentes synaptiques (49)	- 49 -
Figure 6: Schéma d'un trouble dépressif isolé (54)	- 50 -
Figure 7: Schéma d'un trouble dépressif récurrent (54)	- 50 -
Figure 8: Schéma représentant une dysthymie (54)	- 51 -
Figure 9: Schéma représentant l'alternance entre phases dépressives et maniaques retrouvées dans une dépression bipolaire (54).....	- 52 -
Figure 10: Symptômes qu'on peut retrouver dans une dépression larvée (49)	- 53 -
Figure 12: Schéma récapitulatif des différents mécanismes d'actions des antidépresseurs (64) - 60 -	- 60 -
Figure 13: Stratégie de prise en charge de la dépression (78)	- 65 -
Figure 14: Voies principales bidirectionnelles entre le cerveau et les intestins (80)	- 66 -
Figure 15: Présentation du système nerveux autonome avec les voies sympathiques et parasympathiques (84)	- 68 -
Figure 16: Différentes voies de communication de l'axe intestin-cerveau-microbiote (86) - 70 -	- 70 -
Figure 17: Les 4 voies de communication intestin-cerveau (92)	- 73 -
Figure 18: Représentation des différents facteurs modifiés dans l'axe intestin-cerveau (96) - 76 -	- 76 -
Figure 19: La synthèse des neurotransmetteurs à médiation microbienne intestinale et ses répercussions sur la cognition (97)	- 78 -
Figure 20: Différence entre les termes prébiotiques, probiotiques et postbiotiques (110) ..	- 90 -

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Différents phylums bactériens avec leur concentration approximative par gramme de selles (12)	- 24 -
Tableau 2: Les différents symptômes qu'on retrouve dans une dysbiose	- 36 -
Tableau 3: Les différents types d'additifs qu'on peut retrouver dans l'alimentation occidentale -	39 -
Tableau 4: Principe du test respiratoire	- 42 -
Tableau 5: Exemple de métabolites bactériens retrouvés dans les urines avec les pathogènes correspondants	- 43 -
Tableau 6: Les différents symptômes de la dépression	- 45 -
Tableau 7: Tableau de classification de l'épisode dépressif caractérisé (59)	- 54 -
Tableau 8: Critères permettant de définir un épisode dépressif léger, modéré ou sévère (61) ... -	55 -
Tableau 9: Classification des antidépresseurs avec les spécialités correspondantes (63)....	- 59 -
Tableau 10: Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques (115).....	- 92 -
Tableau 11: Quelques psychobiotiques avec leurs effets psychopositifs correspondants....	- 96 -
Tableau 12: Impact des micronutriments sur l'état dépressif.....	- 106 -
Tableau 13: Les principaux aliments à privilégier et à éviter dans le régime Méditerranéen (Crétois)	- 108 -

Introduction

Le microbiote intestinal est un ensemble de micro-organismes qui résident dans notre intestin. Il comprend des bactéries, des virus, des parasites et des champignons non pathogènes, souvent appelés commensaux. Ce microbiote constitue un écosystème dynamique en interaction constante avec notre organisme. Différents types de microbiotes coexistent. Nous retrouvons notamment le microbiote intestinal, le plus connu et le plus abondant, mais également le microbiote de la peau, de la bouche, du vagin et des poumons. Le microbiote intestinal étant le plus abondant. Au fil de la vie, ce microbiote subit diverses modifications, influencées par des facteurs environnementaux, notre alimentation, la prise d'antibiotiques, le mode d'accouchement et même notre mode de vie. Ces changements peuvent entraîner un déséquilibre appelé dysbiose, affectant la flore intestinale. La dysbiose intestinale peut avoir des conséquences sur notre santé. Elle est associée à diverses pathologies, notamment digestives, métaboliques, immunitaires et même neurologiques.

L'implication du microbiote intestinal dans les troubles neurologiques a été étudiée en profondeur, et il est désormais reconnu qu'il existe un lien étroit entre le microbiote intestinal et le cerveau. Cet axe de communication entre les deux est appelé l'axe microbiote-intestin-cerveau. L'intestin est souvent qualifié de « deuxième cerveau » en raison de son rôle crucial dans la production de neurotransmetteurs. Environ 70 % de nos neurotransmetteurs sont produits dans nos intestins, et exercent une influence directe sur notre cerveau, affectant à la fois notre cognition et notre personnalité. La dépression est l'une des maladies psychiques les plus courantes, touchant environ 280 millions de personnes dans le monde. Elle est associée à un dysfonctionnement social et à une souffrance personnelle intense, pouvant entraîner des conséquences graves.

Le principal objectif de cette thèse est de démontrer, à partir des connaissances actuelles et des résultats d'études, l'impact de la composition du microbiote intestinal sur la dépression. Nous mettrons également en évidence le rôle potentiellement bénéfique des probiotiques dans la prise en charge des troubles dépressifs. Ces probiotiques agiraient non seulement sur la santé intestinale, mais aussi sur la santé mentale en réduisant l'inflammation et en favorisant l'équilibre intestinal. En outre, nous aborderons l'importance cruciale d'une alimentation saine pour maintenir un microbiote intestinal équilibré et favoriser le bien-être émotionnel.

I. Le microbiote intestinal

1) Qu'est-ce-que le microbiote intestinal ?

Le microbiote intestinal humain correspond à l'ensemble des micro-organismes non pathogènes (bactéries, champignons, parasites eucaryotes, virus...) vivant dans notre système digestif propre à chacun. On le surnomme également la « flore intestinale ». Au niveau de l'organisme, il existe différents microbiotes autres que le microbiote intestinal : on en retrouve au niveau de la peau, de la bouche, du vagin, des poumons... Le microbiote intestinal est le plus peuplé. Il abrite plus de cent mille milliards de bactéries (dix fois plus que le nombre des cellules humaines) avec un poids moyen de 1,5 kg. Il a la capacité d'influencer notre métabolisme, notre système immunitaire et de communiquer avec le cerveau humain. Il est localisé au niveau de l'intestin grêle et du colon, réparti entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur composé de mucus recouvrant la paroi intérieure intestinale (1). Homme et microbiote intestinal vivent en symbiose, c'est-à-dire qu'ils forment une association biologique, durable et réciproquement profitable, chacun d'entre eux tirant des bénéfices de cette association. De manière plus poussée, les êtres humains peuvent être qualifiés d'holobiontes : des supra-organismes symbiotiques, constitués d'une part d'eux-mêmes, mais également par les organismes qu'ils hébergent (2). Le microbiote intestinal est propre à chacun. Il est unique sur le plan quantitatif ou qualitatif. En moyenne, un microbiote sain comporte 160 espèces de bactéries et seulement la moitié est retrouvée d'un individu à l'autre. Cependant, un socle commun de 15 à 20 espèces serait présent chez tous les êtres humains et participeraient aux fonctions essentielles du microbiote intestinal (1).

2) Composition du microbiote intestinal

2.1 Le Mycobiome

Le mycobiome humain correspond à un ensemble de diversité de champignons présent au sein de notre microbiote intestinal et fait partie de la composante fondamentale du corps humain. L'intestin humain est composé de 3 phylums fongiques : Ascomycota, Basidiomycota, Zygomycota. Il est également peuplé par les « 10 genres de bases » tels que *Candida* (notamment *C. albicans*), *Saccharomyces* (notamment *S. cerevisiae*), *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Malassezia* (notamment *M. restricta*), *Cladosporium* (3).

Contrairement aux bactéries, la composition du mycobiome intestinal semble être beaucoup plus variable au fil du temps. Il est très sensible au type de régime alimentaire. En effet, la population de *Candida* est beaucoup plus importante lors d'une alimentation riche en glucides, tandis qu'une alimentation riche en acide gras à chaîne courte induirait une diminution de *Aspergillus* (3).

L'un des principaux rôles des champignons est la modulation de l'homéostasie intestinale. En thérapeutique, *Saccharomyces boulardii* est utilisé afin de diminuer les diarrhées sévères chez les patients atteints du choléra. Il est également prescrit de nos jours comme probiotiques afin de limiter la colonisation ainsi que la récurrence par *Clostridium difficile* à la suite d'une antibiothérapie.(3) Le mécanisme d'action de *Saccharomyces boulardii* se caractérise par l'inactivation des toxines pathogènes, l'inhibition de la prolifération et la croissance des agents pathogènes, booste les défenses immunitaires de son hôte et possède un rôle anti-inflammatoire notamment dans les colites ulcéreuses. Dans des modèles expérimentaux mimant une colite, il a été démontré qu'un traitement antifongique aggraverait l'état inflammatoire de l'intestin et retarderait la durée de rétablissement des animaux. Cela s'explique par une hausse anarchique de bactéries pathogènes. Le mycobiome intestinal produit différentes molécules qui participent à la stabilisation des échanges entre les espèces fongiques. Ces molécules joueraient un rôle dans la prolifération bactérienne en bloquant leurs toxines pathologiques. De ce fait, le mycobiome est capable d'interagir avec les cellules de l'hôte via ses molécules en activant ou réprimant une réponse inflammatoire ainsi qu'en participant au maintien et à la régénération de la muqueuse intestinale (4).

2.2 Le Virome

Le virome humain correspond à l'ensemble des virus eucaryotes, procaryotes, endogènes et bactériens (bactériophages) peuplant le corps humain. On retrouve les virus dans de nombreux sites du corps humain, mais l'intestin est l'endroit le plus peuplé et le plus étudié. Le virome intestinal est établi durant la période précoce de notre vie, en même temps que les bactéries et les autres constituants de notre microbiote intestinal (3). Tous comme les virus ont besoin des cellules de l'hôte pour se multiplier, les bactériophages (qui correspondent à des virus qui ciblent principalement les bactéries) ont besoin des bactéries qu'ils infectent pour se répliquer. Au niveau du mécanisme, les bactériophages se fixent au niveau des récepteurs à la surface des bactéries environnantes, puis les infectent en y injectant leur matériel génétique. Les bactériophages font partis des entités biologiques les plus abondantes et les plus diversifiées sur Terre, on en retrouve 10^{31} . On estime qu'il y a environ 10^{12} bactériophages dans le microbiote intestinal. Les bactériophages vont agir comme des régulateurs des bactéries qu'ils infectent. Ils peuvent à la fois avoir un impact positif ou négatif pour notre santé.

Parmi les effets néfastes, ils peuvent transporter des gènes nécessaires à la production de toxines d'une bactérie pathogène à une bactérie non pathogène. Le devenir d'une infection virale suivant une phase de primo-infection dépend de nombreux facteurs tels que les caractéristiques du virus, de sa relation avec son hôte, de la qualité de la réponse immunitaire, de l'environnement ainsi que de l'état général de l'hôte (5).

Parmi les effets bénéfiques, les bactériophages qui colonisent la couche de mucus engendrent une protection qui vient s'ajouter à la protection immunitaire à travers divers mécanismes en réprimant la répllication de certains virus pathogènes.(4-7) Au cours du XXème siècle, les chercheurs ont testé les bactériophages comme médicament afin de traiter les infections bactériennes telles que la dysenterie (forme sévère de diarrhée qui provoque une inflammation de l'intestin), mais cette approche a été faiblement utilisée car elle était considérée comme moins fiable que les antibiotiques.

Ainsi, le virome intestinal est très lié aux communautés microbiennes eucaryotes étant donné qu'ils partagent une niche commune. Les virus contribuent à la dynamique de l'écosystème, ils fournissent divers éléments génétiques comme des facteurs de virulences ainsi que des gènes qui permettent une potentialisation de résistance aux antibiotiques (3).

Le virome eucaryote humain est composé de nombreuses familles telles que : Adenoviridae, Anelloviridae, Astroviridae, Parvoviridae, Picornaviridae ainsi que Picobirnaviridae.

Ils peuvent à la fois présenter des manifestations symptomatiques, rester latents durant une longue période mais aussi être bénéfiques pour l'hôte (3).

2.3 L'Archaeome

Les archées correspondent à un domaine de vie distinct des bactéries et des eucaryotes. Elles sont à la fois morphologiquement similaires aux bactéries au niveau de la taille, de la forme, et de l'organisation unicellulaire, mais possèdent aussi des caractéristiques similaires aux eucaryotes. En effet, les mécanismes de réplication, de réparation d'ADN, de transcription d'ARN, et de productions de protéines sont les mêmes que ceux retrouvés chez les eucaryotes. Les archées possèdent cependant des caractéristiques uniques rendant leur membrane beaucoup plus stable et rigide. De plus, elles utilisent des voies métaboliques distinctives comme source d'énergie avec la lumière du soleil, des substrats organiques et inorganiques (3).

Les toutes premières archées nommées extrémophiles, ont été identifiées dans des environnements difficiles tels que des milieux où on retrouve des hautes ou basses températures, des pressions relativement hautes ainsi que des endroits acides. Par la suite, elles ont été retrouvées dans des climats modérés, chez les plantes, dans les voies digestives animales, dans le microbiote commensal. Elles constituent une partie considérable de la biomasse microbienne de la Terre. Il y a plus de 35 ans, le premier archaïon a été découvert dans les excréments humains : *Methanobrevibacter smithii*. Au cours des décennies suivantes, l'aperçu de l'archéome humain s'est limité à trois archéons retrouvés au niveau des selles humaines : *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae* et *Methanomasilliicoccus luminyensis*.

Au niveau du tractus gastro-intestinal humain, la majorité des archées sont des organismes producteurs de méthane. Ils ont la capacité de respirer du H₂ et de produire du méthane dans des conditions anaérobies. Il existe une relation syntrophique avec les espèces bactériennes. La fermentation anaérobie des bactéries entraîne la production d'acide gras à chaîne courte tels que l'acétate, le propionate, le butyrate, le dioxyde de carbone et l'hydrogène gazeux. Cependant, l'accumulation de l'hydrogène gazeux va entraîner une inhibition de la production d'énergie au niveau des bactéries. Les archées (méthanogènes) en éliminant cet hydrogène gazeux vont améliorer l'efficacité de la fermentation bactérienne, permettant ainsi une dégradation anaérobie plus complète de la matière organique. L'Archaeome est donc un composant clé dans le processus métabolique et le rendement énergétique de l'ensemble du microbiote humain (3).

Cependant, le rôle des archées dans la santé et la maladie humaine est un sujet controversé. Une prévalence élevée de *M. smithii* et *M. luminyensis*, ainsi que leur faible potentiel immunogène démontre que ces espèces sont des microbes intestinaux commensal typiques.

Il a été démontré que *M. luminyensis* était capable de dégrader la triméthylamine, un composé responsable de troubles rénaux chroniques et de maladies cardiovasculaires. D'autre part, les archées, en particulier les archées méthanogènes, seraient impliquées dans le ralentissement du transit intestinal par la production de méthane qui engendrerait constipation et troubles gastro-intestinaux (3).

2.4 Les Parasites eucaryotes

De plus en plus de preuves démontrent qu'au lieu d'engendrer des maladies, une proportion importante de ces organismes peuvent être des acteurs dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Grâce à des méthodes de diagnostic parasitologique et moléculaire, 15 genres différents de protozoaires ont été identifiés : Amoebozoans, Flagellates, Ciliates, Stramenopiles, Apicomplexans... faisant partis des parasites commensaux du tractus gastro-intestinal humain (3).

Ils auraient potentiellement des effets au niveau du système immunitaire ainsi que sur les autres microorganismes. Certaines théories ont été développées et postulent que vivre avec un parasite pourrait orienter la réponse immunitaire et donc avoir un effet protecteur au niveau de l'inflammation des intestins mais les études restent peu nombreuses (7).

2.5 Les Bactéries

La colonisation bactérienne se réalise, progressivement suivant un ordre bien précis. On retrouve dans un premier temps les bactéries qui ont besoin d'oxygène pour se multiplier, on les appelle les bactéries aérobies (Entérocoques, Staphylocoques...) accompagnées de bactéries anaérobies facultatives (Streptococcus, Lactobacillus...) pouvant se développer en présence et en absence d'oxygène, qu'on retrouve principalement dans le duodénum, le jéjunum et l'iléum. Ces dernières vont favoriser l'implantation des bactéries anaérobies strictes qui prolifèrent qu'en l'absence d'oxygène, élément toxique pour elles, qu'on retrouve au niveau du colon. (Bacteroides, Clostridium, Bifidobacterium...). (1-7) (Figure 1)

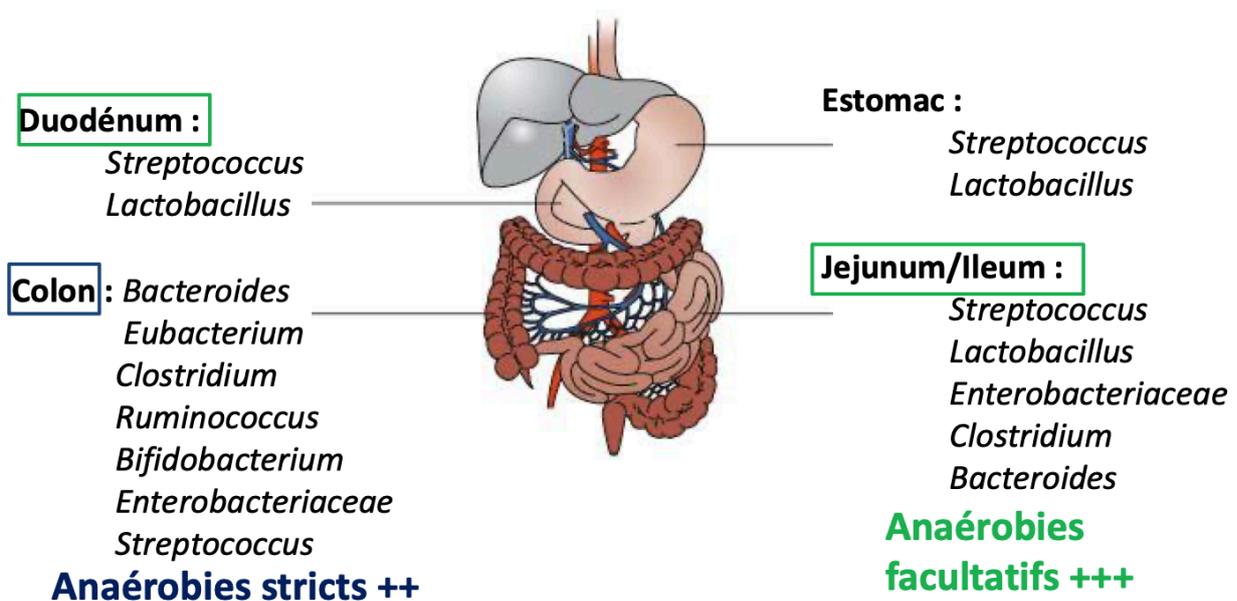


Figure 1: Composition du microbiote digestif (8)

Le microbiote est composé de manière générale de bactéries anaérobies.

Il est dominé par trois phylas bactériens :

- Les Firmicutes (60 à 80%), incluant *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*
- Les Bacteroidetes (15 à 30%), incluant *Bacteroides*, *Prevotella*
- Actinobacteria (2 à 25%), incluant *Bifidobacterium* (8) (Figure 2)

Puis on retrouve d'autres espèces telles que Proteobacteria (*Helicobacter*, *Escherichia*), Fusobacteria, Cyanobacteria, Verrumicrobia (9).

Même si certaines espèces sont assez récurrentes, nous avons tous un microbiote spécifique et unique. Il faut savoir qu'un microbiote sain comporte en moyenne 170 à 200 espèces différentes et que seulement 30% de ces espèces sont cultivables en laboratoire ce qui laisse encore 70% qui nous sont inconnues. De l'œsophage au rectum, on retrouve une différence importante dans la diversité et le nombre de bactéries qui peut varier de 10^1 par gramme de contenu dans l'œsophage et l'estomac à 10^{12} par gramme dans le côlon et l'intestin distal. Outre les genres de phyla prédominants tels que Firmicutes, Bacteroidetes, ainsi que Actinobacteria, le côlon humain abrite aussi des agents pathogènes primaires. On retrouve des espèces telles que *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, retrouvées en grande quantité dans le phyla Proteobacteria (Tableau 1) Mais elles restent en faible quantité. Un microbiote

intestinal sain est représenté par une faible abondance de Protéobactéries et une forte proportion de Bacteroides, Prevotella et Ruminococcus (10).

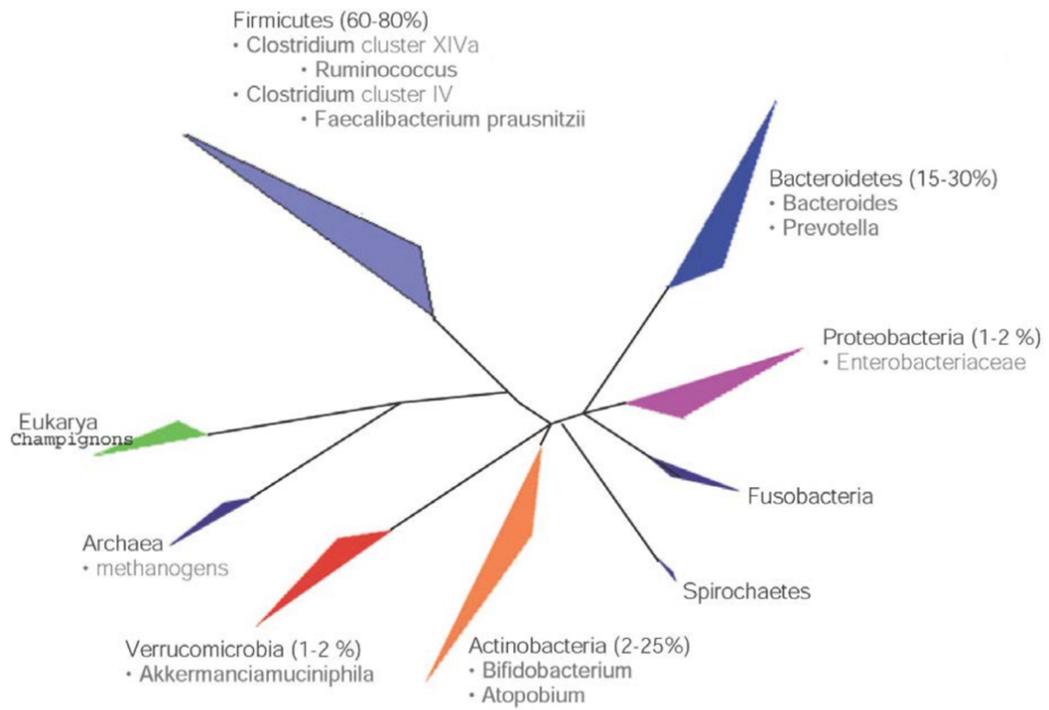


Figure 2: Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries présentes dans le côlon (11)

Tableau 1: Différents phylums bactériens avec leur concentration approximative par gramme de selles (12)

Phylum (et concentration approximative par gramme de selles)	Classe	Ordre	Famille/cluster*	Représentants « célèbres »*
Actinobacteria (10 ¹⁰)	Actinobacteria	Actinomycetales	Actinomycetaceae Corynebacteriaceae	
		Bifidobacteriales	Bifidobacterium	Bifidobacterium bifidum
Bacteroidetes (10 ¹¹)	Bacteroidetes	Bacteroidales	Bacteroidaceae Prevotellaceae Porphyromonadaceae	Bacteroides fragilis
Firmicutes (10 ¹¹)	Bacilli	Bacillales		
		Lactobacillales	Lactobacillaceae Lactococcaceae Leuconostocaceae Streptococcaeae	Lactobacillus plantarum
	Clostridia	Clostridiales	Cl cluster IV, XIV, ...	Faecalibacterium prausnitzii
Fusobacteria (10 ¹⁰)	Fusobacteria	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	
Proteobacteria (10 ⁸)	alphaproteobacteria			
	gammaproteobacteria	aeromonadales		
		Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Escherichia coli
		Pasteurellales		
		Pseudomonadales		
		Vibrionales		
Deltaproteobacteria	Desulfovibrionales			
Epsilonproteobacteria	Campylobacteriales	Campylobacteraceae Helicobacteraceae	Campylobacter jejuni Helicobacter pylori	
Verrucomicrobia (10 ⁹)	Verrucomicrobia	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Akkermansia muciniphila
Euryarchaeota (10 ⁹)	Methanobacteria	Methanobacteriales	Methanobacteriaceae	Methanobrevibacter smithii
Ascomycota (10 ⁴)	Eurothomycetes	Eurotiales	Trichomaceae	
	Saccharomycetes	Saccharomycetales	Saccharomycetaceae	S. cerevisiae

- Les Firmicutes

Les Firmicutes représentent un des phyla les plus abondants avec Bacteroidetes et jouent un rôle important dans les relations bactéries intestinales et santé humaine. Nombreux de ses composants permettent de décomposer les glucides ne pouvant pas être digérés par les enzymes du corps humain tels que les fibres alimentaires ou l'amidon. *Lactobacillus* et *Faecalibacterium* possèdent une activité probiotique produisant des acides gras à chaîne courte comme le butyrate, bénéfique pour la santé. Cependant, on retrouve aussi des espèces pathogènes telles que *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* responsables de diverses infections pouvant être graves. Les bactéries réductrices de sulfate sont aussi retrouvées dans le phyla Firmicutes, mais aussi Proteobacteria. Elles produisent du sulfure d'hydrogène (H₂S) qui est hautement toxique. Le phyla Firmicutes est impliqué dans de nombreux processus à la fois métaboliques, enzymatiques, hormonaux, dans l'absorption des minéraux et son équilibre est essentiel pour le fonctionnement optimal des intestins (13).

- Les Bacteroidetes

Le phyla Bacteroidetes est bénéfique de notre corps car il participe à certaines conversions métaboliques essentielles telles que la dégradation des protéines ou des polymères de sucres complexes (légumineuses, pâtes, riz). Il contribue à la libération d'énergies à partir des fibres alimentaires et de l'amidon, et constitue une source importante de propionate. C'est un phyla qui possède également des agents pathogènes opportunistes (*Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas*). Les membres de ce groupe possèdent des activités qui peuvent aider à supprimer l'inflammation, mais à l'inverse, ils ont aussi le pouvoir de favoriser cette inflammation. Le déséquilibre peut être provoqué par diverses maladies métaboliques, intestinales, inflammatoires qui entraînent une surexpression de protéases et hydrolases microbiennes (13).

- Les Proteobacterias

Ce phyla est composé majoritairement de bactéries gram-négatives avec une variété de plusieurs agents pathogènes. On retrouve *Escherichia*, *Salmonelle*, *Vibrio*, *Helicobacter*, *Yersinia*, *Legionellales*. La famille des enterobacteriaceae est le principal représentant de ce phyla et niche dans notre intestin en quantité équilibrée.

Les bactéries de ce phyla sont impliquées dans de nombreux processus de dénitrification et de réduction de nitrates. Le déséquilibre de ce phyla est considéré comme important dans de nombreuses maladies (13).

- Les Actinobacterias

Les Actinobactéries incluent principalement des bactéries Gram-positives comportant trois grandes familles principales : Bifidobacteriaceae, Coriobacteraceae, Corynebacteriaceae. Une grande partie des Actinobactéries sont saprophytes, c'est-à-dire capables de décomposer un large éventail de débris végétaux, animaux, lors du processus de décomposition. Ce phyla comprend les groupes Streptomyces et Micromonospora qui sont responsables de la production de nombreux métabolites bioactifs utiles à l'homme en tant qu'anti-microbiens, inhibiteurs d'enzymes et de substances de contrôle de l'équilibre intestinal (molécules de signalisations, immunomodulateurs). Bifidobacterium est l'une des familles les plus importantes avec une liste d'effets positifs très vaste. Elle joue un rôle dans la régulation de l'homéostasie microbienne intestinale, inhibe les bactéries nocives et opportunistes pour notre organisme, module les réponses immunitaires, réprime les composés cancérigènes, produit des vitamines, convertie des composés alimentaires en molécules bioactives, réduit les endotoxines LPS (toxine produite par des bactéries gram-négatives et responsable de réaction inflammatoire) dans l'intestin (13).

3) Acquisition de microbiote intestinal

La transmission du microbiote se réalise dès le stade fœtal entre la mère et son enfant. Le placenta est colonisé par les bactéries non pathogènes de la flore buccale de la mère imprégnant de ce fait, le fœtus durant son développement. L'instauration d'un microbiote sain se réalise durant les premières années de vie de l'enfant. Il faudra alors environ 2 à 3 ans avant que le microbiote intestinal de l'enfant arrive à maturité et se stabilise. Il va évoluer sous l'effet de diverses conditions périnatales telles que le mode d'accouchement, la diversification alimentaire, l'allaitement, l'environnement, l'hygiène de l'enfant ainsi que de la prise régulière ou non de traitement médicamenteux.

3.1 Facteurs néonataux

L'enfant accouché par voie vaginale est en contact direct avec le microbiote vaginal et fécal de celui de la mère. Ainsi, son microbiote intestinal sera colonisé par des microbes associés au vagin et au rectum de la mère tels que *Lactobacillus* et *Prevotella*. Le nourrisson né par césarienne n'aura pas eu de contact direct avec le microbiote vaginal de la mère. Il sera colonisé par les micro-organismes de la peau maternelle, de l'environnement hospitalier ainsi que du personnel hospitalier. De ce fait, il possède une complexité réduite du microbiote intestinal et a moins de chance d'être colonisé par des organismes tels que *Bifidobacterium* et *Bacteroides* au profit de *Clostridium sensu stricto* ainsi que *Clostridium difficile* (14).

Un effet protecteur de l'accouchement naturel a été démontré par la différence de microbiotes observés entre les bébés nés par voie vaginale et par césarienne. En effet, la césarienne entraînerait des implications sur le long terme telles qu'un taux très réduit de cytokines. Un risque accru de troubles immunitaires tels que l'asthme, diabète de type I, allergies ainsi qu'une incidence plus élevée d'obésité sont également observés (14).

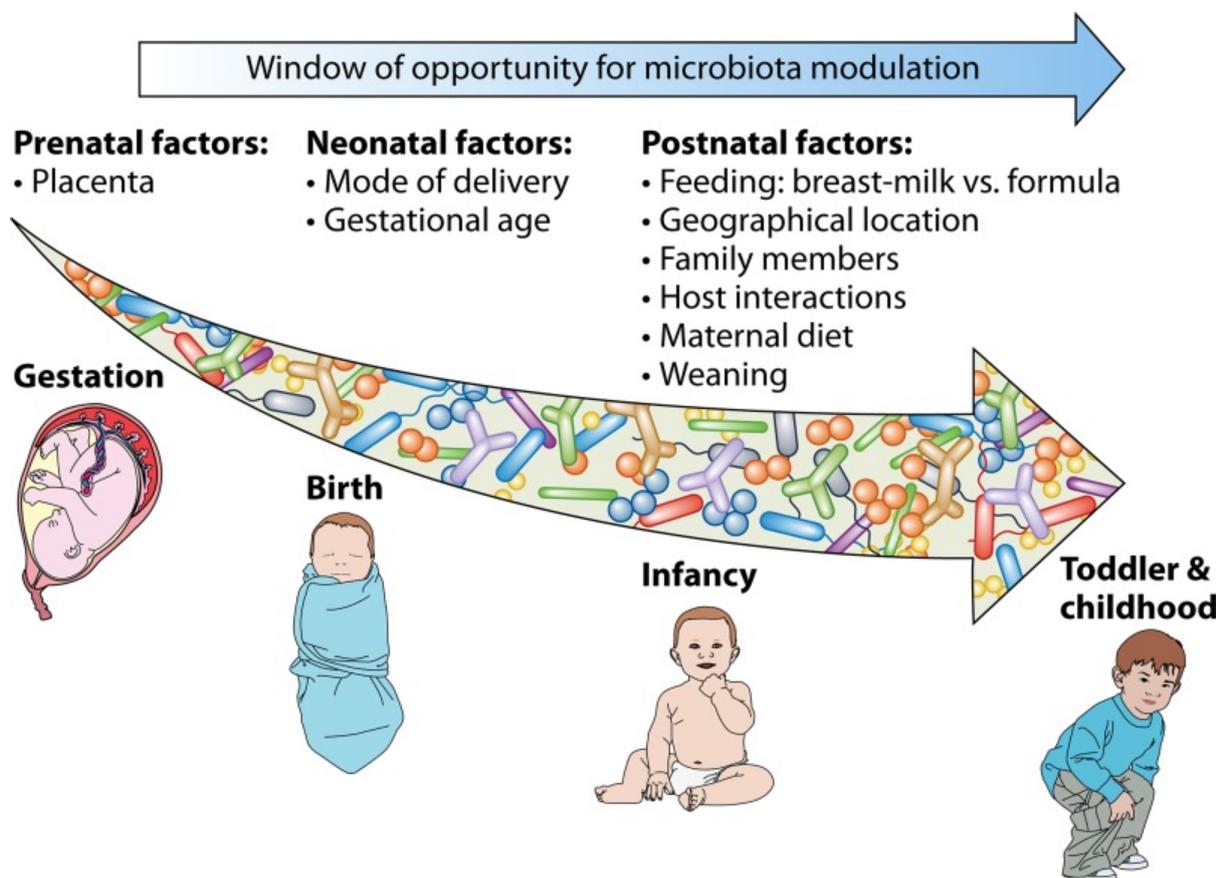


Figure 3: Différentes opportunités pour la modulation du microbiote intestinal de la gestation jusqu'à la petite enfance (14)

L'âge gestationnel joue également un rôle important dans l'établissement du microbiote intestinal du nourrisson. (Figure 3) Les nouveau-nés sont dits « prématurés » lorsqu'ils naissent avant 37 semaines de gestation. Ils font souvent face à de nombreux problèmes de santé tels qu'un intestin immature, des problèmes immunitaires, respiratoires et neurologiques. Le long séjour à l'hôpital comportant une respiration artificielle ainsi qu'une alimentation par voie parentérale interfèrent avec la méthode naturelle d'acquisition et de développement du microbiote entraînant une composition déviante. En effet, leur microbiote est moins diversifié que celui des enfants nés à terme. On remarque un retard de colonisation par les Bifidobactéries, les Lactobacillus ainsi que par les bactéries jouant un rôle protecteur telles que les entérocoques et les entérobactéries (15).

