

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 23

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Sarah OUTALEB

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 MAI 2025

**LIEN ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LES TROUBLES DEPRESSIFS
MAJEURS ; LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE CONSEIL ET LA
PREVENTION**

JURY

Président : M. Hassan ALLOUCHI, Professeur, UFR Pharmacie, Tours

Membres : Mme Sylvie MAVEL, Maitresse de Conférences, UFR Pharmacie, Tours

Mme Yasmine ZAOUCHE, Docteur en médecine générale, Pleyber-Christ

M. Marceau BERANGER, Docteur en Pharmacie, La Membrolle/Choisille

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER,
M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON
Stéphanie**

ENSEIGNANTS

16 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
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
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
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE

BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
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
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	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

Filière Officine

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

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER

Soledad

ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD

Mathieu

INRAE

MEVELEC

Marie-Noëlle

INRAE

MOIRE

Nathalie

INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres 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 : 12/05/2025

L'étudiante Sarah OUTALEB

**Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND**

REMERCIEMENTS

Il est difficile de trouver les justes mots pour exprimer toute ma gratitude envers celles et ceux qui ont jalonné mon parcours et m'ont soutenue dans cette aventure. Comment ne pas commencer par mes parents, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible ? Grâce à eux, je suis ici devant vous aujourd'hui. Merci à ma maman et mon papa pour leur amour inconditionnel, leur patience et leur soutien indéfectible dans toutes les situations. Vous avez été mon roc, ma force, et vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous aime profondément.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude à mes sœurs, qui occupent une place si particulière dans ma vie. J'ai tellement de bons souvenirs de notre enfance partagée, des instants de complicité et de rires qui restent gravés en moi. Malgré les épreuves que la vie a pu nous imposer, mon amour pour vous reste intact et profond, car vous êtes et serez toujours mes sœurs. Amina, merci de m'avoir guidée comme tu le pouvais lors de mes premiers pas à l'étranger, avec ton regard bienveillant et tes conseils toujours justes. Zira, ta délicatesse me touche à chaque fois — tu as toujours une attention, un petit cadeau, un geste tendre qui me rappelle que je compte pour toi. Vous avez su, chacune à votre manière, m'accompagner et me rappeler que je n'étais jamais seule dans cette épreuve. Votre présence, même à distance, a été un véritable pilier pour moi.

Un immense merci à Madame Mavel, qui m'a fait confiance et m'a offert l'opportunité de mener à bien ce projet. Son encadrement a été d'une aide inestimable, et malgré l'ampleur de ses responsabilités, elle a toujours trouvé le temps de répondre à mes moindres interrogations avec bienveillance et rigueur.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à Monsieur Béranger, qui m'a offert l'opportunité de travailler à ses côtés tout au long de mes études, et qui m'a formée avec rigueur, patience et bienveillance au cours de toutes ces années. Travailler dans sa pharmacie a été bien plus qu'une simple expérience professionnelle : c'était une aventure humaine profondément enrichissante. Toute son équipe m'a accueillie comme une deuxième famille, et chacun d'eux occupe une place toute particulière dans mon cœur. Merci à Juliette, Angélique, Karine, Héloïse, Kevin et Ibrahim : vous m'avez vue évoluer, m'affirmer, et vous m'avez transmis avec passion et générosité l'amour de cette belle profession. Je suis fière d'avoir grandi à vos côtés dans cette discipline, et j'espère sincèrement vous garder dans ma vie.

Je remercie également Monsieur Béranger d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de mon jury. Sa confiance, constante depuis le début, m'a toujours profondément encouragée.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à Monsieur Hallouchi, que je n'ai pas eu l'occasion de connaître personnellement, mais qui m'a accompagnée à travers ses cours pendant plusieurs années à la faculté. J'éprouvais beaucoup de sympathie pour lui : ses enseignements, toujours empreints de bonne humeur, donnaient envie d'apprendre, de s'impliquer, de comprendre. Merci à lui d'avoir accepté, lui aussi sans hésiter, d'être le directeur de ce jury. Sa confiance me touche profondément et reste pour moi un honneur.

À mes amis, et tout particulièrement à ma Juju et ma Lele... Merci du fond du cœur. Même si cela ne fait pas si longtemps que nos chemins se sont croisés, vous ne le savez peut-être pas, mais vous avez joué un rôle immense dans ma vie. Vous m'avez aidée à traverser une période particulièrement difficile, à me relever quand je pensais ne plus pouvoir avancer, et à réapprendre à aimer la vie. Votre présence m'a offert un souffle nouveau, une lumière douce dans l'obscurité. Je vous aime d'un amour pur, parce que je sais je peux être moi-même avec vous. Il y a entre nous une forme de confiance rare et précieuse, une sincérité dans les échanges, une chaleur dans les silences. Votre soutien, tout comme votre simple présence dans les moments « de crise », vaut de l'or pour moi. Vous avez été là dans les instants de joie comme dans ceux de doute, toujours prêtes à me soutenir, à croire en moi, à m'écouter, à me faire rire, et à célébrer avec moi chaque petite victoire. Vous m'avez portée vers le haut, dans la vie comme – surtout – dans le CrossFit®, et je ne vous remercierai jamais assez pour tout cela. J'espère sincèrement être à la hauteur de votre amitié.

Je tiens aussi à remercier Léa Marruecos, ma toute première amie en arrivant en France. Cela fait déjà dix ans que le hasard nous a fait nous rencontrer, et tu as été témoin de toute mon évolution depuis mes débuts ici. Même si notre amitié est plus discrète, moins démonstrative que d'autres, elle n'en est pas moins précieuse. Tu as toujours su être là quand j'en avais besoin, toujours présente au bon moment, avec une écoute sincère et un respect profond. Tu m'as souvent aidée à sortir de ma bulle, à prendre l'air, à m'évader l'esprit, et à voir les choses autrement. Mon esprit a grandi à tes côtés, et pour tout cela, je te suis profondément reconnaissante. Merci, Léa, pour ta loyauté et ta présence constante au fil des années.

Enfin, un remerciement tout particulier à Neïla, qui, bien que loin des yeux, est toujours proche de mon cœur. Ma plus belle rencontre. Tu ne le sais peut-être pas, mais tu as changé ma vie. Depuis le collège, tu as été un modèle, une source d'inspiration. J'ai suivi ton chemin avec admiration, et tu as toujours été là pour moi quand j'en avais besoin. J'espère avoir su, ne serait-ce qu'un peu, être là pour toi aussi.

Je n'oublie évidemment pas toutes les autres personnes qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à ma réussite : mes enseignants qui m'ont transmis leur savoir et leur passion, mes collègues et encadrants qui ont enrichi mon expérience, et toutes ces rencontres qui, par un mot, un conseil ou un simple sourire, ont illuminé mon chemin. Chacun d'entre vous a laissé une trace précieuse dans mon parcours, et je vous en suis profondément reconnaissante.

Last but not least, je tiens aussi à me remercier moi-même. Parce qu'au-delà de toutes les personnes qui m'ont soutenue, il y a aussi celle qui a persévéré, qui n'a pas abandonné malgré les épreuves et les doutes. Celle qui a relevé chaque défi, qui a osé se surpasser, et qui est aujourd'hui là, fière du chemin parcouru. Alors oui, merci à moi pour ma détermination, mon courage et ma résilience. Et merci d'avance à la personne que je deviendrai, parce que ce n'est que le début.

TABLE DES MATIERES

1	Introduction.....	16
2	La santé mentale et les troubles psychiques/pathologies psychologiques	17
2.1	La santé mentale.....	17
2.2	Les troubles psychiques.....	19
2.2.1	Troubles anxieux.....	19
2.2.2	Dépression.....	19
2.2.3	Troubles bipolaires	20
2.2.4	La schizophrénie	20
2.2.5	Troubles de l'alimentation.....	20
2.2.6	Troubles neurodéveloppementaux	21
2.3	Les troubles dépressifs caractérisés	21
2.3.1	Généralités.....	21
2.3.2	Epidémiologie	21
2.3.3	Physiopathologie	24
2.3.4	Signes cliniques.....	30
2.3.5	Prise en charge	31
3	Le microbiote intestinal.....	35
3.1	Définition	35
3.2	Composition.....	35
3.3	Fonction du microbiote intestinal.....	40
3.3.1	Une fonction de barrière	40
3.3.2	Une fonction immunitaire	41
3.3.3	Une fonction métabolique.....	43
3.3.4	Une fonction de neuromodulation.....	44
3.4	Dysbiose du microbiote et le lien avec les troubles dépressifs majeurs	44
3.4.1	Quelques causes de dysbioses.....	47
3.4.2	Les conséquences de la dysbiose dans la dépression	51
4	L'axe intestin-cerveau et la dépression.....	60
4.1	Définition	60
4.2	La voie neurologique.....	62
4.3	La voie des composés neuro-actifs et métaboliques :.....	63
4.3.1	Le GABA	63
4.3.2	La sérotonine	64
4.3.3	Les catécholamines.....	67

4.3.4	L'acétylcholine	69
4.3.5	L'histamine	69
4.3.6	Les acides gras à chaines courtes	70
4.3.7	Les acides gras à chaines longues.....	72
4.4	Voie des peptides biologiquement actifs, hormones et la dépression.....	73
4.4.1	La ghréline	75
4.4.2	La cholécystokinine.....	76
4.4.3	Glucagon-Like-Peptide GLP-1 et GLP-2.....	77
4.4.4	Peptide YY (PYY).....	77
4.4.5	Vasoactive intestinal polypeptide (VIP).....	77
4.5	Lien entre le rythme circadien, microbiote et dépression.....	78
4.6	Différences liées au sexe dans la dépression.....	78
5	Traitement des dysbioses dans la dépression.....	80
5.1	Stratégie diététique	80
5.1.1	Les glucides.....	81
5.1.2	Les lipides.....	81
5.1.3	Les protéines.....	82
5.1.4	Les fibres	82
5.1.5	Le régime cétonique dans les troubles neurologiques :.....	84
5.2	Probiotiques.....	85
5.3	Les postbiotiques :	91
5.4	L'activité physique	92
5.5	Les antiinflammatoires :.....	93
5.6	L'effet de la phytothérapie sur le microbiote et la dépression	95
5.7	Supplémentation en tryptophane	95
5.8	Transplantation fécale	96
6	Conclusion	97
7	Bibliographie.....	98

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Liste des Figures

- **Figure 1** : Modèles du continuum unique et des deux continuums de la santé mentale et des troubles mentaux.
- **Figure 2** : Schéma illustrant les trois dimensions de la santé mentale.
- **Figure 3** : Evolution de la prévalence de l'EDC déclaré au cours des 12 derniers mois lors de 4 périodes entre 2000 et 2021.
- **Figure 4** : Schéma résumant le mécanisme des neurotransmetteurs (NT) au niveau d'une synapse neuronale.
- **Figure 5** Projection des neurones noradrénergiques.
- **Figure 6** : Projection des neurones sérotoninergiques dans le cerveau.
- **Figure 7** : Neuroanatomie simplifiée du mécanisme du cycle circadien
- **Figure 8** : Évolution des symptômes dépressifs d'adolescents hospitalisés en psychiatrie après 6 semaines.
- **Figure 9** : Les différents mécanismes d'action des différents antidépresseurs agissant au niveau des synapses nerveuses.
- **Figure 10** : Représentation du microbiote intestinal.
- **Figure 11** : Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal pendant la période fœtale et l'enfance.
- **Figure 12** : Facteurs modulant le microbiote intestinal de l'enfant selon les différents stades de vie.
- **Figure 13** : Arbre phylogénétique des différentes espèces bactériennes.
- **Figure 14** : La composition et la structure anatomique de la barrière intestinale.
- **Figure 15** : Relation entre le syndrome de l'intestin perméable et la dysbiose intestinale avec diverses maladies.
- **Figure 16** : Facteurs déterminant l'altération de la barrière intestinale et les maladies systémiques qui en découlent.
- **Figure 17** : Mécanisme de l'implication potentielle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la dépression et ses approches thérapeutiques.
- **Figure 18** : Effet inhibant des antidépresseurs sur certaines bactéries intestinales.
- **Figure 19** : Genres bactériens du microbiote associés aux troubles mentaux.
- **Figure 20** : Les jonctions serrées des cellules épithéliales du tube intestinal.
- **Figure 21** : Lien entre la dysbiose, le syndrome de l'intestin perméable et la dépression via l'axe intestin-cerveau.
- **Figure 22** : Connexions bidirectionnelles entre le stress, le cerveau et les cytokines inflammatoires.
- **Figure 23** : Lien entre le microbiote intestinal, l'inflammation intestinale ainsi que l'inflammation du système nerveux central.
- **Figure 24** : Implication du microbiote dans différentes pathologies.
- **Figure 25** : Implication de l'axe intestin-cerveau dans le trouble de l'usage de l'alcool.
- **Figure 26** : Rôle de l'axe cerveau-intestin-microbiote.
- **Figure 27** : Les mécanismes de la communication bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et l'axe intestin-cerveau.
- **Figure 28** : Le rôle de l'axe cerveau-intestin-microbiote dans la dépression.

- **Figure 29** : Voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau dans un état dépressif.
- **Figure 30** : Le métabolisme du tryptophane via les voies de synthèse de la sérotonine et celle des Kynurénines.
- **Figure 31** : Les différentes voies de modulation, directes ou indirectes, du tryptophane par le microbiote intestinal.
- **Figure 32** : illustration de certaines altérations sélectives observées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et en comorbidité avec des symptômes neuropsychiatriques
- **Figure 33** : Effets du microbiote intestinal sur les produits de dégradation du métabolisme de la dopamine.
- **Figure 34** : Voies impliquées dans la biosynthèse des acides gras à chaîne courte à partir des fibres alimentaires et de la fermentation des glucides.
- **Figure 35** : Illustration des acides gras à chaînes courtes qui exercent des activités anti-inflammatoires via les différents acteurs du système immunitaire.
- **Figure 36** : Voie potentielle de modulation des acides gras à longue chaînes polyinsaturées en position n-3 sur les microglies dans la dépression induite par l'inflammation.
- **Figure 37** : Interactions entre le microbiome, l'intestin, le cerveau et les hormones intestinales.
- **Figure 38** : Représentation schématique de la localisation anatomique des cellules produisant des hormones intestinales.
- **Figure 39** : Rôle de la ghréline dans la santé mentale, les troubles métaboliques et la dysbiose intestinale.
- **Figure 40** : Effets des régimes riches en fibres et en aliments fermentés sur la diversité du microbiome et l'inflammation.
- **Figure 41** : Représentation du régime cétonique à triglycérides à chaînes longues (LCT KD).
- **Figure 42** : L'utilisation des probiotiques pour la régulation des désordres de l'humeur.
- **Figure 43** : Mécanismes potentiels antidépressifs des probiotiques.
- **Figure 44** : Effets des bactéries probiotiques sur la fonction de barrière épithéliale intestinale.
- **Figure 45** : L'influence sur l'avenir des probiotiques et des prébiotiques.
- **Figure 46** : Mécanismes d'action de la supplémentation en probiotiques sur l'axe intestin-cerveau et la dépression
- **Figure 47** : Le mécanisme d'action des postbiotiques sur plusieurs organes de l'organisme.
- **Figure 48** : Comparaison entre l'utilisation des probiotiques et postbiotiques.
- **Figure 49** : La triade "Nutrition-Activité physique-Microbiote" pour la santé et la performance sportive.
- **Figure 50** : Le rôle potentiel de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans la pathogénèse et les thérapies ciblant le microbiote pour la dépression.

Liste des Tableaux

- **Tableau I** : Classification des troubles mentaux selon la CIM-10.
- **Tableau II** : Signes cliniques de la dépression classés dans les quatre grands types de symptômes.
- **Tableau III** : Polymorphisme génétique de l'hôte affectant la composition du microbiote.
- **Tableau IV** : Impact des différentes classes d'antibiotiques sur la composition du microbiote intestinal.
- **Tableau V** : Facteurs influençant la diversité du microbiote intestinal.
- **Tableau VI** : Interactions entre le microbiote intestinal et le métabolisme des neurotransmetteurs.
- **Tableau VII** : Liste non exhaustive de certains neurotransmetteurs et les bactéries qui les synthétisent.

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

- 5-HT : 5-hydroxytryptamine – Sérotonine
- 5-HTP : 5-hydroxytryptophane
- ACh : Acétylcholine
- AA : Acide arachidonique
- AGCC / SCFA : Acides gras à courte chaîne
- AGPI n-3/n-6 : Acides gras polyinsaturés n-3/n-6
- AIC : Axe intestin-cerveau
- AhR : Récepteur des hydrocarbures aromatiques
- ALA : Acide alpha-linolénique
- BDNF : *Brain-derived neurotrophic factor*
- BHE : Barrière hémato-encéphalique
- BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
- BZD : Benzodiazépines
- CAZymes : Enzymes actives sur les glucides
- CCK : Cholécystokinine
- CD : Maladie de Crohn
- CHF : Insuffisance cardiaque congestive
- CIM-11 : Classification internationale des maladies
- COMT : Catéchol-O-méthyl transférases
- CORT : Cortisol
- CRF : Facteur de libération de la corticotropine
- CRH : *Corticotropin releasing hormone*
- CRH : Hormone de libération de la corticotropine
- CRP : Protéine C-réactive
- DA : Dopamine
- DC : Cellule dendritique
- DHA : Acide docosahexaénoïque
- DM : Diabète sucré
- DOPAC : 3,4-dihydroxyphénylacétate
- EC : Cellules entérochromaffines
- EDC : Épisode dépressif caractérisé
- EPA : Acide eicosapentaénoïque
- FA : Fibre alimentaire
- FMT : Transplantation de microbiote fécal
- GABA : Acide gamma-aminobutyrique
- GF : *Germ free* – axénique
- GIP : Polypeptide insulino-trope dépendant du glucose
- GLP : Peptide de type glucagon
- GLP-1 : *Glucagon-like peptide-1*
- HAS : Haute autorité de santé
- HCl : Acide chlorhydrique
- HIIT : Entraînement par intervalles à haute intensité
- HPA : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- HVA : Acide homovanillique
- IA : Acide indole acrylique

- IAA : Acide indole-3-acétique
- IAld : Indole-3-aldéhyde
- IAM : Indole-3-acétamide
- IBS : Maladies inflammatoires de l'intestin
- ICO : Indole-3-carboxylate
- IDO : Indoleamine 2,3-dioxygénase
- IL : Interleukine-6/-1 β
- ILA : Acide indole-3-lactique
- ILC : Cellules lymphoïdes innées
- ILDH : Indolelactate déshydrogénase
- IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase
- IgA : Immunoglobulines A
- INOS : Synthase de l'oxyde nitrique
- IP : Indole-3-pyruvate
- IPA : Acide indolique-3-propionique
- ISAPP : International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
- ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- ISRNa : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- LA : Acide linoléique
- L-5-HTP : L-5-hydroxytryptophane
- LCT : *Long chain triglyceride* - Triglycérides à chaînes longues
- LCPUFA : *Long-chain polyunsaturated fatty acid* - acide gras à longue chaîne
- LGS : *Leaky Gut Syndrome*
- LPS : Lipopolysaccharides
- LTA : Acide lipotéichoïque
- MAO : Monoamines oxydases
- MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- NA : Noradrénaline
- NAc : Noyau accumbens
- NAFLD : Stéatose hépatique non alcoolique
- NASH : Stéatohépatite non alcoolique
- NO : Oxyde nitrique
- NP : Neuropeptide Y
- NPS : Troubles neuropsychiatriques
- NT : Neurotransmetteur
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PBC : Cholangite biliaire primitive
- PYY : Peptide YY
- ROS : Espèces réactives de l'oxygène
- SAP : Pancréatite aiguë sévère
- SCC : Stress de contention chronique
- SCFA : *Short chain fatty acid* - Acides gras à chaîne courte
- SCN : Noyau supra-chiasmatique
- SIBO : Prolifération bactérienne de l'intestin grêle
- SNA : Système nerveux autonome
- SNC : Système nerveux central
- SNE : Système nerveux entérique

- SNS : Système nerveux sympathique
- TCC : Thérapies cognitivo-comportementales
- TDM : Trouble dépressif majeur
- TIP : Psychothérapie interpersonnelle
- TLR : Récepteur de type Toll
- TMAO : Triméthylamine N-oxyde
- TMO : Tryptophane-2-monooxygénase
- TNA : Tryptophanase
- TNF : *Tumor necrosis factor* – Facteur de nécrose tumoral
- TnA : Tryptophanase
- TSA : Trouble du spectre autistique
- TrpD : Tryptophane décarboxylase
- UC : Rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse)
- VIP : Polypeptide intestinal vasoactif
- ZO-1 : *Zonula Occludens-1*

1 Introduction

Au cours des dernières décennies, la recherche scientifique a révélé l'importance du microbiote intestinal dans la régulation de nombreuses fonctions biologiques, y compris son interaction avec le système nerveux central (SNC). En particulier, de plus en plus d'études mettent en évidence un lien étroit entre la composition du microbiote intestinal et certains troubles psychiques, notamment les troubles dépressifs majeurs.

La dépression, qui est aujourd'hui la principale cause d'invalidité dans le monde selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), reste une pathologie aux mécanismes complexes et multifactoriels. Si les traitements antidépresseurs actuels permettent d'améliorer la qualité de vie des patients, leur efficacité est parfois limitée, et ils ne conviennent pas à tous. Des recherches récentes suggèrent que certains sous-types de dépression pourraient être associés à une inflammation chronique de bas grade, impliquant un déséquilibre du microbiote intestinal, ou dysbiose.

Le microbiote intestinal est un champ d'étude en pleine expansion grâce aux avancées technologiques et aux découvertes issues de la recherche fondamentale et clinique. L'axe intestin-cerveau, qui permet une communication bidirectionnelle entre le tube digestif et le cerveau, pourrait jouer un rôle clé dans la physiopathologie des troubles de l'humeur. Dès lors, la modulation du microbiote intestinal apparaît comme une piste thérapeutique prometteuse pour le traitement des troubles dépressifs majeurs.

Ce travail vise à explorer le rôle du microbiote intestinal dans la dépression, en mettant en lumière les mécanismes physiopathologiques impliqués, les interactions entre le microbiote et les neurotransmetteurs, ainsi que les stratégies thérapeutiques émergentes, notamment l'alimentation, les probiotiques, l'activité physique et la transplantation fécale. Enfin, il s'intéressera également au rôle du pharmacien dans la prévention et l'accompagnement des patients souffrant de troubles dépressifs.

2 La santé mentale et les troubles psychiques/pathologies psychologiques

Avant de définir la santé mentale ainsi que les troubles psychiques, Jacques Borgy explique que ces deux concepts ne représentent pas deux extrêmes d'un continuum mais constituent des concepts distincts, bien que corrélés (1).

2.1 La santé mentale

Traditionnellement, la santé mentale est définie par l'absence exclusive de troubles mentaux (2).

Mais concrètement, comment pourrait-t-on définir la santé mentale ?

Au cours des dernières décennies, une nouvelle conceptualisation de la santé mentale dans sa dimension positive a été proposée. Cette conceptualisation suggérerait qu'elle serait plus justement définie par le bien-être et irait au-delà de l'absence de troubles mentaux (2). La santé mentale serait donc représentée comme un continuum distinct de celui des troubles mentaux mais qui seraient, effectivement corrélés (figure 1) (2).

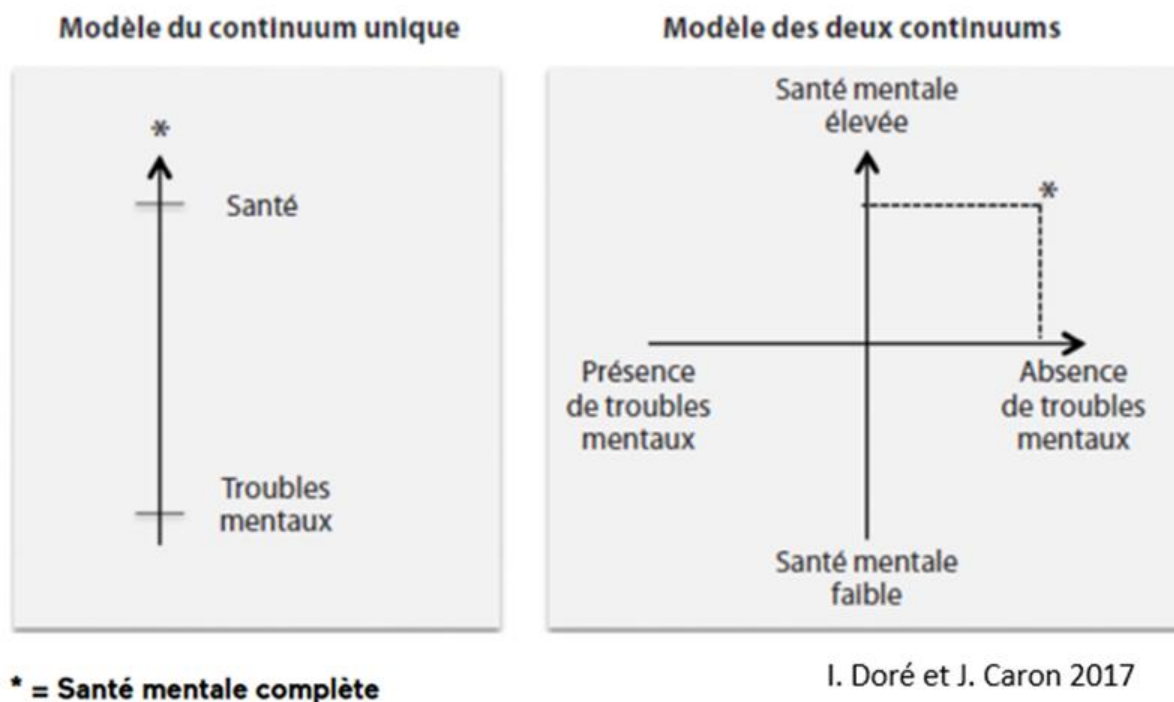
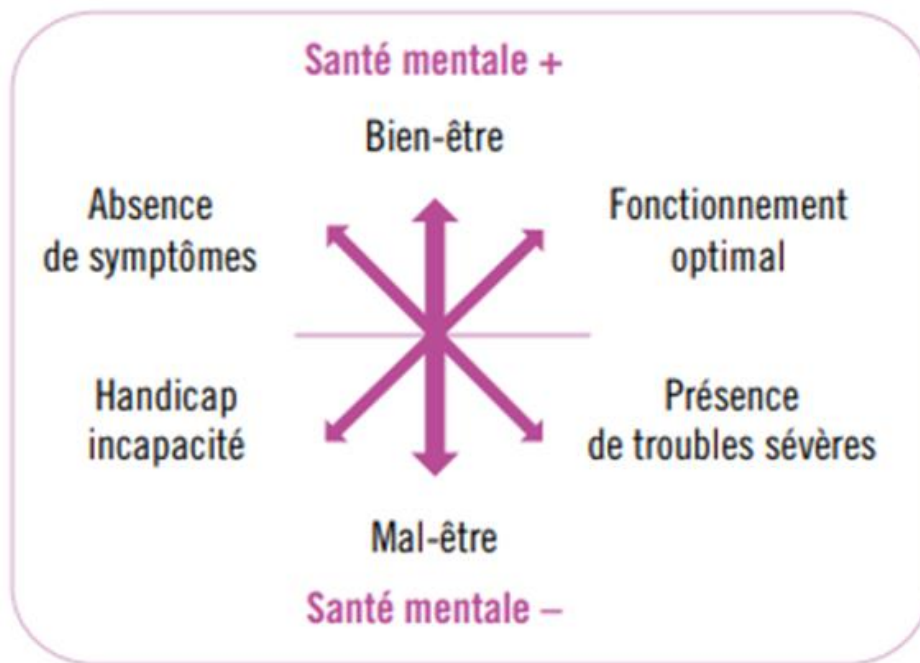


Figure 1 : modèles du continuum unique et des deux continums de la santé mentale et des troubles mentaux (2).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la santé mentale en 2004 comme « un état de bien-être complet physique, mental et social, dans lequel la personne peut se réaliser, surmonter les tensions normales de la vie, accomplir un travail productif et fructueux et contribuer à la vie de la communauté » (3,4).

