

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Spécialité : Psychiatrie

Diplôme d'Etat

par

Marie RAULIN BRIOT

Née le 12 février 1991 à Genève (Suisse)

Les psychiatres doivent-ils devenir nutritionnistes ? Revue systématique de l'efficacité des interventions nutritionnelles de 12 semaines minimum dans le traitement de l'état dépressif caractérisé.

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2022 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Nicolas BALLON Psychiatrie - Addictologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Wisam EL-HAGE, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Jérôme BACHELLIER, Psychiatrie – Addictologie, PH, CHU – Tours

Docteur Ugo FERRER – CATALA, Pédiopsychiatrie, PH, CHU –Tours

Directeur de thèse : Docteur Jérôme BACHELLIER, PH Addictologie – Tours

RESUME

Les arguments en faveur d'un lien entre la santé mentale et la qualité de vie se multiplient. L'alimentation pourrait jouer un rôle majeur via l'axe microbiote-intestin-cerveau, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système immunitaire et ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

OBJECTIFS : Ce travail de thèse a pour objectif (1) de faire l'état des connaissances fondamentales actuelles sous-tendant le lien entre l'alimentation et la santé mentale et (2) d'explorer les applications thérapeutiques possibles par une revue systématique de la littérature de l'efficacité de l'amélioration du régime alimentaire dans le traitement de la dépression.

METHODE : Après recherche sur Pubmed et Embase, trois essais cliniques randomisés contrôlés ont été inclus, comptabilisant 289 sujets adultes avec un état dépressif caractérisé randomisés, sans comorbidités physiques (métabolique, neurologique) ou psychiatriques majeures (bipolarité, trouble de personnalité, trouble psychotique). L'objectif principal était la mesure de l'amélioration de la symptomatologie dépressive, l'intervention devait être une modification alimentaire uniquement. La qualité de l'intervention a été mesurée avec l'ANDQCC et les risques de biais par l'outil RoB2.0.

RESULTATS : Deux essais avec régime méditerranéen ont mis en évidence une amélioration de la symptomatologie dépressive. Le troisième essai testant un « régime mimant le jeûne » en adjuvant à une psychothérapie structurée n'a pas montré de potentialisation de la condition contrôle par le régime (différence non significative).

LIMITES : Le faible nombre d'études, les risques de biais liés au design des études (simple aveugle, auto-questionnaire etc.) et les limites d'analyses statistiques réduisent les possibilités d'interprétation.

IMPLICATIONS FUTURES : Le changement d'alimentation pourrait être un levier thérapeutique dans le traitement de la dépression, des études plus robustes incluant un plus grand nombre de sujets sont requises.

MOTS CLES : dépression, état dépressif caractérisé, troubles psychiatriques, alimentation, intervention nutritionnelle, régime méditerranéen, microbiote intestinal, axe microbiote-intestin-cerveau, tolérance immunitaire, axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

ABSTRACT

Should psychiatrists become nutritionists ? Systematic review of efficacy of dietary improvement of three month at least in depression treatment.

BACKGROUND : Evidence of a link between mental health and lifestyle are growing. Food could play a major role through microbiota-gut-brain axis, HPA axis and immune system and create new treatment opportunity. This work thesis aims to (1) summarize the actual fundamental knowledges of link between food and mental health and (2) explore therapeutic implication by systematic review of efficacy of dietary improvement in treatment of depression.

METHODS : PubMed and Embase were used to search for relevant clinical trials. Three studies were included, with a total of 289 patients. Eligibility criteria were depression disorder, without serious psychiatric or physical disease (diabetes, obesity, neurological condition), intervention should be only nutritional and depression measure be the main outcome. Quality of intervention was assessed by the ANDQCC and risk of bias by Rob2.0 Cochrane tool. Results were summarized by relevant categories : depression, mental and human health, clinical secondary outcomes and biological measures.

RESULTS : Two of the three studies found significant improvement of symptoms of depression by mediterranean diet (SMILE and HELFIMED). The fasting mimicking diet adjonction was not associated with significant improvement compare to psychotherapy efficacy.

LIMITS AND STRENGTH : the small samples size, simple blind, self report assessment in Fasting and SMILE limit the generalization of the results. Inconsistence of the results due to the « fasting mimicking diet » lack of effect, further research could help to better understand this negative results. Results are consistent for the mediterranean diet for depressive symptoms and mental health. Further implication could be support for dietary improvement in depression treatment. More studies with larger samples are needed to confirm this first results.

KEYWORDS : depression, depressive disorder, psychiatric disorders, food, nutrition intervention, Mediterranean diet, gut microbiota, microbiota-gut-brain-axis, immune tolerance, hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 – ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes cher.e.s condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre
et méprisée de mes confrères et consoeurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier toutes les personnes rencontrées au cours de mon parcours professionnel pour la richesse, la qualité et la finesse de leur enseignement et de leur partage d'expérience. Je les remercie pour leur générosité et leur patience.

Merci à mes enseignant.es de tous horizons pour leur curiosité, leur intelligence, leur humanité et leur sagesse.

Je remercie ma famille de m'avoir toujours soutenue dans tous mes projets et d'avoir participé à les rendre réalisables. Merci pour votre soutien, votre intelligence, votre curiosité et votre amour.

Je remercie mes ami.e.s, d'hier ou d'aujourd'hui, proches et moins proches, de près comme de loin pour votre présence, votre confiance, votre soutien, votre amour et votre joie.

Vous avez participé à faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

Enfin, merci à toutes les personnes qui font d'internet un haut lieu d'entraide et de partage.

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE	13
INTRODUCTION	15
METHODES	17
RESULTATS	20
I. REVUE NARRATIVE	20
A. MICROBIOTE INTESTINAL ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL	20
1. Physiologie	20
a) Définitions	20
b) Le microbiote intestinal	21
(1) Historique des découvertes	22
(2) Acquisition, enrichissement et variations	22
(3) Les implications en santé humaine	23
(4) Appauvrissement du microbiote	24
c) Paroi intestinale : rôles et fonctions	25
(1) Rôles physiologiques	25
(2) Organisation tissulaire de l'interface	26
(3) Tolérance immunitaire	27
d) Système nerveux entérique	28
2. Epidémiologie et physiopathologie	30
a) Epidémiologie	30
b) Dysbiose :	30
c) Inflammation systémique résultant de la dysbiose	32
d) Axe intestin-cerveau	32
B. SYSTEME IMMUNITAIRE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL	34
1. Physiologie des systèmes de protection du cerveau	34
a) Barrière hémato-encéphalique	34
b) Système immunitaire intra-parenchymateux	35
c) Inflammation du système nerveux central	36
2. Physiopathologie	37
a) L'inflammation de bas grade	37
b) L'inflammation cérébrale de bas grade	38
(1) Activation et migration cellulaire	38
(2) L'augmentation de la perméabilité de la BHE	39

c) La COVID 19	40
C. ALIMENTATION ET SANTE MENTALE :	41
1. L'alimentation occidentale et la santé humaine	41
a) Carence en oméga 3	42
b) Déficit d'apport de fibres	42
c) Déficit d'apport en tryptophane	43
d) Conséquences de la suralimentation	45
e) Les carences en vitamines et minéraux	45
2. Principes d'amélioration de l'alimentation	46
a) Nutriments bénéfiques	46
b) L'alimentation méditerranéenne	47
D. MICROBIOTE INTESTINAL, SYSTEME IMMUNITAIRE et SYSTEME NERVEUX CENTRAL : IMPLICATIONS EN PSYCHIATRIE	48
1. L'inflammation de bas grade dans les troubles psychiatriques	49
a) Marqueurs de l'inflammation	49
b) Etiologie de l'inflammation en psychiatrie	49
(1) Terrain immunogénétique	49
(a) Prénataux :	50
(b) Post-nataux	50
(c) Complexe HLA	51
(2) Les infections	52
(3) Réactivation de virus endogène	52
(4) Hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire par résistance aux glucocorticoïdes ...	53
c) Conséquences de l'inflammation	54
(1) Résistances aux traitements	54
(2) Sous-groupe homogène et transnosographie	55
2. L'axe MIC, système immunitaire et les troubles psychiatriques	57
a) Les troubles du neurodéveloppement	57
(1) Les troubles du spectre de l'autisme	57
(2) Trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H)	58
b) Schizophrénie	59
c) Le trouble bipolaire	60
d) Trouble dépressif unipolaire :	62
e) Trouble anxieux	65
f) Trouble du comportement alimentaire	65
g) Troubles addictifs	66
h) Trouble de la personnalité	66

II. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE « EFFICACITE DES INTERVENTIONS NUTRITIONNELLES DE 12 SEMAINES MINIMUM DANS LE TRAITEMENT DE L'ETAT DEPRESSIF CARACTERISE »	67
1. Sélection des études	67
2. Caractéristiques des études incluses.....	70
3. Mesure de la qualité et du risque de biais	72
4. Résultats des études	73
a) SMILE.....	75
b) HELFIMED :.....	75
c) FASTING MD :	76
5. Synthèse des résultats	79
DISCUSSION	81
CONCLUSION	88
DEFINITIONS	111
ANNEXES	113
Annexe n° 1	113
Annexe n° 2	116.

GLOSSAIRE

AGCC : acides gras à chaînes courtes

AIM : activation immunitaire maternelle

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

BDNF : brain-derived neurotrophic factor

BHE : barrière hémato-encéphalique

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

COX2 : cyclo oxygénase 2

CRP : c-reactive protein

DHA : acide docosahexaénoïque

EDC : épisode dépressif caractérisé

EPA : acide eicosapentaénoïque

GOS : galactooligosaccharides

HERV : human endogenous retro virus

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

HLA : human leucocyte antigen

HSV1 : herpes simplex virus 1

IDO : indolamine 2,3-dioxygénase

IL : interleukine

LCR : liquide céphalo-rachidien

LPS : lipopolysaccharide

MAPK : mitogen-activated protein kinases

NFκB : nuclear factor-kappa B

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

PANSS : positive and negative syndrome scale

PLA2 : prostaglandine A2

SNC : système nerveux central

SNE : système nerveux entérique

TGI : troubles gastro-intestinaux

TLR : toll-like-receptor : récepteur cellulaire jouant un rôle dans l'immunité innée

TNF : tumor necrosis factor

TSPT : trouble de stress post-traumatique

TSA : trouble du spectre de l'autisme

INTRODUCTION

La psychiatrie est une spécialité en constante évolution. Récemment, la découverte de l'axe intestin cerveau a fait évoluer les connaissances physiologiques et les connaissances physiopathologiques des troubles psychiatriques et a ouvert de nouvelles voies de recherches fondamentales et cliniques.

La découverte du microbiote intestinale a modifié la perception et la compréhension de la santé humaine. Il crée un lien entre l'environnement et la santé en jouant un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme. Il est en communication avec le système nerveux central via l'axe intestin-cerveau. Le nerf vague relie l'intestin au système nerveux central mais il semble que le microbiote utilise aussi d'autres voies. La voie endocrinienne avec l'implication de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la voie neuro-immune qui met en lien le système nerveux entérique et le système immunitaire et la circulation générale qui achemine les métabolites bactériens jusqu'au système nerveux central.

Par ailleurs, il est retrouvé une composante inflammatoire dans de nombreux troubles psychiatriques. Les études génétiques et pangénomiques ont mis en exergue des associations entre des régions codants le système immunitaire et les troubles psychiatriques. Le système immunitaire semble donc jouer un rôle dans la survenue des troubles psychiatriques, c'est l'objet d'étude de l'immunopsychiatrie.

De plus, des études épidémiologiques ont mis en évidence l'impact des modes d'alimentation sur la santé globale. Ils peuvent avoir des effets bénéfiques ou délétères et participer à la survenue des maladies, notamment en créant une inflammation chronique de bas grade dans l'organisme. L'alimentation occidentale apparait comme un facteur de risque de pathologies cardiovasculaires et métaboliques de par sa proportion d'aliments transformés, la fréquence de la consommation de viande rouge et d'alcool, ses taux de sel et de sucre élevés.

Au vu de ces éléments et des connaissances sur le microbiote, sur l'axe intestin cerveau et sur l'inflammation, la question des effets de l'alimentation dans les troubles psychiatriques se pose donc. L'alimentation a-t-elle un véritable impact sur la santé mentale ? Participe-t-elle à la survenue des troubles psychiatriques ?

Si c'est le cas, comment influe-t-elle sur le système nerveux central ? Quels sont les médiateurs de ces effets ? L'alimentation peut-elle faire partie des stratégies thérapeutiques pour traiter les troubles psychiatriques ? Peut-elle être un outil de prévention des maladies psychiatriques ou de leur rechute ?

Pour apporter des éléments de réponse, nous ferons dans un premier temps un état des connaissances fondamentales soutenant le lien entre psychiatrie et nutrition. Nous préciserons les interactions entre le microbiote et le système nerveux central, les interactions entre le système immunitaire et le système nerveux central. Nous décrirons ensuite l'impact de l'alimentation sur la santé psychique puis nous étudierons l'implication de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans les troubles psychiatriques.

Grâce à ces éléments, nous réaliserons dans un second temps une étude plus précise de ce lien pour une pathologie fréquente et invalidante : la dépression. Nous réaliserons pour ce faire une revue systématique de la littérature de l'efficacité des interventions nutritionnelles de 12 semaines minimum dans le traitement de la dépression.

METHODES

Nous avons fait un état des lieux des connaissances fondamentales biologiques et cliniques actuelles sous-tendant le lien entre l'alimentation et la psychiatrie. Pour cela, nous avons réalisé une revue narrative élargie en utilisant différentes sources avec différents niveaux d'expertise. Nous avons consulté des sites internet spécialisés « Fondation Fondamentale » (<https://www.fondation-fondamental.org/>), World gastroenterology organization (<https://www.worldgastroenterology.org/>), World health organization (<https://www.who.int/>), des enregistrements vidéo de séminaires et conférences disponibles sur internet (Inserm, Journée de la recherche) et des thèses de médecine sur le sujet (www.these.fr). Nous avons également cherché des revues, des revues systématiques et des méta-analyses dans les bases de données Google Scholar, Pubmed, National Institute of Environmental Health, Cochrane Library, Web of Science, APA PsychInfo en utilisant les mots-clés suivants : « psychiatry », « depression », « depression disorder », « psychiatric disorders », « comorbidity », « microbiota », « gut microbiota », « gut-brain axis », « microbiota-gut-brain axis », « immunopsychiatry », « psychoneuroimmunology », « inflammation ».

Nous avons sélectionné les revues de la littérature récentes publiées dans des journaux reconnus pour leur qualité (facteur d'impact) et en avons étudié le contenu. Nous avons étudié les références d'article d'intérêt citées dans ces revues et extrait une partie de leur contenu.

A la lumière de cet état des connaissances nous avons ensuite formulé une question de recherche explorant la mise en application pratique dans une pathologie fréquente : « Les améliorations d'alimentation de 12 semaines minimum sont-elles efficaces dans le traitement de l'état dépressif caractérisé ? ». Pour y répondre nous avons réalisé une revue systématique de la littérature utilisant la méthode PRISMA Checklist 2020.

Nous avons défini des critères d'éligibilité avant de procéder à la recherche dans les bases de données PubMed et Embase. Les critères d'inclusion étaient : essai contrôlé randomisé, sujet humain adulte présentant un état dépressif caractérisé unipolaire (18 ans et plus), la mesure de l'état dépressif caractérisé devait être définie comme objectif principal, l'intervention devait être une modification d'alimentation uniquement et d'une durée d'intervention de 12 semaines minimum. Ceci pour s'affranchir de l'absence d'efficacité pour une durée inférieure qui a été observé dans des travaux précédents (1).

Les critères d'exclusion étaient : la publication dans une autre langue que le français ou l'anglais, une ou des comorbidités chroniques et/ou sévères (trouble bipolaire, trouble psychotique, diabète, obésité morbide, pathologies neurologiques et neurodégénératives, cancer), l'absence d'échelle de mesure standardisée, la supplémentation sans modification de l'alimentation, les femmes enceintes ou allaitantes.

La sélection des articles a été réalisée après la lecture du titre et/ou du résumé de l'article par une même personne. Lorsque les critères d'éligibilité n'étaient pas présents ou insuffisamment clairs pour une prise de décision, l'information était recherchée dans le texte entier. Les résultats du processus de sélection sont présentés sous la forme d'un diagramme PRISMA Flow-Chart 2020. Les détails des équations de recherches ainsi que celui des articles exclus après lecture du texte entier sont rapportés dans l'annexe 1 (p.113).

Les données ont ensuite été extraites en utilisant la catégorisation suivante : auteurs et année de publication, caractéristiques de la population : âge, technique de randomisation, objectif principal de l'étude, caractéristiques de l'intervention : description de l'intervention (alimentation, planning, intervenant), groupe contrôle, outils de mesure des critères de jugement principal et secondaires (mesures biologiques et mesures métaboliques non biologiques) et résultats des analyses statistiques. Les données ont été présentées dans les tableaux (1 à 9). Pour finir, nous avons répertorié les données géographiques des essais lorsqu'elles étaient précisées dans la publication.

Le risque de biais des articles a été mesuré grâce à l'outil RoB 2.0 (Cochrane), administré une fois pour chaque étude par le même évaluateur. Cet outil permet l'étude de plusieurs catégories de biais : biais de sélection par les processus de randomisation et de recrutement, les biais dus à l'intervention, les biais des données manquantes, les biais de mesure des critères de jugement et les biais de sélection des résultats rapportés. Les résultats du test pour chaque article ont été rapportés dans le tableau 3 (p.72) et le détail des justifications est disponible dans l'annexe 4 (p.72).

Les tailles d'effet calculées par les auteurs l'ont été en utilisant les recommandations de Cohen.

Les résultats ont ensuite été synthétisés en utilisant trois catégories de résultats. La première est l'amélioration de la dépression et les effets sur la santé mentale (SMILE, HELFIMED), la deuxième est les effets sur la santé globale (cliniques par le calcul de l'IMC ; biologiques par les marqueurs biologiques mesurés au cours de l'études) et enfin les autres mesures comprenant les effets de la supplémentation par oméga 3, adjuvant dans l'essai HELFIMED. Des tableaux ont été utilisés pour présenter les données avec clarté. La nomenclature non connue (NC) y a été utilisée lorsque l'information n'était pas présente dans le texte de l'article ou non claire.

Dans l'essai SMILE les auteurs ont analysé les caractéristiques des sujets sortis d'étude par rapport aux sujets ayant réalisé le suivi complet afin de vérifier l'absence de biais lié à la raison de sortie d'étude. Une mesure de la robustesse de l'étude a été réalisée par la technique d'analyse de sensibilité « Selection Model Approach » malgré les données manquantes des sortis de l'étude. L'hypothèse utilisée était que la sortie de l'étude dépendait de la variable mesurée, en l'occurrence, l'état dépressif caractérisé. Deux modalités ont été testées : (1) « Missing at Random » et (2) « Non Missing At Random ». Deux hypothèses ont été testées : (1) « les sortis de l'étude présentaient un score MADRS plus mauvais à 12

semaines » et (2) « les sujets sortis de l'étude présentaient un score MADRS meilleur à 12 semaines ». Le nombre de patient à traiter a été calculé pour une rémission.

Dans les essais HELFIMED et FASTING MD, les auteurs n'ont pas réalisé d'analyse de sous-groupes ou d'ajustement en fonction de facteurs confondants potentiels (tabac, activité physique etc.).

RESULTATS

I. REVUE NARRATIVE

Cette première partie est consacrée à une revue narrative précisant les mécanismes physiologiques et physiopathologiques qui sous-tendent le lien entre l'alimentation et la santé mentale. Elle sera divisée en quatre sous-parties. Premièrement, nous décrirons la relation entre le microbiote intestinal et le système nerveux central en décrivant la physiologie et les fonctions de la barrière intestinale, l'altération du microbiote et ses conséquences, les voies de communications entre le système nerveux central et le microbiote. Deuxièmement, nous décrirons les interactions entre le système immunitaire et le système nerveux central, les systèmes de protection du cerveau, l'inflammation du cerveau, l'association entre un événement immunitaire et les troubles psychiatriques. Dans la troisième partie nous préciserons les interactions entre l'alimentation et la santé, l'alimentation et les troubles psychiatriques. Enfin, dans la quatrième partie nous relirons tous ces éléments ensemble et aux troubles psychiatriques.

A. MICROBIOTE INTESTINAL ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL

1. Physiologie

a) Définitions

Microbiome :

« Le microbiome est défini par une communauté microbiologique caractéristique qui occupe un habitat bien défini qui a différentes propriétés physiologiques et chimiques. Le microbiome ne réfère pas uniquement aux micro-organismes mais prends aussi en compte le « théâtre de leur activité », dont le résultat est la formation de niche écologique spécifique. Le microbiome forme un microsysteme dynamique et interactif qui peut se modifier dans le temps et l'espace. Il est intégré dans des macro-systèmes (ex : hôtes eucaryotes), il est crucial pour leur fonctionnement et leur santé. » (2)

Il contient le microbiote.

Microbiote :

Assemblée de micro-organismes appartenant à différents règnes (Procaryotes : Bactéries et Archaea, Eucaryotes : Protozoaire, Fungi et Algues), qui dans le théâtre de leur activité inclut des structures microbiennes, des métabolites, des éléments génétiques mobiles (ex : transposons, phages, virus) et des reliques d'ADN au sein des conditions environnementales de leur habitat (2).

Il existe plusieurs microbiotes : cutané, intestinal, etc. La majorité du microbiote humain est localisé dans le tube digestif et les bactéries y sont les micro-organismes les plus abondants (3)

Métagénomique : discipline récente née grâce au progrès des technologies de séquençage et de bioinformatique. Elle consiste en l'étude du matériel génétique présent dans un environnement donné. Elle permet la détermination de la composition microbienne (espèces, abondances et diversités) et de ses fonctions. Il est utilisé des méthodes de séquençage de gène (génomique), indépendantes de la culture de micro-organisme car la majorité des bactéries sont non cultivables en conditions standards (4). Le séquençage du génome bactérien présent dans et sur l'organisme humain a été réalisé en 2007. Il comprend environ 750.000 gènes (5). En comparaison, le génome des cellules eucaryotes humaines en comprend 23.000.

b) Le microbiote intestinal

Le microbiote humain est composé de plus de 100.000 milliards de bactéries (6) c'est-à-dire 10 fois plus de bactéries qu'il y a de cellules dans le corps humain. Les bactéries sont réparties en plus de 1000 espèces et 7000 souches différentes (7). Le microbiote intestinal est le plus abondant et représente 90% du microbiote total. Son poids serait compris entre 500g et 4kg, il varie en fonction des études. En comparaison le cerveau pèse en moyenne 1.35 kg.

Le système humain-microbiote nécessite des techniques d'étude spécifiques. En effet, de l'association d'un organisme humain et de son microbiome résulte un système complexe, comme le sont la majorité des systèmes biologiques. C'est-à-dire que son fonctionnement ne peut pas être résumé à la somme de ses parties.

Le terme d'« holobionte » (gr. *holos* « tout » et *bios* « vie ») définit un être pluricellulaire appelé hôte et son microbiome qui lui est étroitement associé. Au sein de ce supra-organisme, le microbiote possède son homéostasie propre, intriquée à celle de l'hôte. Le terme d'« eubiose » désigne cet état homéostatique et celui de dysbiose désigne un déséquilibre au sein du microbiote. De ce fait, il existe des facteurs favorables au maintien de l'homéostasie et des facteurs défavorables voire délétères. Plusieurs causes favorisant un déséquilibre ont été identifiées : un certain mode d'alimentation, le stress, le tabac, la sédentarité.

(1) Historique des découvertes

Historiquement, Ilya Ilitch Metchnikov, chercheur russe (prix Nobel de physiologie et de médecine en 1908) est l'un des premiers chercheurs à avoir observé un impact direct de l'alimentation sur la santé. Il a émis l'hypothèse que le lait caillé et le yaourt (inconnu en Europe de l'ouest à cette époque) seraient à l'origine de l'exceptionnelle longévité d'une partie de la population bulgare. Suite à cette hypothèse, Stamen Grigoroff, étudiant en médecine travaillant dans un laboratoire Suisse, isole l'agent responsable de la formation du yaourt : une bactérie nommée *Lactobacillus Bulgaricum* (8).

Puis, Sir Alexander Fleming isole la pénicilline en 1928. Les antibiotiques se développent largement à la suite de ces travaux. Ces nouveaux médicaments vont permettre de sauver de nombreuses vies. Les bactéries deviennent la cible de lutte contre les maladies infectieuses.

Apparu au cours du XIX^e siècle, le courant hygiéniste avait pour objectif l'amélioration de l'hygiène. C'est à cette période que se diffuse des pratiques visant à éliminer du quotidien la majorité des micro-organismes considérés comme délétères (« water closet », brosse à dents, etc.) (9). Cependant, les principes hygiénistes ont été récemment remis en question pour plusieurs raisons. Premièrement, l'exposition aux micro-organismes est nécessaire pour développer un système immunitaire tolérant et fonctionnel (10). Deuxièmement, la toxicité des produits industriels contenant des pesticides, dont l'objectif initial était de lutter contre les micro-organismes, est de plus en plus démontrée. Ils peuvent être responsables d'altération grave de la santé (11)

(2) Acquisition, enrichissement et variations

En conditions naturelles, le microbiote est hérité de la mère, il se développe et se diversifie entre 0 et 3 ans (12). A la naissance, l'organisme du nouveau-né est colonisé par les premiers micro-organismes rencontrés. Lors d'un accouchement par voie basse, il s'agit des bactéries vaginales et intestinales de la mère. Lors d'une naissance par césarienne, c'est une colonisation par le microbiote cutané de la mère ou des soignants qui a lieu. Ces deux types de venue au monde sont un des premiers facteurs de variabilité entre les individus. Ces différences vont avoir un impact durable sur la composition du microbiote (13)(14). En effet, les enfants nés par césarienne ont un risque d'asthme ou d'allergies plus important que ceux nés par voie basse (15).

Il est probable que l'organisme du nouveau-né soit en réalité colonisé avant la naissance. Des arguments soutiennent cette hypothèse. En effet, le méconium n'est pas stérile et il est retrouvé des bactéries dans le placenta, le liquide amniotique, le cordon ombilical et les membranes de nouveau-nés alors qu'ils ne présentent pas de signes d'infection ou d'inflammation (16)(17) .

La composition du microbiote va ensuite varier plus ou moins fortement tout au long de la vie de l'individu (variation intra-individuelle, dite « bêta-diversité »). Le projet « The Human Microbiome Project » a permis de le mettre en évidence et de préciser des facteurs de variation. Ainsi, au cours des premières années de vie, l'allaitement, l'alimentation, l'air respiré et l'environnement rencontré influencent le développement du microbiote (18). La composition ainsi acquise est relativement stable mais pourra être modifiée rapidement par des facteurs extérieurs. Ainsi, chez l'adulte, l'alimentation (19), les médicaments (20)(21) notamment les antibiotiques (22) ainsi que les voyages (23) sont des facteurs de variations de la bêta-diversité .

Enfin, une nouvelle évolution du microbiote à lieu vers l'âge de soixante ans avec une modification de l'espèce dominante, ce qui semble impacter la santé. La modification du mode de vie induit ces changements par la prise de médicaments, l'alimentation (24), la sédentarité et le déclin du système immunitaire (25).

En résumé, les individus partagent un même groupe d'espèces bactériennes avec leur pool de gènes spécifiques impliqués dans les grandes fonctions physiologiques. L'autre partie de leur microbiote est variable en fonction des facteurs cités.

(3) Les implications en santé humaine

La découverte des microbiomes (humain, terrestre, etc.) et du microbiote intestinal humain a créé une véritable révolution scientifique et médicale. Les premières recherches réalisées sur des modèles animaux axéniques ont permis de mieux comprendre l'implication majeure du microbiote dans le développement de la santé humaine et son maintien. En effet, ces animaux présentent des altérations de plusieurs fonctions (comportementales, cognitives, métaboliques, digestives etc.) suggérant une intrication importante entre la physiologie humaine et microbienne.

Au sein de l'organisme humain, le microbiote participe tout d'abord à la digestion de la nourriture. Ensuite, il semble participer au développement du système nerveux central et des altérations du microbiote sont retrouvées chez les enfants avec des troubles du neurodéveloppement (modèle murin (26)(27) ; humain (28)(29)). Le microbiote participe à la modulation des fonctions physiologiques majeures de l'adulte (système immunitaire, fonctions métaboliques, etc.) (30). Il joue un rôle central dans l'équilibre entre tolérance et réactivité du système immunitaire ainsi que dans la défense contre les espèces bactériennes pathogènes. Enfin, il produit de nombreuses molécules appelées « métabolites » qui participent au bon fonctionnement de l'organisme humain et au maintien de l'homéostasie globale.

Par conséquent, il est impliqué dans de nombreuses pathologies (31). Nous pouvons citer les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (32) et hépatiques (33), les pathologies cardiovasculaires (34),

l'asthme et les allergies (35), les maladies métaboliques (36) comme l'obésité (37)(38), le diabète de type I (39) et de type II (40), les pathologies rhumatismales (41) et auto-immunes(42), les pathologies neurodégénératives (43), les cancers (44), la maladie atopique (45). Dans les domaines thérapeutiques, les bactéries seraient responsables de la réponse à certains traitements spécifiques (en cancérologie par exemple) (46). Elles pourraient expliquer l'absence de réponse aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou leurs effets secondaires digestifs (47).

(4) Appauvrissement du microbiote

Les études d'associations pangénomiques ont mis en évidence des associations entre un microbiote altéré et les maladies chroniques citées ci-dessus. Pour certaines pathologies, l'existence d'une corrélation et son sens reste à préciser. Néanmoins, il semble que l'appauvrissement du microbiote intestinal soit un facteur de risque majeur de développement d'une maladie chronique (48)(49).

L'appauvrissement concernerait une personne sur quatre dans les pays fortement industrialisés et urbanisés (Europe de l'Ouest, Etat-Unis) (50)(51). En effet, dans une étude anthropo-épidémiologique observationnelle, la diversité du microbiote des sujets d'une tribu de chasseurs-cueilleurs de République Centre-Africaine (considérée représentative d'un mode de vie ancestral) a été mesurée à 50% supérieure à celle d'un individu ayant un mode de vie urbain dans un pays industrialisé (52).

L'alimentation et les antibiotiques expliqueraient la majorité de cette perte de diversité. L'utilisation fréquente des antibiotiques depuis plusieurs décennies, notamment ceux à large spectre, semble corrélée à l'appauvrissement observé. Un impact durable sur les fonctions métaboliques a été mis en évidence chez des personnes ayant ponctuellement utilisé des antibiotiques (22)(53). De plus, d'autres médicaments semblent avoir un impact négatif sur le microbiote (inhibiteur de la pompe à proton, levodopa, metformine, etc. (21)).

D'autres facteurs d'altération et/ou d'appauvrissement sont connus. Il existe des facteurs anténataux comme l'état de santé de la mère pendant de la grossesse (maladie auto-immune, stress, anxiété) et son microbiote mais aussi des facteurs liés au mode de vie (le stress (54), le tabac (55), la consommation d'alcool (56), l'exercice physique (57)).

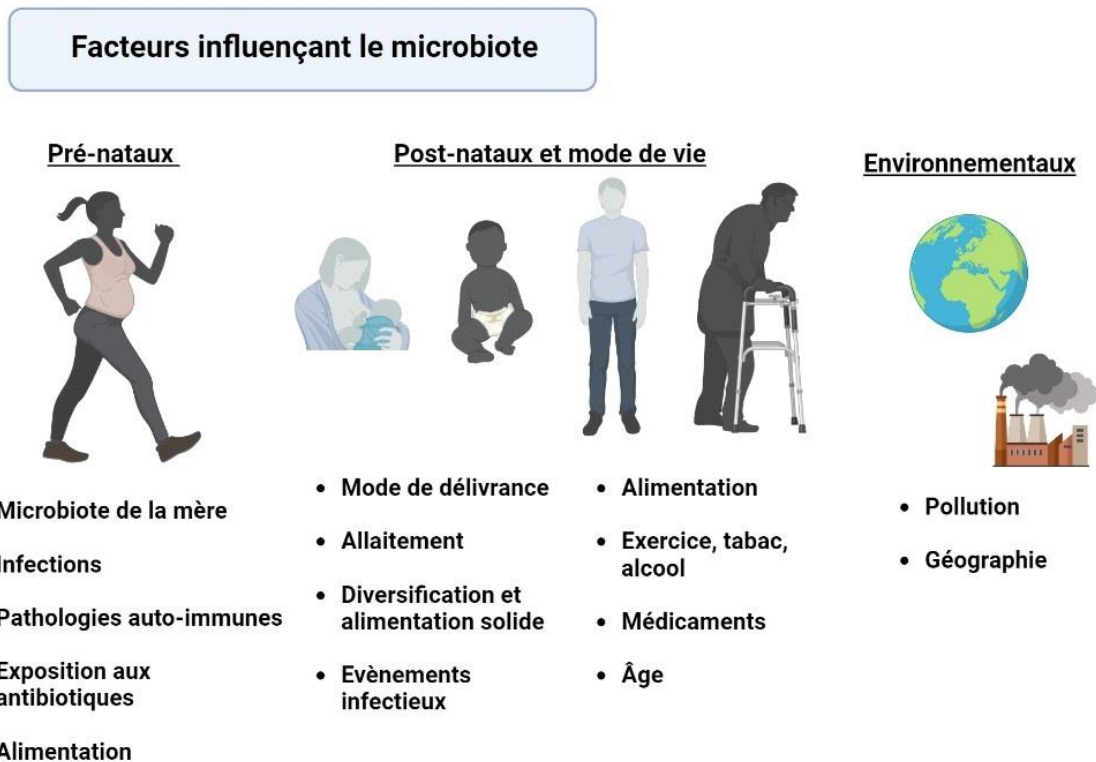


Figure 1 : Facteurs influençant le microbiote

c) **Paroi intestinale : rôles et fonctions**

(1) **Rôles physiologiques**

L'intestin est une interface dynamique entre le monde extérieur et l'intérieur de l'organisme, il s'étend sur plus de 300m² grâce aux villosités et microvillosités intestinales. Au sein de cette interface, le microbiote éduque le système immunitaire et entretient sa tolérance (58). Il communique avec le système nerveux central par l'intermédiaire de différentes voies de communication (sanguine, neurotransmetteurs, nerveuse et nerf vague). Le système nerveux entérique (SNE) intègre les informations apportées par l'extérieur et les transmet au système nerveux central. Le SNE déclenche aussi la sécrétion d'hormone produite dans l'intestin. Tous ces systèmes colocalisés interagissent les uns avec les autres permettant un niveau d'intégration de l'information et de fonctionnement complexe. Les auteurs parlent d'interactions neuro-immunes et d'axe microbiote-intestin-cerveau.