3.2 Facteurs postnataux

Le type d'alimentation est un facteur majeur dans l'élaboration de la colonisation microbienne précoce. L'alimentation influence la composition microbienne ainsi que la fonction gastro-intestinale. L'allaitement maternel fournit un ensemble d'agents promicrobiens, antimicrobiens, de nutriments et d'oligosaccharides (Human Milk oligosaccharide (HMO), qui ont un rôle de prébiotiques)(15) qui améliorent la croissance et la fonction du microbiote intestinal. Les IgA obtenues grâce au lait maternel favorisent un système immunitaire régulateur et tolérogène.

De l'autre côté, les nourrissons nourris au lait maternisé vont avoir un apport plus enrichi en glucides, bactéries, micronutriments ce qui entraîne plusieurs possibilités de colonisation bactérienne. Cela permet une divergence précoce vers une composition de microbiote de type adulte. Lors de l'introduction progressive de nouveaux aliments, des modifications bactériennes ont lieu avec un remplacement des Proteobacteria et Actinobacteria par des Firmicutes et des Bacteroidetes en étant dominant dans le microbiote intestinal infantile.

Cinq jours après l'arrêt du lait maternel, au passage du lait maternisé (de bovin), une modification du microbiote s'installe avec une augmentation de genres Bacteroides, Blautia et Ruminococcus suivi d'une diminution de Bifidobacterium ainsi que de Lactobacillus. Le passage d'une alimentation exclusivement à base de lait à une alimentation solide entraîne le développement d'un microbiote mature avec la formation de gènes responsables de la dégradation des amidons, des glucides complexes, des xénobiotiques ainsi que de la production de vitamines (14).

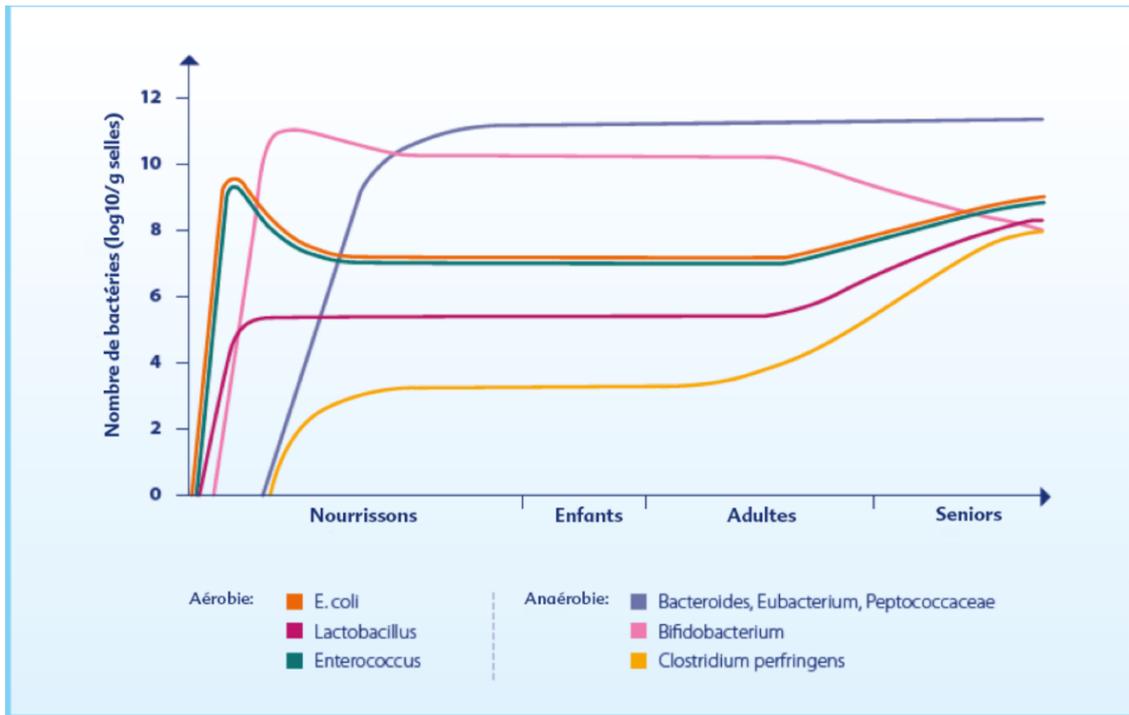


Figure 4: Évolution de la composition du microbiote intestinal au cours de la vie (16)

L'enfant va subir une première colonisation par des microorganismes aérobies. Parmi eux, on retrouve des espèces d'entérobactéries, des lactobacilles et E.Coli. Ces espèces vont peu à peu consommer l'oxygène présent au niveau des intestins ce qui va engendrer un environnement propice au développement des bactéries anaérobies strictes telles que les Bacteroides et les Bifidobactéries (16)(Figure 4). Une fois le microbiote mature, la composition en espèces minoritaires peut varier mais celle des groupes de bactéries majoritaires reste stable au fil du temps. Cependant, un traitement incluant des antibiotiques, des changements alimentaires ou bien des infections intestinales peuvent entraîner des modifications temporaires. Un phénomène de régénération du microbiote intestinal permet un retour à l'équilibre après un élément perturbateur (15).

4) Fonctions du microbiote intestinal

Le nombre des gènes des micro-organismes intestinaux (métagénome) est cent fois supérieur à celui du génome humain. Ils contrôlent donc une multitude de fonctions physiologiques et pathologiques. Les rôles des différents micro-organismes sont souvent communs à des « phylas », mais peuvent aussi être restreints à certaines espèces voire seulement certaines souches (17).

- Métabolisation des nutriments

Une grande partie des aliments que nous mangeons, notamment les fibres non digestibles, n'est pas absorbée directement par nos cellules car nous n'avons pas les enzymes nécessaires à leur dégradation. Ce sont alors nos bactéries intestinales (notamment Bacteroides et Firmicutes) qui s'en nourrissent et les digèrent ce qui va entraîner par la suite, une libération de molécules bénéfiques pour notre organisme, les acides gras à chaîne courte (le butyrate, l'acétate et le propionate). Le propionate et l'acétate sont fabriqués par des bactéries du groupe Bactéroïdes tandis que le butyrate est produit par différentes bactéries du groupe Firmicutes(18). Le butyrate correspond à l'acide gras à chaîne courte le moins abondant de notre organisme. En effet, il représente que 15% des acides gras à chaîne courte produits, contre 60% pour l'acétate et 25% pour le propionate. Il correspond à la principale source d'énergie des cellules épithéliales du côlon, notamment les colonocytes (18). Le butyrate joue un rôle important au sein de notre organisme car il permet de prévenir l'accumulation de sous-produits qui sont toxiques pour notre organisme tel que le D-lactate (10). De plus, différentes études montrent que le butyrate inhibe les cytokines pro-inflammatoires et stimule les cytokines anti-inflammatoires. Cela s'explique par le fait que le butyrate inhibe également le facteur de transcription NF-κB (nuclear factor-kappa B) qui contrôle certains processus de l'inflammation et de l'immunité.

Il protège également la muqueuse intestinale de plusieurs façons :

- En activant la production de mucine qui a pour rôle de renforcer la couche de mucus, protégeant les cellules contre diverses agents pathogènes
- En activant la production de protéines des jonctions serrées
- En stimulant la production de peptides anti-microbiens
- En favorisant l'apoptose des cellules cancéreuses, et en s'opposant à la progression des cellules tumorales

- En exerçant un effet anti-inflammatoire avec le propionate en induisant la différenciation des cellules régulatrices T (19)
- En améliorant les mouvements du côlon (18)

L'acétate et le butyrate joueraient également un rôle dans la synthèse des lipides. Il a été démontré que *Bacteroides thetaiotaomicron* augmente l'efficacité de l'hydrolyse lipidique en supprimant l'inhibition de l'activité de la lipoprotéine lipase dans les adipocytes. La lipase est une enzyme qui permet la digestion des graisses, elle est essentielle pour le bon fonctionnement du système digestif.

Une autre fonction métabolique majeure du microbiote intestinal est la biosynthèse de vitamine K, folates, cobalamines, biotine, thiamine, riboflavine et de plusieurs composants de la vitamine B. Par ailleurs, il a été également démontré que le genre *Bacteroides* synthétisent de l'acide linoléique conjugué, qui a pour rôle d'être antiathérogène, antidiabétique, antiobésogène, hypolipidémique et immunomodulateur (10).

Le microbiote intestinal exerce également une influence sur le succès des traitements médicaux. Il a été démontré que le microbiote intestinal inactive certains médicaments au niveau de l'intestin qui pourraient générer des composés toxiques pour notre organisme tel que le sulfure d'hydrogène. De manière générale, notre intestin convertit le sulfure d'hydrogène luminal en thiosulfate, qui en cas d'inflammation, sera à son tour oxydé en tétrathionate. A concentration élevée, le sulfure d'hydrogène inhibe la cytochrome 1c oxydase qui va entraîner l'inactivation des mitochondries qui ont pour rôle de fournir aux cellules l'énergie dont elles ont besoin. Cependant, à des concentrations de l'ordre du micromolaire, il possède des effets détoxifiants pour l'organisme et soulagerait l'inflammation (20).

Le couple cellules intestinales/microbiote joue donc un rôle essentiel dans l'absorption, la digestion ainsi que la distribution d'éléments nutritifs. Mais ce n'est pas tout, il jouerait également un rôle dans la production de signaux pouvant se propager dans tous l'organisme et entraîner des effets à distance. En effet, ces signaux peuvent être transportés par nos cellules intestinales, nos bactéries, les métabolites de nos bactéries jusqu'au sang pour aller agir sur l'ensemble de notre organisme. L'intestin étant très riche en connexions nerveuses, ces métabolites peuvent également agir sur place en activant ces connexions et en transmettant l'information. L'écosystème microbiote/intestin est ainsi capable d'agir localement, mais aussi

à distance grâce aux métabolites, mais aussi grâce à des réseaux de neurones. De ce fait, le microbiote intestinal jouerait un rôle majeur dans l'axe intestin/cerveau (21).

- Protection antimicrobienne

Le système immunitaire de la muqueuse intestinale se trouve dans une situation complexe. En effet, afin de garder une homéostasie normale, il doit à la fois être tolérant aux commensaux qui sont bénéfiques pour la santé mais aussi prévenir la surcroissance des agents pathogènes résidents. Le premier mécanisme de protection antimicrobienne est la couche de mucus à deux étages au niveau du gros intestin. Au niveau de l'intestin grêle, ce sont les protéines antimicrobiennes qui vont jouer un rôle beaucoup plus important car le mucus ici est discontinu. Le microbiote intestinal est à l'origine de la production de protéines antimicrobiennes grâce à ses composants structurels et ses métabolites. On retrouve les cathélicidines, les lectines de type C ainsi que les (pro)défensines qui sont produites par les cellules de Paneth. Certaines familles de bactéries jouent un rôle clé dans cette protection antimicrobienne. Les *Bacteroides thetaiotaomicron* induisent la production de matrilysine qui va permettre de transformer la pro-défensine en défensine active. La production d'acide lactique par *Lactobacillus* permet d'augmenter l'activité antimicrobienne en perturbant la membrane externe des parois cellulaires bactériennes.

Le microbiote intestinal possède un autre mécanisme qui est de contrôler la prolifération de souches pathogènes par la production d'immunoglobulines locales. Les organismes tels que *Bacteroides* activent les cellules dendritiques intestinales, qui vont permettre aux plasmocytes de produire des IgA. Ces IgA vont venir recouvrir le microbiote intestinal lui permettant d'être plus résistant à la dégradation par les protéases bactériennes (10).

- Immunomodulation

Le microbiote intestinal contribue à l'immunomodulation en synergie avec le système immunitaire inné et adaptatif. Des études menées sur des animaux sans germes montrent que la colonisation du microbiote intestinal dès le début de la vie est très importante pour le développement de notre système immunitaire. En effet, les animaux sans microbiote intestinal présentent des ganglions lymphatiques mésentériques plus petits, ont une immunité de la muqueuse intestinale faiblement développée, avec un nombre réduit de cellules immunitaires

telles que les plasmocytes qui produisent les IgA, les lymphocytes T CD4, CD8 ce qui a pour conséquence une baisse drastique de la capacité de leur organisme à combattre les bactéries pathogènes. Une autre possibilité de régulation physiologique de l'hôte par le microbiote intestinal est la production de métabolites diversifiés qui résultent de la fermentation bactérienne des fibres dans le côlon, les acides gras à chaîne courte aux propriétés anti-inflammatoires. Une forte abondance de bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte pourrait protéger l'hôte de la survenue d'inflammation et de maladies du côlon. De plus, les acides gras à chaîne courte améliorent aussi les mécanismes de défense en fortifiant la fonction de barrière des cellules épithéliales intestinales par augmentation de différenciation des cellules en gobelet (responsables de la synthèse de mucus), par augmentation de transcriptions des gènes de la mucine, en facilitant l'assemblage de jonctions serrées ainsi qu'en produisant des niveaux élevés d'acétates permettant de conférer une protection envers des entéropathogènes mortels (22).

Certaines études montrent que la présence d'espèces spécifiques de bactéries sont capables de modifier les réponses immunitaires en favorisant le développement de certains sous-types de lymphocytes. Les bactéries filamenteuses segmentées (SFB) (famille des Clostridiales) induisent la production d'IL17 et d'IL22 et favorisent la régénération de cellules Th17 (22). L'interleukine-17 est une cytokine pro-inflammatoire qui protège contre les infections bactériennes extracellulaires et fongiques au niveau de l'épithélium et des muqueuses (23). Elle va déclencher une réponse inflammatoire locale, produire des peptides antimicrobiens afin d'attirer les cellules sur le site de l'inflammation.(24) L'interleukine-22 est aussi une cytokine essentielle participant à la défense de l'organisme contre des pathogènes extracellulaires au niveau des muqueuses. Elle permet la synthèse de protéines antimicrobiennes (protéines S100, bêta-défensines, les protéines REG) (25).

Cependant, il existe un danger pour l'hôte, les bactéries commensales peuvent induire des réactions inflammatoires délétères pour l'intestin. Ce paradoxe s'explique par le fait que les microbes pathogènes et commensaux possèdent les mêmes motifs qui permettent d'induire une réponse inflammatoire, les lipopolysaccharides (LPS). Lorsqu'ils sont détectés, une réaction en chaîne va s'activer et notre système immunitaire va juguler l'infection. Il existe donc une tolérance envers nos bactéries intestinales qui permet en cas d'infection, d'éliminer les bactéries pathogènes tout en conservant les protectrices. Cet équilibre est fragile, et toute perturbation de notre microbiote intestinal peut entraîner une dérégulation et une activation anormale de notre système immunitaire (21). Un équilibre homéostatique doit être maintenu entre la tolérance de

la flore commensale avec une réactivité réduite du système immunitaire intestinal vis-à-vis des bactéries commensales inoffensives et les réactions pro-inflammatoires protectrices contre les agents pathogènes gastro-intestinaux (26).

- Fonction de barrière

L'épithélium intestinal constitue la première couche de cellules se trouvant à l'interface entre la lumière de l'intestin (où se situe le microbiote intestinal) et le milieu intérieur. Ce tissu est entièrement renouvelé tous les 4 à 5 jours. Il est capable de se régénérer rapidement à la suite d'altérations provoquées par différents agents chimiques ou pathogènes. Cette capacité de régénération est due en grande partie à la présence de cellules souches intestinales à fort potentiel prolifératif. À la suite de cette prolifération active, ces cellules souches intestinales vont donner naissance à des cellules progénitrices qui, à la suite de plusieurs cycles de divisions cellulaires, se différencient pour donner l'ensemble des cellules appartenant aux quatre lignages principaux de l'intestin : les entérocytes/colonocytes, les cellules entéroendocrines, les cellules sécrétrices de mucus ainsi que les cellules de Paneth. Plusieurs études démontrent que le stimulus microbien joue un rôle essentiel dans la régénération intestinale. La communication entre le microbiote et la muqueuse intestinal repose en grande partie sur les récepteurs de l'immunité innée (Pattern recognition receptors (PRR)), exprimés par les cellules épithéliales et les cellules immunitaires au niveau de l'intestin. Les PRR reconnaissent sélectivement des composants bactériens conservés et partagés par différents groupes de micro-organismes. Différentes familles de PRR ont été identifiées telles que les TLR (toll-like receptors) ainsi que les NLR (nod-like (nucleotide oligomerization domain receptors)). La liaison des PRR à leur ligand microbien entraîne une cascade de signalisation intracellulaire entraînant une réponse de type inflammatoire via l'activation du facteur de transcription NF- κ B, responsable de la production de cytokines pro inflammatoires (IL-6, IFN γ , IL-1 β) (27).

La couche de mucus intestinal joue un rôle primordial dans la protection intestinale contre les agressions mécaniques, chimiques, biologiques. Elle crée une enveloppe recouvrant les cellules intestinales, les protégeant des substances extérieures toxiques. La couche de mucus constitue également une source de nutriments et de sites de fixations pour les bactéries de notre microbiote intestinal. Elle représente un habitat sélectif naturel et biologique pour le microbiote intestinal grâce à la présence de glycanes de mucine qui servent de sites d'attaches aux bactéries

favorisant leur colonisation. En plus de fournir des sites de fixation, les glycanes de mucine servent de nutriments aux bactéries, favorisant leur réplication et la production d'acide gras à chaîne courte. De plus, les bactéries bénéfiques peuvent protéger contre l'invasion d'agents pathogènes en augmentant la production de mucus et en occupant les sites de liaisons disponibles sur les mucines, empêchant ainsi l'adhésion des agents pathogènes (28). Les bactéries du microbiote intestinal jouent aussi un rôle dans le maintien de l'intégrité de la barrière de l'épithélium intestinal. Elles ont plusieurs fonctions telles que le maintien des jonctions cellule à cellule, favorise la réparation épithéliale à la suite d'une lésion et régule aussi le renouvellement des entérocytes. Par exemple, *Bacteroides thetaiotaomicron* joue un rôle dans l'expression du gène *spr2a*. Il code pour une petite protéine II qui est riche en proline, et qui est impliquée dans le maintien des desmosomes (20).

5) La dysbiose

Par définition, « la dysbiose est une rupture du délicat équilibre entre les milliards de microorganismes du microbiote et de ses bonnes relations avec notre corps. » (29)

En grec, « bios » signifie vivant et le préfixe « dys » correspond à mauvais. C'est une altération de la composition du microbiote intestinal qui engendre par la suite, une altération de ses fonctions. Plusieurs phénomènes traduisent cette dysbiose, on retrouve :

- Une modification importante de la répartition des proportions des grandes familles bactériennes, avec une baisse de lactobacilles et bifidobactéries.
- Une disparition importante de micro-organismes utiles vivant au sein de notre microbiote intestinal.
- Une perte de la diversification microbienne.
- Une prolifération des micro-organismes pathogènes.

Il en résulte un déséquilibre entre les mauvaises et les bonnes bactéries avec une hausse de bactéries pathogènes. Ainsi, notre microbiote va moins bien assurer sa fonction de protection ainsi que ses rôles essentiels au sein de notre organisme (29).

Au niveau des symptômes, ils sont divers et variés, ce qui rend le diagnostic très complexe (30)(Tableau 2).

Tableau 2: Les différents symptômes qu'on retrouve dans une dysbiose

Troubles digestifs	- Reflux gastro-œsophagien - Brûlures d'estomac, ballonnements, flatulences, douleurs abdominales - Diarrhées, constipations - Halitose
Troubles psychiques	- Fatigue - Maux de tête - Anxiété, insomnies - Dépression, stress, anxiété, autisme, TOC
Troubles cutanés	- Acné - Psoriasis - Allergies cutanées, eczéma
Troubles hormonaux	- Cystite - Vulvo-vaginite - Perte de libido - Syndrome prémenstruel
Troubles immunologiques	Infections digestives à répétition
Carences en vitamines et minéraux	- Vitamines :D, K, B - Minéraux : fer, calcium, magnésium

Les raisons pour lesquelles une dysbiose s'installe peuvent être nombreuses. Les principales causes de ces déséquilibres sont les suivantes.

5.1 Facteurs à l'origine de dysbiose

- Antibiothérapie

Les antibiotiques perturbent l'écosystème de notre intestin et par l'appauvrissement de nos bonnes bactéries intestinales, entraînent une augmentation du risque de maladies inflammatoires. En effet, la déplétion en masse de nos bactéries commensales par la prise d'antibiotiques entraîne le décès de plusieurs niches, ce qui par la suite, entraîne une grande vulnérabilité de l'hôte à une colonisation excessive par des agents pathogènes opportunistes qui a pour origine la dysbiose. La plupart des antibiotiques n'étant pas spécifiques et ne visant pas qu'un seul agent pathogène, ils éliminent un grand nombre d'habitants microbiens intestinaux qui sont fondamentaux pour notre santé. Cela a pour conséquence un microbiote plus fragile aux intrusions et à la colonisation d'agents pathogènes. Dans certaines études, il a été démontré que l'utilisation excessive d'antibiotiques chez les jeunes souris entraînait des réponses

immunitaires pro-inflammatoires avec une hausse du risque potentiel de maladies inflammatoires sur le long terme (22). En temps normal, les effets de l'antibiothérapie persistent sur quelques semaines allant à plusieurs mois.

Une étude a testé les effets de la Clindamycine sur la composition du microbiote intestinal durant une semaine, et les effets de ce traitement ont eu un impact sur la composition microbienne jusqu'à plusieurs années après le traitement. L'abondance des Bacteroides a diminué fortement à la suite de l'antibiothérapie, mais un phénomène d'augmentation de clones de Bacteroides résistant à ce traitement a persisté durant 2 ans. Une telle modification peut avoir pour conséquence sur le long terme des résistances bactériennes aux antibiotiques (31). Tous les antibiotiques n'ont pas le même effet impactant le microbiote intestinal car leur mode d'action est différent. De ce fait, ils peuvent abîmer des sous-populations spécifiques du microbiote. Une autre étude sur les souris confirme ce propos. Lors de la comparaison des effets de deux traitements antibiotiques par voie orale (vancomycine et métronidazole) contre Clostridium difficile, il a été démontré que la vancomycine perturbait d'avantage le microbiote, engendrant une baisse de résistance à l'infection par Clostridium difficile sur le long terme. Il en découle une colonisation par Enterococcus, K.pneumoniae ainsi que E.coli résistants à la vancomycine (31). Il est à noter que Clostridium difficile est la principale cause d'infection nosocomiale entraînant des diarrhées très sévères à la suite de prise d'antibiotiques chez l'Homme et pouvant avoir des répercussions très grave sur l'organisme (32).

- Le vieillissement

Le microbiote intestinal subit, comme les autres organes, les conséquences des différents changements physiologiques liés au processus de vieillissement ainsi que certaines conséquences indirectes comme des modifications du régime alimentaire ou des conditions de vie. Chez le sujet âgé, un grand nombre de facteurs sont modifiés tels que le régime alimentaire avec une altération de l'appétit, du goût, de l'odorat associés à des problèmes de mastication, un changement de statut socio-économique, une moindre mobilité, l'hospitalisation, des problèmes de sénilité, ainsi qu'une hausse de prise de traitements médicamenteux puisqu'ils constituent 30% des prescriptions totales. Les effets secondaires de ces traitements (comme diarrhée et constipation) fragilisent d'autant plus l'équilibre du microbiote intestinal. Les infections à Clostridium difficile sont d'autant plus récurrentes surtout chez les personnes âgées qui sont traitées par antibiotiques ou hospitalisées (33). Le microbiote intestinal des personnes

âgées est caractérisé par une biodiversité réduite, une hausse de pathobiontes (streptocoques, staphylocoques, entérocoques, entérobactéries) et une baisse de bifidobactéries. Ces pathobiontes font partis des bactéries anaérobies facultatives qui sont présentes en faible quantité dans un microbiote intestinal sain. Elles sont capables de se multiplier dans des conditions inflammatoires et d'entretenir une inflammation. La barrière intestinale constitue un site important pour les interactions de l'hôte avec son environnement (principalement aliments et micro-organismes). Elle permet d'empêcher le passage de micro-organismes et de substance nocives tout en permettant l'acquisition de nutriments alimentaires. Au cours de la sénescence, la perméabilité de la barrière intestinale peut être compromise, ce qui engendre le passage de toxines, d'antigènes ainsi que de bactéries de la lumière dans la circulation sanguine. Cela a pour conséquence un développement de l'inflammation ainsi que de la dérégulation du système immunitaire.

Des chercheurs ont mené une étude sur des souris conventionnelles jeunes et âgées. Ils ont transmis le microbiote intestinal de souris âgées à de jeunes souris sans germes. Les résultats ont révélé que le transfert de microbiotes de souris âgées à des souris jeunes favorise l'inflammation. Ce phénomène est associé à des niveaux plus faibles d'Akkermansia et à des taux plus élevés de protéobactéries. De plus, lorsque les souris sans microbiote sont maintenues dans des conditions stériles, elles ne présentent pas d'augmentation liée à l'âge des taux de cytokines pro-inflammatoires. Chez les souris conventionnelles, la perméabilité intestinale augmente avec l'âge en raison de la dysbiose microbienne liée à l'âge. Les produits microbiens pénètrent dans le sang des souris âgées provoquant ainsi une inflammation systémique (34).

- L'alimentation

La composition du microbiote intestinal peut rapidement changer en réponse aux changements alimentaires. Ces modifications ont des effets sur la santé, elles peuvent entraîner des phénomènes de dysbiose à travers des troubles métaboliques et inflammations. Les bactéries intestinales ajustent leur métabolisme en fonction à la fois des substances produites par d'autres bactéries, mais aussi de l'apport en nutriments. Les pathobiontes peuvent réagir à un changement dans leur environnement (par exemple avec la présence de certains émulsifiants) en augmentant leur expression de facteurs de virulence. De ce fait, cette augmentation peut accroître le potentiel pro-inflammatoire du microbiote intestinal (35).

Une alimentation riche en graisse et en sucre sur le long terme (le régime occidental) induit une dysbiose par modification du microbiote intestinal. En temps normal, la fermentation de fibres et de glucides par les bactéries entraîne la production d'acide gras à chaîne courte qui sont bénéfiques pour notre organisme en maintenant un intestin sain. Cependant, la fermentation de résidus protéiques entraîne la production de métabolites tels que des acides organiques, des composés phénoliques, des indoles ainsi que de l'ammoniac qui s'avèrent toxiques. Par conséquent, un régime riche en graisse ainsi qu'en sucre devient l'origine d'une dysbiose par la production d'endotoxines. Cette dysbiose va modifier la muqueuse intestinale, la rendant plus fine et plus perméable aux agents pathogènes avec pour conséquence une inflammation de l'intestin sur le long terme. A contrario, une alimentation riche en fibres et légumes va réduire le pH intestinal et va prévenir la croissance de certaines bactéries opportunistes et possiblement pathogènes telles que E.coli ou bien certaines entérobactéries (36).

On retrouve de nombreux additifs dans l'alimentation occidentale ayant un impact sur le microbiote intestinal (Tableau 3).

Tableau 3: Les différents types d'additifs qu'on peut retrouver dans l'alimentation occidentale

Additifs alimentaires	Effet sur le microbiote intestinal	Effet sur la physiologie de l'hôte
Dioxyde de titane (ajouté aux confiserie, bonbons, chewing-gums, dentifrice...)	Inflammation et altération de l'intestin	Diminution de l'absorption des nutriments
Carboxyméthylcellulose et polysorbate 80 (Chocolats, snacks, glaces, fromages à tartiner)	Surcroissance bactérienne Modification de la composition des espèces Hausse du potentiel pro-inflammatoire	Obésité Syndromes métaboliques Dysfonctionnement hépatique Colite

Aspartame	Altération de la composition du microbiote Amincissement du mucus intestinal	Intolérance au glucose
Saccharine	Augmentation du potentiel pro-inflammatoire	Inflammation du foie (35)

Les processus inflammatoires liés à l'alimentation peuvent interférer avec nos systèmes biologiques sophistiqués responsables de la détection des nutriments et de l'équilibre énergétique. En conséquence, cela peut entraîner des envies de nourriture et une hyperphagie. Chez les souris, le retrait d'un régime de style occidental a provoqué de l'anxiété ainsi que des envies d'aliments sucrés et riches en énergie. L'exposition chronique au lipopolysaccharide (LPS) des bactéries gram négatives (qui constitue une endotoxine) chez les rats réduit l'effet de la cholécystokinine, un peptide intestinal induisant la satiété. À l'inverse, un microbiote intestinal nourri avec une alimentation saine produit des substances qui favorisent la satiété. Chez l'homme, les acides gras à chaîne courte issus de la fermentation des fibres alimentaires activent les récepteurs dans l'intestin grêle et le côlon, entraînant une libération accrue de peptides intestinaux favorisant la satiété. Plusieurs études humaines ont également montré que l'ajout de glucides fermentables à l'alimentation entraîne une satiété accrue et une réduction de la faim (35).

- Le stress oxydatif

Une autre étiologie possible de dysbiose est le stress oxydatif qui est caractérisé par des espèces réactives d'oxygène (ROS). On retrouve le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle, l'anion superoxyde ainsi que le peroxyde nitrite. Le stress oxydatif entraîne une production accrue de ROS qui par la suite, déclenchent une réaction inflammatoire à l'origine de lésions tissulaires. Plusieurs études démontrent qu'il existe une corrélation entre l'alimentation et le stress oxydatif. En effet, une alimentation de type occidentale donc riche en graisse et en sucres raffinés, si elle est prise en grosse quantité et de manière régulière entraîne une hausse de l'état inflammatoire avec notamment la production de ROS (36).

- Les infections

Les infections au niveau intestinales sont nombreuses avec des étiologies variées. On retrouve de manière fréquente les infections gastro-intestinales ainsi que les intoxications alimentaires. Les salmonelles sont issues de ces intoxications alimentaires et vont entraîner le développement de germes néfastes pour notre microbiote intestinal conduisant à un envahissement. Elles peuvent être transmises par les mains ou bien directement par les aliments contaminés. A la suite de cette invasion, notre organisme va venir stimuler nos défenses immunitaires et donc provoquer une réaction inflammatoire exacerbée au niveau des intestin entraînant une dysbiose avec développement en masse des bactéries pathogènes dont celles déjà présentes dans le microbiote (29).