Autrement dit selon l’OMS, la santé mentale s’appréhende selon trois continuums bien distincts mais, toutefois corrélés : l’état physique de la personne, son état psychologique ainsi que sa vie sociale (figure 2) (5).



Les trois dimensions de la santé mentale.

Figure 2 : Schéma illustrant les trois dimensions de la santé mentale (5)

Toutes ces données démontrent que la santé mentale reste un concept assez subjectif qui dépend de plusieurs facteurs qui peuvent être propre à chacun. L’absence de troubles mentaux ne certifie pas forcément une bonne santé mentale.

En 2024, la prévalence des troubles mentaux en France reste préoccupante. Selon les données disponibles, environ 13 millions de Français, soit près d'un cinquième de la population, sont touchés chaque année par des troubles psychiques. Parmi eux, 3 millions souffrent de troubles psychiques sévères. La dépression est particulièrement répandue, affectant environ 15 à 20 % de la population au cours de leur vie. De plus, le taux de suicides en France demeure l'un des plus élevés d'Europe, avec 13,4 suicides pour 100 000 habitants, comparé à une moyenne européenne de 10,2 pour 100 000 habitants (6).

Par ailleurs, une étude de 2024 a montré que 53 % des Français souffrent ou ont déjà souffert de troubles du sommeil, et 51 % d'anxiété (7).

2.2 Les troubles psychiques

La haute autorité de santé (HAS) reprend les données de l'OMS et la onzième révision de la classification internationale des maladies (CIM-11) et caractérise les troubles mentaux par une altération majeure sur le plan clinique de l'état cognitif de la régulation des émotions ou du comportement d'un individu. Cette altération s'accompagne d'un sentiment de détresse ou de déficiences fonctionnelles dans les domaines importants, tels que personnel, familial, social, scolaire et professionnel (8,9).

Les troubles mentaux sont classés en différents types, les plus fréquents sont (liste non exhaustive) :

- Troubles anxieux
- Troubles dépressifs caractérisés
- Troubles bipolaires
- Schizophrénie
- Troubles de l'alimentation
- Troubles neurodéveloppementaux

2.2.1 Troubles anxieux

D'après la HAS, l'anxiété est une émotion naturelle qui permet l'anticipation d'un risque en l'absence d'un stimulus. C'est une émotion utile et essentielle afin d'anticiper une situation précise. Cette émotion est différente de la peur qui est déclenchée par un stimulus (10).

Les troubles anxieux se caractérisent par des peurs et inquiétudes excessives et chroniques qui ne peuvent pas être rationalisées dans la plupart des cas. C'est une sensation d'inconfort et d'anticipation excessive sans raison apparente. Les symptômes peuvent entraîner un sentiment de détresse important et/ou des déficiences fonctionnelles majeures, dont la dégradation de la qualité de vie.

D'après la classification internationale des maladies, il existe cinq grands types de troubles anxieux dont, les troubles paniques, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les phobies, les états de stress post-traumatiques et l'anxiété généralisée.

Les données de 2019 démontrent que plus de 301 millions de personnes sont touchés par les troubles anxieux, dont 58 millions d'enfants et d'adolescents dans la population mondiale (11).

2.2.2 Dépression

D'après la HAS, la dépression, appelée également troubles dépressifs caractérisés, est une maladie psychiatrique caractérisée par une modification de l'humeur. C'est, entre-autre, une perte de plaisir ou d'intérêt pour les activités du quotidien. Cette perte de joie de vivre est souvent accompagnée par un sentiment de tristesse et d'irritabilité (10).

Plusieurs symptômes peuvent être décrits, dont la difficulté de concentration, le sentiment de culpabilité excessive, dévalorisation de soi, un sommeil et un appétit perturbés. De plus, un sentiment de fatigue excessive accentue la perte de motivation à faire des activités et à avoir une vie sociale. Les personnes souffrantes de dépression sont beaucoup plus exposées au risque de suicide.

Les données de 2019, démontrent plus de 280 millions de personnes présentant une dépression, dont, 23 millions d'enfants et d'adolescents dans la population mondiale (11). La dépression sera abordée plus en détails (paragraphe 2.3).

2.2.3 Troubles bipolaires

Les personnes souffrantes d'un trouble bipolaire alternent entre des épisodes dépressifs et des épisodes maniaques (12).

Lors d'un épisode dépressif, les personnes souffrent des mêmes symptômes que la dépression. Lors d'un épisode maniaque, la personne ressent de l'euphorie ou de l'irritabilité globalement. Elle ressent une grande énergie avec une meilleure estime de soi, un moindre besoin de sommeil, une sensation d'invincibilité qui mènerait à des comportements impulsifs et téméraires. Il a été recensé plus de 40 millions de personnes présentant un trouble bipolaire dans la population mondiale (12).

2.2.4 La schizophrénie

La schizophrénie se caractérise par une distorsion notable de la perception et une altération du comportement. Les symptômes se caractérisent par des idées délirantes récurrentes, des hallucinations, des pensées et comportements désorganisés allant à des extrêmes (13).

2.2.5 Troubles de l'alimentation

Les troubles alimentaires se caractérisent par une relation à l'alimentation qui ne rentre pas dans la norme. Ils sont caractérisés par une anorexie mentale ou une boulimie nerveuse. Ces troubles se caractérisent par une inquiétude excessive concernant la nourriture en lien avec le poids et la forme du corps (14).

Les pensées ou comportements engendrés par ces troubles alimentaires peuvent entraîner des risques néfastes pour la santé dont des dépressions, carences, dénutritions, complications médicales voire au suicide. (14).

2.2.6 Troubles neurodéveloppementaux

Ce sont des troubles comportementaux et cognitifs qui surviennent au cours du développement entraînant des difficultés dans l'acquisition des fonctions intellectuelles, motrices, affectif et émotionnel. Ces troubles touchent les enfants avant l'âge de 12 ans. Une personne sur huit dans le monde présenterait un trouble mental. Ces troubles mentaux engendrent une altération majeure de la pensée, de la régulation des émotions ou du comportement (15).

Parmi ces troubles figurent les troubles du développement intellectuel, le trouble du spectre de l'autisme, le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

2.3 Les troubles dépressifs caractérisés

2.3.1 Généralités

Les troubles dépressifs également appelés « dépression » sont caractérisés, selon l'OMS, par des troubles qui touchent toutes les catégories d'âges. Une sensation généralisée de tristesse persistante et une perte durable de la capacité à éprouver de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables (anhédonie). Cet état persistant (plus de deux semaines), à distinguer des changements d'humeur physiologiques dus aux événements de la vie quotidienne, peut entraîner des conséquences dévastatrices sur la qualité de vie d'une personne (11,16).

Cette pathologie mentale invalidante est également caractérisée par une faible estime de soi, accompagnée de troubles de l'appétit ou du sommeil, une sensation de fatigue et une difficulté à se concentrer sur des tâches basiques. Ces symptômes peuvent entraîner des répercussions désastreuses sur le plan socioprofessionnel (16).

La dépression est la conséquence de plusieurs facteurs qui peuvent être sociaux, psychologiques, biologiques (16), somatiques, psychopathologiques et addictologiques (7). Les facteurs biologiques peuvent être une génétique à un versant dépressif. Les facteurs somatiques peuvent regrouper toutes les pathologies organiques chroniques invalidantes et douloureuses. Les facteurs psychopathologiques peuvent être des troubles névrotiques et anxieux. Sans oublier que l'effet addictogène de certaines substances, telle que l'alcool, peut également mener à une dépression (17).

2.3.2 Epidémiologie

L'OMS estime plus de 280 millions de personnes atteintes de dépression dans le monde en 2019. Ce qui représente 5% de la population générale. Tandis que le baromètre de Santé Publique France, en 2024 estime la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) à 12,5% des personnes âgées de 18 à 85 ans (11).

Les troubles dépressifs touchent davantage les femmes que les hommes (15,6 % contre 9,3%). Ceci peut être expliqué par le phénomène « baby blues », une dépression post-partum qui touche 10 à 20% des femmes qui enfantent (18).

Enormément d'études révèlent le lien étroit entre la dépression et la santé physique, notamment les maladies cardiovasculaires, le cancer et les affections respiratoires (6). De plus, une étude comparative a été réalisée afin de déterminer l'évolution de la prévalence de l'EDC au cours d'une année entre 2005 et 2021 (11). Cette étude démontre qu'au-delà des effets d'âge ou de sexe, cette augmentation de la prévalence des EDC était observée dans différents domaines, que ce soit en termes de niveau de diplômes, de situation professionnelle, de perception de sa situation financière ou du type d'agglomération (figure 3) (11).

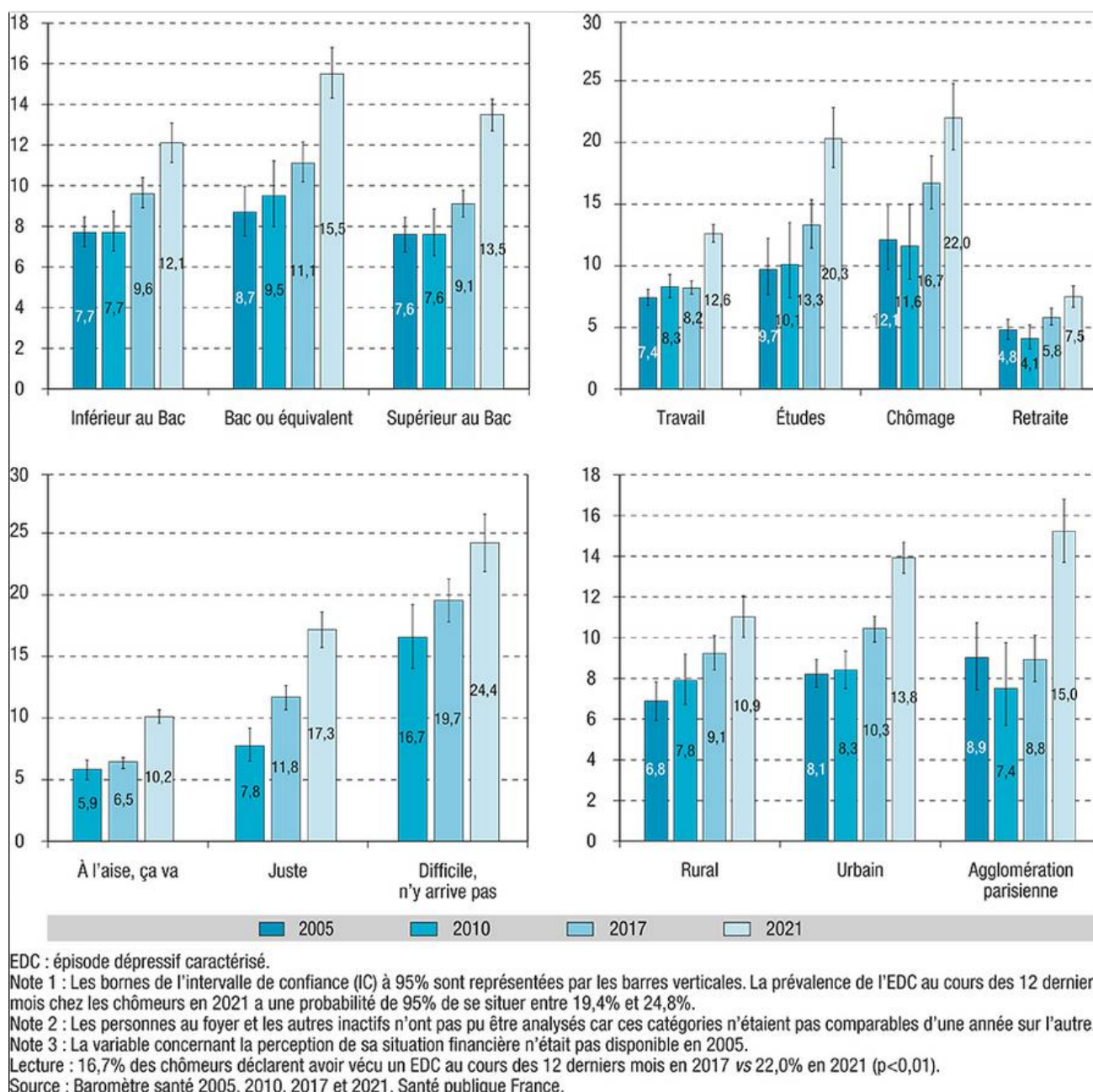


Figure 3 : Evolution de la prévalence de l'EDC déclaré au cours des 12 derniers mois lors de 4 périodes entre 2000 et 2021, selon le niveau de diplôme, la situation professionnelle, la perception de la situation financière et la catégorie d'agglomération, chez les 18-75 ans, France métropolitaine (19).

Les personnes souffrantes de dépression sont plus à risque de tentative de suicide [30 à 50%]. De plus, 5 à 20% des patients souffrant de dépression décèdent d'un suicide. La prévalence de l'épisode dépressif caractérisé est en forte augmentation [21%] chez les jeunes adultes (18-24 ans) en 2021 (11).

2.3.3 Physiopathologie

2.3.3.1 Etiologies :

La dépression est une pathologie multifactorielle. Les hypothèses et théories sont étroitement intriquées entre elles. Cela va des facteurs génétiques, de l'environnement interne et extérieur de l'individu, des dysfonctionnements des neurotransmetteurs cérébraux, des anomalies structurales du cerveau, du dérèglement des cycles circadiens jusqu'aux théories psychodynamiques (20).

2.3.3.1.1 Facteurs génétiques et environnementaux

Il existe énormément d'études démontrant qu'il y a une prédisposition génétique à la dépression. Cependant, il n'existe pas de « gène de la dépression » à proprement parlé (21,22).

Une étude a utilisé des données de séquençage de l'exome (WES) pour soutenir fortement la contribution de la variation génétique aux différences de prévalence de dépression chez les différents sexes. Dans cette étude, il a été démontré que les femmes étaient génétiquement plus vulnérables et prédisposées à la dépression que les hommes (23).

Beaucoup de travaux démontrent que l'ADN peut exercer une influence à la réponse d'un individu aux situations stressantes de son environnement. Cette influence peut mener à une certaine « vulnérabilité » à la dépression. Une étude démontre une interaction entre le polymorphisme du gène codant pour la sérotonine (5-HT) et la réponse des individus à des situations stressantes de l'environnement (24).

De plus des études démontrent que le risque de dépression peut être influencé par des mécanismes épigénétiques. Des événements que peut subir l'ADN d'une personne regroupant des modifications, un remodelage de la chromatine, des modifications des histones et des modifications de l'ARN non codant (25,26).

2.3.3.1.2 Théorie neurobiologique

L'activité cérébrale est régie par des neurotransmetteurs (NT) qui se fixent sur des neurorécepteurs au niveau des synapses. Ces synapses lient les différents neurones entre eux afin de faire circuler différentes informations entre les zones du cerveau (figure 4) (27).

Il a été démontré que le système monoaminergique dirige différentes émotions ; la sensation de faim, le stress, le sommeil et la sexualité. Le système monoaminergique regroupe des neurotransmetteurs tels que la noradrénaline (NA), la dopamine, la sérotonine (5-HT), l'acétylcholine (ACH) ainsi que le glutamate.

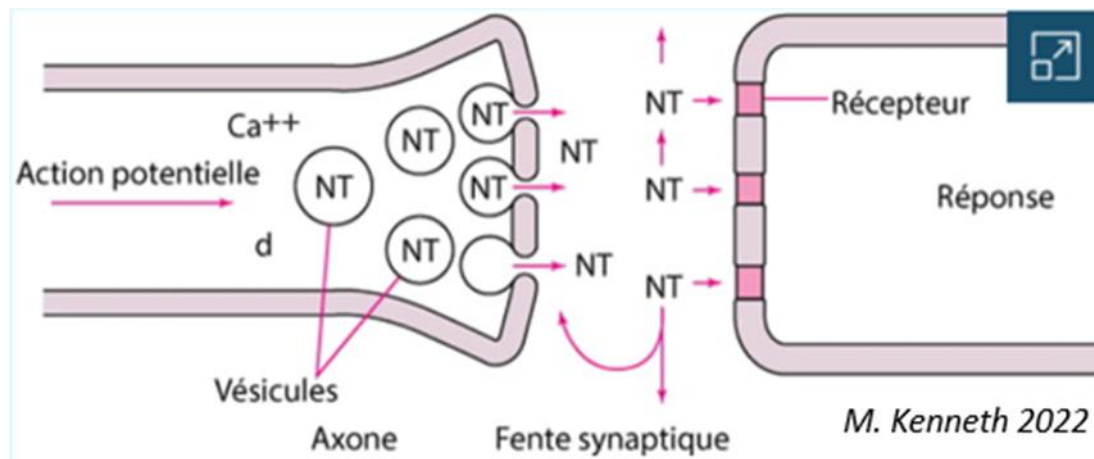


Figure 4 : Le mécanisme des neurotransmetteurs (NT) au niveau d'un synapse neuronale (27).

De ce fait, l'hypothèse des monoamines suggère que la dépression peut être due à un déficit des transmissions noradrénergique (NA) et/ou sérotoninergique (5-HT) (28). Ces NT sont dégradés au niveau des fentes synaptiques par les monoamines oxydases (MAO) et les catéchol-O-méthyl transférases (COMT).

La noradrénaline joue un rôle dans la régulation de l'humeur au niveau du cortex frontal, de l'attention et de la mémoire au niveau du cortex préfrontal, de la régulation des émotions, la fatigue et de l'agitation au niveau du cortex limbique ainsi que la régulation de la motricité et la pression artérielle au niveau du cervelet et du tronc cérébral (figure 5) (29). Une mauvaise transmission de ce neurotransmetteur peut donc expliquer certains symptômes de la dépression tels que l'altération de l'attention, des difficultés à la concentration, un ralentissement psychomoteur, une asthénie ainsi qu'une apathie.

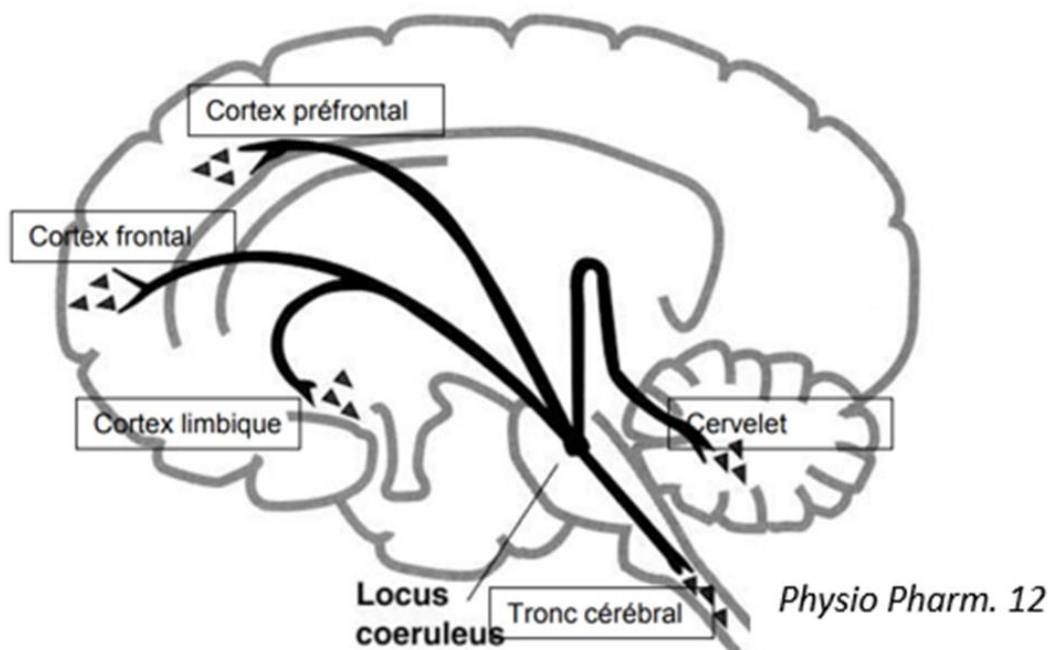


Figure 5 : projection des neurones noradrénergiques (29)

La sérotonine quant à elle va jouer un rôle dans la régulation de l'humeur au niveau du cortex frontal ; de la régulation de la motricité, des phénomènes obsessionnels et compulsifs au niveau des ganglions de la base ; de la régulation de l'anxiété et des troubles paniques au niveau du cortex limbique ainsi que de la régulation de l'appétit et du sommeil au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral (figure 6) (29).

L'altération de la transmission sérotoninergique peut donc mener à l'apparition d'autres symptômes de la dépression dont l'anxiété, les troubles du sommeil, les comportements compulsifs et obsessionnels, les troubles alimentaires ainsi que des troubles de l'humeur (9).

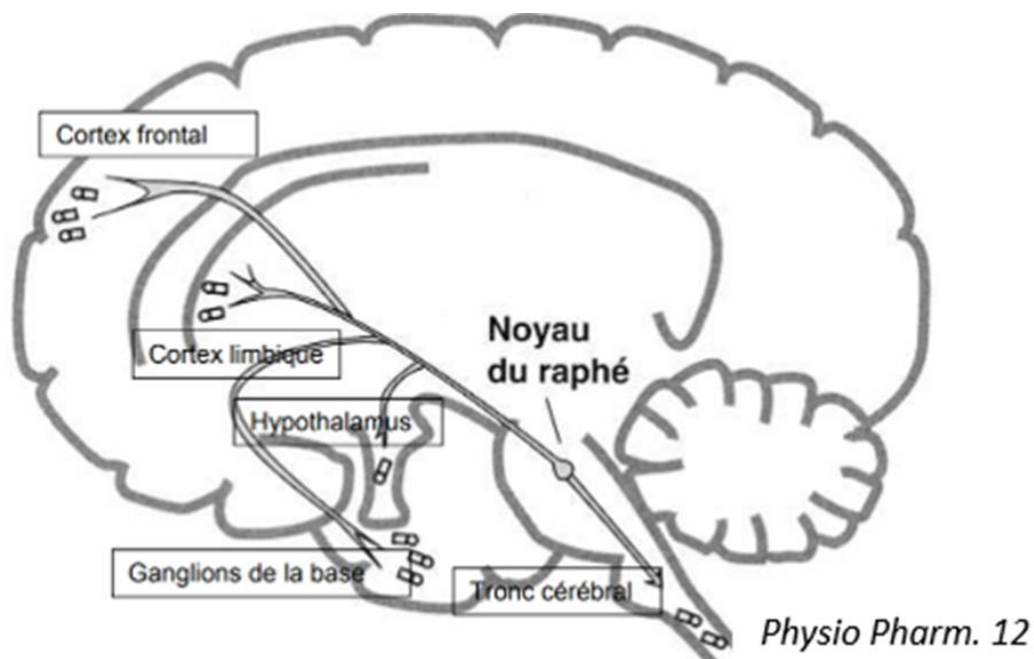


Figure 6 : projection des neurones sérotoninergiques dans le cerveau (29).

Toutefois, l'hypothèse du déficit monoamines n'explique pas à elle seule la physiopathologie de la dépression.

Une seconde hypothèse basée sur le fonctionnement anormal des récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques est posée pour expliquer la physiopathologie de la dépression. Les transporteurs monoaminergiques de recapture (SERT et NET), présynaptiques, sont la cible privilégiée pour augmenter la concentration synaptique en 5-HT et en NA (28). Ces inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) seront décrits plus loin.

La dépression pourrait aussi être en partie causée par une mauvaise régulation du récepteur de la sérotonine (5-HT). Ce récepteur serait en hyperactivité pathologique associé à l'anxiété. Cette perturbation de l'activité des récepteurs 5-HT pourrait être expliquée par une diminution de la synthèse et de la sécrétion de la 5-HT (28).