(2) Organisation tissulaire de l'interface

Voir figure 2 page 27.

La paroi épithéliale est constituée d'un épithélium muqueux protégé du contenu de la lumière intestinale par une couche de mucus. L'espace est occupé par les bactéries. Les bactéries ingérées se trouvent dans la lumière intestinale alors que les bactéries commensales et symbiotiques sont au contact des aliments et d'une couche de mucus produite par l'épithélium. Celle-ci leur sert de niche, elles s'en nourrissent et y vivent. Elles empêchent ainsi le développement d'espèces pathogènes par effet de compétition (59).

Le mucus modifie les paramètres de l'environnement (pH, quantité d'oxygène, etc.) et sécrète des bactériocines ce qui limite l'invasion par d'autres espèces bactériennes. L'épaisseur de la couche de mucus et sa sécrétion sont influencées par le microbiote lui-même. Dans le côlon, les bactéries sont plus nombreuses, la couche de mucus y est donc plus épaisse.

Sous le mucus se trouve l'épithélium muqueux intestinal. Les cellules épithéliales sont reliées entre elles par des jonctions serrées contrôlant étroitement le passage paracellulaire. C'est la raison pour laquelle est utilisé le terme de barrière sélective. Le passage des nutriments de la lumière vers la circulation sanguine et lymphatique utilise le transport transcellulaire majoritairement. Ici aussi le microbiote a une fonction de régulation, il peut stimuler l'épithélium, ce dernier produit alors des substances antibactériennes en réponse.

Le système immunitaire est fortement développé dans cette zone en contact avec le monde extérieur. Les plaques de Peyer sont des ganglions lymphatiques associés à la muqueuse, ils sont situés dans la conjonctive. Ils contiennent les effecteurs de l'immunité adaptative (cellule lymphocytaire B et T) qui peuvent sécréter des anticorps spécifiques et détruire des cellules cibles. La densité de cellules immunitaires est très importante dans cette partie de l'organisme, il est considéré que l'intestin contient 70% des cellules immunitaires (60).

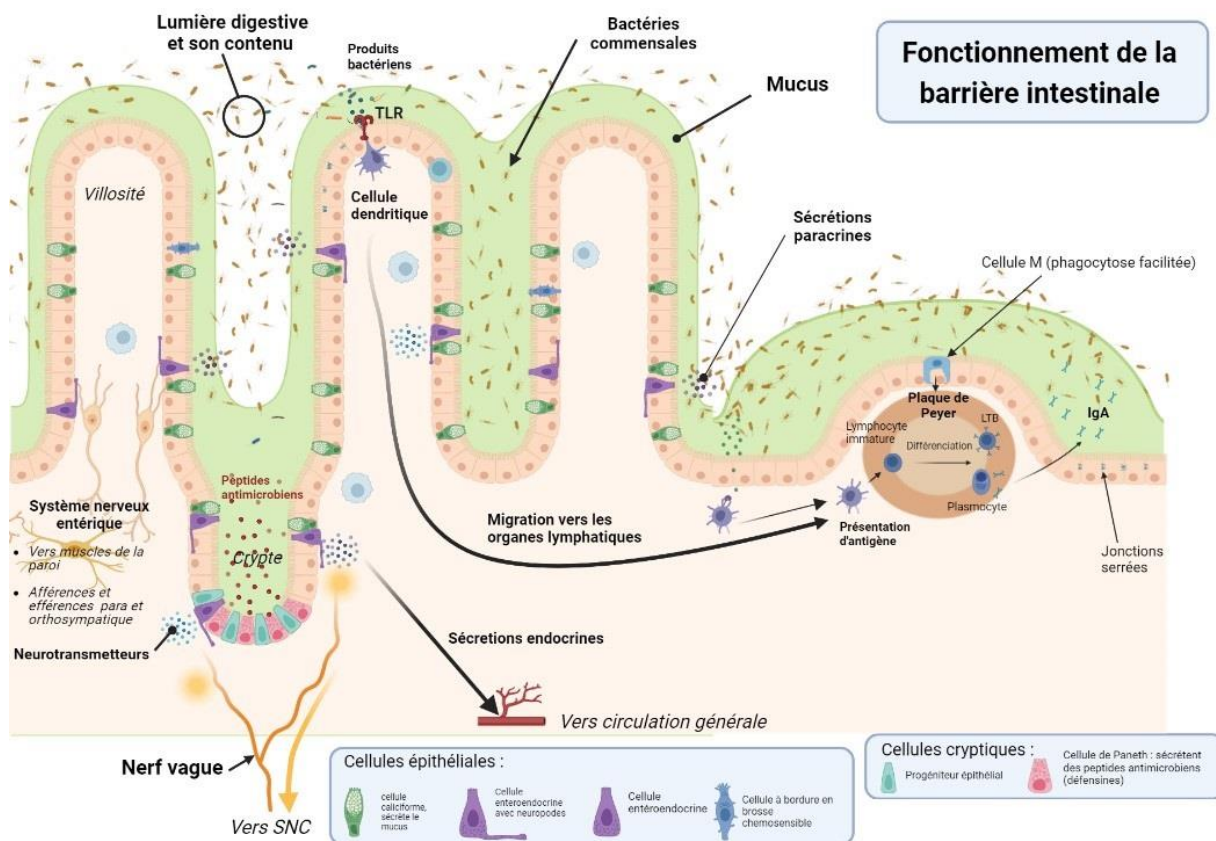


Figure 2 : Paroi intestinale avec le microbiote et les bactéries exogènes

(3) Tolérance immunitaire

Les fonctions de la paroi intestinale et la collaboration bactérienne nécessitent des échanges avec le système immunitaire. L'absorption des nutriments, indispensable à la vie, nécessite que des éléments venus de l'extérieur passent à l'intérieur de l'organisme. La digestion ne peut se faire qu'à l'aide des bactéries qui sont potentiellement dangereuses si elles pénètrent l'épithélium. Une réaction immunitaire contre les aliments ou les bactéries responsables de la digestion est non souhaitable et serait délétère. Par conséquent, il existe un phénomène de tolérance immunitaire aux aliments et aux micro-organismes présents dans la lumière digestive (figure 3 p.28) (61).

Le microbiote joue un rôle clé dans l'acquisition de cette tolérance. Lors des premières années de vie, il permet au système immunitaire de distinguer les espèces commensales et symbiotiques des espèces pathogènes (62). Dans un contexte normal, c'est-à-dire non inflammatoire, la reconnaissance de bactéries commensales et symbiotiques ou des protéines alimentaires conduit à la différenciation des cellules T CD4 naïves en cellules T régulatrices (« Treg »). Ces cellules sont capables d'inhiber la réponse immunitaire des cellules T effectrices, c'est le phénomène de tolérance.

Lors d'une infection par un pathogène, la réaction inflammatoire associée conduit à la différenciation des cellules dendritiques matures qui vont présenter l'antigène dans les ganglions lymphatiques et activer les cellules T CD4 naïves. Cela induit leur différenciation en cellules effectrices (Th1, Th2 et TH17) qui vont détruire les bactéries pathogènes et lutter contre l'infection.

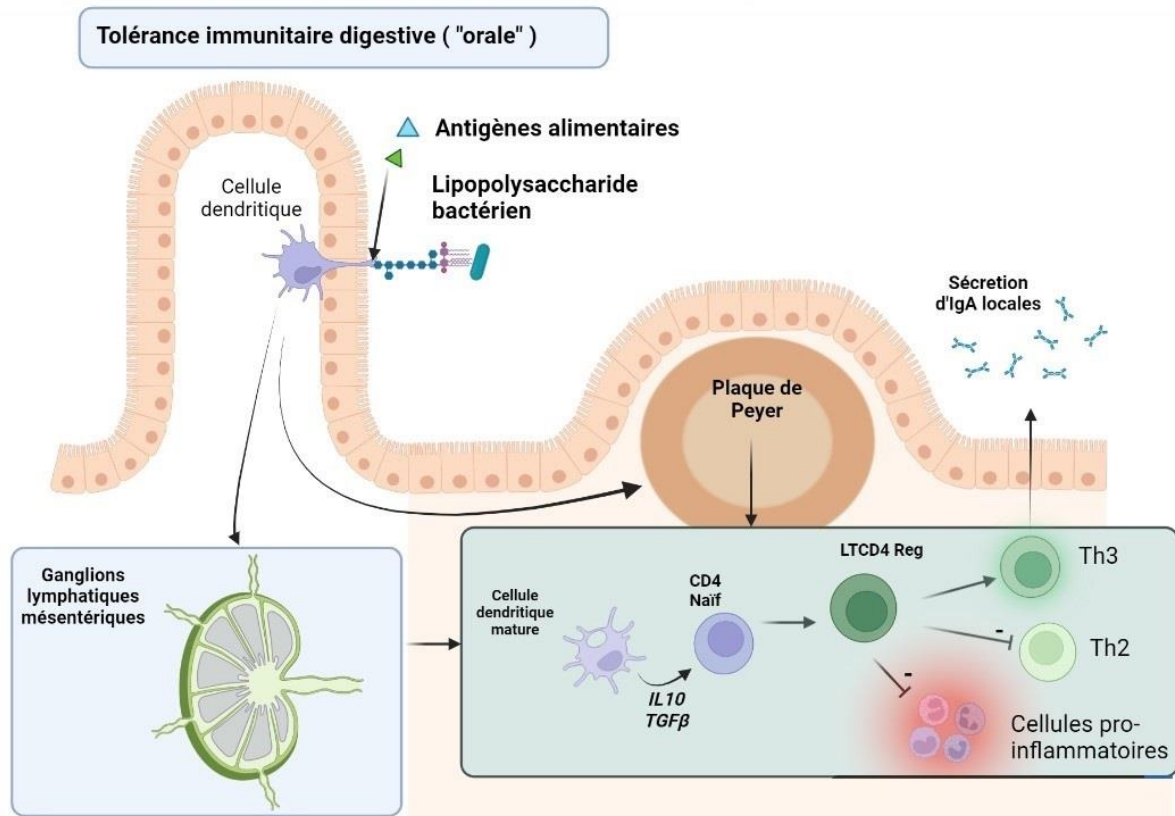


Figure 3 : Phénomène de tolérance immunitaire

Le fonctionnement du système immunitaire est donc étroitement lié au microbiote. Le microbiote participe à la maturation de l'intestin et à celle du système immunitaire intestinal (63). Il permet la tolérance continue des bactéries du microbiote. L'organisme eucaryote et le microbiote collaborent dans la lutte contre les infections, dans la digestion des aliments et la sécrétion des molécules participant à l'homéostasie de ce système complexe.

d) Système nerveux entérique

En 1999, Michael Gershon, professeur à l'Université de Columbia (Etats-Unis), utilise le terme de « deuxième cerveau » (64). Il fait référence aux 200 millions de neurones présents dans le tube digestif. Il note des similarités de fonctions (activité autonome) et d'organisation tissulaire (afférence,

efférence motrice, interneurons) avec le système nerveux central (SNC). Le système nerveux entérique contient 95% de la sérotonine de l'organisme (65).

Le système nerveux entérique (SNE) est en réalité une partie du système nerveux autonome qui innerve le tube digestif. D'un point de vue histologique, il est organisé en différentes couches qui correspondent sur le plan fonctionnel à des niveaux variables d'intégration et de circulation de l'information. Les récepteurs sensoriels sentinelles (mécanorécepteurs et chémorécepteurs) présents dans la lumière digestive transmettent l'information captée aux réseaux neuronaux submuqueux et myentériques. Des voies nerveuses extra-intestinales peuvent acheminer l'information au SNC.

Le système nerveux entérique contrôle les fonctions motrices (péristaltisme), exocrines (et endocrines (ghrelina, leptine) et module les réponses immunitaires (66). De plus, il module la perméabilité de la paroi et régule l'homéostasie intestinale (67). Le microbiote intestinal semble influencer son activité par la production d'acides gras à chaînes courtes qui stimulent la production de sérotonine par les cellules entérochromaffines (68). Il est en étroite communication avec le SNC (69)(70).

D'une part, il existe des interactions neuro-immunes du fait de la proximité des neurones et des cellules immunitaires. D'autre part, les cellules immunitaires sont en contact avec le microbiote. Il existe donc un réseau de communication in situ entre ces trois acteurs avec la possibilité de transmettre l'information au SNC via les efférences nerveuses du SNE.

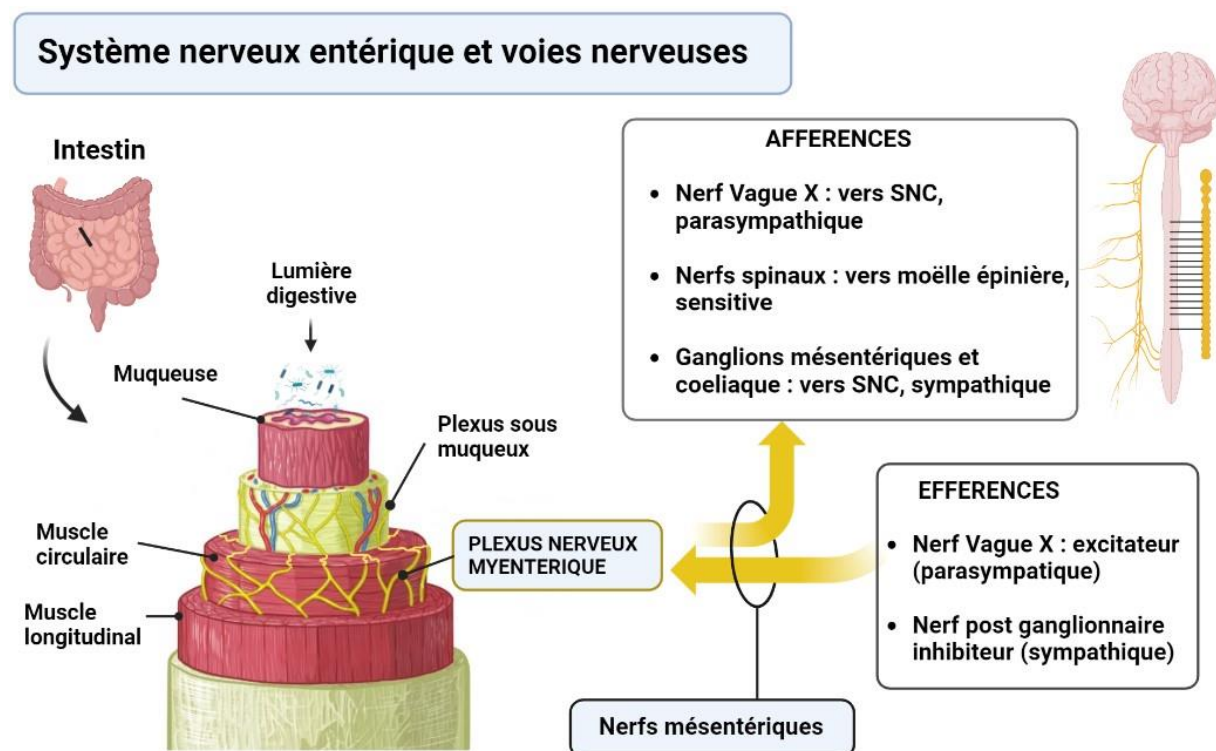


Figure 4 : Organisation tissulaire du système nerveux entérique et voies nerveuses extra-intestinales

2. Epidémiologie et physiopathologie

a) Epidémiologie

Depuis le séquençage du microbiome, de nombreuses études ont mis en évidence la modification du microbiote dans plusieurs pathologies chroniques : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et hépatiques, cardiovasculaires, asthme et allergies, obésité, diabète, maladies auto-immunes et rhumatismales, neurodégénératives, atopique et les cancers.

Certaines de ces pathologies sont fortement comorbides des troubles psychiatriques fréquents. Le syndrome métabolique est souvent contemporain des troubles psychotiques et bipolaires, les pathologies digestives des troubles du spectre de l'autisme et de la schizophrénie. L'atteinte cognitive est fréquente dans la schizophrénie (anciennement nommée « démence précoce »). De plus, il existe une association significative entre dépression et pathologies dermatologiques liées au stress (psoriasis, dermatite atopique) (71).

Le microbiote intestinal est impliqué dans les pathologies cutanées, les auteurs parlent d'« axe intestin-peau » (72). L'hypothèse que l'altération du microbiote intestinal est la condition commune de survenue de ces deux maladies peut être formulée.

Dans certaines pathologies chroniques non psychiatriques, il peut être observé des troubles psychiatriques secondaires. La dépression et l'anxiété sont fréquentes dans les maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde (73) et dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (74)(75). Cette association est aussi observée dans une pathologie neurodégénérative : la maladie de Parkinson (76).

Cette observation est en faveur de l'hypothèse d'une « cause commune ». Cette cause serait une étiologie, en lien avec le microbiote, commune aux pathologies comorbides qui ne semblaient pas avoir d'éléments communs.

b) Dysbiose :

L'altération du microbiote peut mener à une perturbation loco-régionale appelée dysbiose. La dysbiose peut entraîner de nombreuses conséquences extra-digestives et est suggérée comme un facteur étiologique de plusieurs pathologies chroniques (77). C'est une perturbation de l'homéostasie du microbiote intestinal. Elle peut être primaire ou secondaire (78).

Les causes primaires ont été décrites en trois catégories qui se basent sur la nature du déséquilibre. La dysbiose peut être liée à une perte des micro-organismes bénéfiques, à l'expansion des pathobiontes, (espèces opportunistes normalement non-dominantes) ou à une perte de diversité du microbiote (79).

Ces trois conditions peuvent conduire à une altération de la barrière intestinale. En effet, la dysbiose entraîne des modifications de la tolérance immunitaire (figure 5, p.31). Elle peut aussi être la conséquence d'une rupture de la tolérance immunitaire.

L'altération de l'épithélium intestinal conduit à une augmentation de sa perméabilité. Il semble qu'elle puisse permettre le passage vers l'intérieur de l'organisme de molécules exogènes pouvant gagner la circulation sanguine (protéines, métabolites bactériens de petite taille, molécules bactériennes LPS, particules alimentaires). Le passage de ces éléments peut alors entraîner une inflammation et une activation du système immunitaire adaptatif (réponse ciblée avec production d'anticorps) (80).

L'inflammation est initialement localisée à la paroi. Les bactéries ont des effets pro-inflammatoires qui sont médiés par plusieurs cascades métaboliques. Elles peuvent stimuler la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par la liaison aux cellules épithéliales via les Toll-Like-Receptor et la zonuline ou par les molécules qu'elles présentent à leur surface (81). Ces cytokines peuvent amplifier la réaction inflammatoire locale (82). A l'inverse, au sein du microbiote, il a également été montré que certaines bactéries avaient des propriétés anti-inflammatoires. Si l'inflammation est prolongée, l'altération de l'épithélium est entretenue. Les cellules dendritiques peuvent à terme présenter des motifs bactériens similaires à des motifs moléculaires humains (similaire à la gaine de myéline par exemple) ou des molécules du soi aux effecteurs de l'immunité et mener à des pathologies auto-immunes (83). Enfin, l'inflammation locale initiale peut s'amplifier et gagner le reste de l'organisme.

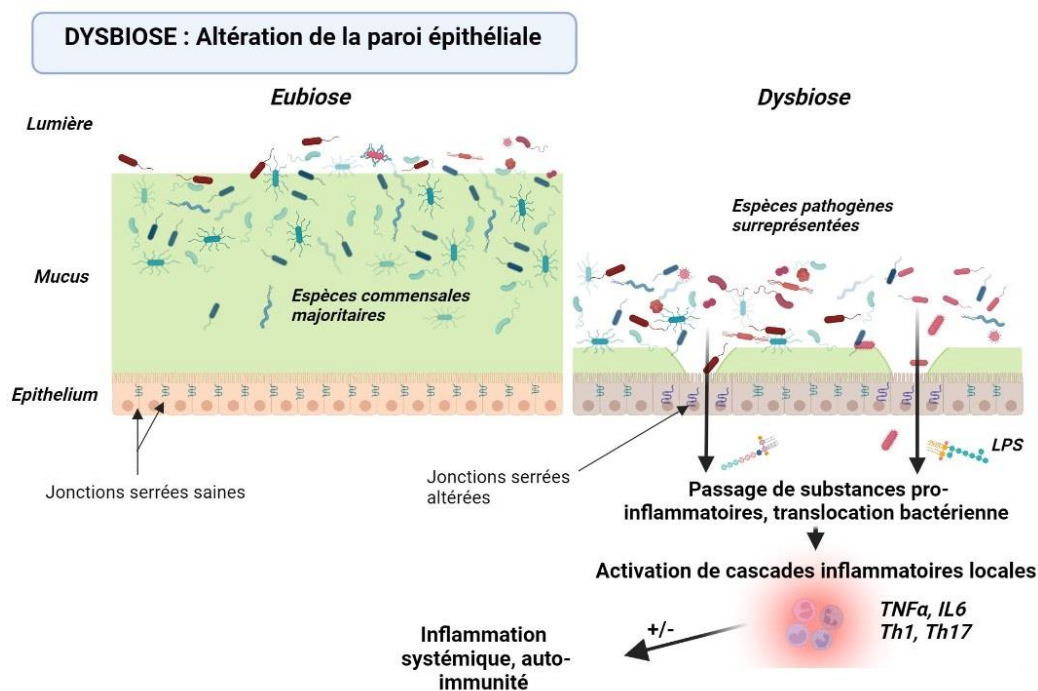


Figure 5 : Illustration de la rupture d'équilibre menant à la dysbiose

c) Inflammation systémique résultant de la dysbiose

Les cytokines pro-inflammatoires sécrétées au niveau de l'intestin peuvent passer dans la circulation sanguine générale et activer des mécanismes inflammatoires dans d'autres tissus. Une inflammation systémique, non symptomatique cliniquement, peut s'installer et léser les tissus. L'inflammation chronique de bas grade est ainsi définie (83)(84). Cette inflammation à au cours du temps des conséquences néfastes sur l'ensemble de l'organisme, elle est soupçonnée d'être la cause de nombreuses maladies chroniques ou « non transmissibles », par opposition aux maladies infectieuses transmissibles ou aux maladies héréditaires.

Au niveau intestinal, l'inflammation entretient la dysbiose et la dysbiose entretient à son tour l'inflammation. En outre, un phénomène inflammatoire localisé à un autre endroit dans l'organisme peut favoriser la croissance de certaines populations de bactéries intestinales ou en diminuer la diversité : il s'agit alors de dysbiose secondaire. Qu'elle soit primaire ou secondaire, la dysbiose peut entraîner un phénomène d'aggravation conjointe progressive avec l'inflammation chronique de bas grade (85).

d) Axe intestin-cerveau

L'intestin et le cerveau sont deux organes sensoriels dont la fonction est d'être une interface avec le monde extérieur. Ils reçoivent des stimuli de l'extérieur et de l'intérieur de l'organisme. Ils les détectent, les intègrent et les transmettent. Récemment il a été mis en évidence que leur communication est massive, permanente et complexe. Elle est bidirectionnelle et multimodale. La circulation de l'information se fait dans un sens ascendant dit « bottom up » et un sens descendant « top bottom ».

L'information emprunte différentes voies : les voies nerveuses (Figure 5, p. 31), des voies neuro-immunes, des voies neuroendocrines, la voie neuro-métabolique via le passage dans la circulation sanguine d'hormones intestinales, de substances neuro-actives (neurotransmetteurs, acides gras à chaîne courte = AGCC), de peptides (vitamines), de produits et de métabolites microbiens. Toutes ces modalités sont rassemblées en un axe initialement appelé « axe intestin-cerveau » mais les découvertes récentes font préférer le terme « axe microbiote-intestin-cerveau » (86). Par conséquent, une altération des voies de communication qui composent cet axe peut impacter le fonctionnement de ces deux organes et contribuer à l'apparition de symptômes voire de maladies (87)(88).

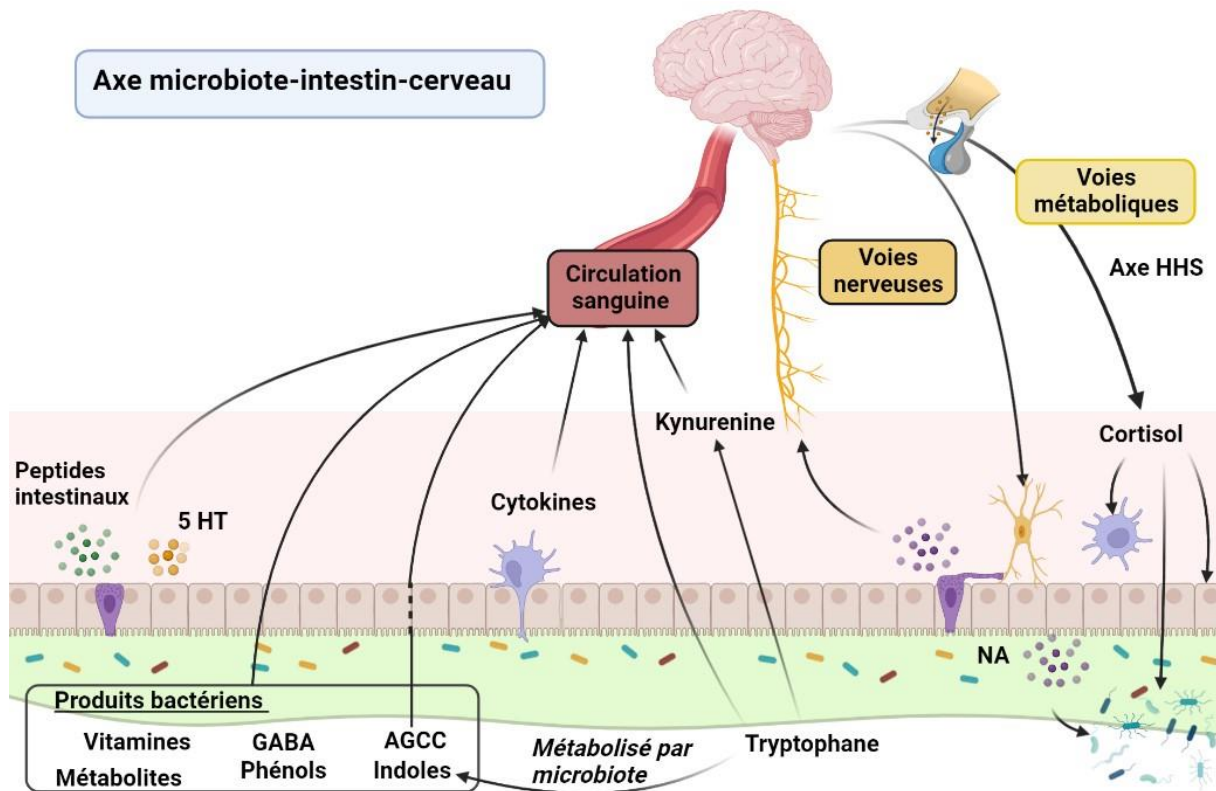


Figure 6 : Axe microbiote intestin cerveau. Il représente les différentes voies reliant la paroi digestive au système nerveux central. Les cytokines représentent la voie neuro-immune, elles gagnent la circulation générale puis le cerveau. Les neurotransmetteurs épithéliaux empruntent les voies nerveuses. Les voies efférentes sont métaboliques et nerveuses. Libéré par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le cortisol impacte le microbiote, les cellules épithéliales et influe sur la sécrétion de mucus. Il stimule les propriétés pro-inflammatoires des cellules immunitaires. Les efférences orthosympathiques entraînent la libération de noradrénaline dans la lumière qui influence le microbiote. Les acides gras à chaînes courtes produits par le microbiote gagnent le système nerveux central, ils ont de nombreuses vertus et ils modulent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Les autres produits bactériens gagnent la circulation générale.

Par ailleurs, le microbiote semble avoir une implication dans la neurogénèse hippocampique qui participe à la régulation de l'humeur, la mémoire et les fonctions cognitives (27). En effet, les souris axéniques ont des niveaux abaissés de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) corticaux et hippocampiques.

L'axe microbiote-intestin-cerveau met en relation les systèmes décrits : le système nerveux entérique au système nerveux central via le système nerveux périphérique et le microbiote intestinal au système immunitaire et au système nerveux central.

B. SYSTEME IMMUNITAIRE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Au sein de ce chapitre nous verrons que le microbiote joue un rôle important dans la maturation du système immunitaire et dans l'entretien d'un équilibre immunitaire via la tolérance immunitaire. Des recherches récentes ont bouleversé la conception de la physiologie de barrière hémato-encéphalique et du système immunitaire cérébral. En effet, le système immunitaire du cerveau, la glie, pourrait être en communication permanente avec le reste de l'organisme via les cellules immunitaires. Nous évoquerons ensuite les différents types d'inflammation et les conséquences de l'inflammation sur les systèmes de protection du cerveau.

1. Physiologie des systèmes de protection du cerveau

a) Barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est constituée d'un endothélium vasculaire dont les cellules sont reliées par des jonctions serrées. La perméabilité de cette barrière est modulée par les cellules du tissu environnant, les péricytes. D'autres facteurs extra-cérébraux comme les acides gras à chaînes courtes (AGCC) augmentent l'expression des jonctions serrées et renforcent ainsi sa fonction de barrière (89). Récemment, il a été découvert que cet endothélium était perméable à d'autres molécules que celles déjà connues (90). Parmi elles, les cytokines, molécules médiatrices de l'inflammation. Elles peuvent entraîner de profondes modifications du fonctionnement neuronal (91).

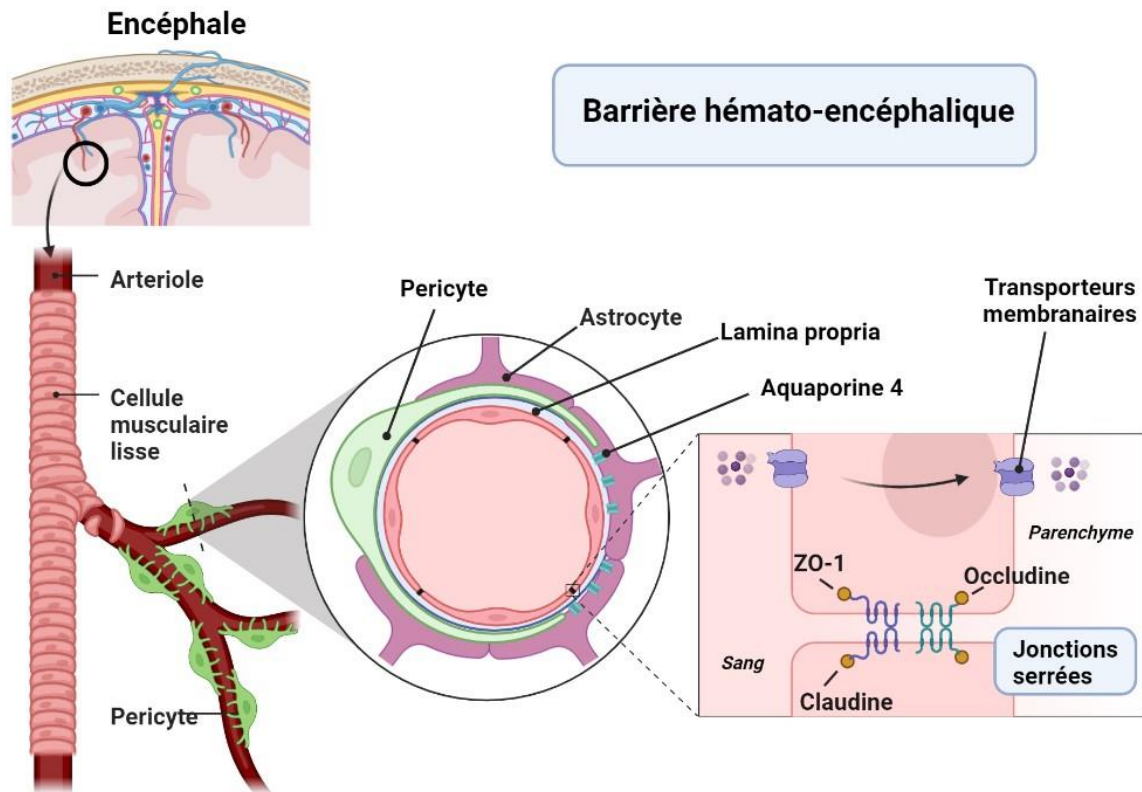


Figure 7 : Barrière hémato-encéphalique. Les cellules endothéliales vasculaires sont reliées par des jonctions serrées qui empêchent le passage paracellulaire de molécules sanguines.

b) Système immunitaire intra-parenchymateux

Le parenchyme cérébral est un tissu fragile à faible renouvellement, les fortes réactions inflammatoires engendrant des dégâts tissulaires importants doivent être évitées. Il existe donc un phénomène d'extinction immunitaire au sein du parenchyme. Il est le résultat d'une immuno-régulation par les cellules immunitaires microgliales (92)(9).

La microglie constitue les cellules immunitaires résidentes du système nerveux central. Elle remplit de nombreuses fonctions tout au long de la vie de l'individu. Elle est le support du développement neuronal et l'effectrice de l'élagage synaptique et de la dégradation des cellules apoptotiques. Les cellules microgliales sont sensibles aux cytokines circulantes. Elles changent alors leur expression génique pour passer à un état activé (figure 9 p. 39). Malgré l'extinction immunitaire, des cellules du système adaptatif sont présentes dans le parenchyme.

Jusqu'ici le cerveau était considéré comme parfaitement isolé des événements immuno-inflammatoires. Récemment, des cellules de l'immunité innée, des macrophages, ont été découvertes dans l'espace périvasculaire des méninges, entre le parenchyme cérébral et les vaisseaux sanguins (93). Elles sont situées à proximité du flux sanguin. Il semble qu'elles y remplissent un rôle de sentinelle. De plus, elles

ont des interactions avec les cellules endothéliales et immunitaires circulantes. De ce fait, elles pourraient constituer une interface entre le système immunitaire de l'organisme et le système nerveux central.

Le microbiote pourrait être impliqué dans les altérations des circuits neuronaux par son action sur la microglie. En effet, la microglie opère le processus d'élagage synaptique qui est le support de la plasticité synaptique (94).