5.2 Méthodes de diagnostic

Plusieurs méthodes diverses et variées existent afin de définir l'état de la dysbiose intestinale. Tout d'abord, Il existe le **test respiratoire**. C'est un test simple, non invasif, qui permet de définir le degré de pullulation bactérienne dans l'estomac ainsi que dans l'intestin grêle (37). Il permet de mesurer notre capacité à absorber les sucres et en fonction des résultats, déterminera si une dysbiose bactérienne est présente ou non. Au sein de l'estomac, l'acide chlorhydrique ainsi que la bile jouent un rôle important dans la désinfection du bol alimentaire. De ce fait, l'estomac doit normalement être quasi exempt de bactéries. Il joue le rôle de barrière entre la portion supérieure du tractus digestif et les segments inférieurs (intestin grêle et côlon). L'absorption des nutriments se réalise au niveau l'intestin grêle. Ce dernier les décompose en molécules plus simples. Les résidus non absorbés sont acheminés vers le côlon où se déroule la fermentation. Cette fermentation libère des gaz tels que l'hydrogène, le méthane et le sulfure d'hydrogène qui seront par la suite réabsorbés dans la circulation sanguine puis expulsés au niveau des poumons. Une hausse ou une baisse selon les gaz expulsés traduiront une dysbiose. Pour le bon déroulement du test, la première mesure doit être faite à jeun. Par la suite, la personne mange un sucre qui possède une mauvaise absorption (fructose, lactose). La deuxième mesure se réalisera 1h30 à 2h après la première mesure. Cela correspond au passage du sucre dans la partie basse de l'intestin grêle. Une hausse de production de gaz démontre un excès de fermentation et donc une prolifération bactérienne anormale (38)(Tableau 4).

Tableau 4: Principe du test respiratoire

Hydrogène	Méthane	Méthyl acétate	Hydrogène sulfureux	Oxyde nitrique
Augmente la porosité intestinale ainsi que l'inflammation	Baisse de sérotonine post prandial (anxiété, dépression) Par destruction du tryptophane par les bactéries méthanogènes, Diminue la motricité digestive	Vidange gastrique ralentie Malabsorption par abrasion de muqueuse	Divers cancers Endommage les mitochondries et donc baisse de la chaîne respiratoire cellulaire	Ralentissement de la vidange gastrique Système nerveux altéré

La deuxième méthode possible est le dosage des **métabolites organiques urinaires (MOU)**.

Au sein de notre microbiote intestinal, il existe des populations bactériennes et fongiques qui synthétisent des métabolites. Ces derniers vont subir un cycle entero-hépto-urinaire afin de permettre leur solubilisation et donc leur élimination dans les urines. Par le dosage de ces métabolites, il est possible de déterminer le degré de gravité de la dysbiose (39). En effet, ils représentent des indices d'équilibre entre la flore microbienne symbiotique et la flore microbienne indésirable. Ils sont le reflet soit d'une croissance excessive soit d'une diminution pathologique. Les urines du matin seront recueillies dans un flacon spécifique pour l'analyse. Certaines bactéries intestinales ont pour localisation les portions proximales de l'intestin grêle et ne s'éliminent pas dans les selles. Le dosage des métabolites organiques urinaires représente de ce fait une analyse complémentaire. Les espèces bactériennes consomment les acides aminés aromatiques. De ce fait, on retrouve :

- La phénylalanine qui est métabolisée en benzoates
- La tyrosine qui est métabolisée en phénols
- Le tryptophane métabolisé en indoles (40).

Voici quelques exemples de métabolites bactériens retrouvés dans les urines avec les pathogènes correspondants (Tableau 5).

Tableau 5: Exemple de métabolites bactériens retrouvés dans les urines avec les pathogènes correspondants

4OH Benzoate	Présence de bactéries genre <i>Clostridium</i> ou <i>E.coli</i> Carence en vitamine B5 : insomnie, état dépressif, troubles gastro-intestinaux.
2OH Phénylpropionate	Présence du genre <i>Clostridium</i> ou <i>Pseudomonas</i> Signe souvent d'une carence en dopamine : tremblements, impulsivité
2OH Phényl acétate	<i>Clostridium</i> ou <i>Giardia intestinalis</i> Témoin d'une dysbiose parasitaire et bactérienne Déficit en vitamine C : malaise, fatigue, amaigrissement Hyperperméabilité intestinale
L'indikan (Indoles)	<i>Clostridium</i> Signe d'une putréfaction exagérée avec une digestion enzymatique déficiente Marqueur de l'inflammation de la muqueuse (41)

Le **bilan du microbiote intestinal** est également une autre méthode innovante.

Il existe le 1test1 qui se présente sous la forme d'un kit de prélèvement au niveau des selles. Le patient réalise le prélèvement chez lui, puis la boîte préaffranchie est retournée au laboratoire afin d'effectuer les analyses. Il est aussi possible de réaliser directement ce test dans un laboratoire (42). L'analyse comprend 2 parties principales. La première est la partie quantitative. Elle permet l'identification des différents microorganismes et de les différencier entre bonne et mauvaise flore à l'aide d'un référentiel catalogué comme « référentiel d'un microbiote intestinal sain » issu d'une cohorte de patient en bonne santé. La partie qualitative recherche plutôt les potentielles inflammations, l'efficacité de l'immunité ainsi que l'agressivité

de la flore intestinale (43). Certains marqueurs vont être recherchés et leur augmentation ou leur baisse vont permettre de déterminer la santé de la flore intestinale.

- La protéine éosinophile X (EPX) est libérée par les granulocytes éosinophiles de l'intestin et sa hausse témoigne d'une parasitose intestinale ou bien d'une maladie inflammatoire de l'intestin (44).
- Les IgA fixent les microorganismes sur les muqueuses et déclenchent les réactions inflammatoires. Un taux élevé signifie une activité augmentée du système immunitaire muqueux, et de ce fait, une inflammation locale de la muqueuse intestinale (44).
- Les béta 2 défensines fécales sont des peptides antimicrobiens qui sont sécrétés par les cellules de l'épithélium intestinal afin de réguler l'équilibre intestinal. Une hausse de peptides antimicrobien traduit une inflammation (45).
- L'alpha 1 antitrypsine permet de déterminer l'importance des pertes protéiques ayant pour origine une hausse de la perméabilité intestinale. Sa présence excessive dans les selles permet de rechercher une exsudation protéique ainsi que la présence d'une maladie inflammatoire des intestins (46).

II. La Dépression

1) Pathologie

La dépression se caractérise par un trouble du comportement dont l'humeur est pathologiquement figée dans la tristesse ou la douleur. La tristesse est intense et n'est pas diminuée via les circonstances extérieures. On parle d'épisode dépressif majeur (EDM) lorsque celui-ci perdure au-delà de 15 jours ; ce qui permet de le différencier d'un épisode de tristesse passager. La dépression se traduit à la fois par un excès d'affects dits négatifs, mais aussi par un défaut d'affects positifs. La personne est incapable d'éprouver du plaisir (anhédonie), ne possède plus de volonté (aboulie), est en incapacité à entreprendre des actions (apragmatisme) ou bien ne possède plus cet élan vital (athymhormie) (47). Elle concerne environ 15 à 20% de la population générale française et au moins une personne sur cinq a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. On retrouve un risque très élevé de suicide avec un taux de 5 à 20%. Selon l'OMS, les troubles dépressifs représentent le 1^{er} facteur de morbidité et d'incapacité sur le plan mondial. On compte plus de 300 millions de personnes dans le monde souffrant de dépression. La dépression est donc un dysfonctionnement social ainsi qu'une souffrance personnelle majeure, qui peut entraîner des conséquences lourdes en termes de fonctionnement social, de santé ainsi que de décès étant donné que le risque de suicide est particulièrement élevé. De ce fait, il est indispensable de savoir diagnostiquer efficacement et d'assurer une bonne prise en charge de cette pathologie (48). Elle est caractérisée par divers symptômes (Tableau 6).

Tableau 6: Les différents symptômes de la dépression

Humeur dépressive	Définie par une tristesse pathologique quasi permanente et intense Anxiété marquée Indifférence affective Perte de l'estime de soi Pessimisme majeur
Perte de l'élan vital	Perte d'intérêt et de plaisir à l'égard des activités quotidiennes

Idées de mort ou de suicide récurrentes	Idées de projet suicidaire
Sentiment d'angoisse quasi permanent	Particulièrement au réveil
Ralentissement psychomoteur	Modification de la voix, de la marche, des gestes, de l'initiative et de la fluidité idéique
Asthénie intense	Observable et plus marquée le matin
Perte d'appétit	Associée à une perte de poids
Troubles du sommeil	Accompagnés par des insomnies et des réveils matinaux précoces
Troubles de l'attention, de la concentration, et de la mémoire	Retrouvée quasiment chez la plupart des malades

2) Physiopathologie et étiologie

L'étiologie exacte des troubles dépressifs reste de nos jours encore inconnus mais certains facteurs génétiques, environnementaux et neurologiques seraient impliqués.

- Facteurs génétiques

L'hérédité joue un rôle important dans l'apparition de troubles dépressifs. En effet, une personne apparentée au 1^{er} degré à des patients déprimés a deux à quatre fois plus de chance d'être touchée par un épisode dépressif au cours de sa vie. Ce n'est pas la maladie en elle-même qui est transmise, mais c'est le risque de réagir au surmenage par une dépression (49). Chez les jumeaux monozygotes, lorsque l'un est atteint, le deuxième a 50% de chance de l'être aussi. Ce pourcentage diminue de 30% pour les jumeaux dizygotes (50).

- Facteurs contextuels/environnementaux

Des contraintes psychosociales comme la perte ou le décès d'un être cher, des épisodes de surmenages, les contraintes d'adaptation à un nouvel environnement comme le départ à la retraite ou bien le chômage peuvent conduire à une maladie dépressive. Les patients ayant déjà eu des épisodes de dépression majeure sont aussi plus à risque d'apparition d'épisodes ultérieurs (49).

- Hypothèse monoaminergique

Au niveau du métabolisme nerveux, nos pensées ainsi que nos sensations véhiculent au travers de cellules nerveuses. Lorsque celles-ci sont actives, une impulsion électrique traverse le long des fibres nerveuses jusqu'à l'extrémité des dendrites qui est une zone de contact avec les autres cellules nerveuses. Ces zones de contact sont appelées synapses. L'impulsion électrique ne peut pas traverser une fente synaptique, de ce fait, elle est relayée via les neurotransmetteurs. Ils sont produits par la première cellule nerveuse et sont délivrés au niveau de la fente synaptique. Par la suite, les neurotransmetteurs se fixent à des points d'ancrage de la cellule nerveuse correspondante et déclenchent une nouvelle impulsion électrique par le biais des récepteurs. Dans la dépression, on retrouve un déséquilibre entre les neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, noradrénaline) à deux niveaux : soit leur concentration est insuffisante soit la transmission est défaillante (Figure 5). La sérotonine a pour fonction d'équilibrer le sommeil, l'appétit et l'humeur, la dopamine régule l'humeur et la motivation et la noradrénaline gère l'attention et le sommeil (51). Cette perturbation se répercute progressivement dans les émotions, les pensées, conduisant à une perte de motivation, d'appétit, de sommeil et de concentration, liés au phénomène de dépression (49).

- Hypothèse glutamatergique

L'hypothèse du glutamate a été soutenue lorsque les limites cliniques des approches monoaminergiques ont commencé à émerger au début du 21^{ème} siècle (52). Lors de périodes de stimulations répétées, telles que l'apprentissage, le glutamate s'accumule dans les synapses de l'hippocampe et se lie aux récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). L'activation de ces récepteurs entraîne une mobilisation du calcium. Ce calcium pénètre dans les neurones via des canaux voltage-dépendants où il est libéré depuis le milieu intracellulaire. Le calcium active ensuite des changements à long terme dans l'excitabilité synaptique, qui constituent probablement la base des processus mnésiques. Cependant, en cas de stress sévère ou chez les patients dépressifs, on retrouve une augmentation des concentrations du glutamate au niveau du cortex occipital et aussi une diminution dans le cortex cingulaire antérieur. À une concentration suffisante, ce surplus de glutamate devient une excitotoxine (53). La balance entre le glutamate (principal excitateur du système nerveux) et le GABA (l'acide γ -aminobutyrique, inhibiteur du système nerveux) est alors altérée. Cette balance joue également

un rôle important dans la sécrétion du BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) qui est un facteur permettant la prolifération, la différenciation ainsi que la survie des neurones. Le déséquilibre de cette balance a pour cause une altération de la neuroplasticité chez le patient déprimé qui entraîne une incapacité à reformer de nouveaux neurones (neurogénèse) au niveau de l'hippocampe contrairement à une personne non dépressive (49).

- Hypothèse neurotrophique

L'altération de la réponse au stress entraîne une sécrétion importante de cortisol qui va à la fois entraîner une dégénérescence neuronale au niveau de l'hippocampe (qui représente l'aire cérébrale principale où se situe la neurogénèse) mais aussi inhiber la production du BDNF (48). Le stress chronique engendre une réduction massive voir un arrêt total de la production de nouvelles cellules dans des zones cérébrales-clés. Ces zones aussi appelées « système limbique » correspondent à des zones responsables du contrôle de nos émotions. Dès lors, la dépression provoquée par le stress conduit à une baisse de la neurogénèse nous ramenant aux symptômes classiques tels que les troubles de la concentration, de la mémoire, sentiment de vide, humeur sombre. Il a été démontré que chez les personnes dépressives, l'hippocampe était rétréci, ce qui déduirait que le volume de l'hippocampe est proportionnel à l'activité de neurogénèse (49).

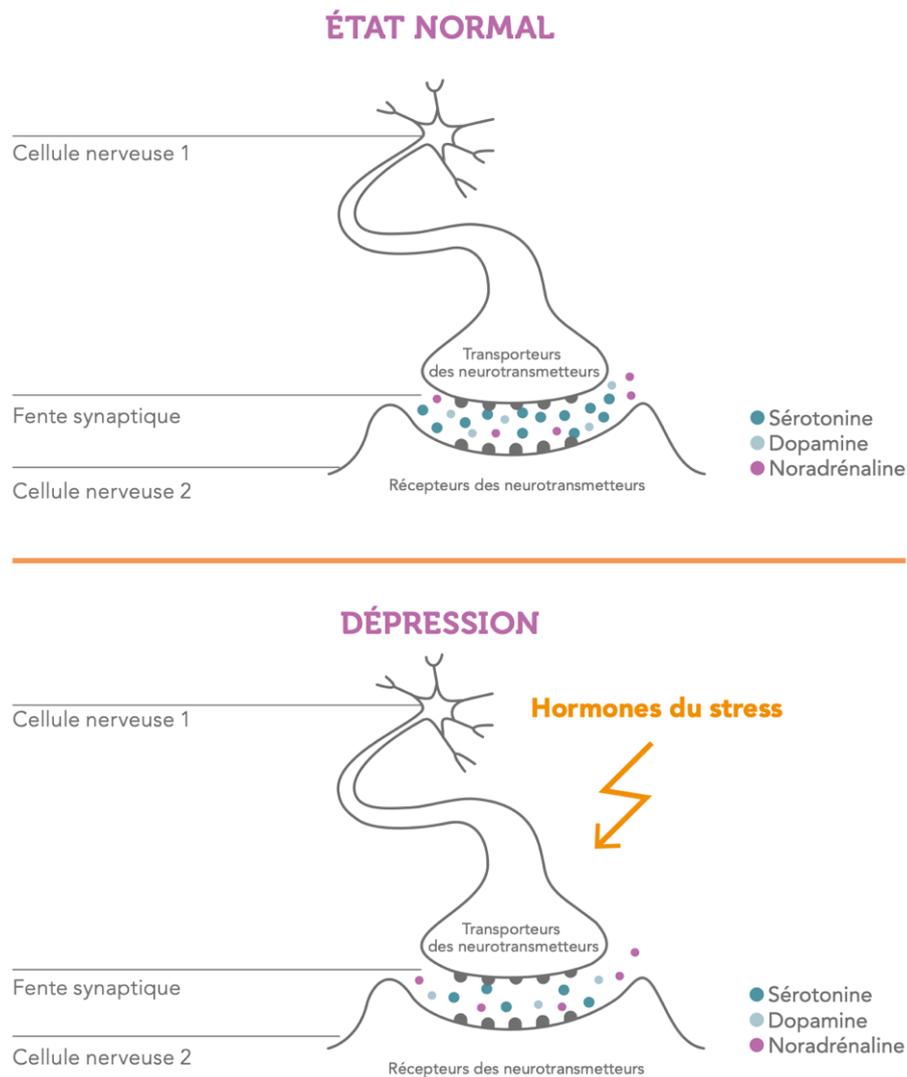


Figure 5: Différence de concentration des neurotransmetteurs chez un patient dépressif et un patient témoin au niveau des fentes synaptiques (49)

3) Les différents types de dépression

3.1 L'épisode dépressif isolé

C'est la forme la plus couramment retrouvée. Elle se caractérise par un seul épisode durant au moins 2 semaines accompagné de divers symptômes, elle peut toutefois persister pendant quelques semaines voire plusieurs années. De manière générale, presque la moitié des patients ne vivent qu'un seul épisode dépressif dans leur vie (54)(Figure 6).

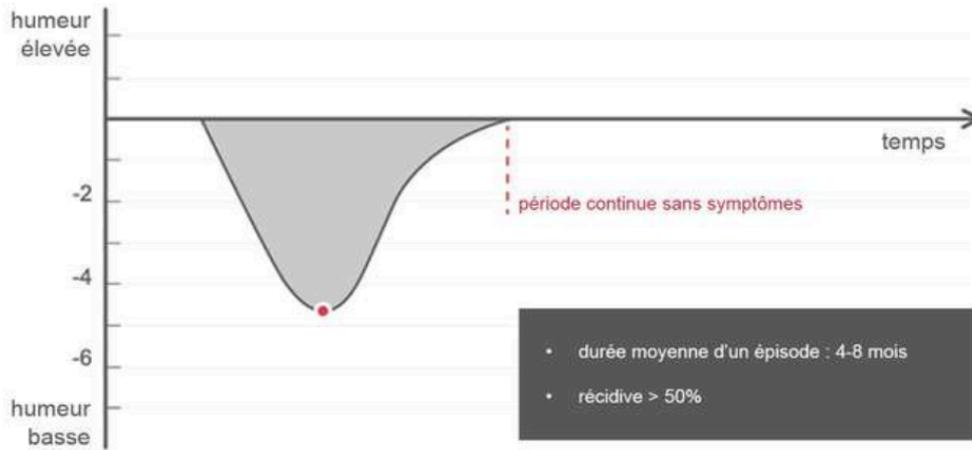


Figure 6: Schéma d'un trouble dépressif isolé (54)

3.2 Le trouble dépressif récurrent

Il se définit par des épisodes dépressifs qui se répètent, on parle alors de trouble dépressif majeur. Il commence le plus souvent durant l'adolescence ou bien au début de l'âge adulte. Les personnes ayant des troubles dépressifs récurrents vont subir des phases qui peuvent durer des mois voire des années en alternance avec des phases d'humeur normale. C'est un trouble assez invalidant et de nature unipolaire (54)(Figure 7).

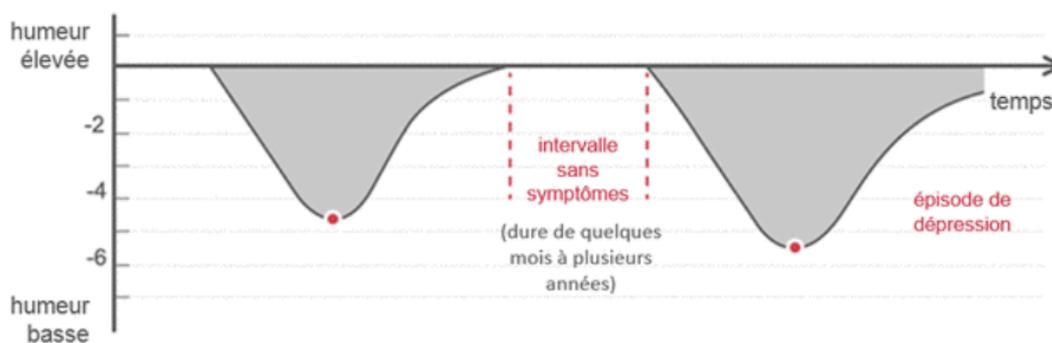


Figure 7: Schéma d'un trouble dépressif récurrent (54)

3.3 La dysthymie

Elle est définie par des symptômes beaucoup moins caractéristiques de la dépression et d'intensité beaucoup plus légère. Cependant, c'est un trouble persistant qui peuvent durer au moins 2 ans, parfois même des décennies. On l'appelle aussi « dépression chronique ». C'est un trouble unipolaire, qui va affecter le fonctionnement de la personne sans entrainer de forte invalidité. Le patient peut vivre quasi normalement, mais tout en ayant une altération de l'estime de soi, du sommeil ainsi que des difficultés à la concentration (54)(Figure 8).

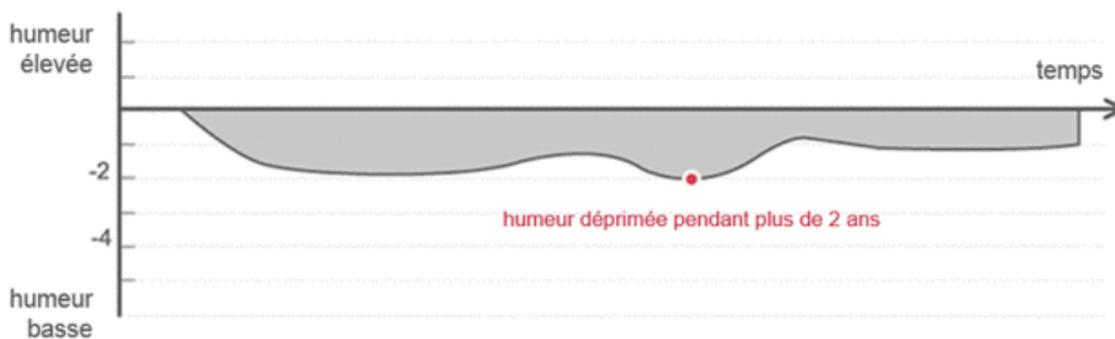


Figure 8: Schéma représentant une dysthymie (54)

3.4 La dépression bipolaire

C'est une dépression associée à un trouble bipolaire, qu'on appelle également trouble maniaco-dépressif. Il s'agit d'une alternation entre les phases dépressives et les phases maniaques. Les phases maniaques sont caractérisées par une hyperactivité, un besoin de sommeil réduit, euphorie, entraîne une confiance déraisonnable, irritabilité, agitation inappropriée. De ce fait, après une phase maniaque, les personnes concernées font ensuite une dépression passant du sommet du monde au fond du gouffre (54)(Figure 9).

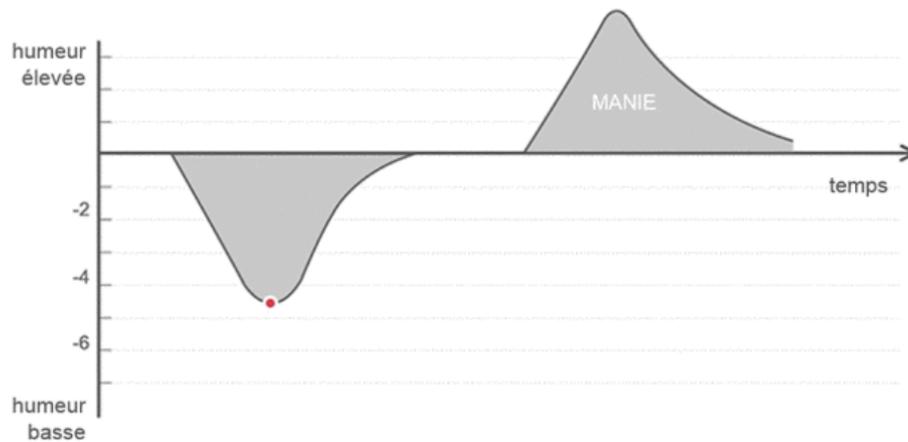


Figure 9: Schéma représentant l'alternance entre phases dépressives et maniaques retrouvées dans une dépression bipolaire (54)

3.5 La dépression saisonnière

Aussi appelée TAS (Troubles Affectifs Saisonniers) ou SAD (Seasonal Affective Disorder), est un état dépressif majeur qui est lié aux changements de saisons, notamment par le manque de lumière naturelle. Afin qu'il soit qualifié de réelle dépression, il faut que ce trouble apparaisse tous les ans pendant la période automne/hiver et sur une période d'au moins deux années consécutives. Selon certaines recherches, la dépression saisonnière serait induite par un dérèglement dans la fabrication de mélatonine, qui serait anormalement haute la journée mais aussi par une baisse de production de l'hormone du bien-être : la sérotonine (55).

3.6 La dépression post-partum

La dépression post-partum est un état dépressif majeur qui va apparaître quelques semaines à quelques mois suivant l'accouchement et qui va s'éterniser dans le temps. On va retrouver une certaine dévalorisation, un isolement avec repli sur soi, une incapacité à s'occuper correctement de l'enfant qui peut être délétère pour l'enfant avec des troubles d'ordres affectifs et comportementaux. Elle toucherait 15 à 20% des nouvelles mères et le pic se situerait dans les alentours des 3 mois suivant l'accouchement (56).

3.7 Le syndrome d'épuisement professionnel ou burn-out

C'est un épuisement à la fois physique, émotionnel et mental qui est la conséquence d'un investissement prolongé dans des situations de travail exigeantes sur le plan émotionnel. C'est un syndrome qui va venir se développer de manière progressive chez des personnes qui sont exposées à des conditions de travail frustrantes, stressantes et démotivantes. Celles-ci vont alors travailler davantage pour retrouver satisfaction et confiance en elles. Il se caractérise par des doutes sur ses compétences, un repli sur soi, une asthénie intense accompagnée de tensions musculaires, une baisse de motivation, une irritabilité et une tristesse avec une diminution de l'envie d'aller travailler (57). Lorsque l'épuisement persiste, une dépression avérée peut alors venir se rajouter et aggraver le burn-out (58).

3.8 La dépression larvée (ou masquée)

On la retrouve assez fréquemment. Elle se distingue par des symptômes physiques, des troubles végétatifs ainsi que divers problèmes au niveau des organes. (Figure 10) Elle est traitée comme une dépression normale à condition qu'il n'y ait pas de causes physiques sous-jacentes (49).

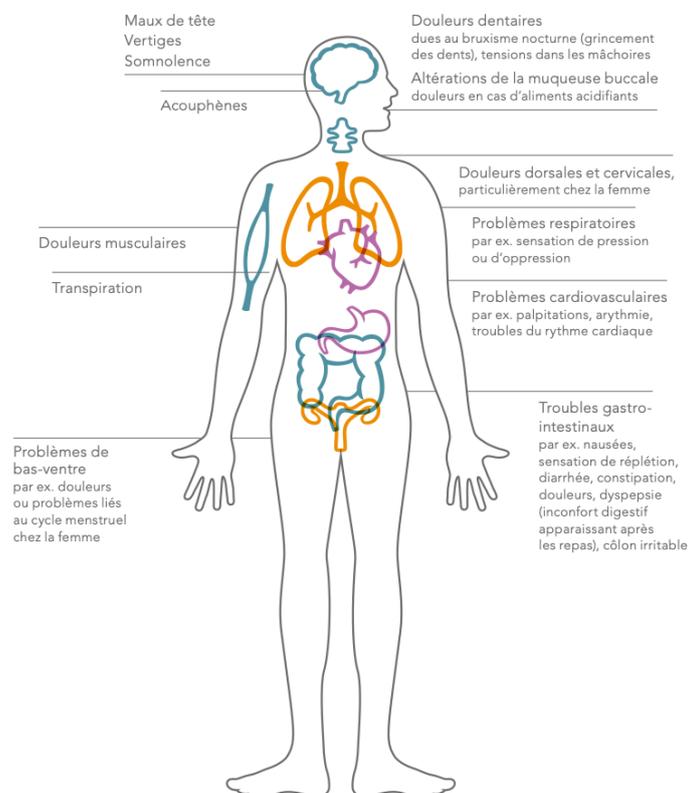


Figure 10: Symptômes qu'on peut retrouver dans une dépression larvée (49)

4) Diagnostic d'un potentiel trouble dépressif

4.1 Critères de diagnostic

Le diagnostic de l'épisode dépressif est d'ordre clinique. La classification de référence est la CIM-10 (*Classification internationale des maladies, 10^{ème} version*) de l'OMS ainsi que la DSM-5 (*le Manuel diagnostique et statistique des maladies mentales, 5^{ème} version*) est aussi utilisée en clinique et à des fins de recherches (Tableau 7).

Tableau 7: Tableau de classification de l'épisode dépressif caractérisé (59)

	DSM-V	CIM-10 (code F.32)
Durée minimale	2 semaines	2 semaines
Symptômes / Critères essentiels/majeurs	1. Humeur dépressive 2. Perte d'intérêt ou de plaisir <i>Présence d'au moins 1 des symptômes toute la journée, presque tous les jours.</i>	1. Humeur dépressive 2. Perte d'intérêt ou de plaisir 3. Fatigue ou perte d'énergie <i>Présence d'au moins 2 des symptômes toute la journée, presque tous les jours.</i>
Autres symptômes / Critères	<i>Présence d'au moins 4 symptômes (sur un total de 7) :</i> 3. Perte ou gain de poids significatif 4. Insomnie ou hypersomnie 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur 6. Fatigue ou perte d'énergie 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer 9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider	<i>Présence d'au moins 2 critères mineurs (sur un total de 7) :</i> 4. Inappétence, perte de poids 5. Troubles du sommeil 6. Baisse de l'estime de soi et de la confiance en soi 7. Attitude morose, pessimiste face à l'avenir 8. Sentiment de culpabilité/dévalorisation 9. Baisse de la concentration /attention 10. Idées suicidaires

Pour la classification de CIM-10, le diagnostic est alors posé lorsque le patient présente 2 symptômes principaux (humeur dépressive, perte d'intérêt, perte d'énergie...) présents toute la journée et presque tous les jours de la semaine. Ils doivent être associés à au moins 2 autres symptômes mineurs tels qu'une perte d'appétit, troubles du sommeil, sentiment de culpabilité et d'inutilité par exemple, sur une période de plus de 2 semaines.

Du côté de la classification DSM-5, on parle d'épisode dépressif lorsqu'il existe au moins un symptôme principal ; (humeur dépressive, perte d'intérêt ou de plaisir), présent toute la journée

et sur tous les jours de la semaine, associé à au moins 4 autres symptômes mineurs tels que perte ou gain de poids significatif, insomnie ou bien d'une diminution d'aptitude à penser ou à se concentrer (59).

4.2 Évaluation de la sévérité de l'épisode dépressif

L'évaluation de la sévérité d'un épisode dépressif est caractérisée selon les critères de diagnostic de la CIM-10 ainsi que du DSM-5 qui proposent 3 niveaux : léger, modéré et sévère. Les paramètres prennent en compte le nombre, l'intensité des symptômes et le degré de dysfonctionnement du patient au niveau des activités sociales ou professionnelles provoqués par l'épisode dépressif (Tableau 8).

Tableau 8: Critères permettant de définir un épisode dépressif léger, modéré ou sévère (61)

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

Un épisode dépressif est caractérisé comme léger s'il comporte 2 symptômes dépressifs principaux (que nous avons vu plus haut) associés à 2 autres symptômes mineurs (classification de CIM-10). Pour la classification de DSM-5, la dépression est légère s'il y a la présence d'au moins un symptôme principal associé à 4 autres symptômes mineurs toute la journée et présents

tous les jours. Les activités de la vie courante peuvent être légèrement altérées notamment pour les activités ordinaires et sociales mais peuvent être réalisées avec un effort supplémentaire. Un épisode dépressif modéré comporte 2 symptômes dépressifs majeurs associés à 3-4 symptômes mineurs (CIM-10), ou 2 symptômes majeurs associés à 4 ou 7 autres symptômes mineurs avec une gravité variable (DSM-5) avec une altération importante dans les activités de la vie quotidienne qui peuvent être ou non réalisées avec un effort supplémentaire. Un épisode dépressif sévère comportera 3 symptômes majeurs associés à 4 symptômes mineurs (CIM-10), ou présentera un nombre de symptômes en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic (DSM-5). Les symptômes altèrent de manière importante les relations, les activités sociales, familiales ou professionnelles. (Tableau 8) Un épisode dépressif est d'autant plus sévère s'il comporte :

- Des idées suicidaires (planifications, intentions, tentatives)
- Des symptômes psychotiques (hallucinations, délire) qui sont plus fréquemment congruents à l'humeur
- Une incapacité à maintenir les activités quotidiennes : hygiène corporelle, alimentation (61).