2.3.3.1.3 Anomalies structurales du cerveau déprimé

L'imagerie cérébrale a permis de comparer les structures des cerveaux des personnes qui sont atteintes de dépression avec des personnes qui ne le sont pas. Il a été démontré qu'il y a une atrophie de certaines régions chez les individus atteints de dépression. Les différentes régions atteintes interviennent dans le traitement des émotions, dans la prise de décision (cortex frontal), dans la mémoire de travail (cortex préfrontal et l'hippocampe), de l'attention, la motivation et la gestion de l'anxiété (amygdale), intervenant également dans le système de récompense (noyau accumbens et noyau caudé) ainsi que l'acquisition des connaissances, dans la régulation émotionnelle et la réponse aux stimuli stressant de l'environnement (hippocampe) (30).

Toutes ces structures sont interconnectées et forment le circuit limbico-cortico-striato-pallio-thalamique.

Le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) est un facteur neurotrophique qui joue un rôle dans la restauration de la trophicité et de la plasticité neuronale au niveau de l'hippocampe. Lors d'une exposition au stress, il est observé une diminution des taux de BDNF, ce qui entraîne une atrophie de l'hippocampe lorsque ce stress est chronique (31,32).

2.3.3.1.4 Dérèglement des cycles circadiens

Des études chronobiologiques ont démontré des modifications significatives de la sécrétion de la mélatonine chez les personnes atteintes de dépression. La mélatonine et le cortisol sont des neurohormones qui régulent le cycle circadien, communément appelé, cycle veille-sommeil (qui dure 24 heures). Pour résumer, il y a une sécrétion du cortisol lorsqu'il y a de la lumière (plus précisément la lumière bleue). La mélatonine est sécrétée en réponse de l'absence de lumière (33).

Il a été démontré que le pic physiologique de sécrétion de la mélatonine à trois heures du matin (figure 7) ne se fait pas chez les individus atteints de dépression (29,34).

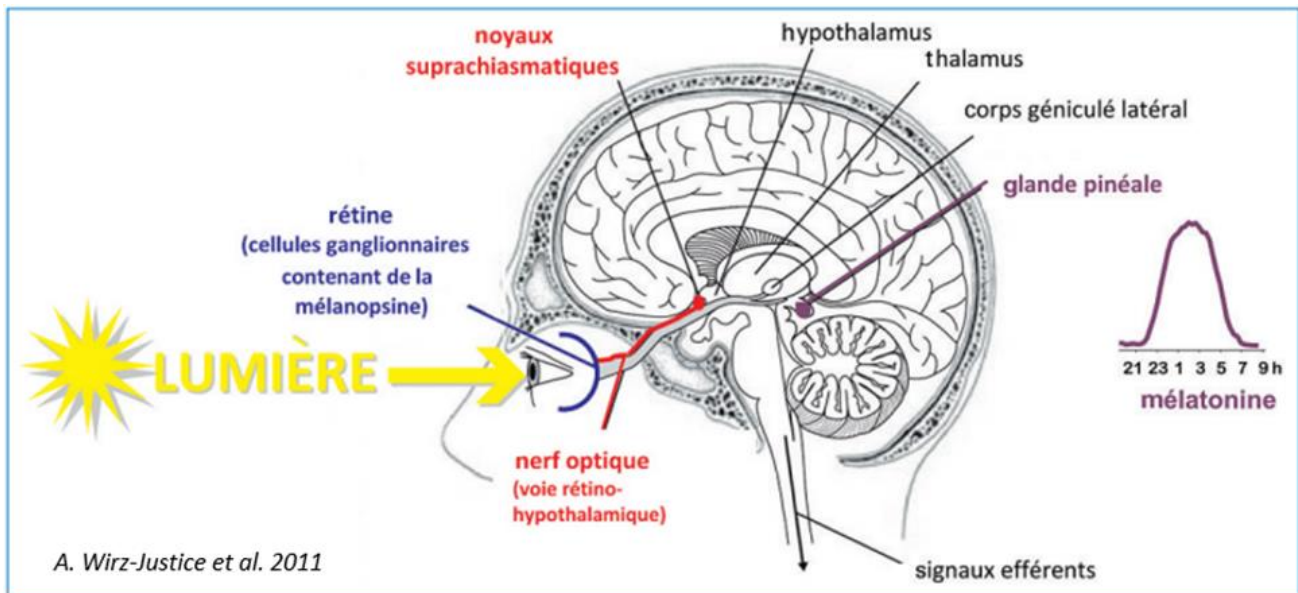


Figure 7 : Neuroanatomie simplifiée du mécanisme du cycle circadien qui est interconnecté avec plusieurs structures du cerveau et illustrant le pic de sécrétion de la mélatonine physiologique à trois heures du matin (34).

2.3.3.1.5 Théories psychodynamiques et cognitives

Cette théorie suppose que la dépression pourrait découler en partie d'un cheminement pathologique du psychisme (35). De cette manière, les différents événements de la vie auraient des impacts plus ou moins significatifs sur le fonctionnement de l'individu et pourraient entraîner une tendance à la dépression à l'âge adulte. Selon le professeur Beck, l'information extérieure est stockée et traitée selon différentes prédispositions individuelles (36). Il y a une distorsion du signal capté par l'individu qui sera enclin à avoir une vision négative des événements qui lui arrivent et gardera beaucoup plus les souvenirs négatifs que les positifs, par exemple. Beck a classé les distorsions du signal selon cinq catégories (tableau I) (37).

Tableau I : les cinq principales catégories de distorsions cognitives (29)

Type de distorsion	Description	Exemple
Interférence arbitraire	Tendance à conclure hâtivement, sans justification.	« J'ai eu une mauvaise note, je ne réussirai donc jamais »
Abstraction sélective	Tendance à focaliser son attention sur un détail négatif, en ignorant les autres éléments d'une situation.	« Mon petit déjeuner a brûlé, rien n'a marché comme je voulais aujourd'hui... »
Surgénéralisation	Tendance à extrapoler la signification d'un événement mineur.	« Je n'ai pas fait ce travail dans les temps, je suis incapable »
Raisonnement dichotomique	Tendance à percevoir les choses sans nuance, en « tout ou rien ».	« Si je ne peux pas être meilleur, à quoi bon le faire ? »
Personnalisation	Tendance à se sentir responsable d'événements totalement indépendants.	« Ils ont l'air en colère, j'ai sans doute fait quelque chose de mal. »

2.3.3.1.6 Hypothèse neuroendocrinienne

Le cortisol, communément appelée l'hormone du stress et la corticotropin releasing hormone (CRH) sont des neurohormones qui régulent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) (24). Lors d'un stimulus stressant, l'hypothalamus produit la CRH qui stimule la sécrétion de l'hormone adénothrope (ACTH). Cette dernière stimule les glandes surrénales afin de produire le cortisol (38). L'accumulation de cortisol va induire un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et l'hypophyse afin de diminuer la synthèse du CRH et ACTH, créant ainsi une homéostasie.

Il est observé une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires en cortisol chez des sujets atteints de dépression. De plus une augmentation de CRH dans le liquide céphalorachidien est observée. L'hypothèse du dérèglement de ce rétrocontrôle négatif sur l'HPA chez des individus souffrants de dépression est posée. Ainsi donc le cortisol est incapable de freiner la sécrétion de l'ACTH et CRH, induisant donc une hyper sécrétion de cortisol à chaque stimulus interne ou externe stressant (39).

Dans un second temps, une hypertrophie des glandes surrénales est observée. Elle est associée à une désensibilisation des récepteurs hypothalamiques et hypophysaires au cortisol. Cette désensibilisation va amplifier le phénomène d'hypercortisolémie (40).

2.3.4 Signes cliniques

En tant que pharmacien, il est de notre devoir de reconnaître les signes cliniques de la dépression et de faire de la prévention. Il faut savoir que, tous les symptômes cliniques ne sont pas observés chez tous les patients souffrants de dépression.

Les symptômes cliniques de la dépression brièvement cités auparavant ont été divisés en quatre types de symptômes (tableau II) (41). Tout d'abord, des symptômes comportementaux ou thymiques, des symptômes psychomoteurs, des symptômes végétatifs et enfin des symptômes somatiques ou physiques (41).

Tableau II : signes cliniques de la dépression classés dans les quatre grands types de symptômes (41)

Symptômes comportementaux/thymiques	- Tristesse pathologique chronique avec des épisodes de pleurs incontrôlables - Perte de l'estime de soi avec une auto-dévalorisation et un sentiment de culpabilité - Lassitude par rapport à l'ensemble des événements de la vie - Anhédonie et baisse de l'intérêt pour les activités qui procuraient du plaisir auparavant avec une perte des émotions (apathie) - Troubles anxieux installés avec des sensations de gorge nouée, boule à l'estomac et palpitations - Idées suicidaires, idées morbides - Désinsertion sociale
Symptômes psychomoteurs	- Sensation de grande fatigue et épuisement pathologique avec une diminution des mouvements et ralentissement de la marche - Difficulté de l'attention et de la concentration - Lenteur globale de la pensée (bradypsychie) avec une difficulté voire une incapacité à prendre des décisions ou démarrer des actions - Trouble de la mémoire de faits récents ainsi qu'une mémorisation préférentielle des événements négatifs
Symptômes végétatifs	- Troubles du sommeil : insomnies ou hypersomnies. Le sommeil est de mauvaise qualité et non réparateur - Troubles de l'appétit et du comportement alimentaire : perte ou prise de poids - Troubles de la libido. Diminution de la libido avec une baisse d'intérêt pour le plaisir
Symptômes somatiques ou physiques	- Céphalées ou algies diverses avec des tensions musculaires - Troubles digestifs, ballonnement abdominal, diarrhées ou constipations - Troubles cardiovasculaires avec des palpitations ou une hypotension voire une bradycardie

2.3.5 Prise en charge

La stratégie et les objectifs de la prise en charge de la dépression vont intervenir sur différents aspects de la pathologie. Le traitement intervient sur le risque et la prévention du suicide ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les stratégies proposées afin de traiter la dépression vont être adaptées selon la sévérité de l'épisode dépressif (16).

Les deux principaux axes de la prise en charge de la dépression sont les techniques psychothérapeutiques et la prise médicamenteuse en fonction du stade et la gravité de la dépression (21).

2.3.5.1 La prise en charge non médicamenteuse

Il est recommandé de prodiguer des conseils afin d'avoir une bonne hygiène de vie avant toute chose. Tout d'abord, respecter le rythme nyctéméral, la pratique d'une activité physique régulière, l'éviction de la consommation d'alcool et d'autres substances toxiques, en ayant une activité sociale régulière et enfin, la poursuite d'activité habituellement intéressante et plaisante pour l'individu (42).

Les psychothérapies (individuelles, familiale ou de groupe) sont indiquées quelle que soit la gravité du trouble dépressif. Il existe plusieurs types de psychothérapies (42). Les plus fréquentes sont :

- Les psychothérapies de soutien
- Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)
- Les psychothérapies psychodynamiques ou d'inspiration analytique
- Les thérapies systémiques
- La psychothérapie interpersonnelle (TIP)
- La thérapie d'acceptation et d'engagement

Cependant, les TCC et les thérapies interpersonnelles ont montré une efficacité seulement dans les formes légères à modérées de la dépression. Les autres psychothérapies ne présentent pas de données comparatives suffisantes afin de se prononcer.

La diversité des approches thérapeutiques permet d'apporter un soutien patient-dépendant et de changer de psychothérapie jusqu'à trouver celle qui convient à chaque individu (42).

Un rapport récent du National Institute for Health and Care Excellence recommande la thérapie par l'exercice en groupe comme traitement de première ligne pour les adultes souffrant de dépression, y compris dans les cas graves. L'objectif est à la fois de diminuer les symptômes dépressifs et d'améliorer leur santé physique souvent altérée (43).

Une étude a été faite sur des adolescents souffrants de dépression, et il a été démontré une évolution significative des symptômes après six semaines de sport collectif en faisant trois séances par semaine (figure 8) (44).



20 adolescents hospitalisés
Exercice physique



20 adolescents hospitalisés
Groupe Contrôle

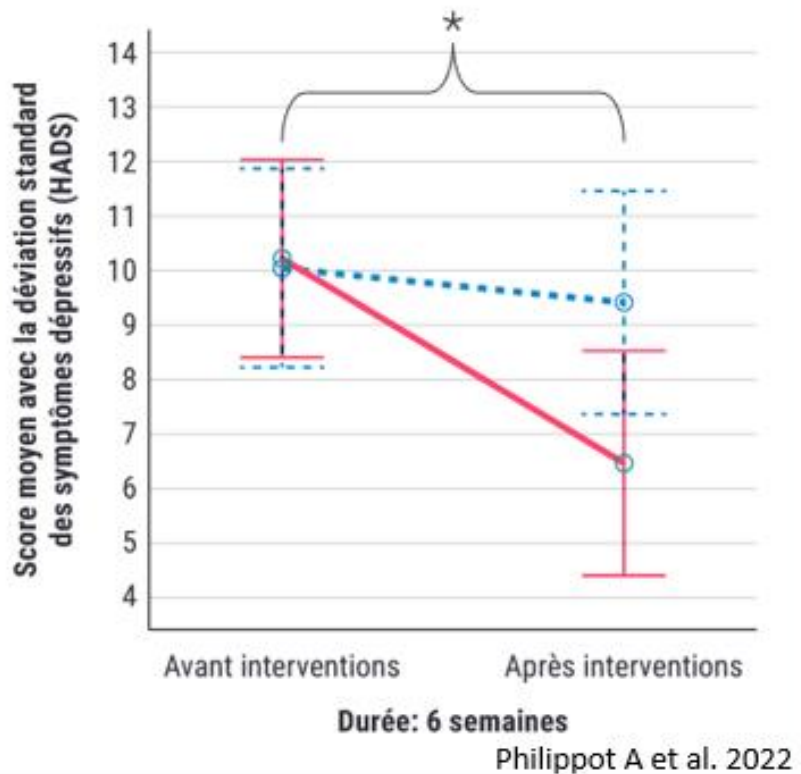


Figure 8 : Évolution des symptômes dépressifs d'adolescents hospitalisés en psychiatrie après 6 semaines, 3 séances par semaine, en faveur du groupe d'exercice (HADS-D, Interaction F test, p-valeur = 0,016). À partir du score de 8, les symptômes sont considérés comme pathologiques (44).

2.3.5.2 La prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse va surtout cibler le phénomène de dysfonctionnement de transmission des neurotransmetteurs (noradrénaline et sérotonine). L'objectif de ces traitements sera donc d'accroître la transmission et d'augmenter la biodisponibilité de ces neurotransmetteurs, en ciblant principalement les transporteurs de recapture monoaminergiques (figure 9) (45). Il existe différentes classes médicamenteuses :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRN)
- Les « autres antidépresseurs » de mécanisme pharmacologique différent
- Les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de monoamine : Les imipraminiques, tricycliques ou non
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs ou non de la MAO-A

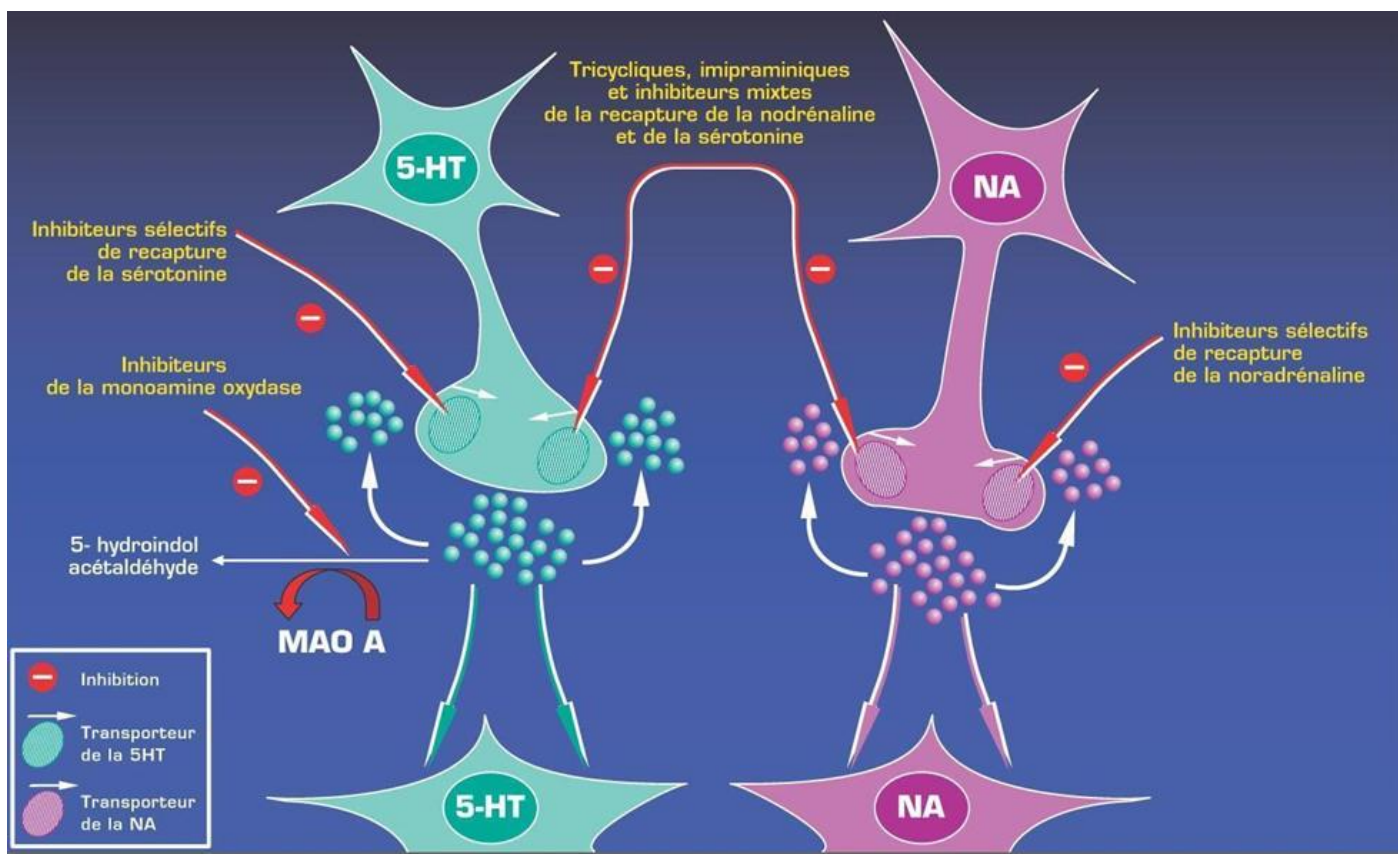


Figure 9 : Les différents mécanismes d'action des différents antidépresseurs agissant au niveau des synapses nerveuses ainsi que sur les enzymes de dégradation des neurotransmetteurs noradrénergiques et sérotoninergiques. (45)

Les ISRS et les ISRNA sont généralement prescrits en première intention en raison de leur meilleure tolérance. L'initiation des antidépresseurs se fait de façon très surveillée et encadrée. Il est recommandé de commencer les antidépresseurs avec de petits dosages que le médecin va augmenter progressivement. Le patient sera également surveillé de façon très étroite avec des consultations médicales avec le médecin, très rapprochées en début de traitement, dans le but de détecter tout comportement suicidaire, agitation ou facteurs majorant le risque suicidaire qui peuvent apparaître en début de traitement (42).

Le patient doit être prévenu des effets indésirables les plus fréquents qui peuvent apparaître avant les effets bénéfiques du traitement. Le patient adhère plus rapidement et facilement au traitement si ces derniers sont bien expliqués par le médecin et le pharmacien lors de la délivrance du médicament. Un traitement concomitant par benzodiazépines (BZD) peut être justifié pendant les deux premières semaines du début des antidépresseurs. Ces BZD sont prescrites en cas d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie invalidantes.

Il est souhaité que la durée totale du traitement par antidépresseur d'une dépression se situe entre six mois et un an après rémission afin de prévenir les rechutes.

L'arrêt du traitement se fait de façon progressive à l'initiative du médecin. L'arrêt se fait sur plusieurs semaines voire mois en diminuant de façon progressive le dosage de la molécule utilisée. Cet arrêt progressif prévient du syndrome de sevrage qui peut apparaître en cas d'arrêt brutal du médicament. Le pharmacien peut également rassurer le patient sur le caractère temporaire du syndrome de sevrage en cas de son apparition, ou éventuellement revenir à la posologie d'avant pendant un certain temps (42).

3 Le microbiote intestinal

3.1 Définition

Le microbiote humain est constitué de milliards de microorganismes qui vivent sur la surface du corps humain et à l'intérieur de celui-ci. Il existe plusieurs types de microbiotes ; les principaux étant le microbiote buccal, respiratoire, cutané, d'intestinal et urogénital.

Le microbiote intestinal est composé de 10^{14} bactéries ainsi que d'autres micro-organismes (virus, champignons, parasites et archées) qui vivent à l'intérieur du tube digestif, y compris l'estomac (46).

Le microbiote intestinal assure son propre métabolisme en puisant dans les aliments ingérés, et notamment parmi les fibres alimentaires (47).

Le microbiote intestinal joue principalement sur la digestion où il assure la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles, le bon fonctionnement du système immunitaire mais également sur la santé en général. C'est pourquoi il est important, voire essentiel de veiller sur son bon équilibre (48).

3.2 Composition

Malgré la spécificité du microbiote de chaque individu, les caractéristiques du microbiote en termes de phylums bactériens restent très conservées. Le microbiote intestinal a été étudié pendant de nombreuses années par des techniques de cultures bactériennes qui étaient coûteuses, et chronophages (49). Cependant, l'arrivée de nouvelles technologies de séquençage génétique ciblant la région V3-V4 du gène codant pour l'ARN ribosomique 16S des bactéries, plus rapides et moins coûteuses ont permis d'améliorer la compréhension de la composition du microbiote intestinal.

La diversité du microbiote se trouve surtout au niveau du côlon, où sont retrouvées 95% des bactéries de l'organisme. Il est composé de 10^{14} bactéries (figure 10) (50). Elles sont réparties en 160 espèces bactériennes parmi les 1000 voire 1500 espèces identifiées dans différentes cohortes humaines selon un séquençage du métagénome d'échantillons de selles collectés auprès de 124 européens en 2009 (48,51).

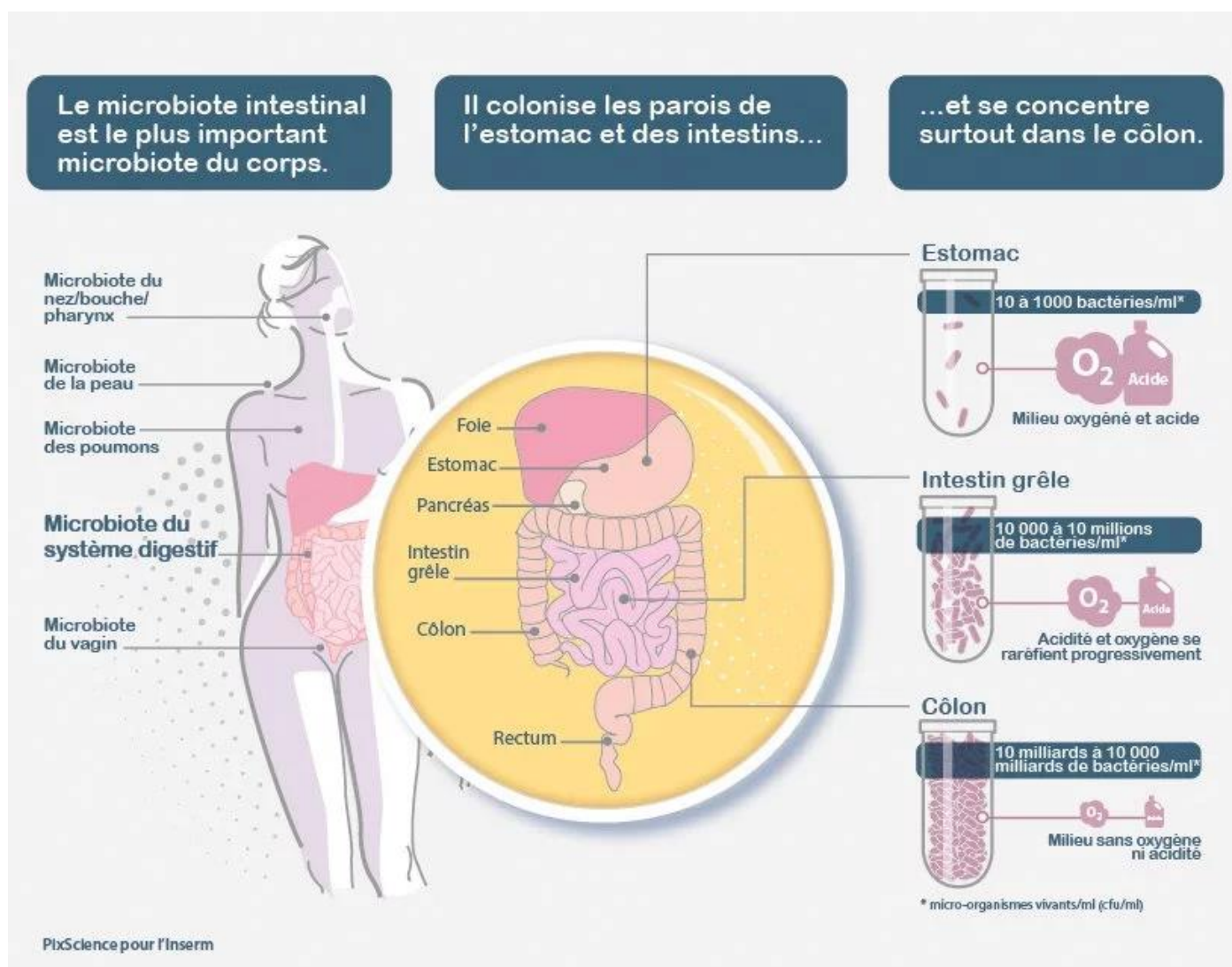


Figure 10 : Représentation du microbiote intestinal (50).