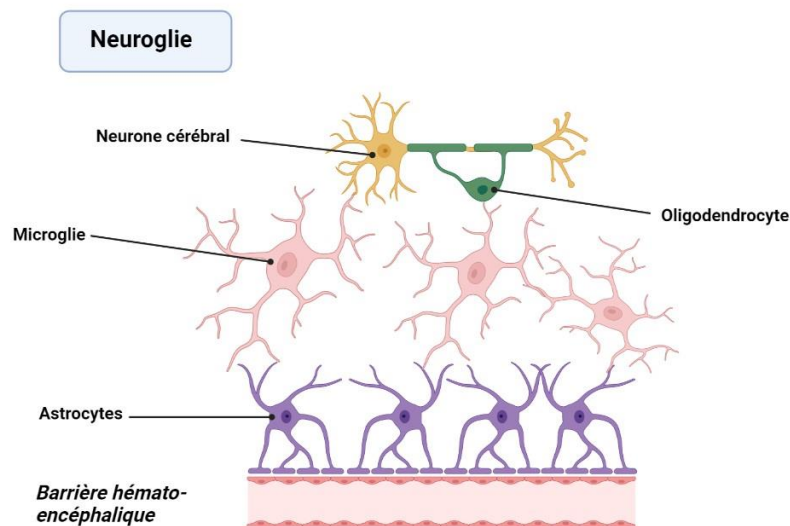


Figure 8 : Neuroglie cérébrale non activée. Les oligodendrocytes assurent la myélinisation des neurones, les cellules de la microglie sont en contact avec les astrocytes, les neurones et les oligodendrocytes.

c) Inflammation du système nerveux central

Historiquement, l'hypothèse d'un lien entre le système nerveux et le système immunitaire dans les troubles psychiatriques est formulée en 1985 : la naissance en hiver, période de fort taux d'infection virale, augmente le risque de développer une schizophrénie (95). En 1991, une revue met en avant les différents arguments en faveur d'une implication du système immunitaire dans les troubles psychiatriques. L'auteur cite notamment les effets immunomodulateurs du lithium et d'autres traitements psychotropes (96) .

D'autres arguments existent en faveur de cette hypothèse : des pathologies dites « somatiques » qui donnent des symptômes psychiatriques. La présence d'anticorps anti-NMDA induit un trouble délirant et les anticorps antirécepteur de neurone induisent une psychose (97). Par ailleurs un traitement immunomodulateur induit une dépression, il s'agit de l'interféron- alpha qui peut induire une dépression

chez une personne sans antécédents psychiatriques. Cette dépression peut d'ailleurs être prévenue par l'administration d'oméga 3 qui ont des effets anti-inflammatoires (précurseurs des prostaglandines) (98). Chez des volontaires sains l'induction d'une inflammation conduit au développement de symptômes dépressifs, les auteurs utilisent le terme de « sickness behavior » ou « comportement maladie » pour les caractérisés. Ils émettent l'hypothèse que ces symptômes se déclenchent en réaction à l'inflammation qui signe habituellement une atteinte de l'organisme. Le retrait social servirait ici à protéger le groupe de la transmission de la maladie contagieuse (infections). Ces observations en faveur d'une communication entre le système immunitaire et le système nerveux central conservée au cours de l'évolution (99).

Durant les deux dernières décennies, l'hypothèse d'une composante inflammatoire dans les troubles psychiatriques s'est renforcée (100)(101). Pourtant les signes d'inflammation ou d'atteintes du système nerveux central sont posés comme des diagnostics différentiels des étiologies « psychiatriques ». Comment le système immunitaire impacte le système nerveux central et conduit à des lésions responsables de troubles psychiatriques ?

2. Physiopathologie

a) L'inflammation de bas grade

Avant le XXe siècle, la notion d'inflammation se résumait à la présence de « signes cardinaux » : rougeur, chaleur, douleur, œdème. Puis, l'évolution de la médecine et de la biologie a permis la définition de critères biologiques de l'inflammation, précieux dans les services de réanimation.

De nouvelles définitions de l'inflammation ont été créées telles que le syndrome de « réponse aigue systémique » et celui de l'inflammation chronique. Récemment, un autre type d'inflammation a été mis en évidence : l'inflammation chronique de bas grade.

Déjà évoqué plus haut comme pouvant résulter de la dysbiose, ce type d'inflammation est suspecté d'être impliqué dans de nombreuses pathologies. Ces pathologies sont similaires à celles présentant des dysfonctions du microbiote, c'est-à-dire des pathologies chroniques métaboliques, cardiovasculaires, neurodégénératives.

Il n'existe pas, à ce jour, de définition consensuelle de marqueurs diagnostic de l'inflammation de bas grade mais le dosage de la CRP et de l'IL6 sont largement utilisés dans les études (102). Comme en cardiologie, la CRP ultra-sensible est utilisée pour définir l'inflammation de bas grade impliquée dans les pathologies coronariennes (102). Les intervalles utilisés sont une CRP entre 1 et 10 mg/l.

Plus récemment, dans une étude portant sur la dépression, le dosage des ARN messagers des cytokines a été proposé pour plus de fiabilité (103). Certains auteurs mettent en garde sur les différentes cascades

moléculaires induites par une même cytokine et sur l'absence de spécificité suffisante pour en faire des marqueurs diagnostics (102)

Lorsqu'elle se situe dans le SNC, l'inflammation est appelée neuro-inflammation. Des auteurs ont proposé les critères suivants pour la définir dans un but d'harmonisation : augmentation des cytokines, activation de la microglie, recrutement des cellules T et dommages tissulaires neurodégénératifs. Certains auteurs soulignent le fait que le terme de neuro-inflammation est parfois utilisé à l'instar de ces critères, ce qui peut induire des biais dans l'interprétation des résultats des études (104).

L'inflammation de bas grade est à bien différencier de l'inflammation aiguë qui est définie cliniquement par des signes généraux et par l'augmentation des marqueurs biologiques (leucocytose, augmentation de la CRP > 10 g/ml et altération LCR).

b) L'inflammation cérébrale de bas grade

(1) Activation et migration cellulaire

L'inflammation est médiée par l'activation des cellules microgliales présentes dans le parenchyme. Il n'existe pas de migration cellulaire massive comme dans d'autres tissus de l'organisme. La BHE limite la diapédèse des lymphocytes et les cellules microgliales inhibent les cascades inflammatoires intra-parenchymateuses.

Les cellules microgliales sont des cellules effectrices de l'immunité innée. Plusieurs modèles animaux sont en faveur d'une activation de la microglie par les cytokines circulantes via de nombreuses voies (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, stress oxydatif, altération de la neurotransmission métabolique) (105)(106).

Concernant l'immunité cellulaire adaptative, il n'existe pas de ganglions lymphatiques dans le cerveau, il y a très peu de cellules effectrices de l'immunité adaptative cellulaire à demeure (LTc, plasmocytes). Cela correspond à moins de 2% de la population parenchymateuse totale (107).

Dans les pathologies inflammatoires avec une activation du système adaptatif, les lymphocytes activés entrent par les vaisseaux leptoméningés d'une part (qui possèdent des jonctions serrées imparfaites) et d'autre part via les plexus choroïdes et les veinules post capillaires (108). Il a été montré que l'inflammation du SNC peut amener la migration de lymphocytes Th17 (109)

(2) L'augmentation de la perméabilité de la BHE

L'apparition d'une inflammation de bas grade dans l'organisme à des répercussions sur le système nerveux central, c'est l'« immune-to-brain connection ». A l'image de la dysbiose pour la barrière intestinale, l'inflammation induirait une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique par l'activation et la prolifération des cellules endothéliales vasculaires et l'altération de leurs jonctions serrées (110). Ceci peut entraîner le passage de molécules et métabolites non souhaitables.

La majorité des cytokines passent la barrière hémato-encéphalique et impactent la microglie et la neurotransmission (111). Elles altèrent la synthèse, la libération et la production de glutamate, de sérotonine et de dopamine. Elles activent la voie de la kynurénine, ce qui a pour conséquence de rendre indisponible une partie du tryptophane nécessaire à la production de sérotonine et de produire des métabolites qui modulent la neurotransmission et le système immunitaire (acide quinolinique etc.).

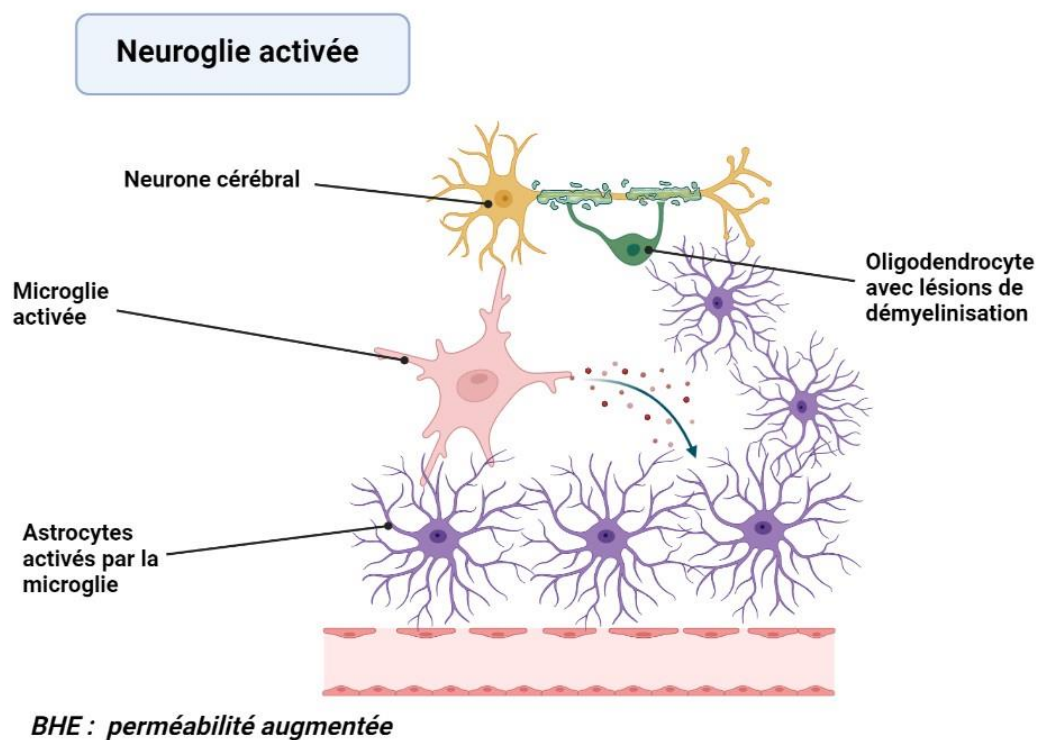


Figure 9 : Schéma d'activation de la neuroglie et des dommages cellulaires cérébraux

c) La COVID 19

L'épidémie de Covid 19 est venue renforcer les hypothèses d'interactions entre le système immunitaire et le système nerveux central. Le virus possède de puissantes propriétés pro-inflammatoires responsables notamment des syndromes de détresse respiratoire aiguë parfois mortels. Des manifestations psychiatriques ou neurodégénératives ont été retrouvées lors de l'infection ou à moyen terme. Les marqueurs de l'inflammation étaient augmentés chez ces personnes. De plus, lors de l'infection, les astrocytes et les cellules microgliales étaient activées et le virus a été retrouvé dans le parenchyme cérébral (112). D'autres études contrôlées, avec un groupe contrôle de personne non infectées, ont mis en évidence une augmentation du risque de dépression et/ou d'anxiété insuffisamment expliqué par le contexte (113)(114)(115)(116). Une cohorte rétrospective sur plus de 62000 sujets montre une association bidirectionnelle entre la Covid 19 et les troubles psychiatriques.

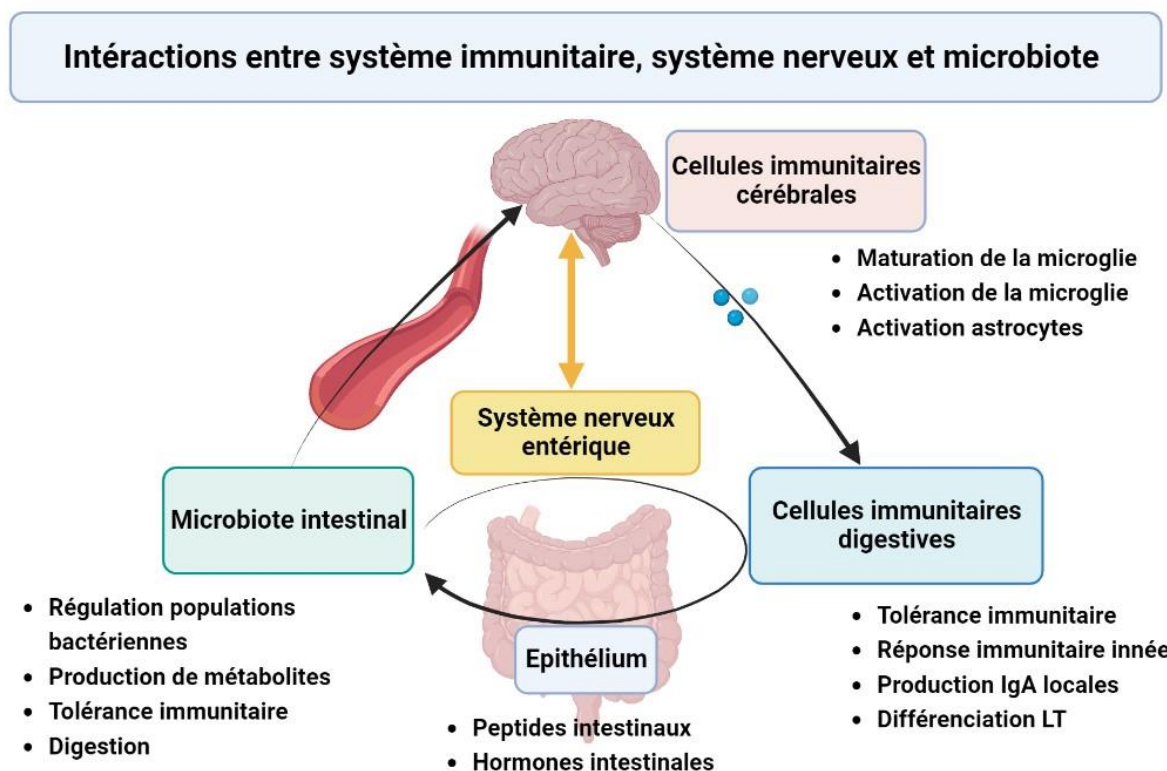


Figure 10 : Interactions de l'axe MIC avec le système immunitaire. Interactions neuro-immunes, neuro-endocrines, nerveuses reliant le microbiote, le système nerveux entérique, le système immunitaire intestinal, le système immunitaire cérébral et le système nerveux central.

C. ALIMENTATION ET SANTE MENTALE :

Au cours des dernières décennies, l'impact majeur de l'alimentation sur la santé a été de plus en plus documenté. Elle est décrite comme pouvant être délétère (« western diet pattern ») ou bénéfique (régime méditerranéen, restriction calorique, etc.). Dans certaines régions du monde, il a été observé que les habitants avaient une meilleure longévité (« zones bleues »). Par ailleurs, une diminution stricte du risque cardiovasculaire a été observé dans le pourtour méditerranéen (117).

Cependant, malgré une augmentation globale de la longévité, la santé des individus se détériore car l'incidence et la prévalence des pathologies chroniques augmentent (Global Burden of Disease, The Lancet 2019). Les coûts liés à leur prise en soins se majorent et les gens meurent de plus en plus de maladies liées au mode de vie plutôt que de pathologies infectieuses. Une étude observationnelle sur 12 ans a montré que l'amélioration de l'alimentation était associée à une diminution de la mortalité qu'elle soit globale ou spécifique (118).

Par ailleurs, l'alimentation semble être le facteur le plus influant de la constitution du microbiote. Les modifications induites par les changements de l'alimentation sont rapides (119)(120).

Nous allons développer l'impact de l'alimentation dite « occidentale » sur la santé humaine, puis nous décrirons des principes d'amélioration de la qualité de l'alimentation.

1. L'alimentation occidentale et la santé humaine

L'alimentation que nous appellerons « occidentale » (en référence au terme anglophone « western diet pattern ») est définie par l'usage fréquent de produits transformés, la suralimentation est courante (ingestion régulière d'une quantité de nourriture supérieure à la ration d'entretien (Larousse)). Cette alimentation est caractérisée par une majorité de graisses saturées (origine animale), des apports importants de féculents (sucres complexes), une consommation fréquente de protéines animales, notamment de viande rouge, des céréales raffinées, une consommation d'alcool et de sucres raffinés (121).

Les produits appelés ultra-transformés peuvent être toxiques pour l'organisme. Ceci s'explique par l'ajout de molécules pour stabiliser les mélanges (additifs, émulsifiants, conservateurs) et/ou par les procédés de fabrication eux-mêmes qui modifient les molécules les rendant moins bénéfiques voire toxiques (procédés chimiques dénaturants : hydrogénisation etc.). Certaines molécules présentes dans les produits alimentaires transformés semblent avoir un impact délétère sur le microbiote (résultats positifs par un modèle murin d'altération du microbiote par le régime) (122)(123)(124).

De plus, l'apport de légumes, de fruits et de céréales complètes est insuffisant dans cette alimentation. Elle est aussi appauvrie en acide gras polyinsaturés bénéfiques (oméga 3) au profit des oméga 6 (pro-inflammatoires).

Cette alimentation peut donc être à l'origine de carences (anomalies quantitatives), d'anomalies qualitatives et d'une toxicité par certains aliments ingérés (micro et macronutriments).

a) Carence en oméga 3

Les oméga 3 participent au maintien d'un fonctionnement cérébral normal et ont des propriétés anti-inflammatoires. Ils semblent augmenter la neurogenèse hippocampique. Au niveau digestif, ils ont aussi un impact sur le microbiote dans lequel ils augmentent l'abondance des bactéries bénéfiques en réduisant les pathogènes potentiels. Au niveau cérébral, ils participent à la neurotransmission par leur implication dans le transport des vésicules de neurotransmetteur. Leur absence induit des défauts de transmission du signal. De plus, les oméga 3 sont impliqués dans la voie de synthèse de la mélatonine à partir de la sérotonine.

Ils sont les précurseurs des prostaglandines qui sont des molécules médiatrices de l'inflammation. Le ratio entre oméga 6 (pro-inflammatoire) et oméga 3 (anti-inflammatoire) conditionne l'équilibre inflammatoire de l'organisme (125). La carence en oméga 3 induit une balance en faveur de la production de prostaglandines pro-inflammatoires.

Il existe deux types d'oméga 3 : l'acide eicosapentaénoïque EPA et l'acide docosahexaénoïque.

Issu de l'ANSES (Agence Nationale Sécurité Alimentation, Environnement et Travail) (126) (Autorité de santé Européenne)

b) Déficit d'apport de fibres

Les fibres sont des glucides non digestibles qui sont dégradées par le microbiote intestinal et colique. Lors de leur dégradation, les bactéries produisent un métabolite bactérien précieux à notre organisme : les acides gras à chaînes courtes (AGCC) (127).

Comme vu précédemment, ils sont impliqués dans de nombreuses fonctions. Au niveau intestinal, ils participent à l'absorption des minéraux, à la régulation de l'extraction énergétique des aliments et semblent réguler l'appétit. De plus, les AGCC stimulent la traduction des protéines des jonctions serrées, ils modulent la perméabilité de la BHE. Le butyrate sert de substrat énergétique aux cellules du côlon (128). Il possède également des propriétés anti-inflammatoires : il diminue les cytokines pro-

inflammatoires, facilite la phagocytose et stimule les cellules T régulatrices. Il est aussi impliqué dans la régulation de la voie de la kynurénine, il diminue la quantité de produits pro-inflammatoires finale (129). Le propionate présent en trop grande quantité peut en revanche induire des lésions.

En l'absence de fibres, les protéines animales sont fermentées en des métabolites cytotoxiques et/ou pro-inflammatoires (acides gras à chaînes ramifiées, composés phénoliques toxiques etc.) impliqués dans la survenue des maladies chroniques. Ils induisent la diminution des peptides antimicrobiens et favorisent la dégradation du mucus.

c) Déficit d'apport en tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel présent dans le chocolat et les protéines. Il peut être fermenté par le microbiote ou passer directement dans la circulation sanguine pour rejoindre le cerveau. Il est précurseur dans la production de sérotonine, ainsi une carence en tryptophane peut induire une diminution des taux de sérotonine. Les souris axéniques montrent des taux sanguins de tryptophane élevés, l'ensemencement de leur tube digestif induit une normalisation de ces taux. Il semble que le microbiote module la voie de la kynurénine, diminuant l'enzyme IDO (indoléamine 2,3 dioxygénase) servant à sa synthèse via le butyrate ou en stimulant le système immunitaire via les TLR-3 (Toll like receptor), ce qui va au contraire augmenter sa synthèse (129)(130)(131)(132).

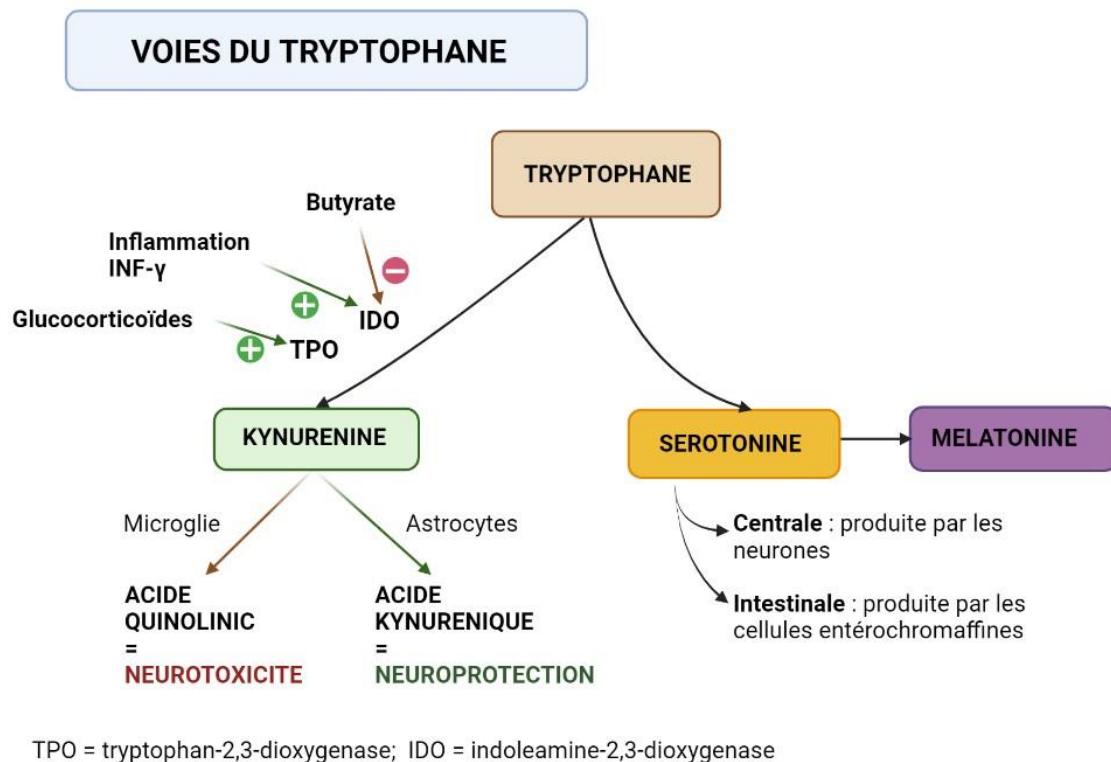


Figure 11 : Voie métabolique du tryptophane

Apporté par l'alimentation, une fraction est d'abord fermentée dans le tube digestif par le microbiote en métabolites bactériens. Les indoles ainsi produits sont des composés divers qui ont des propriétés anti-oxydantes, ils modulent aussi les jonctions serrées. L'acide 3-indolepropionique (IPA) est neuroprotectrice par diminution de l'activation de la microglie, elle est anti-oxydante et elle diminue l'accumulation d'erreurs dans l'ADN. L'indole et l'indole-3-aldéhyde se fixe au récepteur AhR qui augmente la réactivité muqueuse contre les pathogènes et la sécrétion d'IL22. Cette cytokine est impliquée dans la stimulation de la réparation tissulaire. Une carence en tryptophane prive du précurseur de la sérotonine et de la mélatonine. (133)

Une fois absorbé, le tryptophane peut traverser la BHE. Une fois la BHE franchit il peut ensuite être métabolisé en sérotonine ou via la voie de la kynurénine. Cette voie est divisée en deux axes : un axe neuroprotecteur via l'acide kynurénique produit par les astrocytes et un axe neurotoxique via l'acide quinolinique produit par la microglie et les leucocytes. En conditions homéostatiques, il existe une forme d'équilibre entre la proportion de tryptophane dédiée à la production de sérotonine et celle dédiée à la voie de la kynurénine. Lors d'un déséquilibre, le métabolisme est en faveur de la voie de la kynurénine.

En résumé, une alimentation carencée en tryptophane peut amener à une carence en sérotonine mais aussi à l'activation du système immunitaire cérébral.

d) Conséquences de la suralimentation

Il peut être observé une augmentation des glucides qui induit une hyperglycémie. Celle-ci altère les vaisseaux sanguins et augmente l'insulinorésistance, facteur de risque majeur de l'apparition du diabète de type II. La consommation de sucre est liée à l'augmentation des pathologies chroniques (134).

Par ailleurs, l'augmentation des acides gras entraîne une augmentation des acides biliaires toxiques pouvant amener la survenue de pathologies biliaires et hépatiques. Il est à noter que le microbiote métabolise les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. De ce fait, une modification du microbiote pourrait influencer l'absorption des lipides et des sucres (135).

De plus, l'augmentation des graisses saturées connues pour être athérogènes, thrombogènes et hypercholestérolémiantes active aussi la voie métabolique NFkB (« nuclear factor-kappa B » voie stimulant le système immunitaire) et la voie inflammatoire COX 2 (136).

L'alimentation riche en graisse saturées et en sucres entraîne des modifications cérébrales : une diminution du BDNF (137), une diminution de la neurogenèse hippocampique (126) et une modification de l'expression génique dans les régions cérébrales impliquées dans le système de la récompense (138).

e) Les carences en vitamines et minéraux

Plusieurs vitamines sont essentielles au bon développement et/ou au fonctionnement cérébral.

- La vitamine D (cholécalférol) : elle favorise le développement de bactéries symbiotiques et diminue la production de LPS (139). Sa carence peut amener des défauts de plasticité synaptique par défaut d'agrégation dans l'espace périneuronal (140). Chez des modèles murins, cela induit un défaut de neurodéveloppement en cas de carence transitoire lors de la gestation.
- Vitamine B12 : Une carence entraîne des troubles de la mémoire, un ralentissement cognitif et des variations d'humeur.
- Vitamine B1 : elle est impliquée dans le métabolisme du glucose par le cerveau, dans la composition de la gaine de myéline et dans la composition de l'acétylcholine
- Vitamine B6 : elle favorise la formation de neurotransmetteurs tels que la dopamine, l'épinéphrine, le GABA et l'acétylcholine.
- Vitamine B9 : elle participe à la synthèse des neurotransmetteurs.
- Vitamine A : sa diminution entraîne une diminution de la neurogénèse hippocampique.
- Vitamine E : elle augmente la neurogénèse hippocampique, elle a des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires.

- Vitamine C : elle augmente les taux de sérotonine et est un antioxydant puissant. Elle est essentielle dans la synthèse des neurotransmetteurs.
- Vitamine K : elle est impliquée dans l'apprentissage et la mémoire.
- Coenzyme Q10 : il possède des propriétés anti-oxydantes.
- Glutathion : il possède des propriétés anti-oxydantes (141)

Les minéraux :

- Zinc : sa diminution entraîne une diminution de la neurogénèse hippocampique, il est anti-oxydant

2. Principes d'amélioration de l'alimentation

Compte tenu de ces observations, des modifications de l'alimentation sont logiquement considérées comme des améliorations de l'alimentation. Il existe plusieurs recommandations pour améliorer son alimentation. Un des enjeux semble être la diminution de la charge inflammatoire du mode d'alimentation.

a) Nutrimentés bénéfiques

Plusieurs éléments possèdent des qualités intéressantes pour lutter contre l'inflammation et améliorer la santé mentale :

- Les omégas 3 : ils augmentent la neurogénèse hippocampique (142), permettent d'assurer un bon transport de vésicules de neurotransmetteurs et leurs propriétés vont orienter la production de prostaglandines anti-inflammatoires.
- Le tryptophane permet la fabrication de la sérotonine, de la mélatonine, de l'acide kynurénique qui est un élément neuroprotecteur produit par les astrocytes.
- Les polyphénols (curcumine, resveratrol, flavonoïdes, etc.) sont produits lors de la fermentation des légumes et des fruits. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires (143), sont associés à une augmentation de la neurogénèse hippocampique(144) et ont des propriétés anti-inflammatoires.
- Du fait de leur forte concentration en divers nutriments essentiels à l'équilibre inflammatoire et anti-oxydants les fruits et les légumes sont des aliments de choix.
- Un apport adéquat en vitamines aura des effets sur le métabolisme cérébral. Leurs propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires permettent de lutter contre l'inflammation de l'organisme.

- Un apport de minéraux adapté, notamment de zinc et de magnésium permet de lutter contre le stress oxydatif et permet de réguler l'humeur et d'entretenir les fonctions cognitives via la neurogénèse hippocampique.

b) L'alimentation méditerranéenne

Elle correspond aux habitudes alimentaires pratiquées dans le pourtour méditerranéen (avant modifications mode de vie vers une alimentation plus occidentale). Cette alimentation semble répondre de manière satisfaisante aux besoins de l'organisme tout en limitant l'apport d'aliments non souhaitables et/ou de métabolites toxiques (145).

Elle est composée d'une base de légumes et de fruits, d'une majorité de graisses polyinsaturées dominée par les oméga 3 (balance anti-inflammatoire), de céréales complètes, de consommation fréquente de noix. Par ailleurs, elle contient peu de céréales raffinées, très peu de sucres raffinés (ayant perdu minéraux et vitamines), un apport limité de viande rouge et peu d'alcool.

Ce mode d'alimentation a démontré son efficacité dans la diminution de l'inflammation, objectivé par la diminution de l'IL 6 et de la CRP (146)(147). De plus, il induit une diminution efficace du risque de maladies cardiovasculaires (100).

La proportion de noix de l'alimentation méditerranéenne a des propriétés anti-inflammatoires intéressantes (149). Par ailleurs, la consommation d'aliments lactofermentés participe à l'entretien du microbiote et donc à l'entretien de la santé de l'organisme (150).

Un index inflammatoire nutritionnel a été développé récemment et permet de caractériser d'un point de vu inflammatoire l'alimentation des individus (151).

Deux modes d'alimentation qui semblent montrer des effets bénéfiques sur la santé, le régime kétogénique et le jeûne intermittent mais nous ne les développerons pas ici.



Figure 12 : Principes d'amélioration de l'alimentation. Illustration produite par la Harvard Medical School.

D. MICROBIOTE INTESTINAL, SYSTEME IMMUNITAIRE et SYSTEME NERVEUX CENTRAL : IMPLICATIONS EN PSYCHIATRIE

Il a été démontré que le microbiote communique via l'axe intestin cerveau et peut impacter et informer le système nerveux central (152). Les études expérimentales sur les animaux axéniques et les études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre l'altération du microbiote et l'altération des fonctions cognitives, comportementales et émotionnelles.

L'inflammation de bas grade participe à la genèse de nombreuses pathologies toutes spécialités médicales confondues. Des signes de neuro-inflammation et une augmentation des marqueurs de l'inflammation sont retrouvés chez certaines personnes avec un trouble psychiatrique.

La mise en place des fonctions sociales, cognitives et émotionnelles nécessite une régulation fine. Plusieurs régions cérébrales et substrats moléculaires participant à cette régulation sont réceptifs aux signalisations microbiennes. Ces systèmes de signalisation microbiens communiquent avec le cerveau par le nerf vague, le système immunitaire, le système nerveux entérique, le système entéro-endocrine et la production de métabolites comme les acides gras à chaîne courte (153).

Nous étudierons donc les liens entre les résultats issus de la recherche fondamentale et les troubles psychiatriques et leur prise en soin.

1. L'inflammation de bas grade dans les troubles psychiatriques

a) Marqueurs de l'inflammation

Les marqueurs de l'inflammation sont augmentés chez certaines personnes présentant des troubles psychiatriques et des pathologies neurodégénératives. La mesure de la concentration des marqueurs sériques immunomodulateurs (CRP, IL6 etc.) est testée dans les études dans le but de développer un marqueur biologique de l'inflammation. Ces marqueurs inflammatoires sont augmentés dans les troubles anxieux (murin (154), clinique (155)(156)), dans le trouble de stress post-traumatique (157), dans le trouble du spectre de l'autisme (158) et les démences (159). Des taux augmentés sont aussi retrouvés dans les troubles de l'humeur unipolaire et bipolaire, dans les troubles psychotiques notamment la schizophrénie (155). En 2021, Ye et al. ont mis en évidence une relation linéaire entre le taux de CRP et le risque de développer une dépression (160).

b) Etiologie de l'inflammation en psychiatrie

En 1985 est introduit le terme « immunopsychiatrie » pour décrire les réponses humorales et cellulaires impliquées dans la survenue de pathologies psychiatriques (161).

La communication entre le système nerveux central et le système immunitaire a été initialement décrite par la psychoneuroimmunologie investiguant l'effet des états psychiques sur le système immunitaire dans un sens « descendant ». Actuellement le terme immunopsychiatrie investigate les interactions neuro-immunes bidirectionnelles (102).

Les études épidémiologiques ont permis la mise en évidence de facteurs prédisposant à la survenue de troubles psychiatriques ayant une composante inflammatoire. Ces facteurs sont des facteurs génétiques, les stress précoces et sévères et les infections.

(1) Terrain immunogénétique

Le terrain immuno-génétique rassemble des facteurs prédisposants dépendant de la santé de la mère mais aussi d'événements adverses vécus. Il crée un lien épidémiologico-biologique entre les facteurs de risques et les troubles.

(a) Prénataux

L'exposition à un stress fœtal (infection, carences nutritionnelles, complication obstétricales) ou à un stress maternel (grippe, stress, carences) lors de la grossesse augmente le risque de troubles psychiatriques. Les marqueurs inflammatoires élevés chez la mère lors de la grossesse augmentent le risque de psychose et de schizophrénie (162)(163)(164). La dépression maternelle lors de la grossesse ainsi que l'exposition de la mère à l'inflammation et aux troubles auto-immuns augmentent le risque de dépression (165)(166). Une naissance en hiver ou au printemps augmente le risque probablement par l'incidence augmentée des viroses.

Par ailleurs, en 1993, Barker (167)(168) a formulé le terme de « developmental programming ». Cela définit des altérations des systèmes physiologiques à la suite d'événements adverses dans une fenêtre temporelle donnée (« 1000j »). La combinaison de ces altérations physiologiques et du terrain génétique ou de facteurs environnementaux augmente le risque de maladie à l'âge adulte. Les traumatismes, les violences et les maltraitements pré et postnataux sont associés à une augmentation de la CRP, du nombre de leucocytes et des taux de fibrinogènes chez des personnes déprimées mais aussi chez des personnes non déprimées (169).