4.3 Outils d'aide au diagnostic

- L'échelle de Hamilton

Plusieurs échelles peuvent être utilisées lors de l'anamnèse permettant de déceler ou non une dépression. On retrouve l'échelle de Hamilton qui est l'une des plus utilisée dans le but d'évaluer l'intensité des symptômes dépressifs. L'évaluation se réalise toutes les deux semaines et comporte 17 ou 21 items. Ce questionnaire contient diverses questions au niveau de la vie quotidienne, que ça soit sur le risque de suicide, les insomnies (matin, milieu de nuit ou début de nuit), s'il existe des difficultés dans le travail et les activités de la vie quotidienne (arrêt maladie par exemple), s'il y a la présence d'une perte de poids, d'hypochondrie, de symptômes génitaux (troubles menstruels, perte de libido), somatiques généraux (lourdeur dans les membres, dos, maux de tête) ou de symptômes gastro-intestinaux (manque d'appétit, besoin de laxatifs) par exemple.

Au niveau de l'interprétation, plus la note est élevée, plus la dépression s'avère grave :

- 10 à 13 : symptômes dépressifs légers
- 14 à 17 : symptômes dépressifs légers à modérés
- >18 : symptômes modérés à sévères (60)

- L'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)

C'est également une échelle qui est employée afin d'évaluer la sévérité de la dépression chez les patients souffrant de troubles de l'humeur. Elle peut être aussi utilisée pour mesurer les changements qui ont été engendrés par le traitement de la dépression. Elle prend en compte divers domaines variés tels que l'humeur, le sommeil, l'appétit, la fatigue physique et psychique ainsi que les idées de suicide. Elle est utilisée de manière complémentaire avec l'échelle de Hamilton. L'échelle comporte 10 items cotés de 0 à 6 :

- 0 à 6 points : patient considéré comme sain
- 7 à 19 points : patient considéré en dépression légère
- 20 à 34 points : patient considéré en dépression moyenne
- > 34 points : patient considéré en dépression sévère (61)

5) Traitement de la dépression

Avant toute prescription médicamenteuse, l'acte thérapeutique initial passe par la consultation du médecin. Le médecin doit commencer par se concerter avec le patient sur la décision du traitement en fonction des préférences de celui-ci et de l'accessibilité à une psychothérapie. Il est recommandé en début de traitement, de rapprocher les séances de consultation afin d'avoir un suivi rapproché du patient dont la fréquence des consultations est à l'appréciation du clinicien.

1.1 Prise en charge médicamenteuse

Le choix de l'antidépresseur va dépendre du niveau de tolérance, de la toxicité en cas de surdosage ainsi que de la simplicité à prescrire à dose efficace. En raison d'une meilleure tolérance, pour un épisode dépressif modéré à sévère, il est recommandé en première intention un ISRS (Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) ou bien un IRSN (Inhibiteur de la

recapture de sérotonine et noradrénaline). En raison de leur risque de toxicité cardio-vasculaire et des effets anticholinergiques (sécheresse de la bouche, constipation, sueurs, tachycardie, rétention urinaire), les antidépresseurs imipaminiques (ou tricycliques) sont recommandés en deuxième intention. La tianeptine ainsi que l'agomélatine sont recommandées en troisième intention du fait du risque important d'abus et de dépendance pour la tianeptine et du risque de toxicité hépatique pour l'agomélatine. En dernier recours, après échec thérapeutique des autres alternatives, on retrouve les IMAO en prescription spécialisée car ils entraînent de nombreux effets indésirables (risque de poussées hypertensives, « effet fromage ») et d'interactions médicamenteuses (Tableau 9).

Si la réponse du patient est insuffisante, il est recommandé d'augmenter la posologie ou bien de changer d'antidépresseur. Il est nécessaire de surveiller étroitement le patient au travers de consultations régulières en début de traitement (au cours de la première semaine et de la deuxième semaine de traitement) afin de rechercher la présence ou non de comportement suicidaire, d'agitation, la présence de facteurs qui pourraient majorer le risque suicidaire (alcool, conflit interpersonnel) ainsi que d'effets indésirables somatiques. Les effets indésirables potentiels surviennent généralement avant les effets bénéfiques. De ce fait, ils doivent être anticipés et précisés au patient afin d'améliorer son observance et son adhésion thérapeutique. Toute modification d'humeur doit nécessiter une consultation rapide afin de déceler ou non un risque suicidaire. Afin d'évaluer la dose minimale efficace des antidépresseurs, il est recommandé de prendre en compte l'âge du patient, ses comorbidités, les traitements concomitants ainsi que les effets indésirables potentiels attendus. L'utilisation concomitante de benzodiazépine peut être justifiée lors d'un traitement par antidépresseurs sur une durée de 2 semaines afin de réduire l'anxiété, l'agitation ainsi que les insomnies invalidantes. La durée totale du traitement antidépresseur se situe entre 6 mois et 1 an après une rémission dans le but de prévenir les rechutes. Le délai d'action des antidépresseurs est de 2 à 3 semaines lié à une désensibilisation des autorécepteurs. L'arrêt du traitement doit se faire selon un avis médical et non pas à l'initiative du patient ou de sa famille. L'arrêt d'un antidépresseur doit se faire de manière progressive sur plusieurs semaines voire plusieurs mois afin d'éviter le risque de rechute. Il est préférable d'effectuer l'arrêt au cours d'une période sociale et affective stable du patient pour mieux apprécier le retentissement et la rechute sans mêler plusieurs variables. Un syndrome de sevrage peut survenir si l'arrêt se fait de manière brutale ou lors de l'utilisation d'un antidépresseur à demi-vie courte. Dans ce cas, il faut rassurer

le patient et si nécessaire, revenir temporairement à la posologie précédente avant de reprendre un arrêt plus progressif (62).

Tableau 9: Classification des antidépresseurs avec les spécialités correspondantes (63)

DCI	Spécialité	Polarité		Propriétés		
		Sédative	Stimulante	(nor)adrénergiques	anti-cholinergiques	sérotoninergiques
IMAO						
Iproniazide	Marsilid	-	+++	+/-	-	+
Moclobémide	Moclamine	-	++	+/-	-	+
Tricycliques (imipraminiques)						
Amitriptyline	Laroxyl, Elavil	+++	-	++	++	+
Amoxapine	Defanyl	++	+	+/-	+	-
Clomipramine	Anafranil	+	++	++	++	+
Dosulépine	Prothiaden	+	+	+	+	-
Doxépine	Quitaxon	++	+	+	+	+
Imipramine	Tofranil	+/-	++	++	++	+/-
Maprotiline	Ludiomil	+	+/-	+	+	-
Trimipramine	Surmontil	+++	-	+	+	-
ISRS						
Citalopram	Seropram	-	+	+/-	-	+
Escitalopram	Seroplex	-	+	+/-	-	+
Fluoxétine	Prozac	-	++	+/-	-	+
Fluvoxamine	Floxyfral	+	-	+/-	-	+
Paroxétine	Deroxat, Divarius	+/-	-	+/-	-	+
Sertraline	Zoloft	-	+	+/-	-	+
IRSNa						
Duloxétine	Cymbalta	+/-	+	+	+/-	+
Milnacipran	Ixel	+/-	+	+	+/-	+
Venlafaxine	Effexor	+/-	+	+	+/-	+
NaSSA						
Mirtzapine	Norset	++	-	+	+/-	+
Autres						
Aqomélatine	Valdoxan	+	-	-	-	+
Miansérine	Athymil	+/-	-	+	+/-	-
Tianeptine	Stablon	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Vortioxétine	Brintellix	+	-	-	-	+

1.2 Mécanisme d'action des antidépresseurs

Le mécanisme d'action des antidépresseurs repose essentiellement sur l'inhibition de la recapture des monoamines. Il s'agit de la sérotonine par inhibition du transporteur de la sérotonine (SERT) qui assure la recapture au niveau présynaptique (ISRS, IRSNA, tricycliques), de la noradrénaline par inhibition du transporteur de la noradrénaline (NET) (IRSNA, tricycliques) mais aussi de la dopamine dans de plus faibles proportions (transporteur DAT). On retrouve également une diminution de la dégradation de ces amines avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs), un blocage au niveau du rétrocontrôle inhibiteur ainsi

qu'une action post synaptique (64). En outre, le principe d'action des antidépresseurs est donc d'augmenter la quantité de neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique de diverses manières :

- Les IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase) permettent une hausse de sérotonine en inhibant les enzymes qui sont responsables de sa dégradation (les monoamines oxydases).
- Les antidépresseurs tricycliques empêchent la recapture des neurotransmetteurs : sérotonine, noradrénaline et dopamine.
- Les ISRS augmentent les concentrations de sérotonine dans la synapse en inhibant sa recapture dans le neurone pré-synaptique.
- Les IRSNa inhibent à la fois la recapture de la noradrénaline mais aussi de la sérotonine (65)(Figure 12).

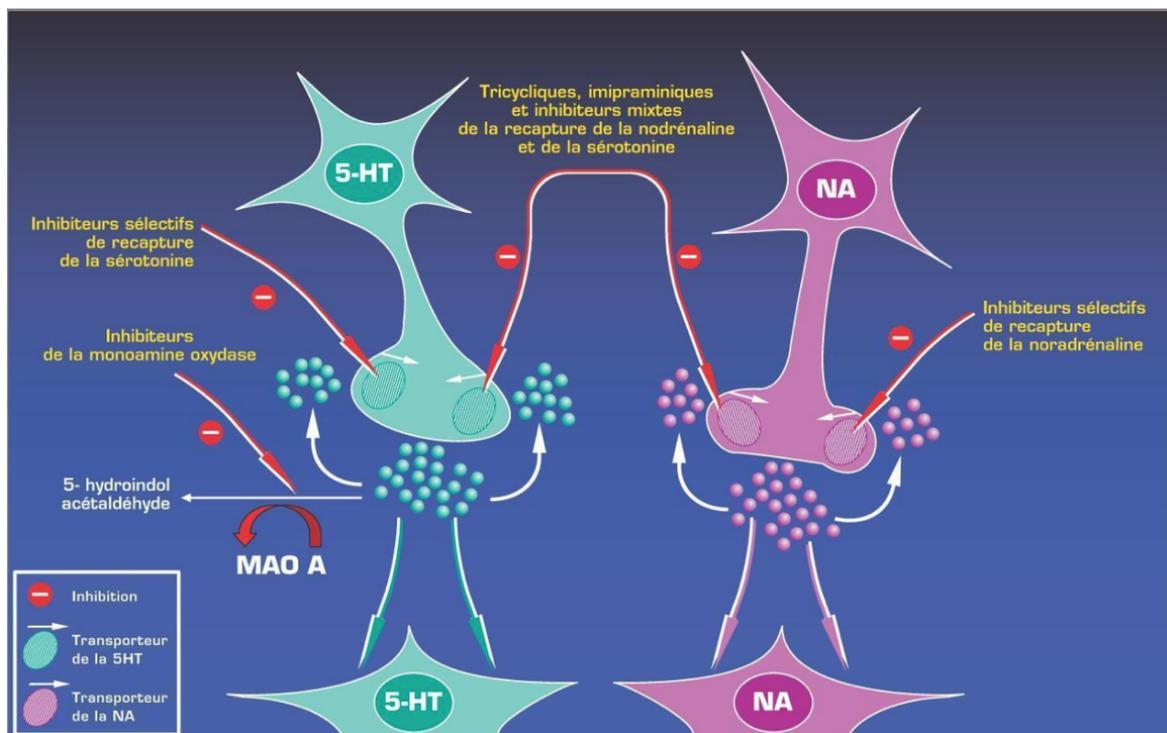


Figure 11: Schéma récapitulatif des différents mécanismes d'actions des antidépresseurs (64)

Il a été démontré qu'une tolérance se développe durant le suivi des personnes sous antidépresseurs. En effet, l'utilisation du même médicament sur le même patient de manière répétée entraîne une baisse d'efficacité. On estime que 35% des personnes souffrent de dépression résistante au traitement. De ce fait, il est nécessaire d'explorer de nouvelles thérapies dans le but de préserver la qualité de vie (66).

5.3 Prise en charge non médicamenteuse

- La Psychothérapie

La psychothérapie est un des traitements non médicamenteux de la dépression. Elle va surtout agir sur les aspects psychologiques. C'est une thérapie fondée sur une écoute bienveillante qui va prendre le patient dans son intégralité sans aucun jugement ainsi qu'avec un sentiment empathique. Le patient va s'exprimer de manière libre sans crainte de jugement et va pouvoir parler de son vécu, de son ressenti, ainsi que de sa souffrance en profondeur. L'objectif de cette thérapeutique est de diminuer les symptômes dépressifs et favoriser la voie de la guérison. Il existe deux types de psychothérapies : les thérapies psychanalytiques et les thérapies cognitivo-comportementales (67).

Les thérapies psychanalytiques amènent la personne à entrevoir un possible lien entre son histoire et sa dépression. Elle cherche à explorer et réaménager notre système de représentations refoulées, inconscientes ou bien dissociées. Un dialogue se crée entre le patient et le psychothérapeute permettant de prendre conscience de ce qui se joue dans notre monde intérieur influencé par les expériences de la vie (68). Le patient se trouve dans une position de relaxation, allongé, en dehors de la vue du thérapeute qui se place en retrait afin d'éviter de troubler sa libre expression. La méthode consiste à réduire les résistances pour arriver à une expression totalement libre. De ce fait, le thérapeute oriente le cours des pensées par interprétation sans jamais prodiguer de conseils ou d'injonctions. Les séances peuvent se réaliser de 3 à 4 fois par semaine (69).

Les thérapies cognitivo-comportementales quant à elles, ont pour premier but de supprimer les symptômes. Le patient va effectuer de exercices en consultation avec le psychothérapeute, mais aussi par lui-même en dehors des séances. Le problème psychologique étant souvent multifactoriel, cette thérapie comprend divers exercices variés et de nature différente. On retrouve des exercices comportementaux visant à développer de nouveaux comportements tels que l'affirmation de soi, des exercices cognitifs permettant de cibler les pensées inadaptées et irréalistes et de les transformer en pensées beaucoup plus adaptées et stables, des exercices émotionnels qui développent l'acceptation et la conscience de nos différentes émotions afin de mieux les réguler, mais aussi des exercices corporels recherchant l'apprentissage de la détente physique et psychologique (70).

- Les thérapies interpersonnelles

La dépression est souvent reliée à des problèmes liés aux relations interpersonnelles. La souffrance psychique apparaît lorsque notre environnement relationnel devient insécurisant. De ce fait, ces thérapies ont pour but de recréer un étayage social sécurisé. On observe 4 axes : le conflit, la transition de rôle (mariage, licenciement, maternité, échec à un examen), le deuil et l'isolement qui permettent de lier une souffrance à une perturbation interpersonnelle. Le travail du psychiatre va donc d'identifier ces dysfonctionnements interpersonnels et d'aider le patient à y remédier afin qu'il retrouve une vie équilibrée (71).

- La luminothérapie

Certaines personnes sont sensibles au manque de lumière lorsque les jours se raccourcissent et souffrent de ce qu'on appelle la dépression saisonnière. Ce type de dépression a été étudiée par le Docteur Normal E. Rosenthal et son équipe dès 1984. Dans la dépression, la luminothérapie constitue un traitement naturel dont l'efficacité est basée à une dose quotidienne de 10 000 lux tôt le matin durant une trentaine de minutes. Ses bienfaits permettent de lutter contre la perte d'énergie, l'hypersomnie, des difficultés d'endormissement ainsi que sur le manque de libido. Dans le cas d'une dépression non saisonnière, la luminothérapie peut également apporter une amélioration notable, en complément d'un traitement médicamenteux (72).

- Stimulation du nerf vague

Le nerf vague constitue l'une des 12 paires de nerfs crâniens qui proviennent du cerveau. Il fait partie du système nerveux autonome et permet le contrôle des fonctions corporelles involontaires. La stimulation du nerf vague est une technique récemment développée en épiléptologie et a été appliquée pour la première fois dans la dépression en 1998. La technique consiste à poser un générateur de pulsation électrique programmable en sous-cutané au niveau du nerf vague gauche. Le médecin programme la transmission d'impulsions électriques de faible intensité à divers moments de la journée (73). La plupart des études ont été réalisées dans les cas de dépressions résistantes aux traitements médicamenteux (74).

- L'électro convulsivothérapie

Après anesthésie générale, un courant électrique est envoyé durant quelques secondes au niveau du crâne du patient grâce à des électrodes. Ce courant va entraîner une convulsion de courte durée contrôlée et ne causant aucune douleur. Selon certaines études, l'électro convulsivothérapie entraînerait le même effet que celui des antidépresseurs mais de manière beaucoup plus rapide (75). Elle est indiquée chez les patients souffrant de dépression sévère résistante aux traitements pharmacologiques. Le mécanisme d'action est encore mal connu mais il semblerait que l'électro convulsivothérapie modifierait l'environnement cérébral par augmentation de prolifération cellulaire, de facteurs neurotrophiques et de protéines responsables de la croissance et de la survie des neurones (76).

5.4 Stratégie de prise en charge de la dépression (Figure 13)

1. La prise en charge débute par un avis spécialisé. L'objectif est d'évaluer l'intensité de l'épisode dépressif ainsi que de rechercher un potentiel risque suicidaire. Le recours au psychiatre peut être sollicité à tout moment selon le choix du patient ou du médecin. La consultation avec un psychiatre est fortement recommandée s'il y a la présence de comorbidités, de résistance thérapeutique ainsi que de sévérité. Il est également recommandé de prodiguer des conseils hygiéno-diététiques en parallèle de l'établissement d'une alliance thérapeutique avec le patient : respecter le rythme nyctéméral, pratiquer une activité physique régulière, éviter la consommation d'alcool et autre substances toxiques, encourager à une activité sociale régulière ainsi qu'une poursuite des activités habituellement intéressantes ou plaisantes (77).
2. Au niveau du traitement médicamenteux, il est recommandé de prescrire en première intention des antidépresseurs de la famille des ISRS ou bien des IRSNA. La miansérine ainsi que la mirtazapine peuvent être conseillées dans certains cas. Il est à noter que le délai d'action des antidépresseurs est de 3 à 5 semaines. Il n'est pas recommandé de prescrire des antidépresseurs pour traiter les symptômes dépressifs subsyndromiques (symptômes en nombre insuffisant pour le diagnostic d'un épisode dépressif, ou symptômes d'intensité sévère mais < 2 semaines) et les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère (77).

3. En cas de risque suicidaire élevé, d'anorexie, lorsque l'entourage du patient est insuffisant, si le patient est agité ou violent, si des symptômes psychotiques apparaissent ou qu'il existe une certaine conduite addictive, une hospitalisation en psychiatrie est recommandée.
4. Dans les formes légères à modérés, seules les thérapies cognitivo-comportementales et les interpersonnelles ont montré une efficacité. L'efficacité de la prise en charge est évaluée après 4 à 8 semaines de traitement. Si nous avons :
 - Une rémission complète : alors on parlera de guérison
 - Une rémission partielle : poursuite de la psychothérapie
 - Une persistance ou une aggravation : réévaluation du diagnostic, avis du psychiatre et du médecin généraliste. Passage possible en épisode dépressif modéré (77).
5. Afin d'évaluer l'efficacité du traitement, l'échelle Hamilton Dépression (HAM-D) est particulièrement sollicitée. Une absence de réponse est évaluée par une non-diminution du score initial ou bien lorsqu'il existe une diminution inférieure à 50%.

La présence d'une réponse et donc d'une efficacité de traitement est établie lorsque le score HAM-D diminue de plus de 50%. Elle est attendue entre la 3^{ème} et la 6^{ème} semaine de traitement. On parle de rémission lorsque les symptômes disparaissent complètement (en général entre la 6^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement).
6. En cas d'échec au traitement, le premier réflexe à avoir est de vérifier l'observance du patient ainsi que son adhésion thérapeutique. Par conséquent, on préconisera une rotation des antidépresseurs toujours dans les classes ISRS, IRSNA ou bien on peut également proposer des antidépresseurs tricycliques.
7. Lors d'une réponse partielle, il est nécessaire de réévaluer la dose, la durée, l'observance ainsi que les facteurs possibles de résistance (alcool, pathologie, anxiété) et le cas échéant, consulter un spécialiste.
8. L'électro convulsivothérapie est indiquée en première intention dans les formes mélancoliques sévères, en particulier chez les patients âgés présentant des symptômes somatiques ou bien des idées suicidaires qui mettent en jeu leur pronostic vital (78).

Dépression

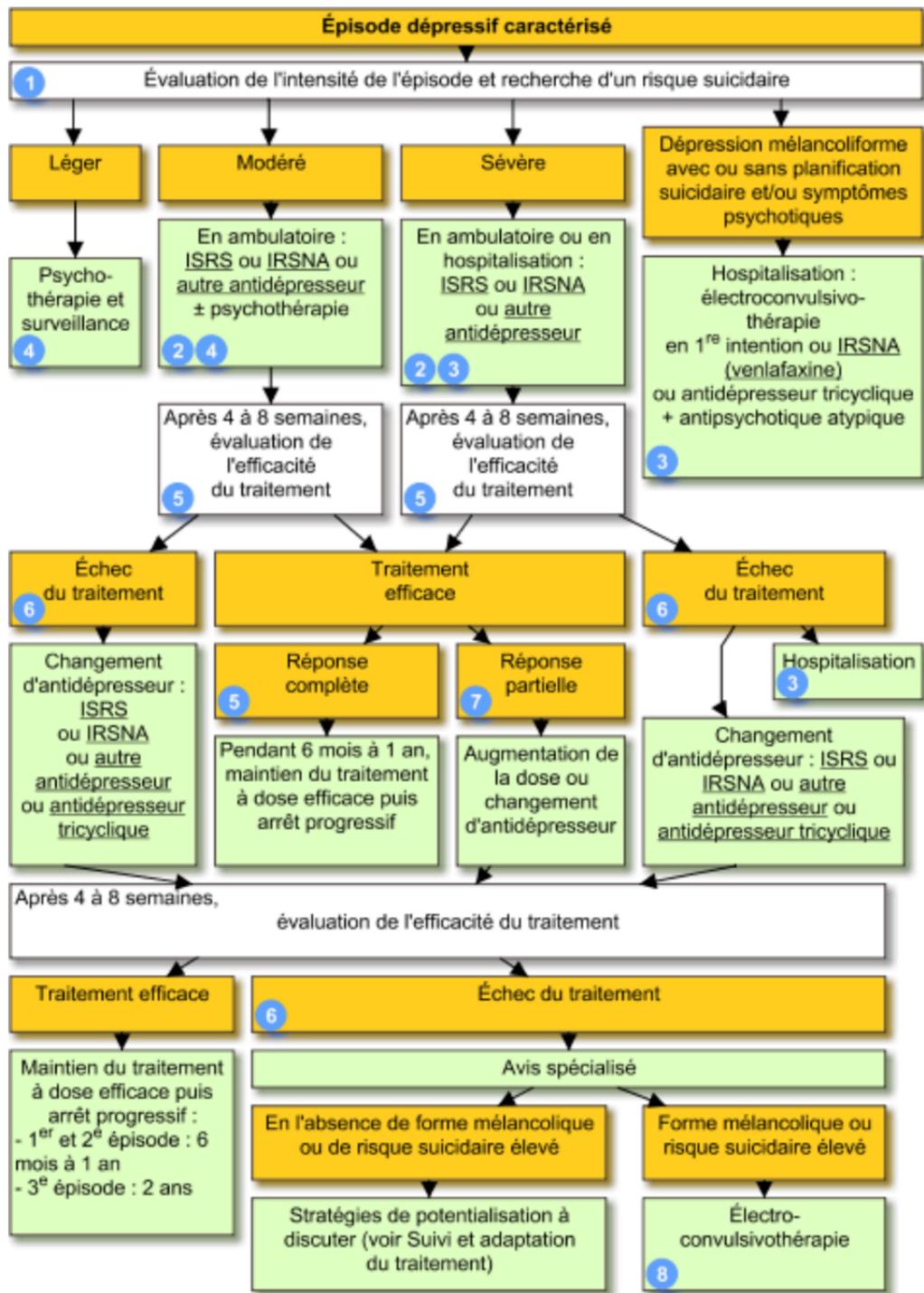


Figure 12: Stratégie de prise en charge de la dépression (78)

III. Axe intestin-cerveau-microbiote

1) Généralités

En 1980, le concept d'axe intestin-cerveau a émergé de manière inattendue grâce aux résultats de recherches sur la signalisation hormonale du système endocrinien gastro-intestinal dans les neurones et les cellules cérébrales. Au fil des décennies, ce concept s'est renforcé et élargi pour inclure la contribution du microbiote à l'axe intestin-cerveau. Aujourd'hui, le terme cerveau-intestin-microbiote englobe bien plus qu'un simple concept d'axe. Il représente également le système cerveau-intestin-microbiote chez les hôtes, ainsi que les interactions entre le système nerveux central, le système de signalisation endocrinien, la régulation immunitaire, le microbiote, les effets métaboliques, ainsi que les fonctions de barrière dans le cerveau et l'intestin. La coordination de ces facteurs joue un rôle crucial dans le maintien de la santé d'un individu. Lorsqu'un déséquilibre survient dans l'axe cerveau-intestin-microbiote, diverses maladies y compris des troubles de santé mentale tels que la dépression, peuvent se manifester (79).

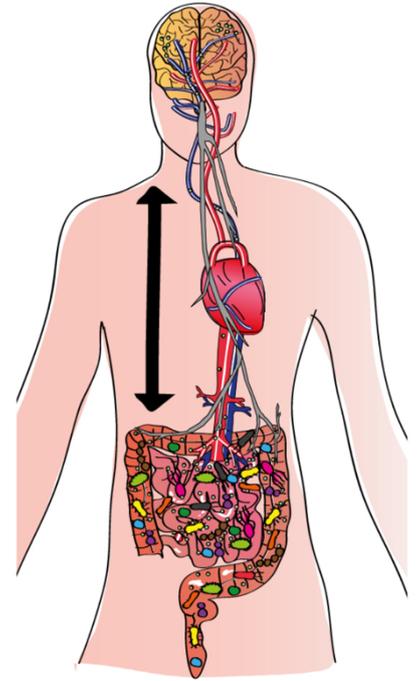


Figure 13: Voies principales bidirectionnelles entre le cerveau et les intestins (80)

Le cerveau et l'intestin communiquent de manière bidirectionnelle entre le système nerveux central et le système nerveux entérique à travers différentes voies. Les deux voies majeures sont la voie nerveuse ainsi que la voie sanguine et permettent de relier ces deux organes. De ce fait, tout signal provenant des intestins peut être détecté par le cerveau et vice-versa. Le microbiote intestinal est capable de libérer différentes molécules comme des nutriments ou des fragments bactériens qui vont être détectés et engendrer diverses réponses (80)(Figure 14).

2) Rappels sur les systèmes nerveux

Le système nerveux est composé d'un système nerveux central (SNC) et d'un système nerveux périphérique (SNP). Le SNC comprend l'encéphale ainsi que la moelle épinière. L'encéphale permet de contrôler la plupart des fonctions du corps humain comprenant la perception, les mouvements, la parole, les sensations, les pensées et la mémoire. La moelle épinière permet de faire circuler les signaux nerveux entre l'encéphale et les nerfs du reste de l'organisme. Le SNP est une partie du système nerveux qui se trouve à l'extérieur du SNC. Il regroupe des nerfs, des ganglions, le système nerveux autonome et le système nerveux somatique qui permettent les échanges de signaux avec le SNC (81). Le système nerveux somatique (SNS) est le système nerveux volontaire. Son rôle est le contrôle conscient des mouvements des muscles squelettiques. Le système nerveux autonome (SNA), quant à lui, est responsable plutôt des fonctions involontaires (82).

2.1 Le système nerveux autonome

Le système nerveux autonome est un des composants du système nerveux périphérique qui est lié aux organes internes, aux vaisseaux sanguins, à l'estomac, aux intestins, au foie, au cœur, aux reins, à la vessie, aux organes génitaux, aux poumons, aux pupilles, au cœur ainsi qu'aux glandes sudoripares, digestives et salivaires. C'est un système qui est divisé en deux parties : sympathique et parasympathique. À la suite des informations reçues via le corps ou l'environnement externe, le système nerveux autonome répond en stimulant des processus physiologiques (par le système sympathique) ou en les inhibant (par le système parasympathique). De manière générale, le système sympathique prépare l'organisme à réagir en cas de situations de stress, d'urgence, pour combattre ou fuir. Il augmente le rythme cardiaque, la force des contractions cardiaques, dilate les voies respiratoires afin de faciliter la respiration. Il provoque également la libération d'énergie stockée dans le corps permettant une augmentation de la force musculaire. C'est un système qui est aussi responsable de la transpiration, de la dilatation des pupilles, du hérissément de nos cheveux. En cas d'urgence, il permet de ralentir les processus physiologiques qui sont moins importants comme la digestion et la miction. Le système parasympathique quant à lui, contrôle les processus physiologiques pendant les situations ordinaires. Il ralentit le rythme cardiaque, réduit la tension artérielle, stimule le tube digestif afin de digérer la nourriture et d'éliminer les déchets permettant de restaurer ou de construire les tissus. On retrouve deux principaux messagers chimiques qui sont

utilisés pour communiquer au sein du système nerveux autonome : l'acétylcholine (essentiellement effets parasympathiques) et la noradrénaline (effets sympathiques) (83)(Figure 15).