Les 1000 premiers jours après la naissance représentent une période cruciale pour le développement du microbiote intestinal, essentiel pour la maturation du système immunitaire et la santé globale. Le microbiote intestinal subit des changements majeurs pendant cette période en raison des modifications de l'alimentation et de l'environnement. Les perturbations précoces du microbiote peuvent avoir des effets durables sur la santé, notamment un risque accru de troubles inflammatoires, maladies auto-immunes, troubles neurologiques et obésité. Les facteurs maternels et environnementaux pendant la grossesse et l'enfance façonnent le microbiote intestinal du nourrisson (figure 11) (52). D'après Milani et son équipe l'importance du maintien d'un microbiote intestinal sain pendant la grossesse et la petite enfance impactera la santé à long terme (figure 12) (53). Cette transmission verticale d'espèces bactériennes de la mère à l'enfant est observée chez le nouveau-né et s'estompe dans les mois suivant la naissance (52,54).

Il semble également que le microbiote d'un adolescent vivant avec ses parents ne soit plus aussi proche dans sa composition de celui de la mère. Ce qui suppose que l'environnement et

les habitudes de vie se révèlent être des facteurs plus déterminants que la génétique et l'appartenance à la même famille dans la composition du microbiote intestinal (55).

Néanmoins le microbiote intestinal est tout de même influencé par la génétique de l'hôte ainsi que par de nombreux facteurs environnementaux selon les différents stades de sa vie, tels que l'âge de la maman au moment de la grossesse, le mode de naissance, de l'allaitement ou la prise de laits industriels (52).

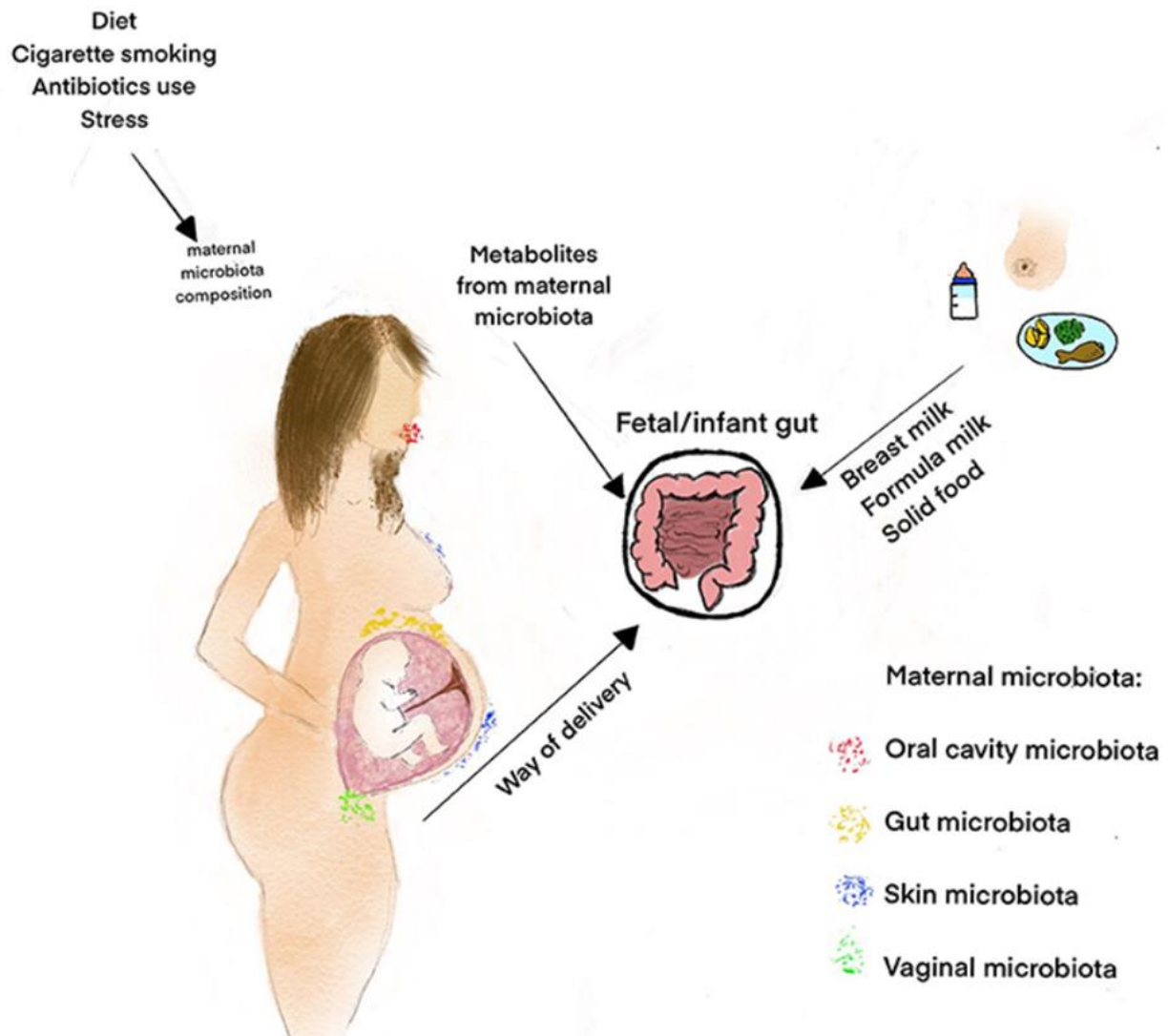


Figure 11 : Les facteurs influençant la composition du microbiote intestinal pendant la période fœtale et l'enfance. Certains facteurs tels que l'alimentation maternelle, l'obésité, le tabagisme et l'utilisation d'antibiotiques influencent la composition du microbiote maternel et, par conséquent, celle du microbiome fœtal (52).

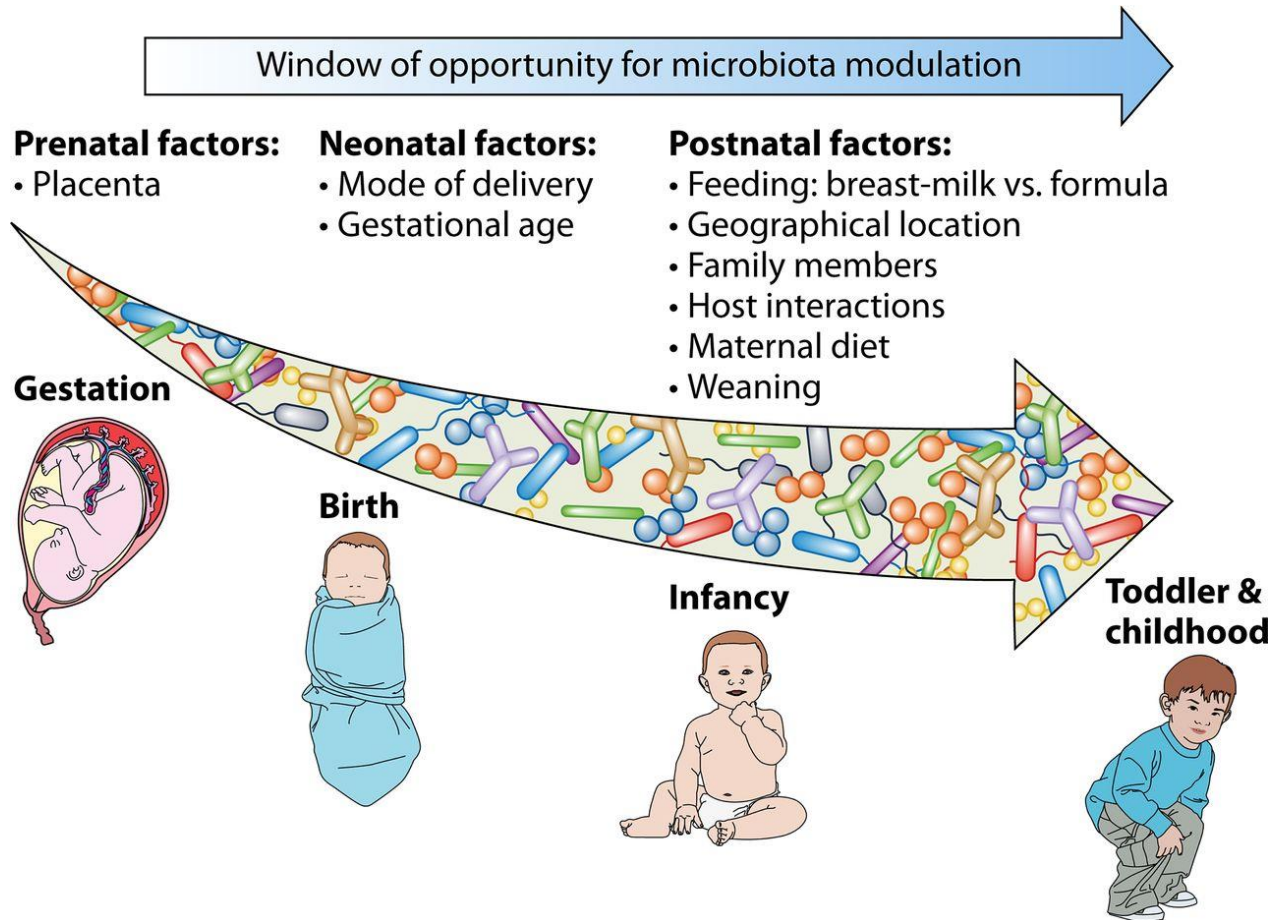


Figure 12 : Facteurs modulant le microbiote intestinal de l'enfant selon les différents stades de vie. Dès la vie *in utero*, de nombreux facteurs influencent le microbiote intestinal de l'enfant : les microbiotes maternels et les facteurs environnementaux (53).

La composition du microbiote intestinal est unique à chaque individu bien que plus de 95% des bactéries qui le composent peuvent être réparties en 4 phyla majeurs : les *firmicutes*, *bacteroidetes*, *actinobacteria*, et *proteobacteria* (56). Les *firmicutes* et les *bacteroidetes* constituent les deux phyla dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60 à 80 % et de 20 à 40 % (figure 13) (57).

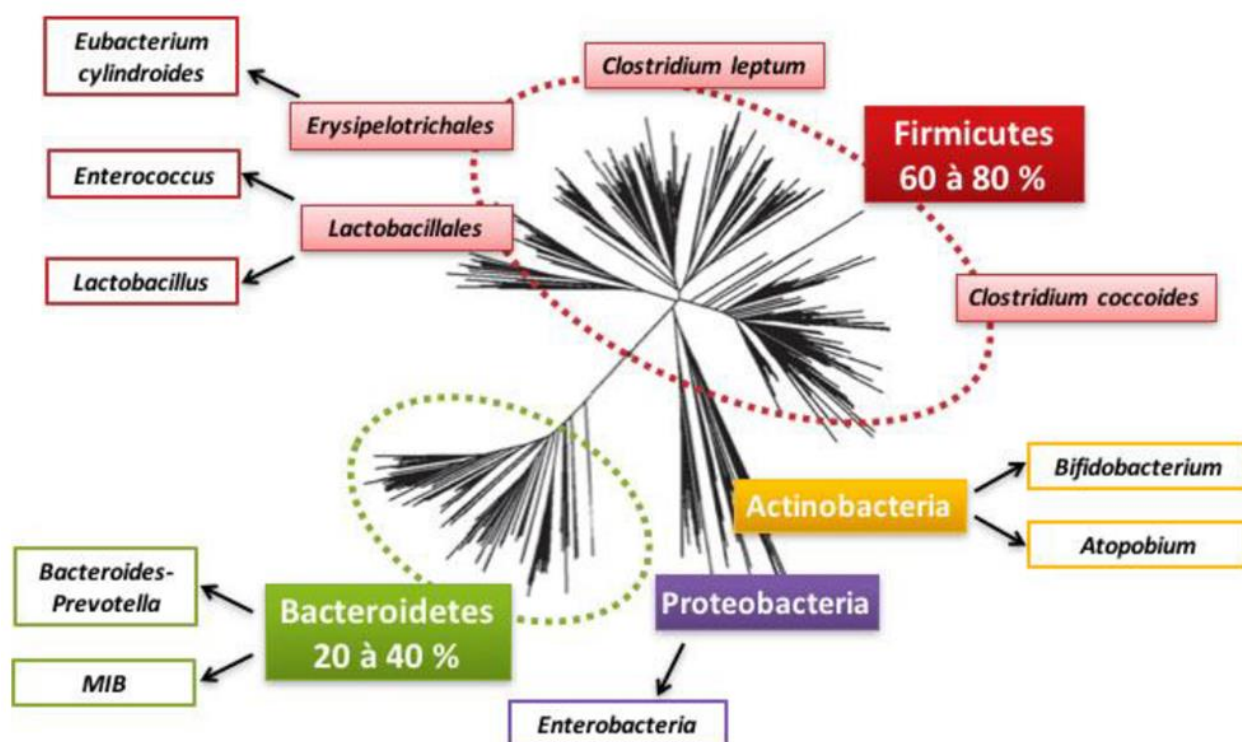


Figure 13 : Arbre phylogénétique des différentes espèces bactériennes. Les différentes espèces bactériennes sont regroupées en sous-ensembles bactériens appelés phyla qui regroupent des familles bactériennes dans lesquelles se trouve des genres bactériens puis enfin les espèces (57).

Entre autres, les espèces les plus prédominantes dans le microbiote intestinal adulte d'après Spor et son équipe seraient (57) :

- Dans les phyla *Firmicutes* : *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Enterococcus faecalis*, *Roseburia intestinalis*
- Dans les phyla *Bacteroidetes* : *Bacteroides Prevotella*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgaris*
- Dans les phyla *Dorea/Eubacterium/Ruminococcus* : *Dorea longicatena*, *Ruminococcus torques*, *Eubacterium hallii*
- Dans les phyla *Streptococci/Lactobacilli* : *Streptococcus thermophilus*

Cependant, tous ces phyla ne sont pas forcément présents dans l'organisme de chaque individu. De plus, il faut savoir que les *Firmicutes* et *Bacteroidetes* représentent, à eux-seuls, près de 90% du microbiote intestinal (58).

De manière plus précise, le phylum des *Firmicutes* contient principalement des bactéries Gram positif, ne présentant pas de lipopolysaccharides (LPS). Il est composé des groupes *Clostridium* contenant *Ruminococcus troques*, *R. gnavus* et des *Faecalobacterium* en plus du sous-groupe des *Lactobacillales* composé des *Lactobacillus* et *enterococcus* (45). Le second phylum majoritaire, les *Bacteroidetes*, représente une majorité de bactérie à Gram négatif. Ce groupe est représenté par plusieurs espèces telles que *B. fragilis*, *B. caccae*, ainsi que le sous-groupe *Prevotella* regroupant de nombreuses espèces tels que *Prevotella copri* (58).

3.3 Fonction du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal va avoir plusieurs fonctions. Il peut même être considéré comme un véritable organe à part entière (59).

3.3.1 Une fonction de barrière

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la protection de l'organisme grâce à son effet barrière. Composé de milliards de micro-organismes, il agit comme une ligne de défense contre les agents pathogènes en colonisant la muqueuse intestinale. Cette occupation empêche les bactéries nuisibles de s'installer en limitant les sites disponibles pour leur adhérence. De plus, le microbiote produit des substances antimicrobiennes, comme les acides gras à courte chaîne (AGCC) et des bactériocines, qui inhibent la croissance des pathogènes (60).

La barrière intestinale est composée de plusieurs structures (figure 14) (61). Du haut vers le bas il y a une couche composée du microbiote intestinal au contact du bol alimentaire. Entre la barrière physique composée de cellules épithéliales intestinales et la barrière microbiote, il y a une barrière chimique et immunitaire. Cette barrière chimique est composée de micro-organismes, d'immunoglobulines A (IgA), de mucines, d'adénosines monophosphates et des peptides antibactériens (61).

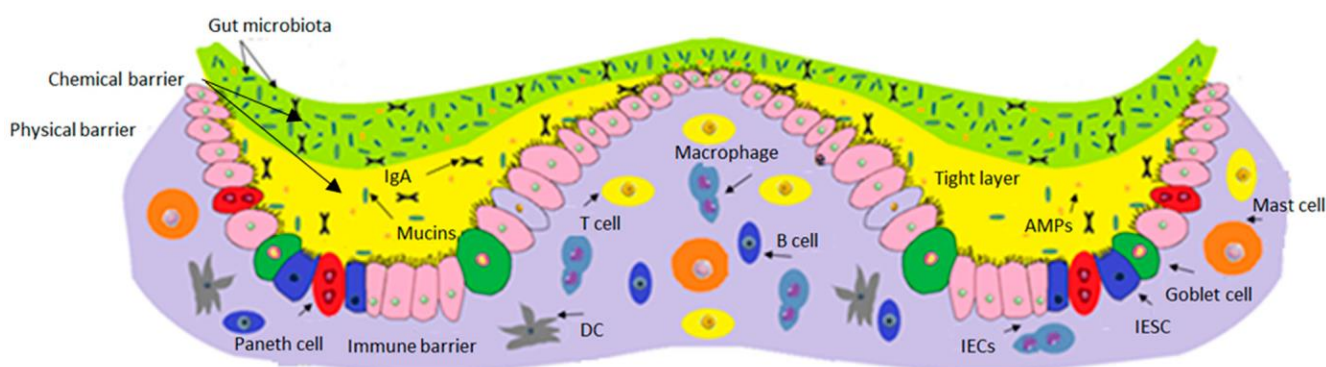


Figure 14 : La composition et la structure anatomique de la barrière intestinale (61).

Plus en détail, les mucines intestinales sont le principal composant protéique du mucus qui recouvre le tube digestif. Cette couche protège l'épithélium contre les antigènes et les molécules potentiellement nocives et agit comme lubrifiant pour la motilité intestinale (62).

Il existe plusieurs espèces telles que les *Lactobacillus* (*L. plantarum* 299v, *L. rhamnosus* GG et *L. acidophilus* DDS-1), *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* ainsi que

Bacteroides vulgatus, qui peuvent augmenter l'expression des mucines par les cellules caliciformes, ce qui augmenterait la fonction de barrière de l'intestin (62–64).

En plus d'aider à l'expression du mucus par les cellules caliciformes, certains Lactobacilles peuvent augmenter l'expression et la sécrétion de défensines. Les défensines sont des molécules exprimées principalement par les cellules de Paneth (α -défensines) et les cellules épithéliales de l'intestin (β -défensines). Ces molécules possèdent une activité antimicrobienne contre une grande variété de bactéries, de champignons et de certains virus et elles peuvent également empêcher les agents pathogènes d'atteindre l'épithélium (62).

De plus, certaines espèces bactériennes du microbiote sont capables de moduler la perméabilité intestinale par un renforcement des jonctions serrées des cellules intestinales. Ce renforcement se fait par la stimulation de l'expression des protéines de jonctions serrées, comme l'occludine, la claudine et la protéine *Zonula Occludens-1* (ZO-1) (63). Parmi les microorganismes qui jouent ce rôle, le *Lactobacillus rhamnosus*, *Faecalibacterium prausnitzii* et *E. coli* Nissle.

La régulation de l'inflammation et de l'immunité joue également un rôle dans la stabilité de la barrière intestinale. Par exemple, la prévention des dommages inflammatoires et la stabilisation de la protéine de jonction claudine-2 par *Bifidobacterium longum* (63).

3.3.2 Une fonction immunitaire

Comme vu dans la partie précédente, le microbiote occupe une fonction structurale de barrière ; en maintenant l'étanchéité de la paroi intestinale. De cette manière il est impliqué dans la maturation du système immunitaire (48). Il stimule le système immunitaire en renforçant la production de mucus protecteur et en modulant l'activité des cellules immunitaires (61).

Le microbiote est en effet indispensable dès les premières années de vie afin que l'immunité puisse identifier les espèces « amies », dites commensales, des pathogènes. En effet, il existe une compétition entre les bactéries pathogènes et commensales pour les nutriments et les sites d'adhésions dans la lumière intestinale. Le microbiote, *Escherichia coli*, est capable de produire des bactériocines ainsi que de stimuler la production de peptides antimicrobiens et des immunoglobulines A (IgA) par les cellules épithéliales. Ces IgA vont combattre les invasions du tube digestif par des pathogènes (50). Une étude entreprise par Galdeano et Perdigon démontre que l'administration de *Lactobacillus casei* à des souris augmentait significativement le nombre de cellules productrices d'IgA et d'interleukine-6 (IL-6) (61).

Au-delà de ces fonctions, certaines catégories de bactéries participent au maintien de l'homéostasie intestinale en produisant des AGCC. Elles vont stimuler la production de lymphocytes T effecteurs et lymphocytes T régulateurs qui vont permettre cette homéostasie immunitaire au niveau du système digestif (65).

Une expérimentation sur des souris élevées sans microbiote, dites axéniques (germ free GF), en comparaison avec des souris contrôles, a montré que le tube digestif des GF était ralenti par rapport aux contrôles. De plus, la maturation des cellules de la paroi intestinale, son irrigation et les cellules immunitaires qui le constituent étaient moins denses chez les souris GF (52). De surcroît, il a été prouvé que les plaques de Peyer* initiatrices de l'immunité au niveau intestinal sont moins développées chez les souris GF en plus de l'immaturité de leurs rate et ganglions lymphatiques et d'une diminution du nombre de follicules lymphoïdes (66).

* : les plaques de Payer sont des agrégats de follicules lymphoïdes situés dans la partie terminale de l'iléon, dans le chorion de la muqueuse de l'intestin grêle, le côlon droit plus précisément (66)

3.3.2.1 Inflammation physiologique pour l'activation immunitaire en réponse à une agression de l'organisme

L'inflammation est un processus biologique corrélé à la réponse immunitaire. Cette inflammation est donc indispensable à l'activation immunitaire déclenchée par la présence d'espèces pathogènes dans l'organisme (67).

Ce mécanisme inflammatoire est déclenché par la présence de composants bactériens inflammatoires, comme les lipopolysaccharides (LPS) qui se trouvent à la surface de certaines bactéries à Gram négatif. Ces antigènes vont entraîner la synthèse de molécules pro-inflammatoires par les macrophages de l'intestin telles que les cytokines. Cette inflammation locale va entraîner une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale, ce qui va laisser passer les LPS dans la circulation sanguine pour atteindre d'autres organes et tissus cibles et provoquer une inflammation plus généralisée (67).

Une augmentation de la perméabilité intestinale a été décrite dans diverses maladies chroniques, entraînant une activation anormale des cellules immunitaires sous-épithéliales et une production excessive de médiateurs inflammatoires. Plusieurs études ont été effectuées afin d'évaluer l'effet direct des cytokines sur la perméabilité intestinale et elles apportent des preuves claires que la perméabilité intestinale peut être directement influencée par les cytokines dans de nombreuses conditions (68). Les TNF α (*tumor necrosis factor*), l'IFN γ et l'IL-1 β sont des cytokines induisant une augmentation de la perméabilité intestinale contrairement aux IL-10, qui renforce la barrière dans des conditions associées à une hyperperméabilité intestinale (68).

Une perméabilité intestinale accrue est clairement présente dans les maladies inflammatoires de l'intestin, mais la question de savoir si cette perméabilité intestinale est un événement primaire ou une conséquence de l'inflammation reste sans réponse (69).

3.3.3 Une fonction métabolique

La principale fonction des bactéries intestinales est de métaboliser tous les aliments non digérés plus haut dans le tube digestif (plus précisément au niveau du côlon). Le microbiote permet le métabolisme des lipides, glucides, protéines, acides biliaires ainsi que les xénobiotiques. Ces microorganismes facilitent l'assimilation des nutriments grâce à une artillerie d'enzymes dont l'organisme humain est dépourvu (70).

Le microbiote participe également à la synthèse de certaines vitamines (vitamine K, certaines vitamines B) et à trois acides aminés essentiels dont la valine, la leucine et l'isoleucine (50).

Les bactéries du microbiote sont également impliquées dans la fermentation des sucres et des protéines. La fermentation des glucides se fait principalement par des bactéries dites « fibrolytiques » tels que ; *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. Cette fermentation va permettre dans un premier temps de produire un certain nombre d'enzymes tels que des polysaccharidases et des glycolases. Par la suite il y a donc production des AGCC, produits finaux de la fermentation des fibres alimentaires (amidon résistant, cellulose, pectine) (130,131).

Les AGCC produits sont :

- L'acétate synthétisé par les espèces des genres *Bacteroides*, *Clostridium*...
- Le propionate synthétisé par les espèces des genres *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*
- Les butyrates produits par les espèces des genres *Bacteroidetes* et *Firmicutes* (71)

Ces produits microbiens sont utilisés par l'hôte, en particulier, le propionate et le butyrate qui exercent un éventail de fonctions bénéfiques pour la santé (72), qui sont détaillées dans le paragraphe 4.3.6.

De ces fermentations, il résulte également une production de gaz en grandes quantités quotidiennes. L'hydrogène est le gaz le plus produit par les bactéries coliques dites hydrogénotrophes (72).

La dégradation et la métabolisation des protéines est moindre par rapport aux glucides par les bactéries du microbiote intestinal. Mais cette dégradation reste essentielle à la formation des sources d'énergie azotées des bactéries coliques. La dégradation des protéines non digérées en petits peptides et acides aminés au niveau du côlon se fait généralement par des bactéries dites « protéolytiques ». Certaines de ces bactéries appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* (73).

Par ailleurs, la dégradation des acides aminés aromatiques par les bactéries du microbiote produit des composés phénoliques et indoliques. Ces composés peuvent être toxiques pour l'hôte. Ils sont donc absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines. L'ammoniac fait partie de ces composés potentiellement toxiques produits par les bactéries du microbiote. Il sera transformé en urée puis éliminé par voie

urinaire. L'ammoniac est également utilisé par un grand nombre de bactéries du microbiote colique pour la synthèse d'acides aminés grâce à leur activité aminotransférase (67).

