

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N°109

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par
MARTINS Florian

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 décembre 2025
--

**La régulation du microbiote intestinal peut-elle constituer une
nouvelle piste de traitement de la dépression ?**

JURY

Président : BREDELOUX Pierre, Maître de conférences en pharmacologie,
Titulaire de l'HDR, Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

BORDY Romain, Maître de conférences en pharmacologie et toxicologie, Faculté
de Pharmacie de Tours

PERRIN Camille, Docteur en pharmacie à Tours

DUBUISSERT Agathe, Docteur en pharmacie à Larçay

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : LUNDI 08 DÉCEMBRE 2025

L'étudiant

F. MARTINS Florian

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

A mon jury :

Monsieur BREDELOUX, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir suivi pendant ces longues années d'écriture et d'avoir été un professeur intéressant, sérieux et bien sympathique.

Monsieur BORDY, merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury et pour vos enseignements.

Camille PERRIN, merci de faire partie de mon jury. Tu as été une amie et un binôme incroyable durant ce long cursus universitaire.

À Agathe DUBUISSERT pour avoir été une camarade de classe exemplaire. Merci encore d'être membre de mon jury.

À mes parents, pour m'avoir accompagné durant ces longues années d'études. Sans votre aide, tout cela aurait été bien plus difficile. Je vous aime fort.

À ma chérie, ta rencontre a été une des meilleures choses qui me soient arrivées durant ces huit dernières années. Merci d'être toujours avec moi aujourd'hui. Je t'aime fort.

À Nathan, mon frère, ta présence à Tours a été un bonheur durant mes études. Je te souhaite de réussir aussi bien dans ta vie professionnel et personnel.

À ma sœur, te voilà enfin maman. Toi qui attendais ce moment avec tant d'impatience, voilà que ton rêve est devenu réalité. Je te souhaite de passer pleins de merveilleux moments avec ce petit être qui ne demande qu'à grandir.

À ma nièce, Je te souhaite que ta vie soit douce comme un nuage de coton et brillante comme un ciel d'été. Vivement de voir tes premiers pas.

Sommaire

I.	Introduction	14
II.	PREMIERE PARTIE : La dépression	17
A.	Définition	17
B.	Epidémiologie	18
1.	Dans le monde	18
2.	En France.....	18
3.	Impact économique	19
C.	Physiopathologie	19
1.	Les neurotransmetteurs comme principales causes ?.....	20
i.	Le système sérotoninergique	20
ii.	Le système glutaminergique et gabaergique	23
2.	Neuro-inflammation et dépression	25
i.	Les marqueurs inflammatoires dans la dépression.....	25
ii.	L'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) dans la dépression.....	26
3.	Neuro-anatomie de la dépression	27
i.	L'hippocampe	27
ii.	L'amygdale	27
4.	Génétique et dépression	28
5.	Influence environnementale et sociétale dans la dépression	29
i.	L'enfance et l'environnement familial	29
ii.	Influence sociale et politique.....	29
iii.	Influence météorologique.....	30
iv.	Influence alimentaire	30
D.	Une dérégulation des circuits chronobiologiques	31
E.	Diagnostic de la dépression (32)	32
1.	Critères de diagnostic d'un épisode dépressif caractérisé	32
2.	Diagnostic différentiel	34
3.	Les outils d'aides au diagnostic	34
i.	L'échelle GDS-30 (annexe 1).....	34
ii.	L'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (34).....	35
iii.	L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg(35).....	35
4.	Evaluation de la sévérité de l'épisode dépressif.....	36
F.	Stratégies de prise en charge	36
1.	Episode dépressif d'intensité légère	37

2.	Episode dépressif d'intensité modérée	37
3.	Episode dépressif d'intensité sévère	37
G.	Les traitements non médicamenteux	39
1.	La psychothérapie	39
2.	L'électroconvulsivothérapie (ECT)	40
H.	Les traitements médicamenteux	40
1.	Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	41
2.	Les antidépresseurs tricycliques (TCA)	41
3.	Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	42
4.	Les inhibiteurs sélectifs de la recapture en sérotonine et noradrénaline (IRSNA)	42
5.	Les antagonistes des récepteurs α_2 présynaptiques (antidépresseurs tétracycliques) ..	43
6.	Autres antidépresseurs	43
I.	Une autre approche, l'hypothèse du microbiote intestinal	44
III.	DEUXIEME PARTIE : Le microbiote intestinal	45
A.	Définition du microbiote intestinal	45
B.	Composition	45
C.	Formation du microbiote	47
1.	Mode d'accouchement	48
2.	Mode d'alimentation	49
D.	Rôle du microbiote intestinal	49
1.	Effet barrière	50
2.	Fonctions immunitaires	50
3.	Fonctions métaboliques	51
i.	Métabolisme des glucides	51
ii.	Métabolisme des gaz	52
iii.	Métabolisme des protéines	52
iv.	Métabolisme des lipides	53
v.	Synthèse de vitamine	53
vi.	Les AGCC, un rôle important dans l'organisme	54
		55
IV.	TROISIEME PARTIE : Le microbiote dans la pathologie dépressive	56
A.	Microbiote et neurotransmetteur	56
1.	Le microbiote, grand modulateur du tryptophane et de la sérotonine	56
2.	Une production de neurotransmetteur	56
B.	Une dysbiose du microbiote intestinal et les conséquences potentielles sur le SNC ...	57

1.	Perméabilité intestinale et inflammation.....	57
C.	Une régulation du microbiote intestinale comme traitement de la dépression	59
1.	L'hygiène de vie (53)	59
i.	La régulation du microbiote par l'alimentation.....	59
ii.	Une « alimentation contre la dépression »	60
iii.	L'influence du sommeil sur l'alimentation	61
2.	Les antibiotiques	61
3.	Les antidépresseurs pourraient avoir un impact sur le microbiote intestinal (58)	62
4.	Les prébiotiques	64
5.	Les probiotiques	67
6.	Les symbiotiques.....	74
A.	Les probiotiques et symbiotiques comme alternative ou traitement d'appoint.....	75
7.	La transplantation fécale	76
B.	Le nerf vague comme interface entre microbiote-intestin et le cerveau(87).....	76
V.	Discussion et conclusion	79
	Bibliographie.....	85

Abréviations

5-HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

5-HT_{1A} : Récepteur de la sérotonine 1A

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

AA : Acide aminé

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone

AD : Associations déconseillées

ADN : Acide désoxyribonucléique

AESA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

AGCC : Acide gras à chaîne courte

AMPA : acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

ASS : Africains Subsahariens

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

CI : Contre-indications

CIM-10 Classification Internationale des maladies 10

CRh : Corticotropin-Releasing Hormone

CRP : Protéine C Réactive

DAAA : Décarboxylase des acides aminés aromatiques

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, et des troubles psychiatriques

EAR : Epuisement alimentaire rapide

ECT : Électroconvulsivothérapie

EDC : Episode dépressif caractérisé

EI : Effets indésirables

GABA: Acide γ -aminobutyrique

HAD-D: Hospital Anxiety and Depression Scale - Dépression

H₂ : Dihydrogène

HAM-D : Échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton

HPA : Axe hypothalamo-hypophysaire

IDO1 : Indoleamine 2,3- dioxygenase 1

IgA : Immunoglobuline A

IL-1 : Interleukine-1

IL-6 : Interleukine-6

IMAO : Inhibiteur de la monoamine-oxydase

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRSNA : inhibiteurs sélectifs de la recapture en sérotonine et noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LCSPT : Limbico-cortico-striato-pallido-thalamique

LPS : Lipopolysaccharide

LT : Lymphocyte T

J-C : Jésus-Christ

Kyn : Kynurénine

MADRS : Echelle de dépression de Montgomery et Asberg

MI : Microbiote Intestinal

NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique)

NV : Nerf vague

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIB : Produit Intérieur Brute

SCOPY : Synbiotic Colony Of Bacteria and Yeast

SERT : Transporteur de la sérotonine

SNC : Système nerveux central

SII : Syndrome de l'intestin irritable

TCC : Thérapies cognitivo-comportementales

TDM : Trouble dépressif majeurs

TLR4 : Toll-like receptor 4

TPH : Tryptophane hydroxylase

TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha

Trp: L-tryptophane

US: United States

VMAT : Transporteur vésiculaire des monoamines

Index des figures

Figure 1 : Schéma de la biosynthèse de la sérotonine

Figure 2 : Schéma illustrant l'utilisation du tryptophane dans les voies 5-HT et Kyn

Figure 3 : Schéma du mécanisme d'action de la kétamine

Figure 4 : Prise en charge thérapeutique selon l'intensité des EDC

Figure 5 : Microbiote peuplant différents organes du tractus digestif

Figure 6 : représentation structurelle des 3 principaux ACGG

Figure 7 : Schéma décrivant divers rôles du microbiote intestinal

Figure 8 : Schéma illustrant l'axe intestin-microbiote-cerveau

Index des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de « La théorie des Humeurs » selon Hippocrate

Tableau 2 : Critères de diagnostic de l'épisode dépressif selon la CIM-10 de l'HAS

Tableau 3 : Critères de diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM 5

Tableau 4 : activités antimicrobiennes de plusieurs antidépresseurs

Tableau 5 : Tableau présentant des prébiotiques disponibles à l'officine

Tableau 6 : Tableau détaillant les effets de certaines souches probiotiques sur la perméabilité intestinale

Tableau 7 : Tableau détaillant les effets de certaines souches probiotiques sur les comportements anxio-dépressifs

Tableau 8 : Tableau détaillant les effets métaboliques engendrés par des souches probiotiques

Tableau 9 : Tableau détaillant les effets anti-inflammatoires engendrés par des souches probiotiques en régulant les cytokines et l'axe HPA

Tableau 10 : Tableau présentant des probiotiques disponibles à l'officine

Tableau 11 : Tableau présentant des symbiotiques disponibles à l'officine

I. Introduction

Les pensées dépressives sont apparues dès les origines de l'Homme. On les retrouve parmi de nombreux écrits littéraires et philosophiques depuis des siècles. Elles ont été abordées de manière religieuse, médicale et sociologique depuis l'Antiquité.

« Si crainte et tristesse durent longtemps, un tel état est mélancolique »

Écrit Hippocrate dans ses Aphorismes.

À l'Antiquité, la mélancolie fut décrite pour la première fois par le médecin grec Hippocrate comme une maladie distincte avec des symptômes mentaux et physiques particuliers. La mélancolie est un concept plus large que la dépression actuellement connue avec des symptômes de peur, de colère, de délire et d'obsessions.

Au V^{ème} siècle avant J-C, Hippocrate fonde « La théorie des Humeurs » (Tableau1). Cette théorie suggère que la dépression est liée à un déséquilibre physique et psychique, la santé de l'esprit ou du corps variant en fonction de l'équilibre des humeurs dans le corps. Ainsi, Hippocrate décrit quatre humeurs :

- Le sang,
- La pituite ou flegme,
- La bile jaune,
- La bile noire.

Ces humeurs correspondent aux quatre éléments suivants, eux même décrits par leurs propres caractéristiques :

- L'air : chaud et humide
- L'eau : froide et humide
- Le feu : chaud et sec
- La terre : froide et sèche

En découle de cela quatre tempéraments : colérique (bile jaune), mélancolique (bile noire), flegmatique (flegme) et sanguin (sang).

Humeur	Elément	Saison	Tempérament
Sang	Air	Printemps	Sanguin
Pituite (flegme)	Eau	Hiver	Flegmatique
Bile jaune	Feu	Eté	Colérique
Bile noire	Terre	Automne	Mélancolique

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de « La théorie des Humeurs » selon Hippocrate

L'équilibre de ces quatre humeurs est la condition d'une bonne santé selon Hippocrate. De ce fait, l'excès ou le déficit d'une d'entre elles menace l'intégrité physique et psychique.

Des remèdes découlent de cette théorie. Au « sanguin », le vin est déconseillé pendant l'été, saison pendant laquelle domine le caractère colérique de la bile jaune. Au « mélancolique » froid et sec, il est conseillé de manger des aliments chauds et humides. (1)

Il en résulte ainsi une diététique des quatre éléments dont le principe est « l'aliment est le premier des médicaments ». Un bon régime alimentaire est alors considéré comme la base d'une bonne santé. Néanmoins, il n'exclut pas la maladie qui semble être un déséquilibre des humeurs. La méthode la plus simple pour rétablir l'équilibre des humeurs consiste à évacuer les humeurs excédentaires avec saignées, vomitifs et laxatifs.

Avec le temps, cette théorie a perdu sa valeur médicale mais n'a pas totalement disparu. Dans notre vocabulaire contemporain, le mot « tempérament » désigne une tendance psychologique. Le mot « humeur » ne désigne plus un fluide mais un état psychique du moment : ne plus être « d'humeur » ; se sentir « mélancolique ».

Au Moyen-Age, la compréhension de la dépression a été grandement influencée par des interprétations religieuses et superstitieuses. La dépression était souvent perçue comme la manifestation d'une possession démoniaque ou comme la conséquence d'un péché. Les traitements étaient souvent religieux (prières, pèlerinages, exorcismes).(2)

À la renaissance, il y a eu un regain d'intérêt pour les textes médicaux de l'Antiquité permettant de redécouvrir et de réévaluer les idées d'Hippocrate et Galien. Robert Burton (1577-1640), enseignant et mathématicien anglais à Oxford, publie « L'Anatomie de la mélancolie » en 1621. Il analyse la mélancolie avec ses causes, ses symptômes, ses effets et ses

traitements. « L'Anatomie de la mélancolie » est ainsi un ouvrage riche et complexe sur la compréhension de la mélancolie. Ce mélange de sources à la fois scientifiques et philosophiques a permis d'approfondir les connaissances sur la mélancolie et de ses impacts sur la société.

Le mot « dépression » est arrivé au XIX^{ème} siècle dans le domaine médical. Une première utilisation en est donnée par le psychiatre français Louis Delasiauve en 1856. Au début des années 1860, ce mot entre dans les encyclopédies médicales pour caractériser une diminution physiologique et métaphorique de la fonction psychique. Emil Kraepelin, un psychiatre allemand, a joué un rôle important dans sa classification des troubles mentaux. Il a distingué la dépression (qu'il appelait « mélancolie ») de la démence précoce (schizophrénie). Cette classification a fondé les bases de la psychiatrie moderne(3,4).

Au cours des années 1950, des cliniciens font entrer le terme de « trouble dépressif majeur » comme critère de diagnostic basé sur des niveaux de symptômes. De plus, les années 1950 ont marqué l'arrivée des premiers antidépresseurs. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les tricycliques ont été parmi les premiers médicaments utilisés pour traiter la dépression. Leur utilisation a ainsi révolutionné la manière dont la dépression est traitée.

L'état dépressif a traversé les siècles et semble toucher l'Homme depuis toujours. L'incidence de la dépression tend à augmenter d'année en année bien que les recherches sur celle-ci se soient intensifiées avec le temps. Les conséquences économiques et sociétales de la dépression ont notamment permis d'approfondir les connaissances de la physiopathologie, contribuant à l'élaboration des traitements actuels et de nouvelles thérapies potentielles. Parmi elles, on retrouve la régulation du microbiote intestinal que nous allons essayer de décrire dans ce travail. Le système digestif, aujourd'hui décrit comme notre deuxième centre de contrôle après le cerveau, pourrait être lui aussi mis en cause dans divers troubles comportementaux et psychologiques.

Dans un premier temps, nous étudierons la physiopathologie de la dépression avec ses traitements. Dans un second temps, nous présenterons le microbiote intestinal et son rôle dans l'organisme. Enfin, nous mettrons en avant le lien entre microbiote et dépression tout en présentant les produits disponibles en pharmacie et leur intérêt.

II. PREMIERE PARTIE : La dépression

A. Définition

La dépression, également appelée dépression caractérisée, dépression clinique ou trouble dépressif majeur (TDM) est une maladie psychiatrique. Elle touche toutes les catégories de population. Elle se caractérise par une tristesse persistante ou une perte durable de la capacité à éprouver de l'intérêt ou du plaisir autrement dit de l'anhédonie. Elle peut également se traduire par des troubles du sommeil et de l'appétit, une sensation de fatigue et un manque de concentration.

Le sentiment de culpabilité excessive ou de dévalorisation de soi ainsi que le sentiment de désespoir sont des indices de ce trouble. Elle peut être de longue durée ou récurrente. S'ils se pérennisent, les symptômes liés à la dépression vont entraîner des répercussions importantes sur le plan socioprofessionnel avec un retentissement majeur sur la vie du patient et de son entourage. Dans les cas les plus graves, la dépression peut conduire au suicide.(5–7)

Il existe différents schémas pathologiques de trouble dépressif (8) :

- Le trouble dépressif à épisode unique : premier et unique épisode,
- Le trouble dépressif récurrent : au moins 2 épisodes dépressifs,
- Dépression post-partum : survient chez les femmes après l'accouchement. Les symptômes incluent une tristesse profonde, de l'anxiété et la fatigue. La mère peut alors perdre la capacité à s'occuper correctement du nouveau-né,
- La dépression saisonnière : cette forme de dépression est liée aux changements de saison, généralement en automne et en hiver, lorsque les jours sont plus courts et qu'il y a moins de lumière naturelle. Les symptômes incluent une humeur dépressive, une fatigue accrue et une augmentation de l'appétit.

Un épisode dépressif peut être classé comme léger, modéré ou sévère en fonction du nombre et de la gravité des symptômes et de ses conséquences sur le fonctionnement de l'individu.

B. Epidémiologie

1. Dans le monde

La dépression est l'une des principales causes de handicap dans le monde et contribue grandement à la charge mondiale de morbidité. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 3,8% de la population est touchée dont près de 5,0% d'adultes et 5,7% de personnes âgées de plus de 60 ans. À l'échelle mondiale, ces chiffres représenteraient 280 millions de personnes souffrant de dépression. Toujours selon l'OMS, la prévalence des « épisodes dépressifs caractérisés » (EDC) s'élèverait à 9,5% pour les femmes et 5,8% pour les hommes sur une période d'un an. Ces chiffres montrent que les femmes sont 2 fois plus touchées que les hommes. (8)

2. En France

En France, la prévalence de la dépression majeure serait de 12,5%, selon le Baromètre de Santé public France 2021 dont l'échantillon (24 514 personnes) est représentatif de la population française de 18 à 85 ans(9). La prévalence des EDC a augmenté de 3,5 points sur la période 2017-2021 passant de 9,8% à 13,3% alors que celle-ci était stable entre 2005 et 2010. La progression la plus importante a été observée chez les jeunes adultes (18-24 ans) avec une hausse de 9 points entre 2017 et 2021. Cette forte augmentation de la dépression s'explique en partie par l'épidémie du Covid-19 en 2020.

Selon l'Inserm, 15 à 20% de la population générale a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de la vie. Environ 5 à 20% des patients souffrant de cette maladie décident de se donner la mort.

Les femmes françaises sont aussi plus touchées que les hommes (15,6% versus 9,3%) selon le Baromètre de Santé publique et ce quelle que soit la tranche d'âge.

Les personnes non à l'aise financièrement, vivant seules ou dans le cadre d'une famille monoparentale présentent davantage de risque d'avoir vécu un EDC que les actifs et les couples avec enfants.(10)

3. Impact économique

La dépression a un impact économique important d'après l'OMS. La perte économique mondiale relative à la dépression (manque d'accès aux soins, manque de reconnaissance...) est estimée à plus de 1000 milliards de dollars américains (US). (11)

Rien qu'aux États-Unis, l'enjeu économique de la dépression est évalué à 230 milliards de dollars dont la moitié est dû aux dépenses médicales directes. L'autre moitié est dû à l'absentéisme et à l'impact sur le marché du travail.

En 2004, une étude portant sur 28 pays de la zone européenne avec une population de 466 millions au total chiffre le coût de la dépression à 118 milliards d'euros. Cela représenterait 253 euros par habitant. Dans cette même étude, la dépression est qualifiée comme le « trouble cérébral le plus coûteux en Europe » représentant 33% du coût total. La maladie dépressive pèserait pas moins de 1% du produit intérieur brut (PIB) européen.(12)

Par ailleurs, les patients avec une dépression réfractaire aux traitements auraient un impact médico-économique direct 2 à 3 fois plus élevé que le reste de la population. (13)

C. Physiopathologie

Il existe plusieurs hypothèses sur la cause probable de la dépression. D'après l'hypothèse la plus ancienne et la plus connue, la dépression est le résultat d'un déficit en transmission monoaminergique. Cette idée est due à une découverte fortuite impliquant des patients tuberculeux traités par l'Iproniazide (IMAO, molécule dérivée de l'isoniazide auquel a été ajouté un N-isopropyl). Les malades montraient une amélioration de leur humeur. D'autres patients traités par la Réserpine, un ancien antihypertenseur qui inhibe le transporteur vésiculaire des monoamines, décrivaient une chute de l'humeur se disant « triste ».

Une autre théorie suggère que la dépression est également une maladie « neurodégénérative » impliquant une destruction des neurones situés essentiellement dans l'hippocampe. La disparition de l'état dépressif reposerait alors sur la formation de nouvelles synapses et non seulement sur le rétablissement de la neurotransmission monoaminergique.

Une troisième hypothèse énonce que la dépression pourrait aussi être liée à des changements neuro-anatomiques notamment avec l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui conduirait à une sécrétion anormalement élevée de cortisol. Cette augmentation des taux de cortisol induirait alors une hypertrophie de certaines régions

cérébrales. De plus, certains changements morphologiques cérébraux seraient dus à une diminution des taux de BDNF avec principalement une dégénérescence dans l'hippocampe. Par ailleurs, il semblerait qu'une inflammation de bas grade à travers les cytokines et leurs voies de signalisation joueraient un rôle dans la maladie dépressive.