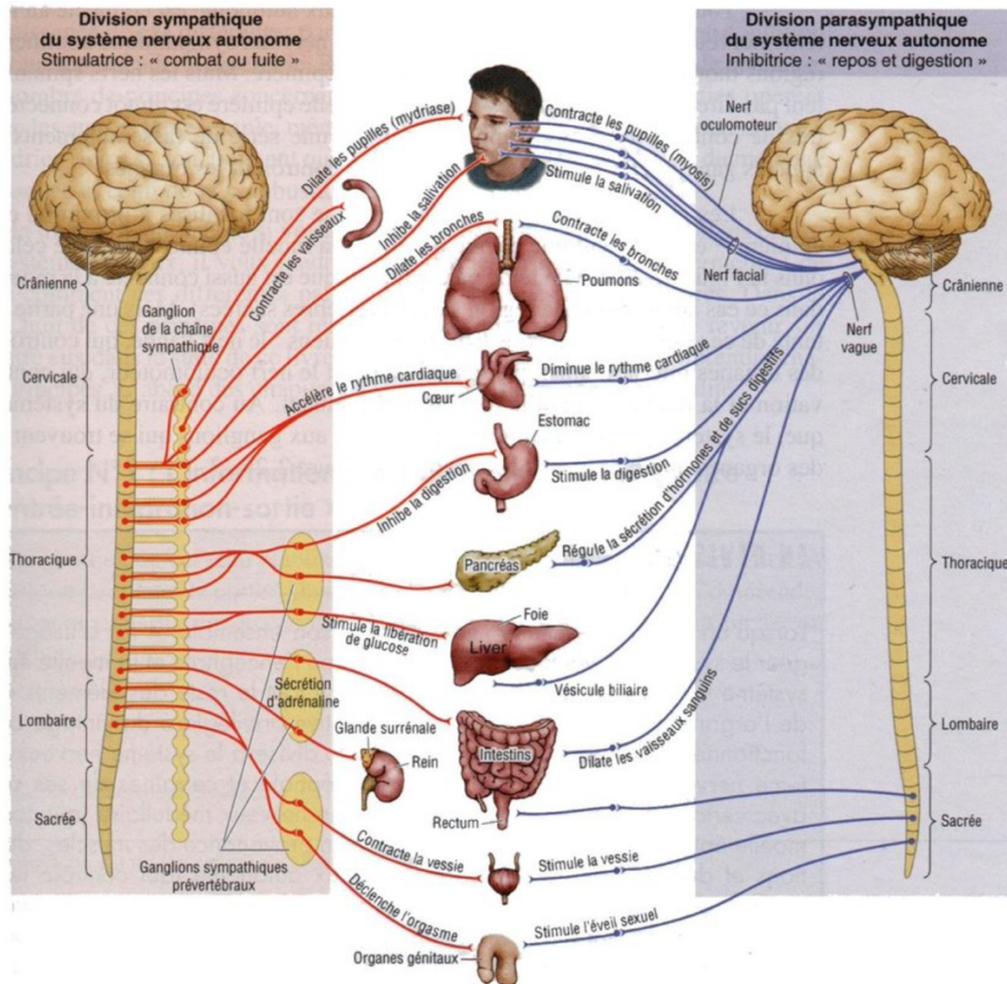


Figure 14: Présentation du système nerveux autonome avec les voies sympathiques et parasympathiques (84)

2.2 Le système nerveux entérique

Au sein du système digestif, on retrouve le système nerveux entérique, faisant partie du système nerveux périphérique. C'est un système composé de 500 millions de neurones qui demeurent tout le long du tube digestif. Il est composé de deux réseaux complexes : le plexus myentérique (ou d'Auerach) qui commande les contractions des muscles du tube digestif et le plexus sous-muqueux (de Meissner) qui régule les sécrétions intestinales. Dans ces deux plexus, les cellules nerveuses sont organisées en réseaux denses connectés les uns aux autres. Ce système nerveux entérique (SNE) commande le péristaltisme qui permet d'assurer le bon fonctionnement du transit par des contractions qui permettent de déplacer et dégrader les denrées alimentaires. Il

régule les fonctions intestinales (motricité digestive, sécrétion hydroélectrolytique de la muqueuse ainsi que de la circulation sanguine) et contrôle la barrière épithéliale intestinale. La dernière fonction est essentielle puisqu'elle permet le passage des nutriments à travers l'intestin tout en empêchant le passage des agents pathogènes dans l'organisme. Le SNE permet d'entretenir des relations avec notre système immunitaire étant donné que le système digestif, qui est en contact direct avec le microbiote, concentre 70 à 80% du système immunitaire. Les messages nerveux qui proviennent de nos intestins permettent deux fonctions importantes : ils transmettent un « feedback » sensoriel aux systèmes locaux qui vont moduler en permanence l'activité motrice des viscères, et informer le cerveau des conditions ambiantes. La communication au sein du SNE se réalise par l'intermédiaire d'une vingtaine de neurotransmetteurs mis en évidence dans le cerveau (sérotonine, acétylcholine, noradrénaline, adrénaline, glutamate...) Il est relié au système nerveux central via le nerf vague qui permet de réguler les fonctions végétatives (telles que la digestion, fréquence cardiaque). Le nerf vague permet une communication permanente entre le SNE et le cerveau. Le stress ressenti par le SNE agit directement sur la muqueuse intestinale entraînant une sécrétion de sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans divers troubles psychiatriques (anxiété, dépression, stress) qui est produit majoritairement par les cellules nerveuses de l'intestin et qui va agir ensuite sur notre cerveau (85).

2.3 L'axe hypothalamique hypophysaire surrénalien (HPA)

L'axe HPA est un axe efférent de contrainte centrale qui va coordonner les réponses adaptatives de l'organisme aux différents facteurs de stress qui peuvent être de différentes natures. Il fait partie du système limbique qui est une zone cruciale du cerveau principalement impliqué dans la mémoire ainsi que dans les réponses émotionnelles. L'activation du système limbique est médiée par le stress environnemental et par des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires systémiques. De ce fait, l'hypothalamus va sécréter un facteur de libération de la corticotropine (CRF), qui à son tour, stimule la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) de l'hypophyse conduisant à la libération de cortisol par les glandes surrénales (Figure 16).

Le cortisol est une hormone de stress importante qui peut affecter de nombreux organes humains, y compris le cerveau. De ce fait, les lignes de communications neuronales et hormonales s'associent afin de permettre au cerveau d'influencer l'activité des cellules effectrices fonctionnelles intestinales (cellules immunitaires, cellules épithéliales, neurones entériques, cellules musculaires lisses) (86).

2.6 Le nerf vague

La voie vagale a été identifiée à maintes reprises comme étant le lien le plus direct pour que les signaux de la flore intestinale atteignent le cerveau. Le nerf vague joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie métabolique ainsi que du comportement alimentaire tels que la motilité gastro-intestinale et les fonctions de sécrétions. Il est également impliqué dans le mécanisme des actions inflammatoires entre le cerveau et l'intestin. Grâce aux voies afférentes et efférentes, le nerf vague détecte les cytokines inflammatoires qui sont médiées par des récepteurs de reconnaissance de modèle (PRR), tels que les récepteurs de type péage (TLR), intégrant la signalisation afférente dans le cerveau. D'autre part, il possède la capacité de réguler l'activation immunitaire et d'inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoires de l'intestin par la voie efférente, contribuant ainsi au réflexe inflammatoire (79).

De ce fait, les chercheurs ont voulu tester le rôle de ce nerf dans la communication intestin-cerveau dans la pathologie de la dépression. Pour cela, ils ont effectué des transferts de microbiote de souris dépressives à des souris témoins saines. D'une part cette étude a été réalisée sur des souris présentant un nerf vague indemne, puis elle a été réalisée sur des souris vagotomisées (section de ce nerf vague). Au niveau des résultats, les souris saines ayant reçues le transfert d'une flore intestinale de souris dépressives ont commencé à traduire une perte d'intérêt, de curiosité, de motivation, d'apathie lors de simples exercices, traduisant un état dépressif. En revanche, chez les souris vagotomisées, le transfert de microbiote n'a pas induit de dépression. Cette étude démontre bien que la transmission cerveau-intestin se réalise principalement par la voie vagale et qu'elle joue un rôle important dans la dépression (88).

3) Les principales voies de communication microbiote-intestin-cerveau

Le dialogue entre le microbiote intestinal et le cerveau est composé de plusieurs facteurs bactériens. On peut retrouver des macromolécules de l'architecture cellulaire bactérienne tels que les lipopolysaccharides, les peptidoglycanes, la flagelline, des produits du catabolisme bactérien comme des acides gras à chaîne courte qui sont excrétés dans la lumière intestinale. Ces différents facteurs peuvent communiquer avec le cerveau à travers différentes voies faisant intervenir les populations cellulaires de la muqueuse intestinale comme médiateurs (89)(Figure 17).

- Voie métabolique

On retrouve une absorption des métabolites bactériens de manière transcellulaire par les entérocytes ou paracellulaire par les jonctions intercellulaires permettant de rejoindre la circulation sanguine. Puis, ils iront rejoindre la barrière hémato-encéphalique afin de la franchir et d'interagir avec les structures cérébrales (89).

- Voie nerveuse

Les neurones du système nerveux de l'intestin (système nerveux entérique) vont être stimulés par les métabolites bactériens qui vont entraîner l'activation du nerf vague qui va transmettre l'information au système nerveux central (89).

- Voie immunitaire

Les cellules immunitaires vont être activées par les métabolites bactériens ce qui va entraîner la production de cytokines et une modification de l'équilibre entre les pro et anti-inflammatoires. Les cytokines sont des messagers chimiques qui peuvent traverser la paroi de l'intestin, voyager dans le sang et traverser la barrière hémato-encéphalique. Par la suite, elles vont agir au niveau du cerveau, notamment sur les régions impliquées dans la régulation de la réponse au stress (90). Elles peuvent créer une réponse immunitaire ou bien une inflammation (89).

- Voie endocrinienne

On retrouve une stimulation de la production de neuropeptides par les cellules entéro-endocrines. Les cellules entéroendocrines ne représentent que 1% des cellules épithéliales intestinales et sont dispersées tout le long du tube digestif. (89) L'intestin produit un certain nombre d'hormones, dont certaines sont libérées en réponse à la présence de nutriments dans le tube digestif. La cholécystokinine est libérée lorsqu'il y a la présence de graisse et de protéines dans l'intestin. La sécrétine est libérée en réponse à l'acidité intestinal. Ce sont des hormones qui peuvent agir sur le cerveau en modulant l'appétit, la satiété et la digestion. Par ailleurs, certaines hormones intestinales sont impliquées dans la régulation du métabolisme énergétique et de l'appétit. On retrouve la ghréline qu'on appelle également « hormone de la faim » qui stimule l'appétit et le polypeptide YY est associé à la sensation de satiété. On retrouve également la sérotonine qui est connue pour son influence sur l'humeur qui est principalement produite dans l'intestin à hauteur de 95% (91).

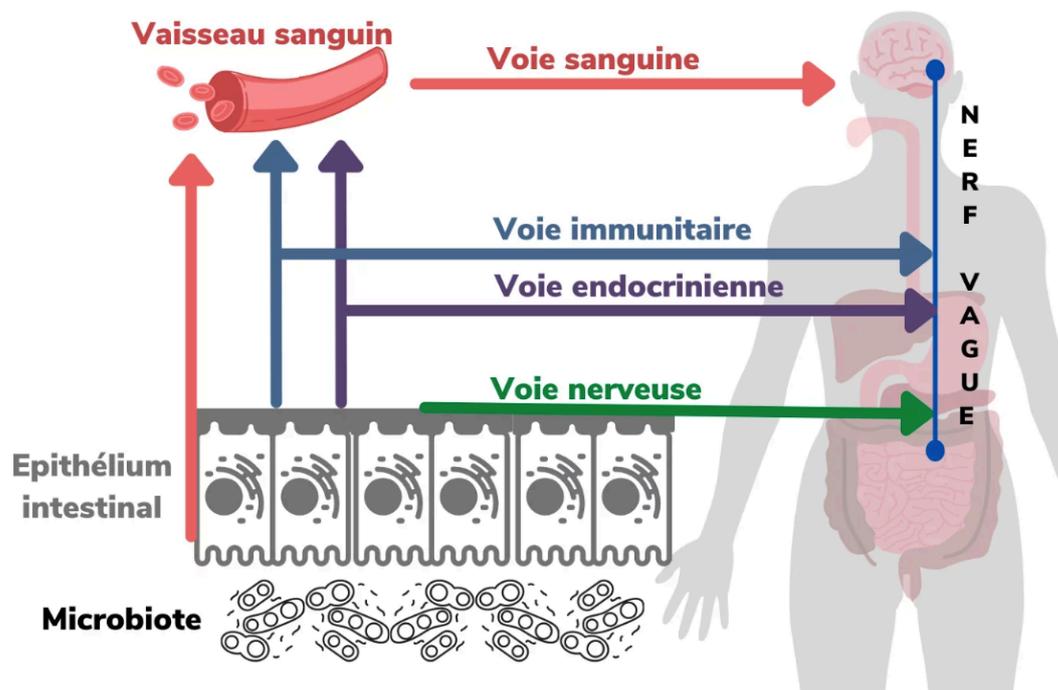


Figure 16: Les 4 voies de communication intestin-cerveau (92)

4) Conséquences de la dysbiose intestinale sur le système nerveux central

L'existence d'un lien entre le microbiote intestinal et le cerveau laisse supposer qu'en cas de dysbiose intestinale, des effets sur le système nerveux central soient observables.

4.1 Modification de la perméabilité intestinale et encéphalique entraînant le passage des endotoxines bactériennes

La modification de la perméabilité intestinale va conduire à une augmentation de passage de certaines endotoxines bactériennes comme les lipopolysaccharides (LPS) dans la circulation sanguine. Le LPS est un composé de nature inflammatoire qui est retrouvé au niveau des parois bactériennes des bactéries Gram négatif. Il entraîne une altération du fonctionnement du système limbique en augmentant l'activité amygdalienne, il active la microglie entraînant une inflammation chronique du système nerveux central de l'hôte avec la production de cytokines pro-inflammatoires. Il a été démontré chez les animaux que la préexposition à un stress physique et psychologique potentialiserait les effets du LPS sur l'inflammation du système nerveux central (93).

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une barrière physiologique qui permet le contrôle du passage des molécules entre le parenchyme cérébral et le sang permettant le bon fonctionnement des neurones. La modification de la flore intestinale avec une perturbation de l'équilibre entre les bonnes et les bactéries pathogènes entraîne une baisse d'intégrité de la BHE à travers différents mécanismes tels que des jonctions serrées désorganisées dans le cerveau, la faible expression de protéines permettant la jonction des cellules (occludin et claudin-5), une baisse de la production d'AGCC (butyrate, propionate et acétate) (94).

4.2 Augmentation de pathogènes bactériens entraînant une inflammation

De plus, le microbiote intestinal module l'inflammation locale et périphérique par modification du développement des structures lymphoïdes et par modification de la différenciation des cellules immunitaires. Certaines bactéries comme les entérobactéries possèdent une meilleure capacité pour survivre dans des conditions difficiles telles qu'un milieu inflammatoire en comparaison des autres espèces anaérobies. La baisse des espèces microbiennes produisant du butyrate (qui possède des propriétés anti-inflammatoires) contribue à l'inflammation du tube digestif. De ce fait, le système nerveux central sera informé des situations pathologiques par les 4 voies de communications et entraînera des modifications en retour. Des anomalies inflammatoires et immunologiques provoquées par le microbiote intestinal ont été identifiées dans une proportion importante de patients souffrant de troubles de l'humeur ou psychotiques, de troubles bipolaires et de schizophrénie (93).

4.3 Perte du contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien se retrouve perturbé dans le cas d'une flore intestinale bouleversée. On va retrouver une modification de la réponse émotionnelle au stress par l'organisme provoquée par une diminution de la régulation de l'activité HPA avec des taux très élevés de d'ACTH ainsi que de cortisol (86).

4.4 Altération du facteur neurotrophique (BDNF)

D'autre part, une dysbiose intestinale peut provoquer au niveau du SNC une altération de la mémoire probablement attribuée à une expression altérée du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) qui est un des facteurs les plus importants impliqués dans la mémoire. Elle est également altérée dans la dépression ce qui engendre une diminution de neurotransmetteurs au

niveau des fentes synaptiques. Elle se situe dans l'hippocampe ainsi que dans le cortex cérébral et permet de réguler différentes fonctionnalités cérébrales et cognitives telles que la réparation, la régénération et la différenciation musculaires (86).

5) Impact des modifications du microbiote intestinal dans la dépression

L'appréciation de l'importance de ces communautés microbiennes pour de nombreux aspects de la physiologie humaine a considérablement augmenté ces dernières années. Les animaux élevés dans un environnement sans germes présentent une fonction immunitaire et métabolique considérablement altérée, tandis que la perturbation du microbiote commensal chez l'homme est associée au développement d'un nombre croissant de maladies. Des preuves récentes suggèrent que les interactions entre l'axe intestin-cerveau, le système de communication bidirectionnelle, le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal et le microbiote intestinal peuvent influencer le développement neuronal, la cognition et le comportement. Il existe également des indications qui stipulent que les changements de comportement peuvent altérer la composition du microbiote intestinal, tandis que des modifications du microbiome pourraient induire des comportements dépressifs. Bien qu'une association entre l'entéropathie et certaines conditions psychiatriques ait été reconnue depuis longtemps, il semble maintenant que les microbes intestinaux représentent des médiateurs directs de la psychopathologie (95). Il existe différents facteurs qui sont impliqués dans le phénomène de dysbiose intestinale entraînant des phénomènes de dépression passant par un état inflammatoire. On peut regrouper 4 facteurs majoritaires :

- Une neurotransmission perturbée
- Une hyperperméabilité intestinale
- L'hyperactivité de l'axe corticotrope
- Des facteurs environnementaux (Figure 18)

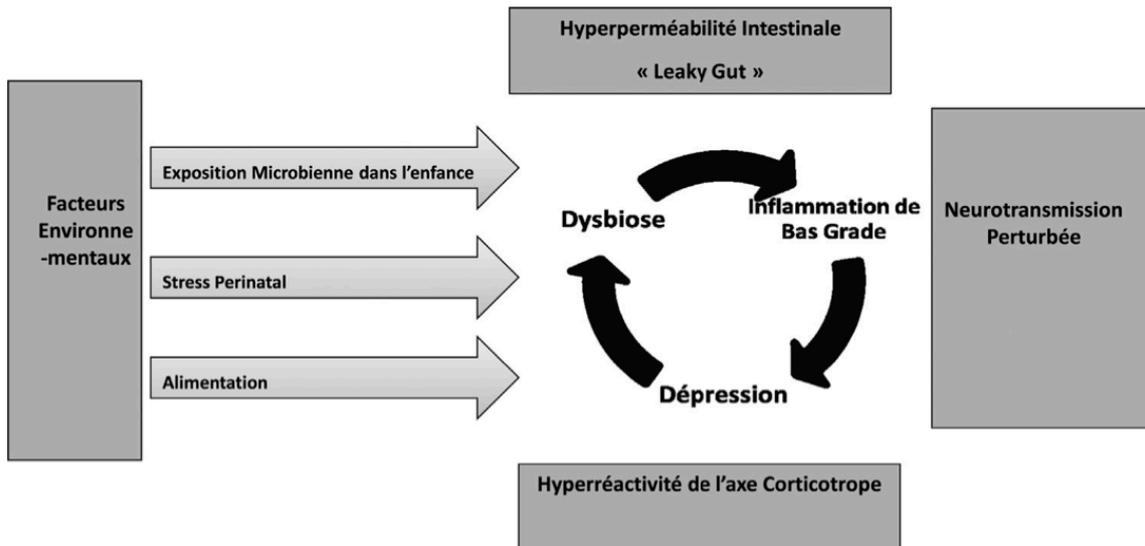


Figure 17: Représentation des différents facteurs modifiés dans l'axe intestin-cerveau (96)

5.1 Neurotransmission

Les fonctions du cerveau dépendent de la transmission de signaux entre différents types de neurones et cellules gliales (dont la fonction est de soutenir, isoler les cellules nerveuses du SNC) qui reposent principalement sur les neurotransmetteurs. Il existe des neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate, l'acétylcholine et la dopamine, ainsi que des neurotransmetteurs inhibiteurs comme l'acide γ -aminobutyrique (GABA), la glycine et la sérotonine. Les neurotransmetteurs jouent un rôle actif dans diverses fonctions cérébrales, y compris le mouvement, l'émotion, l'apprentissage et la mémoire. Les déséquilibres de ces neurotransmetteurs peuvent conduire à des troubles neurologiques et psychologiques tels que la maladie de Parkinson, les troubles du spectre autistique, les troubles anxieux et les troubles dépressifs. Par conséquent, l'étude de la perturbation de la synthèse des neurotransmetteurs dans le système nerveux central et dans les organes périphériques peut apporter de nouvelles informations sur les bases moléculaires de ces maladies et troubles (97).

Le microbiote intestinal est capable de produire différents types de neurotransmetteurs en fonction de certaines souches bactériennes. On retrouve une sécrétion d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui joue un rôle important dans la dépression, par certaines souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. La noradrénaline est produite par les genres *Escherichia*, *Bacillus*, *Saccharomyces*. D'autre part, on retrouve une sécrétion de sérotonine par les genres *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus* et enfin la dopamine par les genres *Bacillus*

et *Serratia* (98). Elles utilisent également des composés intermédiaires pour communiquer avec le SNC, notamment les acides gras à chaîne courte (SCFA), le tryptophane et les acides biliaires secondaires. Ces signaux sont ensuite transportés vers le cerveau via les fibres afférentes du nerf vague (99). Certaines bactéries possèdent des gènes qui codent pour des enzymes spécifiques capables de convertir des substrats en neurotransmetteurs ou en précurseurs correspondants. Parallèlement, certains métabolites produits par ces bactéries peuvent agir comme des molécules de signalisation, induisant ainsi la synthèse et la libération de neurotransmetteurs par les cellules entéroendocrines. Étant donné que des neurotransmetteurs tels que le glutamate, le GABA, la dopamine et la sérotonine ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique, ils doivent être synthétisés dans le cerveau à partir de précurseurs locaux. La plupart de ces précurseurs sont des acides aminés (comme la tyrosine et le tryptophane) provenant de l'alimentation. Ils entrent dans la circulation sanguine, franchissent la barrière hémato-encéphalique et sont captés par les cellules productrices de neurotransmetteurs correspondantes (Figure 19). Ces précurseurs sont ensuite transformés en neurotransmetteurs fonctionnels, notamment la dopamine, la norépinéphrine et la sérotonine, grâce à diverses enzymes hôtes. En fin de compte, les origines alimentaires de ces précurseurs permettent au microbiote intestinal d'influencer le comportement de l'hôte en régulant le métabolisme des précurseurs des neurotransmetteurs (97).

En réponse, le cerveau envoie des signaux aux cellules entérochromaffines (ECC) et aux cellules entéroendocriniennes (CEE) de la paroi intestinale, ainsi qu'au système immunitaire muqueux via les fibres efférentes du nerf vague. L'activation du nerf vague améliore l'intégrité de la paroi intestinale, réduit l'inflammation périphérique et inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires. D'autre part, les signaux générés par l'hypothalamus atteignent les glandes hypophysaires et surrénales, communiquant ainsi avec les CEE via l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HPA). Ce contrôle complexe bidirectionnel de la signalisation entéro-endocrinienne et des réponses immunitaires maintient l'équilibre du microbiote intestinal (100).

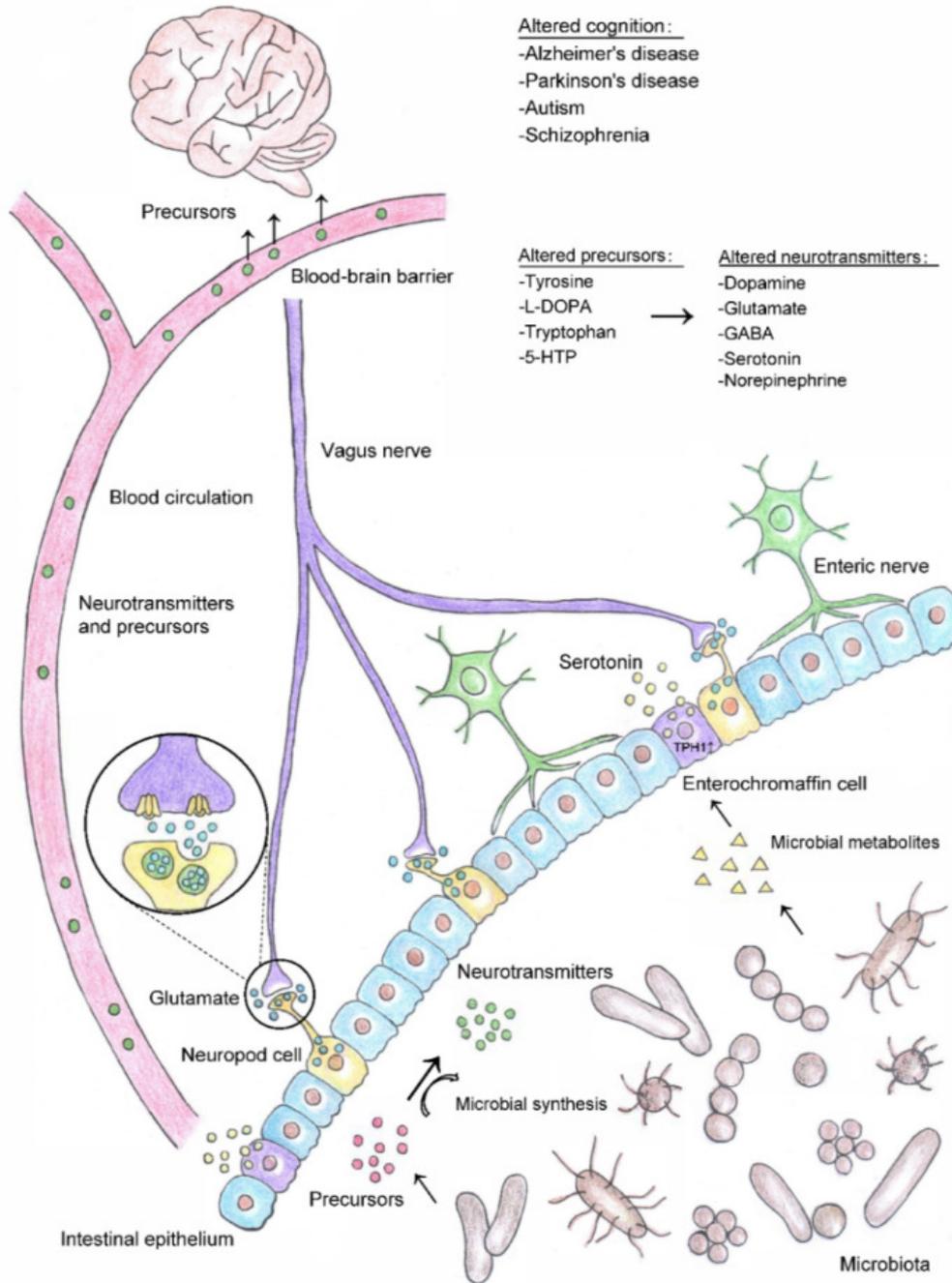


Figure 18: La synthèse des neurotransmetteurs à médiation microbienne intestinale et ses répercussions sur la cognition (97)

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la production et la régulation des neurotransmetteurs. Voici les points clés :

1. **Production de précurseurs de neurotransmetteurs :** le microbiote peut générer des molécules qui servent de bases pour la synthèse de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline.

2. **Catalyse de la synthèse des neurotransmetteurs** : en métabolisant les composés alimentaires, les bactéries intestinales peuvent favoriser la production de neurotransmetteurs.
3. **Signalisation via les métabolites** : certains taxons bactériens communiquent avec les cellules entéroendocrines en libérant des métabolites. Par exemple, les métabolites produits par des bactéries formant des spores peuvent réguler la biosynthèse de la sérotonine en augmentant l'expression du gène TPH1 (qui est le gène limitant de sérotonine) dans les cellules entérochromaffines.
4. **Circulation sanguine et transport** : les neurotransmetteurs synthétisés par les bactéries et les cellules entéro-endocriniennes peuvent entrer dans la circulation sanguine et se propager dans tout le corps.
5. **Barrière hémato-encéphalique** : certains précurseurs de neurotransmetteurs peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et participer au cycle de synthèse des neurotransmetteurs dans le cerveau.
6. **Rôle des cellules neuropodes** : les cellules neuropodes situées dans l'épithélium intestinal synthétisent et libèrent des neurotransmetteurs tels que le glutamate. Ces molécules peuvent transmettre des signaux sensoriels au cerveau via le nerf vague en quelques millisecondes.
7. **Implications pour la santé cérébrale** : les altérations du microbiote intestinal peuvent influencer la fonction cérébrale et la cognition, notamment dans des maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, l'autisme et la schizophrénie (97)(Figure 19).

L'utilisation d'antibiotiques pour réduire la dysbiose du microbiote intestinal a été employée pour étudier l'influence de ce microbiote sur la fonction cérébrale. Récemment, une étude a révélé que l'administration d'antibiotiques modifie la composition du microbiote fécal chez les porcelets, entraînant une diminution significative des niveaux d'acides aminés aromatiques (tels que la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine) dans les selles, le sang et l'hypothalamus. De plus, les niveaux de neurotransmetteurs dérivés de ces acides aminés, notamment la sérotonine et la dopamine, ont également été réduits dans l'hypothalamus. Dans une étude ultérieure, la consommation de glucides a amélioré la composition du microbiome intestinal et a augmenté les niveaux d'acides aminés aromatiques dans les fèces, le sang et le système nerveux central. Cette augmentation a eu pour conséquence d'accroître les niveaux de

sérotonine, de dopamine et de facteurs neurotropes dérivés du cerveau dans l'hypothalamus, contribuant ainsi à la santé cérébrale (97).

Les données précédemment évoquées mettent en évidence un lien entre un microbiome intestinal en bonne santé et des taux équilibrés de neurotransmetteurs chez l'hôte. L'impact significatif des modifications du microbiote intestinal sur la production de neurotransmetteurs a été prouvé chez les souris dépourvues de germes et celles traitées avec des antibiotiques. Un grand nombre d'études ont signalé des variations dans les taux de neurotransmetteurs dans les selles et le sérum, y compris le GABA, la sérotonine et l'acétylcholine, ainsi que leurs précurseurs comme le tryptophane et la choline, en l'absence de colonisation microbienne (c'est-à-dire chez les souris sans germes). De la même manière, l'administration d'antibiotiques, qui entraîne une déprivation acquise de bactéries intestinales, altère également les taux de neurotransmetteurs et de leurs précurseurs dans l'intestin et le sang. Il est important de noter que les modifications de la quantité de microbes dans l'intestin influencent également l'expression des récepteurs des neurotransmetteurs dans le cerveau (97).

Étant donné que la perturbation du microbiote peut avoir des effets négatifs sur l'hôte, la supplémentation en microbiome a été utilisée comme stratégie pour améliorer les performances de l'hôte. L'introduction de micro-organismes probiotiques bénéfiques, qu'ils soient connus ou soupçonnés, constitue une approche intuitive pour étudier la relation entre l'hôte et le microbiote. À cet égard, des variations significatives ont été observées dans les niveaux de sérotonine, de dopamine et de noradrénaline, ainsi que de leurs précurseurs, métabolites ou récepteurs respectifs, entre différentes régions du cerveau chez les rongeurs dont le microbiote intestinal était altéré par rapport à leurs congénères témoins (101).

5.2 Hyperméabilité intestinale

Tout d'abord, il a été mis en évidence d'une faible sécrétion d'acide gastrique chez les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs. La diminution de l'acidité gastrique est associée à une croissance réversible du microbiote intestinal au niveau de l'intestin grêle, à une augmentation de la perméabilité intestinale, à une malabsorption des nutriments associés à des épisodes de diarrhées et de constipations (93).

Par ailleurs, l'administration expérimentale de LPS chez les sujets sains a entraîné une hausse de comportements de type anxiété et dépression accompagnés d'une augmentation de cortisol salivaire, d'adrénaline plasmatique et de cytokines pro-inflammatoires. Cela démontre que, si la flore intestinale est perturbée, l'intestin peut entrer dans un état de dysbiose, caractérisé par une augmentation significative des Enterobacteriaceae, notamment Escherichia, Shigella, Proteus et Klebsiella, ainsi qu'une augmentation des niveaux d'entérotoxines. Si ces déséquilibres ne sont pas traités, des troubles gastro-intestinaux et d'autres maladies inflammatoires de l'intestin peuvent se développer. Dans les cas graves, des niveaux élevés de toxines peuvent altérer le fonctionnement de la barrière intestinale et de la barrière hémato-encéphalique, ce qui peut conduire à la neurodégénérescence. Dans le cas de la dépression, on retrouve une dysbiose qui est traduite par un déséquilibre des taux d'AGCC qui entraîne une hausse de la perméabilité intestinale. La translocation des bactéries Gram négative contenant du LPS vont traverser la BHE et provoquer une neuroinflammation (qui se traduit par une neurogénèse anormale et de défauts synaptiques) et une suractivation du système immunitaire via une hausse de cytokines pro-inflammatoires dont l'excès est destructeur pour les cellules hôtes ainsi que les cellules du SNC. L'intégrité de la barrière hématoencéphalique est donc altérée affectant à la fois le SNC et la microglie (99).

D'autre part, la voie des zonulines joue un rôle crucial dans la régulation de la perméabilité intestinale. Ces molécules sont responsables du désassemblage des jonctions serrées de la barrière épithéliale de la paroi intestinale. Dans certaines situations de dépression, elles sont surexprimées, contribuant ainsi au développement d'une paroi intestinale hyperperméable. En conséquence, certains composants de la paroi bactérienne, tels que les lipopolysaccharides (LPS), se transloquent de la muqueuse épithéliale vers la lamina propria et les ganglions lymphatiques. Les produits de translocations bactériennes seraient impliqués directement dans l'activation du processus neuro-inflammatoire et dans la majoration du stress oxydatif cérébral en utilisant les récepteurs TLR4 cérébraux qui sont impliqués dans l'activation de la voie MAP-kinases (impliquées dans les phénomènes de survie cellulaire comme la différenciation, l'apoptose, la mitose et la survie cellulaire). L'hyperperméabilité intestinale favorise donc le développement d'une inflammation systémique de bas grade accompagnée d'une neuro-inflammation toutes deux potentiellement impliquées dans la physiopathologie de certaines dépressions. L'inflammation systémique peut s'accompagner d'une résistance aux glucocorticoïdes entraînant une hyperactivation de l'axe corticotrope (96).