3.3.4 Une fonction de neuromodulation

Il y a une communication bidirectionnelle entre le cerveau et l'intestin qui va permettre aux deux organes de « communiquer » afin d'induire un bon fonctionnement du système nerveux. Cette communication est dépendante des voies de signalisation nerveuses, notamment le nerf vague par l'intermédiaire de dérivés bactériens libérés dans la circulation sanguine. Ces dérivés ont une action à distance sur le cerveau qui modifient son fonctionnement (74). Cette fonction est revue en détail dans la partie 5.4.

3.4 Dysbiose du microbiote et le lien avec les troubles dépressifs majeurs

La dysbiose est un déséquilibre du microbiote intestinal. Elle traduit une perturbation qualitative et quantitative de la composition du microbiote (75).

Une perturbation du microbiote intestinal entraîne des conséquences fonctionnelles pouvant entraîner et entretenir des pathologies. La rupture de l'équilibre du microbiote est associée à de nombreuses pathologies dont des diarrhées, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), des cancers colorectaux, mais aussi certaines maladies du foie et allergies. Une dysbiose peut également entraîner des pathologies métaboliques comme l'obésité, le diabète de type 2 et la maladie de cœliaque. De plus, ces changements peuvent également affecter le système nerveux central en entraînant des troubles psychiques telles que la dépression, l'anxiété et l'autisme (figure 15) (61,76).

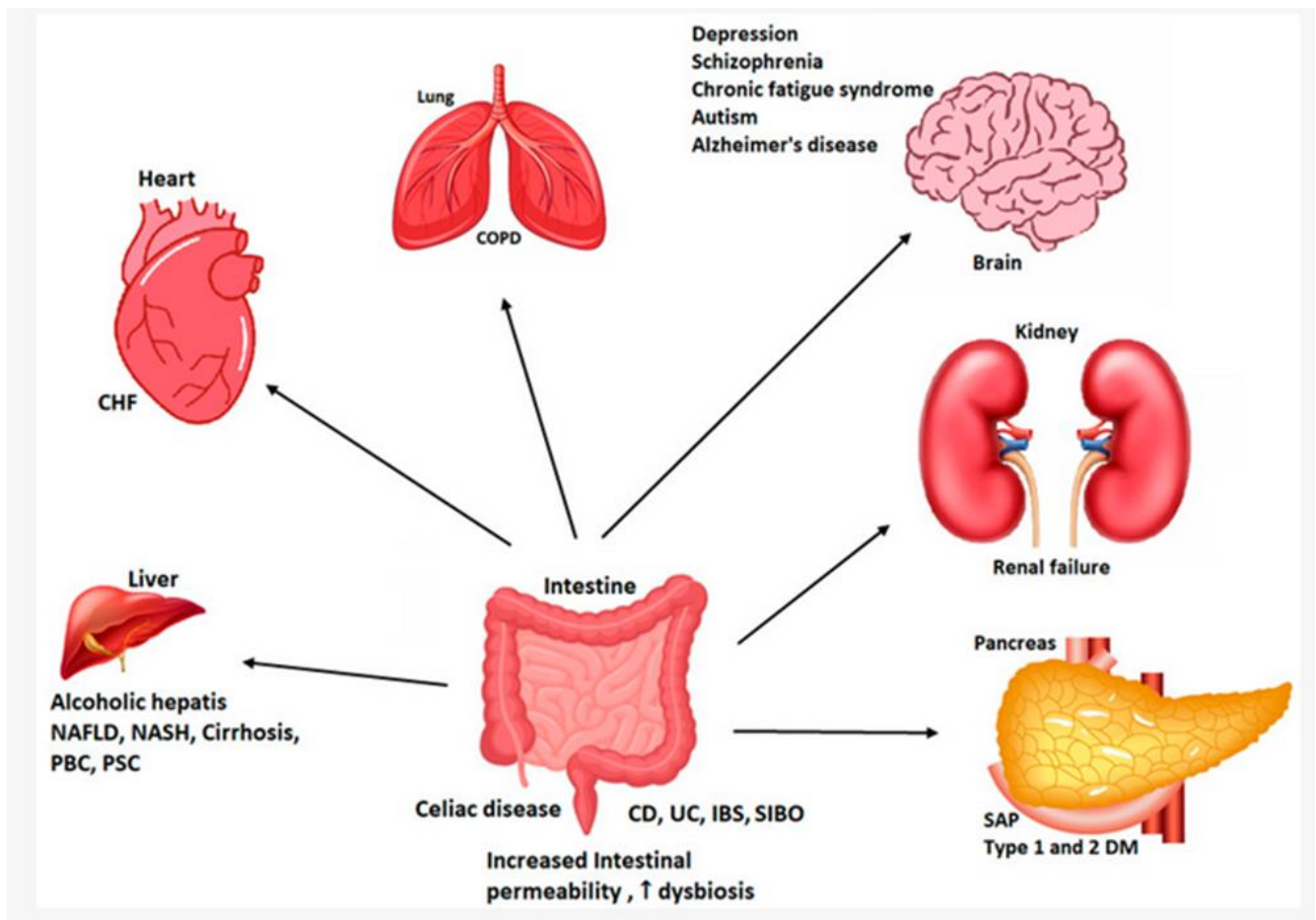


Figure 15 : Relation entre le syndrome de l'intestin perméable et la dysbiose intestinale avec diverses maladies. NAFLD : stéatose hépatique non alcoolique ; NASH : stéatohépatite non alcoolique ; PBC : cholangite biliaire primitive ; SAP : pancréatite aiguë sévère ; DM : diabète sucré ; SIBO : prolifération bactérienne de l'intestin grêle ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CHF : insuffisance cardiaque congestive ; CD : maladie de Crohn ; UC : rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) ; IBS : maladies inflammatoires de l'intestin (61).

Plusieurs causes sont à l'origine d'un déséquilibre du microbiote intestinal, dont les infections virales, bactériennes et parasitaires, la prise de médicaments dont les antibiotiques, le stress, des facteurs environnementaux, l'alimentation, l'alcool, le tabac, dans une moindre échelle le sport intensif (figure 16) (63,77).

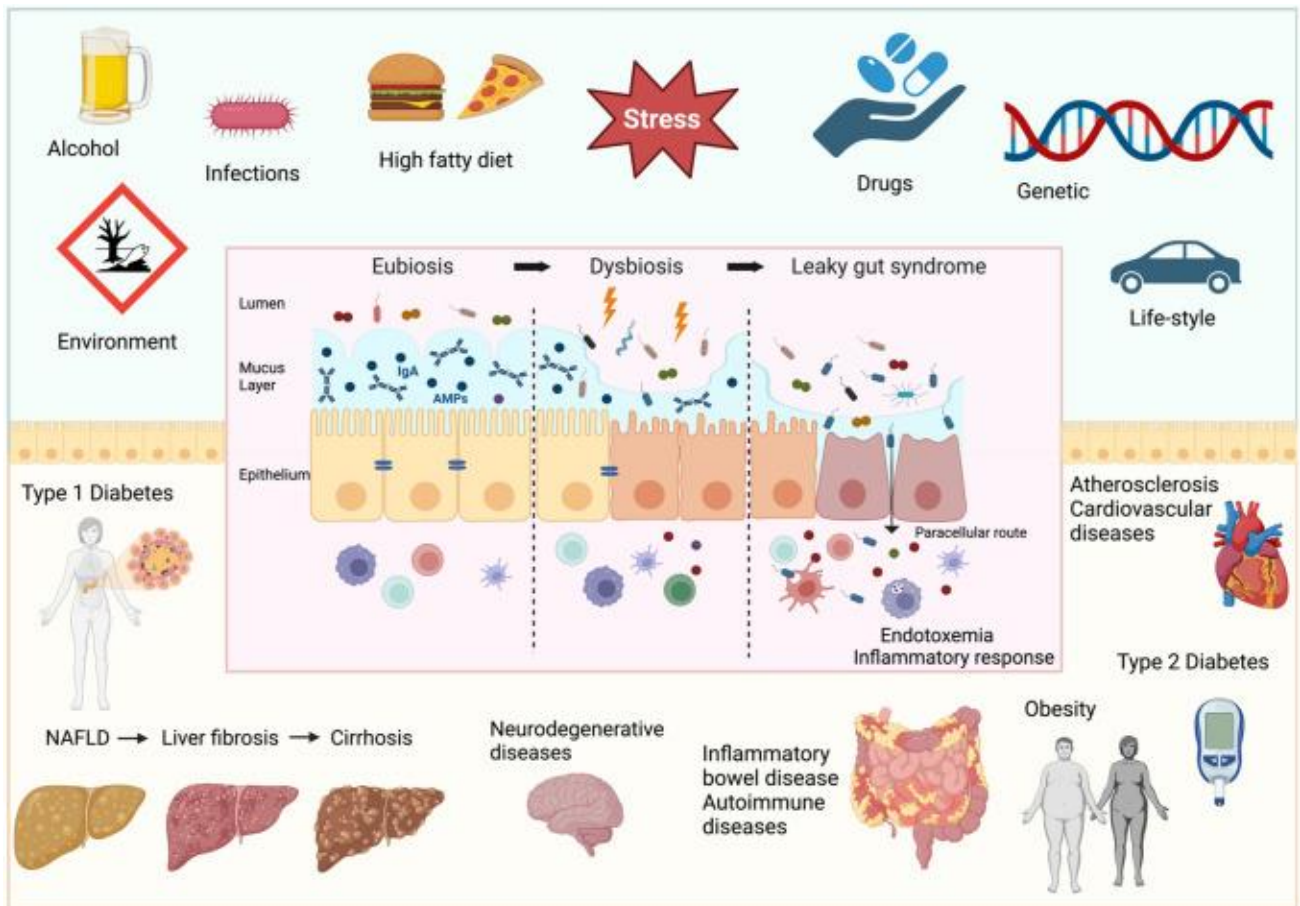


Figure 16 : Facteurs déterminant l'altération de la barrière intestinale et les maladies systémiques qui en découlent (63).

Les dysbioses ont quelques points en commun entre différents individus (70) :

- Les bactéries non pathogènes produisant des AGCC sont diminuées (telles que *Faecalibacterium*, *Roseburia* et *Eubacterium*). Ces bactéries renforcent la barrière intestinale et le système immunitaire et aident à lutter contre les pathogènes.
- Au même moment, les micro-organismes délétères augmentent. Telles que les bactéries productrices de LPS. Les LPS sont des endotoxines pro-inflammatoires.

Une dysbiose peut induire un état inflammatoire qui peut se propager dans la circulation sanguine et infiltrer le cerveau. En général, l'inflammation est provoquée par des LPS, les lipoprotéines, les flagellines et les peptidoglycanes, ainsi que les endotoxines (figure 17) (78).

Des études précliniques ont montré que l'administration périphérique de LPS induit un comportement dépressif, ainsi qu'une expression accrue de l'IL-1 β , du TNF- α et de la synthèse de l'oxyde nitrique (iNOS) dans l'hippocampe et le cortex cérébral de rongeurs (79).

D'autres études en imagerie ont identifié une neuroinflammation accrue dans le cerveau des patients atteints de troubles majeurs de dépression (TDM) par rapport au groupe témoin (80).

L'augmentation des signaux inflammatoires peut perturber le métabolisme des neurotransmetteurs, altérer l'état normal des nerfs et perturber les mécanismes de régulation et de signalisation du cerveau concernant le comportement et les émotions (81).

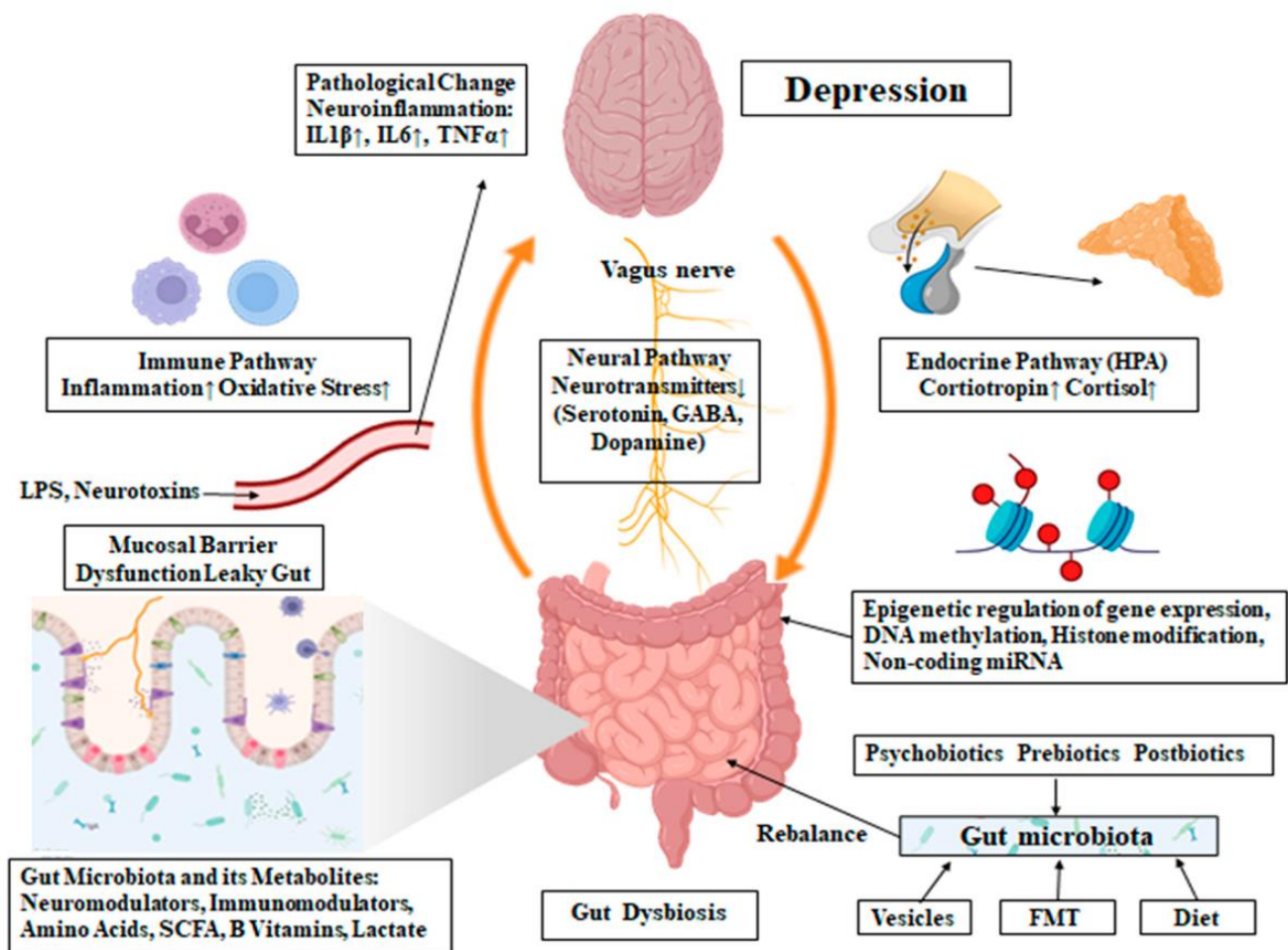


Figure 17 : Mécanisme de l'implication potentielle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la dépression et ses approches thérapeutiques (78).

3.4.1 Quelques causes de dysbioses

3.4.1.1 L'alimentation

De nos jours, l'alimentation est souvent négligée, par manque de temps (fast-food, plats industriels préparés...), ou d'informations sur une alimentation équilibrée. Pourtant l'alimentation est l'élément essentiel à une bonne santé de l'organisme et du microbiote. D'autant plus que nous retrouvons beaucoup de bactéries de notre microbiote dans l'alimentation, notamment dans les légumes à racines, les *endobactéries* et des bactéries telluriques. Elles sont, en effet, essentielles dans la composition d'un microbiote sain et aillant

un rôle protecteur contre les agressions externes (82). Une mauvaise alimentation peut mener un déséquilibre du microbiote et donc un dérèglement dans sa fonction principale, la digestion (83).

3.4.1.2 L'antibiothérapie

Les causes des dysbioses peuvent être multiples. Mais la principale cause de dysbiose est l'utilisation fréquente, parfois abusive des antibiotiques dès le jeune âge. Ces perturbations à court terme ou répétées incluent une réduction de la diversité des espèces microbiennes, une modification de l'activité métabolique et l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques. L'utilisation de diverses classes d'antibiotiques lors d'infections récurrentes dues à *Clostridioides difficile* par exemple peut provoquer des effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux, des dysfonctionnements immunologiques et des altérations neurocognitives (tableau III)(84).

Tableau III : Impact des différentes classes d'antibiotiques sur la composition du microbiote intestinal (84)

Antibiotics Class	Antibiotic Prescribed	Changes in Host Gut
Cell-wall-disrupting antibiotics	Beta-lactam and glycopeptide Amoxicillin; Cloxacillin; Ceftazidime; Ceftriaxone	Beta-lactam and glycopeptide antibiotics showed the potential to cause dysbiosis in the gut
DNA replication inhibitors, or DNA-damaging antibiotics	Nitroimidazole; Quinolone; Nitrofurantoin	Treatment constantly changed microbial community compositions in the gut
Transcription and protein synthesis inhibitors	Aminoglycoside; Macrolides; Lincosamide; Tetracycline; Rifamycin;	Changes in the microbiome may result in further distress of the gut microbiome network; due to the non-antimicrobial effects of macrolides, changes include altered mucus secretion, ion transport, and inflammatory responses
Combination antibiotic treatment	Beta-lactam-Macrolide; Beta-lactam-Nitrofurantoin; Beta-lactam-Nitroimidazole; Beta-lactam-Macrolide Nitroimidazole; Glycopeptide-Nitroimidazole- Quinolone	Beta-lactam and glycopeptide antibiotics showed the potential to cause dysbiosis in the gut
Nitroimidazole	Metronidazole; Azithromycin	Decreased overall diversity and increased abundance of <i>Lactobacillus iners</i> in both the vaginal and urinary microbiomes

3.4.1.3 Les antidépresseurs

Il a été démontré dans plusieurs études que les antidépresseurs ont un effet significatif sur la composition du microbiote et sa fonction. En effet, les antidépresseurs vont modifier la fonction métabolique du microbiote intestinal. A l'inverse, le microbiote va également modifier l'activité et l'efficacité de l'antidépresseur. L'étude de L. Liu et son équipe démontre, par exemple, une augmentation significative de la quantité de *Clostridium leptum* chez les patients prenant des antidépresseurs de la famille des ISRS. Il a également été démontré que la duloxétine augmenterait considérablement la quantité d'*Eubacterium rectale* de 100 fois chez les patients souffrant de dépression (85).

Etant donné que ces bactéries sont connues pour produire des butyrates anti-inflammatoires, leur abondance peut suggérer un effet avantageux adjuvant à la prise des antidépresseurs, augmentant ainsi leurs effets bénéfiques (tableau IV) (85).

Dans l'étude de L. Liu une cohorte a démontré que le microbiote intestinal peut également être utilisé comme un prédicteur de l'issue du traitement antidépresseur dans la dépression gériatrique. Il a donc été illustré qu'il y a un enrichissement significatif en *Faecalibacterium*, *Roseburia* et *Agathobacter*, qui sont associés à la rémission de la dépression (85).

Tableau IV : Effets des différents antidépresseurs sur la composition d'une sélection de bactéries du microbiote intestinal et leurs métabolites (85)

Antidepressant drugs	Effect on α -diversity	Effect on β -diversity	Decreased taxa	Increased taxa	Involved metabolites
SSRIs antidepressants					
Paroxetine	Faith's PD↓ ⁶²	Significant ⁶⁵	p_Firmicutes, ⁶² c_Vampirivibrionia, ⁶⁵ o_Clostridia UCG-014, ⁶⁵ o_Clostridiales, ⁶⁵ o_Gastranaerophilales, ⁶⁵ f_Clostridia UCG-014, ⁶⁵ f_Clostridiaceae, ⁶⁵ f_Gastranaerophilales, ⁶⁵ g_Clostridia UCG-014, ⁶⁵ g_Clostridium sensu stricto 1, ⁶⁵ g_Acetatifactor, ⁶⁵ g_Papillibacter ⁶⁵	p_Bacteroidetes, ⁶² f_Enterococcaceae, ⁶⁵ g_Erysipelatoclostridium, ⁶⁵ g_Faecalibaculum, ⁶⁵ g_Enterococcus, ⁶⁵ g_Frisingicoccus, ⁶⁵ g_Lachnospiraceae UCG-001, ⁶⁵ g_Anaerotruncus, ⁶⁵ g_Paludicola, ⁶⁵ s_Eubacterium ramulus, ⁶⁹ s_Streptococcus salivarius ⁶⁹	Bile acids, ⁶² neuroactive steroids ⁶⁵
Sertraline	NA	NA	s_Staphylococcus aureus, ⁶⁷ s_Bacillus subtilis, ⁶⁷ s_Escherichia coli, ⁶⁷ s_Shigella dysenteriae, ⁶⁷ s_Salmonella spp., ⁶⁷ s_Vibrio cholerae, ⁶⁷ s_Candida albicans, ⁶⁷ s_Candida tropicalis, ⁶⁷ s_Candida parapsilosis, ⁶⁷ s_Aspergillus spp., ⁶⁷ s_Corynebacterium urealyticum ⁶⁷	NA	NA
Citalopram	NA	NA	g_Akkermansia, ⁶⁶ s_Escherichia coli, ⁶⁰ s_Eubacterium rectale, ⁶⁰ s_Faecalibacterium prausnitzii, ⁶⁰ s_Pseudomonas aeruginosa ⁶⁰	NA	5-HT and 5-HIAA ⁶⁶
Escitalopram	Ace↑, ⁶⁴ Faith's PD↓ ⁷³	Significant ^{64,73}	p_Firmicutes, ⁶⁸ s_Escherichia coli, ⁶⁰ s_Lactobacillus rhamnosus, ⁶⁰ s_Pseudomonas aeruginosa, ⁶⁷ s_Klebsiella pneumoniae, ⁶⁷ s_Proteus mirabilis, ⁶⁷ s_Enterobacter cloacae, ⁶⁷ s_Ruminococcus flavefaciens, ⁷³ s_Adlercreutzia equolifaciens ⁷³	p_Bacteroidetes, ⁶⁸ g_Bilophila, ⁷³ g_Desulfovibrio, ⁷³ g_Christensenellaceae-R-7_group, ⁶⁸ g_[Eubacterium]_ruminantium_group, ⁶⁸ g_Fusobacterium ⁶⁸	NA
Fluoxetine	Shannon↑, ⁶¹ Faith's PD↓ ⁷³	Significant ^{61,73}	p_Firmicutes, ⁶¹ g_Prevotella, ⁶³ g_Ruminococcus, ⁶³ s_Escherichia coli, ⁶⁰ s_Lactobacillus rhamnosus, ⁶⁰ s_Ruminococcus flavefaciens, ⁷³ s_Adlercreutzia equolifaciens, ⁷³ s_Candida albicans, ⁶⁰ s_Haemophilus influenzae, ⁶⁷ s_Moraxella catarrhalis, ⁶⁷ s_Campylobacter jejuni, ⁶⁷ s_Aspergillus spp., ⁶⁷ s_Candida parapsilosis ⁶⁷	p_Bacteroidetes, ⁶¹ f_Porphyrimonadaceae, ⁶¹ f_Mogibacteriaceae, ⁷³ g_Bacteroides, ⁶³ g_Parabacteroides, ⁶¹ g_Butyricimonas, ⁶¹ g_Alistipes, ⁶¹ g_Acetatifactor, ⁶¹ g_Candidatus_Arthromitus, ⁷³	Amino acids, bile acids, and short-chain fatty acids ⁶³
SNRIs antidepressants					
Venlafaxine	Faith's PD↓ ⁷³	Significant ⁷³	s_Escherichia coli, ⁶⁰ s_Lactobacillus rhamnosus, ⁶⁰ s_Pseudomonas aeruginosa, ⁶⁰ s_Ruminococcus flavefaciens, ⁷³ s_Adlercreutzia equolifaciens ⁷³	NA	NA
Duloxetine	Faith's PD↓ ⁷³	Significant ⁷³	s_Ruminococcus flavefaciens, ⁷³ s_Adlercreutzia equolifaciens ⁷³	s_Eubacterium rectale ⁷⁰	NA
Tricyclic antidepressants					
Amitriptyline	Observed diversity↑ ⁶¹	Significant ⁶¹	g_Ruminococcaceae-UCG-014, ⁶¹ s_Staphylococcus spp., ⁶⁰ s_Bacillus spp., ⁶⁰ s_Vibrio cholerae, ^{60,67} s_Klebsiella pneumoniae, ⁶⁷ s_Shigella spp., ⁶⁷ s_Bacillus spp., ⁶⁷ s_Salmonella spp., ⁶⁷ s_Escherichia coli, ⁶⁷ s_Vibrio parahaemolyticus, ⁶⁷ s_Pseudomonas aeruginosa, ⁶⁷ s_Lactobacillus sporogenes, ⁶⁷ s_Citrobacter spp., ⁶⁷ s_Cryptococcus spp. ⁶⁷	f_Porphyrimonadaceae, ⁶¹ f_Bacteroidaceae, ⁶¹ NA g_Bacteroides, ⁶¹ g_Parabacteroides, ⁶¹ g_Butyricimonas, ⁶¹ g_Alistipes, ⁶¹ g_Tyzerella, ⁶¹ g_Ruminiclostridium_1 ⁶¹	NA
Desipramine	NA	Significant ⁷³	g_Ruminococcus, ⁶⁰ g_Adlercreutzia, ⁶⁰ s_Akkermansia muciniphila, ⁶⁰ s_Escherichia coli, ⁶⁰ s_Ruminococcus flavefaciens ⁷³	F_Lactobacillaceae, ⁷³ g_Lactobacillus, ⁷³ g_Dorea ⁷³	NA
Imipramine	NA	NA	s_Escherichia coli, ⁶⁰ s_Yersinia enterocolitica ⁶⁰	NA	NA
Maprotiline	NA	NA	g_Francisella ⁶⁰	NA	NA
Clomipramine	NA	NA	g_Francisella, ⁶⁰ s_Francisella novicida ⁶⁰	NA	NA
MAOIs antidepressants					
Phenelzine	NA	NA	s_Eubacterium rectale, ⁶⁰ s_Faecalibacterium prausnitzii, ⁶⁰	NA	NA

Note : SSRI pour les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, SNRIs pour les inhibiteurs mixtes de la sérotonine et la noradrénaline, MAOIs pour les inhibiteurs de la monoamine oxydase, PD pour la diversité phylogénique, 5-HT pour la sérotonine et NA pour représenter qu'il n'y a pas de données

A contrario, une étude *in vitro* de Y. Ait Chait et son équipe montre aussi un effet antimicrobien (bactériostatique ou bactéricide) significatif de certains antidépresseurs sur certaines bactéries du microbiote intestinal en particulier sur les bactéries à Gram positif (figure 18). Cette étude démontre que l'utilisation chronique de médicaments antidépresseurs présentant des effets antimicrobiens pourrait être liée au développement de

modifications adaptatives du microbiote intestinal, avec des effets potentiellement délétères. Des recherches complémentaires sont encore nécessaires(86).