1. Les neurotransmetteurs comme principales causes ?

Historiquement, l'hypothèse monoaminergique suggère un hypofonctionnement des voies monoaminergiques impliquant la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine. Ces monoamines agissent comme des neurotransmetteurs dans les synapses et modulent différentes fonctions au niveau cérébral. La sérotonine régule l'impulsivité, l'humeur, le sommeil, les émotions et d'autres fonctions cognitives. La dopamine occupe une place majeure dans le système de la motivation et de la récompense permettant la régulation de l'humeur, de l'apprentissage et de l'attention. La noradrénaline régule les états d'éveil et d'alerte, et influence également le système de la récompense (14). La découverte des premiers antidépresseurs (IMAO et tricycliques) renforce l'idée que l'amélioration des symptômes dépressifs est secondaire au rétablissement d'une quantité de monoamine adéquate au niveau des synapses. L'apparition ultérieure des antidépresseurs ISRS a mis l'accent sur un rôle prépondérant de la sérotonine.

i. Le système sérotoninergique

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une indolamine de la famille des monoamines. Elle est majoritairement présente dans l'organisme comme hormone locale (autacoïde) en périphérie et comme un neurotransmetteur en particulier dans les neurones du système nerveux central (SNC).

Les études ont cherché à mettre en évidence un déficit marqué quant à la synthèse et au catabolisme de la sérotonine ainsi qu'une défaillance synaptique de cette même monoamine au niveau pré ou post-synaptiques.

a. *Déficit de synthèse de la sérotonine*

La biosynthèse de la sérotonine s'effectue à partir d'un précurseur, le L-tryptophane (Trp), un acide aminé essentiel puisqu'il est apporté seulement par l'alimentation. On la retrouve notamment dans le chocolat, les produits laitiers, la banane et les graines. Le Trp passe du sang vers le SNC par un transporteur commun à d'autres acides aminés (AA)(15). Différentes enzymes permettent alors la synthèse de la 5-HT comme le tryptophane hydroxylase (TPH) et la décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA). Cette synthèse se déroule dans les cellules entérochromaffines intestinales ou dans les neurones des noyaux du raphé et permet la transformation du Trp en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par le Tryptophane hydroxylase (TPH). Le 5-HTP est décarboxylé par la DAAA permettant le passage à la sérotonine (figure1).

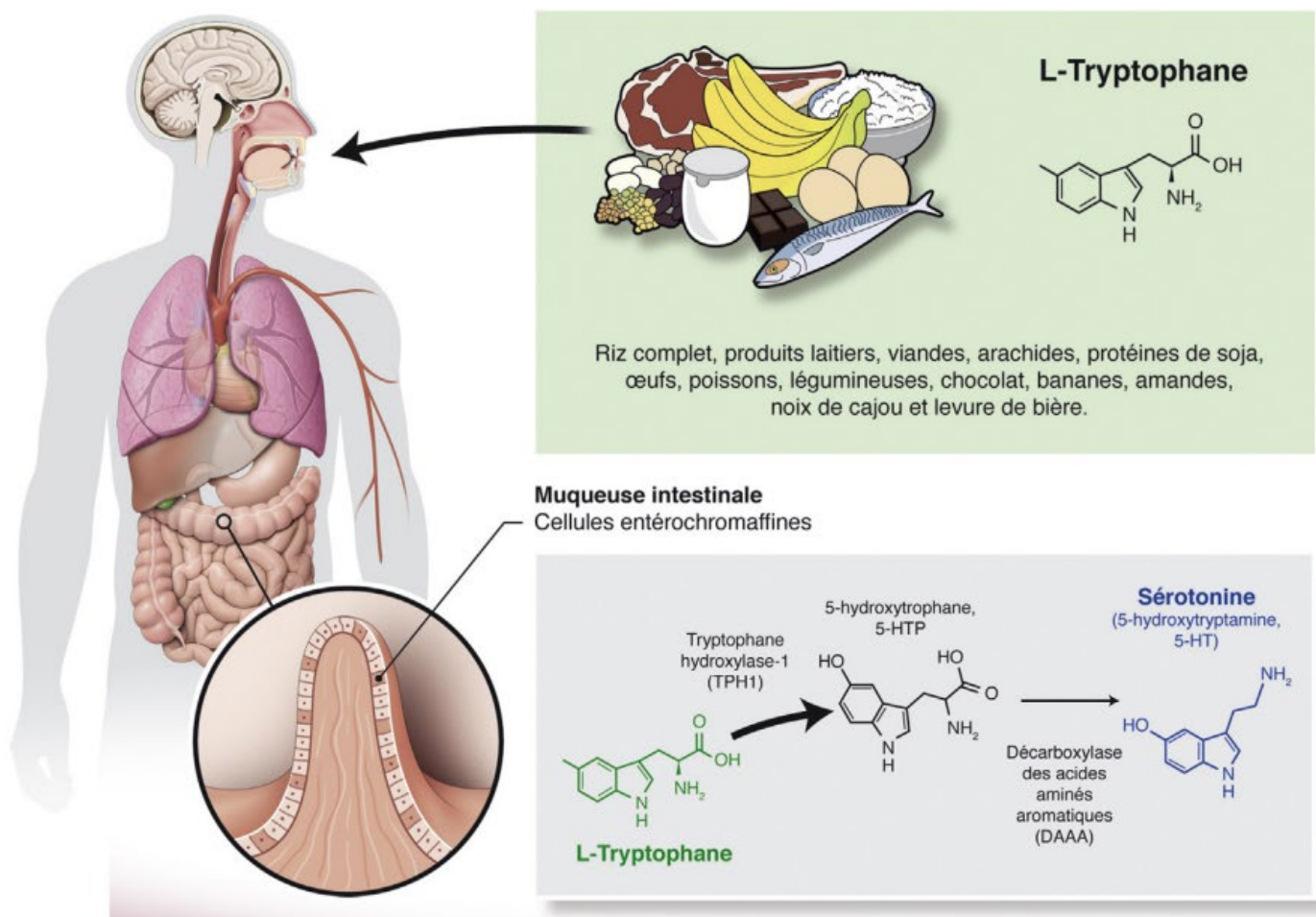


Figure 1 : Schéma de la biosynthèse de la sérotonine (15)

La mesure du taux de sérotonine au niveau sanguin, au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) ou dans les cerveaux des patients atteints de dépression dans des études post-mortem ont montré des résultats hétérogènes selon les différentes analyses. Certaines études retrouvent une diminution alors que d'autres retrouvent un niveau normal. (14)

D'autres études ont même indiqué qu'il existait une corrélation entre la gravité des symptômes dépressifs et la diminution sérique du Trp. (16)

L'épuisement alimentaire rapide (EAR) du tryptophane a permis d'étudier les conséquences de la baisse des niveaux de tryptophane. Dans un modèle murin, il a été montré que l'EAR réduisait les niveaux de Trp de 70% dans le cerveau, avec une diminution associée des taux de la sérotonine centrale et une réduction des liaisons de la 5-HT aux récepteurs 5-HT_{1A} sur le modèle murin. De plus, une alimentation riche en tryptophane atténuerait les comportements dépressifs et anxieux chez la souris(17).

Chez l'Homme, l'EAR a mis en évidence une diminution de la synthèse de la sérotonine et une réduction du taux de Trp dans le liquide céphalorachidien. De plus, l'EAR peut également entraîner une rechute du syndrome dépressif avec une exacerbation transitoire des symptômes chez des patients initialement en rémission traités par antidépresseurs sérotoninergiques(18).

Il existe d'autres voies métaboliques du Trp en dehors de celle amenant à la biosynthèse de la sérotonine (Figure 2). Par exemple, la voie de la kynurénine (Kyn) qui est importante pour plusieurs processus physiologiques, notamment la génération d'énergie cellulaire, l'inflammation, la réponse immunitaire et la neurotransmission, utilise 95% du Trp disponible dans l'organisme.

L'indoleamine 2,3- dioxygénase 1 (IDO1) permet ainsi la transformation du Trp en kynurénine. Une suractivation de cette voie est généralement associée à diminution de la voie 5-HT favorisant le développement de mécanismes associés à la dépression. En effet, cette voie diminue les stocks de Trp utilisable par la synthèse de 5-HT.(19)

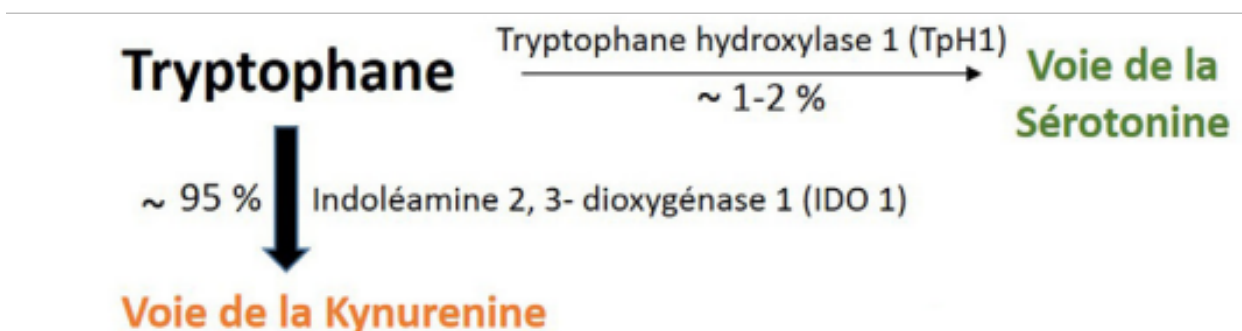


Figure 2 : Schéma illustrant l'utilisation du tryptophane dans les voies 5-HT et Kyn (20)

b. Une atteinte fonctionnelle de la recapture de la sérotonine

Le transporteur de la sérotonine (SERT) est une protéine qui transporte la 5-HT de l'espace synaptique vers la terminaison pré-synaptique des neurones. Il est également retrouvé au niveau de la membrane des plaquettes permettant la recapture plaquettaire de la sérotonine. Les antidépresseurs actuels, et notamment ceux de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) cible cette protéine.

Le délai d'action des antidépresseurs monoaminergiques serait lié à une suractivation des autorécepteurs somato-dendritiques (5-HT_{1a}) et terminaux (5-HT_{1b}) par la sérotonine endogène présente dans la fente synaptique à la suite du blocage du SERT par les ISRS. Ces récepteurs, qui sont couplés à une protéine G_i (inhibitrice), vont venir freiner l'activité électrique, la synthèse et l'exocytose de 5-HT aux niveaux des synapses. Une désensibilisation fonctionnelle des autorécepteurs 5HT_{1A} est alors induite après 2 à 4 semaines permettant d'obtenir une réponse antidépressive. (15)

ii. Le système glutaminergique et gabaergique

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur. Les voies glutaminergiques sont contrebalancées par les voies inhibitrices gabaergiques.

Lors de stress aigu, il a été remarqué des hauts niveaux de glutamate aux niveaux des neurones de l'hippocampe. L'atrophie retrouvée au niveau de l'hippocampe serait peut-être la conséquence de cette augmentation.

Les effets de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) conforte l'idée de l'importance de ces deux voies dans les troubles dépressifs. Le blocage des récepteurs NMDA (excitateurs) empêche l'activation des interneurones GABA inhibiteurs : la suppression de cet effet inhibiteur du GABA explique l'action désinhibitrice de la kétamine sur la libération de glutamate (figure 3). Le glutamate libéré vient alors se fixer sur les récepteurs AMPA pour activer des voies de signalisation intracellulaires spécifiques aboutissant à la formation de nouvelle synapse dans le SNC. Cette inhibition se produit principalement au niveau du thalamus, de l'hippocampe et du cortex préfrontal.

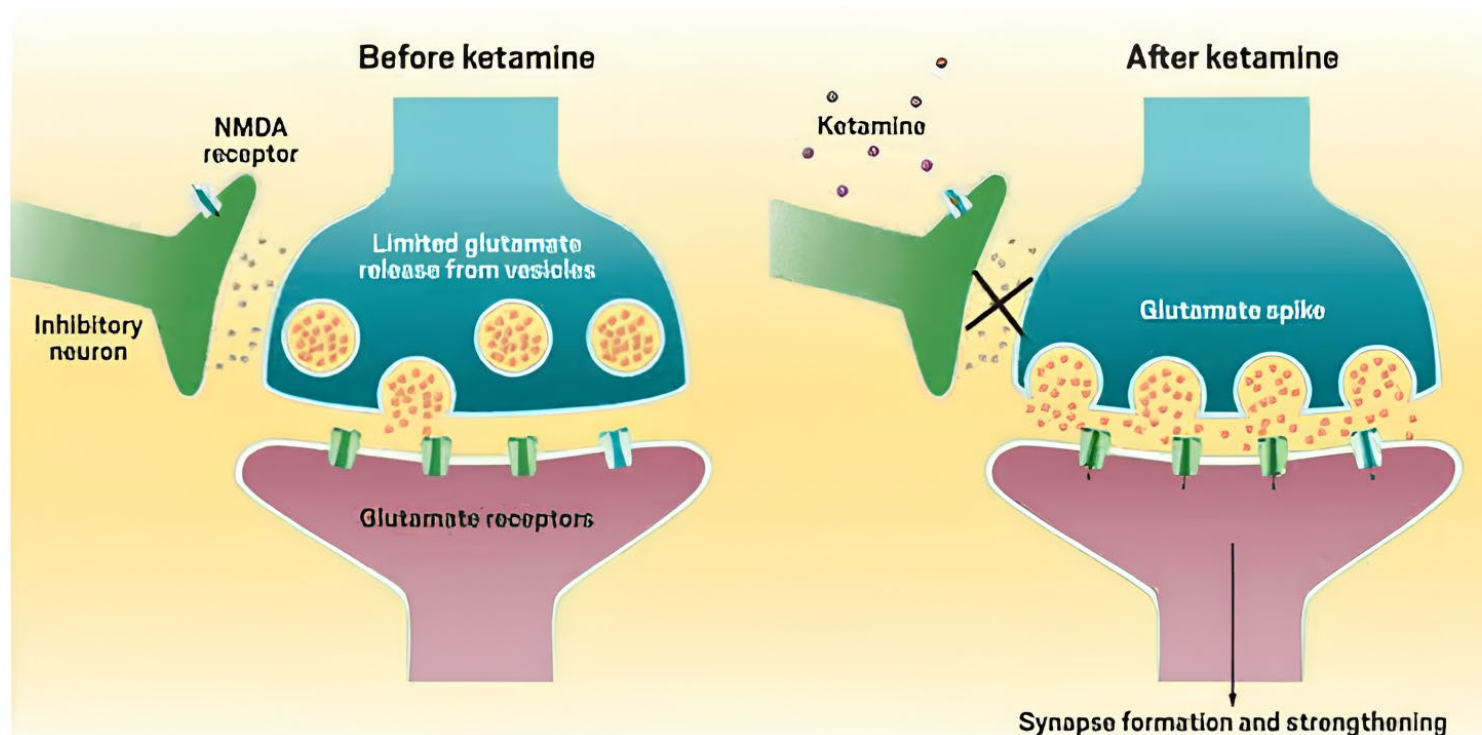


Figure 3 : Schéma du mécanisme d'action de la kétamine (21)

71% des patients souffrants d'une dépression résistante et traité par la kétamine sont répondeurs et 29% en rémissions. Cette molécule est intéressante lorsqu'une réponse rapide est nécessaire, notamment en cas de risque suicidaire élevé car ses effets sont ressentis dès les premiers 24h. (14)

Une diminution des niveaux de GABA est aussi bien retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) que dans les régions corticales chez les personnes atteintes de TDM alors que le nombre de récepteurs GABA-A est augmenté. Les patients en rémission semblent retrouver un taux normal de GABA (22). La GABA transaminase, qui catabolise le GABA en acide semi-aldéhyde succinique, est aussi diminuée chez les patients bipolaires euthymiques non traités comparés à des contrôles sains. Le rôle des récepteurs GABA de type B (GABA-B), impliqués dans la régulation de l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé, est suggéré par des études récentes. Le baclofène, agoniste des récepteurs GABA-B, aurait un effet dépressogène alors que les antagonistes auraient un effet antidépresseur, résultat conforté chez la souris knock-out pour le récepteur GABA-B. (23)

2. *Neuro-inflammation et dépression*

i. Les marqueurs inflammatoires dans la dépression

Au cours des dernières décennies, beaucoup de données suggèrent que les diverses réponses inflammatoires jouent un rôle important dans la dépression.

De nombreuses études montrent une augmentation des marqueurs inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et de la protéine C réactive (CRP) dans la progression de la maladie. Les patients répondeurs aux traitements antidépresseurs ISRS voient une réduction des taux d'IL-6 et de TNF- α . À l'inverse, les malades présentant une dépression résistante gardent des taux élevés de TNF- α .

La voie Kyn peut être stimulée par un certain nombre de cytokines réduisant alors la disponibilité du Trp (comme vu précédemment).

L'utilisation de thérapies dirigées contre les cytokines ont montré un impact sur l'humeur dépressive. L'emploi de l'Etanercept, lors d'un essai en double aveugle contrôlé par placebo chez des patients atteints de psoriasis, a amélioré significativement les symptômes dépressifs indépendamment des changements des manifestations associées à la maladie inflammatoire(24).

Des changements immunologiques sont identifiés chez les personnes déprimées. Une augmentation du nombre total de globules blancs, notamment des lymphocytes et des neutrophiles, a été observée. Le déclin de l'activité des cellules immunitaires NK semble être associé à la gravité des symptômes dépressifs. Lors d'une étude longitudinale cas-témoin, des patients atteints de dépression caractérisée ont montré une augmentation de l'activité des cellules NK après 6 mois de traitement par antidépresseurs.(25)

De nouvelles perspectives thérapeutiques pour prendre en charge la dépression pourraient voir le jour, notamment des thérapies qui cibleraient les cytokines pro-inflammatoires et leurs voies de signalisation.

ii. L'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) dans la dépression

Normalement, en situation de stress, l'hippocampe active l'hypothalamus qui libère à son tour de la Corticotropin-Releasing Hormone (CRh). La sécrétion de CRh active l'hypophyse qui sécrète l'Adréno Cortico Tropic Hormone (ACTH) dans le sang. L'ACTH active à son tour les glandes surrénales qui produisent des glucocorticoïdes. Ces derniers effectuent alors un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hippocampe.

Les mesures matinales du cortisol salivaire, urinaire et sanguine sont significativement augmentées chez les patients atteints de troubles dépressifs. Des concentrations élevées de CRh sont également retrouvées dans le liquide céphalo-rachidien des patients dépressifs (26). Des analyses post-mortem semble confirmer également ces mesures.

Chez un sujet dépressif, le rétrocontrôle négatif serait absent et causerait alors une situation de « stress chronique » avec de nombreux effets délétères chez les personnes atteintes. Cela conduirait alors à une atrophie de l'hippocampe. Des explorations de l'HPA à l'aide de la bétaméthasone ont montré un taux plus élevé de cortisol chez les sujets dépressifs comparativement aux sujets sains illustrant alors ce rétrocontrôle défectueux sur l'ACTH(27).

D'autres études se sont intéressées à la valeur prédictive des anomalies de l'HPA pour prédire la vulnérabilité à la rechute dans les troubles dépressifs. Une élévation matinale plus marquée de cortisol y est associée sur une période de suivi de 4 ans. D'autres études sont contradictoires et montrent que des taux moins élevés de cortisol seraient prédictifs de la rechute dans les troubles dépressifs. La mesure du cortisol est donc loin d'être un élément prédictif des rechutes.

La CRh semble également jouer un rôle sur les effets à long terme des stress précoces de la vie avec une répercussion sur le fonctionnement et l'intégrité de l'hippocampe(28). L'administration de cette hormone à des rats immatures réduit leur capacité mnésique tout au long de la vie.

3. *Neuro-anatomie de la dépression*

Des changements anatomiques ont été observés dans la dépression au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale, du noyau caudé, du putamen et du cortex frontal. Ces structures sont interconnectées et forment le circuit limbico-cortico-striato-pallido-thalamique (LCSPT).

i. L'hippocampe

L'hippocampe est une structure temporale sous-corticale bilatérale avec une organisation laminaire, chacune des couches ayant ses propres circuits caractéristiques. Il joue un rôle dans l'apprentissage et la mémoire, en particulier dans la consolidation de la mémoire à court terme en mémoire explicite à long terme. L'hippocampe est également impliqué dans la modulation des réponses émotionnelles. (28)

Des études morphologiques centrées sur l'hippocampe montrent une réduction volumétrique chez les sujets déprimés de longue date. Une diminution de 8% de la partie gauche et de 10% de la partie droite de cette structure temporale a été mesurée par rapport aux sujets sains. La perte de volume pourrait être le résultat d'un remodelage d'éléments cellulaires clés impliquant la rétraction des dendrites, une diminution de la neurogenèse dans le gyrus denté et une perte de cellules gliales.(28,29). Les niveaux élevés de glucocorticoïdes circulants seraient un des facteurs de ce remodelage. De plus, d'autres études mettent en avant l'hypothèse qu'un excès de glutamate dans l'hippocampe induirait un processus de mort cellulaire dans cette structure.

ii. L'amygdale

Des études volumétriques portées sur l'amygdale sont divergentes, probablement parce que cette structure est difficile à mesurer. L'imagerie fonctionnelle de cette structure a permis de mettre en évidence une hyperactivation de l'amygdale gauche chez les personnes dépressives se normalisant sous traitement. Cette activation serait corrélée avec l'intensité des symptômes dépressifs. De plus, le métabolisme de l'amygdale diminue parallèlement à la réponse clinique des antidépresseurs. Une persistance de l'augmentation de l'activité métabolique serait associée à un risque plus élevé de rechute.

Une réduction du nombre de cellules gliales (surtout les oligodendrocytes) dans l'amygdale a été constatée lors d'études histopathologiques post-mortem. Cette diminution serait le témoin d'une démyélinisation, d'un développement anormal ou d'une atrophie du nombre d'axones myélinisés. (28)

4. Génétique et dépression

De nombreuses recherches impliquent une part importante de la génétique dans les troubles dépressifs. L'étude faisant référence à l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux pour expliquer un épisode dépressif est probablement celle de Caspi et al.(30). Dans cette étude, il est fait l'hypothèse qu'un polymorphisme fonctionnel situé dans le promoteur du gène codant le transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) pourrait moduler l'impact des événements de vie stressantes sur la dépression.