Dans un article scientifique, ils ont examiné l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) en injectant du FITC-dextran dans la veine de la queue des souris. Ils ont constaté que le degré de dommages à la BHE, accompagné d'une diminution de l'expression des protéines de jonction serrée, notamment la ZO-1, la claudine-5 et l'occludine, était plus prononcé chez les souris exposées à un apport élevé en fructose et soumises à un stress chronique. De plus, des recherches antérieures ont montré que l'activation des microglies et la neuroinflammation dans l'hippocampe des souris étaient déclenchées par la dysbiose intestinale et l'augmentation systémique de l'endotoxine. En outre, des études ont révélé que la microglie suractivée altère la fonction de la BHE en sécrétant des cytokines inflammatoires et en phagocytant les extrémités des pieds des astrocytes (qui ont pour rôle de réguler l'activité neuronale) chez les souris présentant une inflammation systémique soutenue. Une supplémentation en acide gras à chaîne courte a amélioré les dommages de la BHE, supprimé l'activation de la microglie ainsi que la neuroinflammation chez les souris exposées à un stress chronique, empêchant ainsi, la survenue de comportements de type dépression (102).

Les espèces de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* jouent un rôle essentiel au sein du microbiote intestinal humain. Elles sont devenues les probiotiques les plus couramment utilisés en médecine humaine, notamment en obstétrique. Le mécanisme proposé par ces commensaux repose initialement sur des expériences *in vitro* utilisant des lignées cellulaires épithéliales intestinales. L'administration de *Lactobacillus plantarum* et de *Lactobacillus rhamnosus* atténue les perturbations causées par des agents pathogènes au niveau de la barrière intestinale (notamment certains LPS bactériens dérivés de *E. Coli*). Certaines espèces de *Lactobacillus* diminuent la perturbation de la barrière intestinale à travers une augmentation des protéines de jonctions telles que l'occludine. D'autre part, la supplémentation en *Bifidobacterium* permet de préserver la fonction de barrière intestinale tout en maintenant la conformation des jonctions serrées paracellulaires (103).

5.3 L'hyperactivité de l'axe corticotrope

Dans le contexte de la dépression, on observe deux phénomènes apparemment opposés liés à l'axe corticotrope et à l'inflammation. Tout d'abord, une hyperactivité de l'axe corticotrope se manifeste par une augmentation de la sécrétion de cortisol et une réactivité accrue au stress. Cependant, cette hyperactivité est associée à un défaut de feedback inhibiteur, ce qui en fait un marqueur de résistance aux glucocorticoïdes. En d'autres termes, les hormones glucocorticoïdes ne sont pas efficaces sur les tissus cibles, ce qui peut entraîner une activation immunitaire. D'autre part, l'inflammation joue également un rôle. Elle peut stimuler l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) en agissant directement sur le cerveau via des cytokines. La perte de sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes et aux minéralocorticoïdes pourrait expliquer le défaut de feedback inhibiteur observé dans la dépression. Des essais précliniques et cliniques suggèrent également que le microbiote intestinal joue un rôle dans la réponse au stress de l'axe corticotrope. Chez les rongeurs dépourvus de microbiote (appelés rongeurs germ free), on observe des modifications comportementales et neuroendocrines en réponse à un stress restreint. Elle se caractériserait par une réduction des comportements exploratoires, une augmentation des taux d'ACTH et de corticostérone en réponse à un stress limité, ainsi qu'une diminution des taux de BDNF circulant dans le cortex et l'hippocampe. Des études sur les traitements probiotiques mettent en évidence le rôle potentiel du microbiote intestinal dans la résilience au stress. L'administration d'un traitement probiotique chez l'animal et l'homme serait associée à une réduction des symptômes anxio-dépressifs et des taux de glucocorticoïdes (96).

En 2011, Messaoui et al. ont mené un essai clinique impliquant 55 sujets sains répartis en deux groupes distincts. Voici les détails de l'étude :

1. Groupe probiotique : ce groupe était composé de 29 patients qui ont reçu une administration quotidienne d'un probiotique contenant *Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175 pendant 30 jours.
2. Groupe placebo : ce groupe comprenait 26 patients.

Les résultats de l'essai ont révélé les éléments suivants dans le groupe probiotique par rapport au groupe contrôle :

- Diminution des scores d'anxiété et de dépression : les participants du groupe probiotique ont montré une réduction significative de leurs scores aux échelles d'anxiété et de dépression.
- Diminution du taux de cortisol libre urinaire : le groupe probiotique a également présenté une diminution statistiquement significative du taux de cortisol libre dans l'urine (96).

Comme rationnel supplémentaire, la même étude a été réalisée sur des rats, répartis cette fois en 3 groupes auxquels ont été administrés soit les deux probiotiques (*Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum*), soit des anxiolytiques, soit un placebo. Les scores de l'anxiété sont aussi ici, révélateurs du rôle du microbiote intestinal dans le phénomène de stress. Au niveau des résultats :

- Les souris sous placebo avaient un score moyen d'anxiété de 62.25
- Les souris sous anxiolytiques avaient un score de 33.5
- Les souris sous probiotiques avaient un score de 47.5 (2)

Ces résultats suggèrent que l'administration du probiotique a eu des effets bénéfiques sur l'anxiété, la dépression et les taux de cortisol chez les animaux sains.

Certaines études ont démontré que les modifications du microbiote intestinale peuvent avoir un impact dans la résilience et la susceptibilité liés au stress :

1. Résilience au CSDS :

- Des chercheurs ont découvert que certains rongeurs sont résilients face au stress chronique de défaite sociale (CSDS). Cela signifie qu'ils sont moins affectés par les effets négatifs du stress social.
- Dans une étude, des niveaux plus élevés de la bactérie *Bifidobacterium* ont été observés chez les souris résistantes au CSDS par rapport aux souris témoins et sensibles au CSDS.
- De plus, l'administration orale de *Bifidobacterium* a considérablement augmenté le nombre de souris résilientes au CSDS par rapport au traitement par véhicule. Cela suggère que *Bifidobacterium* confère une résilience au CSDS.

2. Sensibilité à la LH :

- Chez les rats, la sensibilité à l'impuissance apprise (LH) est associée à des abondances relatives plus élevées des genres de bactéries *Lactobacillus*, *Clostridium* cluster III et *Anaerofustis*.
- De plus, les niveaux d'acide acétique et d'acide propionique dans les excréments des rats sensibles à la LH étaient inférieurs à ceux des rats témoins et résistants à la LH.

3. Microbiome et résilience au CSDS :

- L'épuisement du microbiome induit par les antibiotiques est associé à la résilience au CSDS chez la souris. Cela suggère que la composition du microbiote intestinal peut jouer un rôle dans la capacité des rongeurs à faire face au stress social (79).

Les études expérimentales sur l'effet du microbiote sur l'axe corticotrope sont souvent accompagnées de tests comportementaux, destinés à évaluer le niveau d'anxiété des animaux placés en situation de stress. Ces tests sont fondés sur la préférence des rongeurs pour les endroits sombres et clos, comparativement aux endroits éclairés et découverts. On y mesure donc les différences d'activité exploratoire de l'animal entre une zone aversive et une zone non-aversive : compartiment illuminé vs compartiment sombre dans le test clair et obscur et centre illuminé de l'enceinte vs périphérie sombre dans le test de l'« openfield».

L'équipe de Nobuyuki Sudo a réalisé une étude sur des souris montrant que le taux plasmatique de corticostérone mesuré chez les souris soumises à un stress d'immobilisation pendant une heure, était deux fois plus élevé chez les souris axéniques que chez les souris conventionnelles. D'autre part, ces résultats ont été confirmés chez le rat en montrant des taux plasmatiques de corticostérone de rats axéniques trois fois supérieur à celui des rats conventionnels après un stress consistant à placer les animaux pendant quelques minutes dans une enceinte fortement éclairée (test de l'openfield). Ce test consiste à déposer la souris dans un espace clos et à la laisser déambuler en mesurant son comportement exploratoire et à la distance parcourue pendant un temps déterminé. Il en advient que les rats axéniques ont un comportement exploratoire réduit, évitant davantage les zones centrales fortement éclairées et séjournent plus longtemps dans les coins obscurs (104).

L'ensemble de ces données démontre que l'absence de microbiote intestinal intensifie la réactivité de l'axe corticotrope.

5.4 Facteurs environnementaux

- Hypothèse hygiéniste

L'hypothèse hygiéniste met en évidence un lien entre une faible exposition microbienne durant l'enfance et le développement d'inflammations associées à un système de régulation immunitaire déficient concourant à la survenue de maladies inflammatoires. Elle concerne l'ensemble des microorganismes qui évoluent avec l'homme et qui sont impliqués dans le développement de l'immunité : organismes non pathogènes retrouvés dans la terre, l'eau non traitée, les matières végétales non fermentées, infections à certaines Helminthes. L'exposition à ces organismes influencerait la composition du microbiote intestinal. Certaines sous types de dépression seraient associées à une inflammation de bas grade et de ce fait, une exposition microbienne forte durant l'enfance permettrait de jouer le rôle de facteur de résistance à l'inflammation induite par l'exposition de facteurs de stress psychosociaux. Il existerait une prévalence de dépression dans les pays développés où l'hygiène de vie est plus stricte ce qui a pour conséquence une faible exposition microbienne durant l'enfance (96).

- Le stress périnatal

La séparation maternelle ou un stress durant la période de gestation seraient associés à des modifications à long terme de la composition ainsi que de la diversité du microbiote intestinal. L'altération précoce du microbiote intestinal pourrait engendrer un développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire dysfonctionnel, ce qui aurait pour conséquence une hausse de comportements anxiodépressifs à l'âge adulte. Dans certaines études, il a été démontré que le stress périnatal entraîne une exagération de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) au stress à l'adolescence et l'âge adulte, accompagnée d'une modification de la composition du microbiote intestinal avec une baisse des genres Lactobacilles et de Bifidobactéries et une hausse des genres Actinobacteries, Bacteroides, et Verrucromicrobiae. Un essai préclinique sur des souris sans germes met en évidence des altérations de la microglie associées à des réponses immunitaires innées altérées ce qui suggère le rôle potentiel du microbiote intestinal dans la maturation et le fonctionnement de la microglie et donc, dans le développement d'une symptomatologie dépressive (96).

- Alimentation

La corrélation entre une mauvaise alimentation et la survenue de certaines maladies mentales (dépression, anxiété) a reçu plus d'attention ces dernières années et constituerait une nouvelle thérapie dans la prise en charge des symptômes dépressifs. Les régimes alimentaires dits « occidentaux » composés d'une faible consommation de fruits, de légumes avec une forte consommation de céréales raffinées, de repas frits et transformés, de viandes rouges, de produits laitiers riches en matières grasses sont liés à l'anxiété ainsi qu'à la dépression. D'un autre côté, de nombreuses études chez l'adulte en bonne santé démontrent une incidence beaucoup plus faible de troubles dépressifs chez les personnes qui adhèrent à des régimes alimentaires sains comme le régime norvégien, le régime japonais et le régime méditerranéen. Ils sont axés sur une consommation abondante de légumes, de fruits, de céréales, de noix, de graines, de légumineuses, de produits laitiers, d'œufs, de poissons et de graisses insaturées (105).

D'autre part, dans des essais précliniques, des souris adultes, non obèses, nourries avec un régime alimentaire normal ont été soumises à un paradigme de transplantation de microbiote à partir d'un microbiote donneur de souris nourries par un régime riche en graisse ou bien par un régime témoin. Au niveau des résultats, on retrouve que les souris soumises à un régime riche en graisse présentent une augmentation de comportements anxieux accompagnés d'une altération de la perméabilité intestinale et d'une hausse de neuro-inflammation comparativement aux souris qui ont été transplantées avec un microbiote issu d'un régime alimentaire sain (96).

Une étude a été réalisée en 2019 par Ahmed Hassan et Peter Hozler, en Autriche. Cette étude comprenait 156 souris adultes divisées en deux groupes. Chaque groupe ayant droit à un régime alimentaire bien défini. Le premier groupe était nourri par un « régime américain » tandis que le deuxième groupe a bénéficié d'un régime plus équilibré. Au niveau des résultats, au bout de 8 semaines, les souris nourries de junk food présentaient une prise de poids conséquente accompagnée d'une dépression, se montrant moins actives, moins sociables, plus craintives. Aucune souris du deuxième groupe n'a montré de signes de mal-être, au contraire, elles ont continué à évoluer comme des souris « normales » (2).

Une fois la corrélation entre malbouffe et dépression établie, certains chercheurs sont allés plus loin, en commençant par identifier certains mécanismes physiologiques susceptibles de transformer les hamburgers, pizzas, sodas en épisodes dépressifs.

- Premier constat : des modifications significatives sont observées dans le microbiote intestinal des souris dépressives se retrouvant plus pauvre et moins diversifié. Certains phylums de bactéries comme les Firmicutes et les Cyanobactéries se sont développées au détriment des autres phylums tels que les Bactéroidetes qui sont plus nombreuses dans un microbiote intestinal sain.
- Deuxième constat : au sein du cerveau des souris déprimées par la junk food, les concentrations de plusieurs métabolites produits par les bactéries du microbiote sont modifiées (la créatine, le lactate, la taurine, la glutamine, le GABA...) qui interviennent dans les processus énergétiques et l'activité des neurones.
- Troisième constat : une altération des hormones. On constate en particulier une diminution, dans le cerveau de souris déprimées, du neuropeptide Y qui possède un rôle anxiolytique (2).

Dans une autre recherche, une hypothèse a été confirmée selon laquelle une consommation élevée de fructose aggrave les effets négatifs du stress chronique chez les souris, ce qui pourrait augmenter le risque de dépression.

En accord avec un rapport antérieur, les souris sensibles à une forte consommation de fructose ont également montré une augmentation du taux de corticostérone dans le plasma sanguin et une inflammation périphérique accrue. Parallèlement, il est largement admis que les régimes alimentaires sains ont un effet protecteur contre le risque de dépression. Les fibres alimentaires jouent un rôle crucial dans une alimentation saine, et leur impact positif sur le risque de dépression est attribué aux processus du microbiote intestinal. En tant que principaux produits issus des fibres alimentaires les AGCC ont été observés pour prévenir les comportements dépressifs chez les souris exposées à une forte consommation de fructose et au stress chronique (102).

Ces résultats apportent de nouvelles preuves de la relation entre les habitudes alimentaires et la dépression, et soutiennent l'idée d'intervenir dans la dépression par la supplémentation en AGCC.

IV. Traitement de la dépression par le microbiote intestinal

Actuellement, les traitements médicamenteux restent essentiels dans la prise en charge de la dépression. Les médicaments, notamment ceux pris par voie orale, exercent une influence significative sur la composition et la fonction du microbiote intestinal. Les interactions entre les médicaments et le microbiote peuvent modifier le métabolisme bactérien, ainsi que l'activité et l'efficacité des médicaments. Des preuves indiquent que les antidépresseurs couramment utilisés ont des propriétés antimicrobiennes, notamment vis-à-vis des bactéries gram-positives. Par exemple, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antidépresseurs tricycliques influencent la diversité et la composition du microbiote. Plus précisément, le traitement par ISRS entraîne une augmentation de l'abondance de l'*Eubacterium ramulus* intestinal, tandis que les antidépresseurs tricycliques favorisent l'abondance de *Clostridium leptum*. Ces bactéries sont connues pour produire du butyrate anti-inflammatoire lors du métabolisme bactérien, ce qui pourrait renforcer les effets bénéfiques des médicaments. En somme, ces données suggèrent que les antidépresseurs modifient la composition et la fonction du microbiote intestinal, ce qui pourrait contribuer à expliquer une partie de leurs effets antidépresseurs (106).

Diverses études ont confirmé l'existence d'un lien entre la dysbiose intestinale et les troubles de l'humeur, tant bien chez les animaux que chez les humains. Les patients souffrant de dépression présentent divers changements plus ou moins importants dans la composition de leur microbiote intestinal. Il existe une amélioration significative chez les personnes souffrant de dépression après 8 semaines de traitements par probiotiques (107).

1) Les prébiotiques

Les prébiotiques constituent les aliments des probiotiques. Au niveau du latin, le préfixe « pré » suivi de « bios » signifie « ce qui précède à la vie ». Les prébiotiques sont une sorte d'alimentation pour nos bactéries intestinales. Ils ne sont pas indispensables à leur survie, mais participent à leur croissance et leur permettent d'exercer plus efficacement tous les effets bénéfiques pour leur hôte. Un effet prébiotique est relié à une forte teneur en fibre : les fibres apportées par l'alimentation ne peuvent pas être digérées par l'organisme humain. Elles vont de ce fait traverser l'appareil digestif de manière intacte en résistant à tous les processus de

dégradation de la digestion tels que la libération d'enzymes digestives, et l'action du suc gastrique. Comme nous l'avons évoqué précédemment, le microbiote intestinal est composé de bactéries qui peuvent dégrader les fibres alimentaires. La digestion des fibres entraîne la production et la libération de composés bénéfiques favorisant l'accroissement des bonnes bactéries au détriment des mauvaises au sein du côlon. Chaque bactérie a ses propres goûts et ses propres besoins. Grace aux prébiotiques, on peut nourrir préférentiellement certaines familles, afin de favoriser leur croissance et obtenir les avantages de leur croissance comme l'augmentation de l'absorption des minéraux, ou bien une meilleure réponse immunitaire face aux agents pathogènes (108). Ainsi, un aliment qui comporte l'association prébiotiques/probiotiques se nomme symbiotique.

Les prébiotiques possèdent différentes propriétés :

- Rééquilibrage du microbiote intestinal pour mieux nous défendre contre les pathogènes
- Stimulent nos défenses naturelles et immunitaires
- Régulation du transit intestinal
- Réduction du risque d'allergies
- Facilitent l'absorption des minéraux
- Améliorent le métabolisme des sucres et des graisses
- Contribuent au contrôle de l'appétit et de la satiété (109)



Figure 19: Différence entre les termes prébiotiques, probiotiques et postbiotiques (110)

On retrouve les prébiotiques dans différentes sources de fibres alimentaires. Elles sont localisées au niveau de la paroi cellulaire ou dans le cytoplasme des cellules végétales. Les plus communs sont : l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides, le lactulose et les oligosaccharides du lait maternel. On retrouve divers aliments qui sont réputés pour leur teneur riche en fibre et donc de leur action prébiotique : artichaut, banane, ail, poireau, oignon, salsifis, asperge, froment. L'apport quotidien conseillé en prébiotique pour un effet bénéfique pour la santé est de 25g par jour chez l'adulte (111).

2) Les probiotiques

Le terme probiotique signifie en latin « en faveur de la vie ». Il a été défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) tel que « des micro-organismes vivants qui confèrent des avantages à la santé de l'hôte lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates » (112).

Ils ont pour rôle de maintenir un équilibre intestinal en préservant les bactéries saines et en diminuant les bactéries pathogènes. Ils font partie de la catégorie des compléments alimentaires qui sont définis comme étant « 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 » (113). Les probiotiques peuvent être pris par voie orale et sont conditionnés en doses sous différentes formes telles que des comprimés, gélules, pastilles et ampoules. L'histoire des probiotiques date de plusieurs siècles, lorsque les personnes se mettaient à boire du lait fermenté pour leur santé. En 1899, Henry Tessler a fait la découverte des Bifidobactéries au niveau de l'intestin des nourrissons allaités au sein. Il en a conclu à travers plusieurs expériences que les nourrissons qui possédaient un nombre important de Bifidobactéries étaient moins touchés par les épisodes de diarrhées. En 1907, c'est Eli Metchnnikoff qui a proposé pour la première fois d'utiliser des probiotiques pour leurs bienfaits sur la santé. En 1917, une souche d'Escherichia coli a été isolée puis utilisée afin de guérir les patients souffrant d'épisodes de shigellose. Depuis lors, plusieurs autres études ont été documentées sur l'utilisation des probiotiques (114).

Nous savons que notre microbiote intestinal est constitué d'un très grand nombre de bactéries, mais peu d'entre elles sont éligibles au titre de probiotiques. Celles qui possèdent ce titre sont les bactéries lactiques qui ont pour rôle de transformer les sucres en acide lactique. On retrouve 4 genres : Lactobacilles (*L. casei*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*), Bifidobactéries (*B. infantis*, *B. longum*), Streptocoques (*S. thermophilus*) ainsi que les Lactocoques. Il existe également des

levures probiotiques telles que *Saccharomyces cerevisiae*. Chaque souche possède des propriétés qui lui sont propre, ce qui signifie qu'en fonction de l'état de santé, il existe une souche correspondante ayant été testée et ayant démontrée son efficacité. Les probiotiques ne sont donc pas universels (Tableau 10).

Tableau 10: Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques (115)

Genre	Espèce
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. gasserii</i> <i>L. reuterii</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. sporogenes</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. adolescentis</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. cremoris</i> <i>L. lactis</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. megaterium</i> <i>B. clausii</i> <i>B. laterosporus</i> <i>B. pumilus</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. cerevisiae</i> <i>S. cerevisiae var boulardii</i>

Les probiotiques peuvent être intégrés à notre alimentation de deux manières principales. La première est à travers des aliments et des boissons qui sont naturellement riches en probiotiques et qui sont bénéfiques pour notre santé. Parmi eux, on retrouve : yaourts probiotiques (Activia), la choucroute, les légumes marinés, le kéfir, kombucha, produits laitiers fermentés, dérivés du soja. L'autre manière est une supplémentation de probiotiques dans le but d'optimiser l'équilibre intestinal. Ils contiennent des micro-organismes vivants (bactéries ou levures) qui entraînent des effets bénéfiques sur la santé. Une consommation d'environ 10⁹ unités de formation de colonies (UFC) par jour a été identifiée comme une dose efficace (116). En pratique, les posologies des probiotiques diffèrent d'une boîte à l'autre. Il est donc important de se référer à l'emballage. Il est important de souligner que la plupart des probiotiques sont à conserver au réfrigérateur. Leur efficacité reste stable jusqu'à quelques heures à température

ambiante. Femmes enceintes, séniors et enfants peuvent consommer des probiotiques sans risque particulier. Il faudra cependant être vigilant chez les personnes immunodéprimées et les intolérants au lactose ou protéines au lait de vache car de nombreux probiotiques sont à base de produits laitiers (117).

3) Mécanismes d'action des probiotiques

Les probiotiques ont un impact sur la composition des bactéries intestinales en favorisant la croissance des bactéries anaérobies bénéfiques et en réduisant la population de microorganismes potentiellement pathogènes. D'autre part, les probiotiques agissent sur l'écosystème intestinal en stimulant les mécanismes immunitaires de la muqueuse. Ils interagissent avec les microbes commensaux ou potentiellement pathogènes, produisent des métabolites tels que les acides gras à chaîne courte et communiquent avec les cellules hôtes via des signaux chimiques. Ces mécanismes peuvent entraîner un antagonisme envers les pathogènes potentiels, améliorer l'environnement intestinal, renforcer la barrière intestinale, réduire l'inflammation et renforcer la réponse immunitaire lors de la stimulation antigénique. On considère que ces phénomènes sont responsables de la plupart des effets positifs (118).

- Renforcement de la barrière épithéliale

Les bactéries apportées par les probiotiques joueraient un rôle dans le bon fonctionnement de la barrière intestinale. Un des rôles des lactobacilles est de moduler la régulation de plusieurs gènes qui codent pour les protéines de jonction d'adhérence telles que E-cadhérine ou β -caténine (119). Les probiotiques peuvent également stimuler la production et la sécrétion de mucine, un composant du mucus intestinal. Un bon mucus peut entraver la fixation des agents pathogènes aux cellules épithéliales (120)(Figure 24).

- Adhésion à la muqueuse intestinale

Plusieurs probiotiques tels que *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* peuvent concurrencer les autres micro-organismes pour l'occupation des points de fixations aux cellules épithéliales qui se trouvent en nombre limité. De ce fait, par un phénomène de compétition, empêcheraient les agents pathogènes d'adhérer à la muqueuse intestinale et de provoquer des infections. Dans un

intestin sain, les bactéries commensales occupent leur place en se fixant à des structures spécifiques de la paroi intestinale. Cependant, après un phénomène de dysbiose (par exemple à la suite d'une cure d'antibiotiques), le microbiote se retrouvant déséquilibré, les agents pathogènes tels que *Clostridium* ont toute leur place pour se fixer (120). La protection contre les agents pathogènes résulte à la fois d'un épaissement de la muqueuse et de l'occupation des sites de liaison microbienne par les probiotiques (119)(Figure 24).

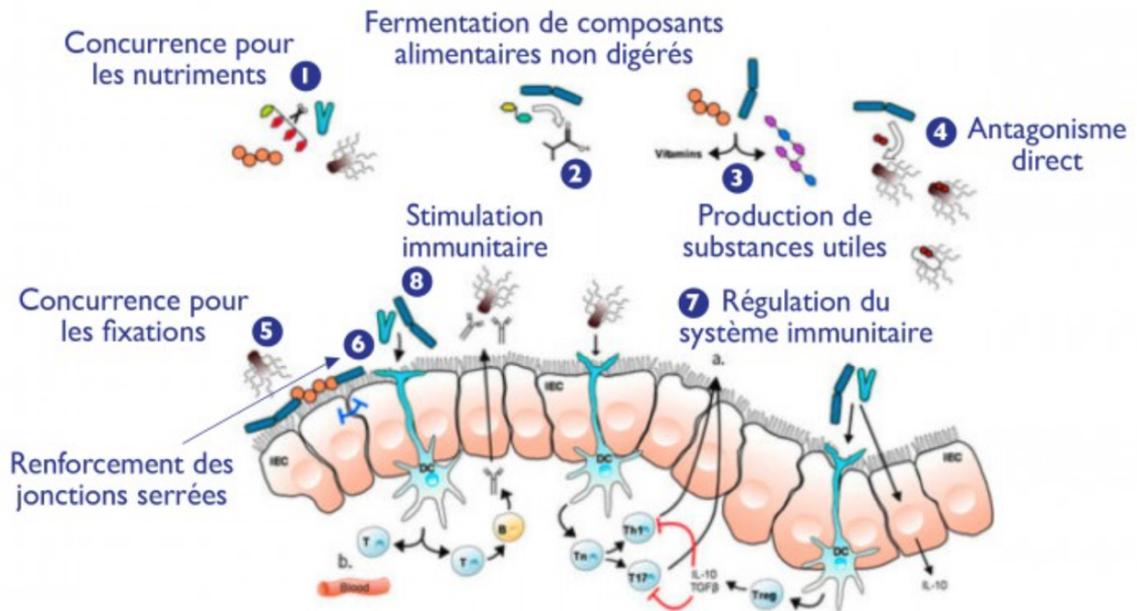
- Concurrence pour les nutriments

Le microbiote intestinal se nourrit des aliments que nous consommons. Cependant, cette source de nutriment reste limitée, les micro-organismes intestinaux doivent se partager ces ressources pour survivre et prospérer. Lorsque nous prenons des probiotiques, ceux-ci entrent en concurrence avec les autres micro-organismes. La quantité de nutriments accessibles aux agents pathogènes s'en trouve réduite (120)(Figure 24).

- Défense immunitaire

Les souches de probiotiques peuvent induire une libération de défensines par les cellules épithéliales (action directe). Elles sont actives contre les bactéries, champignons et virus. En réponse à une attaque de bactéries pathogènes, l'hôte va engager sa première ligne de défense chimique en augmentant la production de protéines antimicrobiennes : α et β -défensines, les catélicidines, les lectines de type C, les ribonucléases. Les probiotiques ont également une action indirecte par la création d'un environnement défavorable à l'implantation ainsi qu'à la prolifération des bactéries pathogènes par modulation du pH intestinal. Ils conduisent à la formation des AGCC qui acidifient le milieu intestinal : les acides organiques comme l'acide acétique et l'acide lactique jouent un rôle important dans l'inhibition des bactéries gram négatif (115). De plus, les probiotiques produisent également des métabolites qui vont venir inhiber la croissance des champignons. Les substances antifongiques retrouvées sont principalement l'acide benzoïque, la méthylhydantoïne, la mévalonolactone et les acides gras à chaîne courte (119).

Les mécanismes d'action des probiotiques



O'Toole P.W. & Cooney J.C., *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008; 175285.

Figure 24: Mécanismes d'actions des probiotiques (120)

4) Les psychobiotiques

Les psychobiotiques sont des probiotiques spécifiquement conçus pour agir sur notre système nerveux central. « Ce sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, produisent un avantage pour la santé chez les patients souffrant de maladies psychiatriques » (121). Ils peuvent influencer nos fonctions neurologiques, telles que l'humeur, la cognition et l'anxiété. En d'autres termes, ils sont capables de manipuler les signaux entre le microbiote intestinal et le cerveau. Des études ont montré que les psychobiotiques peuvent aider à réduire le stress, à améliorer l'humeur et à renforcer la santé mentale en général. Ils sont comme des messagers entre notre intestin et notre cerveau, transmettant des signaux qui peuvent avoir un impact sur notre bien-être (112). Les bactéries les plus fréquemment exploitées comme psychobiotiques sont les familles *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* gram positives.

Diverses études ont été menées sur des modèles cellulaires, des animaux ainsi que des humains afin d'explorer les avantages potentiels des psychobiotiques liés à la dépression et l'anxiété (112)(121).

Tableau 11: Quelques psychobiotiques avec leurs effets psychopositifs correspondants

B.adolescentis	Réduction significative de la dépression et de l'anxiété mesurées par des questionnaires validés par la réduction de l'IL-6
L.rhamnosus	Antidépresseur par augmentation des concentrations du GABA
B.longum	Diminution de la dépression par augmentation des concentrations du GABA, augmentation des interactions sociales
L.plantarum	Diminution de l'anxiété liée au stress provoquée par les examens universitaires par réduction du cortisol salivaire
L.helveticus	Effets anxiolytiques et antidépresseurs par augmentation des concentrations de sérotonine, du BDNF Diminution de l'ACTH et du cortisol
L.paracasei	Réduction du stress, de l'anxiété et des traits dépressifs par augmentation des concentrations de sérotonine et dopamine

Dans une étude, les chercheurs ont utilisé un modèle de séparation maternelle pour induire du stress chez des rats Sprague-Dawley mâles. Les rats (au nombre de 33) ont été soumis à différentes conditions : certains n'ont pas été perturbés, tandis que d'autres ont été séparés de leur mère et exposés à divers traitements. Les traitements administrés aux rats séparés comprenaient :

1. **Un antidépresseur** : l'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, citalopram.
2. **Un probiotique** : Bifidobacterium infantis.

Les rats du groupe témoin (séparés) ont montré des schémas psychophysiologiques typiques associés à la séparation maternelle, tels qu'une mauvaise performance au test de natation forcée et une inflammation accrue (mesurée par des concentrations périphériques élevées de l'interleukine-6, une cytokine pro-inflammatoire). De plus, ils ont présenté une diminution de la présence de la noradrénaline dans le cerveau et des concentrations élevées

du facteur libérant la corticophine de l'amygdale. En revanche, chez les rats nourris avec des probiotiques, ces indices ont été normalisés. De manière intéressante, les résultats obtenus chez les rats probiotiques étaient comparables à ceux du groupe sous citalopram, suggérant que certains avantages des probiotiques peuvent ressembler aux effets antidépresseurs (122).

Cette étude met en évidence l'impact potentiel des psychobiotiques sur la réponse au stress chez les rats. Leurs effets bénéfiques pourraient être similaires à ceux des antidépresseurs. *Bifidobacterium infantis* a donc des propriétés anti-inflammatoires en inhibant les cytokines pro-inflammatoires connues pour contribuer à la pathologie de la dépression. De plus, cette baisse d'inflammation entraînerait également une hausse des concentrations du précurseur sérotoninergique : l'acide 5 hydroxyindoléactique-5-HIAA (121).

Dans une autre étude, des chercheurs ont examiné les effets des probiotiques chez des souris mâles adultes en bonne santé (N=36). Ces souris étaient sensibles au stress et anxieuses, mais globalement en bonne santé. Voici les détails de l'étude :

Traitement :

1. Groupe témoin : souris administrées avec un véhicule (substance neutre).
2. Groupe expérimental : souris nourries avec *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 (un probiotique).

Résultats :

Les souris du groupe probiotique ont exprimé moins de comportements dépressifs et anxieux dans deux situations : test de natation forcée et test du labyrinthe en croix.