(b) Post-nataux

Après la naissance, il existe une corrélation entre une hospitalisation pour une infection grave dans l'enfance et le risque de trouble psychotique. Ce risque est d'autant plus augmenté que le séjour a été long. Un petit poids de naissance est associé à des taux augmentés de CRP et des niveaux élevés de CRP et d'IL 6 dans l'enfance sont associés à un risque plus élevé de développer des symptômes psychotiques (170) et une schizophrénie à l'âge adulte (171). Des faits de maltraitance augmentent aussi la CRP. Les individus concernés semblent présenter un dysfonctionnement chronique du système immunitaire induisant des trajectoires neuro-développementales spécifiques menant à l'apparition de troubles psychotiques et de comorbidités métaboliques et auto-immunes (172).

Lors des phases aiguës, des niveaux augmentés d'IL1- β , d'IL6, de TNF α (pro-inflammatoires) et une diminution de l'IL10 (anti-inflammatoire) sont observés. De plus, il existe une tendance à la normalisation après l'instauration de traitements antipsychotiques. Ceci est en faveur d'une acmé inflammatoire qui induirait des symptômes psychiatriques. De plus, le niveau de cytokines circulantes est associé à la durée des symptômes et leur sévérité (172) (173) (174).

Le petit poids de naissance et les traumatismes dans l'enfance sont aussi associés à une augmentation du risque de dépression (175). De plus, des gènes candidats ont été trouvés : certains variants augmentent le risque de dépression lors de l'exposition à une stimulation immunitaire (176).

Lors de recherches sur la dépression induite par l'interféron alpha (INF- α), il a été mis en évidence des variants génétiques qui prédisent la survenue d'une dépression chez les personnes traitées. Ces variants correspondent à des polymorphismes des gènes codant les régulateurs des prostaglandines (prostaglandines A2 (cPLA2), cyclo-oxygenase 2 COX2). Cette dysrégulation induit de plus bas niveau d'oméga 3 (EPA eicohexapentanoïque et DHA docosahexaénoïque). La diminution des oméga 3 augmente le risque de dépression et une prophylaxie par oméga 3 permet de retarder la survenue de dépression induite par l'INF- α (177).

Baumeister et al, utilisent le terme de « cicatrice biologique » et de « phénotype de susceptibilité ». Ils définissent ainsi l'augmentation du risque comme une prédisposition à une moins bonne réponse immunitaire face aux pathogènes communs. Plusieurs types d'évènements environnementaux peuvent alors servir de facteur déclenchant à une immuno-inflammation générale de bas-grade (178).

(c) Complexe HLA

L'étude des *facteurs génétiques* a permis de mettre en évidence plusieurs gènes impliqués dans le lien entre profil immunogénétique et impact des évènements infectieux ou stressants. Les gènes du système HLA (« human leucocyte antigen ») et ceux du TLR (« Toll-Like-Receptor ») semblent fortement impliqués. Le système HLA code les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le CMH sert à présenter l'antigène aux cellules effectrices de l'immunité adaptative. Les récepteur TLR sont impliqués dans l'immunité innée (sécrétion de cytokine et de chémokine). Situés à la surface de la cellule, ils reconnaissent des parties des pathogènes (les motifs PAMP, « Pathogen Associated Molecular Pattern »).

Le complexe HLA est impliqué dans les mécanismes immunitaires (défense immunitaire, tolérance du soi, tolérance immunitaire alimentaire et du microbiote), le neurodéveloppement et d'autres rôles physiologiques (179), il médie la reconnaissance du soi et du non-soi. La région codant le HLA est la région la plus polymorphe du génome (nombre de variant génique important).

Les études d'association pangénomiques ont permis de montrer que le loci codant le CMH est le plus lié au risque de trouble du neurodéveloppement (TND) ainsi qu'aux troubles de l'humeur et à la schizophrénie (180).

Chez les personnes atteintes de trouble bipolaire (TBP), le variant HLA-G induit une plus grande tolérance aux agents infectieux (180). Ceci peut évoquer des défauts d'immunité innée et acquise. Des combinaisons de gènes sont associées à un risque plus important de formes graves, de cycles rapides,

de tendance suicidaire et à un risque d'épisode inaugural hypomaniaque ou psychotique (181). Ces combinaisons sont aussi retrouvées dans la sclérose en plaque (SEP) et la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, les gènes du complexe HLA sont aussi fortement associés au risque de schizophrénie. Un haplotype facteur de risque est aussi facteur de risque de la SEP et de la maladie d'Alzheimer (181).

Concernant les troubles du spectre de l'autisme (TSA), il existe des traits communs avec la schizophrénie (95). Les TSA présentent des altérations de la maturation et du fonctionnement cérébral ainsi que des altérations des mécanismes immunitaires innés et adaptatifs. Ces altérations peuvent-être classées en trois sous-groupes : (1) antécédents d'infection prénatale ou périnatale avec un statut pro-inflammatoire, souvent associé avec une immunité cellulaire anormale ou une dysbiose intestinale d'origine inflammatoire, (2) la fréquence d'une composante inflammatoire chez les mères, (3) des personnes présentant un TSA avec des auto-anticorps anti-cerveau. Par ailleurs, il existe un haplotype protecteur pour les TSA qui code des éléments de la réponse inflammatoire et anti-infectieuse (183) (183).

Les TSA sont marqués par la fréquence des troubles digestifs (23 à 70%) (184). La grande variabilité inter-étude pourrait être expliquée par le fait que les troubles digestifs constituent un sous-type de TSA. Il existe des arguments pour une proximité génétique entre les TSA et des maladies digestives, notamment la maladie cœliaque.

(2) Les infections

Qu'elles concernent la mère lors de la grossesse (TSA) ou l'enfant (TBP), les infections semblent jouer un rôle de facteur prédisposant (185) (186)

Plus particulièrement, l'infection par le parasite toxoplasme (toxoplasmose) semble entraîner un plus fort risque de trouble bipolaire, de schizophrénie, de trouble obsessionnel compulsif, de trouble du spectre de l'autisme et d'addictions (187) (188). La réponse de l'organisme aux micro-organismes pourrait avoir un impact durable sur la santé.

(3) Réactivation de virus endogène

Les rétrovirus endogènes humains (HERV) sont des séquences protéiques anciennes, progressivement intégrées au génome au cours de l'évolution. Leur transcription est normalement très peu réalisée mais l'inflammation peut la favoriser. Ceci mène à la formation de particules virales dans les cellules. Les séquences protéiques sont retrouvées dans le sérum et le LCR des personnes avec un trouble bipolaire ou une schizophrénie (189). Elles sont associées à des taux élevés de CRP.

Une fois réactivé, ces rétrovirus activent des mécanismes innés pro-inflammatoires et neurotoxiques (agonistes du TLR4) (190). Des facteurs déclenchants de ce mécanisme ont été identifiés : une infection virale (HSV1 : (191)(192)), bactérienne ou parasitaire ; le déclenchement d'une pathologie auto-immune chez la mère lors de la grossesse, le stress et certains traitements anti-inflammatoires (189).

Une étude suggère que l'antigénémie HERV-W et les cytokines inflammatoires pourraient servir à stratifier les patients atteints de trouble de l'humeur et de schizophrénie en différents sous-groupes homogènes (193)

(4) Hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire par résistance aux glucocorticoïdes

L'apparition des troubles psychiatriques semble aussi pouvoir être expliquée par des facteurs métaboliques. L'un d'entre eux est la résistance aux glucocorticoïdes (194)(195). Le cortisol induit une hyperglycémie et une augmentation de l'adrénaline. Il a une action immuno-suppressive et anti-inflammatoire.

La résistance périphérique du récepteur aux glucocorticoïdes (RGC) au cortisol induit une hyperactivité de l'axe et une diminution des effets anti-inflammatoires du rétrocontrôle négatif central (voir figure 13, page 54).

L'hyperactivité diminue la neurogénèse hippocampique qui est impliquée dans l'apprentissage, la mémoire et la régulation de l'humeur (modèle murin : (196)(27)). La présence de cette hyperactivité pourrait permettre de définir des sous-groupes homogènes et orienter la prise en soin vers des traitements de régulation de l'axe HHS (197).

Hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Modèle de la résistance périphérique aux glucocorticoïdes

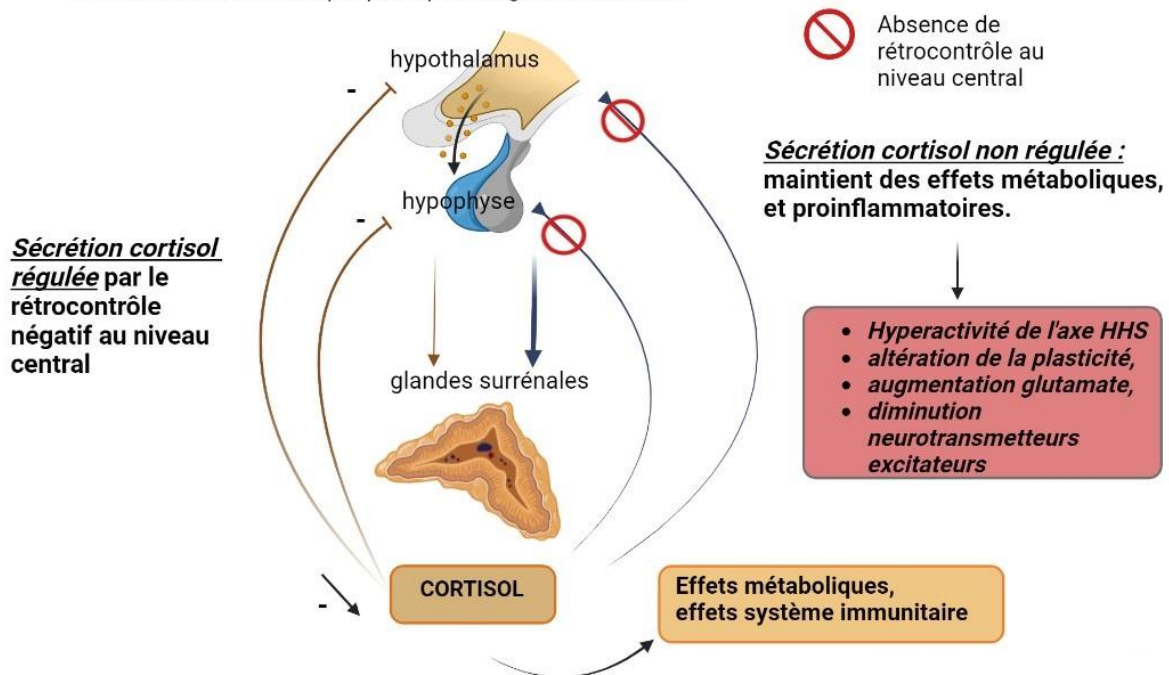


Figure 13 : Modèle de résistance périphérique aux glucocorticoïdes

c) Conséquences de l'inflammation

En plus de ces associations épidémiologiques avec les troubles psychiatriques fréquents, l'inflammation impacte aussi la prise en soin.

(1) Résistances aux traitements

L'augmentation des marqueurs de l'inflammation est associée à une faible réponse aux traitements antidépresseurs et antipsychotiques. Chez les personnes avec un épisode dépressif caractérisé, 30% ont des niveaux de CRP élevés (198) et 30% ne répondent pas aux antidépresseurs (199). Les dysfonctionnements du système immunitaire pourraient être impliqués. Par exemple, dans la dépression, l'augmentation des cytokines circulantes prédit une moins bonne réponse aux traitements antidépresseurs (200)(201). De plus, il pourrait exister un génotype de résistance aux antidépresseurs, en effet, l'augmentation de l'expression de trois cytokines (IL1, MIF et TNF) est retrouvée dans 50 % des cas. Dans cette étude, deux d'entre elles expliquent la majorité de cette variance (l'IL1 et MIF) (202).

Dans les troubles psychotiques, les personnes qui ne répondent pas au traitement lors d'un premier épisode psychotique sont celles qui présentent des taux augmentés d'IL6 et d'INF- γ (deux cytokines pro-inflammatoires) (203). Ces mêmes sujets continuent de présenter des taux élevés de cytokines à trois mois malgré l'introduction d'un traitement antipsychotique.

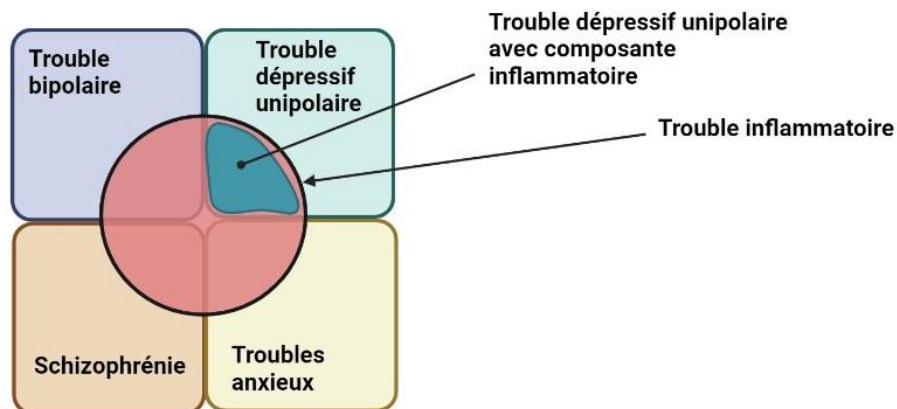
L'inflammation chronique de bas grade ainsi que les éléments en faveur de son implication dans les phénomènes de résistance aux traitements ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. En effet, les traitements qui ont une action sur le système immunitaire pourraient avoir un intérêt. Plusieurs travaux ont commencé à explorer cette piste en testant l'efficacité des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs dans les troubles psychiatriques. Chez la souris par exemple, le LPS induit des comportements dépressif-like (204). Il est possible de le prévenir par l'utilisation d'anticorps anti-IL6 (traitement immuno-suppresseur) (205).

(2) Sous-groupe homogène et transnosographie

Il est à noter que l'inflammation n'est pas retrouvée chez toutes les personnes présentant des troubles psychiatriques. Ceci évoque l'existence d'une diversité physiopathologique pour un même symptôme ou un même syndrome.

Certaines équipes supportant la médecine translationnelle (médecine visant à réduire l'écart entre la recherche fondamentale et la pratique clinique), avancent la nécessité de définir des sous-groupes de patients sur des facteurs épidémiologiques plutôt que cliniques pour améliorer la précision des études. Les résultats seraient plus consistants, reproductibles et plus facilement transposables. Il serait possible de déterminer une stratégie thérapeutique et des traitements pharmacologiques plus adaptés à chaque personne (206). D'autres auteurs avancent la perspective d'un continuum de l'inflammation rassemblant plusieurs troubles psychiatriques.

Inflammation et transnosographie



Le trouble unipolaire peut être l'expression cérébrale de l'inflammation de bas grade, de même pour les autres cadres syndromiques présent sur la figure.
L'étiologie serait inflammatoire et l'expression clinique variable en fonction des individus et des lésions cérébrales (organiques ou fonctionnelles).
Ceci expliquerait que l'inflammation soit retrouvée dans plusieurs troubles psychiatriques mais jamais pour 100% des individus.

Figure 14 : Illustration de la transnosographie possible au sein des pathologies psychiatriques avec des caractéristiques biologiques (marqueurs inflammatoires).

« Le problème clé du diagnostic est le fait que les systèmes de classification élaborés qui existent aujourd'hui sont uniquement basés sur des descriptions subjectives des symptômes. Une phénoménologie aussi détaillée inclut la description de multiples sous-types cliniques ; cependant, aucune caractéristique biologique ne permet de distinguer un sous-type d'un autre. Les approches intégratives visant à comprendre les problèmes de santé complexes peuvent transcender les frontières des disciplines et des connaissances et permettent d'envisager les phénomènes sous divers angles. Un futur système de critères diagnostiques dans lequel l'étiologie et la physiopathologie sont essentielles à la prise de décision diagnostique rapprocherait la psychiatrie des autres spécialités de la médecine. »
(207)

Dans cette dynamique, la définition de biomarqueurs est un véritable enjeu de prise en soin et de traitement. Ils pourraient servir au dépistage, au diagnostic et au pronostic, mais aussi au monitoring de l'efficacité des traitements. L'apport de la biologie permettrait peut-être aussi d'améliorer les scores de variabilité inter-évaluateur dans les diagnostics.

2. L'axe MIC, système immunitaire et les troubles psychiatriques

Nous allons maintenant étudier l'implication de tous les éléments décrits précédemment dans les différents troubles psychiatriques. Nous débuterons par les troubles du neurodéveloppement avant d'aborder les troubles psychiatriques de l'adulte et terminer par le trouble de l'humeur unipolaire.

a) Les troubles du neurodéveloppement

(1) Les troubles du spectre de l'autisme

Grâce aux souris axéniques, la recherche expérimentale a mis en évidence l'impact majeur de l'axe MIC, notamment sur les comportements sociaux (208). Le modèle murin « activation immunitaire maternelle » (lors de la grossesse) induit des comportements « autism-like » chez les progénitures. Cela renforce l'hypothèse que les événements infectieux, le stress et des maladies ont un impact sur l'organisme du fœtus au cours de la grossesse. Tous sont des facteurs d'activation immunitaire.

Les facteurs environnementaux de TSA recoupent des facteurs modulant le microbiome et des facteurs activant le système immunitaire (pesticides, pollution de l'air, infection maternelle, facteur diététiques, obésité morbide, diabète maternel, stress, traitements dont antibiotiques, état inflammatoire, infections).

En ce qui concerne les comorbidités, la forte prévalence des troubles gastro-intestinaux (TGI) suggère une altération du microbiote et une probable atteinte immunitaire associée (209)(210)(211)(212).

Des altérations du microbiote sont retrouvées. En effet, une bactérie présente chez les personnes avec un TSA et des TGI n'est pas retrouvée chez les sujets contrôles (neurotypiques avec des troubles gastro-intestinaux). De plus, l'abondance de certaines populations est aussi diminuée (213). Dans le modèle murin AIM, l'administration de bactéries commensales humaines corrige plusieurs paramètres : la perméabilité intestinale, la composition du microbiote et les comportements atypiques des deux dimensions. (murin : (214)).

Parmi les acides gras à chaînes courtes produit par le microbiote, le butyrate a des effets bénéfiques à petite dose, il module l'expression des gènes des neurotransmetteurs et améliore les comportements atypiques. En revanche, une augmentation du propionate a montré des effets sur le système nerveux qui sont associés à la pathogenèse des TSA (215)(216)(217).

Chez les personnes avec un TSA, la perméabilité intestinale est augmentée et l'hypothèse de la dysbiose secondaire est probable (211). En effet le LPS et d'autres métabolites passent probablement dans la circulation générale et stimulent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (218).

De plus, il existe des signes de neuro-inflammation : les cytokines pro-inflammatoires sont augmentées dans le sang et le LCR (219). Des auto-anticorps (chez les enfants et leur mères) et une majoration des réponses cellulaires sont aussi observés (220).

Une implication de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est retrouvée. Elle est médiée par le microbiote (modulation neuro-endocrine) (221). L'augmentation du taux de cortisol circulant aggrave les symptômes digestifs, comportementaux et conditionne l'adaptation à la nouveauté (manque de flexibilité cognitive).

Ces éléments soutiennent l'intérêt d'interventions nutritionnelles ou de régimes particuliers pour rétablir un microbiote typique et améliorer les symptômes gastro-intestinaux. Néanmoins des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour préciser leur efficacité (222). De plus, la faisabilité de ces interventions peut être limitée par la forte prévalence de sélectivité alimentaire des personnes avec un TSA (223).

Ces éléments ouvrent de nouvelles possibilités thérapeutiques : les probiotiques montrent une efficacité d'autant plus importante chez les personnes avec des troubles gastro-intestinaux associés (224). De plus, une équipe australienne a procédé avec succès à une thérapie de transfert de microbiote après avoir déplété le microbiote initial des enfants avec de la vancomycine (action endo intestinale visant à dépler le microbiote résident uniquement). L'amélioration des enfants a été nette, les résultats sont très encourageants (225). Par ailleurs, les anti-inflammatoires comme la N-acétyl-cystéine (NAC) qui est bien tolérée pourraient également présenter un intérêt (226).

Des nutriments sont nécessaires au bon développement cérébral : les protéines, les oméga 3, le glucose en tant que substrat énergétique, le fer et le cuivre et l'iode participe à la myélinisation et la synaptogénèse. Le zinc est un facteur de croissance synaptique. Les vitamines sont aussi nécessaires : la vitamine B12 est impliquée dans myélinisation et structure neuronale. Les folates sont essentiels dans la structure neuronale. La choline est impliquée dans la myélinisation et la vitamine D a un effet protecteur global sur le neurodéveloppement. (227).

Les carences en fer pré ou post natales sont associées au risque de trouble du spectre de l'autisme. Un apport insuffisant d'oméga 3 est un facteur de risque de troubles psychiatriques. Certains additifs alimentaires sont reliés au risque de TSA (228).

(2) Trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H)

Le TDA/H est une maladie complexe avec un très fort taux d'héritabilité estimé à 74% par Faraone et al., en 2019 (229). L'environnement joue un rôle important (230). Néanmoins, la physiopathologie du trouble reste en partie non élucidée. Les études réalisées impliquant l'axe MIC sont majoritairement des analyses de composition du microbiote. Il n'est pas retrouvé de profil homogène de microbiote mais il

est noté une augmentation de trois populations bactériennes (*Enterococcus*, *Bifidobacterium* et *Odoribacter*) (231). Le nombre de *Bifidobacterium* est augmenté ce qui entraîne l'augmentation d'un de ses métabolites : la cyclo-hexadienyl déshydrogénase. Ce métabolite est impliqué dans la voie de production de la phénylalanine, précurseur de la dopamine (232). Ces observations peuvent être en faveur d'une altération des fonctions dopaminergiques dans le TDAH (233).

Une incidence plus importante de troubles gastro-intestinaux, notamment la constipation, a aussi été retrouvée dans plusieurs études. (234)(235). La prise de poids consécutive à la prise de rispéridone semble être due à l'activité sur microbiote (236).

Une méta-analyse rapporte que des perturbations inflammatoires sont retrouvées chez des enfants avec un TDAH. Il est suggéré qu'une alimentation riche en graisses saturées (pro-inflammatoire) et en sucres raffinés (hyperglycémisante) augmente le risque de TDAH de 40% et qu'une diminution a une valeur protectrice. Un essai clinique testant une association de nutriments a montré des effets encourageants dans le traitement du TDAH, avec notamment l'amélioration franche des symptômes d'inattention sans effet sur les symptômes d'hyperactivité (237)(238).

Par ailleurs, les enfants avec TDAH sont souvent carencés en oméga 3 et la supplémentation peut améliorer les symptômes (239).

b) Schizophrénie

L'axe MIC semble jouer un rôle important dans la schizophrénie par son action sur l'état de maturité de la microglie (240). Comme dans les TND, des arguments en faveur d'une dysbiose existent mais les études ne retrouvent pas de profil microbien type (241). L'administration de microbiote de personnes avec une SCZ à des sujets sains a créé des modifications comportementales chez ces derniers. C'est un argument fort en faveur d'une étiologie microbienne (242). Une autre étude a corrélié les différentes classes de symptômes de la PANSS à des populations bactériennes chez les personnes en rémission et chez les personnes saines. Les auteurs avancent l'hypothèse que la dysbiose serait responsable de décompensation schizophréniques (243)

Par ailleurs, depuis plusieurs années, les arguments en faveur d'une composante inflammatoire se multiplient. Les études génétiques ont montré que la région du HLA est fortement impliquée dans la SCZ.

De plus, le métabolisme des lipides est perturbé, il peut exister des anomalies de la sphingomyéline qui sont des marqueurs de sévérité (244)

Les facteurs de risque de SCZ comprennent les infections sévères et des maladies auto-immunes chez l'enfant et chez la mère. De plus, il est retrouvé de hauts niveaux de marqueurs pro-inflammatoires dans le sérum et le LCR des personnes avec SCZ. Les modèles animaux de SCZ montrent qu'une activation immunitaire dans le début de la vie peut générer une réactivité immunitaire augmentée à long terme (245). Enfin, les arguments en faveur de carences prénatales et carences avant le premier épisode psychotique se multiplient.

Les altérations immunes ont des conséquences neurologiques, elles impactent la neurotransmission (sérotoninergique, dopaminergique, noradrénergique et glutamatergique). Des études d'imageries ont mis en évidence des signes d'activation de la microglie à bas grade (246). Le système immunitaire activé influence aussi la voie métabolique tryptophane/kynurénine. Chez certaines personnes avec une schizophrénie, il est observé une dysrégulation de la voie de la kynurénine sur un versant neurotoxique avec une augmentation de l'acide quinolinique. Cette voie est modulée par le système immunitaire (cytokine INF- γ), l'axe HHS (glucocorticoïdes) et le microbiote (butyrate) (247).

L'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs de la COX2 dans les stades précoces supporte l'hypothèse inflammatoire (248). L'effet anti-inflammatoire et immunomodulateur des traitements psychotiques pourrait aussi entrer en compte dans leur efficacité (249) (250). Il semble que des traitements utilisés peuvent aussi avoir des effets délétères sur le microbiote ce qui entretiendrait les lésions neuronales (olanzapine : (20)).

Enfin, l'évaluation des traitements psychobiotiques (probiotiques à visée psychiatrique) et de l'administration de polyphénols montre des résultats disparates mais encourageants notamment en phase précoce (251).

Concernant l'alimentation, une augmentation des fibres qui servent à la production d'AGCC pourrait avoir un effet positif. Un essai de 4 semaines avec une alimentation enrichie en légumes et en fruits (riche en polyphénols) a montré une augmentation du taux de BDNF circulant chez des personnes avec une schizophrénie (252).

Les oméga 3 améliorent la triglycéridémie, intéressant pour les personnes avec un syndrome métabolique (253).

c) Le trouble bipolaire

Le trouble bipolaire (TBP), comme la schizophrénie, est une maladie complexe avec des interactions gènes-environnement. Elle possède un fort taux d'héritabilité. Certaines comorbidités sont fréquentes telles que les maladies métaboliques et l'augmentation du risque d'obésité (254). Une

anomalie des circuits régulant les affects (cortex pré-frontal et cortex limbique) est une hypothèse physiopathologique importante.

Il semble que l'axe MIC y soit impliqué. Tout d'abord, l'étude du microbiote des personnes avec un TBP montre une diminution d'abondance d'une bactérie aux propriétés anti-inflammatoires : *Faecalibacterium* (255). De plus, la rareté de cette bactérie semble corrélée à la sévérité du trouble et la présence de symptômes psychotiques.

Des anomalies de développement de l'élagage des synapses sont retrouvées chez les personnes avec un trouble bipolaire. Ces anomalies d'élagage sont principalement retrouvées au niveau du cortex préfrontal ventral et du cortex limbique, deux zones régulatrices du comportement et des émotions (256). Le microbiote pourrait jouer un rôle dans les altérations des circuits neuronaux par son implication dans ce processus d'élagage (94).

La composition microbienne semble spécifique chez les personnes avec un TBP et un syndrome métabolique (*Actinobacteria*, impliquée dans le métabolisme des lipides) (257). De même, pour les manifestations psychotiques et les troubles du sommeil ainsi que la sévérité du trouble (255). Une corrélation négative est retrouvée entre la sévérité des troubles du sommeil l'abondance de *Lactobacillus*. Un traitement par probiotique lactobacillus pourrait être une piste thérapeutique pour améliorer les troubles du sommeil chez les personnes bipolaires (258).

Le microbiote a été moins étudié en phase maniaque. Il existe des arguments en faveur d'une dysbiose. Des auteurs retrouvent des anticorps dirigés contre une bactérie commensale indiquant une rupture de la tolérance (anti-*Saccharomyces cerevisia*) (110)(259)(260). Il est retrouvé une augmentation de l'incidence des décompensations lors de la prise de traitements anti-microbiens (261).

Le butyrate est central par ses effets sur l'expression du BDNF, la modulation de la voie de la kynurénine et la modulation des fonctions hippocampiques (système limbique, fabrication de nouveaux neurones et astrocytes) (262).

Des modifications des paramètres inflammatoires sont aussi retrouvées. Les personnes présentent un état inflammatoire de bas grade avec des cytokines pro-inflammatoires augmentées et des cytokines anti-inflammatoires diminuées (263). Les variations thymiques semblent être associées aux variations des molécules inflammatoires. L'inflammation pourrait être associée à des phases aiguës du trouble. Les marqueurs de l'inflammation représentent donc des marqueurs biologiques potentiels pour le diagnostic, le suivi et le pronostic des patients. (264).

Des marqueurs des protéines indiquant l'altération des jonctions serrées sont retrouvés augmentés (épithélium intestinal et BHE, zonuline et claudine 5). Ils le restent lors de la rémission, à l'inverse des marqueurs de l'inflammation.

Un marqueur de réaction auto-immune dirigé contre la microglie est aussi présent, il est noté une augmentation des IgG contre les protéines de la glie (IgG anti-gliadine) (265). L'augmentation de IgG contre la gliadine semble être associée avec les hospitalisations donc associée aux décompensations ou à la gravité du trouble. Ce paramètre semble être amélioré par les traitements. L'augmentation des molécules plus précoces et transitoires comme les IgA est la même chez les patients avec un trouble bipolaire et les sujets contrôles.

D'un point de vue thérapeutique : l'utilisation de probiotique a montré une efficacité dans les performances cognitives en phase euthymique (faible taille d'effet), et permet une réduction des symptômes de manie (266). Dans un essai contrôlé randomisé, un plus faible taux de ré-hospitalisation est observé (267).

Le microbiote semble influencer les mécanismes d'absorption des antipsychotiques atypiques. Deux bactéries impliquées ont été identifiées dans cette étude *Akkermansia* and *Sutterella* (268).

Dans la catégorie des prébiotiques, le Galactooligosaccharides (GOS) augmente l'ARNm du BDNF et réduit les niveaux d'anxiété en combinaison lorsqu'il est combiné avec la polydextrose (269)(270).

Les personnes présentent des niveaux très bas de DHA (271). Une méta-analyse récente recommande la supplémentation en oméga 3 riche en DHA (272). Par ailleurs, les oméga 3 ont montré une efficacité sur l'agressivité et augmentent la résistance au stress chez les individus sains (273).

Enfin, la transplantation fécale a été étudiée dans les indications digestives et présente de bons résultats. Elle est actuellement indiquée dans les infections à *Clostridium Difficile* (274). Il existe des arguments en faveur de son efficacité sur les symptômes psychiatriques des personnes avec des atteintes digestives (275)(276). Un cas rapporté présente la rémission complète avec arrêt total des traitements depuis 2017 d'une patiente atteinte de trouble bipolaire (277).

d) Trouble dépressif unipolaire :

Les symptômes dépressifs ont des points communs avec les symptômes dit comportementaux présentés lors des maladies infectieuses ou de douleur chronique notamment (asthénie, repli sur soi, anorexie). A la suite de cette observation, certains auteurs ont formulé l'hypothèse du « comportement maladie ». Les altérations comportementales qui caractérisent les symptômes dépressifs seraient consécutives à un processus pathologique en cours (inflammatoire, infectieuse). La prévalence de l'augmentation des marqueurs de l'inflammation pourrait aller dans ce sens. Les symptômes dépressifs seraient alors consécutifs à l'inflammation chronique de bas grade. Cette hypothèse est corrélée par la présence de

marqueurs inflammatoires augmentés aussi chez les personnes présentant des antécédents traumatiques (terrain immunogénétique) mais qui ne sont pas déprimées cliniquement.

De nombreux travaux de recherche ont étudié l'implication du système immunitaire et celle du microbiome dans l'état dépressif caractérisé (EDC). Plusieurs voies métaboliques (HHS, kynurénine, BDNF, GABA) intégrant le système immunitaire et l'axe MIC semblent impliquées. Un mode d'alimentation avec un haut index inflammatoire a été associé au risque de dépression (278). De plus, il a été mis en évidence une relation linéaire entre taux de CRP et le risque de développer une dépression (160).

La dépression de la mère est un facteur de risque de dépression notamment lors de la grossesse. La présence d'une hyperactivation de l'HHS chez la mère induit probablement des conséquences très précoces sur le cerveau de l'enfant. Des altérations immunitaires peuvent avoir des impacts sur l'humeur (comorbidités dans les pathologies auto-immunes). Chez certaines personnes avec un EDC, il est retrouvé une dysrégulation immunitaire avec suppression de la réponse immune (279).

Les modèles de souris axéniques présentent un défaut de production de neurotransmetteurs dans l'intestin. Le modèle murin de séparation précoce d'avec la mère (« early-life stress induce ») est un modèle de dépression. Il reproduit l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien retrouvé dans la dépression. Cette hyperactivation a des conséquences sur le développement du cerveau (hippocampe, cortex préfrontal). Elle est retrouvée chez les rongeurs axéniques et chez des personnes avec EDC (276). De plus, il a été observé que la transplantation du microbiote des personnes déprimées à des rongeurs produisant des comportements « dépression-like ». L'administration de probiotiques permettait ensuite la disparition des comportements « dépression-like ».

La déplétion du microbiote en réponse à des événements stressants peut amener à une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Cet impact est bidirectionnel : le stress influence le microbiote et le microbiote peut modifier l'impact du stress (terrain immunogénétique) (280)(281). Le microbiote via le MIC est impliqué dans la voie tryptophane/kynurénine (282)(283).

La composition du microbiote est modifiée, les personnes présentent une augmentation des populations de *Bacteroidetes*, de *Proteobacteria* et d'*Actinobacteria* et une diminution des *Firmicutes* (284)(285). Deux populations (*Faecalibacterium* et *Coprococcus*) associées à une haute qualité de vie sont déplétées dans la dépression. Par ailleurs, des résultats mettent en corrélation la gravité de la dépression avec les populations microbiennes. Un métabolite microbien, l'acide dopaminergique 3,4 dihydroxyphénylacétique, est associé positivement à la qualité de vie et la sécrétion de GABA dans la dépression (284)(286).

De plus, l'altération du microbiote peut influencer sur la plasticité synaptique (via le BDNF) et les systèmes sérotoninergiques et gabaergiques. Les métabolites bactériens suivants : neurotransmetteurs (acétylcholine, GABA), acide gras à chaînes courtes, indoles (tryptophanes et ses métabolites certains peuvent inhiber la neuro-inflammation), acides biliaires, choline et métabolites, lactates et vitamines modulent positivement l'humeur par plusieurs voies métaboliques (tryptophane/kynurénine)(276).

In vitro, les cytokines pro-inflammatoires ont un impact négatif sur l'hippocampe (287) qui est annulé par l'utilisation des antidépresseurs. De plus, elles ont un effet sur la neurotransmission en modulant la sérotonine, dopamine, glutamate (288).