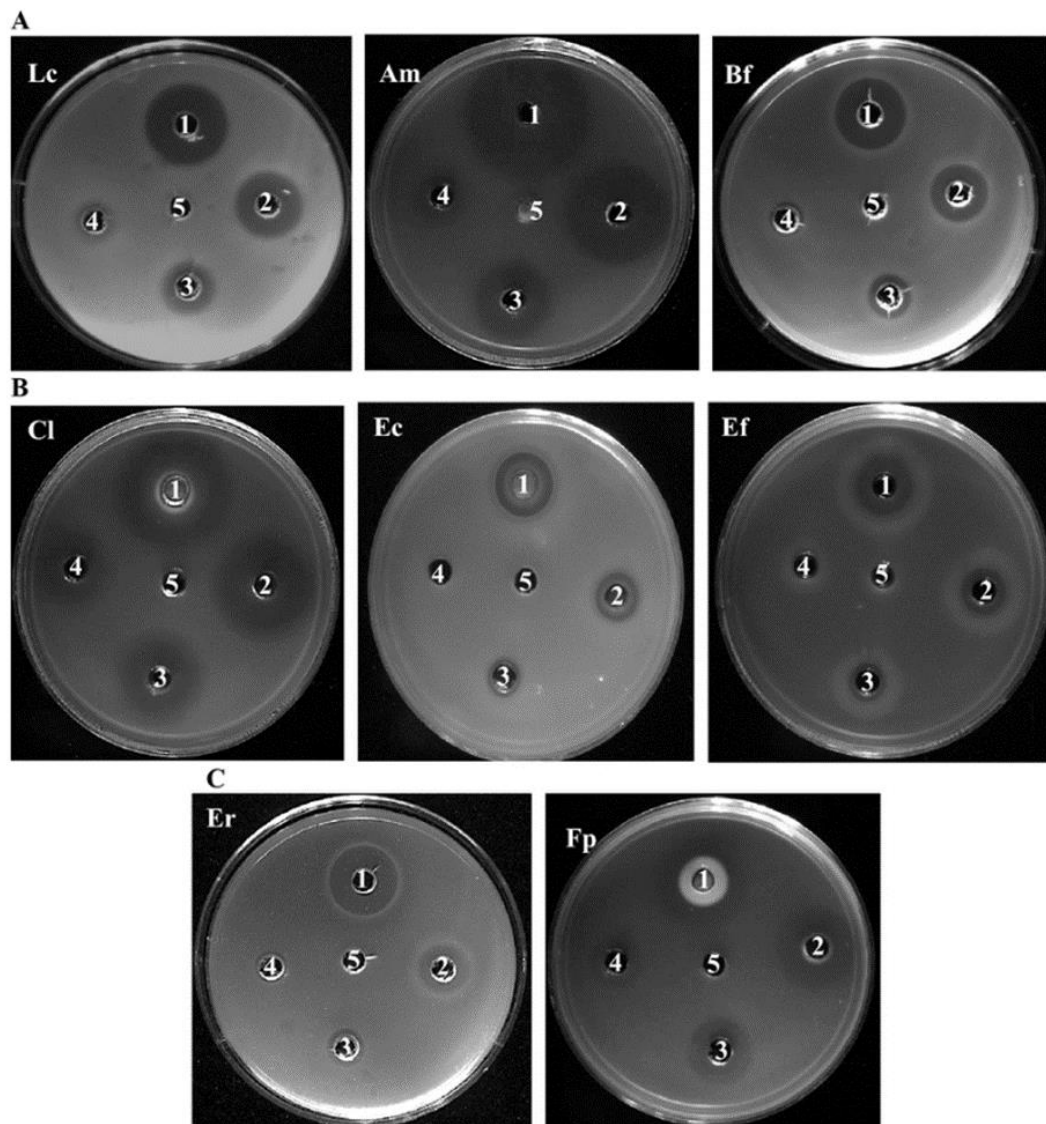


Figure 18 : Effet inhibant des antidépresseurs sur certaines bactéries intestinales. Zone d'inhibition de la désipramine (A), de l'aripiprazole (B) et de la phénelzine (C) contre certaines souches de bactéries intestinales. Lc : *L. casei*, Am : *A. muciniphila*, Bf : *B. fragilis*, Cl : *C. leptum*, Ec : *E. coli*, Ef : *E. faecium*, Er : *E. rectale*, Fp : *F. prausnitzii*. (1 : 10 mg/mL ; 2 : 5 mg/mL ; 3 : 2,5 mg/mL ; 4 : 1,25 mg/mL ; 5 : 0,625 mg/mL) (86)

3.4.2 Les conséquences de la dysbiose dans la dépression

En prenant compte de l'importance primordiale du microbiote intestinal dans la réponse immunitaire et dans diverses voies métaboliques essentielles à l'hôte, l'effet d'un déséquilibre de ce microbiote peut être délétère sur l'hôte. En effet, la dysbiose intestinale peut entraîner des troubles dépressifs en perturbant la production de métabolites et de neuromédiateurs essentiels, tels que le butyrate, le glutamate, le GABA et la sérotonine,

contribuant ainsi à un déséquilibre des voies neuro-inflammatoires et neurochimiques (figure 19) (63).

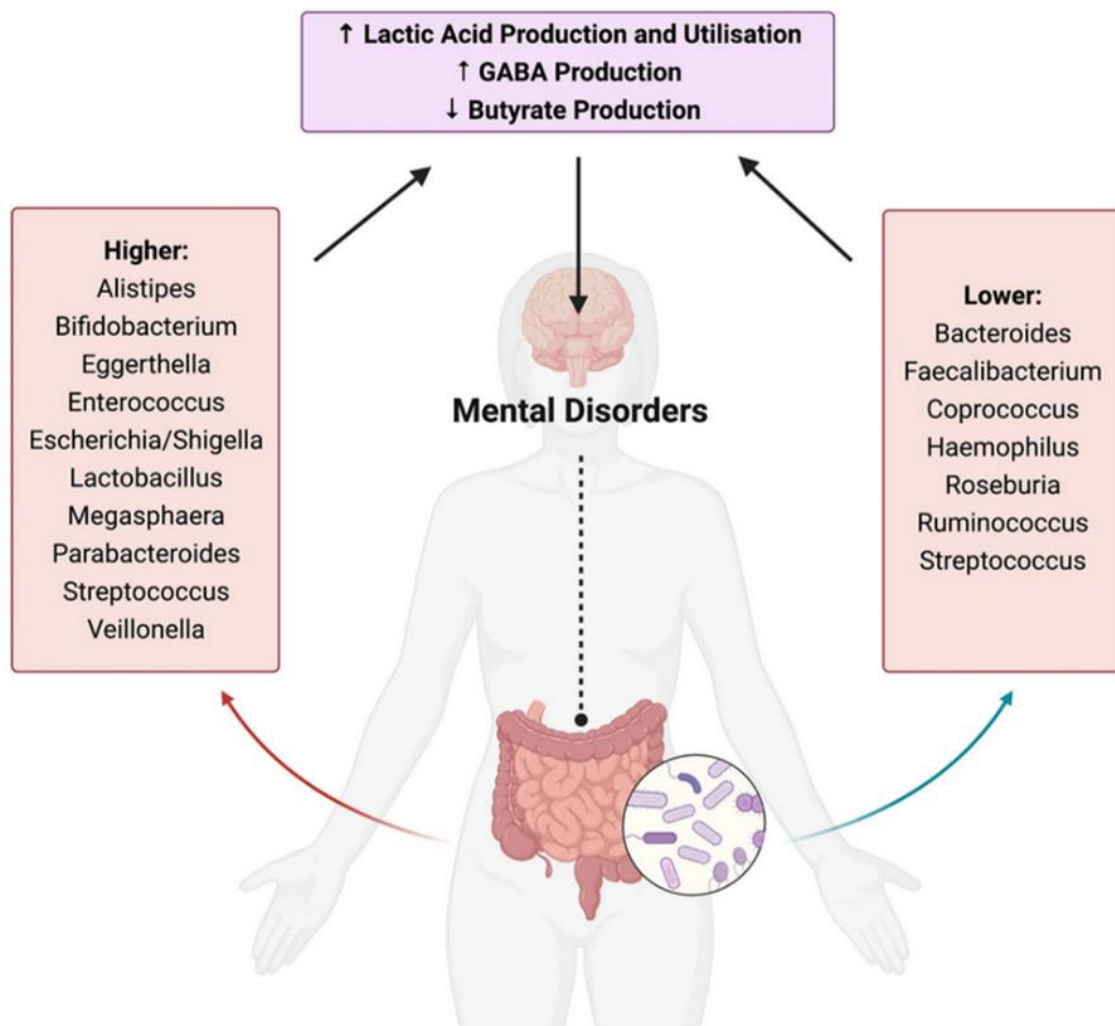


Figure 19 : Genres bactériens du microbiote associés aux troubles mentaux (63).

3.4.2.1 Une modification de la perméabilité intestinale et une inflammation amplifiée

Dans des conditions normales, le tractus gastro-intestinal est composé d'une barrière intestinale qui empêche les éléments toxiques de pénétrer dans la circulation sanguine (61).

Lorsque l'équilibre du microbiote est perturbé, le tractus gastro-intestinal perd sa fonction de barrière et devient perméable à certaines molécules ou composés (car le rôle de barrière du microbiote est rompu, vu dans la partie 3.3.1). Cette hyperperméabilité intestinale conduit à l'entrée d'agents nocifs tels que de endoxines et cytokines pro-inflammatoires à travers des jonctions de l'épithélium intestinal qui passent la circulation sanguine vers divers organes et systèmes (figures 20 et 21) (61,87).

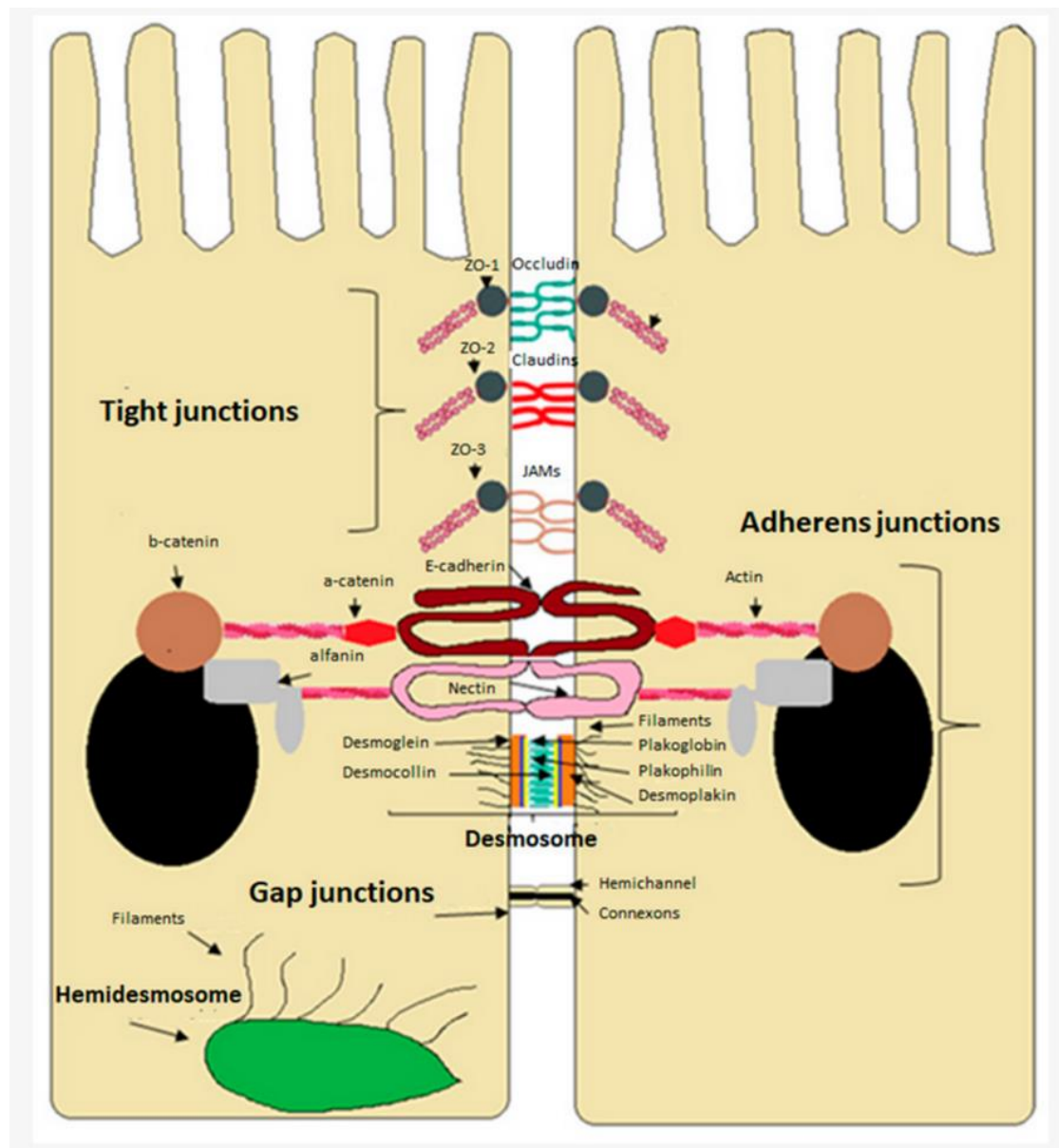


Figure 20 : Les jonctions serrées des cellules épithéliales du tube intestinal (61).

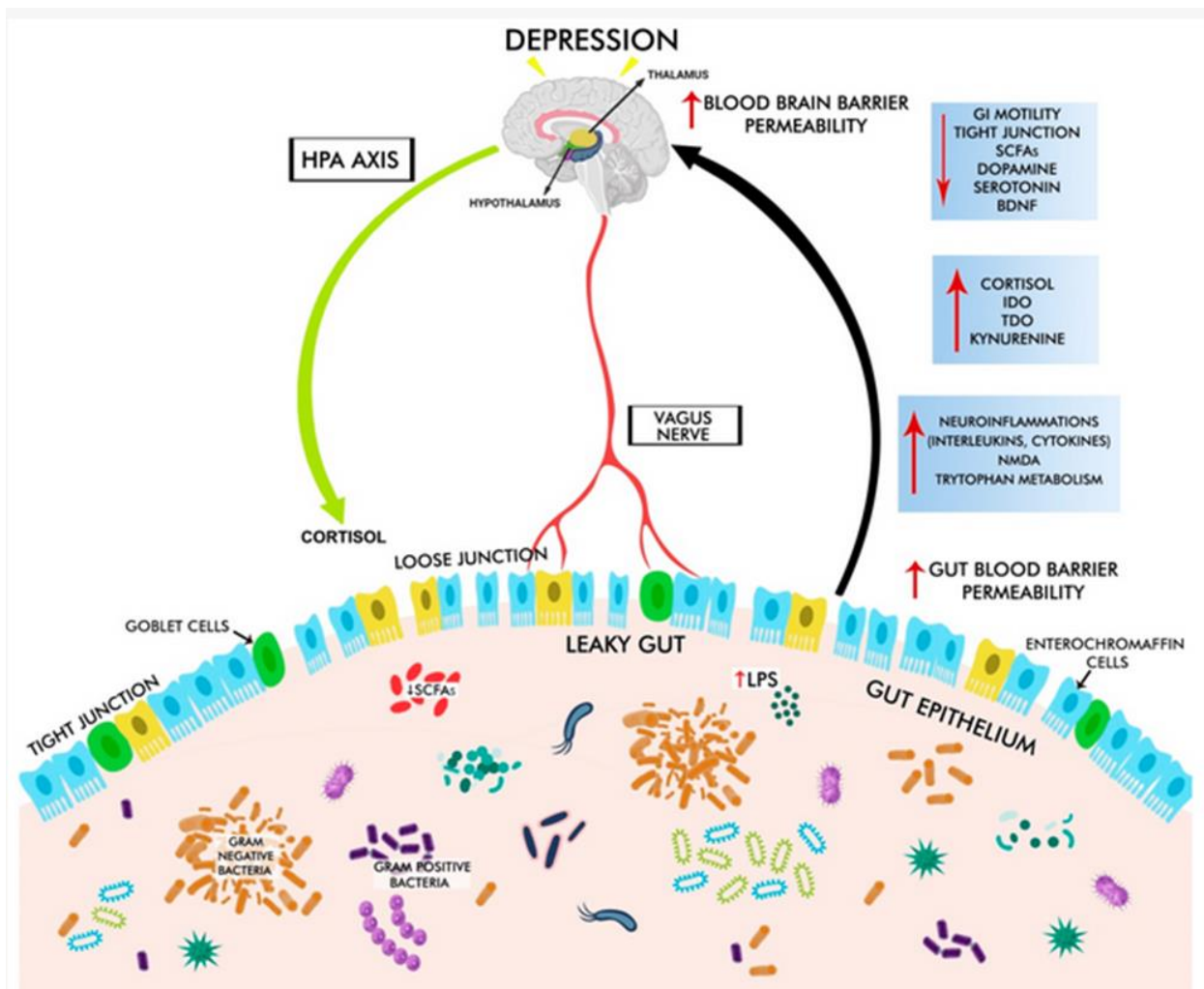


Figure 21 : Lien entre la dysbiose, le syndrome de l'intestin perméable et la dépression via l'axe intestin-cerveau (87).

De plus, l'élévation de la perméabilité intestinale peut mener au syndrome de l'intestin perméable, aussi appelé le « *Leaky Gut Syndrome* » (LGS) (64). Ce syndrome se traduit par une ouverture des jonctions serrées liant les cellules épithéliales entre elles avec une diminution des niveaux de protéines des jonctions serrées et adhérentes, une perte des cellules caliciformes. Ces changements déclenchent la production de cytokines pro-inflammatoires via une perturbation de l'axe HPA et une augmentation des niveaux de cortisol, ce qui entraîne à son tour une diminution des niveaux de 5-HT et de dopamine, du BDNF, et des enzymes IDO, TDO, kynurénine, conduisant potentiellement à une dépression (83).

Les troubles psychiatriques majeurs, tels que la dépression ont été associés à des perturbations immuno-inflammatoires et il a été prouvé qu'il y a un lien entre les deux (Figure 22) (88).

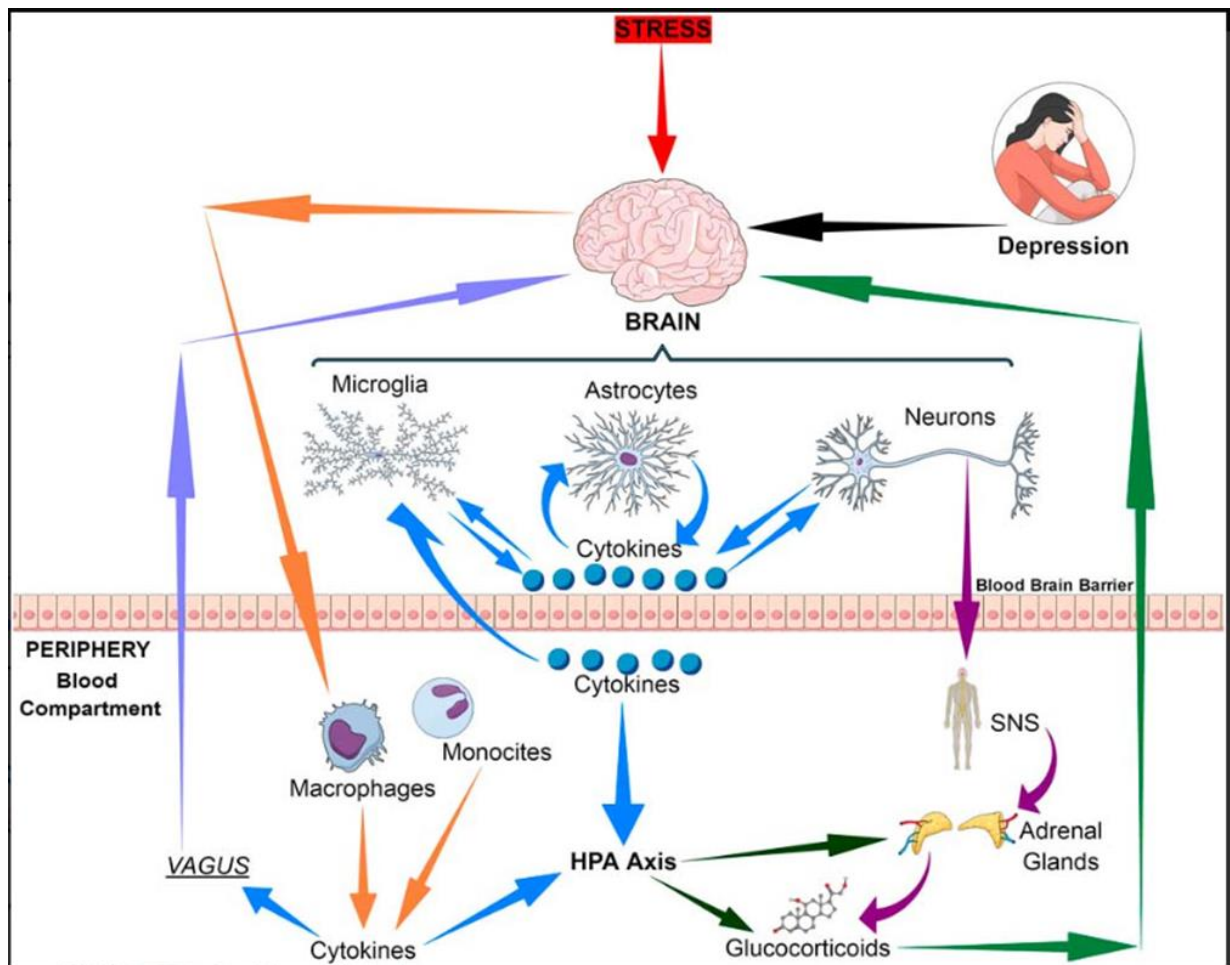


Figure 22 : Connexions bidirectionnelles entre le stress, le cerveau et les cytokines inflammatoires. HPA, axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ; SNS, système nerveux sympathique (88).

De plus, l'inflammation systémique persistante peut perturber l'intégrité structurale de la barrière hémato-encéphalique (BHE) en dégradant les protéines des jonctions serrées et d'ancrage dans des régions spécifiques du cortex frontal, de l'hippocampe et du striatum. (figure 23) (89).

La fragilisation de la BHE favorise le passage excessif de cellules immunitaires et de métabolites microbiens nocifs vers le cerveau (telles que des LPS) (64). Cela amplifie à son tour la libération de cytokines, de chimiokines et de messagers endocriniens associés au stress dans le parenchyme cérébral induisant une neuro-inflammation. Cette neuro-inflammation va induire des dysfonctionnement cérébraux et des troubles neuropsychiatriques (NPS) (90).

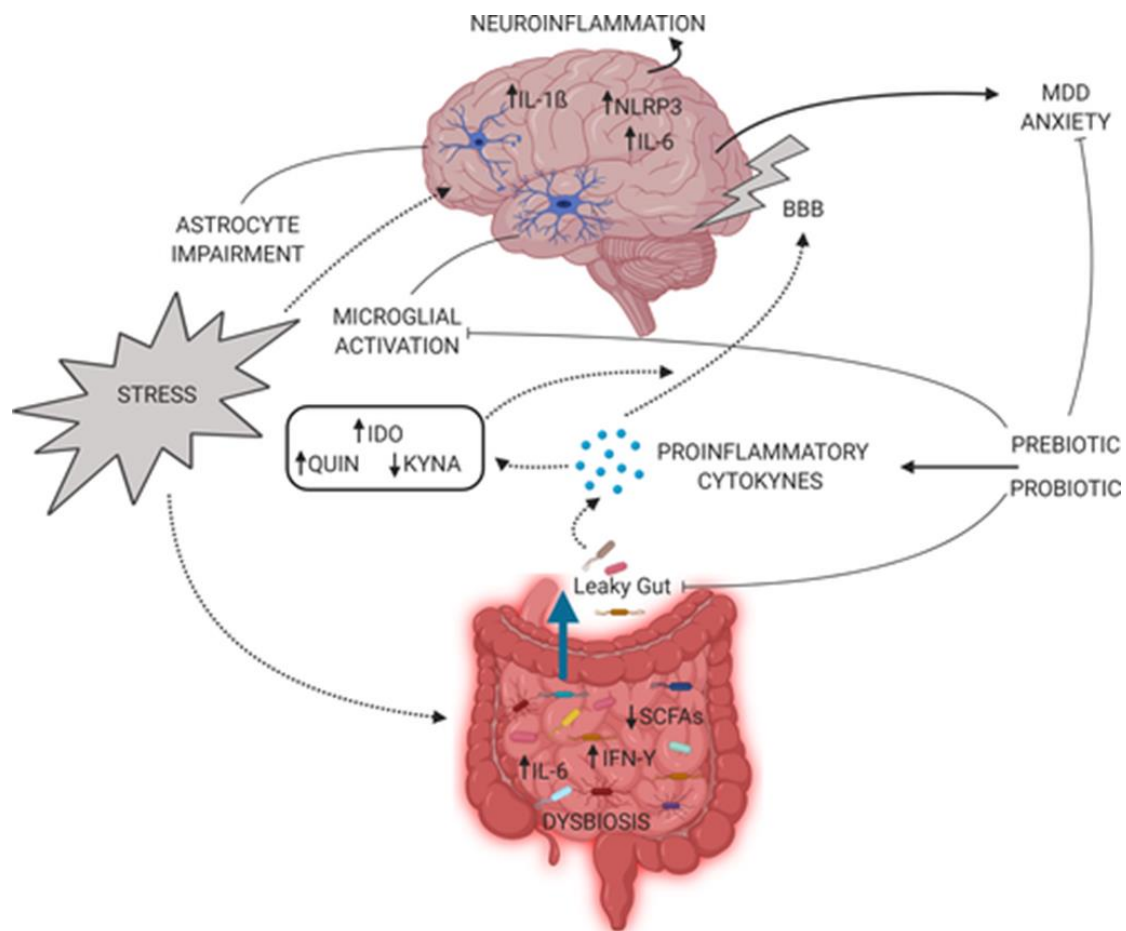


Figure 23 : Lien entre le microbiote intestinal, l'inflammation intestinale ainsi que l'inflammation du système nerveux central (89).