Le promoteur existe sous 2 formes : une longue (L) et une courte (s). La forme L est associée à une production plus importante de transporteur que la forme courte. Les patients porteurs de cette forme présenteraient alors une meilleure réponse aux ISRS. En effet, l'activité inhibitrice de la recapture de la sérotonine par les antidépresseurs semble être corrélée au nombre de transporteurs présents sur les neurones présynaptiques. La forme du promoteur pourrait donc être un élément prédictif de la réponse antidépressive.

De plus, une analyse structurale et fonctionnelle à partir d'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des sujets sains porteurs de l'allèle s a mis en évidence :

- Des modifications anatomiques de l'amygdale et du cortex cingulaire,
- Une interaction altérée entre certaines structures sous-corticales (complexe amygdalo-hippocampique) et corticales (préfrontale et cingulaire) essentielles dans la gestion des émotions,
- Des modifications fonctionnelles du traitement de l'information (hyperactivation amygdalienne en situation d'anxiété).

Le gène codant le facteur BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) semble également engagé dans la dépression. Le BDNF est nécessaire pour la survie des neurones et joue un rôle important dans la plasticité cérébrale et la neurogénèse. Son expression est réduite chez les patients présentant des troubles dépressifs. Les antidépresseurs augmenteraient également ce facteur au niveau intra-cellulaire. Les patients avec le polymorphisme val66met (substitution d'une valine par une méthionine lors de la traduction du codon 66 du gène) présente un taux de réponse inférieur aux antidépresseurs par rapport à ceux possédant le polymorphisme val/val.

Des modifications épigénétiques (mécanismes modulant l'expression génique) et notamment la méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ont été rapportées dans la dépression. Ces anomalies ont été retrouvées au niveau du gène BDNF, des récepteurs des glucocorticoïdes et du transporteur de la sérotonine. D'ailleurs, une hyperméthylation du gène

BDNF est associée à un risque accru de suicide chez les personnes en dépression. Des études animales portant sur la qualité des soins maternels précoces ainsi que sur les maltraitances maternelles montrent une répercussions épigénétiques sur des gènes de l'axe hypothalamo-hypophysaire (AHH) et du gène BDNF à l'âge adulte. Des facteurs de stress divers, tout au long de la vie, pourraient donc entraîner des retentissements sur l'expression de certains gènes pouvant participer à la réponse au stress et à la régulation de l'humeur.

Des études ayant porté sur des jumeaux monozygotes (partageant 100% de leur ADN) et sur des jumeaux dizygotes (partageant 50% de leur ADN), ont mis en évidence un caractère héréditaire de la dépression. Un jumeau monozygote présente plus de risque d'être atteint de dépression si son frère en est atteint, par rapport à un jumeau dizygote. Cependant les taux de concordance entre jumeaux monozygotes varient dans des proportions très importantes, de 22 % à 67 %, ainsi que les taux de concordance entre dizygotes, de 12 % à 42 % (31).

5. Influence environnementale et sociétale dans la dépression

i. L'enfance et l'environnement familial

Durant les premières années de la vie, l'enfant apprend à devenir un être social et à interagir avec son environnement qui lui est propre. Diverses études mettent en lumière que l'abus d'un enfant par un parent peut impacter négativement son développement cérébral et sa personnalité augmentant alors le risque de développer des troubles dépressifs durant l'âge adulte. Les problèmes familiaux, comme la dépression chez un proche, un conflit parental, un divorce ou un décès sont d'autres facteurs de risques de développer une dépression future.

ii. Influence sociale et politique

Il existe également un lien entre l'incidence de la dépression et les politiques sociales. Le manque d'aide sociale ainsi que la stigmatisation notamment chez les personnes les plus précaires (perte d'emploi, parent isolé, proximité avec la délinquance, immigré) sont d'autres arguments en faveur de l'impact sociétal dans les troubles dépressifs. Les troubles du voisinage, la toxicomanie et la criminalité sont d'autres éléments susceptibles d'augmenter le risque de TDM chez une personne confrontée à ces problèmes (32). Les chômeurs et les personnes à faibles revenus sont également plus touchés que les personnes aux revenus élevés. L'économie ou l'épargne semble donc être un facteur protecteur.

Les personnes vivant avec le VIH présentent des troubles dépressifs estimés à 28,1%. Par rapport à la population générale, la prévalence de la dépression est 5,1 fois plus élevée chez les hommes ayant des relations avec des individus du même sexe. Elle est également 3,1 fois plus importante chez les hommes non africains-subsahariens (ASS) et 1,6 fois plus chez les hommes subsahariens (13). Concernant les femmes vivant avec le VIH, la prévalence est 1,94 fois plus importante chez les femmes ASS et 2,61 fois chez les femmes non ASS.

iii. Influence météorologique

La météo ainsi que les conditions climatiques semblent affecter le risque de développer des symptômes dépressifs. L'augmentation du temps d'ensoleillement (temps entre le lever et le coucher du soleil) diminue le risque d'acquérir des symptômes dépressifs.(33). La température ne semble pas jouer de rôle. En effet, de nombreuses études montrent des résultats contradictoires. Les populations habitant dans des zones de hautes altitudes (montagne...) présentent des taux de mortalité par suicide plus élevées que dans les territoires de basses altitudes. L'humeur négative paraît s'aggraver par l'hypoxie hypobare. Le mécanisme biochimique entre altitude et taux de suicide n'est cependant pas connu.(34)

iv. Influence alimentaire

Un régime alimentaire sain, caractérisé par la consommation élevée de fruits et légumes, de poissons et de produits à bases de grains entiers, semble être associé à une baisse du risque de dépression tandis qu'un régime du style occidental est associé à un risque accru. La teneur élevée en antioxydants (par exemple la vitamine C, vitamine E...) dans les fruits et les légumes peut avoir des effets protecteurs contre la dépression. En effet, des niveaux élevés en antioxydants sont associés à un niveau réduit de stress oxydatif et permettent d'éviter des dommages neuronaux, en particulier aux neurones de l'hippocampe. Deuxièmement, l'effet protecteur potentiel d'un régime sain pourrait aussi provenir des folates qui sont riches dans les fruits et légumes. La carence en folate entraîne une augmentation des concentrations d'homocystéine et une réduction de la disponibilité de la S-adénosyl-méthionine, qui à leur tour joueraient un rôle dans la dépression. Troisièmement, une consommation élevée de poisson aurait un effet protecteur. Les acides gras polyinsaturés oméga-3 contenus dans le poisson possèdent des propriétés anti-inflammatoires et peuvent contribuer au fonctionnement du cerveau et à la neurotransmission de la sérotonine en améliorant la fluidité de la membrane cellulaire des neurones. L'ajout d'acide gras oméga-3 au régime alimentaire des patients peut

davantage améliorer l'humeur dans la dépression majeure. Par ailleurs, certains aliments ayant des propriétés anti-inflammatoires influencent positivement les concentrations de monoamines.

Un régime alimentaire malsain de style occidental, caractérisé par une consommation élevée de viande rouge et/ou transformée, de céréales raffinées, de sucreries et de produits laitiers riches en matières grasses, a été associé à un risque accru de dépression. Ces aliments souvent riches en molécules pro-inflammatoires auraient un impact négatif au niveau cérébral (atrophie cérébrale). L'effet délétère du régime alimentaire de style occidental pourrait également provenir d'une alimentation riche en sucre (sucreries et boissons gazeuses). Une étude observationnelle menée dans huit pays a révélé qu'une consommation élevée de sucre était associée à un risque accru de dépression parce qu'elle modifiait les niveaux d'endorphine et le stress oxydatif.

L'influence de l'alimentation dans la dépression semble être bien réelle. De nouvelles directives alimentaires pourraient donc être déterminantes pour favoriser la régression des symptômes dépressifs ainsi que la prévention de la maladie.(35)

D. Une dérégulation des circuits chronobiologiques

Le rythme circadien est un rythme biologique principalement d'une durée de 24h. Il correspond à l'ensemble des événements biologiques qui régulent la température corporelle, les voies métaboliques ainsi que la sécrétions d'hormones, notamment la mélatonine et le cortisol.

Ces circuits biologiques sont contrôlés dans le noyau suprachiasmatique situé dans la partie antérieure de l'hypothalamus. Ils répondent à des stimuli externes comme les changements de température et la baisse de la luminosité.

Les personnes atteintes de dépression présentent des anomalies du sommeil. Un des principaux critères de diagnostic de la dépression sont les insomnies et les hypersomnies. En effet, 90 % des personnes déprimées éprouvent des perturbations du cycle veille-sommeil.(36)

Une autre anomalie courante du rythme circadien implique l'axe HPA. En situation normale, le taux maximal de cortisol se produit le matin au réveil (vers 8h) avant de diminuer tout au long de la journée. En situation d'épisode dépressif, les patients présentaient souvent une avance du pic de cortisol de 2 à 3h. Par ailleurs, une étude menée sur les décalages horaires

chroniques (vécus par les membres d'équipage) met en évidence une réduction du volume temporal et des déficits cognitifs par élévation des taux de cortisone circulants(37).

E. Diagnostic de la dépression (38)

1. Critères de diagnostique d'un épisode dépressif caractérisé

Le diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé est clinique et repose sur l'apparition de signes psychiques, somatiques (algies et plaintes fonctionnelles) et cognitifs. Les critères de diagnostic reposent sur 2 classifications de référence : la Classification Internationale des maladies (CIM-10) (Tableau 2) de l'OMS et le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, et des troubles psychiatriques (DSM-5) (Tableau 3). Les symptômes d'un EDC doivent être présents depuis au moins 14 jours et doivent engendrer des changements dans la vie du malade (sur le plan professionnel, familial ou social). Certains symptômes peuvent prendre une expression distincte selon les croyances et les cultures.

Classification CIM
Critères obligatoires : - Episode dépressif ≥ 2 semaines - Avoir au moins de 2 des 3 symptômes principaux suivants ○ Humeur dépressive à un degré anormal quasiment tous les jours et toute la journée et persistant ≥ 2 semaines ○ Diminution de l'intérêt ou plaisir des activités habituellement appréciées ○ Diminution de l'énergie ou aggravation de la fatigue
Présence minimum d'au moins deux symptômes suivants : - Perte de confiance en soi ou d'estime de soi - Sentiments non justifiés de culpabilité ou culpabilité exagérée - Pensée d'autolyse ou d'idées suicidaires fréquentes ou comportement à risque suicidaire - Abaissement de la capacité à réfléchir ou à cogiter se manifestant par des indécisions - Modification du sommeil - Changement de l'appétit avec prise ou perte de poids

Tableau 2 : Critères de diagnostic de l'épisode dépressif selon la CIM-10 de l'HAS

Classification DSM-V

Critères obligatoires :

- Présence de ≥ 5 des symptômes suivants pendant une période ≥ 14 jours avec un changement par rapport au fonctionnement antérieur avec présence obligatoire d'une humeur dépressive (1) ou de perte d'intérêt (2) (ou de plaisir) :
 - 1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours signalée par la personne ou l'entourage
 - 2. Abaissement marqué de l'intérêt ou de plaisir pour les activités quasiment tous les jours et toute la journée
 - 3. Modification significative pondérale ($> 5\%$ du poids en 1 mois) ou changement de l'appétit presque tous les jours
 - 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
 - 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours
 - 6. Fatigue ou atonie presque tous les jours
 - 7. Dévalorisation ou culpabilité exagérée ou inadaptée
 - 8. Diminution de l'aptitude à réfléchir et à penser avec ou non tergiversation presque tous les jours
 - 9. Pensées de morts récurrentes, idées d'autolyse récurrentes, tentative de suicide
- Symptômes provoquant une détresse cliniquement significative ou un fonctionnement altéré au niveau social, professionnel ou dans d'autres domaines capitales

Critères d'exclusions :

- Episode imputable aux effets physiologiques d'une substance
- Episode imputable à une autre maladie neurodégénérative
- Episode maniaque ou hypomaniaque auparavant (imputable) des substances ou autres maladies
- Episode dépressif caractérisé mieux expliqué par un trouble socioaffectif, un trouble délirant ou d'autres troubles psychotiques

Tableau 3 : Critères de diagnostics de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM 5

2. Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels d'un EDC sont :

- D'autres troubles psychiatriques dont
 - Le trouble bipolaire
 - Les troubles de l'adaptation
 - Exemple : Le deuil est une réaction d'adaptation et ne doit pas être défini comme un état pathologique
 - Les troubles récurrents ou persistants de l'humeur (dysthymie)
 - Les troubles anxieux
 - Les troubles schizophréniques
 - Les troubles de la personnalité
 - L'usage, l'abus, la dépendance ou le sevrage de certains médicaments
 - D'autres maladies somatiques (Exemple : dysthyroïdie)
 - Des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson

Le diagnostic d'un EDC chez le sujet âgé est plus difficile que chez le sujet jeune à cause des plaintes somatiques ou des troubles cognitifs de premier plan.

3. Les outils d'aides au diagnostic

i. L'échelle GDS-30 (annexe 1)

Il existe des outils d'évaluation standardisés afin d'aider au diagnostic. Par exemple, la *Geriatric Depression Scale 30* (GDS-30) fait partie des outils les plus fréquemment utilisés surtout pour dépister les personnes âgées. Ces derniers peuvent avoir des troubles cognitifs et somatiques et posséder des symptômes communs à la dépression rendant le diagnostic plus difficile avec les outils classiques.

Cette échelle comporte 30 items donc le score peut varier entre 0 et 30 :

- De 0 à 10 : absence de dépression
- De 11 à 20 : dépression légère
- De 21 à 30 : dépression modérée ou sévère

Elle possède une sensibilité et une spécificité respective de 81% et 77%. La valeur prédictive négative est quant à elle de 96% lorsque le seuil est inférieur à 11.

Il existe une autre version de la GDS appelé GDS-15 (annexe 2). Elle est plus courte à effectuer avec seulement 15 items. Cependant, les propriétés de mesure de cette version sont moins performantes que celles de son homologue avec respectivement 75% de sensibilité et de spécificité. Sa valeur prédictive négative est quant à elle de 95%. (39)

ii. L'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (40)

L'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAM-D) est un questionnaire utilisé pour évaluer la sévérité de la dépression. Elle a été développée en 1960 par Max Hamilton, un psychiatre américain. Elle est aujourd'hui considérée comme l'un des outils les plus fiables et valides pour évaluer la dépression. Cette évaluation est utilisée par des cliniciens pour des patients déjà diagnostiqués avec un trouble affectif de type dépression. Il contient 17 éléments relatifs aux symptômes de dépression ressentis au cours de la semaine écoulée. Le score obtenu permet de classer la dépression :

- De 0 à 7 : pas de dépression
- De 8 à 16 : dépression légère
- De 17 à 23 : dépression modérée
- Au-delà 24 : dépression sévère

iii. L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg(41)

L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) est une échelle d'hétéroévaluation des symptômes dépressifs en 10 items. Relativement facile et courte d'utilisation, elle fournit un indice précis de gravité globale de la dépression. Elle est sensible aux changements et permet donc d'étudier l'efficacité d'un traitement chez un patient dépressif.

4. Evaluation de la sévérité de l'épisode dépressif

Il est conseillé de qualifier la sévérité d'un épisode dépressif selon les critères de diagnostic du CIM-10 et du DSM-5. Le nombre de symptômes et le retentissement sur le mode de fonctionnement du patient (activités sociales, professionnelles...) définissent alors 3 niveaux d'intensité de l'EDC : léger, modéré ou sévère.

- Un épisode est dit « léger » lorsque le patient présente 5 symptômes dépressifs avec peu ou pas de symptômes supplémentaires pour répondre au diagnostic. Les activités sociales et professionnelles se poursuivent malgré la nécessité d'effort supplémentaire pour les réaliser.
- Un épisode est « modéré » lorsque le sujet présente entre 6 et 7 symptômes dépressifs. Le nombre de symptômes et le retentissement fonctionnel sont compris entre l'épisode léger et sévère.
- Un épisode est désigné comme « sévère » lorsque les symptômes dépressifs sont supérieurs à 8. Les activités sociales et professionnelles sont nettement perturbées par les symptômes (incapacité à mener son travail, les activités familiales, hygiène devenue défaillante).

F. Stratégies de prise en charge (42)

La stratégie de prise en charge thérapeutique de l'épisode dépressif caractérisé est définie selon sa sévérité et le risque suicidaire. La décision de traitement se fait en concertation avec le patient selon ses préférences et ses croyances.

La prise en charge de l'EDC se divise en deux phases :

- La phase aigüe (ou traitement d'attaque) ayant pour but la rémission complète des symptômes
- La phase d'entretien ou de consolidation dont l'objectif est de prévenir toute rechute de l'EDC

Les antidépresseurs ne sont pas recommandés pour traiter les syndromes dépressifs subsyndromiques (nombre de symptômes est insuffisant pour remplir les critères d'un épisode

dépressif ou si les symptômes sont d'intensité sévères mais de moins de 14 jours) et un EDC d'intensité légère. (Figure 4)

1. Épisode dépressif d'intensité légère

Une psychothérapie de soutien doit être envisagée en première intention. Le médecin peut également orienter le patient vers un spécialiste comme un psychiatre, un psychologue pour un suivi ou un avis thérapeutique. L'efficacité de prise en charge doit être évaluée après 1 à 2 mois. En cas de rémission partielle, il est recommandé de poursuivre la psychothérapie de soutien. Cependant, en cas d'échec, il est conseillé de réévaluer le diagnostic et d'envisager un EDC d'intensité plus grave.

2. Épisode dépressif d'intensité modérée

Comme pour l'EDC d'intensité légère, une psychothérapie de soutien doit être envisagé en premier. L'utilisation d'antidépresseur peut être envisagé selon l'impression clinique du médecin ou selon le choix du patient. L'efficacité du traitement est évaluée après 4 à 8 semaines. Il est recommandé de poursuivre le traitement antidépresseur 6 mois à 12 mois en cas de rémission complète. Dans le cas contraire, il est conseillé d'augmenter les posologies ou de changer d'antidépresseurs.

3. Épisode dépressif d'intensité sévère

Il est conseillé d'orienter le patient vers un spécialiste pour une prise en charge associant une psychothérapie de soutien et un antidépresseur. 4 à 2 semaines après, il est nécessaire d'évaluer le traitement et la rémission. Si la rémission est partielle, une augmentation de dose ou un changement d'antidépresseur doit être envisagé. En cas de rémission complète, il sera nécessaire de maintenir le traitement pendant 6 à 12 mois et d'avoir une surveillance active. Dans le cas d'un échec thérapeutique ou si le risque suicidaire est trop grand, l'hospitalisation contrainte ou non est recommandée.

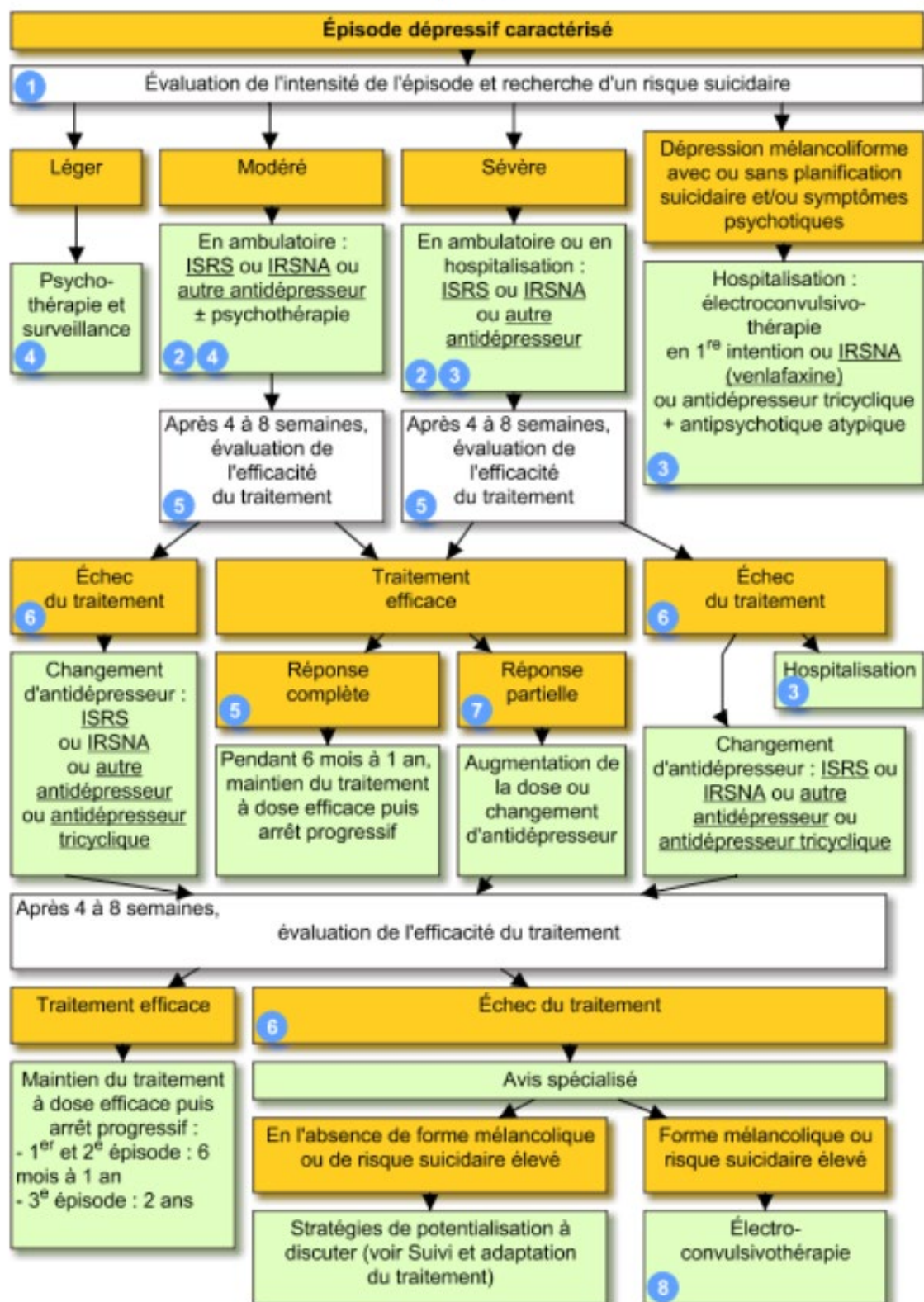


Figure 4 : prise en charge thérapeutique selon l'intensité des EDC(42)

G. Les traitements non médicamenteux

1. La psychothérapie

La psychothérapie est recommandée, quelle que soit la sévérité de l'EDC. Elle est la seule prise en charge dans les dépressions légères ou modérées et peut être accompagnée d'un traitement antidépresseur pour les affections les plus graves.