Le test de la nage forcée : le principe de ce test dérive de sa relation supposée avec un comportement de résignation qui est une composante de l'humeur dépressif. Après une phase d'agitation d'environ deux minutes (temps d'adaptation), l'animal contrôle cesse de nager et se fige adoptant un comportement de désespoir. Ce test est utilisé pour la sélection des molécules antidépressives.

Test du labyrinthe en croix : Une souris explore le bras ouvert d'un labyrinthe en croix surélevé. Ce test permet d'évaluer le degré d'anxiété des animaux. Il est basé sur la préférence naturelle des rongeurs pour les espaces clos, plus sécurisants, par rapport aux espaces ouverts, plus anxiogènes pour l'animal. Ainsi, moins la souris est anxieuse, plus elle va avoir tendance à explorer les bras ouverts du dispositif. La mesure du temps passé dans les bras ouverts et les

bras fermés permet donc de comparer le niveau d'anxiété de différentes lignées de souris et d'évaluer les effets anxiolytiques potentiels d'un produit pharmacologique.

De plus, ces changements étaient accompagnés d'une réponse réduite à la corticostérone en situation de stress. Cela suggère que le probiotique a réduit l'activité de l'axe HPA (l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien) (122).

Cette étude permet de mettre en évidence les effets bénéfiques potentiels des psychobiotiques à la fois sur le comportement et la réponse au stress chez les souris sensibles à l'anxiété avec l'utilisation de *L. rhamnosus*. L'administration de ce probiotique à des souris saines entraîne des changements au niveau des récepteurs et de la production de neurotransmetteur GABA dans le cerveau qui se voit augmenté ce qui permet une réduction de l'anxiété et des comportements dépressifs (121).

Des chercheurs ont examiné les effets des probiotiques lors d'expériences stressantes chez des rats mâles adultes sains de la lignée Sprague-Dawley. Les rats ont été répartis en différents groupes de traitement :

1. **Groupe témoin** : les rats n'ont reçu aucune intervention.
2. **Groupe citalopram** : les rats ont reçu citalopram (un antidépresseur).
3. **Groupe probiotique** : les rats ont été nourris avec *Lactobacillus helveticus* NS8 (un probiotique).

Tous les groupes ont été soumis à un stress de contrainte chronique pendant la durée de l'étude. Voici les principaux résultats : Par rapport au groupe témoin, les rats du groupe probiotique ont montré moins d'anxiété post-retraite (évaluée dans le labyrinthe plus élevé et le test en champ ouvert) et une mémoire améliorée de reconnaissance des objets post-retraite.

- Au niveau biochimique, les rats supplémentés en probiotiques présentaient :
 - Des niveaux plus faibles de corticostérone (hormone de stress).
 - Des niveaux plus faibles d'hormone adrénocorticotrope.
 - Des augmentations de l'interleukine-10 (cytokine anti-inflammatoire) et de BDNF de l'hippocampe.
 - Des niveaux accrus de noradrénaline et de sérotonine (122).

L'administration de *Lactobacillus helveticus* NS8 a eu plusieurs effets bénéfiques. On retrouve une réduction de l'anxiété, un ralentissement du déclin cognitif, une amélioration des capacités cognitives des sujets après administration, une diminution des marqueurs inflammatoires, une baisse de la corticostérone sérique et de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) ainsi qu'une restauration de la sérotonine et de la norépinéphrine dans l'hippocampe. Ces résultats suggèrent que *L.helveticus* NS8 pourrait être un candidat potentiel pour la prévention ou le traitements des troubles mentaux (121).

Dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle, des volontaires masculins et féminins en bonne santé (au nombre de 55) ont été répartis en deux groupes :

1. **Groupe probiotique** : les participants ont consommé un mélange de probiotiques contenant *Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* pendant 30 jours.
2. **Groupe placebo** : les participants ont reçu un placebo pendant la même période.

Après cette période, les participants ont rempli une série d'auto-évaluations sur l'humeur et la détresse. De plus, ils ont fourni des échantillons d'urine 24 heures avant et après l'intervention pour estimer les niveaux de **cortisol**. Les résultats ont montré que par rapport au groupe placebo, les participants traités avec des probiotiques ont présenté :

- Une baisse significative de l'humeur négative et de la détresse autodéclarées.
- Parallèlement, il y a eu une diminution du cortisol libre urinaire, suggérant une réduction du stress (122).

Les résultats de l'usage des psychobiotiques dans la gestion du stress et de la dépression chez l'homme sont assez prometteurs. Des recherches sont encore nécessaires chez les humains pour comprendre le mécanisme d'action de ces psychobiotiques sur la santé mentale et de certaines souches spécifiques qui pourraient produire les effets les plus bénéfiques et la manière dont ils pourront être utilisés comme thérapie clinique pour l'anxiété et la dépression. L'inclusion de psychobiotiques produits dans les aliments ou utilisés comme supplément peut s'avérer être une option dans le traitement de la dépression étant donné que les options pharmaceutiques standard pour la dépression et l'anxiété soulèvent à la fois des problèmes de sécurité mais aussi des effets secondaires ce qui n'est pas le cas des psychobiotiques qui ont une faible probabilité d'évènements indésirables (121).

5) Transplantation fécale

La transplantation fécale est une méthode qui est basée sur l'introduction de selles d'un donneur sain au niveau du tube digestif d'un receveur qui présente une flore intestinale altérée. Elle permet donc de transférer en masse un grand nombre de souches qui sont bénéfiques pour le bien être gastro-intestinal (123). En pratique clinique, la seule indication de la transplantation fécale reconnue est celle dans l'infection à *Clostridium difficile* récidivante. Le donneur doit répondre à des critères spécifiques, répondre à un questionnaire et réaliser des tests de laboratoire. La préparation consiste à homogénéiser les selles dans du sérum physiologique, puis filtrer les selles afin d'éliminer tous les résidus. La solution fécale sera ensuite conditionnée en fonction de la voie d'administration. Elle peut se faire selon trois voies différentes : le lavement, au cours d'une coloscopie (voies basses) ou bien grâce à une sonde nasoduodénale, voir nasogastrique (voies hautes). Le don destiné à la transplantation doit être administré le plus rapidement possible afin d'éviter le risque de contamination. Elle est en général très bien tolérée. Quelques symptômes peuvent apparaître tels que des diarrhées légères, des ballonnements ou de la constipation sur quelques jours. Cependant, malgré la sélection importante des donneurs, le risque de transmission d'une maladie ou d'une infection ne peut être écartée (124).

Avec les avancées importantes sur la compréhension des différents rôles de notre microbiote intestinal, la transplantation fécale est une stratégie qui se montre très séduisante dans de nombreux cas, notamment lorsqu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques. De nombreuses études commencent à suggérer la transplantation fécale dans la prise en charge de certaines pathologies telles que le syndrome de l'intestin irritable, de l'encéphalopathie hépatique, le parkinson, la sclérose en plaque mais aussi de certaines pathologies neuropsychiatriques comme l'autisme, le stress et la dépression (103).

V. Proposition d'accompagnement micronutritionnel à l'officine

1) Définition

La micronutrition se définit comme une approche dont le but est de fournir, en parallèle de notre alimentation quotidienne, certains micronutriments qui ne seraient pas fabriqués ou fabriqués en quantité insuffisante par notre organisme, alors qu'ils sont essentiels pour notre santé. Notre alimentation quotidienne se compose à la fois de macronutriments et de micronutriments. Les macronutriments comportent les glucides, les lipides et les protéines dont le rôle est d'apporter de l'énergie à notre organisme. D'autre part, les micronutriments sont essentiels au bon fonctionnement de notre organisme. On retrouve des oligo-éléments (fer, cuivre, zinc, chrome, manganèse, sélénium, iode...), des vitamines (du groupe A, B, C, D, E, K, de B1 à B12), des minéraux (magnésium, calcium, potassium, sodium), des acides gras (oméga 3, l'acide docosahexaénoïque (DHA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide alpha-linolénique (ALA)), les oméga-6 (acide arachidonique (AA)), des acides aminés (Tryptophane, Cystine...), des caroténoïdes (lycopène, lutéine, zéaxanthine...), des polyphénols (flavonoïdes), des enzymes digestives (pepsine, lipase, amylase, trypsine, lactase...)(126). Il est largement reconnu qu'une alimentation saine et équilibrée joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement de notre organisme. Cependant, il est important de noter que chaque métabolisme est unique et qu'il possède des caractéristiques qui lui sont propres. Des facteurs tels que l'âge, les conditions de vies particulières, une grossesse, le stress peuvent provoquer des carences nutritionnelles même si la personne est correctement nourrie. Ces carences peuvent entraîner des déséquilibres internes qui se manifestent de manière significative et parfois inattendue. On peut retrouver des troubles digestifs (tels que ballonnements, irritation chronique de la muqueuses intestinale), des changements d'humeur (incluant anxiété et fatigue) et des déséquilibres immunitaires (allergies, crampes). Il est donc essentiel de prendre en compte ces spécificités individuelles et de veiller à une alimentation adaptée à chaque personne afin de maintenir un équilibre optimal (127).

2) Conséquences d'un déséquilibre micronutritionnel dans la dépression

- Les acides gras oméga-3

Les acides gras oméga-3 jouent un rôle important dans le fonctionnement du cerveau grâce à leurs effets de neuroinflammation, de neurogénèse ainsi que de neurotransmission. Une carence en acides gras oméga-3 entraîne une hausse du risque de troubles psychologiques tels que des troubles de l'attention, une schizophrénie, des troubles bipolaires, une dépression et une démence. L'American Psychiatric Association souligne que les acides gras oméga-3 exercent un rôle dans le développement ainsi que le fonctionnement du cerveau en raison de leurs effets sur la transmission de sérotonine et de la dopamine. Dans une étude néerlandaise sur la dépression et l'anxiété (NESDA), des chercheurs ont examiné les liens entre les acides gras oméga-3, la dépression et l'anxiété. Au niveau des résultats, des niveaux plus faibles d'acides gras oméga-3 et DHA sont associés à des taux plus élevés de symptômes dépressifs chez les individus. D'autre part, la prévalence de la dépression était plus faible chez les personnes consommant des poissons modérément gras (environ 20 à 30 g/jour) ou celles qui consommaient 0.5 à 0.15 g/jour d'acides gras oméga-3. Il semble que les acides gras oméga-3 jouent un rôle important dans la santé mentale, en particulier en ce qui concerne la dépression. Il est essentiel d'inclure ces nutriments dans notre alimentation afin de maintenir un bien-être émotionnel optimal (128).

- Les vitamines

Il est établi qu'il existe une corrélation entre le développement de la dépression et la vitamine D. Cette vitamine joue un rôle essentiel dans la production de sérotonine, un neurotransmetteur associé à l'humeur et au bien-être. Une carence en vitamine D est surtout retrouvée dans les dépressions saisonnières. En effet, la synthèse de la vitamine D commence dans la peau par la conversion du 7-déhydrocholestérol en vitamine D3. Cependant, c'est dans le cerveau que le récepteur de la vitamine D intervient pour réguler la synthèse de la sérotonine. Dans une étude, il a été observé que la supplémentation en vitamine D3 au cholécalciférol dans un groupe pendant 3 mois diminuait le score de dépression et augmentait les taux de sérotonine sérique chez les personnes souffrant de dépression modérée et sévère (128).

La carence en vitamine B12 peut provoquer une dépression par atrophie des neurones et une diminution de la signalisation des neurotransmetteurs.

La vitamine B6 est un cofacteur qui peut affecter la dépression en affectant les neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la noradrénaline dans le cerveau.

La vitamine B9 est impliquée dans la synthèse de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine, l'adrénaline et de la monoamine. Elle joue un rôle crucial dans la régénération de la tétrahydrobioptérine (BH4), un cofacteur essentiel à la formation de neurotransmetteurs(129). Par conséquent, une carence en vitamine B9 est associée à une baisse de production de neurotransmetteurs qui provoque une détérioration neurochimique et provoque une dépression (128).

Par ailleurs, les vitamines C et E sont des puissants antioxydants qui permettent de neutraliser les radicaux libres et combattre le stress oxydatif permettant un fonctionnement normal du système nerveux et du système immunitaire, de préserver les fonctions cérébrales et de réduire la fatigue (130).

- Les minéraux et oligo-éléments

Le magnésium est un minéral neurologiquement important car il joue un rôle dans la conduction nerveuse ainsi que la transmission neuromusculaire. Il possède un effet protecteur contre la surstimulation qui a pour risque de provoquer la mort des cellules neuronales. En tenant compte de la relation entre le magnésium et le système limbique, on suppose qu'il influe sur la formation ainsi que la progression de la dépression. Une étude portant sur 60 personnes déprimées atteintes d'hypomagnésémie a montré une amélioration significative des taux sériques de magnésium et de l'état de dépression dans le groupe d'intervenants ayant reçu 500 mg d'oxyde de magnésium pendant 8 semaines (128).

Le sélénium joue un rôle crucial dans les mécanismes antioxydants du cerveau et du système nerveux en favorisant le bon fonctionnement des sélénoprotéines (qui participent à la régulation du calcium qui est l'un des messagers les plus importants ayant diverses fonctions dont la sécrétion des neurotransmetteurs). Il est essentiel dans le métabolisme de la thyroïde. Les maladies thyroïdiennes étant connues pour être associées aux troubles mentaux, le sélénium est

de ce fait supposé être lié à la dépression. De plus, il exerce également un effet protecteur contre le risque de dépression en agissant sur la prévention de l'inflammation et en modulant les niveaux de sérotonines, de dopamines et de noradrénalines. Dans une étude, il a été constaté que de fortes doses de consommation de sélénium pouvaient entraîner une réduction de 54% du risque de dépression (128).

Le zinc peut jouer un rôle efficace dans la transmission neuronale associée à la dépression, notamment dans les systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et glutamatergiques. Il présente des propriétés antidépressives par la modulation des récepteurs N-méthyl-d-aspartate ainsi que les fonctions sérotoninergiques, tout en augmentant les niveaux de facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau. Le cerveau est reconnu pour avoir le niveau de zinc le plus élevé parmi les organes. Par conséquent, une carence en zinc pourrait entraîner une dépression en perturbant la transmission des neurotransmetteurs dans le système nerveux central, le système limbique et le cortex cérébral. Une étude a observé que la concentration sérique de zinc des personnes souffrant de dépression était inférieure à celle des personnes en bonne santé. De plus, il a été constaté que la supplémentation quotidienne de 30 mg de zinc pendant 70 jours chez les personnes âgées entraîne une augmentation significative des taux sériques de zinc. Cette augmentation sérique de zinc est corrélée à une diminution des scores de dépression et d'anxiété. Une autre relation inverse a été trouvée chez les étudiants universitaires entre l'apport alimentaire de zinc et le risque de développer une dépression (128).

Le cuivre joue un rôle essentiel dans notre organisme à travers différentes fonctions biologiques. Tout d'abord, le cuivre participe au métabolisme énergétique normal, ce qui est crucial pour notre vitalité et notre bien-être. Il contribue au fonctionnement normal du système immunitaire, aidant ainsi à protéger notre corps contre les infections et les maladies. Il possède aussi des effets neurocomportementaux par la régulation des neurotransmetteurs tels que la noradrénaline. Il est impliqué dans les processus cognitifs, d'apprentissage, de mémoire, de croissance des neurones mais aussi il participe à la protection de nos cellules contre le stress oxydatif. Quant à la relation entre le cuivre et la dépression, des études suggèrent qu'un apport alimentaire insuffisant de cuivre pourrait être associé à un risque de dépression accrue chez les adultes (128).

La carence en fer est un problème nutritionnel répandu à l'échelle mondiale et peut entraîner une anémie ferriprive. Récemment, l'attention s'est portée sur le métabolisme du fer et son rôle potentiel dans les troubles mentaux. La noradrénaline est liée au métabolisme du fer ce qui peut influencer sur la neuroplasticité (faculté du cerveau à récupérer et à se restructurer à la suite de lésions, traumatismes, troubles). De plus, les niveaux de BDNF sont régulés par le fer ce qui démontre que la neurobiodisponibilité du fer et la capacité du cerveau à capter le fer dans le sang sont cruciaux afin de maintenir des niveaux adéquats de BDNF et de neurotransmetteurs impliqués dans la dépression. Un examen récent de Wessef et al. a révélé que l'anémie peut contribuer à la dépression post-partum chez les femmes à risque (129).

- Les acides aminés

Le tryptophane est un acide aminé essentiel que notre organisme ne peut pas synthétiser lui-même. Nous devons donc l'apporter via notre alimentation. Une fois absorbé, le tryptophane se transforme en une substance appelée 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Par la suite, le 5-HTP va être converti en sérotonine, un neurotransmetteur associé à la bonne humeur et permettant la transmission d'informations entre les neurones. De ce fait, pour augmenter le taux de sérotonine qui est bas dans les états dépressifs, il faut soit apporter du tryptophane, soit le précurseur direct de cette substance, le 5-HTP. Naturellement, on retrouve le tryptophane dans les aliments qui apportent des protéines comme la viande, la volaille, le poisson, les produits laitiers, les légumineuses et les noix (131).

La tyrosine ou L-tyrosine est un acide aminé non essentiel, c'est-à-dire qu'il est naturellement produit par notre organisme. Elle joue un rôle crucial dans la synthèse de neurotransmetteurs en permettant la synthèse de la dopamine et de la noradrénaline. La tyrosine possède de nombreux bienfaits comme booster les performances cognitives et mentales, réguler le stress, mais aussi améliorer l'humeur. En effet, une carence en tyrosine peut se manifester par un état dépressif. On retrouve principalement la tyrosine dans les protéines maigres d'origine animale et végétale telles que : la viande maigre (volaille, poulet, dinde), les œufs, le yaourt, le lait, le fromage, le poisson mais aussi l'avoine, la banane, le gluten, les noix, les épinards et le soja (132).

La glutamine ou L-glutamine est un acide aminé non essentiel. Cependant, durant les périodes de stress, de maladies ou d'activité physique intense, il est possible que notre organisme n'arrive pas à synthétiser suffisamment de L-Glutamine pour répondre à la demande qui est accrue. On retrouve la glutamine dans diverses sources alimentaires. Les aliments riches en protéines tels que la viande, le poisson, les produits laitiers, les légumineuses, le tofu, les épinards, le chou, le persil, les asperges contiennent des quantités importantes de cet acide aminé. Il est impliqué dans la synthèse de certains neurotransmetteurs tels que le glutamate qui est un neurotransmetteur excitateur qui favorise l'activité cérébrale et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui est plutôt inhibiteur qui diminue l'excitabilité du cerveau. Une supplémentation en glutamine permet de maintenir un équilibre entre ces neurotransmetteurs ce qui a pour conséquence de soulager les symptômes dépressifs. Par ailleurs, elle possède également une activité anti-inflammatoire et antioxydante qui permet d'atténuer à la fois la neuroinflammation mais aussi de combattre le stress oxydatif et de protéger les cellules contre des dommages potentiels (133).

Voici un tableau récapitulatif des différents micronutriments et leur localisation dans les aliments que nous consommons au quotidien :

Tableau 12: Impact des micronutriments sur l'état dépressif

Acides gras oméga-3	Anti-inflammatoires Facilitent la transmission de l'influx nerveux Améliorent la croissance et la plasticité des cellules nerveuses(134)
Vitamine D	Immunomodulatrice Neuroprotectrice, neurotrophique Favorise la synthèse de sérotonine(135)
Vitamines du groupe B	Synthèse de neurotransmetteurs
Vitamines C	Antioxydants
Vitamines E	Antioxydants
Magnésium	Conduction nerveuse Transmission neuromusculaire Protecteur contre la surstimulation neuronale
Sélénium	Antioxydants

	Bon fonctionnement des sélénoprotéines Anti-inflammatoire Modulateur des neurotransmetteurs
Zinc	Favorise la transmission neuronale
Cuivre	Participe au métabolisme énergétique Immunoprotecteur Participe à la régulation des neurotransmetteurs Antioxydant Impliqué dans les processus cognitifs, d'apprentissage, de mémoire, de croissance des neurones
Fer	Synthèse de noradrénaline Favorise la neuroplasticité Favorise la synthèse du BDNF
Tryptophane	Précurseur de la sérotonine
Tyrosine	Favorise la synthèse des neurotransmetteurs Stimule les performances cognitives et mentales
Glutamine	Synthèse du glutamate et du GABA Anti-inflammatoire Antioxydante

3) Conseil micronutritionnel à l'officine

Le régime méditerranéen, également connu sous le nom de régime crétois, est une mode d'alimentation originaire du bassin méditerranéen. Il s'inspire directement des habitudes alimentaires traditionnelles des populations qui vivent autour de la Méditerranée, notamment l'Italie, la Grèce, la France, l'Espagne ainsi que d'autres pays de la région. Le régime méditerranéen possède de nombreux bienfaits. On retrouve un bien être du transit intestinal par la présence de fibres, de vitamines et d'antioxydants, il prévient les maladies cardiovasculaires et exerce un effet positif sur la santé mentale par la présence d'oméga-3.

De plus, il limite les aliments ultra-transformés contenant une quantité importante de sel, de sucre et de gras, qui peuvent engendrer un excès de poids et augmenter le risque cardiovasculaire. Toutefois, on le considère bien plus qu'une simple pratique alimentaire, c'est

un mode de vie sain et durable que l'on peut adopter au quotidien pour préserver sa santé et son bien-être (136).

La stratégie de correction consiste à proposer un ajustement alimentaire et accompagné si besoin d'une complémentation individualisée. Le conseil d'ajustement alimentaire se base globalement sur le modèle méditerranéen et insiste en particulier sur certains points :

- **Optimisation des calories** : plutôt que de consommer des aliments vides en calories (sodas, fast-food, bonbons, gâteaux, chips, frites...), concentrez-vous sur les micronutriments protecteurs présents dans les fruits et légumes.
- **Choix judicieux de produits céréaliers** : privilégiez les céréales complètes et les légumineuses, car ils sont riches en nutriments essentiels.
- **Vigilance contre le sel caché** : évitez les produits industriels qui peuvent contenir du sel en excès. Préférez les aliments frais et préparés à la maison.
- **Équilibre acido-basique** : optez pour des associations alimentaires qui maintiennent un bon équilibre entre les aliments acides et basiques. Par exemple, combinez des légumes verts avec des céréales complètes.
- **Choix d'huiles d'assaisonnement saines** : utilisez des huiles riches en oméga-3 et oméga-6, comme l'huile d'olive et l'huile de colza-noix.
- **Tolérance alimentaire individuelle** : soyez attentif à la façon dont votre corps réagit aux aliments en vérifiant leur impact sur votre digestion.
- **Activité physique** : pratiquez au moins 30 min d'activité physique par jour (137).

Tableau 13: Les principaux aliments à privilégier et à éviter dans le régime Méditerranéen (Crétois)

Aliments à privilégier	Aliments à limiter ou consommer avec modération
<ul style="list-style-type: none"> - Fruit et légumes frais (de saison) - Céréales complètes (pain, riz, blé...) - Légumineuses (fèves, pois chiches, lentilles...) - Poissons gras (Maquereau, saumon, sardines, thon...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Viande rouge - Produits laitiers tels que le beurre, et la crème - Produits raffinés et transformés (céréales et pain de mie industriel, plats préparés)

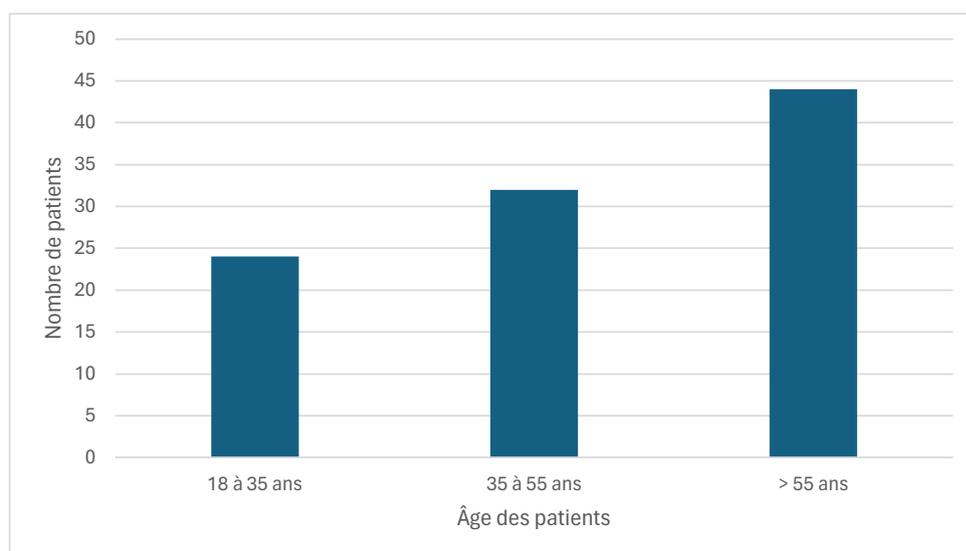
<ul style="list-style-type: none"> - Matière grasse essentiellement apportée par des huiles végétales dont l'huile d'olive - Épices et aromates (oignon, ail, herbes) - Fruits secs (noix, noisettes, amandes, pistaches) 	<p>Ne pas dépasser la consommation de quelques fois par semaine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viande blanche - Laitages (yaourt, fromages, privilégier le lait de chèvre et de brebis) - Vin qui est le seul alcool toléré (138)
--	---

4) Étude de cas à l'officine

Dans le cadre de ma thèse, j'ai réalisé une étude de cas dans l'officine dans laquelle j'ai effectué mon stage de 6^{ème} année. L'étude de cas était composée d'une série de questions permettant d'évaluer à la fois les connaissances des patients sur le microbiote intestinal, leurs habitudes alimentaires modifiées ou inchangées lors de la survenue de baisse de moral (avec la survenue ou non de troubles digestifs), les différentes prises en charge de ces troubles par les patients et leurs opinions vis-à-vis de l'utilisation de probiotiques. Les réponses obtenues sont anonymisées. L'Étude comprend une cohorte de 100 personnes.

Détails de l'étude :

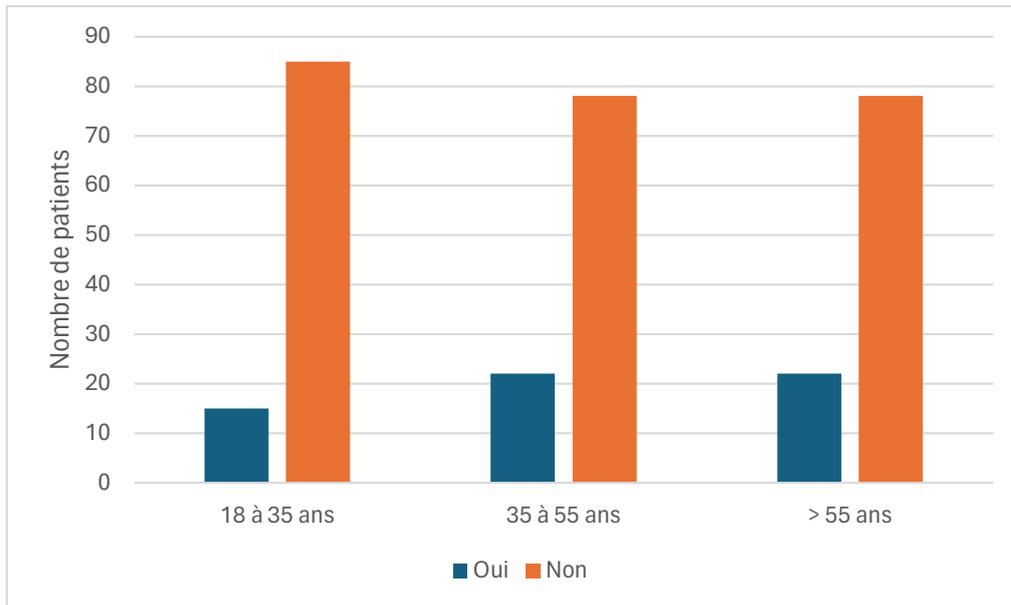
L'étude comprend 65 femmes et 35 hommes dont 13 patients qui sont sous antidépresseurs.



Au niveau de l'âge : 24 patients ont entre 18 et 35 ans, 32 patients ont entre 35 et 55 ans, 44 patients ont plus de 55 ans.

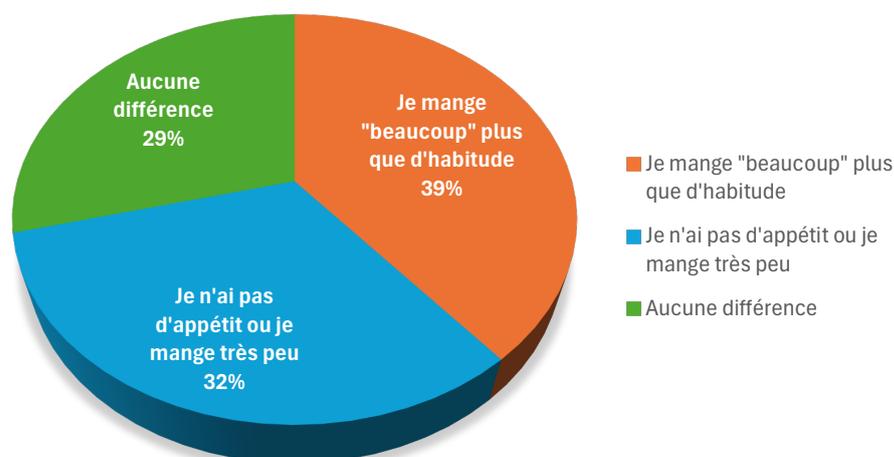
Résultats:

- Avez-vous déjà entendu parler du microbiote intestinal ?

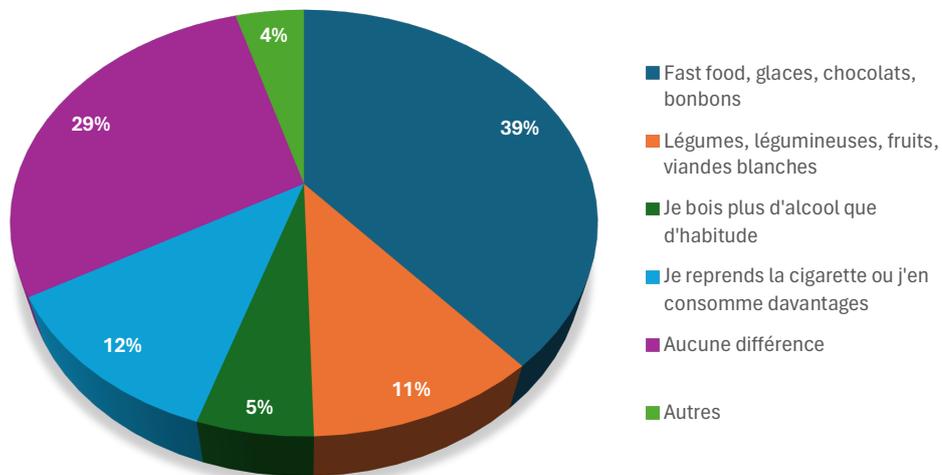


Il en résulte d'un très petit nombre de patients qui ont déjà eu connaissance du terme « microbiote intestinal ». Seulement 15% patients (18 à 35 ans) et 22% des patients (de 35 à plus de 55 ans combinés).

- Lorsque vous avez une baisse de moral/tristesse, avez-vous tendance à plus ou moins manger ?

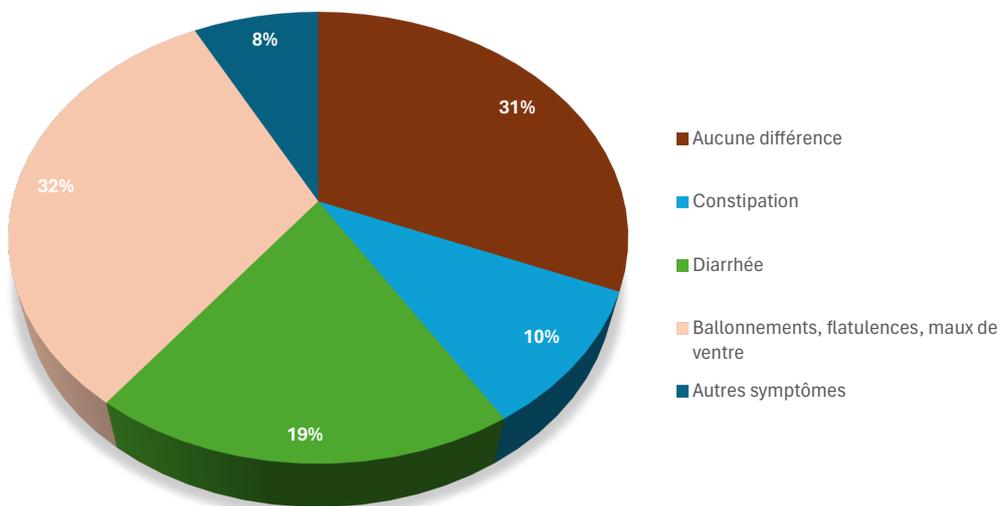


- Vers quelle(s) forme(s) d'alimentation(s) vous tournez-vous durant vos périodes de baisse de moral ?