L'inflammation du SNC modifie la neurotransmission et produit des radicaux libres qui sont d'autant plus toxiques que la voie anti-oxydante est altérée chez les personnes déprimées (100). Les principaux enzymes et acteurs de la réponse anti-oxydante sont diminués : vitamines E, C, coenzyme Q10, glutathion, zinc (289)(141). Une diminution des oméga 3 induit une augmentation du stress oxydatif.

De plus, le microbiote influence le stress oxydatif par la fixation du LPS au récepteur TLR. Cela induit une augmentation du stress oxydatif, par l'activation des voies NFkB et MAPK. Cet effet est réversible par le traitement de la dysbiose (290).

La voie de la kynurénine est aussi impliquée dans la dépression. La diminution du tryptophane est associée à la survenue de dépression (291). Chez certaines personnes avec un EDC, une dysrégulation de la voie de la kynurénine est retrouvée. Elle est secondaire à une augmentation de l'IDO et TDO qui peut induire une neurotoxicité. Cette dysrégulation peut être auto-entretenu par l'inflammation de l'organisme. Elle peut aussi survenir à la suite d'une inflammation cérébrale (maladies neurodégénératives) (292).

Ces éléments apportent de nouveaux potentiels thérapeutiques. Premièrement, certains antidépresseurs semblent avoir des effets anti-inflammatoires, mais certaines études ne retrouvent pas de résultats positifs. Leur efficacité semble prédite par la mesure des marqueurs de l'inflammation. Le microbiote a démontré un impact sur l'efficacité et les paramètres pharmacologiques de certains traitements dont plusieurs antidépresseurs (21). Ceci pourrait permettre d'orienter les stratégies thérapeutiques et de diminuer le manque d'efficacité fréquent des antidépresseurs.

Deuxièmement, les traitements probiotiques constituent une voie potentielle. Les probiotiques ont montrés des effets encourageant chez l'animal permettant une réduction du stress, de la perméabilité intestinale, de l'inflammation et une amélioration des symptômes de la dépression. Chez des volontaires sains une diminution de l'anxiété, l'amélioration de l'humeur, la réduction des hormones de stress et l'augmentation des performances neurocognitives ainsi que la réduction de l'inflammation a été observée consécutivement à la prise de probiotiques (293). L'association de *Lactobacillus* et *Bifidobacter* semble intéressante pour la dépression (294).

Troisièmement, les traitements par supplémentation pourraient faire partie de l'arsenal thérapeutique. Il a été démontré que les individus dépressifs avec des niveaux élevés d'inflammation répondant mieux aux oméga 3 (295)(296). Il existe des différences d'efficacité entre les formules riches en EPA ou en DHA. Celles riches en EPA peuvent être utiles dans la prévention de la dépression lors de la grossesse et en post-partum riches en EPA (297).

La vitamine D a une efficacité modérée dans le traitement de la dépression (298).

Une étude retrouve des effets positifs de la transplantation fécale sur les symptômes de personnes déprimées (299).

e) Trouble anxieux

Les études sur les animaux axéniques ont apporté plusieurs informations. L'interaction du microbiote avec le cerveau est centrale pour le développement des systèmes de stress. Il semble exister une fenêtre temporelle critique. En effet, les souris axéniques montrent des comportements anxieux diminués par rapport aux souris avec microbiote. Lorsqu'elles sontensemencées avec ce microbiote de souris stressées, elles ne montrent pas plus de comportements anxieux (300).

L'inflammation intestinale est associée à des comportements « anxiety-like », elle diminue la sécrétion de BDNF, elle est associée à une augmentation des cytokines et de la kynurénine chez les rongeurs (301). L'administration de probiotiques ont permis d'améliorer les symptômes mais certains marqueurs restent augmentés (302).

L'interféron gamma semble impliqué dans la régulation de l'anxiété (303)

f) Trouble du comportement alimentaire

Des altérations du microbiote intestinal sont retrouvées dans les troubles du comportement alimentaire. Elles pourraient être un facteur de risque de développement de ces troubles (304). Les modifications alimentaires peuvent aussi induire des modifications du microbiote.

Une bactérie *E. Coli* pourrait être impliquée dans des troubles du comportement alimentaire par la production de peptides mimant l'effet anorexigène du peptide alpha-MSH (melanocyte stimulating hormone). Elle pourrait aussi être impliquée dans la régulation émotionnelle chez les personnes avec un trouble du comportement alimentaire (305).

g) Troubles addictifs

Peu de recherches ont été menées concernant le lien entre l'axe MIC et les troubles addictifs. Néanmoins, la cocaïne altère le microbiote chez un modèle murin (306). La susceptibilité à la récompense liée à la prise de cocaïne est augmentée chez un autre modèle murin dont le microbiote a été déplété par antibiotique (307).

Dans les troubles de l'usage de l'alcool, il est retrouvé une augmentation de la perméabilité intestinale et la translocation d'endotoxine dans la circulation périphérique (308). Des neuropeptides produits par l'intestin et le microbiote sont des modulateurs des comportements d'addiction et du circuit de la récompense : la ghréline, le glucagon-like peptide 1 (GLP-1), l'amyline et la neuromédine U (NMU).

Ils modulent les troubles d'usage de l'alcool et de psychoactifs chez l'humain et les rongeurs. La ghréline augmente l'effet récompense, la consommation d'alcool et de psychoactifs chez les rongeurs alors que les antagonistes du récepteur à la ghréline ont l'effet inverse. Le GLP-1, l'amyline et le NMU inhibent la récompense liée à l'usage d'alcool et de psychoactifs (309).

Par ailleurs, la mélatonine semble médier des effets bénéfiques sur l'usage des psychoactifs via le microbiote intestinal et pourrait être considéré comme un traitement des addictions (310).

h) Trouble de la personnalité

Dans la population générale, la composition du microbiote respecte les types de personnalité. L'axe MIC peut être en lien avec les variations comportementales (311)(312).

Le stress et l'anxiété chez la mère impactent le développement de l'amygdale via le microbiote. Ces données suggèrent que l'environnement prénatal et la santé de la mère en influant sur le microbiome et le système immunitaire de l'enfant ont des effets sur les interactions entre le cortex préfrontal et l'amygdale. Le trouble de la personnalité état limite possède comme facteurs de risque des événements adverses survenus dans l'enfance.

Il existe une hyperréactivité de l'axe HHS. Une modélisation propose que le trouble résulte de facteur d'interaction psychologique suboptimale dans l'enfance avec l'axe HHS et le complexe amygdale-cortex préfrontal (313)(314).

Par ailleurs, on retrouve une augmentation de facteurs d'inflammation et une altération de la composition du microbiote chez des femmes saines ayant des antécédents d'événements adverses dans l'enfance. (315). Cette altération pourrait être le véhicule de la transmission intergénérationnelle des vulnérabilités.

II. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE « EFFICACITE DES INTERVENTIONS NUTRITIONNELLES DE 12 SEMAINES MINIMUM DANS LE TRAITEMENT DE L'ETAT DEPRESSIF CARACTERISE »

A la suite de l'état de l'art, nous avons choisi de réaliser une étude pour évaluer la mise en pratique d'une modification de l'alimentation pour une pathologie fréquente dont l'incidence et la prévalence augmentent continuellement depuis plusieurs années : la dépression. Nous émettons l'hypothèse que la symptomatologie dépressive chez les personnes avec un état dépressif caractérisé peut être améliorée par l'adoption d'une alimentation moins délétère pour le microbiote intestinal et le système immunitaire. L'objectif de cette revue de la littérature est d'explorer l'efficacité des interventions nutritionnelles par la modification de l'alimentation dans sa globalité (la méthode est explicitée page 11).

1. Sélection des études

La recherche dans les bases de données PubMed et Embase a identifié 3648 articles. Les résultats des processus de sélection sont présentés dans le diagramme de flux (figure 15 p.69). Les principales raisons d'exclusion étaient les caractéristiques de l'intervention nutritionnelle, la population de sujet inclus et le critère de jugement principal. Le détail des études, dont la lecture du texte entier était nécessaire pour la prise de décision, est rapporté dans l'annexe n°1 page 113.

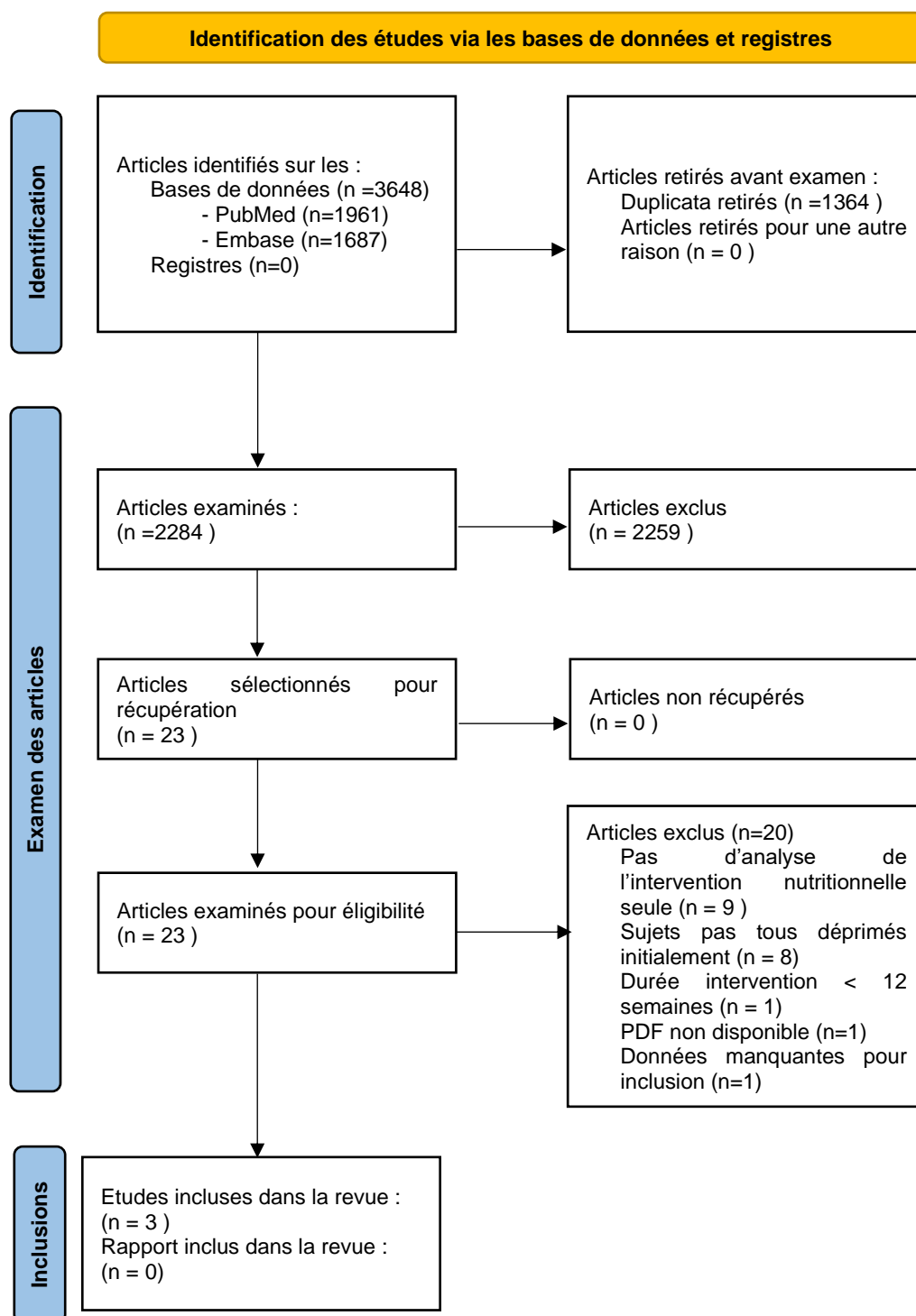
Des études mesurant l'effet de l'amélioration de l'alimentation sur la symptomatologie dépressive ont été exclues car l'intervention nutritionnelle ne correspondait pas aux critères choisis (voir méthode) ou ne faisaient pas l'objet d'une analyse statistique dédiée. C'est le cas des études de « supplémentation uniquement » ainsi que des interventions multi-domaines. Dans ces dernières, l'amélioration de l'alimentation était associée à d'autres mesures : augmentation de l'activité physique, conseils d'hygiène du sommeil, psychothérapie de soutien (facteurs influençant la dépression). De plus, l'objectif principal y était souvent la perte de poids ou l'amélioration de paramètres métaboliques et non pas l'amélioration des symptômes dépressifs.

Toutes les études qui avaient un objectif principal différent de la mesure de la dépression ont été exclues. Ces études ne présentaient pas d'analyse de sous-groupes « dépression clinique » et les scores de santé mentale initiaux étaient hétérogènes, ce qui ne permettait pas la réalisation d'analyse.

Les études réalisées chez des sujets présentant des comorbidités pouvant influencer l'intervention nutritionnelle ont été exclues. C'est le cas des comorbidités métaboliques (obésité, diabète de type 2) ou des comorbidités dont le lien de corrélation avec la dépression est insuffisamment connu (obésité (316), sclérose en plaque (317), maladies neurodégénératives liées à l'âge (318)).

Après le processus de sélection, trois études remplissaient les critères d'inclusion : trois essais cliniques dont l'objectif principal était l'amélioration de la symptomatologie dépressive après modification du régime alimentaire d'au moins 12 semaines. Le groupe contrôle conservait la même alimentation. Deux essais, SMILE et HELFIMED, ont été réalisés en Australie par deux équipes différentes, le troisième essai a été réalisé en Italie à Palerme par une équipe étudiant le jeûne, l'intervention était alors l'adoption d'un régime dit « mimant le jeûne » (en anglais « fasting mimicking diet »). Ce régime a montré des potentiels effets bénéfiques sur la santé globale (319), il était ici étudié en santé mentale en adjonction à une thérapie fonctionnelle. Il sera indiqué dans le texte par « FASTING MD ».

Figure 15. Diagramme de flux PRISMA 2020 pour revue systématique incluant des recherches dans les bases de données et les registres uniquement.



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

2. Caractéristiques des études incluses

Il n'existait pas de données disponibles pour l'essai FASTING MD. Les caractéristiques des populations pour les critères comparables sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Caractéristiques des populations incluses

Groupes	SMILE		HELFIMED	
	Traité n=33	Contrôle n=34	Traité n=75	Contrôle n=77
Age Moyen (<i>Déviatation Standard</i>)	43,8 (12,8)	44,6 (13,3)	37,5 (10,7)	43,1 (14,6)
Sexe féminin %	81,8	61,8	72	66
Education post cycle secondaire n (%)	17 (51,5)	17 (51,5)	63 (84)	57 (74)

Les caractéristiques des études incluses ont été synthétisées dans le tableau 2 (p. 71).

Tableau 2 : Caractéristiques des études incluses

Essai contrôlé randomisé	Auteurs & année de publication	Population	Nombre sujets randomisés (intervention / contrôle) ; type	Objectif principal	Caractéristiques de l'intervention nutritionnelle	Contrôle	Mesure objectif principal // Mesures objectifs secondaires	Mesures paramètres biologiques
SMILE (Australie)	Jacka <i>et al.</i> 2017	18 ans et plus, âge moyen = 40,3	67 (33/34); bloc de 2, simple aveugle	Efficacité d'une modification d'alimentation sur la symptomatologie dépressive	Méditerranéen 3 mois : 7 sessions individuelles avec diététicien.ne pour amélioration qualité du régime.	Groupe de soutien social même fréquence	MADRS // Santé mentale (HADS, POMS, CGI-I); santé globale (bien-être WHO-5, estime de soi Generalized Self-Efficacy Scale, IMC); facteurs confondants dépression : tabac (fumeur/non fumeur), activité physique (IPAQ), qualité du régime alimentaire (ModiMedDiet Score); anthropométrie IMC.	acide gras plasmatiques (oméga 3 & 6), glycémie à jeûn, bilan lipidique (cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides)
HELFIEMD (Australie)	Parletta <i>et al.</i> 2017	18 à 65 ans, âge moyen = 44,2	182 (89/93); Minimisation	Efficacité d'une modification d'alimentation sur la symptomatologie dépressive	Méditerranéen 3 mois : 1 session de groupe éducation par une équipe qualifiée + ateliers de cuisine + un panier + ressources (1 livre et site internet) + oméga 3 pendant 6 mois (450mg DHA & 100 EPA 2*/j)	Groupe de soutien social bimensuel	DASS-21 // Qualité de vie (AQoL-8D); émotions (PANAS); qualité du régime alimentaire et adhésion à l'intervention alimentaire (14-Mediterranean diet questionnaire); fréquence d'ingestion d'aliments spécifiés (SDQ)	acides gras polyinsaturés oméga 3 érythrocytaires
FASTING MD (Italie)	Maniaci <i>et al.</i> 2019	18 à 60 ans, âge moyen = NC	20 (10/10); bloc de 4	Efficacité de l'association du régime FMD à la psychothérapie individuelle	Régime "mimant le jeûne" 3 mois + psychothérapie individuelle : cycle de diminution calorique (1090kcal à 725kcal) pendant 5 jours par mois	Psychothérapie individuelle	BDI-II // Estime de soi (Basique Self-Estimate Scale); qualité de vie (WHOQOL-BREF); anthropométrie (IMC, tour de taille)	aucune
Toutes études confondues			289					

WHOQOL-BREF : World Health Organization Quality Of Life; DHA : acide docosahexaénoïque; EPA : acide eicosapentaénoïque; MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; DASS-21 : Depression, Anxiety and Stress Scale - 21 Items; BDI-II : Beck Depression Inventory-Second Edition; HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale; POMS : Profile of Mood States; CGI-I : Clinical Global Improvement; WHO-5 : World Health Organisation- Five Well-Being Index; IPAQ : international physical activity questionnaire; AQoL-8D : Assessment of Quality of Life; PANAS : Positive and Negative Short Diet Questionnaire; NC : non connu

3. Mesure de la qualité et du risque de biais

La qualité de l'intervention nutritionnelle a été mesurée par l'échelle ANDQCC (Academy of Nutrition and Dietetics Quality. Criteria Checklist) et la mesure du risque de biais par l'outil Cochrane RoB 2.0 pour chaque étude. Les résultats sont présentés dans les tableaux 2 et 3 (p. 71 et 72) respectivement.

Les trois essais présentaient des scores de qualité neutres. Pour chaque article les données manquantes des comorbidités des sujets inclus induisent un risque de biais de sélection.

Tableau 3 : Mesure de la qualité des interventions nutritionnelles (ANDQCC)

Etudes	Objectifs										Score total
	Question de recherche clairement établie ?	Sélection des sujets sans biais ?	Groupes comparables ?	Traitement des sortis d'étude ?	Processus d'aveugle utilisé ?	Intervention et facteurs confondants ?	Résultats et mesures valides et fiables ?	Analyses statistiques adaptées ?	Biais et limitations pris en compte ?	Conflit d'intérêt potentiel ?	
SMILE	oui	non clair	oui	non rempli	non rempli	oui	oui	oui	oui	non	Neutre Ø
HELFIEMD	oui	oui	oui	non rempli	non rempli	non	oui	oui	oui	non	Neutre Ø
FASTING MD	oui	oui	oui	non clair	non clair	non	non	non	oui	oui	Négatif -

ANDQCC = Academy of Nutrition and Dietetics Quality Criteria Checklist

Tableau 4 : Mesure du risque de biais avec RoB 2.0

Etudes (sources)	Risque						Risque global
	Processus de randomisation	Identification ou recrutement	Déviations par rapport à l'intervention prévue	Données manquantes	Mesures des critères de jugement	Biais de sélection des résultats rapportés	
SMILE (essai + protocole)	moyen	bas	bas	bas	bas	bas	moyen
HELFIEMD (essai + protocole)	bas	bas	bas	bas	moyen	bas	moyen
FASTING MD (essai)	bas	bas	bas	moyen	<u>haut</u>	bas	<u>haut</u>

RoB 2.0 = Risk of Bias 2.0

Dans l'essai SMILE, la nature des troubles comorbides n'était pas décrite dans l'article. Néanmoins, les groupes étaient comparables pour les caractéristiques de dépression, la prévalence de trouble(s) comorbide(s), les traitements psychothérapeutiques et pharmacologiques psychotropes. Il n'existe pas de données précisant les comorbidités présentées par les sujets inclus dans les deux groupes, ni de rapport des traitements intercurrents pris par les sujets durant l'étude ayant pu influencer les résultats. Des différences entre les groupes existaient (1) concernant le régime alimentaire : le groupe traité

présentait initialement un score de qualité de régime alimentaire plus bas que celui du groupe contrôle (moins de fruits et plus « d'extras ») ; (2) concernant les sujets sortis de l'étude : ceux du groupe contrôle présentaient un niveau d'étude plus élevé que ceux du groupe traité. Les raisons des sujets sortis étaient le fait de vouloir être randomisé dans le groupe « intervention nutritionnelle ». La période d'intervention était de 12 semaines et il n'existait pas de suivi après la fin du traitement. Enfin, les auteurs n'ont pas déclaré de conflit d'intérêt.

Dans l'essai HELFIMED, les groupes étaient comparables initialement. Pour pouvoir mesurer la qualité de l'étude par la ANDQCC, la lecture du protocole a été nécessaire (320). Les raisons données par les sujets sortis de l'étude étaient différentes entre les groupes, mais la majorité d'entre eux étaient sortis avant la première séance de l'intervention. Les sujets sortis ne présentaient pas de différence du score de dépression initial par rapport à ceux ayant participé à l'étude complète. Les sujets étaient également similaires pour les caractéristiques socio-démographiques. Les investigateurs et les soignants n'étaient pas aveugle de l'intervention. La mesure du critère de jugement principal était réalisée par auto-questionnaire (non aveugle).

Enfin, dans l'essai FASTING MD, les groupes étaient comparables initialement tant sur les données socio-démographiques que cliniques. Dans l'article les causes de sortie d'étude ne sont pas rapportées et tous les sujets n'ont pas été inclus dans l'analyse. Les mesures des facteurs de risques et du critère de jugement principal ont été réalisées par auto-questionnaire. La qualité de l'adhésion au régime proposé a été évaluée de manière indirecte par l'évolution de l'indice de masse corporelle (IMC). Les auteurs n'ont pas réalisé ou rapporté d'analyse de sensibilité ou d'ajustement. Ils n'ont pas rapporté non plus l'existence ou non de sources de financement et un des membres présente un conflit d'intérêt potentiel (action dans une entreprise produisant de la nourriture médicale). L'essai FASTING MD présente un haut risque de biais mesuré par l'outil RoB 2.0. du fait de données imprécises du processus de randomisation et de l'utilisation de questionnaire d'auto-évaluation pour la mesure du critère de jugement principal. Ceci crée un risque de biais de mesure, du potentiel conflit d'intérêt en l'absence de source déclarées et de données manquantes ou peu claires.

4. Résultats des études

Chaque étude montrait une amélioration de la symptomatologie par la mise en place d'interventions qu'elles soient sociales ou nutritionnelles (Tableau 4 p.72). Les mesures des critères de jugement secondaires sont présentées dans les tableaux 5 et 6 (p. 74 et 77).

Tableau 5 : Analyses des résultats score de dépression

Score de dépression initial			
Etudes	Moyenne des sujets traités (Déviation standard) (n=effectif)	Moyenne groupe contrôle (Déviation standard) (n=effectif)	p
SMILE (MADRS : 0-60)	26,1 (+/-4,9) (n=33)	24,7 (+/-4,2) (n=34)	pas de différence significative
HELFIMED (DASS-21 : 0-28+)	23,00 (+- 1,10) (n=75)	21,79 (+/-1,08) (n=77)	0,508
FASTING MD (BDI-II : 0-63)	NC	NC	0,739
Fin de l'intervention à 3 mois			

Etudes	Traités	Contrôles	Différence entre les groupes entre initiale et 3 mois	Tests	IC 95%	p	Taille d'effet
SMILE (MADRS : 0-60)	14,8 (+/-1,1)	20,5 (+/-1,2)	7,1 (1,6)	t-score : 4,38	[3,9;10,4]	<0,001*	Cohens'd = -1,16 ; NNT rémission = 4,1 (IC 95% 2,3 ; 27,8)
HELFIMED (DASS-21 : 0-28+)	12,63 (+/- 1,26)	15,94 (+/- 1,45)	4,52 (2,02)	t-score : -2,24	[-8,53; -0,52]	0,027*	Cohens'd = -1,22
FASTING MD (BDI-II : 0-63)	NC	NC	NC	Mann-Whitney : 27,000, z=-0,868	NC	0,204	pas de différence significative
Suivi à 6 mois							

Etudes	Traités	Contrôles	Différence entre les groupes entre 3 mois et 6 mois	Tests	IC 95%	p
SMILE (MADRS : 0-60)	pas de suivi à 6 mois	pas de suivi à 6 mois				
HELFIMED (DASS-21 : 0-28+)	12,50 (+/- 1,45)	15,28 (+/- 1,66)	-0,17 (2,15)	t score = -0,08	[-4,44,4,09]	0,936
FASTING MD (BDI-II : 0-63)	NC	NC	pas de différence significative			

NC = non connu; NS = non significatif; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ; DASS-21 = DASS-21 : Depression, Anxiety Stress Scale - 21 Items ; BDI-II =BDI-II : Beck Depression Inventory-Second Edition; NNT = Number to treat; IC 95% = intervalle de confiance 95%

a) SMILE

L'essai SMILE montrait une amélioration de la symptomatologie dépressive à 3 mois (fin de l'intervention) supérieure à celle des sujets du groupe contrôle. La taille de l'effet calculée retrouvait un d de Cohens à -1.16. Les score de MADRS s'amélioraient en moyenne de 11.3 points pour le groupe traité versus 4.2 points pour le groupe contrôle.

Les mesures d'indices de santé mentale supplémentaires s'amélioraient. La mesure par l'échelle « Hospital Anxiety Depression Scale » montrait une amélioration statistiquement supérieure dans le groupe traité pour les items anxiété et dépression. De même pour l'amélioration subjective des symptômes via la « Clinical Global Impression - Improvement Scale ». En revanche, la mesure de l'humeur par l'échelle « Profile Of Mood State » n'était pas supérieure dans le groupe traité.

Il n'existait pas de différence de mesure entre les groupes pour les critères de santé psychique et globale. Les mesures de la qualité de vie (WHO-5), du bien-être, de l'activité physique étaient améliorées de manière similaire par l'intervention nutritionnelle ou l'intervention sociale. Sur le plan métabolique il n'existait pas de différence significative d'indice de masse corporelle entre les groupes.

Par ailleurs, plus l'adhésion au régime était importante plus l'amélioration de la dépression était importante. Il existait une corrélation positive entre le degré d'adhésion au régime méditerranéen et le score de dépression (2.2 points MADRS tous les 10 % d'adhérence).

Les analyses de sensibilité réalisées montraient que l'efficacité mise en évidence n'était pas dépendante de facteurs confondants (sexe, niveau d'éducation, activité physique, IMC initial, score de régime initial). Plusieurs hypothèses de données manquantes ont été testées (manquantes à la randomisation ou non manquantes à la randomisation). Les résultats de ces analyses montraient la robustesse des résultats de l'étude. La supériorité significative du groupe traité s'annulait à partir d'un grand nombre de sujets sortis d'étude.

Au sein du groupe traité les marqueurs biologiques n'étaient pas modifiés. En revanche, ils l'étaient dans le groupe contrôle : il existait une amélioration de la concentration en acides gras polyinsaturés avec une modification du ratio oméga 6/oméga 3 (2.2 à 1.7), cette différence était significative par rapport au groupe traité.

b) HELFIMED :

L'étude mettait en évidence une amélioration de la symptomatologie dépressive supérieure à 3 mois (fin de l'intervention). Le score de DASS 21 s'améliorait en moyenne de 10.3 points versus 5.7 points pour le groupe contrôle à trois mois. Cette amélioration se maintenait à 6 mois mais la différence entre les

deux groupes n'était alors plus significative. Pour rappel, les sujets du groupe MediMedDiet étaient supplémentés en oméga 3 pendant 6 mois par des gélules d'huiles de poisson. Il n'existe pas d'outil de contrôle de l'observance décrit dans l'article.

La santé mentale était améliorée, le score AQoL 8-D santé mentale à 3 mois était supérieure pour le groupe traité.

Le changement de qualité d'alimentation était supérieur dans le groupe traité entre 0 et 3 mois. Les changements de régime persistaient à 6 mois.

Il est apparu des corrélations positives entre l'amélioration du score de régime et la diminution de symptômes. Les calculs de corrélation ont permis aux auteurs de mettre en lien l'augmentation de la consommation de certains aliments avec la diminution de symptômes comme la dépression et l'anxiété.

L'amélioration des consommations d'acides gras polyinsaturés était corrélée avec l'amélioration de la santé mentale et globale dans le groupe traité. L'augmentation d'EPA a réduit l'anxiété et le stress à 3 et 6 mois, la sensation d'indépendance et la santé physique ont été améliorées à 6 mois. L'augmentation de DHA a montré des effets à 6 mois : réduction du stress et des émotions négatives. La diminution des oméga-6 (AA) était corrélée à une diminution du stress et à l'amélioration de la qualité de vie mentale, psychosociale et totale à 3 et 6 mois. Enfin, la réduction du ratio AA/EPA était corrélée à la diminution de la douleur, à un meilleur ressenti physique et une meilleure santé physique au terme du suivi (6 mois).

Par ailleurs, l'étude comportait un risque de biais de classement du fait de l'auto-questionnaire.

Nous n'avons pas retrouvé de taille d'effet calculé dans l'article, nous avons donc réalisé le calcul en utilisant la formule du d de Cohen : $(\text{moyenne groupe traité} - \text{moyenne groupe contrôle}) / \text{écart-type cumulé}$. Le résultat est reporté dans le tableau 5, page 74.

c) FASTING MD :

L'étude ne montrait pas de différence significative entre le groupe traité par régime et thérapie versus le groupe contrôle traité par thérapie fonctionnelle uniquement. Le groupe traité présentait une amélioration de l'estime de soi, de la qualité de vie psychologique et de l'IMC.

L'étude présentait un haut risque de biais du fait du manque de données concernant le processus de randomisation, l'absence d'information concernant l'aveugle, l'utilisation d'un auto-questionnaire, l'absence d'outil de mesure de l'adhésion au régime et le potentiel conflit d'intérêt du fait en l'absence de sources de financement déclarées.

Tableau 6 : Analyses des résultats secondaires santé mentale

	SMILE				HELFIMED
Echelles	HADS - D	HADS - A	CGI-I	POMS	PANAS
Symptômes	amélioration deux groupes, avec supériorité dans le groupe MedDiet p=0,032 , Cohens'd = - 0,632[IC 95% - 1,186 ; -0,078]	amélioration deux groupes, avec supériorité dans le groupe MedDiet p=0,033 , Cohens'd = - 0,594 [IC 95% - 1,147 ; -0,042]	supériorité d'amélioration groupe traité avec p=0,013		
Emotions				Pas de différence entre les groupes	supériorité d'amélioration dans le groupe traité, p <0,001

HADS - D = Anxiety and Depression Scale - Depression ; HADS - A = Anxiety and Depression Scale - Anxiety; CGI-I = CGI-I : Clinical Global Improvement; POMS = Profile of Mood States; PANAS = PANAS : Positive and Negative Affect Scale

Tableau 7 : Analyses des résultats secondaires santé globale

	SMILE				HELFIMED	FASTING MD		
Echelles	WHO-5	IPAQ	BMI	GSE	AQoL-8D	WHOQOL-BREF	BSES	BMI
Qualité de vie	Pas de différence entre les groupes				supériorité d'amélioration dans le groupe traité (sous partie santé mentale), $p < 0,001$	<i>psychologique</i> : supérieure dans le groupe traité ($p = 0,027$), taille effet : $r = -0,375$; <i>physique</i> : pas de différence significative ($p = 0,309$); <i>relations sociales</i> : pas de différence significative ($p = 0,840$), <i>environnementale</i> : pas de différence significative ($p = 0,796$)		
Bien-être	Pas de différence entre les groupes							
Estime de soi						supériorité d'amélioration dans le groupe traité, $p = 0,002$, taille d'effet : $r = -0,715$		
Efficacité personnelle	Pas de différence entre les groupes							
Activité physique	Pas de différence entre les groupes							
Indice de masse corporelle	Pas de différence entre les groupes					supériorité d'amélioration dans le groupe traité, taille d'effet : $r = -0,569$		

WHO-5 = World Health Organisation-Five; IPAQ = international physical activity questionnaire; BMI=Body Mass Index ;

GSE = Generalized Self Esteem Scale ; AQoL-8D = Assessment of Quality of Life; WHOQOL-BREF = World Health Organization Quality Of Life; BSES = Basic Self-Esteem Scale

Tableau 8 : Analyses des résultats secondaires qualité du régime alimentaire

	SMILE	HELFIMED
Echelles	Modi MedDiet score	14-Mediterranean Diet SQD
Régime méditerranéen	Supériorité d'amélioration dans le groupe traité, $p < 0,001$, Cohens'd = 1,63 IC 95% [0,74,1,98]	Supériorité d'amélioration dans le groupe traité, $p < 0,001$ mais pas de maintien de la différence significative entre les groupes à 6 mois.
Ingesta		NC

NC = non connu; SDQ = Simple dietary Questionnaire

Tableau 9 : Analyse des paramètres biologiques

	SMILE	HELFIMED (+OMEGA 3)
Biomarqueurs	Acides gras polyinsaturés oméga 6 et oméga 3	Oméga 3 membrane des erythrocytes
Différence entre les groupes	Pas de différence	différence entre les groupe en faveur du groupe contrôle

HDL = High Density Lipids ; LDL = Low Density Lipids

5. Synthèse des résultats

Le score de dépression à 3 mois est amélioré dans deux études sur trois. Dans toutes les études une amélioration de la symptomatologie était observée après la mise en place des interventions (sociales ou nutritionnelles). Dans les groupes ayant reçu l'intervention alimentation méditerranéenne (SMILE et HELFIMED) les améliorations à 3 mois étaient supérieures à celles observées dans les groupes contrôles. Pour l'essai HELFIMED qui présentait un suivi à 3 mois après arrêt de l'intervention (soit à 6 mois après le début de l'étude), l'amélioration de la symptomatologie persistait dans les deux groupes mais la différence entre le groupe traité et contrôle n'était alors plus significative ($p=0.936$).

Les résultats d'analyse de sensibilité suggèrent que la supériorité de l'intervention nutritionnelle est robuste aux données manquantes.

Le risque de biais provient de l'auto-questionnaire utilisé dans l'étude HELFIMED et FASTING MD du fait du risque de biais de déclaration.