Les psychothérapies les plus souvent utilisées sont :

- La thérapie de soutien
- La thérapie cognitivo-comportementale (TCC)
- La psychothérapie psychodynamique
- La thérapie interpersonnelle : c'est une approche centrée sur les relations sociales. Elle vise à améliorer la communication, à favoriser des relations plus saines avec son entourage.

Les symptômes et les préférences du patient permettent de désigner la thérapie à utiliser.

➤ Thérapie cognitivo-comportementale (TCC) (43)

La thérapie cognitivo-comportementale est une technique de thérapie qui permet de modifier sa façon de penser. La TCC a pour principe que les croyances et les pensées influencent les émotions et les comportements. Ainsi, en apprenant à modifier sa pensée, il est possible de changer la manière d'interpréter les situations, ce qui permet de diminuer les symptômes liés aux troubles mentaux

Le thérapeute joue un rôle important dans le déroulement des séances de TCC. Le succès de cette thérapie est basé sur la collaboration entre le patient et le psychothérapeute. En effet, le médecin suggère et informe sur diverses techniques. Parmi celle-ci, on retrouve :

- Des exercices cognitifs pour modifier les pensées négatives et irrationnelles
- Des mises en situation d'expositions graduelles à certaines situations anxiogènes
- La pratique de la méditation

➤ Thérapie de soutien

La thérapie de soutien offre un cadre bienveillant et rassurant. Le patient peut exprimer librement sa pensée, ses soucis et ses souffrances sans crainte d'être jugé. Elle est basée sur l'empathie, la confiance et le soutien entre patient et médecin. Une écoute active facilitant l'expression du patient permet d'engendrer un changement comportemental affectif et émotionnel.

➤ Thérapie psychodynamique

La thérapie psychodynamique est basée sur la reconnaissance des moteurs inconscients du comportement humain. L'objectif est de verbaliser les conflits inconscients. Une fois devenus conscients ils perdent alors leur emprise sur la personne dépressive.

2. L'électroconvulsivothérapie (ECT)

L'électroconvulsivothérapie consiste à délivrer un stimulus électrique dans le cerveau au travers de deux électrodes afin de provoquer une brève crise convulsive contrôlée dans sa forme, son intensité et sa durée. La crise dure en moyenne entre 20 et 90 secondes. Néanmoins, l'ECT ne peut se faire qu'après information et recueil du consentement du patient.

Le mécanisme d'action de l'ECT n'est pas complètement compris. La piste neurotrophique demeure l'hypothèse prévalante dans laquelle la crise épilepsie entraînerait une augmentation de la plasticité cérébrale et une stimulation de la neurogénèse. L'effet neurotrophique serait en lien avec la libération de facteurs neurotrophiques comme le BDNF (44).

H. Les traitements médicamenteux (45)

Il existe plusieurs classes d'antidépresseurs avec une efficacité relative. Comme tout autre médicament, ils possèdent des effets secondaires et plusieurs interactions médicamenteuses. Puisqu'ils vont agir en augmentant, de façon générale, la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique, ils possèdent tous des effets indésirables qui leurs sont communs :

- Aggravation d'un EDC
- Augmentation du risque suicidaire notamment en début de traitement
- Réaction paradoxale
- Effet rebond et syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement

1. Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Les IMAO augmentent la concentration en sérotonine, noradrénaline et la dopamine en inhibant les monoamine-oxydases, enzymes responsables de leur dégradation.

Parmi les IMAO, on retrouve :

- L'Iproniazide : inhibiteur non sélectif irréversible de MAO-A et MAO-B
- Le Moclobémide : inhibiteur sélectif et réversible de MAO-A

Ces antidépresseurs sont indiqués pour les épisodes dépressifs caractérisés et souvent prescrits en dernière intention.

- Associations déconseillées (AD) et contre-indiqués : médicaments hépatotoxiques, médicaments augmentant la neurotransmission sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique, autres antidépresseurs, tramadol, triptans, opioïdes, opiacés, alcools, aliments riches en tyramine (chocolat, fromage, bière...)
- Effets indésirables (EI) propres à la classe : insomnies, excitation, euphorie, convulsions, crises hypertensives, hypotension orthostatique, syndrome sérotoninergique, effets indésirables atropiniques
- Contre-indications (CI) : personnes âgées, personnes épileptiques, hypertension artérielle (HTA), insuffisance hépatique, antécédents d'AVC, grossesse et allaitement

2. Les antidépresseurs tricycliques (TCA)

Le mécanisme d'action de ces molécules consiste à bloquer les transporteurs membranaires SERT et NET au niveau des neurones présynaptiques ce qui augmente la quantité de 5-HT et de NA dans la fente synaptique. Ils sont aussi antagonistes des récepteurs muscariniques, histaminergiques, sérotoninergiques et alpha-adrénergiques expliquant alors les effets indésirables de cette classe pharmacologique.

Les TCA les plus connus sont l'Imipramine, l'Amitriptyline, le Clomipramine et la Doxépine. Ils sont souvent utilisés en 2^{ème} intention pour l'EDC. Ils sont également indiqués pour le traitement de fond de la migraine (Amitriptyline) et les traitements des douleurs neuropathiques.

- EI des TCA : toxicité cardiaque avec allongement du QT, effets atropiniques, hypotension orthostatique, sédation, baisse du seuil épileptogène
- CI : IMAO, patient avec trouble du rythme cardiaque, risque connu de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques

3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Le mécanisme d'action consiste à bloquer sélectivement le SERT. Ce blocage induit alors une augmentation de la quantité de sérotonine dans la fente synaptique augmentant ainsi la transmission sérotoninergique. Ils sont indiqués dans le cas des EDC et dans l'anxiété.

On retrouve parmi cette classe : la Fluoxétine, la Paroxétine, la Fluvoxamine la Sertraline, le Citalopram et l'Escitalopram.

- Précaution d'emploi : avec les AVK et les AINS
- EI des ISRS : troubles digestifs, troubles neuropsychiques (asthénie, anxiété, agitation, euphorie, tremblements), troubles sexuels (anorgasmie, trouble de l'éjaculation), hyponatrémie, allongement du QT (Citalopram et Escitalopram), augmentation du temps de saignements, syndrome sérotoninergique
- CI : IMAO, Fluoxétine en cas de grossesse, (Es)citalopram si insuffisance rénale ou allongement du QT ou autres médicaments allongeant le QT

4. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture en sérotonine et noradrénaline (IRSNA)

Les IRSNA ont un mécanisme d'action proche des TCA. Ils bloquent donc le NET et SERT, cependant, ils n'ont pas d'action antagoniste significative sur d'autres récepteurs. Ils sont indiqués dans les EDC et les troubles anxieux généralisés. On retrouve dans cette classe la duloxétine, la venlafaxine et la milnacipran.

- AD : adrénaline, noradrénaline, entacapone, milnacipran avec les digitaliques, Duloxétine avec la Fluvoxamine
- EI : troubles digestifs, troubles neuropsychiques, hyponatrémie, allongement du QT, syndrome sérotoninergique, tachycardie, HTA, somnolence, bouche sèche, insomnie
- CI : IMAO, triptans, chez les enfants, adénome prostatique, milnacipran et duloxétine si grossesse/allaitement

5. Les antagonistes des récepteurs $\alpha 2$ présynaptiques (antidépresseurs tétracycliques)

Cette classe d'antidépresseurs possède pour mécanisme d'action le blocage des autorécepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques augmentant alors l'exocytose de la noradrénaline dans la fente synaptique. Elle bloque également les hétérorécepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques présents sur les neurones sérotoninergiques augmentant alors l'exocytose de la sérotonine dans la fente synaptique. La Miansérine et la Mirtazapine sont deux antidépresseurs appartenant à cette classe.

Ces molécules possèdent une faible activité anticholinergique donc présente une très bonne tolérance. Ils sont souvent prescrits en 2^{ème} intention dans le cas des EDC.

- EI : sédation, prise de poids, rétention urinaire et tachycardie
- CI : IMAO

6. Autres antidépresseurs

Parmi les autres antidépresseurs, nous retrouvons :

- Agomelatine : c'est un agoniste des récepteurs à la mélatonine MT1 et MT2 et un antagoniste des récepteurs 5HT_{2C}.
Elle permet une resynchronisation veille/sommeil par avance de phase (avance de phase du sommeil, de la phase de baisse de la température corporelle et de la sécrétion de mélatonine).
- Vortioxétine : c'est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, agoniste 5-HT_{1A}, antagoniste 5-HT₃ / 5-HT₇ et 5-HT_{1D}, inhibiteur de la SERT.
Il est à l'origine de beaucoup d'effets indésirables.
- Tianeptine : augmente l'activité de l'hippocampe, inducteur du SERT dans l'hippocampe et le cortex. Il module également les neurotransmissions glutamatergiques. Cependant, il entraîne une forte pharmacodépendance. Il ne peut donc être délivré que sur ordonnance sécurisée de 28 jours et le chevauchement est interdit.

I. Une autre approche, l'hypothèse du microbiote intestinal

Aujourd'hui, beaucoup d'études mettent en avant un rôle important du microbiote intestinal. Son déséquilibre pourrait être responsable de manière relative dans la maladie dépressive. La prise d'antibiotique, le transfert de flore, l'alimentation et les infections pourraient réguler la flore intestinale que ce soit de manière positive ou négative. En effet, les bactéries entériques semblent pouvoir altérer le système nerveux central ainsi que l'inflammation de manière générale. Ainsi il est intéressant de voir si la régulation du microbiote intestinal pourrait influencer la régression des symptômes et l'incidence de la dépression.

III. DEUXIEME PARTIE : Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal (MI) est aujourd'hui de plus en plus étudié dans diverses maladies notamment dans la physiopathologie et la prise en charge de la dépression. La recherche sur le microbiote intestinal a connu une croissance exponentielle grâce à l'arrivée de nouvelles techniques telles que le séquençage de l'ADN.

A. Définition du microbiote intestinal

Le MI est un écosystème qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires présents dans le tube digestif. On y retrouve notamment des bactéries, des virus, des champignons et des archées. La flore intestinale est estimée actuellement à environ 10^{12} à 10^{14} micro-organismes et pèse à elle seul 1,5kg chez un adulte.

Le MI est considéré aujourd'hui comme un organe à part entière dont la composition en termes d'espèces est propre à chaque individu. Il se forme dès la naissance à partir de l'accouchement. Cette flore intestinale joue un rôle physiologique majeur chez l'homme (maturation du système immunitaire, protection contre les pathogènes, production de vitamine, collecte d'énergie).

Cet organe fonctionne normalement en symbiose avec l'hôte, permettant ainsi l'homéostasie du système. Toutefois, les influences du milieu extérieur peuvent mettre à mal cet équilibre et être à l'origine d'une dysbiose, mettant alors la santé de l'hôte en jeu.

B. Composition

La présence de micro-organismes dans l'intestin est connue depuis plusieurs décennies, mais les moyens techniques pour étudier la composition qualitative et quantitative restaient très limités. Les techniques classiques de cultures des bactéries ne détectent seulement que 20 à 30% des bactéries présentes. L'arrivée de procédés innovants tel que le séquençage de l'ARN 16S a alors permis d'identifier de nouvelles bactéries. Par la suite, l'écosystème digestif humain (métagénome) a été décrit plus précisément grâce à la mise au point du séquençage de l'ADN à haut débit (pyroséquençage).

Des études européennes ont décrit le microbiote intestinal. En quelques chiffres(46), c'est :

- 10^{12} de bactéries réparties en 3000 espèces
- 3,3 millions de gènes bactériens
- 150 fois le génome humain
- 10 fois plus de bactéries que de cellules humaines

La population bactérienne dominante est divisée en 4 phyla bactériens dominants : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria et Proteobacteria. Les Firmicutes et les Bacteroidetes constituent les deux phyla dominants de la flore intestinale avec respectivement 60 et 40%. Coexistent avec eux, mais à des taux bien plus bas, des Fusobacteria et des Verrucomicrobia. Le phylum des Firmicutes est représenté par des espèces appartenant aux genre *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrivibrio*. Les Bacteroidetes sont représentés par des genres liés à *Bacteroides* et *Prevotella*. Le Phylum des Actinobacteria, moins souvent détecté comme dominant, représente un petit pourcentage des bactéries totales. Il comprend les *Bifidobacteries* (0,7% à 10%) et les bactéries du groupe *Collinsella-Atopobium*. Plus rarement observé, les entérobactéries, les lactobacilles et les streptocoques (2%) sont également retrouvés.(47)

À côté des bactéries, nous retrouvons d'autres micro-organismes : les champignons sont moins bien représentés numériquement avec 10^5 à 10^6 par gramme de selles mais sont cependant 100 fois plus volumineux que les bactéries. Les bactériophages sont aussi présents en grand nombre dans l'intestin et joueraient un rôle de régulation bactériennes.

La composition en micro-organismes diffère selon les conditions abiotiques (pH, potentiel redox, site d'adhésion...) tout au long du tube digestif. L'estomac, au pH extrêmement acide compris entre 1,5 et 3,5, est un environnement peu propice au développement bactériens en raison des sucs gastriques. Toutefois, nous pouvons y retrouver *Lactobacillus-Streptococcus* ainsi que *Helicobacter pylori*. Les micro-organismes de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon) vivent dans un milieu moins rude. Le transit digestif diminuant tout au long de cet organe et la présence croissante de mucus permettent un développement plus important que dans l'estomac. Il est retrouvé notamment la présence de Firmicutes, de Lactobacillus-Streptococcus et Bacteroides. Pour finir, c'est dans le côlon où les bactéries sont les plus nombreuses. Le transit est très lent, les substrats exogènes peu nombreux et les facteurs anaérobies facilitent la multiplication rapide des espèces microbiennes. Ainsi il est trouvé des Firmicutes, des Bacteroidetes, des Bifidobactéries et des Entérobactéries (figure 5).

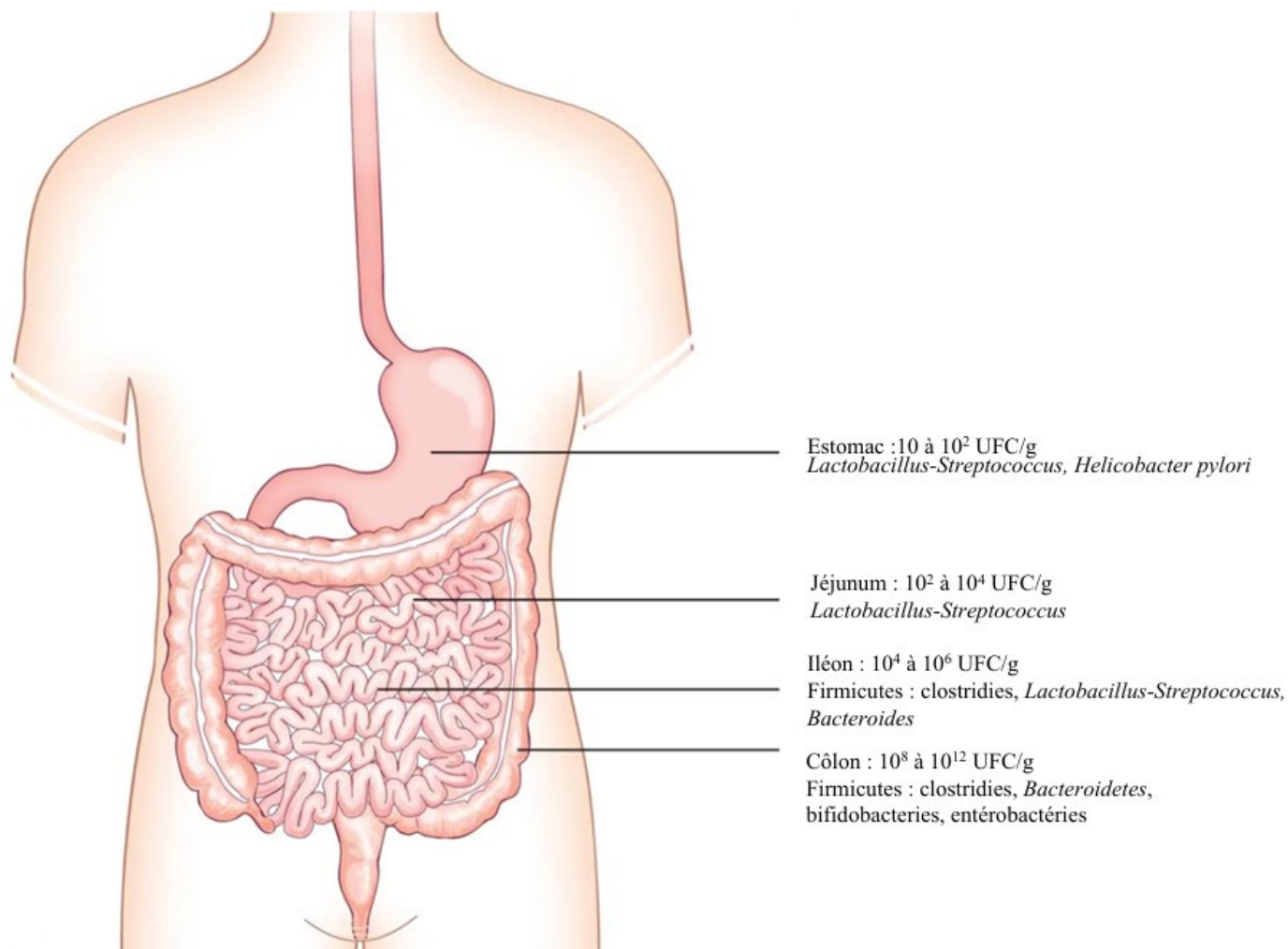


Figure 5 : Microbiote peuplant différents organes du tractus digestif (48)

C. Formation du microbiote

L'environnement intra-utérin est considéré comme dépourvu de micro-organisme. La colonisation débute lors de la naissance et est influencée par de nombreux facteurs (mode de naissance, âge gestationnel, alimentation, environnement).

1. Mode d'accouchement

Le nouveau-né, stérile in utéro, va rapidement se coloniser avec la flore simple à partir des flores de sa mère et son environnement proche. L'enfant né par voie basse va être premièrement colonisé par le microbiote fécal de la mère (entérobactéries et bifidobactéries). La flore vaginale maternelle est aussi concernée mais dans une proportion moindre notamment avec la colonisation par les lactobacilles. (49)

Les premières bactéries implantées sont très souvent des organismes aérobies-anaérobies facultatives (entérobactéries, entérocoques et staphylocoques). L'implantation des genres anaérobies stricts (*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*) ainsi que celle des lactobacilles se fait secondairement. En effet, c'est la diminution du potentiel rédox de la lumière du tube digestif qui permet la colonisation des bactéries anaérobies strictes. Cet affaiblissement du potentiel d'oxydo-réduction est provoqué par la consommation d'oxygène par les premières bactéries colonisatrices : les bactéries aérobies-anaérobies facultatives.

L'implantation microbienne des enfants nés par césarienne diffèrent des enfants nés par voie basse. Ils rencontrent en premier lieu les bactéries de leur environnement (air et personnel soignant). L'implantation de la flore anaérobies stricte est également moins rapide avec un retard respectif de 1 mois et 6 mois pour les *Bifidobacterium* et les *Bacteroides*.

Les prématurés présentent un retard de colonisation par rapport à un enfant né à terme ainsi qu'une colonisation moins diversifiée en espèces bactériennes. La flore aérobie colonise toujours assez rapidement l'enfant prématuré mais la flore anaérobie (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*) est retardée. Dans une étude portant sur des prématurés de 29 semaines d'aménorrhée, l'apparition des Bifidobactéries se fait à un âge de $10,6 \pm 2,7$ jours. Chez les nouveau-nés arrivés à terme, cette colonisation se fait dès le 4^{ème} jour. Ceci semble s'expliquer par le fait que les prématurés naissent le plus souvent par césarienne et se retrouvent placés dans un environnement de soins intensifs aseptisés et soumis à un traitement par antibiotique.

2. Mode d'alimentation

L'alimentation joue un rôle crucial dans l'établissement du microbiote intestinal. Un nourrisson allaité développe une flore moins diversifiée qu'un nourrisson nourri au lait artificiel. La différence la plus notable entre ces deux types d'alimentation réside dans la prédominance des *Bifidobacterium* chez les nourrissons allaités. De plus, l'implantation des germes anaérobies, comme *Clostridium* et *Bactéroïdes*, est également retardée.

La colonisation dominante des bifidobactéries serait liée aux facteurs bifidogènes naturellement présents dans le lait maternel par rapport aux laits de formule. Les premiers identifiés sont les facteurs glycopeptiques composant la caséine K et contenant la N-acetylglucosamine. Le lait maternel contient également des monosaccharides divers isolés ou engagés dans des glycopeptides contribuant à l'apparition et au maintien de l'activité bifidogène. Pour autant, c'est la faible teneur globale du lait en protéine et phosphore couplée à une concentration élevée en lactose qui semble être le facteur bifidogène le plus essentiel. Cela aurait pour conséquence un faible pouvoir tampon au niveau de la lumière intestinale, inhibant ainsi la croissance d'une flore putréfactive au bénéfice d'une flore composée de bifidobactéries. (50) Le lysozyme, lactoferrine, les immunoglobulines (IgA surtout) seraient d'autres facteurs bifidogènes par leurs pouvoirs antibactériens et immuno-protecteurs.

Il est reconnu que l'alimentation maternelle est protectrice vis-à-vis du nourrisson avec notamment des effets anti-infectieux et antiallergiques. Cependant, avec l'arrivée de l'alimentation mixte, la flore intestinale tend à reprendre un profil de flore semblable aux nourrissons nourris au lait artificiel.