Parmi les espèces qui augmentent cette perméabilité intestinale, *Escherichia coli* et *Streptococcus viridans* sont cités. En contrepartie, il existe plusieurs souches bactériennes qui protègent la barrière intestinale et sont citées dans la partie 3.3.1.

3.4.2.2 Prolifération bactérienne et fongique

Une dysbiose peut causer une prolifération bactérienne qui ne profite pas au bon fonctionnement de l'organisme ainsi qu'une prolifération fongique non physiologique. Parmi les pathologies causées par la prolifération bactérienne on peut expliquer le syndrome de pullulation bactérienne dans l'intestin grêle par la présence de bactéries originaires du côlon de façon augmentée (83). Ce syndrome est souvent lié au syndrome du côlon irritable.

La prolifération fongique constitue une cause de pathologies au niveau de l'intestin également. *Candida albicans* est un genre fongique commensal également retrouvé dans la flore intestinale et sa prolifération excessive peut causer des infections du tractus intestinal, plus ou moins grave selon les compétences immunitaires de l'individu (91).

Il en résulte donc une diminution de l'absorption de nutriments bénéfiques ou essentiels tels que les acides aminés, vitamines et acides gras polyinsaturés. Ainsi qu'une augmentation de la synthèse de composés délétères tels que l'ammoniaque, des phénols, indoles et sulphides (92).

3.4.2.3 Une modulation de la synthèse de neurotransmetteurs dans la dépression

Il a été établi que certaines bactéries sont capables de synthétiser certains neurotransmetteurs (tableau VII) (31). Cependant, les liens entre le microbiote intestinal et le métabolisme des neurotransmetteurs restent mal compris (93).

Tableau VII : Liste non exhaustive de certains neurotransmetteurs et les bactéries qui les synthétisent (31)

Neurotransmetteurs	Certaines bactéries qui les synthétisent
Sérotonine (5-HT)	<i>Canduda, streptococcus, Escherichia et Enterococcus</i>
Acide gamma-aminobutyrique (GABA)	<i>Lactobacillus et Bifidobacterium</i>
Noradrénaline	<i>Escherichia, Bacillus et Saccharomyces</i>
Dopamine	<i>Bacillus</i>
Acétylcholine	<i>Lactobacillus</i>

Une étude visant à examiner les réactions neuro-inflammatoires dans la dépression induite par un stress de contention chronique (SCC) sur des souris a été effectuée. Cette étude vise également à préciser les liens potentiels entre le microbiote intestinal et le métabolisme des neurotransmetteurs. Il a été démontré qu'un SCC entraîne une diminution des niveaux de 5-hydroxytryptamine (5-HT), de dopamine (DA), de noradrénaline (NA) dans le plasma, ainsi que des métabolites associés, avec une augmentation significative des populations d'*Helicobacter*, de *Lactobacillus* et d'*Oscillibacter*, et une diminution des populations de *Parabacteroides*, de *Ruminococcus* et de *Prevotella* (94).

3.4.2.4 Induction de maladies

Il a été mis en évidence que plusieurs pathologies sont corrélées au dérèglement de l'équilibre de la flore intestinale. Cela regroupe les maladies inflammatoires chroniques (MICI) (95,96), la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces maladies sont associées à un système immunitaire intestinal incorrectement activé (50).

Les maladies cardio- et cérébro-vasculaires, cardio-métaboliques, l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète et l'obésité ont souvent une cause multifactorielle (génétique, nutritionnelle et environnementale). Pourtant, les résultats des recherches faites jusqu'à ce jour orientent vers un facteur supplémentaire qui favoriserait ces pathologies, à savoir le microbiote intestinal (figure 24) (97).

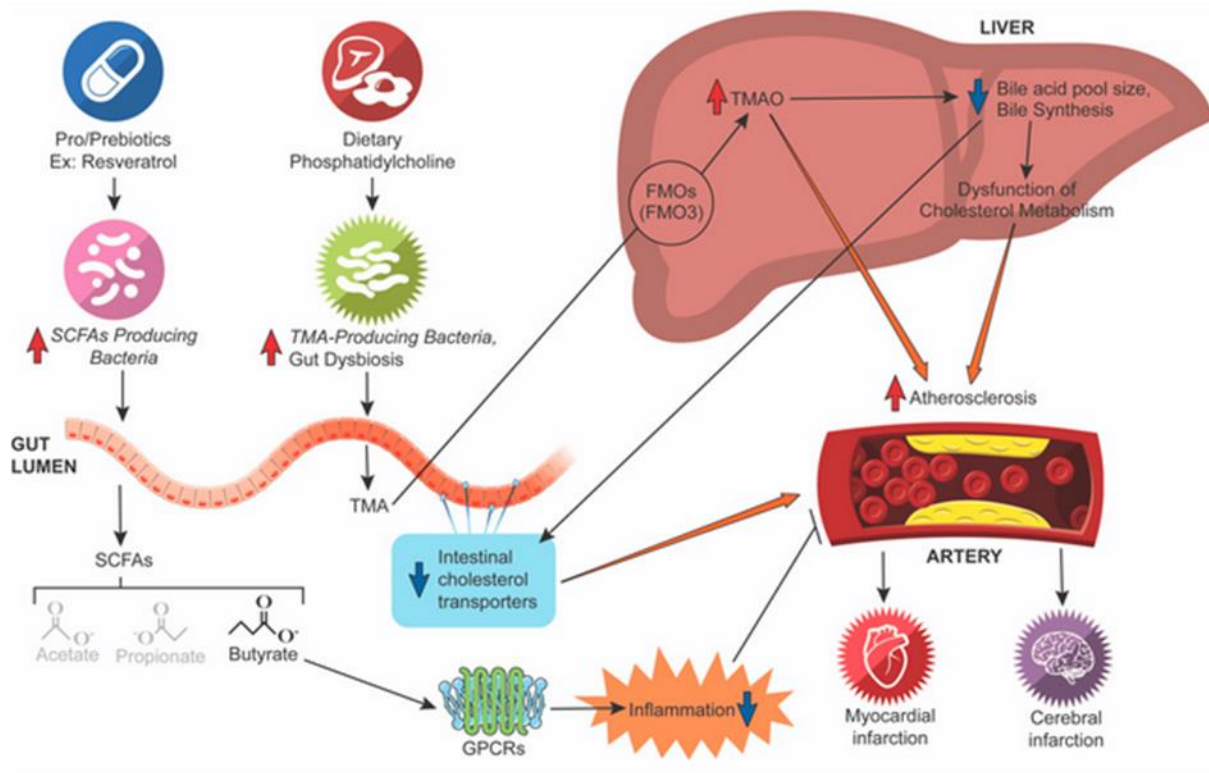


Figure 24 : implication du microbiote dans différentes pathologies (97).

Le mécanisme du lien entre l'apparition de l'obésité et du diabète avec le microbiote intestinal est directement corrélé à l'apparition d'une inflammation intestinale chronique. Cette inflammation chronique apparaît par l'augmentation des graisses dans l'alimentation, qui augmentent à leur tour la proportion des bactéries à Gram négatif dans l'intestin. Ces bactéries vont produire des LPS (cf. 3.3. Les fonctions du microbiote intestinal). En effet, ces LPS vont atteindre les tissus adipeux par la circulation sanguine, créant ainsi une inflammation chronique du tissu. Cette inflammation chronique va mener à une insulino-résistance chronique qui mènera subséquemment au diabète et à l'obésité (61).

Des travaux démontrent également le lien avec certaines maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson (98).

Le microbiote peut aussi intervenir dans le développement de troubles psychiatriques telles que la schizophrénie, l'anxiété, la dépression ou les troubles bipolaires. Indubitablement, le microbiote serait juste un facteur parmi de nombreux facteurs favorisant le développement de ces pathologies (génétiques, épigénétiques, environnementaux, psychologiques...). Cela peut être induit par la perturbation de l'équilibre entre des cytokines pro- et anti-inflammatoires sous l'action de LPS (99).

L'usage de l'alcool peut mener à une dysbiose et une modification des grands phylum bactériens, ce qui mènerait à des troubles psychologiques tels que l'anxiété et la dépression (figure 25) (100).

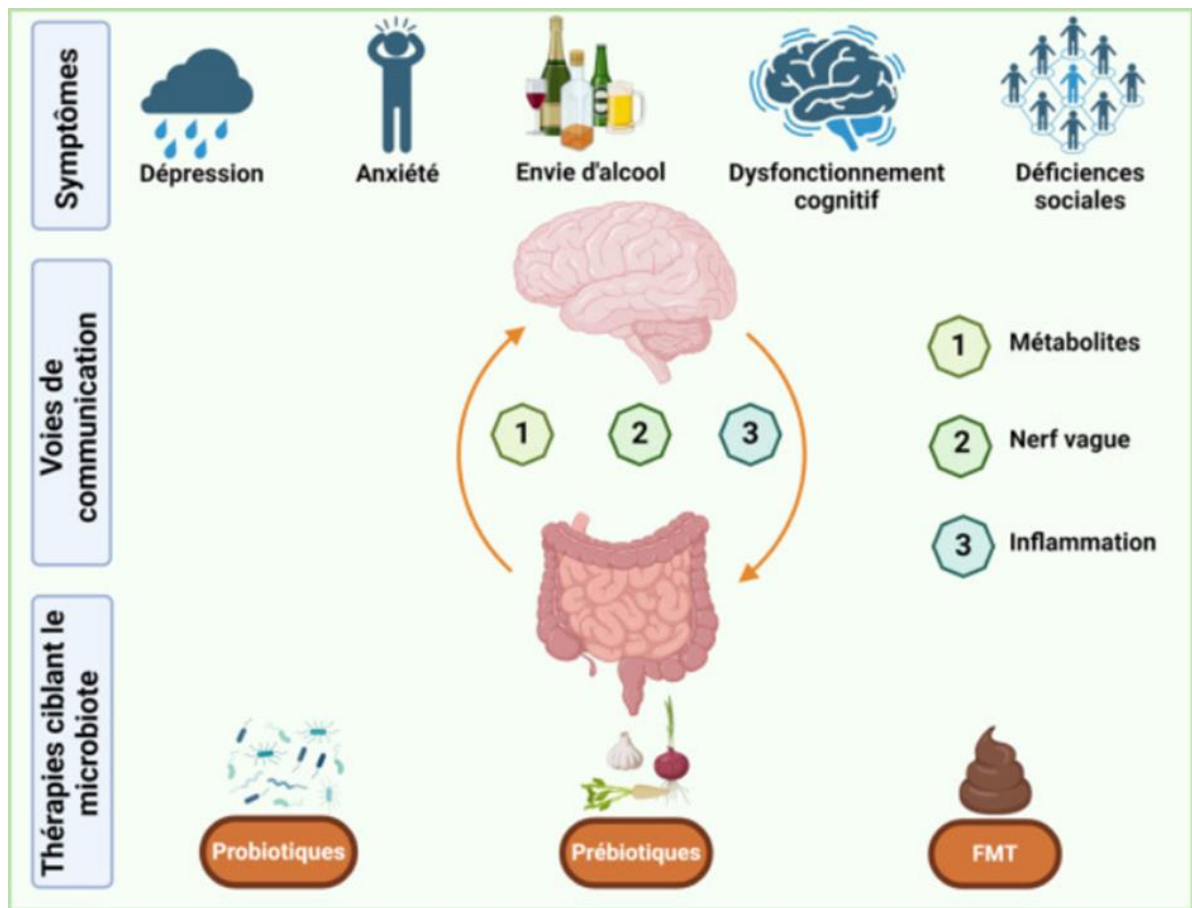


Figure 25 : Implication de l'axe intestin-cerveau dans le trouble de l'usage de l'alcool (100)

Les bactéries intestinales qui produisent des AGCC, comme *Roseburia* et *Faecalibacterium*, sont moins abondantes chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. Cependant, la plupart des études sont entravées par des insuffisances méthodologiques, notamment la petite taille de l'échantillon, des diagnostics peu clairs, l'absence de prise en compte des facteurs de confusion et un traitement bioinformatique insuffisant, ce qui pourrait contribuer à des résultats inconsistants (101).

4 L'axe intestin-cerveau et la dépression

4.1 Définition

Le terme d'axe microbiote-intestin-cerveau fait référence à un réseau bidirectionnel. La communication entre le microbiote, l'intestin et le cerveau se fait de différentes manières. Cette communication se fait par la voie neurologique, immunitaire, métabolique ou par la voie des peptides biologiquement actifs (figure 26) (102).

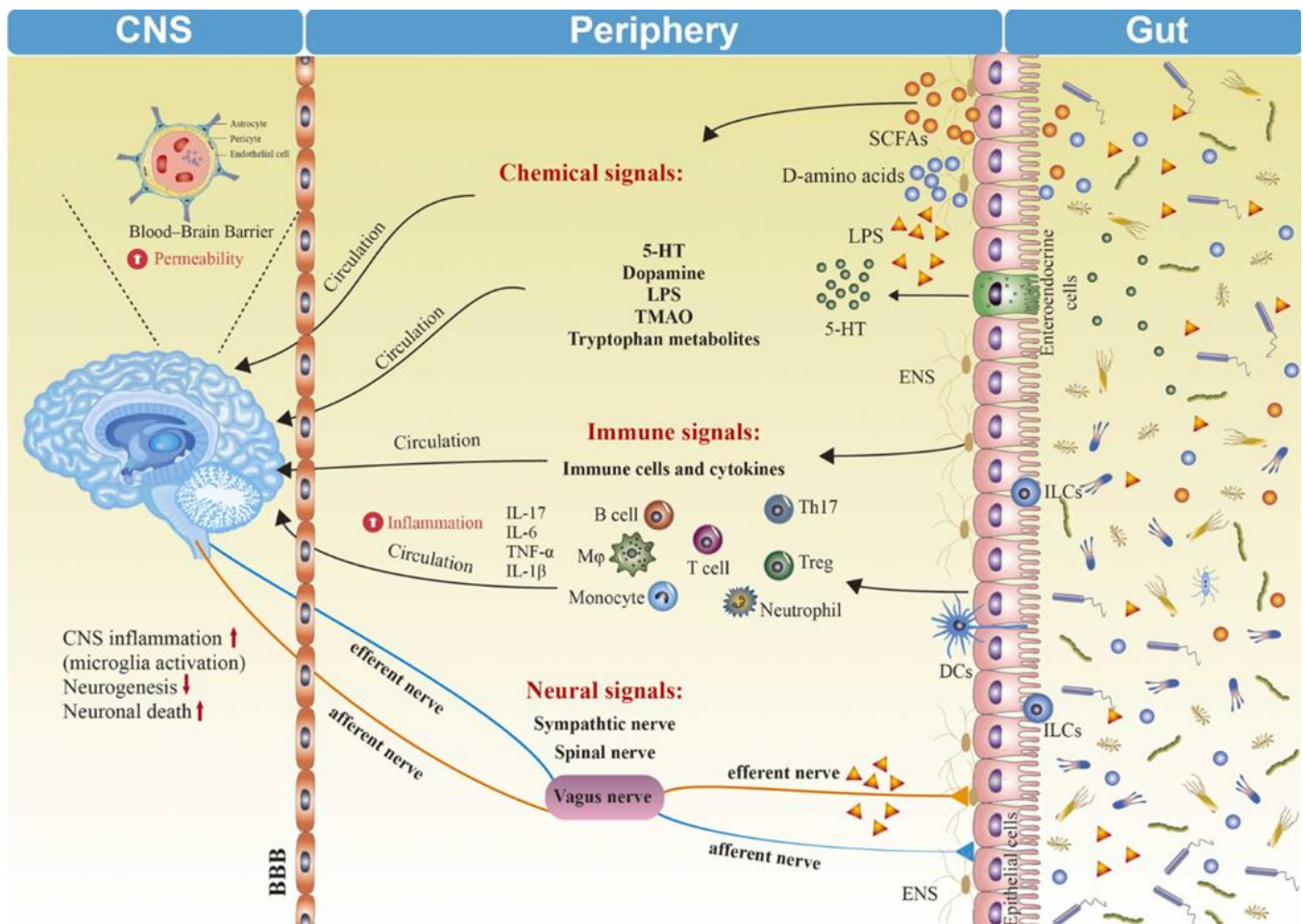


Figure 26 : Le rôle de l'axe cerveau-intestin-microbiote. Les principales voies de l'axe cerveau-intestin-microbiote sont illustrées entre le système nerveux central (SNC), la périphérie et l'intestin. SNC : système nerveux central, 5-HT : 5-hydroxytryptamine, IL: interleukine, ILC : cellules lymphoïdes innées, LPS : lipopolysaccharide, SCFA : acide gras à chaîne courte, TMAO : triméthylamine N-oxyde, TNF-α : facteur de nécrose tumorale α. (102)

Cette communication bi-directionnelle est possible grâce à plus de 200 millions de neurones contenu dans l'intestin. Cependant, plus de 80% de ces neurones sont afférents. Lors de la dysbiose, plusieurs produits microbiens, tels que des métabolites, des neurotransmetteurs et des cytokines, peuvent accéder au cerveau par la circulation sanguine et modifier l'information transmise au système nerveux central (figures 27 et 28) (71,102).

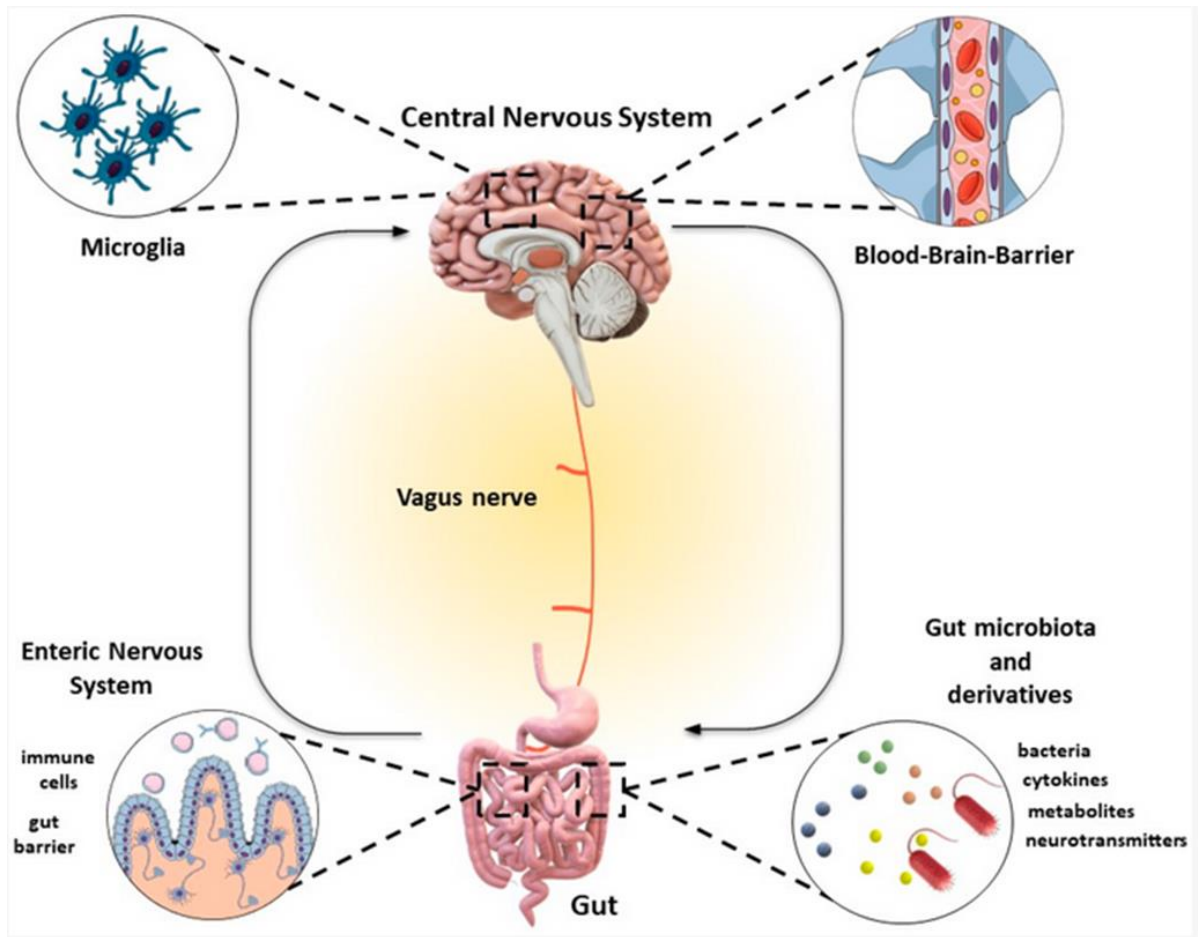


Figure 27 : Les mécanismes de la communication bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et l'axe intestin-cerveau (AIC). Le microbiote interagit avec l'AIC de manière directe avec les entérocytes (message entérique), via les cellules immunitaires (message immunitaire), et par le biais des terminaisons nerveuses (message neuronal) du nerf vague, influençant ainsi le système nerveux central (SNC) (71)

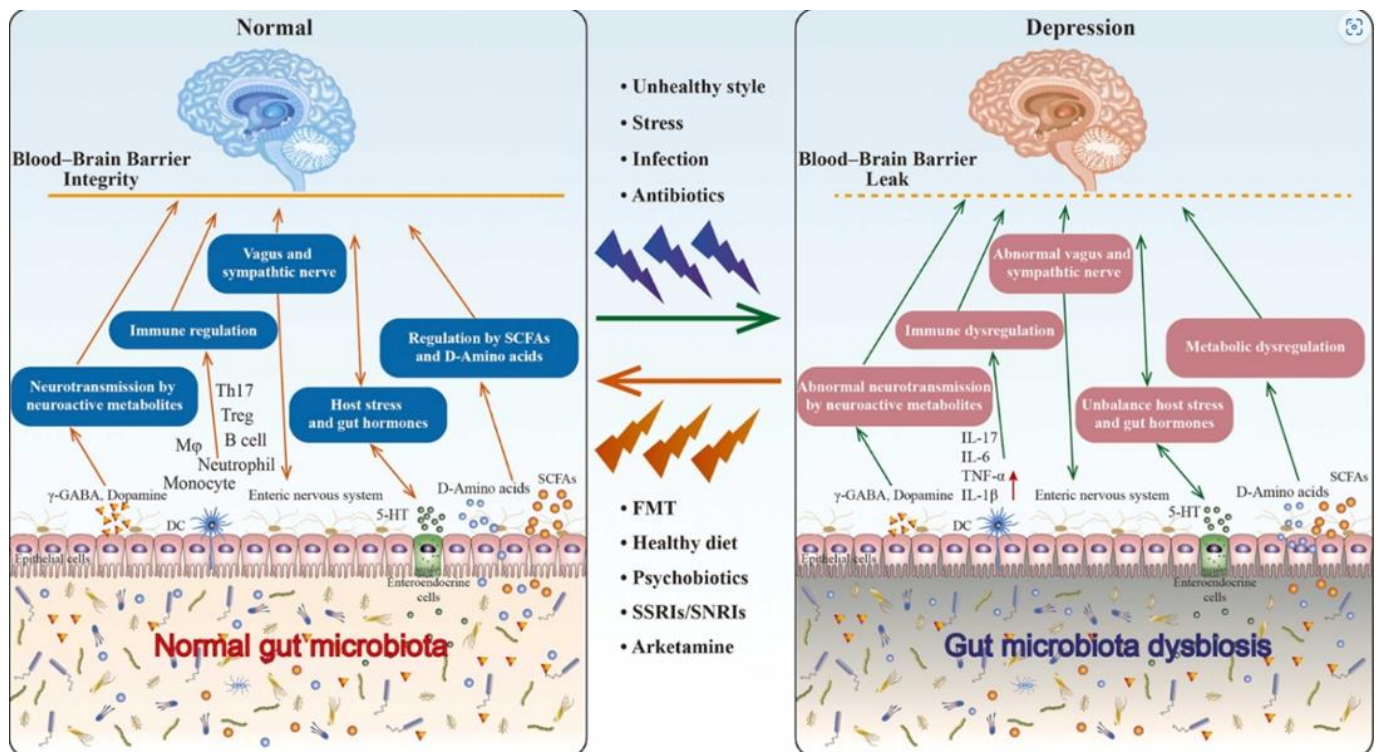


Figure 28 : Le rôle de l'axe cerveau–intestin–microbiote dans la dépression. SNC : système nerveux central, DC : cellule dendritique, 5-HT : 5-hydroxytryptamine, IL : interleukine, SCFA : acide gras à chaîne courte, TNF-α : facteur de nécrose tumorale α (102).