Les scores de santé mentale étaient améliorés de manière hétérogène en fonction des variables et des échelles utilisées. Les résultats étaient en faveur d'une amélioration de la santé mentale en lien avec l'amélioration de l'alimentation. En dehors du critère de jugement principal, la santé mentale a été mesurée avec des outils différents dans les trois études. Les mesures d'anxiété et de dépression de l'essai SMILE montraient une supériorité du groupe alimentation, de même que pour l'évolution subjective des

symptômes (CGI-I). Les mesures d'émotions et d'humeur étaient favorables au groupe alimentation. L'estime de soi était plus augmentée dans le groupe traité dans l'essai FASTING MD.

L'évolution des critères de santé globale était similaire entre les groupes traités et contrôles mais l'utilisation d'échelles différentes ne permet pas la comparaison des résultats. L'unique mesure de critère secondaire qui est retrouvée dans les trois essais est celle de la qualité de vie. Cependant l'essai FASTING MD utilise une échelle de qualité de vie pour mesurer la santé mentale. Ces éléments limitent l'interprétation de la similarité des résultats secondaires entre les études.

Les mesures de critères biologiques ne montrent pas de différence en faveur des groupes dont l'alimentation était améliorée. La seule différence était en faveur du groupe contrôle avec une amélioration du ratio oméga6/oméga3.

Il existe des corrélations significatives entre l'augmentation d'ingestion de certains aliments et la diminution de symptômes. L'augmentation du ratio de fruit et de légumes était liée à une diminution de l'anxiété et la dépression ainsi qu'à l'amélioration des items de la qualité de vie. D'un point de vue temporel ces résultats étaient hétérogènes : certaines améliorations apparaissaient uniquement à partir de 6 mois et d'autres ne se maintenaient pas après 6 mois.

Les résultats entre les deux études utilisant le régime méditerranéen sont concordants pour le critère de jugement principal. Les résultats de l'étude « FASTING MD » rendent la synthèse inconsistante sur le critère de jugement principal. Dans cette étude la restriction calorique temporaire n'a pas mis en évidence d'efficacité significativement supérieure au groupe contrôle.

DISCUSSION

Nous avons étudié l'efficacité des interventions nutritionnelles avec une modification de l'alimentation de 12 semaines minimum dans le traitement de l'état dépressif caractérisé. Les résultats de notre revue sont en faveur d'une efficacité de l'alimentation méditerranéenne dans le traitement de la dépression. Ils s'inscrivent dans la lignée de résultats positifs (321) (322) qui ont montré l'efficacité de ces interventions dans le traitement des symptômes dépressifs (infra-cliniques et cliniques). L'hétérogénéité des résultats des interventions de moins de 3 mois a amené les auteurs à préconiser des durées d'interventions de 12 semaines minimum. Nous avons pris en compte ces recommandations dans nos critères d'inclusion (1). Par ailleurs, le régime mimant le jeûne n'a pas montré de supériorité par rapport au groupe contrôle, et l'article présente un haut risque de biais (voir annexe 2 p. 116).

Notre revue présente plusieurs limites. L'inclusion d'un article à haut risque de biais expose les résultats de la revue au risque de biais. Cependant, ce risque est peut-être surévalué par l'outil RoB 2.0. En effet, cet outil a été développé pour les essais contrôlés randomisés dont le gold standard est le double aveugle. Cette condition ne peut pas exister au sein des interventions nutritionnelles (les personnes ne peuvent pas être en aveugle de ce qu'elle mange). Cependant, les résultats de l'ANDQCC (outil développé pour les interventions nutritionnelles) sont cohérents avec ceux du RoB 2.0 et l'ANDQCC a montré une meilleure validité inter-évaluateur que le RoB 2.0 (323).

Le faible effectif que représente la population incluse limite l'interprétation et l'extrapolation des résultats (289 sujets). De plus, l'utilisation d'échelles différentes dans les études rends les résultats non comparables d'un point de vue statistique et limite la portée de leur interprétation. Enfin, l'absence de double aveugle inhérent aux interventions nutritionnelles expose au biais de performance.

Concernant l'essai FASTING MD, la modification d'alimentation utilisée est un type de restriction calorique peu connu et peu étudié appelé « régime mimant le jeûne ». Il s'agit d'une restriction calorique par cycle de 5 jours par mois. Dans cet article, il existe des imprécisions méthodologiques qui exposent au risque de biais. Les données précisant qui administre les échelles d'hétéro-évaluation ne sont pas rapportées, il n'est pas non plus précisé si cette personne connaît le statut de randomisation des sujets. De même, qu'il n'est pas précisé quand les sujets ont eu connaissances de leur randomisation. Nous avons contacté le premier auteur pour un complément d'information concernant ces points, nous restons dans l'attente d'une réponse. De plus, il n'est pas rapporté de mesure de l'adhésion à l'intervention, ce qui expose au biais de confusion. Par ailleurs, les données manquantes des sortis d'étude ne sont pas prise en compte dans l'analyse, cela expose au biais d'attrition. Enfin, l'effectif de cette étude est restreint. Les résultats de l'essai FASTING MD sont incongruents aux résultats des deux autres articles dont la méthodologie présente moins de risque de biais (SMILE et HELFIMED).

Compte tenu de ces éléments, nous avons conservé FASTING MD dans notre analyse car il évalue un deuxième type de régime. Il permet d'apporter une comparaison aux résultats positifs des deux autres articles. Différentes hypothèses, qui peuvent être complémentaires, pourraient expliquer l'absence d'efficacité de l'intervention dans cette étude. Tout d'abord, il existe peu de précision sur les explications données au groupe traité. De ce fait, l'intervention était peut-être suboptimale car les sujets traités n'avaient pas de suivi nutritionnel au cours de l'étude. Il a pu exister une difficulté d'observance du protocole et il n'existe pas de mesure directe de l'adhésion au traitement. Cette dernière est indirectement estimée par les auteurs par la diminution de l'IMC.

Deuxièmement, la compréhension théorique de l'efficacité du régime mimant le jeûne sur la santé est encore partielle (319), la nature du lien entre restriction calorique et santé mentale n'est peut-être pas directe ou elle est influencée par d'autres facteurs.

De plus, l'absence d'efficacité peut être inhérente au design de l'étude. Le recrutement sur la base du volontariat a peut-être sélectionné des personnes souhaitant recevoir une thérapie individuelle mais ayant peu de motivation à la modification de leur alimentation. Si c'est le cas, il pourrait être intéressant de contrôler avec un autre critère qu'une thérapie individuelle. Le très petit échantillon de ce projet pilote peut expliquer ces résultats négatifs. L'amélioration de l'estime de soi, en l'absence d'efficacité du régime sur la dépression, peut indiquer une amélioration cognitivo-comportementale en lien avec la nature de l'intervention (objectif de régime atteint). Ceci serait en faveur de l'absence d'efficacité biologique du régime sur l'EDC. L'étude d'un potentiel lien entre régime mimant le jeûne et la santé mentale semble néanmoins intéressante à poursuivre.

Concernant l'essai HELFIMED, la supplémentation en huile de poisson expose à un biais de confusion mais l'analyse des données ne met pas en évidence de corrélation avec l'amélioration de la dépression.

Enfin, une limite majeure de ce travail est l'absence d'au moins un deuxième lecteur et reviseur qui induit un risque d'erreur et de biais. Nos connaissances initiales en nutrition humaine et ses spécificités en recherche biomédicale étaient également limitées.

Les forces de notre travail viennent de l'application de critères d'inclusion spécifiques qui permettent de sélectionner des études portant sur des populations semblables (personnes de moins de 65 ans présentant un état dépressif caractérisé, sans comorbidité chronique et/ou sévère). Les critères choisis ont permis de sélectionner des études dont le design a été créé pour la mesure d'un objectif principal psychiatrique. Ceci répond à notre question de recherche et limite les risques de biais. De plus, il nous semble que cette sélectivité permet de mener des réflexions cliniques concrètes, pour une population bien définie, fréquemment rencontrée dans la pratique clinique de la psychiatrie de l'adulte.

La cohérence des résultats entre les essais SMILE (intervention individuelle) et HELFIMED (intervention groupale) associée à l'absence de perte de poids est en faveur d'un effet médié par les vertus nutritives de l'alimentation. L'intervention au sein de ces deux études variait sur l'aspect convivial ou social. L'essai SMILE proposait des séances individuelles alors que l'essai HELFIMED proposait des séances en groupe. Malgré cela, l'essai SMILE a mis en évidence une amélioration similaire à celle observée dans HELFIMED ce qui est en faveur d'une efficacité de la composante nutritive de l'alimentation en dehors de l'efficacité de l'aspect convivial, social. D'autant plus en faveur que cet élément était déjà contrôlé par le groupe contrôle.

La question de la faisabilité et de l'adhésion se pose dans une population qui présente souvent une diminution voire une disparition de l'appétit. Ce travail montre la faisabilité d'une intervention nutritionnelle chez des personnes avec un état dépressif caractérisé.

Le recrutement sur la base du volontariat induit un risque de biais de sélection qui limite l'extrapolation des résultats à une population plus large. Le volontariat permet de sélectionner des sujets motivés à modifier leur alimentation. Dans l'essai SMILE l'intervention était d'autant plus efficace que l'adhésion y était forte. Le fait de cibler des personnes motivées et de les soutenir tout au long de la prise en soin pour un maintien d'une bonne adhésion semble important et pourrait participer à augmenter l'efficacité du traitement.

En prévention primaire, les applications concrètes en pratique psychiatrique pourraient être la mise en place d'un dépistage des sujets ayant une qualité de régime alimentaire basse. Ceci pourrait être réalisé lors de l'entretien psychiatrique. Une fois dépisté, le psychiatre pourrait évaluer la motivation au changement de la personne par un entretien motivationnel, expliquer les principes fondamentaux et délivrer des conseils alimentaires simples. Il pourrait ensuite orienter la personne vers un professionnel nutritionniste pour une prise en soin plus spécialisée.

Par ailleurs, ces résultats offrent des perspectives de prévention secondaire. Des études ont mis en évidence une association entre la qualité de l'alimentation et le risque de dépression (324) suggérant que l'alimentation et sa qualité joue aussi un rôle dans la survenue de l'EDC. Chez des personnes ayant présenté un premier EDC, il pourrait être mis en place des conseils d'alimentation et un accompagnement nutritionnel en prévention des rechutes, notamment chez les personnes souffrant de trouble unipolaire récurrent, et plus globalement pour le maintien d'une bonne santé mentale.

Les connaissances de l'impact de l'amélioration de l'alimentation sur la santé mentale sont restreintes. Les recherches futures pourraient s'orienter vers une optimisation des interventions nutritionnelles. Premièrement, par l'augmentation de la durée de l'intervention et du suivi post intervention. Ceci permettrait d'explorer la réplication des résultats et les conditions nécessaires au maintien de la supériorité par rapport aux interventions sociales. En effet, dans l'essai HELFIMED (période de suivi la plus longue) la supériorité à 6 mois du groupe traité n'est pas maintenue. Ceci interroge sur les facteurs

influençant le maintien de l'efficacité et son optimisation dans le temps : faut-il poursuivre l'intervention sur une durée beaucoup plus longue (avec des rendez-vous plus espacés) ou bien faut-il une durée d'intervention plus longue (suivi rapproché) ?

Deuxièmement, l'étude d'autres formes d'amélioration alimentaire ayant prouvé leur efficacité en santé pourrait être intéressante, notamment le jeûne intermittent (considéré comme une restriction calorique) (325). Enfin, l'intérêt des supplémentations dans les premières semaines pour traiter les carences fréquentes pourrait être étudié.

Ensuite, l'amélioration du diagnostic pourrait passer par la détermination de biomarqueurs. Il n'existe pas à ce jour de marqueur dosable remplissant les critères de sensibilité et de spécificité permettant de définir un marqueur diagnostique validé. La poursuite des recherches pour préciser la nature du lien entre les marqueurs sanguins et l'état dépressif caractérisé semble importante à poursuivre. En effet, une augmentation des molécules inflammatoires est retrouvée dans certains EDC (argument en faveur d'un sous-groupe d'EDC). La protéine C réactive (CPR) et l'interleukine 6 (IL6) sont augmentées mais les études n'ont pas réussi à définir si c'était une association de trouble ou s'il existait une vraie corrélation biologique entre l'EDC et l'augmentation des marqueurs inflammatoires. En effet, leurs cascades métaboliques sont d'une grande complexité et les facteurs confondants difficiles à ajuster (IL6) (326). L'association de l'augmentation de la CRP dans la dépression n'a pas encore démontrée son indépendance par rapport à des facteurs confondant socio-économiques et psychosociaux (327).

Cependant, la définition de marqueurs biologiques de diagnostics et de suivi est une étape clé. Elle permettrait de préciser des sous-groupes d'EDC basés sur les mécanismes physiopathologiques. Ces outils pourraient aider à expliquer l'amélioration clinique par l'alimentation. En effet, s'agit-il d'une amélioration du statut inflammatoire, d'une amélioration du microbiote, d'une amélioration de facteur métabolique ou encore d'une amélioration globale des différents facteurs ? Ces marqueurs pourraient aider à expliquer les mécanismes sous tendant la relation de corrélation entre des aliments spécifiques et des symptômes précis retrouvés dans HELFIMED. Enfin, la meilleure compréhension des mécanismes d'efficacité permettrait d'optimiser le design des interventions nutritionnelles.

En ce qui concerne l'hypothèse de la dysbiose, il n'existe pas de marqueur spécifique directe (fécal ou sanguin), la recherche utilise le prélèvement fécal pour attester des modifications de diversité du microbiote (technique de séquençage du microbiome). Actuellement ces prélèvements et leur analyse ne sont pas réalisés en dehors de la recherche.

Plusieurs questionnements émergent de l'analyse de ce travail. Premièrement, le sens de la relation entre la dépression et l'alimentation : la détérioration de l'alimentation est-elle une cause de la dépression, un facteur précipitant ou une conséquence ? Deuxièmement, les interactions entre l'amélioration de l'alimentation et les traitements (médicamenteux et psychothérapeutiques) : les traitements antidépresseurs sont-ils potentialisés par l'amélioration de l'alimentation, l'amélioration clinique est-

elle alors dépendante d'un traitement concomitant ? Les trois essais incluait des sujets avec et sans traitement pharmaceutique ou psychothérapeutique mais il n'existe pas d'analyse de sous-groupe ciblant le critère traitement. Cependant, les personnes qui remplissaient les critères de résistance aux antidépresseurs ont été exclues de l'essai SMILE mais pas de l'essai HELFIMED, il semble donc peu probable que leur présence influence fortement les résultats.

Par contre les personnes avec une dépression et un haut score de qualité d'alimentation ont été exclues de l'étude HELFIMED. Ceci semble tout d'abord en faveur de l'existence de personne souffrant de dépression avec un bon régime alimentaire, mais ne permet pas de savoir si leur régime préexistait à la dépression ou si elles l'ont adoptées à posteriori. Malgré une méta analyse récente mettant en évidence une augmentation du risque de dépression chez les personnes ayant des régimes alimentaires de basse qualité (324), le sens de l'association entre la dépression et l'alimentation n'est pas complètement éclaircit.

L'impact de l'alimentation est déjà connu dans d'autres domaines médicaux. C'est le cas des maladies cardiovasculaires. La composante pro-inflammatoire du régime alimentaire y est documentée, et la population générale est sensibilisée à cette corrélation. Le dosage de la CRP est utilisé comme biomarqueurs du risque cardio-vasculaire (84) et les programmes de soins après un infarctus incluent une éducation nutritionnelle.

Des arguments soutiennent l'implication de ces mécanismes pathologiques en psychiatrie. Nous avons vu plus haut que les phénomènes intéressant l'organisme entier avaient un impact sur le cerveau et pouvait mener à l'apparition de symptômes psychiatriques. Cela replace la santé mentale au cœur de la santé d'un organisme dont elle ne peut être séparée. La nature transversale de ces nouveaux éléments pourrait amener les psychiatres à collaborer avec d'autres spécialistes : médecine interne, gastroentérologie, endocrinologue et nutritionniste.

L'impact de l'alimentation dans la santé mentale demande des nombreuses précisions. Nous proposons ici plusieurs hypothèses formulées par des chercheurs qui ont retenus notre attention. La modification d'alimentation survenant au moment de la prise d'indépendance à l'âge adulte pourrait être responsable du pic d'incidence des troubles psychiatriques à cette période de la vie, notamment du fait de son impact sur le microbiote (modification de l'équilibre des fonctions acquis à la fin de l'adolescence à nouveau perturbé) (*Felice Jacka, Food and Mood Center, Deakin University*). A cette hypothèse il existe plusieurs facteurs confondants psycho-sociaux (départ du foyer familial, stress psychologiques d'adaptation à un nouvel environnement).

D'autres auteurs font l'hypothèse que les modifications d'alimentation dans la dépression sont une tentative de traitement du trouble de l'humeur (328). Les personnes consomment alors des aliments permettant un relargage rapide de neurotransmetteurs excitateurs du système nerveux central permettant de soutenir leur humeur (329).

Enfin, le déséquilibre du microbiote, fréquent dans la dépression, est parfois considéré comme le chaînon manquant permettant de mettre en lien, via l'axe microbiote-intestin-cerveau, le régime occidental avec l'augmentation d'incidence de la dépression.

Pour répondre à la question initialement posée, il semble nécessaire d'intégrer ces nouvelles connaissances et résultats, et de développer une collaboration entre nutritionniste et psychiatre. La nutrition est une discipline complexe en constante évolution, le développement d'une collaboration permettrait un enrichissement mutuel. Cependant, la formation des psychiatres à ces nouvelles connaissances fondamentales en santé mentale semble nécessaire et pourrait servir de socle à un parcours coordonné des personnes souffrant de dépression. La collaboration entre nutritionniste et psychiatre pourrait s'étendre bien au-delà du traitement des troubles du comportement alimentaire. Le développement du dépistage et de l'information délivré par le psychiatre pourrait faire l'objet d'un travail collaboratif. Le développement d'un outil de dépistage standardisé adapté à la pratique psychiatrique pourrait en faire partie.

Par ailleurs, fort de notre expérience au sein de différentes structures de soins psychiatriques, la modification de l'alimentation pourrait être proposée au sein de structure de soin privé. Elle nous semble très intéressante d'un point de vue thérapeutique et réalisable d'un point de vue financier et pratique. En effet, les structures privées sont à notre connaissance moins subordonnées à certaines recommandations et directives régionales. Elles peuvent donc plus facilement apporter des modifications à leur service de restauration. De plus, elles reçoivent une majorité de personnes avec un trouble de l'humeur (clinique ou infraclinique) et la durée moyenne de séjour est souvent plus longue que dans les services d'hospitalisation publics. Elle permettrait donc d'observer un effet positif de l'alimentation au cours de l'hospitalisation et de l'évaluer plus facilement. Il pourrait aussi être mis en place des ateliers de cuisine pour développer l'aspect social de l'alimentation et éduquer les personnes hospitalisées à une meilleure alimentation par l'intervention d'un professionnel. L'hypothèse de prévention des rechutes par l'alimentation reste elle à vérifier. Cela appuie l'importance de la prise en soin globale des personnes pour améliorer la santé mentale.

Enfin, ces connaissances ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques en cours d'études. Certaines méritent une attention particulière : l'efficacité des probiotiques, des suppléments (traitement des carences), des traitements anti-inflammatoires, des effets anti-inflammatoires des neuroleptiques mais aussi l'altération du microbiote par les neuroleptiques, la médiation des effets secondaires des antidépresseurs par le microbiote. La supplémentation systématique en oméga 3 de toute personne présentant un trouble psychiatrique.

Ce travail soulève des considérations nosographiques et théoriques. Le mode de vie a un impact sur la santé globale et la santé mentale n'échappe pas à la règle. Les éléments nouveaux présentés dans ce travail replacent la pratique psychiatrique au cœur de la médecine « corps entier ». Une inflammation

chronique de l'organisme, les produits du métabolisme bactérien peuvent influencer la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et induire une inflammation du SNC. De plus, les études épidémiologiques mettent en évidence des associations entre les pathologies psychiatriques et certaines pathologies métaboliques (obésité, syndrome métabolique etc.) en faveur de l'hypothèse d'une cause commune à ces pathologies. L'expression cérébrale de l'atteinte produirait les troubles psychiatriques (pour une proportion des personnes pour chaque trouble).

En effet, il semble qu'il existe des origines étiologiques distinctes au sein d'un même ensemble nosologique. La caractérisation de sous-groupes au sein d'une même pathologie pourrait permettre de pratiquer une médecine personnalisée plus efficace. D'un point de vue expérimental, cela permettrait probablement d'avoir une meilleure reproductibilité des études (marqueurs biologiques, traitement) en ciblant le sous-groupe d'intérêt pour un traitement ou un biomarqueur défini.

Certains auteurs évoquent un changement de paradigme de la nosographie psychiatrique et préconisent une redéfinition des troubles par les études épidémiologiques et non plus sur des critères cliniques comme c'est le cas actuellement (330). Cela permettrait a priori de réduire l'hétérogénéité des réponses aux traitements et de diminuer les cas de résistances.

Une limite de ce travail est l'absence de recherche bibliographique des autres composantes influençant l'alimentation (déterminants socio-économique, psycho-sociaux, culturels). Cette recherche porterait autant sur les professionnels qui véhiculent leurs propre savoir et représentation dans leur pratique professionnelle, que les patients eux-mêmes. La nourriture et le fait de se nourrir sont éminemment sociaux. Il est donc nécessaire de prendre toutes ces composantes en compte. La dépression atteint gravement l'élan de vie, l'appétit et l'envie de partager avec les autres qui sont au cœur même de l'action de se nourrir. Les personnes avec des troubles psychiatriques sont exposées à une qualité d'alimentation plus faible du fait de la précarité socio-économique en lien avec leur trouble. L'étude et l'intrication de ces déterminants en collaboration avec des professionnels nutritionnistes et sociologues pourrait faire l'objet d'un autre travail collaboratif riche. Il pourrait être préliminaire à la création d'actions de sensibilisation et/ou de formation à l'amélioration de l'alimentation auprès des professionnels de santé psychiatrique (CMP, équipe de secteur ambulatoire).

La psychiatrie nutritionnelle et l'immunopsychiatrie sont de nouveaux champs psychiatriques en plein essor tant sur le plan clinique qu'expérimentale invitant au développement d'une médecine translationnelle personnalisée.

CONCLUSION

Le lien entre l'alimentation et les troubles psychiatriques existe et il semble en grande partie médié par l'axe microbiote-intestin-cerveau. Les résultats des études fondamentales et expérimentales décrivent cette communication complexe et bidirectionnelle.

L'alimentation semble donc jouer un rôle dans la survenue des troubles psychiatriques et dans leur évolution. L'amélioration de l'alimentation, qu'elle soit minime ou importante, a un impact positif sur la santé. Une modification de l'alimentation pourrait être un levier thérapeutique présentant peu de risque dans le traitement des troubles psychiatriques. Cependant, il existe à ce jour peu d'études cliniques spécifiques sur l'impact de la nutrition sur les troubles psychiatriques.

Ce travail rassemble des éléments qui invitent le psychiatre à porter une attention plus particulière sur la nutrition et son implication en santé mentale et dans les maladies psychiatriques. De plus, les personnes souffrant de dépression semblent motivées par les interventions nutritionnelles malgré le fait qu'elles présentent des symptômes impliquant l'alimentation. Néanmoins, d'autres études mesurant des marqueurs biologiques spécifiques et portant sur des populations plus grandes sont nécessaires pour poursuivre la caractérisation de l'efficacité de ces interventions.

Par ailleurs, des traitements anti-inflammatoires ou probiotiques pourraient un jour faire partie de l'arsenal thérapeutique mais d'autres études sont nécessaires pour préciser leurs indications et leurs conditions d'utilisation. Ces éléments replacent la santé mentale au sein de la santé de l'organisme en entier.

L'enjeu clinique repose sur le dépistage et l'orientation ainsi que sur la collaboration entre professionnels, soulignant la pluridisciplinarité nécessaire à la médecine psychiatrique. La création d'un outil de dépistage des alimentations de faible qualité à l'usage des psychiatres pourrait être intéressant.

Dans ce travail, il a également été mis en évidence l'intérêt de la caractérisation de sous-groupes homogènes pour orienter la recherche clinique et fondamentale. Ces sous-groupes pourraient favoriser l'évolution vers la pratique d'une médecine translationnelle et personnalisée.

SOURCES – BIBLIOGRAPHIE :

1. O'Neill S, Minehan M, Knight-Agarwal CR, Turner M. Depression, Is It Treatable in Adults Utilising Dietary Interventions? A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 27 mars 2022;14(7):1398.
2. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 30 juin 2020;8(1):103.
3. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 29 avr 2016;352(6285):565-9.
4. Hofer U. The majority is uncultured. *Nat Rev Microbiol*. déc 2018;16(12):716-7.
5. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. janv 2015;31(1):69-75.
6. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*. 19 août 2016;14(8):e1002533.
7. Bilen M, Dufour JC, Lagier JC, Cadoret F, Daoud Z, Dubourg G, et al. The contribution of culturomics to the repertoire of isolated human bacterial and archaeal species. *Microbiome*. 24 mai 2018;6(1):94.
8. Grigoroff S. Etude sur le lait fermenté comestible: le « Kissélo-mléko » de Bulgarie. 1905;
9. Schlegel V. Isabelle Cavé, État, santé publique et médecine à la fin du XIXe siècle français. *Lectures* [Internet]. 15 juin 2016 [cité 10 sept 2022]; Disponible sur: <https://journals.openedition.org/lectures/21020>
10. Ohnmacht C, Park JH, Cording S, Wing JB, Atarashi K, Obata Y, et al. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ t⁺ T cells. *Science*. 28 août 2015;349(6251):989-93.
11. Rees CEM, Todd M, Dowd JB, Aiello AE. The Impact of Bisphenol A and Triclosan on Immune Parameters in the U.S. Population, NHANES 2003–2006. *Environmental Health Perspectives*. mars 2011;119(3):390-6.
12. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. févr 2015;21(2):109-17.
13. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. avr 2014;63(4):559-66.
14. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine*. 15 juin 2016;8(343):343ra82-343ra82.
15. Tollånes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatr*. juill 2008;153(1):112-6.
16. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 21 mai 2014;6(237):237ra65.

17. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 1 janv 2015;26(s2):26050.
18. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *British Journal of Nutrition*. oct 2013;110(7):1253-62.
19. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. janv 2014;505(7484):559-63.
20. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. mars 2018;555(7698):623-8.
21. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. août 2020;69(8):1510-9.
22. Yang L, Bajinka O, Jarju PO, Tan Y, Taal AM, Ozdemir G. The varying effects of antibiotics on gut microbiota. *AMB Express*. 16 août 2021;11(1):116.
23. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JJ, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 18 déc 2009;326(5960):1694-7.
24. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. août 2012;488(7410):178-84.
25. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. *PLOS ONE*. 17 mai 2010;5(5):e10667.
26. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 févr 2011;108(7):3047-52.
27. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 1 juill 2004;558(Pt 1):263-75.
28. Bojović K, Ignjatović Đ, Ilić A, Soković Bajić S, Vojnović Milutinović D, Tomić M, Golić N, et al. Gut Microbiota Dysbiosis Associated With Altered Production of Short Chain Fatty Acids in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 [cité 27 sept 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00223>
29. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. sept 2014;20(9):509-18.
30. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 16 nov 2018;362(6416):776-80.
31. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. déc 2020;113(12):2019-40.
32. Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. juill 2020;20(7):411-26.

33. Abu-Shanab A, Quigley EMM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. déc 2010;7(12):691-701.
34. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 14 mars 2020;8(1):36.
35. Ver Heul A, Planer J, Kau AL. The Human Microbiota and Asthma. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 1 déc 2019;57(3):350-63.
36. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. 1 sept 2018;61(3):357-71.
37. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 21 déc 2006;444(7122):1027-31.
38. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. déc 2006;444(7122):1022-3.
39. Wen L, Ley RE, Volchkov PV, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 23 oct 2008;455(7216):1109-13.
40. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 4 oct 2012;490(7418):55-60.
41. Horta-Baas G, Romero-Figueroa M del S, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Immunology Research*. 30 août 2017;2017:e4835189.
42. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, et al. Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2018 [cité 31 juill 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00432>
43. Endres K, Schäfer KH. Influence of Commensal Microbiota on the Enteric Nervous System and Its Role in Neurodegenerative Diseases. *JIN*. 2018;10(3):172-80.
44. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers*. janv 2019;11(1):38.
45. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol*. sept 2021;44(7):519-35.
46. Alexander JL, Wilson ID, Teare J, Marchesi JR, Nicholson JK, Kinross JM. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2017;14(6):356-65.
47. Siopi E, Chevalier G, Katsimpardi L, Saha S, Bigot M, Moigneu C, et al. Changes in Gut Microbiota by Chronic Stress Impair the Efficacy of Fluoxetine. *Cell Reports*. 17 mars 2020;30(11):3682-3690.e6.
48. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nat Rev Immunol*. août 2017;17(8):461-3.

49. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Bosch L, Bruneau A, Ferrere G, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut*. 1 mai 2016;65(5):830-9.
50. Gomez A, Petrzelkova KJ, Burns MB, Yeoman CJ, Amato KR, Vlckova K, et al. Gut Microbiome of Coexisting BaAka Pygmies and Bantu Reflects Gradients of Traditional Subsistence Patterns. *Cell Reports*. 8 mars 2016;14(9):2142-53.
51. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature*. oct 2007;449(7164):804-10.
52. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Science Advances*. 17 avr 2015;1(3):e1500183.
53. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell*. 14 août 2014;158(4):705-21.
54. Hantsoo L, Zemel BS. Stress gets into the belly: Early life stress and the gut microbiome. *Behavioural Brain Research*. 24 sept 2021;414:113474.
55. Savin Z, Kivity S, Yonath H, Yehuda S. Smoking and the intestinal microbiome. *Arch Microbiol*. 1 juill 2018;200(5):677-84.
56. Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2019;16(4):235-46.
57. O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, Murphy EF, Molloy MG, Shanahan F, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes*. 4 mars 2015;6(2):131-6.
58. Rescigno M. Intestinal microbiota and its effects on the immune system. *Cellular Microbiology*. 2014;16(7):1004-13.
59. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. nov 2009;9(11):799-809.
60. Moog F. The Lining of the Small Intestine. *Scientific American*. 1981;245(5):154-79.
61. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*. 27 mars 2014;157(1):121-41.
62. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 1 oct 2018;55(2):107-17.
63. Martin R, Nauta A, Ben Amor K, Knippels L, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 1 nov 2010;1(4):367-82.
64. Gershon MD. The Enteric Nervous System: A Second Brain. *Hospital Practice*. 15 juill 1999;34(7):31-52.
65. Gershon MD, Tack J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. *Gastroenterology*. 1 janv 2007;132(1):397-414.
66. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. déc 2002;420(6917):853-9.
67. Goyal RK. CrossTalk opposing view: Interstitial cells are not involved and physiologically important in neuromuscular transmission in the gut. *J Physiol*. 15 mars 2016;594(6):1511-3.

68. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell*. 9 avr 2015;161(2):264-76.
69. De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 19 juin 2018;115(25):6458-63.
70. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*. 15 août 2018;1693:128-33.
71. Mavroggiorgou P, Mersmann C, Gerlach G, Herpertz S, Juckel G. Skin Diseases in Patients with Primary Psychiatric Disorders. *Psychiatry Investig*. févr 2020;17(2):157-62.
72. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2018 [cité 31 juill 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01459>
73. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*. févr 2002;64(1):52-60.
74. Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1 mars 2016;22(3):752-62.
75. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 1 mai 2021;6(5):359-70.
76. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2008;23(2):183-9.
77. Hand TW, Vujkovic-Cvijin I, Ridaura VK, Belkaid Y. Linking the Microbiota, Chronic Disease, and the Immune System. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1 déc 2016;27(12):831-43.
78. Frank DN, Zhu W, Sartor RB, Li E. Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends in Microbiology*. 1 sept 2011;19(9):427-34.
79. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular Microbiology*. 2014;16(7):1024-33.
80. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 1 août 2019;68(8):1516.
81. Burgueño JF, Abreu MT. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mai 2020;17(5):263-78.
82. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [cité 31 juill 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.673708>
83. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 1 janv 2012;3(1):4-14.
84. van den Munckhof ICL, Kurilshikov A, ter Horst R, Riksen NP, Joosten L a. B, Zhernakova A, et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic

- cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obesity Reviews*. 2018;19(12):1719-34.
85. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. janv 2017;10(1):18-26.
 86. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 1 oct 2019;99(4):1877-2013.
 87. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1 mai 2002;23(5):238-45.
 88. Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev Drug Discov*. sept 2005;4(9):775-90.
 89. 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. *Science Translational Medicine*. 19 nov 2014;6(263):263ra158-263ra158.
 90. Galea I, Perry VH. The blood-brain interface: a culture change. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 févr 2018;68:11-6.
 91. Marin I, Kipnis J. Learning and memory ... and the immune system. *Learn Mem*. 10 janv 2013;20(10):601-6.
 92. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends Immunol*. janv 2007;28(1):12-8.
 93. Rua R, Johnson K, McGavern DB. Discovery of two meningeal macrophage populations with differential roles during homeostasis and inflammation. *The Journal of Immunology*. 1 mai 2017;198(1 Supplement):68.6-68.6.
 94. Weinhard L, di Bartolomei G, Bolasco G, Machado P, Schieber NL, Neniskyte U, et al. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat Commun*. 26 mars 2018;9(1):1228.
 95. Bradbury TN, Miller GA. Season of birth in schizophrenia: A review of evidence, methodology, and etiology. *Psychological Bulletin*. 1985;98:569-94.
 96. Stein M, Miller AH, Trestman RL. Depression, the Immune System, and Health and Illness: Findings in Search of Meaning. *Archives of General Psychiatry*. 1 févr 1991;48(2):171-7.
 97. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 juin 2012;83(6):638-45.
 98. Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 oct 2002;16(5):575-80.
 99. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 févr 2007;21(2):153-60.
 100. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O’Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*. 12 sept 2013;11(1):200.

101. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1437(1):57-67.
102. Konsman JP. Inflammation and Depression: A Nervous Plea for Psychiatry to Not Become Immune to Interpretation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 14 févr 2019;12(1):E29.
103. Hepgul N, Cattaneo A, Agarwal K, Baraldi S, Borsini A, Bufalino C, et al. Transcriptomics in Interferon- α -Treated Patients Identifies Inflammation-, Neuroplasticity- and Oxidative Stress-Related Signatures as Predictors and Correlates of Depression. *Neuropsychopharmacol*. sept 2016;41(10):2502-11.
104. Estes ML, McAllister AK. Alterations in Immune Cells and Mediators in the Brain: It's Not Always Neuroinflammation! *Brain Pathology*. 2014;24(6):623-30.
105. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*. 1 janv 2006;27(1):24-31.
106. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. janv 2008;9(1):46-56.
107. Korin B, Ben-Shaan TL, Schiller M, Dubovik T, Azulay-Debby H, Boshnak NT, et al. High-dimensional, single-cell characterization of the brain's immune compartment. *Nat Neurosci*. sept 2017;20(9):1300-9.
108. Bartholomäus I, Kawakami N, Odoardi F, Schläger C, Miljkovic D, Ellwart JW, et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature*. nov 2009;462(7269):94-8.
109. Debnath M, Berk M. Th17 Pathway-Mediated Immunopathogenesis of Schizophrenia: Mechanisms and Implications. *Schizophrenia Bulletin*. 1 nov 2014;40(6):1412-21.
110. Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, Origoni AE, Khushalani S, Leweke FM, et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1 août 2013;148(1):130-7.
111. Vezzani A, Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*. 1 sept 2015;96:70-82.
112. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *The Lancet Neurology*. 1 nov 2020;19(11):919-29.
113. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. juin 2021;594(7862):259-64.
114. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 19 mai 2021;373:n1098.
115. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, Sala E, Tomasi C, De Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol*. 1 déc 2021;268(12):4422-8.
116. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry*. 1 févr 2021;8(2):130-40.

117. Keys AB. Overweight, Obesity, Coronary Heart Disease, and Mortality. *Nutrition Today*. août 1980;15(4):16-22.
118. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A, et al. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *New England Journal of Medicine*. 13 juill 2017;377(2):143-53.
119. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *British Journal of Nutrition*. janv 2015;113(S1):S1-5.
120. Wilson AS, Koller KR, Ramaboli MC, Nesengani LT, Ocvirk S, Chen C, et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Dig Dis Sci*. 1 mars 2020;65(3):723-40.
121. Merino B, Fernández-Díaz CM, Cózar-Castellano I, Perdomo G. Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease. *Nutrients*. janv 2020;12(1):94.
122. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. janv 2016;529(7585):212-5.
123. Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome*. 22 mars 2021;9(1):66.
124. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Noguerales-Fraguas F, et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*. févr 2021;13(2):699.
125. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr*. août 2002;56(3):S14-9.
126. Zainuddin MSA, Thuret S. Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. *British Medical Bulletin*. 1 sept 2012;103(1):89-114.
127. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host & Microbe*. 13 juin 2018;23(6):705-15.
128. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. oct 2015;11(10):577-91.
129. Martin-Gallausiaux C, Larraufie P, Jarry A, Béguet-Crespel F, Marinelli L, Ledue F, et al. Butyrate Produced by Commensal Bacteria Down-Regulates Indolamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO-1) Expression via a Dual Mechanism in Human Intestinal Epithelial Cells. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2018 [cité 19 sept 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02838>
130. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*. 15 janv 2015;277:32-48.
131. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*. mai 2001;178(5):399-405.
132. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. 1 mai 2020;11(3):709-23.

133. Pappolla MA, Perry G, Fang X, Zagorski M, Sambamurti K, Poeggeler B. Indoles as essential mediators in the gut-brain axis. Their role in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 1 août 2021;156:105403.
134. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. The toxic truth about sugar. *Nature*. févr 2012;482(7383):27-9.
135. Li F, Sun G, Wang Z, Wu W, Guo H, Peng L, et al. Characteristics of fecal microbiota in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Sci China Life Sci*. 1 juill 2018;61(7):770-8.
136. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated Fatty Acids, but Not Unsaturated Fatty Acids, Induce the Expression of Cyclooxygenase-2 Mediated through Toll-like Receptor 4 *. *Journal of Biological Chemistry*. 18 mai 2001;276(20):16683-9.
137. Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gómez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*. 19 juill 2002;112(4):803-14.
138. Martire SI, Maniam J, South T, Holmes N, Westbrook RF, Morris MJ. Extended exposure to a palatable cafeteria diet alters gene expression in brain regions implicated in reward, and withdrawal from this diet alters gene expression in brain regions associated with stress. *Behavioural Brain Research*. 15 mai 2014;265:132-41.
139. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. juill 2020;12(7):2097.
140. Mayne PE, Burne THJ. Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends Neurosci*. avr 2019;42(4):293-306.
141. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 29 avr 2011;35(3):676-92.
142. Kawakita E, Hashimoto M, Shido O. Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience*. 1 janv 2006;139(3):991-7.
143. Zhu F, Du B, Ma Y, Li J. The glycosidic aroma precursors in wine: occurrence, characterization and potential biological applications. *Phytochem Rev*. 1 juin 2017;16(3):565-71.
144. Dimpfel W. Rat electropharmacograms of the flavonoids rutin and quercetin in comparison to those of moclobemide and clinically used reference drugs suggest antidepressive and/or neuroprotective action. *Phytomedicine*. 1 avr 2009;16(4):287-94.
145. Bonaccio M, Iacoviello L, de Gaetano G, on behalf of the Moli-sani Investigators. The Mediterranean diet: The reasons for a success. *Thrombosis Research*. 1 mars 2012;129(3):401-4.
146. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 1 sept 2014;24(9):929-39.
147. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proceedings of the Nutrition Society*. août 2010;69(3):333-40.
148. Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to

- atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83(1):114-28.
149. Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, Jacobs DR. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *British Journal of Nutrition*. nov 2006;96(S2):S52-60.
 150. Parvez S, Malik K a., Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology*. 2006;100(6):1171-85.
 151. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutrition*. août 2014;17(8):1689-96.
 152. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mai 2009;6(5):306-14.
 153. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. mars 2017;46(1):77-89.
 154. Haji N, Mandolesi G, Gentile A, Sacchetti L, Fresegna D, Rossi S, et al. TNF- α -mediated anxiety in a mouse model of multiple sclerosis. *Experimental Neurology*. 1 oct 2012;237(2):296-303.
 155. Bishop JR, Zhang L, Lizano P. Inflammation Subtypes and Translating Inflammation-Related Genetic Findings in Schizophrenia and Related Psychoses: A Perspective on Pathways for Treatment Stratification and Novel Therapies. *Harvard Review of Psychiatry*. févr 2022;30(1):59-70.
 156. Khandaker GM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association between serum C-reactive protein and DSM-IV generalized anxiety disorder in adolescence: Findings from the ALSPAC cohort. *Neurobiology of Stress*. 1 oct 2016;4:55-61.
 157. Eraly SA, Nievergelt CM, Maihofer AX, Barkauskas DA, Biswas N, Agorastos A, et al. Assessment of Plasma C-Reactive Protein as a Biomarker of Posttraumatic Stress Disorder Risk. *JAMA Psychiatry*. 1 avr 2014;71(4):423-31.
 158. Brown AS, Sourander A, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Sundvall J, Surcel HM. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol Psychiatry*. févr 2014;19(2):259-64.
 159. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: A 25-year follow-up of the Honolulu-Asia aging study. *Annals of Neurology*. 2002;52(2):168-74.
 160. Ye Z, Kappelmann N, Moser S, Davey Smith G, Burgess S, Jones PB, et al. Role of inflammation in depression and anxiety: Tests for disorder specificity, linearity and potential causality of association in the UK Biobank. *eClinicalMedicine*. 1 août 2021;38:100992.
 161. Janković BD. From Immunoneurology to Immunopsychiatry: Neuromodulating Activity of Anti-Brain Antibodies. In: Smythies JR, Bradley RJ, éditeurs. *International Review of Neurobiology* [Internet]. Academic Press; 1985 [cité 28 sept 2022]. p. 249-314. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774208600768>
 162. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *AJP*. mars 2010;167(3):261-80.

163. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: A meta-analysis of population-based studies. *Schizophrenia Research*. 1 août 2012;139(1):161-8.
164. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychological Medicine*. févr 2013;43(2):239-57.
165. Pawlby S, Hay DF, Sharp D, Waters CS, O’Keane V. Antenatal depression predicts depression in adolescent offspring: Prospective longitudinal community-based study. *Journal of Affective Disorders*. 1 mars 2009;113(3):236-43.
166. Osborne S, Biaggi A, Chua TE, Du Preez A, Hazelgrove K, Nikkheslat N, et al. Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The Psychiatry Research and Motherhood – Depression (PRAM-D) Study. *Psychoneuroendocrinology*. 1 déc 2018;98:211-21.
167. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1 janv 1993;36(1):62-7.
168. Barker D. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatrica*. 2004;93(s446):26-33.
169. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated Inflammation Levels in Depressed Adults With a History of Childhood Maltreatment. *Archives of General Psychiatry*. 1 avr 2008;65(4):409-15.
170. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood With Depression and Psychosis in Young Adult Life: A Population-Based Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*. 1 oct 2014;71(10):1121-8.
171. Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, Timonen M, Mäki P, Miettunen J, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 janv 2017;59:253-9.
172. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 2012;141(1):1-10.
173. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 1 mai 2014;155(1):101-8.
174. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. déc 2016;21(12):1696-709.
175. Tzoulaki I, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Leinonen M, Pouta A, Paldanius M, et al. Size at birth, weight gain over the life course, and low-grade inflammation in young adulthood: northern Finland 1966 birth cohort study. *European Heart Journal*. 1 avr 2008;29(8):1049-56.
176. Bufalino C, Hepgul N, Aguglia E, Pariante CM. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: A review of recent clinical studies. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 juill 2013;31:31-47.

177. Su KP, Huang SY, Peng CY, Lai HC, Huang CL, Chen YC, et al. Phospholipase A2 and Cyclooxygenase 2 Genes Influence the Risk of Interferon- α -Induced Depression by Regulating Polyunsaturated Fatty Acids Levels. *Biological Psychiatry*. 15 mars 2010;67(6):550-7.
178. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. mai 2016;21(5):642-9.
179. Bilbo S, Schwarz J. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* [Internet]. 2009 [cité 14 sept 2022];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/neuro.08.014.2009>
180. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*. 20 avr 2013;381(9875):1371-9.
181. Tamouza R, Oliveira J, Etain B, Bengoufa D, Hamdani N, Manier C, et al. HLA genetics in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. nov 2018;138(5):464-71.
182. St Pourcain B, Robinson EB, Anttila V, Sullivan BB, Maller J, Golding J, et al. ASD and schizophrenia show distinct developmental profiles in common genetic overlap with population-based social communication difficulties. *Mol Psychiatry*. févr 2018;23(2):263-70.
183. Bennabi M, Gaman A, Delorme R, Boukouaci W, Manier C, Scheid I, et al. HLA-class II haplotypes and Autism Spectrum Disorders. *Sci Rep*. 16 mai 2018;8(1):7639.
184. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*. 16 mars 2011;11(1):22.
185. Benros ME. Epidemiological prospective studies of inflammation, infections, autoimmune diseases and their association with schizophrenia and mood disorders. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2013;4(19):170-3.
186. Atladóttir HO, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. déc 2010;40(12):1423-30.
187. Flegr J, Horáček J. Negative Effects of Latent Toxoplasmosis on Mental Health. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2020 [cité 21 sept 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.01012>
188. Sutterland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MWJ, Lutter R, van Gool T, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015;132(3):161-79.
189. Leboyer M, Tamouza R, Charron D, Faucard R, Perron H. Human endogenous retrovirus type W (HERV-W) in schizophrenia: A new avenue of research at the gene–environment interface. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2013;14(2):80-90.
190. Rolland A, Jouvin-Marche E, Viret C, Faure M, Perron H, Marche PN. The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses. *J Immunol*. 15 juin 2006;176(12):7636-44.
191. Nellåker C, Yao Y, Jones-Brando L, Mallet F, Yolken RH, Karlsson H. Transactivation of elements in the human endogenous retrovirus W family by viral infection. *Retrovirology*. 6 juill 2006;3:44.

192. Perron H, Lang A. The human endogenous retrovirus link between genes and environment in multiple sclerosis and in multifactorial diseases associating neuroinflammation. *Clin Rev Allergy Immunol.* août 2010;39(1):51-61.
193. Tamouza R, Meyer U, Foiselle M, Richard JR, Wu CL, Boukouaci W, et al. Identification of inflammatory subgroups of schizophrenia and bipolar disorder patients with HERV-W ENV antigenemia by unsupervised cluster analysis. *Transl Psychiatry.* 6 juill 2021;11(1):1-8.
194. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences.* 1 sept 2008;31(9):464-8.
195. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry.* 1 mars 2001;49(5):391-404.
196. Anacker C, Cattaneo A, Luoni A, Musaelyan K, Zunszain PA, Milanese E, et al. Glucocorticoid-Related Molecular Signaling Pathways Regulating Hippocampal Neurogenesis. *Neuropsychopharmacol.* avr 2013;38(5):872-83.
197. Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain Sciences.* oct 2021;11(10):1298.
198. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73 131 Individuals. *JAMA Psychiatry.* 1 févr 2013;70(2):176-84.
199. Nemeroff CB. Prevalence and Management of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry.* :9.
200. O'Brien L, Schachtschneider AM, Koren G, Walker JH, Einarson A. Longitudinal Study of Depression, Anxiety, Irritability, and Stress in Pregnancy Following Evidence-Based Counseling on the Use of Antidepressants. *Journal of Psychiatric Practice®.* janv 2007;13(1):33-9.
201. Carvalho LA, Torre JP, Papadopoulos AS, Poon L, Juruena MF, Markopoulou K, et al. Lack of clinical therapeutic benefit of antidepressants is associated overall activation of the inflammatory system. *Journal of Affective Disorders.* 15 mai 2013;148(1):136-40.
202. Cattaneo A, Ferrari C, Uher R, Bocchio-Chiavetto L, Riva MA, the MRC ImmunoPsychiatry Consortium, et al. Absolute Measurements of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Interleukin-1- β mRNA Levels Accurately Predict Treatment Response in Depressed Patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 1 oct 2016;19(10):pyw045.
203. Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, et al. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophrenia Bulletin.* 1 sept 2015;41(5):1162-70.
204. O'Connor JC, Lawson MA, André C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry.* mai 2009;14(5):511-22.
205. Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 11 nov 2014;111(45):16136-41.
206. De Picker LJ. The future of immunopsychiatry: Three milestones to clinical innovation. *Brain Behav Immun Health.* 30 juill 2021;16:100314.

207. Juruena MF, Marques AH, Mello AF, Mello MF. A paradigm for understanding and treating psychiatric illness. *Braz J Psychiatry*. mai 2007;29:s1-2.
208. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron*. 16 janv 2019;101(2):246-259.e6.
209. Needham BD, Adame MD, Serena G, Rose DR, Preston GM, Conrad MC, et al. Plasma and Fecal Metabolite Profiles in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2021;89(5):451-62.
210. Liu F, Li J, Wu F, Zheng H, Peng Q, Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 29 janv 2019;9(1):1-13.
211. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Froli A, Iardino P, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. oct 2010;51(4):418-24.
212. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 22 févr 2017;5(1):24.
213. Williams BL, Hornig M, Parekh T, Lipkin WI. Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *mBio*. 2012;3(1):e00261-11.
214. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*. 19 déc 2013;155(7):1451-63.
215. Thomas RH, Meeking MM, Mephram JR, Tichenoff L, Possmayer F, Liu S, et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *Journal of Neuroinflammation*. 2 juill 2012;9(1):153.
216. MacFabe DF. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 1 déc 2015;26(1):28177.
217. Kratsman N, Getselter D, Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology*. 1 mars 2016;102:136-45.
218. de Theije CGM, Wu J, da Silva SL, Kamphuis PJ, Garssen J, Korte SM, et al. Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *European Journal of Pharmacology*. 1 sept 2011;668:S70-80.
219. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 mars 2012;26(3):383-92.
220. Mead J, Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunology Letters*. 1 janv 2015;163(1):49-55.
221. Sudo N. Role of Microbiome in Regulating the HPA Axis and Its Relevance to Allergy. *Allergy and the Nervous System*. 2012;98:163-75.

222. Croall ID, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Gluten and Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*. févr 2021;13(2):572.
223. Ristori MV, Quagliariello A, Reddel S, Ianiro G, Vicari S, Gasbarrini A, et al. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients*. nov 2019;11(11):2812.
224. Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2020 [cité 29 sept 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2020.550593>
225. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep*. 9 avr 2019;9(1):5821.
226. Lee TM, Lee KM, Lee CY, Lee HC, Tam KW, Loh EW. Effectiveness of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 1 févr 2021;55(2):196-206.
227. Georgieff MK, Ramel SE, Cusick SE. Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatr*. août 2018;107(8):1310-21.
228. Konduracka E. A link between environmental pollution and civilization disorders: a mini review. *Reviews on Environmental Health*. 1 sept 2019;34(3):227-33.
229. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. avr 2019;24(4):562-75.
230. Martin J, Hamshere ML, Stergiakouli E, O'Donovan MC, Thapar A. Genetic Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Contributes to Neurodevelopmental Traits in the General Population. *Biological Psychiatry*. 15 oct 2014;76(8):664-71.
231. Prehn-Kristensen A, Zimmermann A, Tittmann L, Lieb W, Schreiber S, Baving L, et al. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200728.
232. Huccetogullari D, Luo ZW, Lee SY. Metabolic engineering of microorganisms for production of aromatic compounds. *Microb Cell Fact*. 26 févr 2019;18(1):41.
233. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, Zwiers MP, Boekhorst J, Timmerman HM, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLOS ONE*. 1 sept 2017;12(9):e0183509.
234. Ming X, Chen N, Ray C, Brewer G, Kornitzer J, Steer RA. A Gut Feeling: A Hypothesis of the Role of the Microbiome in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. *Child Neurology Open*. 1 janv 2018;5:2329048X18786799.
235. McKeown C, Hisle-Gorman E, Eide M, Gorman GH, Nylund CM. Association of constipation and fecal incontinence with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. nov 2013;132(5):e1210-1215.
236. Bahr SM, Tyler BC, Wooldridge N, Butcher BD, Burns TL, Teesch LM, et al. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *Transl Psychiatry*. oct 2015;5(10):e652-e652.

237. Rucklidge JJ, Eggleston MJF, Johnstone JM, Darling K, Frampton CM. Vitamin-mineral treatment improves aggression and emotional regulation in children with ADHD: a fully blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2018;59(3):232-46.
238. Del-Ponte B, Quinte GC, Cruz S, Grellert M, Santos IS. Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 juin 2019;252:160-73.
239. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clinical Psychology Review*. 1 août 2014;34(6):496-505.
240. Kanji S, Fonseka TM, Marshe VS, Srirenakumar V, Hahn MK, Müller DJ. The microbiome-gut-brain axis: implications for schizophrenia and antipsychotic induced weight gain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1 févr 2018;268(1):3-15.
241. Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, Burnet PWJ. The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2020 [cité 3 août 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00156>
242. Cuomo A, Maina G, Rosso G, Beccarini Crescenzi B, Bolognesi S, Di Muro A, et al. The Microbiome: A New Target for Research and Treatment of Schizophrenia and its Resistant Presentations? A Systematic Literature Search and Review. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2018 [cité 21 sept 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01040>
243. Zhu C, Zheng M, Ali U, Xia Q, Wang Z, Chenlong, et al. Association Between Abundance of Haemophilus in the Gut Microbiota and Negative Symptoms of Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2021 [cité 29 sept 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.685910>
244. Tessier C, Sweers K, Frajerman A, Bergaoui H, Ferreri F, Delva C, et al. Membrane lipidomics in schizophrenia patients: a correlational study with clinical and cognitive manifestations. *Transl Psychiatry*. oct 2016;6(10):e906-e906.
245. Piontkewitz Y, Arad M, Weiner I. Tracing the development of psychosis and its prevention: What can be learned from animal models. *Neuropharmacology*. 1 mars 2012;62(3):1273-89.
246. Selvaraj S, Bloomfield PS, Cao B, Veronese M, Turkheimer F, Howes OD. Brain TSPO imaging and gray matter volume in schizophrenia patients and in people at ultra high risk of psychosis: An [11C]PBR28 study. *Schizophrenia Research*. 1 mai 2018;195:206-14.
247. Muneer A. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiologic and Therapeutic Considerations. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 30 nov 2020;18(4):507-26.
248. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2015 [cité 4 août 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2015.00372>
249. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: Effects of neuroleptics and mood stabilizers. *Journal of Psychiatric Research*. 1 mars 1995;29(2):141-52.
250. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battista Tura GJ, Pioli R, Boin F, et al. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics

- and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophrenia Research*. 1 avr 2002;54(3):281-91.
251. Munawar N, Ahmad A, Anwar MA, Muhammad K. Modulation of Gut Microbial Diversity through Non-Pharmaceutical Approaches to Treat Schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2022;23(5):2625.
 252. Guimarães LR, Jacka FN, Gama CS, Berk M, Leitão-Azevedo CL, Belmonte de Abreu MG, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 août 2008;32(6):1595-8.
 253. van der Kemp WJM, Klomp DWJ, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. A meta-analysis of the polyunsaturated fatty acid composition of erythrocyte membranes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1 nov 2012;141(2):153-61.
 254. Thompson WK, Kupfer DJ, Fagiolini A, Scott JA, Frank E. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. mai 2006;67(5):783-8.
 255. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, Assari S, Flowers SA, Kelly MB, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *Journal of Psychiatric Research*. 1 avr 2017;87:23-9.
 256. Tognini P. Gut Microbiota: A Potential Regulator of Neurodevelopment. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [Internet]. 2017 [cité 4 août 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00025>
 257. Painold A, Mörkl S, Kashofer K, Halwachs B, Dalkner N, Bengesser S, et al. A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar Disorders*. 2019;21(1):40-9.
 258. Knuesel T, Mohajeri MH. The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder. *Nutrients*. janv 2022;14(1):37.
 259. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun*. mai 2017;62:46-52.
 260. Severance EG, Gressitt KL, Yang S, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, et al. Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2014;16(3):230-40.
 261. Yolken R, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C, et al. Individuals hospitalized with acute mania have increased exposure to antimicrobial medications. *Bipolar Disorders*. 2016;18(5):404-9.
 262. Maqsood R, Stone TW. The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. *Neurochem Res*. 1 nov 2016;41(11):2819-35.
 263. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves CA, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 1 déc 2016;3(12):1147-56.
 264. Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, et al. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*. 1 sept 2017;92:160-82.

265. Rudzki L, Szulc A. “Immune Gate” of Psychopathology—The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2018 [cité 29 sept 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2018.00205>
266. Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, Platzer M, Queissner R, Birner A, et al. The Impact of Probiotic Supplements on Cognitive Parameters in Euthymic Individuals with Bipolar Disorder: A Pilot Study. *NPS*. 2020;79(1-2):63-70.
267. Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disorders*. 2018;20(7):614-21.
268. Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, McInnis MG, Ellingrod VL. Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;37(3):261-7.
269. Savignac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spencer JPE, Tzortzis G, et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-d-aspartate receptor subunits and d-serine. *Neurochemistry International*. 1 déc 2013;63(8):756-64.
270. Torres DPM, Gonçalves M do PF, Teixeira JA, Rodrigues LR. Galacto-Oligosaccharides: Production, Properties, Applications, and Significance as Prebiotics. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2010;9(5):438-54.
271. McNamara RK, Welge JA. Meta-analysis of erythrocyte polyunsaturated fatty acid biostatus in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2016;18(3):300-6.
272. Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Ikeda M, Iwata N. Omega-3 fatty acids for treating residual depressive symptoms in adult patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 1 nov 2021;23(7):730-1.
273. Gajos JM, Beaver KM. The effect of omega-3 fatty acids on aggression: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 oct 2016;69:147-58.
274. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Ann Intern Med*. nov 2016;165(9):609-16.
275. Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang K ching, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *Journal of Affective Disorders*. 1 août 2018;235:506-12.
276. Butler MI, Mörk S, Sandhu KV, Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients? *Can J Psychiatry*. 1 nov 2019;64(11):747-60.
277. Hinton R. A case report looking at the effects of faecal microbiota transplantation in a patient with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. juin 2020;54(6):649-50.
278. Tolkien K, Bradburn S, Murgatroyd C. An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 1 oct 2019;38(5):2045-52.

279. Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 févr 2011;25(2):221-9.
280. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*. 1 déc 2017;7:124-36.
281. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics*. 1 janv 2018;15(1):5-22.
282. Waclawiková B, El Aidy S. Role of Microbiota and Tryptophan Metabolites in the Remote Effect of Intestinal Inflammation on Brain and Depression. *Pharmaceuticals*. sept 2018;11(3):63.
283. Caspani G, Kennedy S, Foster JA, Swann J. Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microb Cell*. 6(10):454-81.
284. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 août 2015;48:186-94.
285. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(8):1155-62.
286. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. avr 2019;4(4):623-32.
287. O'Léime CS, Cryan JF, Nolan YM. Nuclear deterrents: Intrinsic regulators of IL-1 β -induced effects on hippocampal neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 nov 2017;66:394-412.
288. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits. *Depression and Anxiety*. 2013;30(4):297-306.
289. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLOS ONE*. 7 oct 2015;10(10):e0138904.
290. Tsukamoto H, Fukudome K, Takao S, Tsuneyoshi N, Kimoto M. Lipopolysaccharide-binding protein-mediated Toll-like receptor 4 dimerization enables rapid signal transduction against lipopolysaccharide stimulation on membrane-associated CD14-expressing cells. *International Immunology*. 1 avr 2010;22(4):271-80.
291. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, et al. Lower serum vitamin E concentrations in major depression: Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *Journal of Affective Disorders*. 1 juin 2000;58(3):241-6.
292. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: Evidence of impaired neuroprotection. *Journal of Affective Disorders*. 1 févr 2007;98(1):143-51.
293. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research*. 2019;97(10):1223-41.
294. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 15 sept 2016;202:254-7.

295. Lin PY, Huang SY, Su KP. A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression. *Biological Psychiatry*. 15 juill 2010;68(2):140-7.
296. Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ, Kinkad B, Cardoos A, Walker R, et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry*. janv 2016;21(1):71-9.
297. Hsu MC, Tung CY, Chen HE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: Putative mechanism and recommendation. *Journal of Affective Disorders*. 1 oct 2018;238:47-61.
298. Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgrad Med*. 2019;65(2):74-80.
299. Green J, Castle D, Berk M, Hair C, Loughman A, Cryan J, et al. Faecal microbiota transplants for depression – Who gives a crapsule? *Aust N Z J Psychiatry*. 1 août 2019;53(8):732-4.
300. Yang B, Wei J, Ju P, Chen J. Effects of regulating intestinal microbiota on anxiety symptoms: A systematic review. *Gen Psychiatr*. 17 mai 2019;32(2):e100056.
301. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*. déc 2010;139(6):2102-2112.e1.
302. Neufeld KAM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Communicative & Integrative Biology*. 1 juill 2011;4(4):492-4.
303. Campos AC, Vaz GN, Saito VM, Teixeira AL. Further evidence for the role of interferon-gamma on anxiety- and depressive-like behaviors: involvement of hippocampal neurogenesis and NGF production. *Neurosci Lett*. 22 août 2014;578:100-5.
304. Butler MJ, Perrini AA, Eckel LA. The Role of the Gut Microbiome, Immunity, and Neuroinflammation in the Pathophysiology of Eating Disorders. *Nutrients*. 3 févr 2021;13(2):500.
305. Tennoune N, Chan P, Breton J, Legrand R, Chabane YN, Akkermann K, et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry*. oct 2014;4(10):e458-e458.
306. Chivero ET, Ahmad R, Thangaraj A, Periyasamy P, Kumar B, Kroeger E, et al. Cocaine Induces Inflammatory Gut Milieu by Compromising the Mucosal Barrier Integrity and Altering the Gut Microbiota Colonization. *Sci Rep*. 21 août 2019;9(1):12187.
307. Kiraly DD, Walker DM, Calipari ES, Labonte B, Issler O, Pena CJ, et al. Alterations of the Host Microbiome Affect Behavioral Responses to Cocaine. *Sci Rep*. 18 oct 2016;6(1):35455.
308. Donnadieu-Rigole H, Pansu N, Mura T, Pelletier S, Alarcon R, Gamon L, et al. Beneficial Effect of Alcohol Withdrawal on Gut Permeability and Microbial Translocation in Patients with Alcohol Use Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2018;42(1):32-40.
309. Jerlhag E. Gut-brain axis and addictive disorders: A review with focus on alcohol and drugs of abuse. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 avr 2019;196:1-14.
310. Jia S, Guo X, Chen Z, Li S, Liu X an. The roles of the circadian hormone melatonin in drug addiction. *Pharmacological Research*. 2022;106371.

311. Anderson G. Pathoetiology and pathophysiology of borderline personality: Role of prenatal factors, gut microbiome, mu- and kappa-opioid receptors in amygdala-PFC interactions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2 mars 2020;98:109782.
312. Johnson KVA. Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits. *Human Microbiome Journal*. 1 mars 2020;15:100069.
313. Drews E, Fertuck EA, Koenig J, Kaess M, Arntz A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 janv 2019;96:316-34.
314. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, DeRijk RH, van den Brink W. Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biological Psychiatry*. 1 déc 2002;52(11):1102-12.
315. Hantsoo L, Jašarević E, Criniti S, McGeehan B, Tanes C, Sammel MD, et al. Childhood adversity impact on gut microbiota and inflammatory response to stress during pregnancy. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1 janv 2019;75:240-50.
316. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biological Psychiatry*. 1 août 2003;54(3):330-7.
317. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 avr 2005;76(4):469-75.
318. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. janv 2012;8(1):35-47.
319. Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Science Translational Medicine*. 15 févr 2017;9(377):eaai8700.
320. Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, Itsiopoulos C, et al. A 6-month randomised controlled trial investigating effects of Mediterranean-style diet and fish oil supplementation on dietary behaviour change, mental and cardiometabolic health and health-related quality of life in adults with depression (HELFIMED): study protocol. *BMC Nutr*. déc 2016;2(1):52.
321. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med*. avr 2019;81(3):265-80.
322. O'Neill S, Minehan M, Knight-Agarwal CR, Turner M. Depression, Is It Treatable in Adults Utilising Dietary Interventions? A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. janv 2022;14(7):1398.
323. Comparison of the Academy of Nutrition and Dietetics updated Quality Criteria Checklist and Cochrane's ROB 2.0 as risk of bias tools | Colloquium Abstracts [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://abstracts.cochrane.org/comparison-academy-nutrition-and-dietetics-updated-quality-criteria-checklist-and-cochrane-rob-20>
324. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. juill 2019;24(7):965-86.

325. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *New England Journal of Medicine*. 26 déc 2019;381(26):2541-51.
326. Ting EYC, Yang AC, Tsai SJ. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2020;21(6):2194.
327. Pitharouli MC, Hagenaars SP, Glanville KP, Coleman JRI, Hotopf M, Lewis CM, et al. Elevated C-Reactive Protein in Patients With Depression, Independent of Genetic, Health, and Psychosocial Factors: Results From the UK Biobank. *AJP*. juin 2021;178(6):522-9.
328. Ulrich-Lai YM. Self-medication with sucrose. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 1 juin 2016;9:78-83.
329. Corsica JA, Spring BJ. Carbohydrate craving: A double-blind, placebo-controlled test of the self-medication hypothesis. *Eating Behaviors*. 1 déc 2008;9(4):447-54.
330. Ioannou M, Foiselle M, Mallet J, Stam EL, Godin O, Dubertret C, et al. Towards precision medicine: What are the stratification hypotheses to identify homogeneous inflammatory subgroups. *European Neuropsychopharmacology*. 1 avr 2021;45:108-21.

DEFINITIONS

Axénique : animal dépourvu de microbiote qui a été élevé dans des conditions stériles.

Commensale : relation entre deux organismes d'espèces différentes dont l'un est bénéficiaire et l'autre n'obtient rien. Bénéfique pour l'individu commensale et neutre pour l'hôte.

Etudes d'association pangénomique (Genome wide association studies) : étude de tout le génome pour mettre en évidence des associations entre des variants génétique des individus et des traits phénotypiques.

Fermentation : processus par lequel un microorganisme transforme la nourriture en d'autres produits, habituellement par la production d'acide lactique, d'éthanol et d'autres produits finaux du métabolisme.

Holobionte : système constitué d'un être pluricellulaire et de son microbiote

Prébiotiques : Ingrédients sélectivement fermentés qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte (World Gastroenterology, 2017).

Probiotiques : micro-organismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte (World Gastroenterology, 2017).

Prostaglandines : molécules issues de l'acide arachidonique, modulatrice de l'inflammation, avec des spécificités d'expression et de fonctions selon les tissus.

Psychobiotiques : probiotiques ayant des effets bénéfiques en santé mentale.

Métagénomique : étude de tous les matériels génétiques compris dans un environnement. C'est l'étude du microbiome. Elle peut être ciblée sur un gène commun à plusieurs espèces présentes dans l'environnement c'est la technique « metabarcoding » ou tous les génomes des organismes présents sans distinction d'espèces, c'est la méthode dite de « shotgun ».

Neurogenèse hippocampique : Elle a lieu dans deux régions cérébrales le gyrus denté de l'hippocampe et la partie supérieure de la région sous-ventriculaire. Elle est impliquée dans la mémoire, la régulation de l'humeur et l'apprentissage. Sa diminution entraîne des troubles cognitifs. Elle est abaissée dans la dépression, par ailleurs, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et l'électroconvulsivothérapie l'augmentent.

Pathobionte : membre opportuniste normalement sous-dominant de la flore commensale. En conditions déséquilibrées il peut devenir plus abondant et délétère pour l'hôte.

Randomisation mendélienne : C'est une méthode d'analyse statistique se basant sur les observations des lois mendéliennes qui permet d'étudier le lien entre une exposition et la survenue d'un événement ou maladie, indépendamment de l'effet de facteurs de confusion.

Taxons : catégories hiérarchisées pour décrire et classer les espèces en fonction de caractères communs. Il existe 7 types de taxons. Du plus générale au plus spécifique : règne, embranchement, classe, ordre, famille, genre, espèce.

Tryptophane : transformé par le microbiote en indole qui stimule la production IL22 par les lymphocytes. IL22 est impliquée dans la protection et la cicatrisation des muqueuses intestinale et une aide au système immunitaire pour reconnaître les microorganismes.

Symbiose : association durable entre deux ou plusieurs organismes vivant au sein d'un même écosystème et mutuellement bénéfique, voire indispensable à leur survie (Larousse). Il existe d'autre type de relation entre les organismes : commensalisme, compétition, mutualisme, parasitisme, prédation. Le parasitisme est une relation entre deux organismes dont l'un obtient quelque chose au dépend de l'hôte pour qui cette interaction est nuisible.

Thérapie de transfert de microbiote : traitement de déplétion par antibiotique et/ou administration de traitements anti-acidité gastrique avant transplantation fécale.

Transplantation fécale : La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à administrer une préparation de matière fécale issue d'un sujet sain à un patient atteint d'une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal, en vue d'exercer des effets thérapeutiques.