D. Rôle du microbiote intestinal

La flore intestinale possède plusieurs rôles au sein de l'organisme grâce à l'interconnexion avec les autres organes (figure 7). Il interagit par exemple avec le tube digestif pour constituer une barrière efficace contre la pénétration de substances toxiques intraluminales tel que les germes, les antigènes et les additifs alimentaires, tout en permettant une tolérance vis-à-vis de flore commensale et certains aliments. Cette protection est liée à la structure anatomique et microscopique de l'intestin mettant en jeu l'agencement des entérocytes et des colonocytes (entérocyte situé dans le côlon et l'appendice) :

- Les entérocytes reposent sur un cytosquelette et sont reliés entre eux au niveau apical des faces latérales par des jonctions serrées ou « tight junction » assurant la fermeture de l'espace intercellulaire
- Les glycocalyx qui recouvrent les microvillosités des pôles apicaux des entérocytes. Ils forment alors un filtre retenant une couche d'eau empêchant alors la diffusion de germes ou d'autres substances volumineuses
- La sécrétion de mucus diminue l'adhérence bactérienne
- Une forte colonisation par les bactéries entérales semble avoir divers rôles de régulation au sein de l'intestin

1. Effet barrière

Le microbiote intestinal est en permanence en compétition avec les pathogènes intestinaux pour les nutriments et les différents sites d'adhérence épithéliaux. Les bactéries commensales sont également capables de moduler la prolifération d'autres bactéries par la production de bactériocines et en stimulant la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Par ailleurs, la flore intestinale semble favoriser le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales, diminuant ainsi l'invasion par des bactéries pathogènes.

Toutefois, les antibiothérapies peuvent mettre à mal cet effet barrière en sélectionnant les bactéries résistantes par rapport aux bactéries sensibles. L'exemple le plus probant est l'infection par *C. difficile* au décours des traitements antibiotiques.(51)

2. Fonctions immunitaires

L'observation de souris axéniques (élevées en milieu stérile et sans microbiote) par rapport aux souris élevées en animalerie classique a conforté l'idée du rôle immunitaire des bactéries commensales. Une hypoplasie des plaques de Peyer (regroupements de follicules lymphoïdes dans la muqueuse intestinale), une diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, un faible nombre de lymphocytes T (LT) ainsi qu'une diminution de la sécrétion intestinale d'IgA ont été retrouvés chez les souris dépourvues de microbiote intestinal. De plus, la rate ainsi que les ganglions lymphatiques semblent également touchés par ce déficit immunitaire.

Toujours chez ces mêmes souris axéniques, l'inoculation du microbiote intestinal venant des souris conventionnelles a permis de faire disparaître la différence observée auparavant.

La production d'acide gras à chaînes courtes par certaines bactéries semble stimuler également certaines populations de LT effecteurs (notamment le sous-groupe Th17 principalement) ainsi que les LT régulateurs, participant de ce fait à l'homéostasie intestinale.

3. Fonctions métaboliques

Les bactéries de la flore intestinale puisent leur énergie, principalement, des glucides et des protéines contenues dans les fibres alimentaires qui ne peuvent être digérées par l'hôte. La biotransformation de ces substrats permet aux bactéries d'acquérir l'énergie nécessaire à leur croissance ainsi que des métabolites utilisables par l'hôte. (52)

Le régime alimentaire est un facteur environnemental susceptible d'influencer la composition du microbiote. En effet, l'apport quantitatif et qualitatif des substrats est sous la dépendance de l'hôte et de l'environnement dans lequel il évolue.

i. Métabolisme des glucides

Les céréales, les fruits et les légumes sont les principales sources de glucides complexes (composantes des fibres alimentaires) tels que l'amidon, les polyosides (composantes des parois végétaux) et d'autres sucres non assimilables par l'hôte. L'apport glucidique arrivant au colon avoisine 10 à 60 grammes par jour en fonction du régime alimentaire. (52)

La dégradation anaérobie de ces sucres dans le côlon implique différents groupes bactériens aux activités complémentaires. Ces micro-organismes vont former une chaîne trophique de dégradation des polymères glucidiques en métabolites fermentaires. La première étape consiste à dégrader les différents polymères en fragments plus petits (oses, oligosides...). Cette dégradation nécessite l'intervention de bactéries hydrolytiques puisque l'Homme ne possède pas d'enzyme hydrolases. Ces bactéries dites « fibrolytiques » appartiennent principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* ainsi qu'à des espèces des genres *Enterococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*. La grande majorité des espèces bactériennes utilisent la voie de la glycolyse transformant les glucides précédemment produits en pyruvate. Par la suite, le pyruvate est lui-même transformé selon différentes voies métaboliques en produits terminaux de fermentation, constituant les accepteurs finaux d'électrons. Ces produits terminaux de fermentations sont des acides gras à chaînes courtes (AGCC) comprenant l'acétate, principalement produit par *Bacteroides* et *Clostridium*, le propionate, synthétisé par *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*, et butyrate produit par *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Faecalibacterium*.

Les AGCC produits vont être rapidement absorbés au niveau des cellules épithéliales de l'intestin pour être métabolisés dans différents organes (foie, muscle, cœur...).

ii. Métabolisme des gaz

Le dihydrogène (H₂) est le gaz majoritairement produit lors des processus fermentaires (51). En effet, des quantités importantes de H₂ sont produites chaque jour dans le côlon (environ 300mL/g de substrat fermenté). Son élimination est essentielle pour le maintien de l'efficacité des processus fermentaires. Il est éliminé en petite partie par voies pulmonaires et par l'émission de gaz rectaux. La plus grande partie est transformée par des bactéries du microbiote colique dite « hydrogénotrophes ». Les trois principaux types de transformation sont :

- En méthane par les archées méthanogènes (présentes dans le microbiote de 30 à 50% des adultes)
- En acétate par les bactéries acétogènes du genre *Ruminococcus*, *Clostridium* et *Streptococcus*
- En sulfure par les bactéries sulfatoréductrices dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*

iii. Métabolisme des protéines

Comparé au métabolisme des glucides, le métabolisme des protéines est quantitativement moins important mais reste primordial car les protéines sont la principale source azotée des bactéries coliques. Elle est même, chez certaines espèces telles que *Veillonella*, *Clostridium* et *Fusibacterium*, la source majeure d'énergie puisqu'elle ne dispose pas de système de fermentation des glucides. La dégradation des protéines dans le côlon génère divers métabolites éventuellement toxiques pour l'hôte (phénol, indoles, ammoniacs, amines). La fermentation des glucides permet de réguler la disponibilité des composés toxiques issus de la protéolyse, en stimulant la protéosynthèse bactérienne.

Le métabolisme des protéines fait intervenir plusieurs espèces possédant des activités complémentaires. Les bactéries du genre *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus* (etc...) sont capables d'hydrolyser les protéines en peptides grâce à leur activité protéasique. Ces bactéries sont dites « protéolytiques ».

Les peptides issus de la protéolyse peuvent être assimilés par certaines espèces pour leur croissance. L'utilisation de ces peptides s'accompagne la plupart du temps de l'excrétion d'acides aminés potentiellement disponibles pour d'autres espèces n'assimilant pas les peptides telles que *Acidaminococcus* et *Peptococcus*. La fermentation des acides aminés implique de

nombreuses réactions d'oxydo-réduction dont les accepteurs d'électrons sont des AGCC, d'autres acides aminés et du H₂.

iv. Métabolisme des lipides

La quantité de lipides totaux qui atteindraient le côlon en situation normale est estimée entre 5 et 8 grammes par jour. Les acides gras parvenant dans le côlon sont confrontés à de multiples réactions (hydrolyse, oxydo-réduction, hydroxylation). Les lipases bactériennes permettent d'hydrolyser les triglycérides à chaînes longues. Les acides gras insaturés à 18 carbones sont quant à eux réduits par le microbiote intestinal. Cependant les acides gras entre 20 et 22 carbones semblent ne pas être métabolisables. (52)

Le métabolisme du cholestérol en coprostanol par le microbiote intestinal, non absorbé par l'intestin et éliminé dans les fèces, permettraient de réduire les risques cardiovasculaires. Cependant, une augmentation de métabolisme du cholestérol en coprostanol pourrait être corrélée à la cancérogenèse colique par augmentation des taux fécaux en coprostanol.

La déconjugaison des acides biliaires primaires par le microbiote intestinal rend les acides biliaires dits « secondaires » plus hydrophobes favorisant leur absorption passive. Les acides choliques et chénodésoxycholiques, (acides biliaires primaires principaux chez l'homme) sont transformés par 7- α -déshydroxylation par les espèces du genre *Clostridium* en acides desoxycholiques et lithocholiques (acides biliaires secondaires) et pourraient avoir un effet carcinogène sur la muqueuse colique.

v. Synthèse de vitamine

Bien que l'Homme soit incapable de synthétiser la plupart des vitamines, il est démontré que la relation symbiotique entre les bactéries de la flore intestinale et l'hôte permet de résoudre ce problème. De nombreuses espèces bactériennes entériques synthétisent la vitamine K, vitamine essentielle à la coagulation du sang, ainsi que la plupart des vitamines B hydrosolubles. Cependant, cette synthèse est possible seulement en la présence des bactéries intestinales. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire d'enrichir les laits infantiles en vitamine K ou d'administrer des doses de vitamine K si une alimentation maternelle est effectuée. En effet, le nouveau-né ne possède pas encore un microbiote mature pour une production suffisante de ces nutriments.

vi. Les AGCC, un rôle important dans l'organisme

Les produits ou métabolites de l'intestin, tels que les acides gras à chaîne courte, sont des acides carboxyliques avec des queues aliphatiques de 1 à 6 atomes de carbone produits lors de la fermentation bactérienne anaérobie, principalement de fibres alimentaires. Plus de 95% des AGCC sont de l'acide butyrique (butyrate), de l'acide acétique (acétate) et de l'acide propionique (propionate) (figure 6).

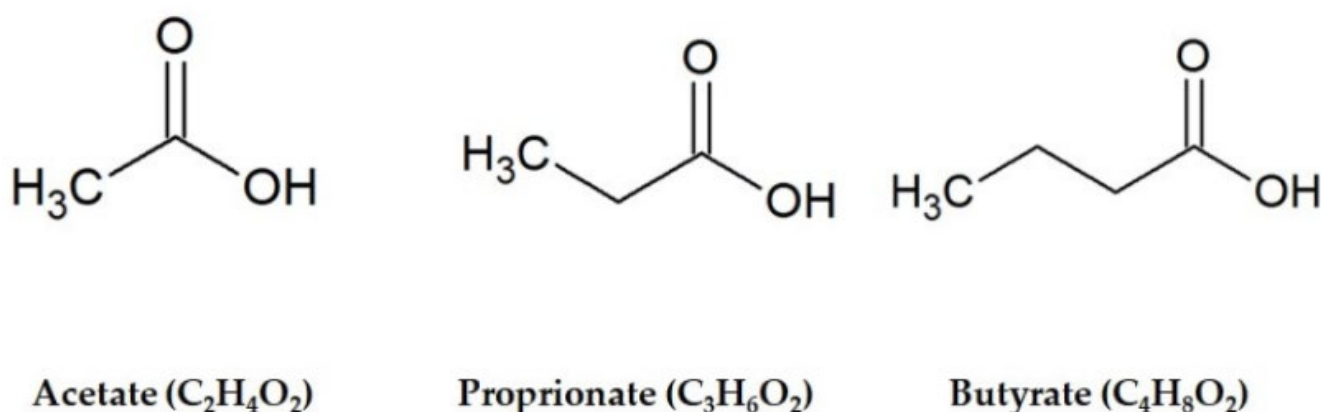


Figure 6 : représentation structurales des 3 principaux ACGG(53)

La principale source d'énergie des colonocytes est le butyrate, qui non seulement nourrit les colonocytes, mais est également un facteur essentiel qui stimule la croissance et la différenciation de ces cellules. Les AGCC jouent divers rôles dans le corps humain. Par exemple, ils stimulent la croissance des micro-organismes saprophytes tout en inhibant les bactéries pathogènes telles que *E. coli*, *Campylobacter spp.* ou *Salmonella spp.*, qui entrent en compétition avec les bactéries saprophytes au niveau des sites de colonisation. Ils accélèrent également la cicatrisation et soutiennent l'épithélium intestinal, stimulent la biosynthèse du mucus dans l'épithélium intestinal et maintiennent le bon pH dans les intestins, contribuant ainsi à la protection du tractus gastro-intestinal contre les perturbations du microbiote intestinal.

De plus, les AGCC favorisent le maintien d'une barrière intestinale appropriée, par exemple en réduisant l'absorption de l'inuline, ce qui stimule le développement d'un microbiote intestinal normal. Les AGCC ont également un effet anti-inflammatoire en inhibant l'activité des médiateurs inflammatoires dans l'épithélium intestinal ou en réduisant leur sécrétion, par exemple la réduction de sécrétion de l'IL-8.

Les AGCC joueraient un rôle dans la production de sérotonine en stimulant leur sécrétion par les cellules entérochromaffines intestinales.

Pour finir, les AGCC sembleraient augmenter les taux de BDNF responsable d'une action positive sur la neurogénèse au niveau cérébral.(54)

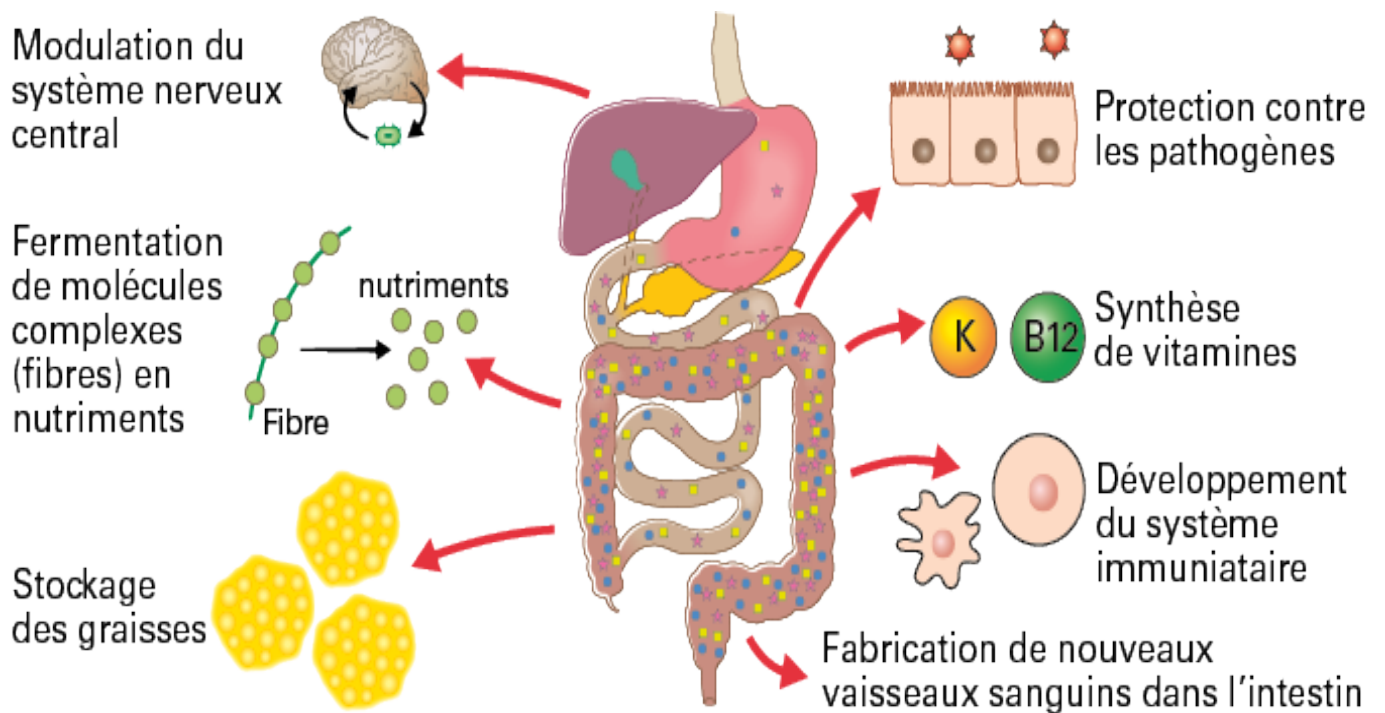


Figure 7 : Schéma décrivant divers rôles du microbiote intestinal (55)

IV. TROISIEME PARTIE : Le microbiote dans la pathologie dépressive

A. Microbiote et neurotransmetteur

1. Le microbiote, grand modulateur du tryptophane et de la sérotonine

En 2016, une équipe de l'Inra associée à l'AP-HP, l'Inserm et à l'Université Paris Sorbonne a étudié le rôle du gène CARD9 chez la souris. L'absence de ce gène provoque une augmentation de la sensibilité inflammatoire intestinale et une mauvaise utilisation du tryptophane par le microbiote intestinal de la souris. Mieux encore, il a été mis en évidence que le transfert de microbiote de souris sans CARD9 à des souris génétiquement normales provoquait une élévation de l'inflammation intestinale. Il semblerait que 3 voies de métabolisme de tryptophane soient mises en cause(56) :

- La voie de la sérotonine dont le neurotransmetteur est synthétisé à partir du Trp sachant que plus de 80% de la 5-HT est produit dans l'intestin par les cellules entérochromaffines et sous l'influence de la flore intestinale.
- La voie IDO qui conduit à la production de la kynurénine et de nombreux autres métabolites impliqués dans l'inflammation, les processus immunitaires, métaboliques et neurologiques.
- La voie AhR (pour hydrocarbures aromatiques) dans laquelle le Trp est transformé en dérivé indoles (par le microbiote intestinal) capables d'activer le récepteur AhR sur les cellules immunitaires et épithéliales de l'intestin. L'activation de ce récepteur provoque la synthèse d'interleukine notamment IL-22 qui a une action anti-inflammatoire et de protection de la muqueuse intestinale.

2. Une production de neurotransmetteur

Une autre étude décrit un rôle potentiel du microbiote intestinal dans la maladie dépressive à travers la voie gabaergique. En effet, il est démontré que des bactéries de la flore intestinale produisent du GABA notamment les genres *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Escherichia* et plus spécifiquement *Bacteroides Fragilis*. De plus, il est mis en évidence le rôle du GABA pour le développement de certaines bactéries (appelé KLE1738 dans l'étude). Par ailleurs, l'étude

montre que l'abondance des bactéries du genre *Bacteroides* est inversement liée à des signatures cérébrales de dépression (IRM) chez les patients atteints de dépression majeure. (57)

Les espèces du genre *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* et *Lactococcus* sont, quant à elles, productrices de sérotonine et pourraient potentiellement augmenter la quantité de 5-HT au niveau du SNC.

Certaines souches de bactéries ont montré (notamment *Bifidobacteria infantis*), d'un côté, la capacité à augmenter les taux de Trp dans le plasma, de l'autre à réduire la concentration en acide 5-hydroxyindolacétique (un métabolite de la sérotonine) dans le cerveau. (58)

B. Une dysbiose du microbiote intestinal et les conséquences potentielles sur le SNC

Le terme de dysbiose fait référence à des situations de déséquilibre de la composition microbienne occasionnant des effets négatifs sur l'hôte. Dans le cas de la maladie dépressive, il semble que la composition du microbiote intestinal soit déséquilibré avec, en l'occurrence, une abondance relative du phylum *Bacteroidetes* et une pauvreté relative du phylum *Firmicutes* avec une sous-représentation de la famille *Lachnospiraceae*. Le genre *Oscillibacter* et *Alistipes* sont également sur-représentés et semblent être corrélés avec la dépression. Les modifications de la composition du microbiote intestinal consistent soit en une prédominance de certaines bactéries supposées nuisibles soit en une pauvreté de bactéries au caractère bénéfique. (59)

Ce déséquilibre en populations bactériennes est accompagné d'une augmentation de la perméabilité intestinale, d'une déstabilisation de l'axe corticotrope et d'un développement et du maintien d'une réponse inflammatoire. Par ailleurs, la modification du microbiote intestinal semble s'accompagner d'une altération de la transmission monoaminergique.

1. Perméabilité intestinale et inflammation

Comme vu précédemment, le microbiote intestinal joue un rôle dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et participerait à la prévention de certaines maladies.

Une hyperperméabilité de la barrière intestinale appelée « leaky gut » pourrait contribuer à la pathogénèse de plusieurs maladies inflammatoires. Les zonulines, protéines impliquées dans la régulation de la perméabilité épithéliale et endothéliale, seraient

responsables du désassemblage des jonctions serrées et semblent être surexprimées dans certaines dépressions.

Cette hyperperméabilité serait alors responsable d'une translocation de certains composants inflammatoires de la paroi bactérienne (notamment des bactéries Gram négatif) tels que des lipopolysaccharides (LPS) de la muqueuse épithéliale vers la lamina propria et les ganglions lymphatiques. Le LPS, lui-même, semblerait augmenter la libération de zonulines. Le passage de LPS participerait au développement d'un processus inflammatoire de bas grade via la voie du stress oxydatif et nitrique. Cette inflammation pourrait être à l'origine d'une résistance aux glucocorticoïdes et entraînerait une hyperactivation de l'axe corticotrope. De plus, les produits de la translocation bactériennes seraient impliqués directement dans l'activation de processus neuro-inflammatoires et dans la majoration du stress oxydatif cérébral.

Par ailleurs, le LPS serait susceptible de stimuler la voie de la kynurénine et donc d'engendrer une déplétion en sérotonine par utilisation du Trp.

Il semblerait que l'administration néonatale chez des rats d'une faible dose de l'endotoxine (LPS) bactérienne pourrait causer des dérégulations à long terme du fonctionnement de l'axe corticotrope.

Une modification des réponses comportementales et neuroendocrines à un stress restreint a été visualisé chez les rongeurs dénués de flore intestinale. Ainsi une diminution des comportements exploratoires, une majoration des taux sécrétés d'ACTH et une diminution des taux de BDNF circulants (dans le cortex et l'hippocampe) ont été retrouvées.

L'inoculation d'une flore bactérienne chez des souris axéniques a permis une correction de l'HPA. Cependant cette correction n'est seulement possible qu'avant l'adolescence mais pas à l'âge adulte. (60)

Pour finir, une sous-représentation de certaines bactéries synthétiseurs d'AGCC pourrait être à l'origine d'une inflammation du milieu intestinal. Des niveaux accrus de *Ruminococcaceae* et de *Lachnospiraceae* produisant du butyrate conduisent à une réduction des LPS, réduisant ainsi l'inflammation chronique de bas grade (61). Ainsi, il est possible de déduire que les AGCC permettent la réduction de l'inflammation intestinale.