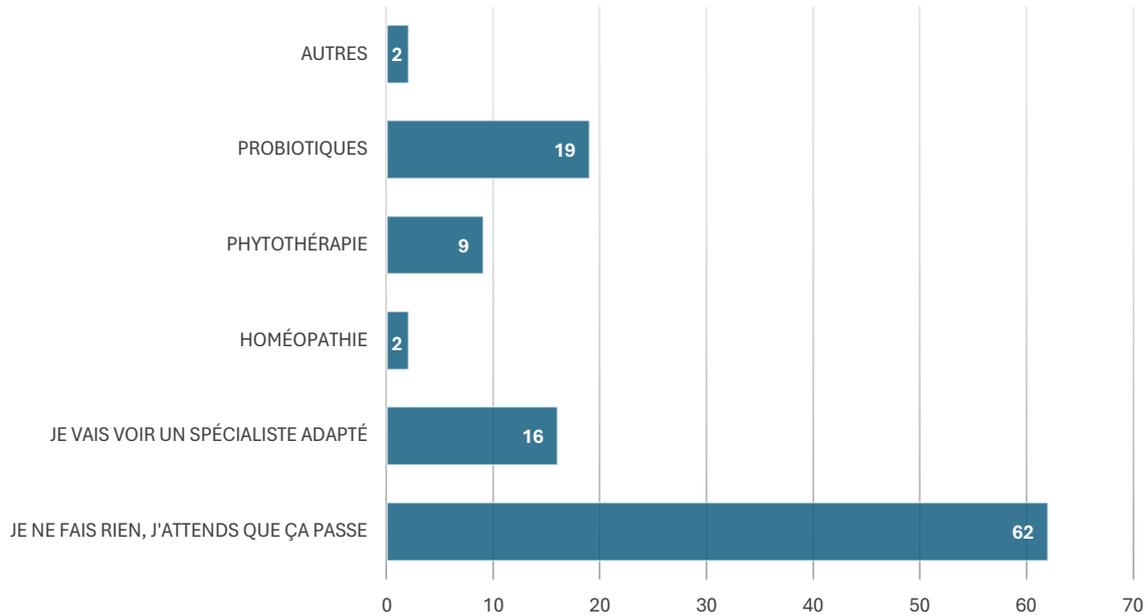
Autres alimentations : alimentations salés (chips...)

- Durant ces baisses de moral, avez-vous déjà eu des troubles digestifs ?



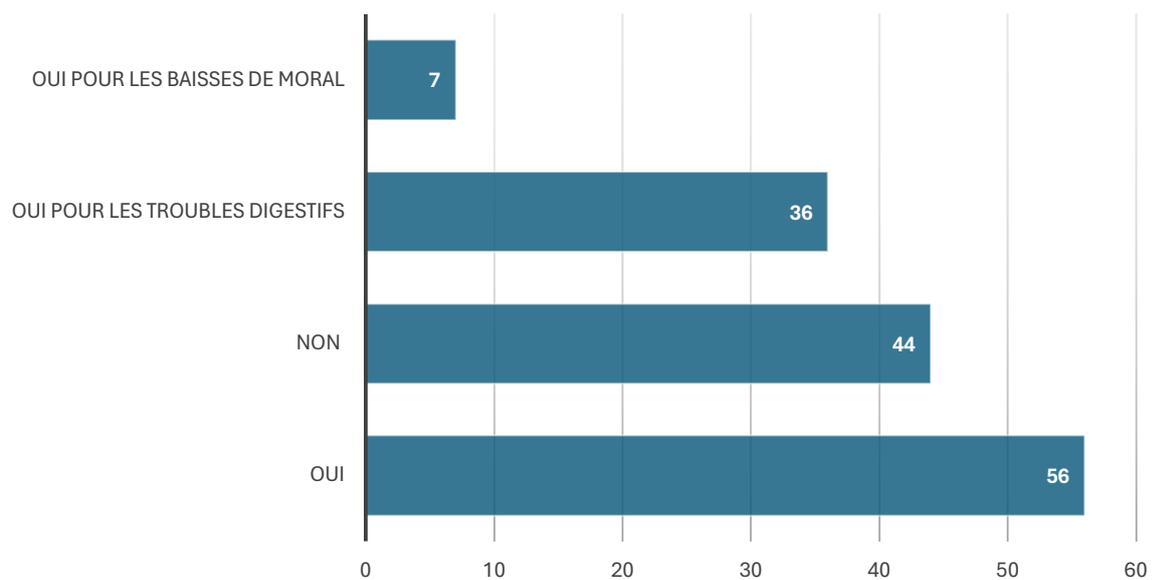
Autres symptômes : Brûlures d'estomac, nœuds à l'estomac, hernie hiatale, reflux gastrique.

- Que faites-vous pour remédier à vos troubles digestifs ?



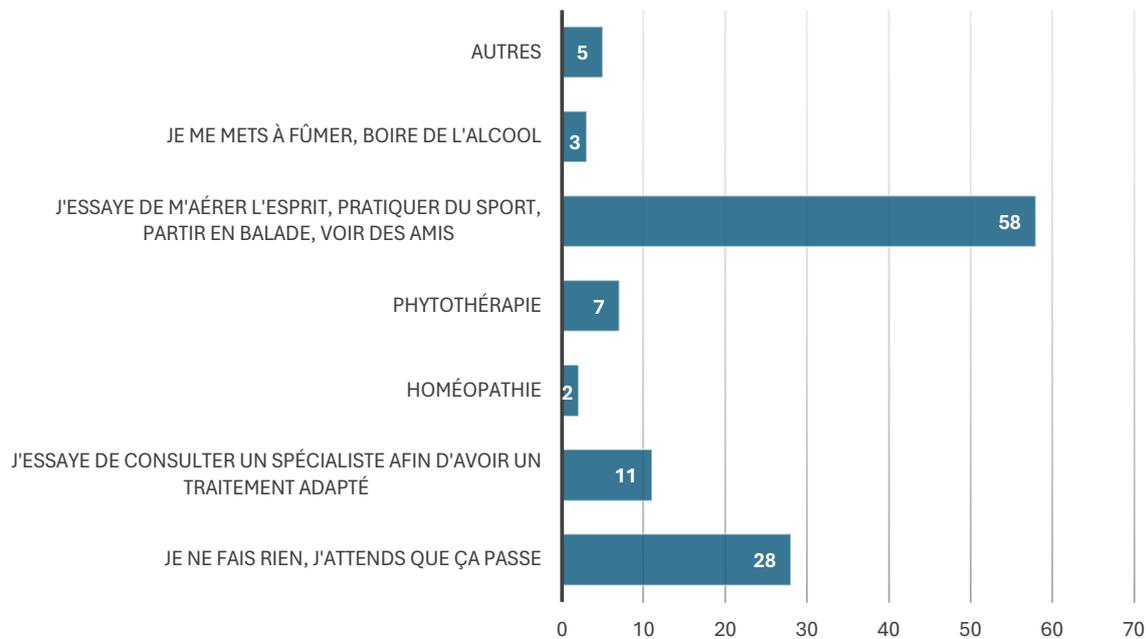
Autres méthodes : Inipomp, Charbon belloc.

- Savez-vous ce que sont les probiotiques ?
- Avez-vous déjà pensé à prendre des probiotiques afin de soigner vos troubles digestifs ?
- Avez-vous déjà pensé à prendre des probiotiques afin de diminuer vos baisses de moral ?



On retrouve 56 patients qui connaissent les probiotiques dont 36 d'entre eux qui ont déjà eu recours aux probiotiques afin de soigner leurs troubles digestifs. Cependant, en ce qui concerne la baisse de moral, seulement 7 patients reconnaissent avoir déjà eu recours aux probiotiques.

- De quelles manières essayez-vous de traverser vos épisodes de baisse de moral ?



Conclusion de l'étude :

Dans un premier temps, il est intéressant de noter que les termes « microbiote intestinal » et « probiotiques » demeurent largement méconnus chez la plupart des patients, malgré leur médiatisation croissante. Lorsqu'une baisse de moral, un burn-out ou un coup de blues surviennent, on observe des modifications au niveau de l'alimentation. Celles-ci se traduisent par une augmentation ou une diminution de l'appétit selon les patients, ainsi qu'une préférence pour certains types d'aliments. Les aliments tels que les fast-foods, les glaces, le chocolat et les bonbons sont souvent privilégiés dans ces moments-là. Cependant, une autre partie importante des patients ne modifie pas leur alimentation par rapport à leurs habitudes.

De plus, il existe un lien entre la baisse de moral et les troubles digestifs. Ces derniers se manifestent principalement par des ballonnements, des flatulences et des maux de ventre. On observe également des symptômes moins fréquents, tels que la diarrhée et la constipation. En ce qui concerne la prise en charge des troubles digestifs et des baisses de moral, la majorité des patients ont tendance à ne pas consulter directement un professionnel de santé. Ils préfèrent

souvent attendre que les symptômes s'améliorent d'eux-mêmes. Pour gérer leur baisse de moral, la plupart des patients pratiquent du sport, voient des amis ou se baladent. Enfin, il est important de noter que la connaissance des patients concernant les probiotiques se limite généralement aux troubles digestifs. Très peu de patients ont déjà utilisé des probiotiques pour gérer leur baisse de moral.

En conclusion, cette étude met en évidence un lien entre la baisse de moral, les changements alimentaires, l'appétit et l'apparition de divers troubles digestifs. Il est intéressant de noter que la profession de pharmacien n'est pas encore suffisamment valorisée aux yeux des patients, car ils ne pensent pas à solliciter leurs conseils lorsqu'ils rencontrent certains problèmes, notamment les troubles digestifs et la baisse de moral. Peu de patients sont conscients de l'importance du microbiote intestinal et de son rôle crucial dans l'humeur. À l'avenir, il serait pertinent de recommander l'utilisation de probiotiques pour la prise en charge des troubles dépressifs, en tant qu'alternative thérapeutique aux antidépresseurs.

Conclusion

Pour conclure, l'importance du microbiote intestinal dans la dépression en relation avec l'axe intestin-microbiote-cerveau représente un domaine de recherche fascinant et prometteur dans les troubles psychiatriques contemporains. Les interactions complexes entre le microbiote intestinal et le cerveau semblent jouer un rôle crucial dans la modulation de l'humeur à travers divers mécanismes. En effet, ils pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Par exemple, des interventions visant à modifier la composition du microbiote intestinal telles que les probiotiques (ou psychobiotiques) pourraient représenter une approche innovante dans le traitement de la dépression. De plus, l'axe intestin-microbiote-cerveau offre une nouvelle façon de comprendre les bases biologiques des troubles psychiatriques en intégrant des aspects jusqu'ici négligés de la physiologie humaine. Cependant, malgré ces avancées prometteuses, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'élucider pleinement les mécanismes sous-jacents mais aussi pour développer des interventions précises et efficaces basées sur cette compréhension. Les approches holistiques, prenant en compte à la fois le microbiote intestinal ainsi que les processus neurobiologiques, pourraient conduire à des traitements personnalisés et efficaces pour lutter contre la dépression, en particulier lorsque les thérapies conventionnelles se révèlent inefficaces, offrant ainsi de l'espoir pour les patients confrontés à cette maladie complexe et souvent débilatantes.

Les modifications dans les habitudes alimentaires humaines, y compris les choix alimentaires, les pratiques culinaires et la transformation des aliments, ont eu un impact significatif sur la santé intestinale. Par ailleurs, le mode de vie moderne et son influence sur le microbiote intestinal ont entraîné des changements fondamentaux dans le spectre des maladies humaines, passant des infections intestinales traditionnelles aux troubles mentaux qui sont de plus en plus fréquents, tels que la dépression. Il est essentiel de maintenir une alimentation saine et d'optimiser la fonction intestinale pour favoriser le bien-être mental, étant donné la forte corrélation entre la santé intestinale et l'état mental. Dans le contexte des troubles psychiatriques, notamment chez les patients résistants au traitement, une approche reconnaissant l'impact du microbiote intestinal sur la santé mentale suscite un intérêt croissant.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Inserm. [cité 22 mai 2023]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
2. Perlemuter G. De l'intestin au cerveau: comment vos bactéries peuvent soulager stress, hypersensibilité et dépression. Paris: Pocket; 2021. (Pocket).
3. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The “Known Unknown” of the Microbiome. *Cell Host Microbe*. 13 févr 2019;25(2):195-209.
4. foundation M. Le mycobiome intestinal, un partenaire santé encore peu connu – Microbiome Foundation [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://microbiome-foundation.org/le-mycobiome-intestinal-un-partenaire-sante-encore-peu-connu/>
5. Ottmann M. Ces virus qui nous habitent et qui nous visitent : le virome humain. *médecine/sciences*. 1 déc 2022;38(12):1028-38.
6. Le virome : les virus du microbiome – Microbiome Foundation [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://microbiome-foundation.org/le-microbiome-du-microbiome-le-virome/>
7. Mangin L. Pourscience.fr. Pour la Science; 2017 [cité 11 oct 2023]. Les bactéries ne sont pas seules dans le microbiote. Disponible sur: <https://www.pourscience.fr/sd/zoologie/https://www.pourscience.fr/sd/zoologie/les-bacteries-ne-sont-pas-seules-dans-le-microbiote-9595.php>
8. [Le-microbiote-intestinal.pdf](https://www.crioac-lyon.fr/wp-content/uploads/documents/diu/2018/Le-microbiote-intestinal.pdf) [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.crioac-lyon.fr/wp-content/uploads/documents/diu/2018/Le-microbiote-intestinal.pdf>
9. Cherbuy Claire, Muriel T, Langella P. Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge. 2013 [cité 7 juin 2023]; Disponible sur: <http://rgdoi.net/10.13140/2.1.2936.8964>
10. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol WJG*. 7 août 2015;21(29):8787-803.
11. ResearchGate [Internet]. [cité 7 juill 2024]. Figure 1 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-larbre-phylogenetique-des-bacteries-residant-dans-le_fig1_264231211
12. FMC-HGE [Internet]. [cité 7 juill 2024]. Microbiote et MICI. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/microbiote-et-mici/>
13. Composants du microbiote intestinal [Internet]. The BioArte. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://thebioarte.com/fr/composants-du-microbiote-intestinal/>

14. 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.
15. Lamande G. Gallia & Vous. 2021 [cité 9 août 2023]. Rôle du microbiote intestinal dans la santé de l'enfant. Disponible sur: <https://pro.laboratoire-gallia.com/role-microbiote-intestinal-sante-enfant-nourrisson-2/>
16. Un microbiote intestinal sain : une protection optimale dès le premier jour | HiPP Biologique [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.hipp.fr/hipp-professionnels-de-sante/science-microbiote/un-microbiote-intestinal-sain-une-protection-optimale-des-le-premier-jour/>
17. file_5df350e824bf3.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://spodz.com/wp-content/uploads/youzer/file_5df350e824bf3.pdf
18. Les effets sur la santé du butyrate intestinal [Internet]. Julien Venesson ♣ Site Officiel. 2020 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.julienvenesson.fr/butyrate-intestinal-effets-sante/>
19. Laura Exden. A comme Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC) [Internet]. Exden. 2021 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.exden.fr/a-comme-acides-gras-a-chaine-courte-agcc/>
20. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic Events in Gut Microbiota: Impact on Human Health. *Nutrients.* déc 2014;6(12):5786-805.
21. Anne-Marie C. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
22. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 28 sept 2017;5(4):e1373208.
23. Miossec P. Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. *Bull Académie Natl Médecine.* avr 2016;200(4-5):933-42.
24. Immunitaire MS. Quelle est la fonction de la cytokine IL-17 et comment est-elle produite? [Internet]. Monsystemeimmunitaire. 2016 [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.monsystemeimmunitaire.fr/quelle-est-la-fonction-de-la-cytokine-il-17-et-comment-est-elle-produite/>
25. Gaugler B, Lamarthée B, Couturier M, Saas P. Interleukine 22 - Son rôle dans la maladie du greffon contre l'hôte. *médecine/sciences.* 1 juin 2013;29(6-7):577-9.
26. Bouladoux N, Hand TW, Naik S, Belkaid Y. Microbiote et lymphocytes T - Les meilleurs ennemis. *médecine/sciences.* 1 avr 2013;29(4):349-52.

27. Stedman A, Nigro G, Sansonetti PJ. Le dialogue microbiote-cellules souches - Un élément clé pour la régénération intestinale. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):983-90.
28. Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut*. déc 2020;69(12):2232-43.
29. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Avez-vous déjà entendu parler de « dysbiose » ? Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/avez-vous-deja-entendu-parler-de-dysbiose>
30. Dysbiose : 7 Solutions Naturelles pour Restaurer sa Flore intestinale [Internet]. Cabinet de Naturopathie et Nutrithérapie de Biarritz. 2018 [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://naturopathe-biarritz.com/7-astuces-pour-soigner-sa-flore-intestinale-sans-probiotiques/>
31. Neuman H, Forsythe P, Uzan A, Avni O, Koren O. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiol Rev*. 1 juill 2018;42(4):489-99.
32. Pham TAN, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol*. 1 févr 2014;17:67-74.
33. Gerard P. Impact of ageing on gut microbiota. *Prat En Nutr*. 1 juill 2013;9:23-5.
34. Martin Rosique R, Langella P, Chatel JM. Microbiote et vieillissement. *Innov Agron*. 2018;65:55-66.
35. Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western Diet–Microbiome–Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients*. 17 mars 2018;10(3):365.
36. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap*. 12 déc 2016;160(4):461-6.
37. ch Glorieux médecine interne [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Test respiratoire au glucose. Disponible sur: <https://www.inwendigeziekten.be/fr/services/services-cat/gastroenterologie/test-respiratoire-au-glucose.htm>
38. sebastien. Mesure des gaz expirés et dysbiose, au cabinet à Saint-Rémy-de-Provence [Internet]. 2023 [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://sante-en-main.fr/gaz-dysbiose/>
39. Métabolites Organiques Urinaires - MOU [Internet]. Laboratoire Barbier. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: https://www.laboratoirebarbier.bio/bilans_specialises/metabolites-organiques-urinaires-mou/
40. Les métabolites organiques urinaires [Internet]. Sarah DOGNIN dit CRUISSAT. 2018 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.calmeva.com/metabolites-organiques-urinaires/>
41. Métabolites organiques urinaires [Internet]. Médecine Intégrée. 2013 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://medecine-integree.com/metabolites-organiques-urinaires/>

42. Diagnostic du microbiote intestinal [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.synlab.fr/professionnels-de-sante/nos-expertises/le-diagnostic-du-microbiote-intestinal/>
43. Bilan du microbiote intestinal + - Biopredix [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.biopredix.com/fr/bilan-biologie-medicale/bilan-du-microbiote-intestinal>
44. labor team – Laboratoire d’analyse médicale, Suisse [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Profil détails. Disponible sur: <https://www.laborteam.ch/fr/profile/3836>
45. Eurofins Biomnis [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Eurofins Biomnis. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/BDEF2/#>
46. Site CHU [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Alpha-1-antitrypsine (dans les selles) et sa Clearance. Disponible sur: https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_351969/fr/alpha-1-antitrypsine-dans-les-selles-et-sa-clearance
47. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Qu’est ce que la dépression ? Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/>
48. Inserm [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Dépression · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
49. brintellix_patienten_broschuere_depression_f.pdf [Internet]. [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: https://depression.ch/content/2-was-sind-depressionen/1-symptome-und-diagnose/brintellix_patienten_broschuere_depression_f.pdf
50. Dépression : les différentes causes de la dépression [Internet]. État dépressif. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.etat-depressif.com/depression/causes-de-la-depression/>
51. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Quels sont les mécanismes biologiques de la dépression ? Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>
52. Kim J, Kim TE, Lee SH, Koo JW. The Role of Glutamate Underlying Treatment-resistant Depression. Clin Psychopharmacol Neurosci. 31 août 2023;21(3):429-46.
53. Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M. les antidépresseurs du futur : rôle du système glutamatergique. Rev Med Liège.
54. Les sous-types de dépression [Internet]. Prévention Dépression Luxembourg. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.prevention-depression.lu/a-propos-de-la-depression/les-sous-types-de-depression/>
55. Xavier. Dépression saisonnière | [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/comprendre-la-depression/types-de-depression/les-troubles-unipolaires/trouble-depressif-majeur/depression-saisonniere/>

56. La dépression post-partum [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: https://naitreetgrandir.com/fr/etape/0_12_mois/viefamille/ik-naitre-grandir-maman-depression-postpartum-babyblue/
57. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Repérage et prise en charge cliniques du syndrome d'épuisement professionnel ou burnout. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769318/fr/reperage-et-prise-en-charge-cliniques-du-syndrome-d-epuisement-professionnel-ou-burnout
58. VIDAL [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Burn out (épuisement professionnel) - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/burn-out-epuisement-professionnel.html>
59. strategie_depression.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_depression.pdf
60. Echelle Hamilton [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.medsyn.fr/perso/g.perrin/cyberdoc/doc/Hamilton.htm>
61. Apprendre les TCC [Internet]. 2024 [cité 5 janv 2024]. Échelle de Dépression de Montgomery et Asberg. Disponible sur: <https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr/catalogue/tests-psychologiques/echelle-madrs.html>
62. depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf
63. Ordoscopie D. Les antidépresseurs : rappel pharmacologique [Internet]. Ordoscopie.fr. 2018 [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: <https://ordoscopie.fr/rappel-pharmacologique-sur-les-antidepresseurs/>
64. *Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
65. Mécanismes d'action des antidépresseurs – Psychotropes . info [Internet]. 2018 [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <http://psychotropes.info/wordpress/2018/03/mecanismes-daction-des-antidepresseurs/>
66. Kumar A, Pramanik J, Goyal N, Chauhan D, Sivamaruthi BS, Prajapati BG, et al. Gut Microbiota in Anxiety and Depression: Unveiling the Relationships and Management Options. *Pharmaceuticals*. 9 avr 2023;16(4):565.
67. Psychothérapie | [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/les-traitements/psychotherapie/>
68. La psychothérapie psychanalytique - comment ça marche ? | [Internet]. Psychologue Paris. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://psychologueparis-7.fr/psychotherapie-psychanalytique/>

69. Doctissimo. Doctissimo. 2014 [cité 8 janv 2024]. La thérapie psychanalytique. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/psychologie/consulter/les_therapies/therapie_psychanalytique.htm
70. Thérapie Cognitive et Comportementale (TCC) | Centre de Psychologie Intégrative [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.psychologie-integrative.com/therapie-cognitive-et-comportementale-tcc/>
71. Thérapie Interpersonnelle (TIP): modèles, principes et efficacité [Internet]. Psychiatre Paris TCC, TIP, EMDR. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://e-psychiatrie.fr/sante-mentale-paris-psy-psychiatre/therapie-interpersonnelle-tip-psy-paris/>
72. Luminothérapie | [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/les-traitements/luminotherapie/>
73. Le Neuro Groupe [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Stimulation du nerf vague. Disponible sur: <https://www.leneurogroupe.org/stimulation-nerf-vague>
74. Bottai T. Traitement non médicamenteux de la dépression. Presse Médicale. 1 mai 2008;37(5, Part 2):877-82.
75. Électroconvulsivothérapie - Ce que vous devez savoir.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-914-10WF.pdf>
76. Inserm [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Dépression : par quel mécanisme agit l'électroconvulsivothérapie ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/depression-par-quel-mecanisme-agit-electroconvulsivothérapie/>
77. depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf
78. VIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Recommandations Dépression. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html>
79. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. Brain Res Bull. 1 mai 2022;182:44-56.
80. foundation M. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote peut-il influencer notre humeur ? – Microbiome Foundation [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <https://microbiome-foundation.org/axe-intestin-cerveau/>
81. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 22 janv 2024]. Anatomie et physiologie du système nerveux. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroblastoma/what-is-neuroblastoma/the-nervous-system>

82. Qu'est-ce que le système nerveux somatique - Définition et fonction [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.anahana.com/fr/wellbeing-blog/physical-health/what-is-the-somatic-nervous-system>
83. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Présentation du système nerveux autonome - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome>
84. Système nerveux autonome. Schéma montrant les deux parties et les deux... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 7 juill 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Systeme-nerveux-autonome-Schema-montrant-les-deux-parties-et-les-deux-voies-du-SNA-A_fig4_267507690
85. CNRS Le journal [Internet]. [cité 18 févr 2024]. L'image de la semaine: «Le ventre, notre deuxième cerveau». Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/nos-blogs/aux-frontieres-du-cerveau/limage-de-la-semaine-le-ventre-notre-deuxieme-cerveau>
86. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2015;28(2):203-9.
87. Bonaz B. Communication entre cerveau et intestin. *Rev Médecine Interne*. 1 août 2010;31(8):581-5.
88. Inserm [Internet]. [cité 14 mars 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/>
89. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress - Persée [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: https://www.persee.fr/doc/bavf_0001-4192_2015_num_168_3_1700
90. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Comment notre intestin dialogue en permanence avec notre cerveau. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/comment-notre-intestin-dialogue-en-permanence-avec-notre-cerveau>
91. Les 4 voies de communication entre l'intestin et le cerveau – Nutri-personnalisation – Alimentation anti-inflammatoire individualisée [Internet]. 2023 [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.pourquelarouetourne.com/4-voies-de-communication-entre-intestin-et-le-cerveau/>
92. CODIFRA. L'intestin : Notre deuxième cerveau [Internet]. Codifra. 2022 [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.codifra.fr/dossier-bien-etre/lintestin-notre-deuxieme-cerveau/>

93. Fond G, Chevalier G, Eberl G, Leboyer M. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. *Presse Médicale*. 1 janv 2016;45(1):7-19.
94. 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*. 19 nov 2014;6(263):263ra158.
95. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. juin 2016;21(6):738-48.
96. Meyrel M, Varin L, Detaint B, Mouaffak F. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la dépression ? *L'Encéphale*. 1 févr 2018;44(1):67-74.
97. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 19 juin 2021;13(6):2099.
98. Le microbiote intestinal gouverne-t-il notre cerveau ? - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponibles sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003448718302531>
99. Dicks LMT. Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*. 14 sept 2022;10(9):1838.
100. Dicks LMT. Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*. 14 sept 2022;10(9):1838.
101. Huang F, Wu X. Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. *Front Cell Dev Biol*. 11 mars 2021;9:649103.
102. Tang CF, Wang CY, Wang JH, Wang QN, Li SJ, Wang HO, et al. Short-Chain Fatty Acids Ameliorate Depressive-like Behaviors of High Fructose-Fed Mice by Rescuing Hippocampal Neurogenesis Decline and Blood-Brain Barrier Damage. *Nutrients*. janv 2022;14(9):1882.
103. Rose EC, Odle J, Blikslager AT, Ziegler AL. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. *Int J Mol Sci*. 23 juin 2021;22(13):6729.
104. Rabot S. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Bull Académie Vét Fr*. 2015;168(3):267-73.
105. Kumar A, Pramanik J, Goyal N, Chauhan D, Sivamaruthi BS, Prajapati BG, et al. Gut Microbiota in Anxiety and Depression: Unveiling the Relationships and Management Options. *Pharmaceuticals*. 9 avr 2023;16(4):565.
106. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites

- in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine*. 1 avr 2023;90:104527.
107. Piguet P. L'axe intestin-cerveau : les pistes actuelles. *Douleur Analgésie*. juin 2021;34(2):70-85.
108. Symbiotique L. LES PROBIOTIQUES, DES BACTÉRIES QUI NOUS VEULENT DU BIEN.
109. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Prébiotiques : l'essentiel pour comprendre. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/prebiotiques-lessentiel-pour-comprendre>
110. Aliments probiotiques et prébiotiques | Webber Naturals [Internet]. [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: <https://webbernaturals.com/fr/blogs/learn/probiotic-prebiotic-foods>
111. PiLeJe | Les bénéfiques des prébiotiques sur la santé [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/benefices-prebiotiques-sante>
112. Oroojzadeh P, Bostanabad SY, Lotfi H. Psychobiotics: the Influence of Gut Microbiota on the Gut-Brain Axis in Neurological Disorders. *J Mol Neurosci*. 2022;72(9):1952-64.
113. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 1 avr 2024]. Compléments alimentaires. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
114. Islam SU. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore)*. 8 févr 2016;95(5):e2658.
115. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain AL. Que savons-nous des probiotiques ? *Actual Pharm*. 1 sept 2013;52(528):18-21.
116. Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW, et al. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Front Microbiol*. 17 août 2023;14:1216674.
117. calameo.com [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Le guide ultime des probiotiques. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0070878377d364e46febd?page=5>
118. probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>
119. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *Ann Nutr Metab*. 2 oct 2012;61(2):160-74.
120. Mécanismes d'action | Science for health [Internet]. 2014 [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://scienceforhealth.fr/mecanismes-daction/>
121. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *Explore N Y N* [Internet]. 20 févr 2023 [cité 1 avr 2024];

Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9940471/>

122. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends Neurosci.* nov 2016;39(11):763-81.

123. Vong O. MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL: VERS UNE MEDECINE PERSONNALISEE [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2020 [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/10/28/modulation-du-microbiote-intestinal-vers-une-medecine-personnalisee/>

124. CHUV [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Transplantation de Microbiote Fécal (TMF). Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/min/min-home/patients-et-familles/consultation-ambulatoire/transplantation-de-microbiote-fecal-tmf-1>

125. FMC-HGE [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Transplantation fécale. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/>

126. Micronutrition : Définition, explications et chiffres clés [Internet]. Codifra. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.codifra.fr/micronutrition/>

127. Nutri&Co [Internet]. [cité 8 avr 2024]. La micronutrition : qu'est-ce que c'est ? Disponible sur: <https://nutriandco.com/fr/pages/micronutrition>

128. Ekinci GN, Sanlier N. The relationship between nutrition and depression in the life process: A mini-review. *Exp Gerontol.* 1 févr 2023;172:112072.

129. Zielińska M, Łuszczki E, Dereń K. Dietary Nutrient Deficiencies and Risk of Depression (Review Article 2018–2023). *Nutrients.* 23 mai 2023;15(11):2433.

130. Strasbourg DVB. Les vertus des vitamines antioxydantes [Internet]. 2014 [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.medecine-anti-age.com/vitamines-antioxydantes-ace-q10>

131. Angélique Houlbert : [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-maladies/la-depression/angelique-houlbert-qdes-acides-amines-pour-lutter-contre-la-depressionq>

132. Nutri&Co [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Tyrosine : Bienfaits de cet acide aminé (non-essentiel) et aliments. Disponible sur: <https://nutriandco.com/fr/pages/tyrosine-bienfaits>

133. team N editorial. NeuroLaunch. 2023 [cité 18 avr 2024]. L-Glutamine Side Effects: Impact on Depression. Disponible sur: <https://neurolaunch.com/l-glutamine-side-effects-depression/>

134. Doctissimo. Doctissimo. 2018 [cité 11 juill 2024]. Bénéfices probables des oméga 3 contre la dépression. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/dossiers/omega-3/articles/14732-omega-3-contre-depression.htm>

135. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines - PMC [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6042449/>

136. Bouger M. Manger Bouger. 2021 [cité 20 avr 2024]. Qu'est-ce que le régime méditerranéen ? Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/se-faire-plaisir-en-mangeant-equilibre/s-informer-sur-les-differentes-pratiques-alimentaires/qu-est-ce-que-le-regime-mediterraneen>

137. Micronutrition : définition, bienfaits, micronutriments | Santé Magazine [Internet]. 2024 [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/alimentation/regime-alimentaire/micronutrition-177015>

138. Nutri&Co [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Régime Crétois (méditerranéen) : bienfaits, menu, recette et avis. Disponible sur: <https://nutriandco.com/fr/pages/regime-cretois>

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