Voie tryptophane/kynurénine : voie de synthèse de la niacine (vitamine B3) utilisant le précurseur tryptophane. Son activation est induite par les cytokines pro-inflammatoire. Elle est impliquée dans la vasodilatation lors d'une inflammation et dans la régulation de la réponse auto-immune (libération de cellules Treg modulatrice des Th1 et Th2). Cette voie est stimulée par la vitamine D, une carence entraîne un plus fort taux de transformation en sérotonine (risque accru d'inflammation). Son activation dans le SNC est associé à des pathologies psychiatriques et neurodégénératives. Le tryptophane est le précurseur de la synthèse de la sérotonine, la voie de la kynurénine entre en compétition avec la synthèse de sérotonine. Les métabolites issus de cette voie peuvent moduler l'activité des neurones et d'induire des dommages oxydatifs.

ANNEXES

Annexe 1 : Equations de recherche

PUBMED : (« depression » OR « depressive disorder* » OR (MH « Depressive Disorder ») OR (MH « Depressive Disorder, Major »)) AND (((« diet »AND (« therap* » OR « treatment* » OR « mediterranean » OR « Counsel* » OR « intervention* » OR « educat* »)) OR (« nutrition* »AND (« therap* » OR « treatment* » OR «intervention* » OR « modification* »)) OR food OR diet OR nutrition OR (MH « diet therapy ») OR (MH « nutrition therapy »)) + filtre clinical trial et randomized controlled trial.

➤ 1961 résultats

Embase :

('depression'/exp OR depression OR 'depressive disorder'/exp OR 'depressive disorder') AND (diet OR nutrition OR 'dietary intervention*' OR 'nutritionnal intervention*') AND ('clinical trial' OR 'randomized controlled trial') AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND ([randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND ([male]/lim OR [female]/lim) AND ([adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [english]/lim

➤ 1687 résultats

Articles exclus : 20

Sujet pas tous déprimés initialement : n=8

- A moderate-sodium DASH-type diet improves mood in postmenopausal women.
Lecture texte entier : sujets pas tous déprimés initialement.
- Changes in Anxiety and Depression Traits Induced by Energy Restriction: Predictive Value of the Baseline Status
Lecture texte entier : sujets pas tous déprimés initialement.
- Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men.
Lecture texte entier : sujets pas tous déprimés initialement.
- Evaluating a 'non-diet' wellness intervention for improvement of metabolic fitness, psychological well-being and eating and activity behaviors
Lecture texte entier : Sujets pas tous déprimés initialement.
- HOMEFOOD randomised trial - Six-month nutrition therapy improves quality of life, self-rated health, cognitive function, and depression in older adults after hospital discharge.
Lecture texte entier : sujets pas tous déprimés initialement.

- Improving health-related quality of life in older African American and non-Latino White patients.
Lecture texte entier : Sujets pas tous déprimés initialement.
- The Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation study (BRUM): a randomised controlled trial comparing home-based with centre-based cardiac rehabilitation.
Lecture texte entier : sujets pas tous déprimés initialement.
- The influence of long-term awareness of hyperlipidemia and of 3 years of dietary counseling on depression, anxiety, and quality of life.
Lecture texte entier : sujets pas tous déprimés initialement.

Données manquantes pour inclusion : n=1

- Low-Fat Dietary Pattern Intervention and Health-Related Quality of Life: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial.
Lecture texte entier : pas d'information sur les critères pathologiques dépression.

Pas d'analyse de l'intervention nutritionnelle isolément : n=9

- A 12-week multidomain intervention for late-life depression: a community-based randomized controlled trial
Lecture du texte : Pas d'analyse de l'intervention nutritionnelles isolément.
- Diet and lifestyle intervention on chronic moderate to severe depression and anxiety and other chronic conditions
Lecture texte entier : Pas d'analyse individuelles de l'intervention isolément.
- Effectiveness of a lifestyle modification programme in the treatment of depression symptoms in primary care
Lecture texte entier : pas d'analyse de l'intervention nutritionnelle isolément.
- Effectiveness of a psycho-educational group program for major depression in primary care: a randomized controlled trial.
Lecture texte entier : pas d'analyse de l'intervention nutritionnelle isolément.
- Efficacy of a multimodal online lifestyle intervention for depressive symptoms and quality of life in individuals with a history of major depressive disorder
Lecture texte entier : pas d'analyse de l'intervention nutritionnelle isolément.
- Hygienic-dietary recommendations for major depression treatment: study protocol of a randomized controlled trial.
Lecture texte entier : pas d'analyse de l'intervention nutritionnelle isolément
- Lifestyle change recommendations in major depression: Do they work?
Lecture texte entier : pas d'analyse de l'intervention nutritionnelle isolément

- Lifestyle Intervention on Metabolic Syndrome and its Impact on Quality of Life: A Randomized Controlled Trial.

Lecture texte entier : pas d'analyse de l'intervention nutritionnelle isolément.

- Reducing depression during the menopausal transition with health coaching: Results from the healthy menopausal transition randomised controlled trial.

Lecture texte entier : pas d'information précise sur l'intervention nutritionnelle.

Intervention < 12 semaines : n=1

- Coronary Health Improvement Project (CHIP) is associated with improved nutrient intake and decreased depress

Lecture texte nécessaire : interventions de 4 semaines

PDF non disponible : n=1

- The effect of a Mediterranean diet on the symptoms of depression in young males (the "AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN with Depression" study): a randomized controlled trial.

PDF non disponible.

Annexe 2 : Détails des test RoB2.0 et ANDQCC pour chaque étude

Quality Criteria Checklist: Primary Research : SMILE TRIAL

Symbols Used

+ **Positive:** Indicates that the report has clearly addressed issues of inclusion/exclusion, bias, generalizability, and data collection and analysis.

-- **Negative:** Indicates that these issues have not been adequately addressed.

0 **Neutral:** Indicates that the report is neither exceptionally strong nor exceptionally weak.

Quality Criteria Checklist: Primary Research

RELEVANCE QUESTIONS				
1.	Would implementing the studied intervention or procedure (if found successful) result in improved outcomes for the patients/clients/population group? (NA for some Epi studies)	Yes	No	Unclear N/A
2.	Did the authors study an outcome (dependent variable) or topic that the patients/clients/population group would care about?	Yes	No	Unclear N/A
3.	Is the focus of the intervention or procedure (independent variable) or topic of study a common issue of concern to dietetics practice?	Yes	No	Unclear N/A
4.	Is the intervention or procedure feasible? (NA for some epidemiological studies)	Yes	No	Unclear N/A
If the answers to all of the above relevance questions are "Yes," the report is eligible for designation with a plus (+) on the Evidence Quality Worksheet, depending on answers to the following validity questions.				
VALIDITY QUESTIONS				
1.	Was the <u>research question</u> clearly stated?	Yes	No	Unclear N/A
1.1	Was the specific intervention(s) or procedure (independent variable(s)) identified?	Y		
1.2	Was the outcome(s) (dependent variable(s)) clearly indicated?	Y		
1.3	Were the target population and setting specified?	Y		
2.	Was the <u>selection</u> of study subjects/patients free from bias?	Yes	No	Unclear N/A
2.1	Were inclusion/exclusion criteria specified (e.g., risk, point in disease progression, diagnostic or prognosis criteria), and with sufficient detail and without omitting criteria critical to the study?	Y		
2.2	Were criteria applied equally to all study groups?	Y		X
2.3	Were health, demographics, and other characteristics of subjects described?	Y		
2.4	Were the subjects/patients a representative sample of the relevant population?	Y		
3.	Were <u>study groups</u> comparable?	Yes	No	Unclear N/A
3.1	Was the method of assigning subjects/patients to groups described and unbiased? (Method of randomization identified if RCT)	Y		
3.2	Were distribution of disease status, prognostic factors, and other factors (e.g., demographics) similar across study groups at baseline?	Y		
3.3	Were concurrent controls used? (Concurrent preferred over historical controls.)	Y		
3.4	If cohort study or cross-sectional study, were groups comparable on important confounding factors and/or were preexisting differences accounted for by using appropriate adjustments in statistical analysis?	Y		
3.5	If case control study, were potential confounding factors comparable for cases and controls? (If case series or trial with subjects serving as own control, this criterion is not applicable. Criterion may not be applicable in some cross-sectional studies.)	Y		
3.6	If diagnostic test, was there an independent blind comparison with an appropriate reference standard (e.g., "gold standard")?	Y		
4.	Was method of handling <u>withdrawals</u> described?	Yes	No	Unclear N/A
4.1	Were follow up methods described and the same for all groups?	Y		
4.2	Was the number, characteristics of withdrawals (i.e., dropouts, lost to follow up, attrition rate) and/or response rate (cross-sectional studies) described for each group? (Follow up goal for a strong study is 80%.)	Y		
4.3	Were all enrolled subjects/patients (in the original sample) accounted for?	Y		
4.4	Were reasons for withdrawals similar across groups?	Y		
4.5	If diagnostic test, was decision to perform reference test not dependent on results of test under study?	Y		
5.	Was <u>blinding</u> used to prevent introduction of bias?	Yes	No	Unclear N/A
5.1	In intervention study, were subjects, clinicians/practitioners, and investigators blinded to treatment group, as appropriate?	Y		

5.2	Were data collectors blinded for outcomes assessment? (If outcome is measured using an objective test, such as a lab value, this criterion is assumed to be met.)				
5.3	In cohort study or cross-sectional study, were measurements of outcomes and risk factors blinded?				
5.4	In case control study, was case definition explicit and case ascertainment not influenced by exposure status?				
5.5	In diagnostic study, were test results blinded to patient history and other test results?				
6.	Were <u>intervention/therapeutic regimens/exposure factor or procedure</u> and any <u>comparison(s) described in detail</u> ? Were <u>intervening factors</u> described?	Yes	No	Unclear	N/A
6.1	In RCT or other intervention trial, were protocols described for all regimens studied?				
6.2	In observational study, were interventions, study settings, and clinicians/provider described?				
6.3	Was the intensity and duration of the intervention or exposure factor sufficient to produce a meaningful effect?				
6.4	Was the amount of exposure and, if relevant, subject/patient compliance measured?				
6.5	Were co-interventions (e.g., ancillary treatments, other therapies) described?				
6.6	Were extra or unplanned treatments described?				
6.7	Was the information for 6.4, 6.5, and 6.6 assessed the same way for all groups?				
6.8	In diagnostic study, were details of test administration and replication sufficient?				
7.	Were <u>outcomes</u> clearly defined and the <u>measurements valid and reliable</u> ?	Yes	No	Unclear	N/A
7.1	Were primary and secondary endpoints described and relevant to the question?				
7.2	Were nutrition measures appropriate to question and outcomes of concern?				
7.3	Was the period of follow-up long enough for important outcome(s) to occur?				
7.4	Were the observations and measurements based on standard, valid, and reliable data collection instruments/tests/procedures?				
7.5	Was the measurement of effect at an appropriate level of precision?				
7.6	Were other factors accounted for (measured) that could affect outcomes?				
7.7	Were the measurements conducted consistently across groups?				
8.	Was the <u>statistical analysis</u> appropriate for the study design and type of outcome indicators?	Yes	No	Unclear	N/A
8.1	Were statistical analyses adequately described the results reported appropriately?				
8.2	Were correct statistical tests used and assumptions of test not violated?				
8.3	Were statistics reported with levels of significance and/or confidence intervals?				
8.4	Was "intent to treat" analysis of outcomes done (and as appropriate, was there an analysis of outcomes for those maximally exposed or a dose-response analysis)?				
8.5	Were adequate adjustments made for effects of confounding factors that might have affected the outcomes (e.g., multivariate analyses)?				
8.6	Was clinical significance as well as statistical significance reported?				
8.7	If negative findings, was a power calculation reported to address type 2 error?				
9.	Are <u>conclusions supported by results</u> with biases and limitations taken into consideration?	Yes	No	Unclear	N/A
9.1	Is there a discussion of findings?				
9.2	Are biases and study limitations identified and discussed?				
10.	Is bias due to study's <u>funding or sponsorship</u> unlikely?	Yes	No	Unclear	N/A
10.1	Were sources of funding and investigators' affiliations described?				
10.2	Was there no apparent conflict of interest?				
MINUS/NEGATIVE (-) If most (six or more) of the answers to the above validity questions are "No," the report should be designated with a minus (-) symbol on the Evidence Worksheet.					
NEUTRAL (Ø) If the answers to validity criteria questions 2, 3, 6, and 7 do not indicate that the study is exceptionally strong, the report should be designated with a neutral (Ø) symbol on the Evidence Worksheet.					
PLUS/POSITIVE (+) If most of the answers to the above validity questions are "Yes" (including criteria 2, 3, 6, 7 and at least one additional "Yes"), the report should be designated with a plus symbol (+) on the Evidence Worksheet.					

Quality Criteria Checklist: Primary Research : HELFIMED

Symbols Used

+ **Positive:** Indicates that the report has clearly addressed issues of inclusion/exclusion, bias, generalizability, and data collection and analysis.

⊖ **Negative:** Indicates that these issues have not been adequately addressed.

○ **Neutral:** Indicates that the report is neither exceptionally strong nor exceptionally weak.

Quality Criteria Checklist: Primary Research

RELEVANCE QUESTIONS				
1.	Would implementing the studied intervention or procedure (if found successful) result in improved outcomes for the patients/clients/population group? (NA for some Epi studies)	Yes	No	Unclear N/A
2.	Did the authors study an outcome (dependent variable) or topic that the patients/clients/population group would care about?	Yes	No	Unclear N/A
3.	Is the focus of the intervention or procedure (independent variable) or topic of study a common issue of concern to dietetics practice?	Yes	No	Unclear N/A
4.	Is the intervention or procedure feasible? (NA for some epidemiological studies)	Yes	No	Unclear N/A
If the answers to all of the above relevance questions are "Yes," the report is eligible for designation with a plus (+) on the Evidence Quality Worksheet, depending on answers to the following validity questions.				
VALIDITY QUESTIONS				
1.	Was the <u>research question</u> clearly stated?	Yes	No	Unclear N/A
1.1	Was the specific intervention(s) or procedure (independent variable(s)) identified?	Yes	No	Unclear N/A
1.2	Was the outcome(s) (dependent variable(s)) clearly indicated?	Yes	No	Unclear N/A
1.3	Were the target population and setting specified?	Yes	No	Unclear N/A
2.	Was the <u>selection</u> of study subjects/patients free from bias?	Yes	No	Unclear N/A
2.1	Were inclusion/exclusion criteria specified (e.g., risk, point in disease progression, diagnostic or prognosis criteria), and with sufficient detail and without omitting criteria critical to the study?	Yes	No	Unclear N/A
2.2	Were criteria applied equally to all study groups?	Yes	No	Unclear N/A
2.3	Were health, demographics, and other characteristics of subjects described?	Yes	No	Unclear N/A
2.4	Were the subjects/patients a representative sample of the relevant population?	Yes	No	Unclear N/A
3.	Were <u>study groups</u> comparable?	Yes	No	Unclear N/A
3.1	Was the method of assigning subjects/patients to groups described and unbiased? (Method of randomization identified if RCT)	Yes	No	Unclear N/A
3.2	Were distribution of disease status, prognostic factors, and other factors (e.g., demographics) similar across study groups at baseline?	Yes	No	Unclear N/A
3.3	Were concurrent controls used? (Concurrent preferred over historical controls.)	Yes	No	Unclear N/A
3.4	If cohort study or cross-sectional study, were groups comparable on important confounding factors and/or were preexisting differences accounted for by using appropriate adjustments in statistical analysis?	Yes	No	Unclear N/A
3.5	If case control study, were potential confounding factors comparable for cases and controls? (If case series or trial with subjects serving as own control, this criterion is not applicable. Criterion may not be applicable in some cross-sectional studies.)	Yes	No	Unclear N/A
3.6	If diagnostic test, was there an independent blind comparison with an appropriate reference standard (e.g., "gold standard")?	Yes	No	Unclear N/A
4.	Was method of handling <u>withdrawals</u> described?	Yes	No	Unclear N/A
4.1	Were follow up methods described and the same for all groups?	Yes	No	Unclear N/A
4.2	Was the number, characteristics of withdrawals (i.e., dropouts, lost to follow up, attrition rate) and/or response rate (cross-sectional studies) described for each group? (Follow up goal for a strong study is 80%.)	Yes	No	Unclear N/A
4.3	Were all enrolled subjects/patients (in the original sample) accounted for?	Yes	No	Unclear N/A
4.4	Were reasons for withdrawals similar across groups?	Yes	No	Unclear N/A
4.5	If diagnostic test, was decision to perform reference test not dependent on results of test under study?	Yes	No	Unclear N/A
5.	Was <u>blinding</u> used to prevent introduction of bias?	Yes	No	Unclear N/A
5.1	In intervention study, were subjects, clinicians/practitioners, and investigators blinded to treatment group, as appropriate?	Yes	No	Unclear N/A

5.2	Were data collectors blinded for outcomes assessment? (If outcome is measured using an objective test, such as a lab value, this criterion is assumed to be met.)	<p>+</p> <p>+</p>
5.3	In cohort study or cross-sectional study, were measurements of outcomes and risk factors blinded?	
5.4	In case control study, was case definition explicit and case ascertainment not influenced by exposure status?	
5.5	In diagnostic study, were test results blinded to patient history and other test results?	
6.	Were <u>intervention/therapeutic regimens/exposure factor or procedure</u> and any <u>comparison(s)</u> described in detail? Were <u>intervening factors</u> described?	Yes No Unclear N/A
6.1	In RCT or other intervention trial, were protocols described for all regimens studied?	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>
6.2	In observational study, were interventions, study settings, and clinicians/provider described?	
6.3	Was the intensity and duration of the intervention or exposure factor sufficient to produce a meaningful effect?	
6.4	Was the amount of exposure and, if relevant, subject/patient compliance measured?	
6.5	Were co-interventions (e.g., ancillary treatments, other therapies) described?	
6.6	Were extra or unplanned treatments described?	
6.7	Was the information for 6.4, 6.5, and 6.6 assessed the same way for all groups?	
6.8	In diagnostic study, were details of test administration and replication sufficient?	
7.	Were <u>outcomes</u> clearly defined and the <u>measurements valid and reliable</u>?	Yes No Unclear N/A
7.1	Were primary and secondary endpoints described and relevant to the question?	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>
7.2	Were nutrition measures appropriate to question and outcomes of concern?	
7.3	Was the period of follow-up long enough for important outcome(s) to occur?	
7.4	Were the observations and measurements based on standard, valid, and reliable data collection instruments/tests/procedures?	
7.5	Was the measurement of effect at an appropriate level of precision?	
7.6	Were other factors accounted for (measured) that could affect outcomes?	
7.7	Were the measurements conducted consistently across groups?	
8.	Was the <u>statistical analysis</u> appropriate for the study design and type of outcome indicators?	Yes No Unclear N/A
8.1	Were statistical analyses adequately described the results reported appropriately?	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>
8.2	Were correct statistical tests used and assumptions of test not violated?	
8.3	Were statistics reported with levels of significance and/or confidence intervals?	
8.4	Was "intent to treat" analysis of outcomes done (and as appropriate, was there an analysis of outcomes for those maximally exposed or a dose-response analysis)?	
8.5	Were adequate adjustments made for effects of confounding factors that might have affected the outcomes (e.g., multivariate analyses)?	
8.6	Was clinical significance as well as statistical significance reported?	
8.7	If negative findings, was a power calculation reported to address type 2 error?	
9.	Are <u>conclusions supported by results</u> with biases and limitations taken into consideration?	Yes No Unclear N/A
9.1	Is there a discussion of findings?	<p>+</p> <p>+</p>
9.2	Are biases and study limitations identified and discussed?	
10.	Is bias due to study's <u>funding or sponsorship</u> unlikely?	Yes No Unclear N/A
10.1	Were sources of funding and investigators' affiliations described?	<p>+</p> <p>+</p>
10.2	Was there no apparent conflict of interest?	
MINUS/NEGATIVE (-) If most (six or more) of the answers to the above validity questions are "No," the report should be designated with a minus (-) symbol on the Evidence Worksheet.		
NEUTRAL (Ø) If the answers to validity criteria questions 2, 3, 6, and 7 do not indicate that the study is exceptionally strong, the report should be designated with a neutral (Ø) symbol on the Evidence Worksheet.		
PLUS/POSITIVE (+) If most of the answers to the above validity questions are "Yes" (including criteria 2, 3, 6, 7 and at least one additional "Yes"), the report should be designated with a plus symbol (+) on the Evidence Worksheet.		

Quality Criteria Checklist: Primary Research : FASTING MD

Symbols Used

+ **Positive:** Indicates that the report has clearly addressed issues of inclusion/exclusion, bias, generalizability, and data collection and analysis.

-- **Negative:** Indicates that these issues have not been adequately addressed.

Ø **Neutral:** Indicates that the report is neither exceptionally strong nor exceptionally weak.

Quality Criteria Checklist: Primary Research

RELEVANCE QUESTIONS				
1.	Would implementing the studied intervention or procedure (if found successful) result in improved outcomes for the patients/clients/population group? (NA for some Epi studies)	Yes	No	Unclear N/A
2.	Did the authors study an outcome (dependent variable) or topic that the patients/clients/population group would care about?	Yes	No	Unclear N/A
3.	Is the focus of the intervention or procedure (independent variable) or topic of study a common issue of concern to dietetics practice?	Yes	No	Unclear N/A
4.	Is the intervention or procedure feasible? (NA for some epidemiological studies)	Yes	No	Unclear N/A
If the answers to all of the above relevance questions are "Yes," the report is eligible for designation with a plus (+) on the Evidence Quality Worksheet, depending on answers to the following validity questions.				
VALIDITY QUESTIONS				
1.	Was the <u>research question</u> clearly stated?	Yes	No	Unclear N/A
1.1	Was the specific intervention(s) or procedure (independent variable(s)) identified?	R		
1.2	Was the outcome(s) (dependent variable(s)) clearly indicated?			
1.3	Were the target population and setting specified?			
2.	Was the <u>selection</u> of study subjects/patients free from bias?	Yes	No	Unclear N/A
2.1	Were inclusion/exclusion criteria specified (e.g., risk, point in disease progression, diagnostic or prognosis criteria), and with sufficient detail and without omitting criteria critical to the study?	R		
2.2	Were criteria applied equally to all study groups?			
2.3	Were health, demographics, and other characteristics of subjects described?			
2.4	Were the subjects/patients a representative sample of the relevant population?			
3.	Were <u>study groups</u> comparable?	Yes	No	Unclear N/A
3.1	Was the method of assigning subjects/patients to groups described and unbiased? (Method of randomization identified if RCT)	R		
3.2	Were distribution of disease status, prognostic factors, and other factors (e.g., demographics) similar across study groups at baseline?			
3.3	Were concurrent controls used? (Concurrent preferred over historical controls.)			
3.4	If cohort study or cross-sectional study, were groups comparable on important confounding factors and/or were preexisting differences accounted for by using appropriate adjustments in statistical analysis?			
3.5	If case control study, were potential confounding factors comparable for cases and controls? (If case series or trial with subjects serving as own control, this criterion is not applicable. Criterion may not be applicable in some cross-sectional studies.)			
3.6	If diagnostic test, was there an independent blind comparison with an appropriate reference standard (e.g., "gold standard")?			
4.	Was method of handling <u>withdrawals</u> described?	Yes	No	Unclear N/A
4.1	Were follow up methods described and the same for all groups?	R		
4.2	Was the number, characteristics of withdrawals (i.e., dropouts, lost to follow up, attrition rate) and/or response rate (cross-sectional studies) described for each group? (Follow up goal for a strong study is 80%.)			
4.3	Were all enrolled subjects/patients (in the original sample) accounted for?			
4.4	Were reasons for withdrawals similar across groups?			
4.5	If diagnostic test, was decision to perform reference test not dependent on results of test under study?			
5.	Was <u>blinding</u> used to prevent introduction of bias?	Yes	No	Unclear N/A
5.1	In intervention study, were subjects, clinicians/practitioners, and investigators blinded to treatment group, as appropriate?	R		

5.2	Were data collectors blinded for outcomes assessment? (If outcome is measured using an objective test, such as a lab value, this criterion is assumed to be met.)	<p>2 2</p>
5.3	In cohort study or cross-sectional study, were measurements of outcomes and risk factors blinded?	
5.4	In case control study, was case definition explicit and case ascertainment not influenced by exposure status?	
5.5	In diagnostic study, were test results blinded to patient history and other test results?	
6.	Were <u>intervention/therapeutic regimens/exposure factor or procedure</u> and any <u>comparison(s)</u> described in detail? Were <u>intervening factors</u> described?	Yes No Unclear N/A
6.1	In RCT or other intervention trial, were protocols described for all regimens studied?	<p>2</p> <p>2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p>
6.2	In observational study, were interventions, study settings, and clinicians/provider described?	
6.3	Was the intensity and duration of the intervention or exposure factor sufficient to produce a meaningful effect?	
6.4	Was the amount of exposure and, if relevant, subject/patient compliance measured?	
6.5	Were co-interventions (e.g., ancillary treatments, other therapies) described?	
6.6	Were extra or unplanned treatments described?	
6.7	Was the information for 6.4, 6.5, and 6.6 assessed the same way for all groups?	
6.8	In diagnostic study, were details of test administration and replication sufficient?	
7.	Were <u>outcomes</u> clearly defined and the <u>measurements valid and reliable</u>?	Yes No Unclear N/A
7.1	Were primary and secondary endpoints described and relevant to the question?	<p>2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p>
7.2	Were nutrition measures appropriate to question and outcomes of concern?	
7.3	Was the period of follow-up long enough for important outcome(s) to occur?	
7.4	Were the observations and measurements based on standard, valid, and reliable data collection instruments/tests/procedures?	
7.5	Was the measurement of effect at an appropriate level of precision?	
7.6	Were other factors accounted for (measured) that could affect outcomes?	
7.7	Were the measurements conducted consistently across groups?	
8.	Was the <u>statistical analysis</u> appropriate for the study design and type of outcome indicators?	Yes No Unclear N/A
8.1	Were statistical analyses adequately described the results reported appropriately?	<p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>2 2</p>
8.2	Were correct statistical tests used and assumptions of test not violated?	
8.3	Were statistics reported with levels of significance and/or confidence intervals?	
8.4	Was "intent to treat" analysis of outcomes done (and as appropriate, was there an analysis of outcomes for those maximally exposed or a dose-response analysis)?	
8.5	Were adequate adjustments made for effects of confounding factors that might have affected the outcomes (e.g., multivariate analyses)?	
8.6	Was clinical significance as well as statistical significance reported?	
8.7	If negative findings, was a power calculation reported to address type 2 error?	
9.	Are <u>conclusions supported by results</u> with biases and limitations taken into consideration?	Yes No Unclear N/A
9.1	Is there a discussion of findings?	<p>2 2</p>
9.2	Are biases and study limitations identified and discussed?	
10.	Is bias due to study's <u>funding or sponsorship</u> unlikely?	Yes No Unclear N/A
10.1	Were sources of funding and investigators' affiliations described?	<p>2 2</p>
10.2	Was there no apparent conflict of interest?	
MINUS/NEGATIVE (-) If most (six or more) of the answers to the above validity questions are "No," the report should be designated with a minus (-) symbol on the Evidence Worksheet.		
NEUTRAL (Ø) If the answers to validity criteria questions 2, 3, 6, and 7 do not indicate that the study is exceptionally strong, the report should be designated with a neutral (Ø) symbol on the Evidence Worksheet.		
PLUS/POSITIVE (+) If most of the answers to the above validity questions are "Yes" (including criteria 2, 3, 6, 7 and at least one additional "Yes"), the report should be designated with a plus symbol (+) on the Evidence Worksheet.		

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne, on behalf of the RoB2 Development Group (Version of 22 August 2019).

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

Study details	
Reference	Essai SMILE Jacka, F.N., O'Neil, A., Opie, R. <i>et al.</i> A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). <i>BMC Med</i> 15 , 23 (2017). https://doi.org/10.1186/s12916-017-0791-y
Study design	
<input checked="" type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial	
<input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial	
<input type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as	
Experimental:	Intervention nutritionnelle individuelle en 7 séances sur 3 mois par diététicien.ne
Comparator:	Groupe de soutien social
Specify which outcome is being assessed for risk of bias	
Symptomatologie dépressive : MADRS	
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	
Is the review team's aim for this result...?	
<input checked="" type="checkbox"/> to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)	

- ☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the ‘per-protocol’ effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions
☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- ☒ Journal article(s) with results of the trial
☒ Trial protocol
☐ Statistical analysis plan (SAP)
☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐ “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
☐ Conference abstract(s) about the trial
☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐ Research ethics application
☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Personal communication with trialist
☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Randomisation en bloc de 2*2	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Difference dans les score de qualité d'alimentation	PY
Risk-of-bias judgement		Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		<u>Y</u>
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		<u>Y</u>
2.3. If <u>Y/PY</u> /NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		<u>N</u>
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY</u> /NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	ITT	<u>Y</u>
2.7 If <u>N/PN</u> /NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		PN
3.2 If N/PN/N to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		<u>Y</u>
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 If Y/PY/N to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		<u>N</u>
4.3 If <u>N/PN</u> /NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		<u>N</u>
4.4 If <u>Y/PY</u> /NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.5 If <u>Y/PY</u> /NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		<u>Y</u>
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne, on behalf of the RoB2 Development Group (Version of 22 August 2019)

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

Study details		
Reference	Essai HELFIMED Natalie Parletta, Dorota Zarnowiecki, Jihyun Cho, Amy Wilson, Svetlana Bogomolova, Anthony Villani, Catherine Itsiopoulos, Theo Niyonsenga, Sarah Blunden, Barbara Meyer, Leonie Segal, Bernhard T. Baune & Kerin O'Dea (2019) A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED), Nutritional Neuroscience, 22:7, 474-487, DOI: 10.1080/1028415X.2017.1411320	
Study design	<input checked="" type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial <input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial <input type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as		
Experimental:	Intervention nutritionnelle : une séance théorique puis atelier de cuisine pendant 3 mois + supplémentation omega 3 pendant 6 mois + panier d'aliment type	Comparator: Groupe de soutien social pendant 3 mois
Specify which outcome is being assessed for risk of bias		Symptomatologie dépressive : DASS-21
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI		

0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

--

Is the review team's aim for this result...?

- ☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions
- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- ☒ Journal article(s) with results of the trial
- ☒ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Minimisation	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		<u>Y</u>
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		<u>Y</u>
2.3. If <u>Y/PY</u> /NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		<u>N</u>
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY</u> /NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	ITT	<u>Y</u>
2.7 If <u>N/PN</u> /NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		N
3.2 If N/PN/N to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Score de depression comparable initialement, et la plupart des personnes sorties avant le début des interventions	PN
3.4 If Y/PY/N to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		<u>N</u>
4.3 If <u>N/PN</u> /NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y
4.4 If <u>Y/PY</u> /NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y
4.5 If <u>Y/PY</u> /NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		<u>PN</u>
Risk-of-bias judgement		Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		<u>Y</u>
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne, on behalf of the RoB2 Development Group (Version of 22 August 2019).

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

Study details	
Reference	Essai FASTING MD Maniaci, G, La Cascia, C, Giammanco, A, et al. Efficacy of a fasting-mimicking diet in functional therapy for depression: A randomised controlled pilot trial. <i>J Clin Psychol</i> . 2020; 76: 1807– 1817. https://doi.org/10.1002/jclp.22971
Study design	
<input checked="" type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial	
<input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial	
<input type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as	
Experimental:	Comparator:
Consignes pour restriction calorique 15 jours par mois données lors d'un entretien avec nutritionniste + thérapie fonctionnelle 20 séances pendant 3 mois	Thérapie fonctionnelle uniquement + continuer l'alimentation habituelle
Specify which outcome is being assessed for risk of bias	
Symptomatologie dépressive : BDI-II	
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI	

0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

--

Is the review team's aim for this result...?

- ☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions
- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- ☒ Journal article(s) with results of the trial
- ☐ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		N
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NI
Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		PN
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NI
Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		<u>N</u>
4.3 If <u>N/PN</u> /NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y
4.4 If <u>Y/PY</u> /NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y
4.5 If <u>Y/PY</u> /NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NI
Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		<u>Y</u>
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

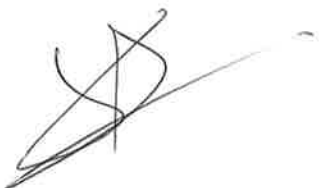
Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'S' shape with a vertical line through it and a long horizontal stroke extending to the right.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Marie RAULIN BRIOT

148 pages – 9 tableaux – 15 figures

Résumé :

Les arguments en faveur d'un lien entre la santé mentale et la qualité de vie se multiplient. L'alimentation pourrait jouer un rôle majeur via l'axe microbiote-intestin-cerveau, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système immunitaire. **OBJECTIFS :** Ce travail de thèse a pour objectif (1) de faire l'état des connaissances fondamentales actuelles sous-tendant le lien entre l'alimentation et la santé mentale et (2) d'explorer les applications thérapeutiques possibles par une revue systématique de la littérature de l'efficacité de l'amélioration du régime alimentaire dans le traitement de la dépression. **METHODE :** Après recherche sur Pubmed et Embase, trois essais cliniques randomisés contrôlés ont été inclus, comptabilisant 289 sujets adultes avec un état dépressif caractérisé randomisés, sans comorbidités physiques (métabolique, neurologique) ou psychiatriques majeures (bipolarité, trouble de personnalité, trouble psychotique). L'objectif principal était la mesure de l'amélioration de la symptomatologie dépressive, l'intervention devait être une modification alimentaire uniquement. La qualité de l'intervention a été mesurée avec l'ANDQCC et les risques de biais par l'outil RoB2.0. **RESULTATS :** Deux essais avec régime méditerranéen ont mis en évidence une amélioration de la symptomatologie dépressive. Le troisième essai testant un « régime mimant le jeûne » en adjuvant à une psychothérapie structurée n'a pas montré de potentialisation de la condition contrôle par le régime (différence non significative). **LIMITES :** Le faible nombre d'études, les risques de biais liés au design des études (simple aveugle, auto-questionnaire etc.) et les limites d'analyses statistiques réduisent les possibilités d'interprétation. **IMPLICATIONS FUTURES :** Le changement d'alimentation pourrait être un levier thérapeutique dans le traitement de la dépression, des études plus robustes incluant un plus grand nombre de sujets sont requises.

Mots clés :

dépression, état dépressif caractérisé, troubles psychiatriques, alimentation, intervention nutritionnelle, régime méditerranéen, microbiote intestinal, axe microbiote-intestin-cerveau, tolérance immunitaire, axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Jury :

Président du Jury : Professeur Nicolas BALLON
Directeur de thèse : Docteur Jérôme BACHELLIER
Membres du Jury : Professeur Wisam EL-HAGE
Docteur Ugo FERRER-CATALA

Date de soutenance : 17 octobre 2022