C. Une régulation du microbiote intestinal comme traitement de la dépression

Il existe aujourd'hui plusieurs manières d'influencer le microbiote intestinal. Ainsi, il est possible de distinguer des changements endogènes médiés par des pathologies ou la génétique et des changements exogènes médiés par les médicaments, l'alimentation, l'hygiène de vie. Dans cette partie, nous nous concentrerons davantage sur les apports exogènes permettant d'influencer la maladie dépressive et notamment sur les psychobiotiques qui regroupent les probiotiques, prébiotiques et symbiotiques.

Les psychobiotiques sont des prébiotiques et des probiotiques capables de procurer des effets positifs sur la santé mentale en stimulant la multiplication de bactéries saines dans l'intestin. Les études suggèrent qu'ils pourraient jouer un rôle essentiel dans la façon dont le microbiote intestinal interagit et communique avec le cerveau. (62)

1. *L'hygiène de vie (61)*

i. La régulation du microbiote par l'alimentation

Un régime occidental, riche en graisse et pauvre en fibres, est associé à une augmentation de 71% des endotoxines plasmatiques, une altération de la perméabilité intestinale et une augmentation de la neuro-inflammation tout en diminuant les taux de BDNF cérébral (59). À l'inverse, un régime pauvre en graisse, notamment pauvre en graisses saturées, et riche en fibres diminue le taux plasmatique d'endotoxines de 38% chez l'adulte sain.

Un régime alimentaire comprenant un rapport élevé d'acide gras ω -6/ ω -3 augmente également les concentrations sériques en LPS et la perméabilité intestinale. Une augmentation de l'apport d'acides gras ω -3 a permis de contrebalancer ces modifications.

Les espèces du genre *Bacteroides* sont associées quantitativement à un régime riche en protéines et en graisses. Parallèlement, les espèces de type *Prevotella* sont associées à un régime riche en sucre(63). Les ω -3, quant à eux, tendent à favoriser le développement des *Bifidobacterium* et des *Lactobacillus*. À l'inverse, le déficit en ω -3 favorise le développement des Firmicutes.

Les antioxydants alimentaires tel que le cacao, le café, le thé vert et le curcuma sont corrélés, dans des études épidémiologiques, à une croissance de *Lactobacilli* et de *Bifidobacteria*.

Un autre aliment, connu pour ses bienfaits, est le miel. En effet, la consommation à long terme de cet aliment annule les effets du LPS. Sa consommation est également associée avec

l'augmentation des espèces Lactobacilli et Bifidobacterium. Par ailleurs, un régime alimentaire comprenant du miel tend à faire diminuer les comportements anxieux ainsi que le déclin cognitif.

Un apport abaissé en magnésium et en zinc a été rapporté chez les sujets dépressifs comparés aux sujets sains. Ces 2 nutriments sont impliqués dans l'activité de l'alkaline phosphatase, enzyme impliquée dans le maintien de la diversité du microbiote intestinal, et dans la diminution de la libération du LPS ainsi que son impact sur la perméabilité intestinale.

ii. Une « alimentation contre la dépression »

Certains aliments semblent être à privilégier pour prévenir de la dépression et maintenir un microbiote en bonne santé. Ainsi, nous pouvons trouver

- Des aliments riches en prébiotiques
 - Légumes : ail, chou, oignon, haricot, endive, tomate, poireaux, échalote, asperges
 - Légumineuses : haricot rouge, lentille, pois chiche
 - Fruits : pêche, pamplemousse, nectarine, ananas
 - Grains : blés entiers, seigle
 - Racines : chicorée, topinambour
 - Oléagineux : amandes, pistaches, noix
- Des aliments sources d'oméga-3
 - Poisson gras (saumons, sardines, maquereau)
 - Graines : lin, noix
 - Algues
 - Huiles végétales : huile de colza, huile de lin, huile d'olive : La balance oméga 3/6 proche de 1 permet de contrebalancer une alimentation élevée en oméga 6
- D'autres aliments riches en probiotiques peuvent être également recommandés :
 - Le kéfir, riche bactéries et levures
 - La choucroute, riche en acides organiques, elle permet la croissance de bonnes bactéries
 - Le kombucha, un thé fermenté obtenue à partir d'une culture symbiotique de levure et de bactéries (SCOBY)
 - Le kimchi
 - D'autres choux fermentés

- Le yaourt

À l'inverse, il serait préférable d'éviter certains éléments considérés comme pro-inflammatoires ou modifiant la perméabilité intestinale :

- La viande rouge notamment si consommée en grande quantité
- Certaines huiles riches en oméga 6 comme l'huile de pépins de raisin, l'huile de noix, l'huile de sésame. La consommation élevée en oméga-6
- Les produits ultra-transformés
- Les sodas
- L'alcool : effet euphorisant au démarrage, il agit très vite sur les symptômes dépressifs qu'il intensifie. L'alcool augmente également la perméabilité intestinale

iii. L'influence du sommeil sur l'alimentation

Des chercheurs du King's College de Londres ont mené une étude de cohorte (64) sur 934 volontaires sur le décalage horaire social. Le décalage horaire social est un phénomène qui se produit lorsque le rythme biologique naturel entre en conflit avec les horaires imposés par la société, comme les heures de travail ou d'école.

Cette étude a mis en évidence que le décalage horaire social avait pour conséquence d'engendrer de mauvaises habitudes alimentaires avec notamment une consommation plus élevée de boissons sucrée, de produits ultra-caloriques et une consommation plus faible de fruits/légumes et noix.

2. Les antibiotiques

La prise d'antibiotique exerce une influence majeure sur la composition du microbiote intestinal. Une revue systématique (65) basée sur 40 articles sélectionnés suggère qu'il existe un lien entre l'exposition aux antibiotiques et le développement de la dépression. Il existerait potentiellement un risque accru de développer des symptômes et/ou des troubles dépressifs après l'utilisation d'antibiotiques, d'autant plus si le nombre de cures d'antibiotiques est important chez les sujets sains avec ou sans antécédents d'EDM.

Cependant, les études qui ont permis de conclure à ce résultat semblent manquer de robustesse et peuvent être parfois contradictoire. En effet, dans une étude menée sur des rats exposés à la Rifaximine et soumis à un stress chronique, l'antibiotique a induit une action antidépressive avec une augmentation des AGCC cérébraux et des facteurs anti-inflammatoires

par la microglie. L'utilisation d'antibiotique a augmenté l'abondance relative des *Ruminococcaceae* et des *Lachnospiraceae*.(66).

Une autre étude confirme ces observations avec l'usage de la Doxycycline et l'Imipramine qui viendrait corriger un état de stress provoqué par l'injection de LPS chez des souris tout en augmentant les niveaux de BDNF dans l'hippocampe et en abaissant les niveaux d'IL- β cérébraux (67). L'effet antidépresseur de la doxycycline a été associé à une prévention et à une inversion des altérations oxydatives et neuro-inflammatoires cérébrales induites par le LPS.

Les preuves sont donc limitées et de faibles qualités. Il est donc encore nécessaire de mener d'autres recherches de meilleures qualités pour affirmer un quelconque lien entre la dépression et les antibiotiques.

Néanmoins, la sélection bactérienne engendrée par les antibiotiques crédibilise l'hypothèse d'un déséquilibre bactérien avec des espèces en grand nombre tandis que d'autres seraient sous-représentés.

3. Les antidépresseurs pourraient avoir un impact sur le microbiote intestinal (68)

Il est admis, depuis la fin du 20^{ème} siècle, que les antidépresseurs possèdent une activité antimicrobienne. Cependant, le traitement actuel de la dépression par les antidépresseurs est associé à un mécanisme (vu précédemment) sans rapport aux mécanismes antimicrobiens décrites par cette classe médicamenteuse.

Les antidépresseurs tricycliques empêcheraient la croissance d'agents pathogènes intestinaux tels que *E. coli*, *Yersinia enterocolitica* et *Giardia lamblia* par leur activité sur le plasmide bactérien (action sur l'ADN gyrase).

Les plasmides bactériens sont des éléments extra-chromosomiques porteurs de gènes conférant une résistance à un ou plusieurs antibiotiques.

Les ISRS, et notamment la sertraline, la fluoxétine et la paroxétine, semblent également agir sur les bactéries et plus particulièrement sur les bactéries à Gram positif telles que les staphylocoques, les entérocoques et les entérobactéries. L'un des mécanismes sous-jacents aux effets antimicrobiens des ISRS est l'inhibition des pompes d'efflux.

Ainsi, il est possible d'émettre l'hypothèse que les antidépresseurs possèdent un autre mécanisme d'action notamment en éliminant potentiellement des bactéries néfastes à l'action dépressive. À l'inverse, il est également envisageable que l'utilisation d'antidépresseurs occasionne une dysbiose relative et que celle-ci provoque une dépression résistante aux traitements standards.

Le tableau suivant (tableau 4) illustre les pouvoir antimicrobiens de certains antidépresseurs :

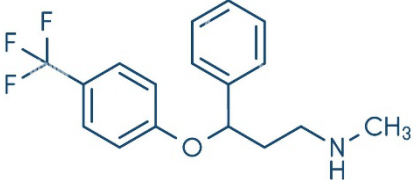
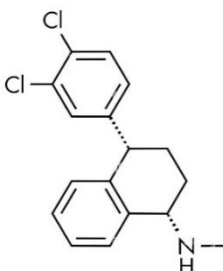
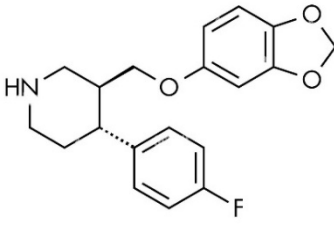
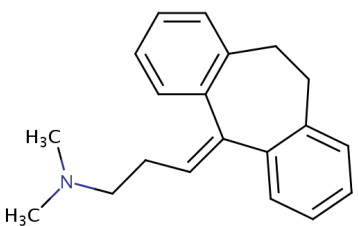
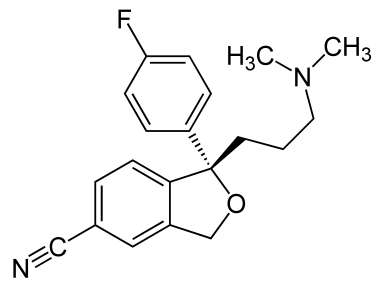
Structure chimique	Action antimicrobienne
 Fluoxétine	Bactéries à Gram positif, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhales</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Aspergillus spp.</i> et <i>C. parapsilosis</i>
 Sertraline	<i>S. aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i>
 Paroxétine	Bactéries à Gram positif, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhales</i> et <i>Campylobacter jejuni</i>
 Amitrytiline	<i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Bacillus spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Lactobacillus sporogenes</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i>
 Escitalopram	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> et <i>Enterobacter cloacae</i> .

Tableau 4 : activités antimicrobiennes de plusieurs antidépresseurs (68)

4. Les prébiotiques

Le préfixe pré- du latin prae, ajouté à bios signifie quant à lui « ce qui précède la vie », « qui permet la vie ».

Les prébiotiques sont des ingrédients non digestibles qui affectent de manière positive le fonctionnement de l'hôte. Ils sont décrits comme une substance capable de nourrir les bactéries de la flore intestinale. Ils possèdent la capacité de stimuler la croissance et l'activité d'un nombre limité de bactéries retrouvées dans le tube digestif. Ils diminuent également le taux de LPS intestinale, de chimiokines et cytokines tout en améliorant la perméabilité intestinale.(69)

Les prébiotiques sont des composants des cellules végétales. Les fruits et les légumes (asperges, banane, poireaux, oignon, artichaut, etc...) en possèdent donc en grande quantité.

Les prébiotiques les plus utilisés sont les inulines et les fructo-,galacto- et xylo-oligosaccharides. Leur fermentation au niveau du colon par le microbiote intestinal permet la synthèse d'AGCC, aux propriétés anti-inflammatoires, très remarquée chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable (SII).

L'apport d'inuline enrichie en oligo-fructose et de *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* pendant une durée de 12 semaines augmente respectivement de 16% et 18% la population de *Lactobacilli* et *Bifidobacteria*. On retrouve également une réduction de l'ordre de 30% de l'espèce *Clostridium Perfringens*. (70)

Une étude randomisée en double aveugle menée sur l'homme révèle que la prise de 5,5g de prébiotique (composé de Bimuno-galactooligosaccharides) permet de diminuer le taux de cortisol salivaire par rapport au groupe témoin avec placebo. Par ailleurs, le groupe ayant reçu le prébiotique montre une diminution de la vigilance attentionnelle aux informations négatives par rapport aux informations positives lors d'une tâche de sondage attentionnel « dot-probe task ».(71).

➔ *Explication : 60 mots négatifs et 60 mots positifs ont été associées avec des mots neutres correspondant en termes de longueur. Lors de chaque essai, une croix de fixation apparaît pendant 500ms au centre de l'écran, suivie de deux mots affichés simultanément (un en haut et un en bas de l'écran). Ces mots peuvent être de valence*

positive, négative ou neutre. Après un court délai, les mots sont remplacés par une sonde (une ou deux étoiles), qui apparaît à l'emplacement d'un des mots précédents. Le participant doit répondre rapidement en indiquant le nombre d'étoiles en appuyant sur une touche correspondante. La mesure de vigilance attentionnelle est calculée en comparant les temps de réaction lorsque la sonde apparaît à l'emplacement du mot émotionnel (essai congruent) par rapport aux essais où elle apparaît à l'opposé (essai incongruent).

L'administration de galacto-oligosaccharides (GOS) chez la souris a permis d'augmenter les taux de BDNF cérébral notamment dans l'hippocampe et de réduire le comportement anxieux des animaux. Cette supplémentation en GOS a été accompagnée d'une augmentation de *Bifidobacterium* spp.(72). Cette augmentation de *Bifidobactérium* semble donc être à l'origine de l'augmentation des taux de BDNF au niveau de certaines zones cérébrales.

Toutefois, une revue systématique publiée en 2022(73) émet quelques réserves sur l'usage des prébiotiques dans la maladie dépressive. En effet les auteurs de cette étude ont déclaré que les prébiotiques ne permettaient pas seuls d'améliorer les symptômes dépressifs. Cependant, l'adjonction à des probiotiques permettraient d'avoir des résultats significatifs sur l'amélioration des symptômes dépressifs (mesuré avec l'échelle HAM-D) par rapport à des placebos et à certains antidépresseurs (ISRS, fluoxétine). La plupart des autres études ont porté sur des patients ayant déjà reçu des antidépresseurs par le passé. Seulement 1 étude a inclus des patients naïfs de tout traitement antidépresseur. Cette étude a montré des améliorations significatives des symptômes cliniques dépressives associés à la supplémentation de prébiotiques sur 8 semaines.

Cependant, toujours d'après les mêmes auteurs, il existe encore aujourd'hui trop peu d'études pour conclure à un effet ou non.

Voici quelques prébiotiques disponibles en officine (tableau 5) :

Biofilm (PILEGE)(74) 	2 prébiotiques : - FOS (2,4g) - Inuline de chicorée (2,4g)	1 sachet par jour, à diluer dans un verre d'eau de 150 à 200 ml. A prendre pendant un repas.
Fibre de chicorée (JUVAMINE) (75) 	1 prébiotique : - Inuline de chicorée (12g)	1 stick par jour. À prendre au cours d'un repas, dilué dans un verre d'eau, une purée ou une compote, etc. Peut aussi être consommé sans eau directement sur la langue. Il est recommandé de respecter la dose journalière conseillée.

Tableau 5 : Tableau présentant quelques prébiotiques disponibles à l'officine

5. Les probiotiques

Le mot « probiotique » découle de deux mots grecs : « pro » qui veut dire « pour la défense » et « biotikos » qui veut dire « qui concerne la vie ». L'ensemble des deux mots signifie donc « qui défend la vie ».

En 2001, l'OMS donne une définition officielle des probiotiques :

« Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ».

La plupart des probiotiques utilisés dans le commerce sont des bactéries lactiques incluant les *Lactobacilli* (*casei*, *reuteri*, *fermentum*, *plantarum*, *paracasei*, *salivarius*, *rhamnosus*) et les *Bifidobacteria* (*bifidum*, *infantis*, *longum*). On retrouve également des streptocoques avec notamment *S.thermophilus*.

L'administration quotidienne de probiotiques semblent être un traitement potentiel de la dépression. En effet, ils sont capables de stabiliser la barrière intestinale en augmentant la synthèse de mucine, en réduisant ou en augmentant la croissance de certaines colonies bactériennes, en stimulant l'immunité de la barrière mucoale et en synthétisant des antioxydants.(60)

Le tableau suivant indique les effets de certaines souches probiotiques sur la perméabilité intestinale et la composition de la flore intestinale (Tableau 6).

Espèces et/ou souches probiotiques	Effets sur la perméabilité intestinal
<i>Lactobacillus farciminis</i>	Prévient l'augmentation de la perméabilité intestinale (60)
<i>Lactobacillus paracasei</i>	Restaure la perméabilité du tube digestif (60)
<i>L.rhamnosus GG</i>	Réduit de la perméabilité intestinale et le stress oxydatif du côlon et de l'intestin (60)
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Augmente l'expression de l'occludine et claudine-3 renforçant la cohésion de la barrière intestinale (76)
<i>Lactobacillus helveticus R0052</i> et <i>Bifidobacterium longum R0175</i>	Rétablissement des jonctions serrées de la barrière intestinale (77)

Tableau 6 : Tableau détaillant les effets de certaines souches probiotiques sur la perméabilité intestinale

L'administration de probiotiques semble également améliorer significativement l'anxiété et les symptômes dépressifs. Par exemple dans une étude menée sur 39 patients atteints du syndrome de fatigue chronique avec troubles dépressifs, une amélioration a été observée après ingestion de *Lactobacillus casei* pendant 2 mois. (78)

L'administration de probiotique (*Bifidobacterium longum* NCC3001) chez des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable (SII) et d'anxiété et/ou dépression léger à modéré (évaluée avec le score HAD-D) a également permis l'amélioration des symptômes dépressifs sans amélioration des symptômes digestifs.

On retrouve dans le tableau suivant (tableau 7) quelques souches probiotiques intéressantes(79) dans la régulation des symptômes anxio-dépressifs.

Espèces et/ou souches probiotiques	Effets sur les symptômes et/ou comportements anxio-dépressifs
<i>Mycobacterium vaccae</i>	Effets bénéfiques sur les comportements anxieux chez l'animal (60)
<i>Lactobacillus rhamnosus JB-1</i>	Diminue des symptômes anxio-dépressifs chez la souris (80)
<i>Bifidobacterium longum</i>	Action anxiolytique via l'intermédiaire du nerf vague chez l'animal(81)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> et <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Diminution des scores de dépression sur l'échelle BDI (auto-questionnaire) (82)
<i>Escherichia coli</i>	Induit des comportements anxieux-dépressifs(83)

Tableau 7 : Tableau détaillant les effets de certaines souches probiotiques sur les comportements anxio-dépressifs

D'autres bactéries semblent être intéressantes par leur fonction métabolique et leur interaction avec la physiopathologie dépressive. (Tableau 8).

Espèces et/ou souches probiotiques	Effets métaboliques des probiotiques liées à la physiopathologie de la dépression
<i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Butyrivibrio spp.</i> <i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Mitsuokella multiacida</i> , <i>Rosburia intestinalis</i> , <i>Eubacterium halli</i>	Bactéries productrices d'AGCC anti-inflammatoires en inhibant l'activité des cytokines, la sécrétion d'interleukine et l'activité des médiateurs inflammatoires (84)
<i>Lactobacillus plantarum 299v</i>	Diminue la concentration de kynurénine et améliore les fonctions cognitives chez les patients souffrant de dépression majeure (85)
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Augmente les taux de Trp et d'acide kynurénique dans le cortex frontal (86)
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium spp</i>	Synthétise du GABA, métabolite important dans la voie gabaergique probablement imputé dans la dépression (57)
<i>Lactobacillus rhamnosus JB-1</i>	Modification de l'expression du GABA au niveau du cerveau avec une amélioration des comportements anxio-dépressifs chez la souris(80)
<i>Enterococcus spp</i> <i>Streptococcus spp</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus helveticus</i>	Synthétise de la sérotonine (54) (87)

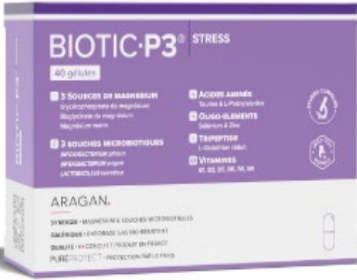
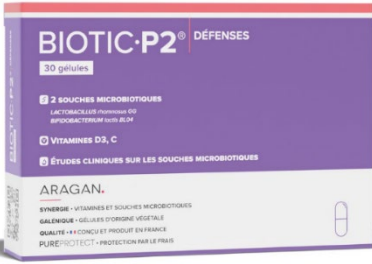
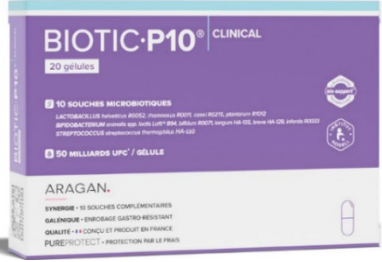
Tableau 8 : Tableau détaillant les effets métaboliques engendrés par des souches probiotiques

Les probiotiques exercent une influence sur les processus inflammatoires en modulant les taux de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Ils améliorent également la neuro-inflammation par l'intermédiaire de l'HPA (tableau 9).

Espèces et/ou souches probiotiques (88)	Effets sur les médiateurs inflammatoires ou sur l'HPA
<i>Lactobacillus helveticus</i> 50052 + <i>bifidobacterium longum</i> R0175	Diminuent le taux de cortisol libre au niveau urinaire avec une diminution des scores d'anxiété et de dépression chez l'homme (59)
<i>Lactobacillus. reuteri</i>	Favorise la sécrétion d'histamine microbienne permettant la suppression de cytokines pro-inflammatoires dans l'activation de l'IDO chez la souris (77)
<i>Bifidobacterium infantis</i> et <i>Bifidobacterium. Adolescentis</i>	Sont associés à une réduction de la concentration plasmatique d'IL-6 chez la souris et le rat. (88)
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Atténue l'inflammation par une diminution de l'IL-6 et du TNF- α . Diminution des symptômes anxieux en régulant l'axe HPA(89)
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Réduction des taux d'Il-6 par la production d'AGCC (90)
<i>Lactobacillus pentosus</i> NK357	Réduit l'inflammation intestinale(83)
<i>Lactobacillus. rhamnosus</i> (JB-1)	Diminution de la corticostérone dans le sang de la souris (80)

Tableau 9 : Tableau détaillant les effets anti-inflammatoires engendrés par des souches probiotiques en régulant les cytokines et l'axe HPA

Nous pouvons retrouver ces souches probiotiques dans certains compléments alimentaires disponibles en officine. En voici quelques exemples (tableau10) :

Nom commercial	Souches probiotiques/ Indication	Posologie
BIOTIC-P3^{STRESS} (ARAGAN) (91) 	3 souches probiotiques : - <i>B.bifidum</i> - <i>B.longum</i> - <i>L.helveticus</i> Indications : contribue au fonctionnement du système nerveux, à la réduction de la fatigue et au maintien des fonctions psychologiques.	En phase d'attaque : 4 gels/j en 2 prises, à prendre de préférence pendant les repas pendant 10 jours. En phase d'entretien : 2 gels/j en 1 seule prise, à prendre de préférence pendant un repas pendant 20 jours.
BIOTIC-P2^{DEFENSES} (ARAGAN) 	2 Souches microbiotiques (3.10⁹ ufc**): - <i>B lactis BL04,</i> - <i>L. rhamnosus GG</i> Indications : soutient les défenses naturelles de l'organisme chez l'adulte.	1 gélule par jour, de préférence à prendre pendant un repas pendant 30 jours. Il est également possible d'ouvrir la gélule et de verser le contenu dans un verre d'eau.
BIOTIC-P10^{CLINICAL} (ARAGAN) 	10 souches probiotiques : - <i>L. helveticus R0052</i> - <i>L. rhamnosus R0011</i> - <i>L. casei R0215</i> - <i>L. plantarum R1012</i> - <i>S.thermophilus HA-110</i> - <i>B. animalis spp. lactis Lafti® B94</i> - <i>B. bifidum R0071</i> - <i>B longum HA-135</i> - <i>B. breve HA-129</i> - <i>B. infantis R0033</i> Indications : contribue à l'équilibre de la flore intestinale chez l'adulte.	1 gélule par jour à prendre de préférence au cours d'un repas, pendant 20 jours. Il est également possible d'ouvrir la gélule et de verser le contenu dans un verre d'eau. A partir de 6 ans.

Melioran Psychobiotic (PILEGE) (92) 	2 souches probiotiques : - <i>L.paracasei</i> LA903 - <i>L.casei</i> LA205 Indications : contribue à gérer le stress et améliorer le bien-être mental.	1 gélule par jour à avaler avec un grand verre d'eau. À prendre le matin à jeun. Complémentation d'un mois.
Lactibiane Référence (PILEGE) 	4 souches probiotiques : - <i>Bifidobacterium longum</i> LA101 - <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102 - <i>Lactococcus lactis</i> LA103 - <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104 Indications : contribue aux soulagements de la constipation, des ballonnements et à l'inconfort abdominal.	1 gélule par jour à avaler avec un grand verre d'eau. À prendre avant un repas. Dès 5 ans.
Lactibiane Immuno (PILEGE) 	2 souches probiotiques : - <i>Lactobacillus paracasei</i> LA802 - <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201 Indications : contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.	1 comprimé à sucer par jour. À prendre à distance des repas. Adultes et enfants à partir de 6 ans.

Gamme Bion 3 (Laboratoire Merk) (93) 	3 probiotiques : - <i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8 - <i>Bifiobacterium bifidum</i> MF 20/5 - <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3 Indications Bion3 vitalité : soutient des niveaux d'énergies physique et mentale ainsi que des défenses immunitaires. Contribue au fonctionnement normal du métabolisme énergétique et au maintien des défenses immunitaires. Indications Bion3 Défense : soutient les défenses immunitaires de l'organismes de l'adulte tout en réduisant la fatigue.	Réservé à l'adulte : 1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau pendant 30 à 60 jours, plusieurs fois par an.
ArkoBiotics Supraflor (Arko PHARMA) 	6 probiotiques : - <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell-175, - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Rosell-11, - <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell-52, - <i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i> Rosell-1058, - <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> LAFTI B94, - <i>Lactobacillus acidophilus</i> Rosell-418. Indications : protège et rééquilibre la flore intestinale en cas de troubles du transit intestinale.	Voie orale. Adulte et enfant à partir de 6 ans. Prendre 1 gélule par jour

Tableau 10 : Tableau présentant des prébiotiques disponibles à l'officine

6. Les symbiotiques

Le terme symbiotique désigne « un mélange composé de microorganismes vivants et de substances alimentaires utilisées de manière sélective par les microorganismes hôtes avec un bénéfice dans l'hôte ».(94)

Les chercheurs distinguent deux types de symbiotiques :

- Les symbiotiques complémentaires : les composants des probiotiques et prébiotiques agissent indépendamment et sont sources de bienfaits pour la santé. La majorité des symbiotiques appartiennent à cette classe.
- Les symbiotiques à effet synergique : l'effet des probiotiques et des prébiotiques se potentialisent pour procurer un bienfait.

Ex : le lactose accompagné de lactobacilles permet une croissance sélective plutôt que de profiter à tout le microbiote intestinal.

L'emploi des symbiotiques est jugé plus efficace dans le traitement des troubles dépressifs que l'usage simple de probiotique.

Voici deux exemples de symbiotiques du laboratoire Nutergia (Tableau 11) :

Ergyphilus Défense (NUTERGIA) (95) 	7 souches probiotiques : - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 - <i>Lactobacillus salivarius</i> NCIMB 30552 - <i>Lactobacillus paracasei</i> LMG P-21380 - <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 - <i>Bifidobacterium lactis</i> LMG P-21384 - <i>Bifidobacterium breve</i> DSM 16604 - <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892 1 prébiotique : Fructo-oligosaccharides Indications : soutenir les défenses naturelles	2 à 3 gélules par jour. A réception conserver le produit de préférence à + 4°C.
Ergyohilus Confort (NUTERGIA) 	5 souches probiotiques : - <i>Lactobacillus plantarum</i> LMG P-21021 - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 - <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 16603 - <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 - <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892 1 prébiotique : Fructo-oligosaccharides Indications : contribuer à l'équilibre de la flore intestinale et pour le confort intestinal.	2 à 4 gélules par jour. A partir de 6 ans, 1 gélule par jour. A partir de 10 ans, 2 gélules par jour.

Tableau 11 : Tableau présentant des symbiotiques disponibles à l'officine

A. Les probiotiques et symbiotiques comme alternative ou traitement d'appoint

Une méta-analyse(96) a tenté d'identifier et d'évaluer les preuves actuelles issues d'essais cliniques randomisés (ECR) sur l'efficacité des probiotiques dans la réduction des symptômes dépressifs chez les personnes souffrant de dépression clinique. Sur plus de 550 études, seules 7 ont été retenues. Ces 7 ECR ont porté sur plus de 400 personnes souffrant de dépression et sur plus de 6 semaines d'apport probiotique (notamment les genres *Lactobacilli* et *Bifidobactéria*). Parmi ces 7 essais, 2 ont initié l'usage des probiotiques chez des patients dépressifs sans traitement à l'inverse des 5 autres.

Les résultats de cette méta-analyse révèle que l'utilisation des probiotiques dans un contexte de dépression n'aurait d'intérêt que comme traitement d'appoint aux antidépresseurs.

En effet, l'analyse a démontré que les probiotiques réduisent considérablement les symptômes dépressifs lorsqu'ils sont administrés en plus des antidépresseurs (DMS = 0,83, IC à 95 % = 0,49 à 1,17), mais pas lorsqu'ils sont administrés en tant que traitement autonome (DMS = -0,02, IC à 95 % = 0,34 à 0,30). Les taux de BDNF ont augmenté, les taux d'interleukine IL-1B, de la protéine C-réactive et de cortisol ont, quant à eux, diminué.

D'après cette méta-analyse, il existerait deux explications potentielles à ce résultat : l'effet synergique et l'effet additif. La plupart des antidépresseurs posséderait une activité antimicrobienne et conduirait probablement à une altération adaptative et progressive du microbiote intestinal. Par conséquent, les probiotiques peuvent exercer leurs avantages thérapeutiques en rétablissant l'équilibre microbien dans l'intestin, et également en minimisant les troubles gastro-intestinaux chez ces patients, ce qui permet de ne pas atténuer les effets des antidépresseurs.

D'autres études (menées sur des animaux) montrent, à l'inverse, que l'utilisation seul de probiotique permet d'avoir un effet thérapeutique similaire voir plus important que les antidépresseurs. En effet, dans cette étude(97), l'administration orale en *Lactobacillus helveticus* NS8 chez le rat, en comparaison avec un groupe témoin avec du citalopram per os, a montré un effet antidépresseur aussi bon que celui-ci avec, en plus, un meilleur effet anxiolytique. Ces effets ont été accompagné d'une augmentation du BDNF dans l'hippocampe, de la sérotonine, de la noradrénaline et de l'interleukine-10 (cytokine anti-inflammatoire).

7. La transplantation fécale

La transplantation fécale serait l'une des thérapies les plus radicales pour corriger une dysbiose intestinale(98). Elle consiste à introduire dans l'intestin d'un patient une flore bactérienne saine apporté par les selles d'un donneur sain. Aujourd'hui, la transplantation fécale est uniquement utilisée comme traitement de l'infection multirécidivante à *Clostridium difficile* avec une efficacité de plus de 90%.(99)

La pratique de la transplantation fécale est très restreinte et présente le risque d'introduire de nouveaux agents pathogènes chez le receveur. De plus, il est encore difficile de déterminer un profil sain d'échantillon fécal. D'autres études sont nécessaires pour approfondir les connaissances des mécanismes d'action et de l'efficacité des probiotiques pour rendre cette thérapie plus acceptable et réalisable en pratique clinique. Toutefois, beaucoup d'études précliniques réalisées chez les souris montre un effet positif de la transplantation fécale comme traitement des comportements dépressifs.

L'auto-administration de microbiote (microbiote précédemment congelé en dehors de phases pathologiques) pourrait être une autre alternative thérapeutique, à l'instar des autogreffes dans certains cancers hématologiques. Par ailleurs, la conception d'un microbiote artificiel, intégrant les phyla et espèces nécessaires et suffisants, constitue une piste innovante pour induire une réponse thérapeutique ciblée dans le traitement des troubles dépressifs. Cependant, cette perspective de traitement ne pourra se faire seulement si la sélection des souches bactériennes présente peu de risque pour la santé humaine (risque infectieux, inoculation de germes néfastes).

B. Le nerf vague comme interface entre microbiote-intestin et le cerveau(100)

La communication entre le cerveau et l'intestin est bidirectionnelle via l'intermédiaire de multiples voies : neuronale par le nerf vague (NV), endocrinienne par l'axe HPA, immunitaire avec les cytokines et métaboliques avec les AGCC et neurotransmetteurs (figure8).

Le nerf vague contient respectivement 80 et 20% de fibres afférentes et efférentes et innerve la quasi-totalité du tube digestif. Les fibres afférentes vagues sont distribuées à toutes les couches de la paroi digestive mais ne traverse pas la couche épithéliale. Le microbiote intestinal n'a donc pas de contact direct avec le nerf vagal.

Les cellules entero-endocrines, sous l'influence du microbiote intestinal, interagissent avec les fibres afférentes du nerf vague en activant les récepteurs 5-HT₃ par libération de sérotonine. De plus, les AGCC sont aussi capables d'activer les fibres afférentes vagues. Pour exemple, le butyrate semble avoir un effet direct sur les terminaisons afférentes(101). Par ailleurs, les LPS peuvent également activer les fibres afférentes vagues en se liant aux récepteurs Toll-like receptor 4 (TLR4). La liaison à TLR-4 engendre rapidement l'activation de cytokines inflammatoires (TNF- α , interféron γ , ...).

Par ailleurs, la stimulation électrique des fibres afférentes vagues a produit des modifications en concentration de sérotonine, de GABA, de BDNF et de glutamate au niveau cérébral.

Ainsi certaines études suggèrent que l'activation du NV médiée par les probiotiques pourrait avoir des effets bénéfiques dans cette maladie. (ex : ex vivo *L.johnsonii* induit une augmentation des afférences vagues dans un modèle murin(102)).

Une étude de l'Inserm explique que les effets de la flore intestinale sur les symptômes dépressifs sont dépendants du nerf vague. L'inoculation à des souris en bonne santé d'échantillons fécaux de souris soumises à un stress léger active le nerf vague. Les voies afférentes vagues induisent alors des modifications des neurotransmissions de la sérotonine et de la dopamine. De plus, ces changements ont été associés à une diminution de la neurogénèse de l'hippocampe et à des réponses neuro-inflammatoires. Les chercheurs ont alors observé un état dépressif chez les rongeurs.

Cependant chez des souris saines, une vagotomie sous diaphragmatique les a protégées de ces changements neurologiques.(103)

Une autre étude confirme le rôle essentiel du nerf vague lors de l'administration de *B.longum* chez des souris avec une colite chronique. En effet, *B.longum* a permis une normalisation des comportement anxieux ainsi que du BDNF. Cependant, ces améliorations n'ont lieu que chez les souris non précédemment vagotomisées(81).

La régulation du microbiote comme nouvelle stratégie de traitement de la dépression semble nécessiter l'intégrité du nerf vague via l'activation des fibres vagues. En effet, il pourrait donc y avoir un lien entre un trouble du microbiote intestinal et le déclenchement d'une dépression par un défaut de stimulation de ce nerf. Par ailleurs, la stimulation du nerf vague

(SNV) est déjà utilisée comme traitement contre la dépression résistante aux médicaments (104).

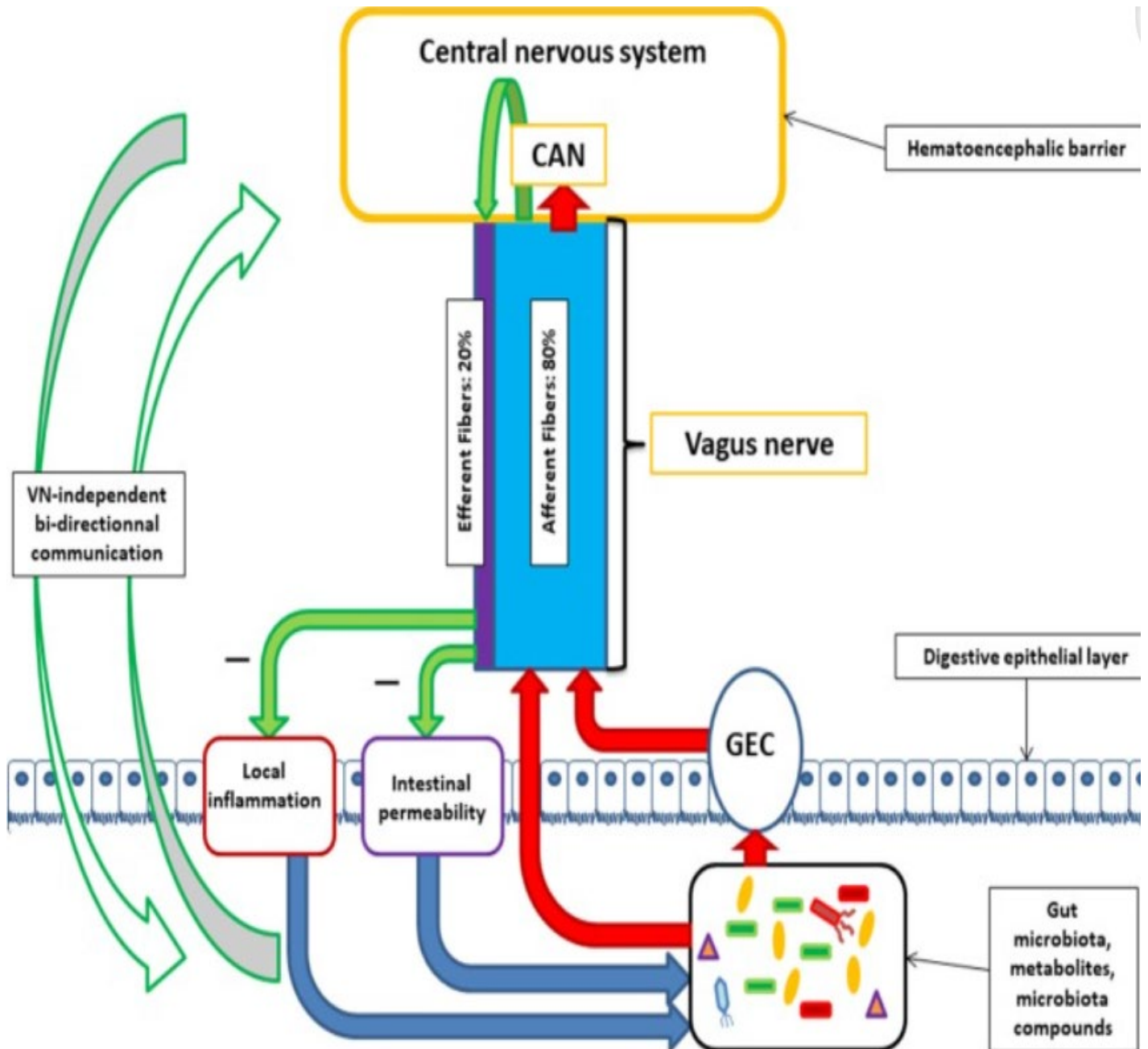


Figure 8 : Schéma illustrant l'axe intestin-microbiote-cerveau (100)

V. Discussion et conclusion

Les origines de la dépression restent, à ce jour, en grandes parties inexpliquées. Les hypothèses se succèdent au fil du temps mais aucun traitement ne s'avère totalement efficace pour l'ensemble des individus.

Parmi les hypothèses rencontrées, il est possible de retrouver les anomalies dans la neurotransmission neuronale : déficits en transmissions monoaminergiques, déséquilibre des voies gabaergiques et glutaminergiques avec une suractivation des voies glutaminergiques et une diminution des voies gabaergiques.

La dépression est également envisagée comme une maladie neurodégénérative marquée par la destruction des neurones. Des changements neuro-anatomiques pourraient également y contribuer, avec notamment une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et une inflammation de bas grade impliquant une augmentation des cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau. À cela s'ajoute des facteurs génétiques : mutations du gène 5-HTTLPR, sous-expressions du facteur neurotrophique BDNF et modifications épigénétiques affectant la méthylation des gènes des récepteurs aux glucocorticoïdes, des transporteurs de la sérotonine ou encore du BDNF.

Cependant, malgré la diversité des approches thérapeutiques conventionnelles qui incluent les antidépresseurs et les psychothérapies, une proportion significative de patients demeure réfractaire aux traitements standards, soulignant la nécessité d'explorer des stratégies alternatives. Dans ce contexte, l'axe microbiote-intestin-cerveau suscite un intérêt croissant en tant que cible thérapeutique potentielle.

Les « psychobiotiques » définis comme des micro-organismes vivants ou des substrats ayant un effet bénéfique sur la santé mentale via la modulation du microbiote intestinal pourraient représenter une voie complémentaire aux traitements classiques.

Certaines souches bactériennes ont démontré leur capacité à influencer la production de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, le GABA et la noradrénaline, tant au niveau central que périphérique, contribuant ainsi à l'atténuation des symptômes dépressifs. En outre, il est supposé que l'augmentation des taux de 5-HT et de noradrénaline via des pré/probiotiques pourrait renforcer l'efficacité des antidépresseurs classiques (ISRS, IRSNA...).

Les psychobiotiques, en modulant positivement la composition du microbiote, pourraient corriger les dysbioses causées par les antidépresseurs, réduire l'inflammation systémique de bas grade et limiter l'hyperactivité de l'axe HPA souvent décrite dans les cas de dépression.

Certaines bactéries tendent à améliorer la perméabilité intestinale, à atténuer les effets délétères de toxines circulantes (ex : LPS) et limiter l'activation excessive de l'axe corticotrope (augmentation du cortisol et de l'ACTH).

Actuellement, plusieurs stratégies existent pour moduler le microbiote intestinal : l'apport en prébiotiques ou probiotiques, l'alimentation, l'utilisation de compléments alimentaires, par exemple, en pharmacie, voire, dans certains cas, le transfert de matière fécale. Ce dernier reste réservé à d'autres indications et n'est pour l'instant pas utilisé dans le traitement de la dépression. Toutefois, d'après les diverses études explorées au cours de cette thèse, l'utilisation seule de prébiotiques n'aurait pas ou que peu d'effets sur la dépression. L'association à des probiotiques serait à envisager, car montrant des résultats bien plus probants. Par ailleurs, l'utilisation des symbiotiques montre de meilleurs résultats que les probiotiques seuls dans le traitement de la dépression. Il semblerait cependant que la stimulation du nerf vague soit un facteur clé pour que le microbiote exerce pleinement son effet antidépresseur.

Cependant, malgré l'essor des compléments alimentaires à base de psychobiotiques, leur utilisation dans le cadre du traitement de la dépression reste limitée par l'absence de recommandations officielles et de données cliniques robustes. À ce jour, la majorité de ces produits ne bénéficie pas d'allégations de santé validées, à l'exception de quelques formulations disposant d'une autorisation de mise sur le marché pour des indications gastro-intestinales (Ultra-levure, Carbolevure). Les essais cliniques disponibles, bien que prometteurs, présentent une hétérogénéité méthodologique et des résultats variables, probablement liés à la diversité des souches utilisées et à la variabilité interindividuelle du microbiote.

L'absence de standardisation des protocoles de supplémentation, ainsi que le manque de définition claire d'un microbiote « pathologique » associé à la dépression, constituent des obstacles majeurs à l'intégration des psychobiotiques dans la pratique clinique. Néanmoins, des stratégies telles que l'utilisation de symbiotiques, une alimentation riche en fibres et en aliments fermentés, ou encore la stimulation du nerf vague, pourraient renforcer l'effet thérapeutique de ces interventions.

L'utilisation des psychobiotiques dans le traitement de la dépression ne pourra se faire qu'après des résultats fiables et bien documentés car les études à terme sont toujours assez rares sur ce sujet. Le rôle exact de la flore intestinale sur la dépression n'est pas encore bien établi, et les interactions intestin-cerveau encore peu décrites.

À l'avenir, le développement de formulations spécifiques et adaptées aux troubles dépressifs pourrait constituer un axe important des recherches futures. Par ailleurs, il sera

essentiel d'intégrer une approche hygiéno-diététique globale pour développer et soutenir un microbiote intestinal dit « sain ».

L'impact des psychobiotiques sur la dépression ouvre des perspectives intéressantes mais nécessite des études cliniques plus rigoureuses pour valider leur efficacité. En attendant, leur utilisation comme traitement complémentaire aux traitements classiques semble de plus en plus être une possibilité pour contrecarrer les dysbioses induit par les antidépresseurs ou comme soutien dans une approche holistique de la santé mentale.

Annexe

Annexe 1: GDS-30

Annexe 2 : GDS-15

Annexe 1 (105)

ECHELLE GERIATRIQUE DE DEPRESSION (GDS)

NOM :

Prénom :

Date :

1 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	oui*	non
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui*	non
4 - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
5 - Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	oui	non*
6 - Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	oui*	non
7 - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	oui	non*
8 - Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	oui*	non
9 - Etes-vous heureux la plupart du temps?	oui	non*
10 - Avez-vous souvent besoin d'aide,	oui*	non
11 - Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	oui*	non
12 - Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	oui*	non
13 - L'avenir vous inquiète-t-il?	oui*	non
14 - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	oui*	non
15 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
16 - Avez-vous souvent le cafard ?	oui*	non
17 - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	oui*	non
18 - Ressassez-vous beaucoup le passé?	oui*	non
19 - Trouvez-vous que la vie est passionnante?	oui	non*
20 - Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	oui*	non
21 - Avez-vous beaucoup d'énergie?	oui	non*
22 - Désespérez-vous de votre situation présente?	oui*	non
23 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous?	oui*	non
24 - Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	oui*	non
25 - Epreuvez-vous souvent le besoin de pleurer?	oui*	non
26 - Avez-vous du mal à vous concentrer?	oui*	non
27 - Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	oui	non*
28 - Refusez-vous souvent les activités proposées?	oui*	non
29 - Vous est-il facile de prendre des décisions?	oui	non*
30 - Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	oui	non*

Annexe 2 (106)

ECHELLE GERIATRIQUE DE DEPRESSION (Version courte)

NOM :

(étiquette patient)

Prénom :

Date :

1 - Etes-vous globalement satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre d'activités ?	oui*	non
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie soit vide?	oui*	non
4 - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
5 - Etes-vous en général de bonne humeur ?	oui	non*
6 - Craignez-vous qu'un malheur soit sur le point de vous arriver ?	oui*	non
7 - Etes-vous heureux(se) de vivre actuellement ?	oui	non*
8 - Avez-vous l'impression de n'être plus bon(ne) à rien ?	oui*	non
9 - Préférez-vous rester à la maison plutôt que de sortir et faire des choses nouvelles ?	oui*	non
10 - Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la plupart des gens ?	oui*	non
11 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
12 - La vie que vous menez actuellement vous semble-t-elle plutôt inutile ?	oui*	non
13 - Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?	oui	non*
14 - Désespérez-vous de votre situation présente ?	oui*	non
15 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre, que les autres ont plus de chance que vous ?	oui*	non

Chaque réponse marquée * vaut un point.

Bibliographie

1. Borvon G. Le blog d'histoire des sciences. [cité 12 déc 2025]. Hippocrate, Galien. Des quatre éléments aux quatre humeurs. Disponible sur: <http://histoires-de-sciences.over-blog.fr/2017/08/hippocrate-galien.des-quatre-elements-aux-quatre-humeurs.html>
2. L'Histoire de la Dépression à Travers les Âges [Internet]. bavarde comme une psy : votre vie en mieux. 2024 [cité 12 déc 2025]. Disponible sur: <https://bavardecommeunepsy.fr/2024/08/26/lhistoire-de-la-depression-a-travers-les-ages/>
3. Dépression (psychiatrie). In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 11 déc 2025]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%A9pression_\(psychiatrie\)&oldid=231187058#Histoire_2](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%A9pression_(psychiatrie)&oldid=231187058#Histoire_2)
4. Hum P, Lévêque P, Naneix B. 1. Histoire de la dépression, de la mélancolie aux troubles de l'humeur. In: Les états dépressifs [Internet]. Lavoisier; 2010 [cité 11 déc 2025]. p. 5-14. Disponible sur: <https://shs.cairn.info/les-etats-depressifs--9782257204073-page-5>
5. Définition de la dépression [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition>
6. Dépression [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/health-systems-governance>
7. Inserm [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Dépression · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
8. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
9. SPF. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021 [Internet]. [cité 12 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevalence-des-episodes-depressifs-en-france-chez-les-18-85-ans-resultats-du-barometre-sante-2021>
10. SPF. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021 [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevalence-des-episodes-depressifs-en-france-chez-les-18-85-ans-resultats-du-barometre-sante-2021>
11. Tout savoir sur la dépression [Internet]. [cité 4 août 2024]. Les conséquences et effets de la dépression sur le coût socio-économique. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/comprendre-la-depression/consequences-et-effets-de-la-depression/cout-socio-economique-de-la-depression/>
12. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. J Ment Health Policy Econ. juin 2006;9(2):87-98.
13. Fond G, Lançon C, Auquier P, Boyer L. 14. Épidémiologie et impact médico-économique des troubles dépressifs majeurs en France. In: Actualités sur les maladies dépressives [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2018 [cité 3 août 2024]. p. 154-9. (Psychiatrie).

Disponible sur: <https://www.cairn.info/actualites-sur-les-maladies-depressives--9782257207333-p-154.htm>

14. Gauthier C, Gaillard R, Krebs MO. 34. Neurobiologie de la dépression. In: Actualités sur les maladies dépressives [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2018 [cité 25 mars 2024]. p. 340-53. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/actualites-sur-les-maladies-depressives--9782257207333-p-340.htm>
15. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*. 1 juin 2016;42(3):255-63.
16. Miura H, Ozaki N, Sawada M, Isobe K, Ohta T, Nagatsu T. A link between stress and depression: Shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress*. 1 janv 2008;11(3):198-209.
17. Wang D, Wu J, Zhu P, Xie H, Lu L, Bai W, et al. Tryptophan-rich diet ameliorates chronic unpredictable mild stress induced depression- and anxiety-like behavior in mice: The potential involvement of gut-brain axis. *Food Research International*. 1 juill 2022;157:111289.
18. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 20 janv 2016;8(1):56.
19. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 29 avr 2011;35(3):702-21.
20. Laurans L, Taleb S. Impact du catabolisme intestinal du Tryptophane dans les maladies inflammatoires. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1 juin 2024;59(3):184-93.
21. Emily. Frshminds. 2021 [cité 1 nov 2024]. Ketamine as a Rapid Onset Antidepressant. Disponible sur: <https://frshminds.com/ketamine-rapid-onset-antidepressant/>
22. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. 3 avr 2019;102(1):75-90.
23. Krebs MO, Bourgin J, Poirier MF. 41. Neurobiologie de la dépression. In: Les états dépressifs [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2010 [cité 28 mars 2024]. p. 344-62. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-etats-depressifs--9782257204073-p-344.htm>
24. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 mai 2011;130(2):226-38.
25. Szałach ŁP, Lisowska KA, Cubala WJ. The Influence of Antidepressants on the Immune System. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(3):143-51.

26. Sukhareva EV. The role of the corticotropin-releasing hormone and its receptors in the regulation of stress response. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii*. mars 2021;25(2):216-23.
27. Étain B. 33. Axe hypothalamo-hypophysaire, cortisol, stress, exposition aux traumatismes dans les troubles dépressifs. In: *Actualités sur les maladies dépressives* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2018 [cité 28 mars 2024]. p. 333-9. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/actualites-sur-les-maladies-depressives--9782257207333-p-333.htm>
28. Pitchot W, Polis M, Belachew S, Ansseau M. dépression et neuroplasticité. *Rev Med Liege*. :6.
29. Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*. nov 2004;29(6):417-26.
30. Gorwood P. Dépressions sévères : gènes et environnement. *L'Encéphale*. 1 déc 2009;35:S306-9.
31. Briffault X. Chapitre 4. Les mécanismes physiologiques, neurobiologiques et neuropsychologiques. In: *La fabrique de la dépression* [Internet]. Paris: Armand Colin; 2010 [cité 10 avr 2024]. p. 105-34. (Hors collection). Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-fabrique-de-la-depression--9782200350765-p-105.htm>
32. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 1 juill 2008;33(6):693-710.
33. Beecher ME, Eggett D, Erekson D, Rees LB, Bingham J, Klundt J, et al. Sunshine on my shoulders: Weather, pollution, and emotional distress. *Journal of Affective Disorders*. 15 nov 2016;205:234-8.
34. Cheng D. Higher Suicide Death Rate in Rocky Mountain States and a Correlation to Altitude. *Wilderness & Environmental Medicine*. 1 juin 2010;21(2):177-8.
35. Li Y, Lv MR, Wei YJ, Sun L, Zhang JX, Zhang HG, et al. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Research*. 1 juill 2017;253:373-82.
36. Daut RA, Fonken LK. Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1 juill 2019;54:100746.
37. Cho K. Chronic « jet lag » produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nat Neurosci*. juin 2001;4(6):567-8.
38. Sladana P. Haute Autorité de santé. 2017;
39. Tayaa S, Berrut G, Seigneurie AS, Hanon C, Lestrade N, Limosin F, et al. Diagnostic et prise en charge de la dépression chez le sujet âgé [Diagnosis and management of depression in the elderly].
40. Mediatly [Internet]. [cité 15 août 2024]. Échelle de dépression de Hamilton (HDRS). Disponible sur: <https://mediatly.co/fr>

41. mads.pdf [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.psychiatic.fr/media/pages/ressources/ressource-lien/82949d2960-1633341129/mads.pdf>
42. VIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2024]. Recommandations Dépression. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html>
43. Les psychothérapies | Santé mentale [Internet]. [cité 11 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.santementale-info-service.fr/trouver-de-l-aide/toutes-les-aides/les-psychotherapies#toc-les-psychotherapies-familiales>
44. VIDAL [Internet]. [cité 14 janv 2025]. Électroconvulsivothérapie, un traitement de choc ! Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30740-electroconvulsivothérapie-un-traitement-de-choc.html>
45. VIDAL [Internet]. 2022 [cité 11 déc 2025]. Les médicaments antidépresseurs. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>
46. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. Annales Pharmaceutiques Françaises. 1 janv 2014;72(1):15-21.
47. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 sept 2010;34(4, Supplement 1):7-16.
48. www.elsevier.com [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Le microbiome intestinal : un univers à l'intérieur de nous. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/microbiote-intestinal-dans-le-traite-emc-gastro-enterologie>
49. Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel MJ. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 mai 2007;31(5):533-42.
50. Langhendries J, Paquay T, Hannon M, Darimont J. Acquisition de la flore intestinale néonatale: rôle sur la morbidité et perspectives thérapeutiques. Archives de Pédiatrie. 1 juin 1998;5(6):644-53.
51. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2016;37(6):418-23.
52. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 avr 2007;42:28-36.
53. Janssens O. Microbiome Magazine. 2024 [cité 23 janv 2025]. Le rôle des acides gras à chaîne courte (AGCC) et du butyrate dans la santé intestinale et le syndrome de l'intestin irritable (SII). Disponible sur: <https://www.microbiome-science-magazine.com/fr/post/le-rôle-des-acides-gras-à-chaîne-courte-agcc-et-du-butyrate-dans-la-santé-intestinale-et-le-syndro>
54. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. Trends Neurosci. nov 2016;39(11):763-81.

55. Rôles du microbiote et pathologies - Sciences de la vie et de la Terre (SVT) - Seconde - Fiche de révision | Annabac [Internet]. [cité 24 août 2025]. Disponible sur: <https://www.annabac.com/revision-bac/roles-du-microbiote-et-pathologies>
56. Rivière P. L'influence du microbiote intestinal sur le métabolisme du tryptophane et sur notre santé [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2018 [cité 8 janv 2025]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/linfluence-du-microbiote-intestinal-sur-le-metabolisme-du-tryptophane-et-sur-notre-sante/31709/>
57. Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol*. mars 2019;4(3):396-403.
58. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends Neurosci*. nov 2016;39(11):763-81.
59. Meyrel M, Varin L, Detaint B, Mouaffak F. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la dépression ? *L'Encéphale*. 1 févr 2018;44(1):67-74.
60. Fond G, Chevalier G, Eberl G, Leboyer M. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 1 janv 2016;45(1):7-19.
61. Auger S, Chatel JM. Rôle de la dysbiose du microbiote intestinal dans les maladies métaboliques. *Médecine des Maladies Métaboliques* [Internet]. 22 janv 2025 [cité 20 févr 2025]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255725000045>
62. Les psychobiotiques et leurs bienfaits sur la santé mentale [Internet]. [cité 11 déc 2025]. Disponible sur: <https://fr.iherb.com/blog/psychobiotics-probiotics-benefits-mental-health/1668>
63. Fond G, Chevalier G. Les traitements ciblant le microbiote intestinal et leurs applications en psychiatrie. *L'information psychiatrique*. 2016;92(10):825-30.
64. Bermingham KM, Stensrud S, Asnicar F, Valdes AM, Franks PW, Wolf J, et al. Exploring the relationship between social jetlag with gut microbial composition, diet and cardiometabolic health, in the ZOE PREDICT 1 cohort. *Eur J Nutr*. 1 déc 2023;62(8):3135-47.
65. Pouranayatihosseiniabad M, Bezabih Y, Hawrelak J, Peterson GM, Veal F, Mirkazemi C. Antibiotic use and the development of depression: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 1 janv 2023;164:111113.
66. Donoso F, Cryan JF, Olavarria-Ramirez L, Nolan YM, Clarke G. Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action. *Clin Pharmacol Ther*. 5 avr 2022;113(2):246-59.
67. Ferreira Mello BS, Monte AS, McIntyre RS, Soczynska JK, Custódio CS, Cordeiro RC, et al. Effects of doxycycline on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide (LPS) administration. *Journal of Psychiatric Research*. 1 oct 2013;47(10):1521-9.

68. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *Journal of Affective Disorders*. 15 janv 2017;208:22-32.
69. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. août 2009;58(8):1091-103.
70. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathologie Biologie*. 1 févr 2015;63(1):35-42.
71. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PWJ. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 1 mai 2015;232(10):1793-801.
72. Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression. *Nutrients*. 13 avr 2023;15(8):1880.
73. Alli SR, Gorbovskaia I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *Int J Mol Sci*. 19 avr 2022;23(9):4494.
74. Biofilm - Conseils d'utilisation, composition - PiLeJe Solutions - PiLeJe Solutions [Internet]. [cité 11 déc 2025]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/biofilm>
75. FIBRES DE CHICORÉE PRÉBIOTIQUES [Internet]. Juvamine. [cité 26 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.juvamine.com/produits/fibres-de-chicoree-prebiotique/>
76. Plovier H, Cani PD. *Akkermansia muciniphila*, une bactérie pour lutter contre le syndrome métabolique - Optimisation des effets bénéfiques et évaluation de la sûreté chez l'homme. *Med Sci (Paris)*. 1 avr 2017;33(4):373-5.
77. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*. mars 2011;105(5):755-64.
78. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog*. 19 mars 2009;1(1):6.
79. Anthony PA. DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE.
80. Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, Mistry B, Neufeld KAM, Bienenstock J, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 15 janv 2013;304(2):G211-20.
81. BERICIK P, PARK AJ, SINCLAIR D, KHOSHDEL A, LU J, HUANG X, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut–brain communication. *Neurogastroenterol Motil*. déc 2011;23(12):1132-9.

82. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 20 févr 2017;16:14.
83. Ma X, Shin YJ, Park HS, Jeong JW, Kim JY, Shim JJ, et al. *Lactobacillus casei* and Its Supplement Alleviate Stress-Induced Depression and Anxiety in Mice by the Regulation of BDNF Expression and NF- κ B Activation. *Nutrients*. 26 mai 2023;15(11):2488.
84. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 24 sept 2022;23(19):11245.
85. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, et al. Le probiotique *Lactobacillus Plantarum* 299v diminue la concentration de kynurénine et améliore les fonctions cognitives chez les patients souffrant de dépression majeure : une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo. *Psychoneuroendocrinology*. 1 févr 2019;100:213-22.
86. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 24 sept 2022;23(19):11245.
87. Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Front Neurosci*. 14 janv 2020;13:1361.
88. Johnson D, Thuraiarasingam S, Letchumanan V, Chan KG, Lee LH. Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health: Major Depressive Disorder. *Nutrients*. 20 mai 2021;13(5):1728.
89. Le B, Yang SH. Efficacité de *Lactobacillus plantarum* dans la prévention des maladies inflammatoires de l'intestin. *Toxicology Reports*. 1 janv 2018;5:314-7.
90. Hao Z, Wang W, Guo R, Liu H. *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) a des effets préventifs et thérapeutiques sur le comportement chronique, imprévisible, induit par un stress léger, semblable à la dépression et à l'anxiété chez les rats. *Psychoneuroendocrinology*. 1 juin 2019;104:132-42.
91. Aragan [Internet]. [cité 28 avr 2025]. Produits Archive. Disponible sur: <https://aragan.fr/produits/>
92. Nos produits [Internet]. [cité 28 avr 2025]. Disponible sur: <https://https://solutions.pileje.fr/fr/produits>
93. La Gamme Bion3 : Compléments alimentaires [Internet]. [cité 28 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.bion3.com/fr-fr/produits>
94. Prados A. Les synbiotiques : bien plus qu'une simple combinaison de probiotiques et prébiotiques [Internet]. *Gut Microbiota for Health*. 2021 [cité 26 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/les-synbiotiques-bien-plus-quune-simple-combinaison-de-probiotiques-et-prebiotiques/>
95. Nos solutions Probiotiques [Internet]. [cité 28 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-solutions/probiotiques>

96. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated Review and Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Clinical Depression: Adjunctive vs. Stand-Alone Treatment. *J Clin Med*. 8 févr 2021;10(4):647.
97. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 3 déc 2015;310:561-77.
98. Fond G, Chevalier G. Les traitements ciblant le microbiote intestinal et leurs applications en psychiatrie. *L'information psychiatrique*. 2016;92(10):825-30.
99. VIDAL [Internet]. [cité 15 janv 2025]. Transplantation fécale : un traitement pas comme les autres. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30393-transplantation-fecale-un-traitement-pas-comme-les-autres.html>
100. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 7 févr 2018;12:49.
101. Lal S, Kirkup AJ, Brunsden AM, Thompson DG, Grundy D. Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. oct 2001;281(4):G907-915.
102. Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, Mistry B, McVey Neufeld KA, Bienenstock J, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 15 janv 2013;304(2):G211-220.
103. Siopi E, Galerne M, Rivagorda M, Saha S, Moigneu C, Moriceau S, et al. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice. *Mol Psychiatry*. juill 2023;28(7):3002-12.
104. Conway CR, MDa, Kumar * ; Arun, Xiong PD b ; W, Bunker Md; M, Aaronson P; ST, et al. Psychiatrist.com. [cité 24 août 2025]. La stimulation chronique du nerf vague améliore considérablement la qualité de vie dans la dépression majeure résistante au traitement. Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/jcp/vns-improves-quality-of-life-in-depression/>
105. gds30.pdf [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <http://www.sgca.fr/outils/gds30.pdf>
106. Yesavage - Score 0 à 5 normal Score entre 5 et 9 indique .pdf [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <http://sgca.fr/outils/gds15.pdf>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Martins Florian

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

Martins

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21602170

N° Thèse : 109

Nom et Prénom : Martins Florian

Sujet : La régulation du microbiote intestinal peut-elle constituer une nouvelle piste de traitement de la dépression?
.....
.....

Tours, le : 12/12/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



MARTINS Florian

N° 109

La régulation du microbiote intestinal peut-elle constituer une nouvelle piste de traitement de la dépression ?

La dépression est l'une des principales causes de handicap dans le monde. Face à l'augmentation du nombre de cas et de patients résistants aux traitements standards, de nouvelles pistes thérapeutiques émergent. Aujourd'hui, le microbiote intestinal est considéré comme un organe à part entière. Ses relations avec le cerveau font de lui une potentielle cible thérapeutique dans le traitement de la dépression. Ainsi, l'étude de son implication dans la dépression et sa régulation s'est intensifiée au fil des années. Son exploration pourra-t-elle décrire des mécanismes encore inconnus de la maladie dépressive ? La régulation de la flore intestinale peut-elle être une voie de traitement futur de la dépression ? Cette thèse met en lumière les connaissances actuelles sur la physiopathologie, les traitements de la dépression ainsi que du rôle du microbiote intestinal et de sa relation dans la maladie. Ce travail décrit également l'usage potentiel des psychobiotiques dans la régulation du microbiote et leur place dans la thérapie antidépressive.

Dépression, microbiote, prébiotiques, probiotiques, symbiotiques, psychobiotiques, antidépresseurs, perméabilité intestinal, inflammation, dysbiose, bactéries, neurotransmission

JURY

PRÉSIDENT : BREDELOUX Pierre, Maître de conférences en pharmacologie, Titulaire de l'HDR, Faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES :

BORDY Romain, Maître de conférences en pharmacologie et toxicologie, Faculté de Pharmacie de Tours

PERRIN Camille, Docteur en pharmacie à Tours

DUBUISSERT Agathe, Docteur en pharmacie à Larçay

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : LE 8 DECEMBRE 2025 à l'université de pharmacie de Tours