4.2 La voie neurologique

Il a été prouvé que la communication entre le cerveau et l'ensemble du microbiote-intestin repose en partie sur le système nerveux entérique (SNE). Le SNA communique avec le SNE via l'intermédiaire d'un réseau complexe de neurones sensoriels, moteurs et d'interneurones (103).

Le microbiote intestinal est relié au cerveau par plusieurs axes, dont le nerf vague qui fait partie du système nerveux autonome parasympathique, le principal composant du système nerveux autonome (104).

Cette voie est modulée par l'intermédiaire de neurotransmetteurs produits par le microbiote intestinal tels que l'adrénaline, noradrénaline, l'acétylcholine, la dopamine et la sérotonine qui vont directement ou indirectement agir au niveau du SNC (figure 29) (104). Il est également constaté que le nerf vague est constitué de 80 % de fibres afférentes (105).

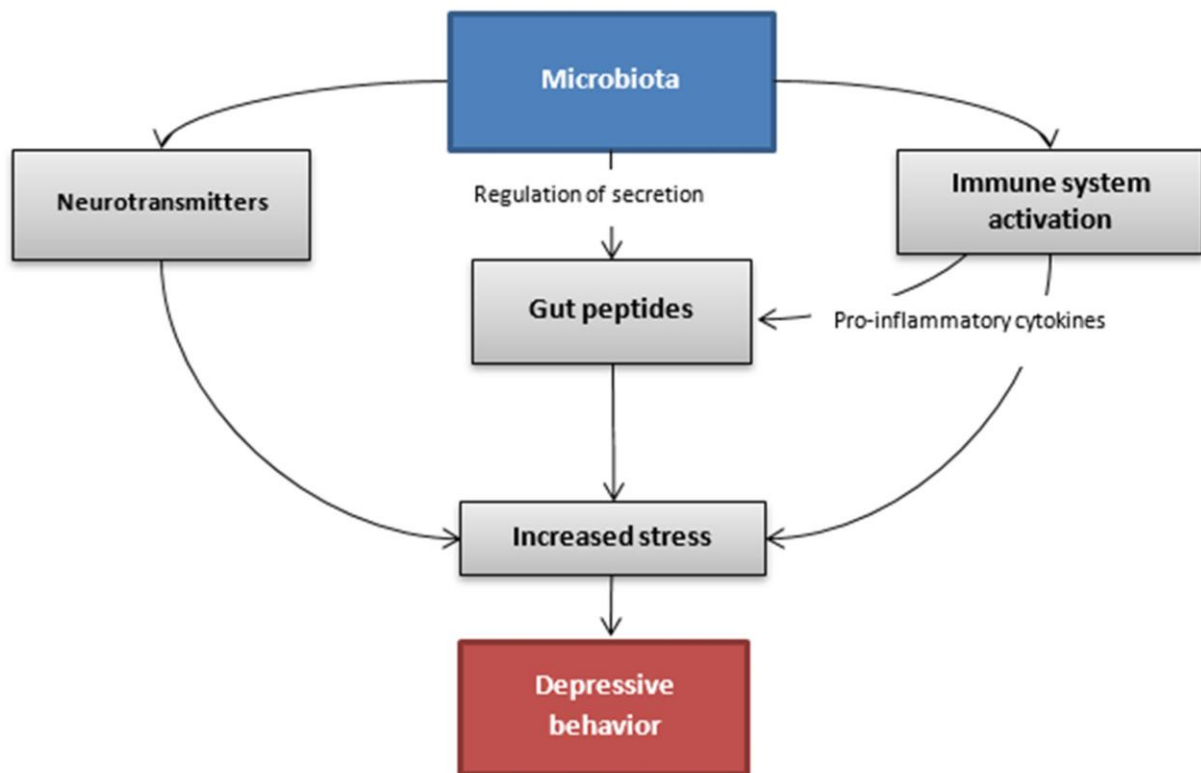


Figure 29 : Voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau dans un état dépressif (104).

4.3 La voie des composés neuro-actifs et métaboliques :

Plusieurs études démontrent que les micro-organismes qui constituent notre flore intestinale produisent plusieurs molécules neurochimiques dont l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine et l'histamine. De plus le microbiote est également capable de produire des AGCC mais aussi du tryptophane (le précurseur de la sérotonine) ainsi que des acides gras à longues chaînes (AGCL) tels que l'acide linoléique (89). Les AGCC produits par le microbiote intestinal ont la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Ces acides gras sont nécessaires à l'homéostasie de la microglie, des cellules gliales se trouvant dans le SNC afin d'exercer leur rôle de protection (106).

Cet axe n'est pas pleinement clarifié de sa complexité et des différents facteurs qui peuvent intervenir (107).

4.3.1 Le GABA

L'acide gamma-aminobutyrique est un acide aminé naturellement présent dans l'organisme qui est produit à partir de glutamine, magnésium et manganèse. C'est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Le dysfonctionnement de ce neurotransmetteur est lié à l'anxiété et la dépression (108). Ces dernières pathologies sont

très fortement liées aux troubles intestinaux fonctionnels. Ainsi, des données émergentes mettent en lumière le fait que l'ingestion orale de GABA pourrait avoir des effets bénéfiques sur le cerveau et la psyché (109).

Plusieurs souches bactériennes ont été isolées par leur pouvoir à produire le GABA à partir du glutamate avec la même voie de biosynthèse qui se produit au niveau des tissus neuronaux, et en particulier *Bifidobacterium adolescentis* (110). L'équipe du docteur Casertano a pris treize souches de bactéries lactiques caractérisées pour leur capacité *in vitro* à produire des neurotransmetteurs. *L. brevis* et *L. plantarum* ont été sélectionnées en fonction de leur capacité à produire du GABA et de l'acétylcholine *in vitro* mais également *in vivo* sur une sélection de sujets souffrants de dépression (111).

Lactobacillus rhamnosus pourrait aussi réguler l'expression des récepteurs GABA dans le cerveau, exerçant ainsi un effet bénéfique sur la gestion des troubles de l'humeur (90), ainsi que l'atténuation de l'hyperactivité de l'axe HPA induisant la dépression lors du sevrage lié à l'addiction (112).

4.3.2 La sérotonine

La sérotonine, également appelé 5-hydroxytryptamine (5-HT), est une monoamine de la famille des indolamines. C'est un neurotransmetteur du système nerveux central. Elle est impliquée dans la gestion des humeurs et est associée à l'état de bonheur. La sérotonine est également impliquée dans le cycle circadien, dans l'hémostase, la mobilité digestive, dans le stress, l'anxiété, les phobies et la dépression lorsqu'elle est en déséquilibre (113).

La 5-HT, produite par les cellules entérochromaffines (EC) dans le tractus digestif à partir du tryptophane luminal du côlon par les bactéries sporulantes, est essentielle pour maintenir la fonction intestinale et l'homéostasie. Les stimuli nutritionnels et non nutritionnels dans la lumière intestinale peuvent moduler la capacité des cellules EC à produire de la 5-HT de manière spécifique dans le temps et l'espace, régulant ainsi la physiologie intestinale et la réponse immunitaire (114). Les vésicules extracellulaires bactériennes ont la capacité de traverser la barrière BHE transportant la sérotonine vers l'hippocampe (115).

Le précurseur de la sérotonine est l'acide aminé L-tryptophane (figure 30) (116). Le tryptophane est présent dans les viandes (poulet rôti avec la peau, dinde, oie...), dans les graines et oléagineux (graines de sésame, noix, amandes, noix de cajou...), dans les céréales et légumineuses (pois cassé, fèves de soja, riz complet...), les poissons et crustacés (morue, thon, langouste...), les œufs et les produits laitiers (117). Le métabolisme du tryptophane est étroitement lié à la santé intestinale. Une flore intestinale équilibrée favorise sa transformation en sérotonine et en métabolites bénéfiques comme l'acide quinolinique et l'acide kynurénique, qui jouent un rôle clé dans la neuroprotection et l'équilibre émotionnel.

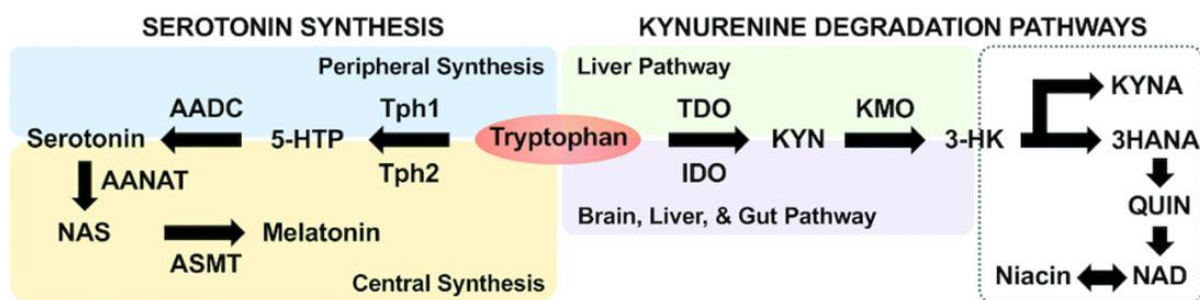


Figure 30 : Le métabolisme du tryptophane via les voies de synthèse de la sérotonine et celle des kynurénines (116).

Le microbiote intestinal peut moduler les systèmes de 5-HT de l'hôte à la fois directement et indirectement (figure 31) (116). Les actions directes modifient l'expression des gènes clés liés à la 5-HT pour favoriser la biosynthèse de la sérotonine, chez des souris GF. Indirectement, le microbiote produit de nombreux métabolites microbiens, dont les actions peuvent influencer les systèmes sérotoninergiques de l'hôte de différentes manières (118). Notamment, par le métabolisme de ses précurseurs (le tryptophane), sa recapture et la modulation du système immunitaire (115).

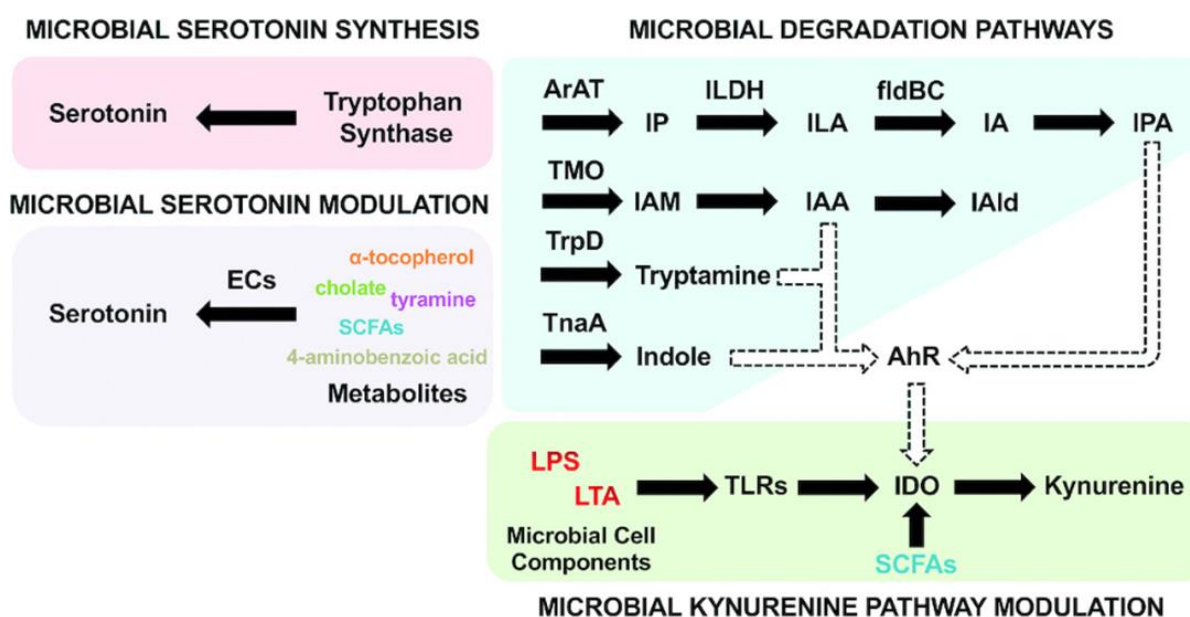


Figure 31 : Les différentes voies de modulation, directes ou indirectes, du tryptophane par le microbiote intestinal. AhR : récepteur des hydrocarbures aromatiques ; ArAT : transaminase des acides aminés aromatiques ; ECs : cellules entérochromaffines ; fldBC : phényllactate déshydratase ; IA : acide indole acrylique ; IAA : acide indole-3-acétique ; IAld : indole-3-aldéhyde ; IAM : indole-3-acétamide ; IDO : indoleamine 2,3-dioxygénase ; ILA : acide indole-3-lactique ; ILDH : indolelactate déshydrogénase ; IP : indole-3-pyruvate ; IPA : acide indolique-3-propionique ; LPS : lipopolysaccharides ; LTA : acide lipotéichoïque ; SCFA : acides gras à chaîne courte ; TLR : récepteur de type Toll ; TMO : tryptophane-2-monooxygénase ; TnaA : tryptophanase ; TrpD : tryptophane décarboxylase (116).

La dépression et la maladie d'Alzheimer ont été associées à une augmentation importante des *Ruminococcus* et *Actinobacteria* (figure 32), ainsi qu'à une réduction substantielle de la colonisation intestinale par *Akkermansia muciniphila*. Grâce à l'utilisation

d'une source alimentaire de tryptophane, plusieurs membres du microbiote intestinal ont été recrutés pour la production de la 5-HT, et de multiples métabolites microbiens (tels que le butyrate et du tryptophane et des composés indoliques) contribuent à la modulation de la sérotonine centrale (119).

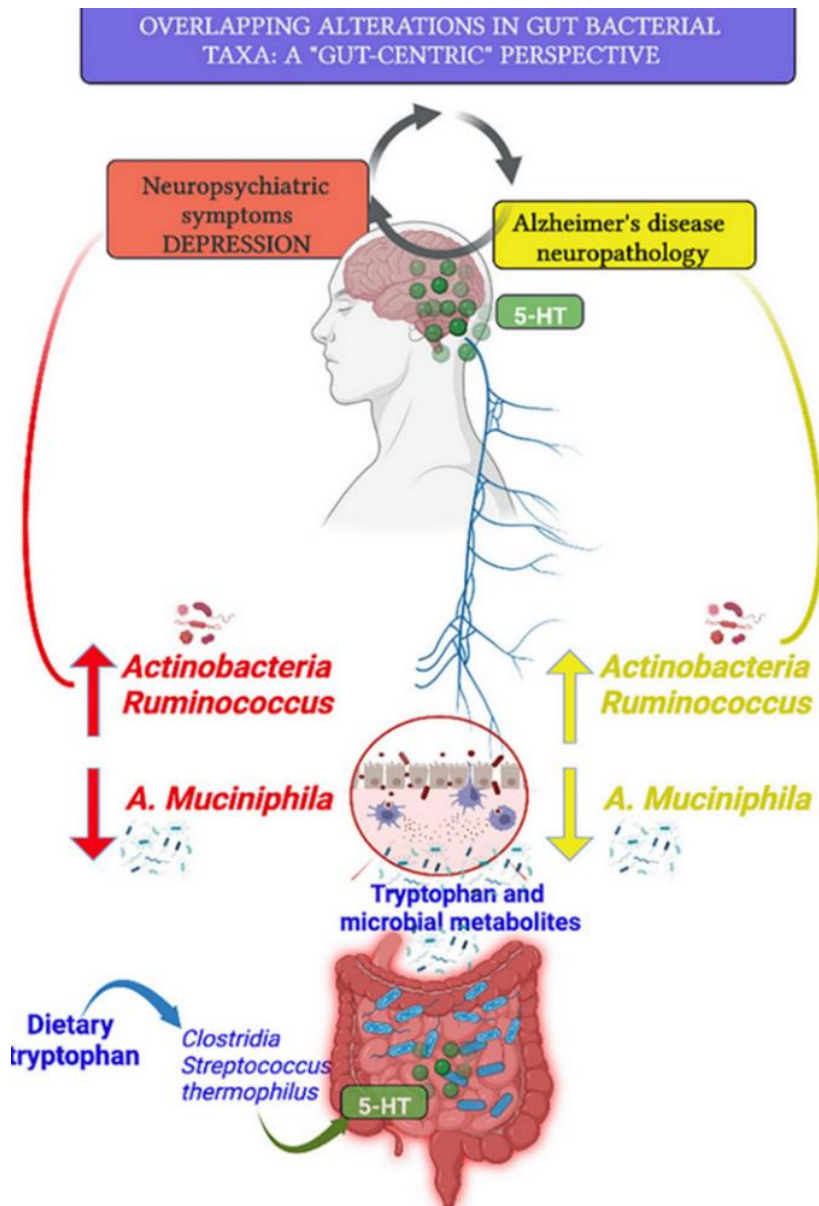


Figure 32 : Illustration de certaines altérations spécifiques à la dérégulation certains taxons bactériens intestinaux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et en comorbidité avec des symptômes neuropsychiatriques (119).

4.3.3 Les catécholamines

Les catécholamines sont des composés organiques jouant un rôle d'hormones ou de neurotransmetteurs. Elles sont synthétisées à partir de la tyrosine (120).

Plusieurs fonctions du SNC sont contrôlées par les catécholamines, telles que la dopamine, adrénaline (épinephrine) et la noradrénaline (norépinephrine). Les différentes fonctions de ces peptides sont le contrôle moteur, le traitement de la mémoire, la régulation des émotions, la cognition ainsi que la régulation endocrinienne. La dopamine est un neurotransmetteur qui joue un rôle essentiel à la fois périphérique et central dans des fonctions vitales telles que la cognition, la récompense, la satiété, les mouvements moteurs volontaires, le plaisir et la motivation (121).

L'adrénaline agit en tant que neurotransmetteur dans le SNC et en tant qu'hormone dans la circulation sanguine au niveau les autres organes ; tandis que la noradrénaline est principalement considérée comme un neurotransmetteur essentiel du système nerveux sympathique périphérique (122).

Le dysfonctionnement de ces neurotransmetteurs peut être impliqué dans certains troubles neuropsychiatriques tels que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ainsi que les troubles dépressifs majeurs (123).

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans le maintien de concentrations adéquates de dopamine via une communication bidirectionnelle complexe microbiote-intestin-cerveau facilitant à la fois sa synthèse et la dégradation de ses métabolites. Parmi les genres clés du microbiote intestinal qui interviennent dans le métabolisme de la dopamine on retrouve *Prevotella*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus* et *Ruminococcus* (figure 33) (124).

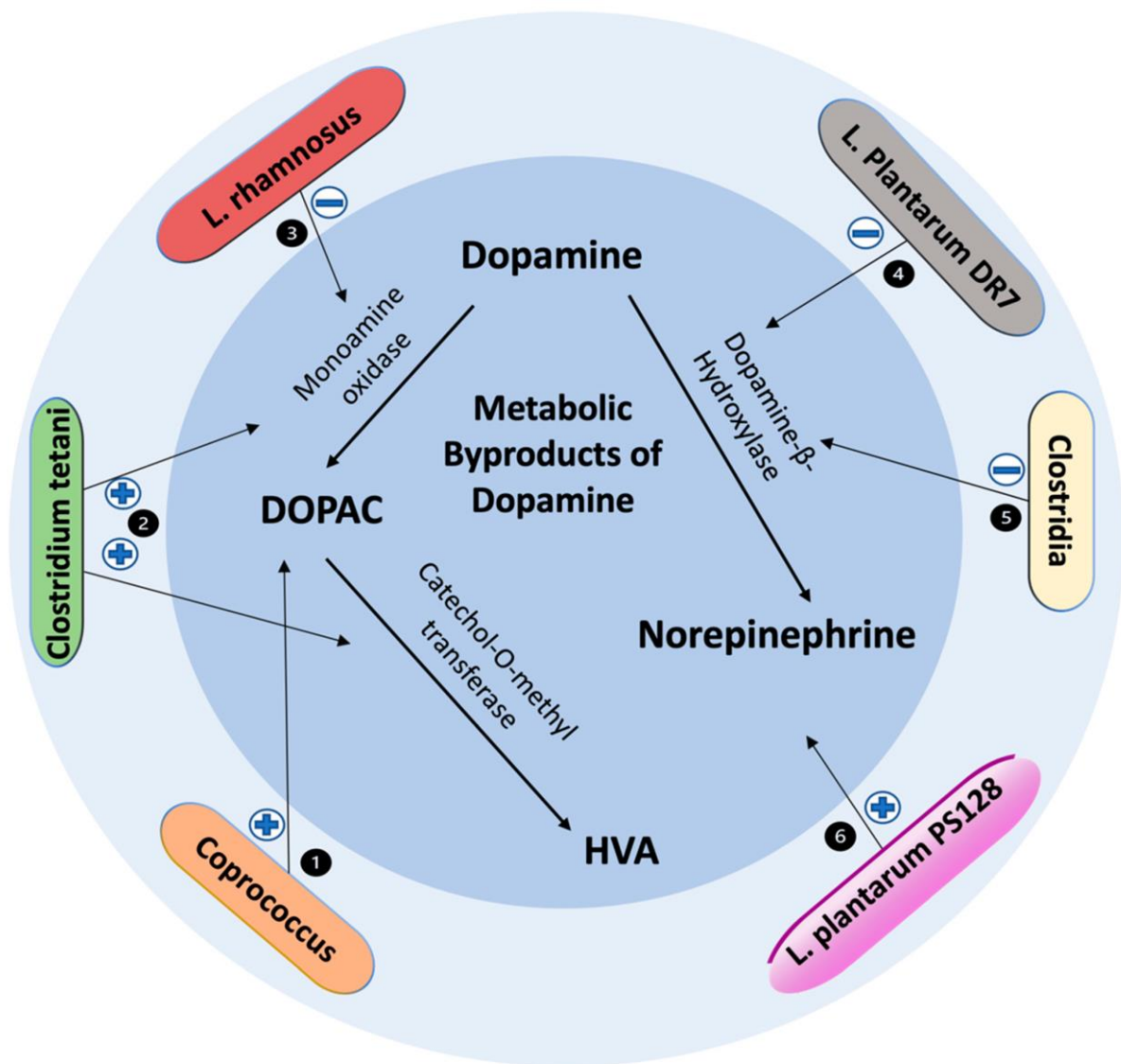


Figure 33 : Effets du microbiote intestinal sur les produits de dégradation du métabolisme de la dopamine. *Coprococcus comes* et *Coprococcus catus* sont fortement associés au potentiel de synthèse du DOPAC. *Clostridium tetani* a des effets délétères sur la dopamine, favorisant sa dégradation en HVA via le DOPAC, métabolite de la dopamine. *Lactobacillus rhamnosus* régule à la baisse la MAO. *Lactobacillus plantarum* DR7 régule à la baisse la Dopamine β -hydroxylase. Les espèces de *Clostridia* ont montré qu'elles dérégulent la Dopamine β -hydroxylase. L'administration de *Lactobacillus plantarum* PS128 améliore le métabolisme de la dopamine et augmente les niveaux de norépinéphrine. Abréviations : MAO, monoamine oxydase ; DOPAC, acide 3,4-dihydroxyphénylacétique ; HVA, acide homovanillique (124).

De plus, une étude examinant l'effet de certains probiotiques chez des souris GF, les résultats comportementaux ont montré que la souche vivante de *L. plantarum* exerçait un effet anxiolytique, accompagné de niveaux plus élevés de DA (dopamine) et de HVA (acide homovanillique) dans le striatum, mais pas dans le cortex préfrontal, ni l'hippocampe (125).

4.3.4 L'acétylcholine

L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur monoamine naturellement présent dans les systèmes nerveux centraux et périphériques. C'est le principal neurotransmetteur du système nerveux autonome et des nerfs efférents somatiques qui innervent les muscles squelettiques. Il joue un rôle principal dans les fonctions cognitives en particulier la mémoire et l'apprentissage. L'ACh est synthétisé par la choline acétyltransférase dans le SNC et par la choline acétyltransférase et la canitine acétyltransférase dans le SNP. Il a été retrouvé dans les tissus épithéliaux gastro-intestinaux ainsi qu'uro-génitaux (126).

Une signalisation optimale de l'ACh est importante pour maintenir l'attention soutenue et faciliter l'apprentissage et la mémoire. En même temps, des études humaines et animales ont démontré des niveaux accrus d'ACh dans le cerveau lors des épisodes dépressifs et une augmentation des symptômes d'anxiété, de dépression et de réactivité au stress lorsque la dégradation de l'ACh est altérée (127).

Les bactéries de la flore intestinale sont également capables de produire de l'ACh, mais en moindre quantité par rapport aux quantités produites par l'être humain (128). Parmi les bactéries de la flore intestinale qui produisent l'ACh, il a été trouvé que les *E. coli*, les *Staphylococcus aureus* et les *Bacillus subtilis* étaient capables de produire des quantités plus ou moins significatives (129).

4.3.5 L'histamine

L'histamine possède une fonction régulatrice de la vasomotricité. Cette molécule est produite à partir de la L-histidine, via l'histidine décarboxylase (130).

Il a été également démontré que certaines bactéries ont la capacité de synthétiser l'histamine car elles contiennent l'histidine décarboxylase (*Lactobacillus reuteri*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus* et *Enterococcus*) (131).

La production de l'histamine par les bactéries de la flore intestinale mène à la suppression de la production du facteur pro-inflammatoire de nécrose tumoral (TNF). En plus de cet effet, la production de l'histamine entraîne la modulation du système immunitaire ainsi que les signalisations dans le système nerveux entérique (132).

Il a également été démontré dans une étude sur des souris que l'histamine joue un rôle de régulation du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et indirectement, via l'effet du BDNF joue un rôle dans la neuroplasticité du cerveau (32).

Cependant, il est nécessaire de faire d'autres études afin de déterminer le rôle de l'histamine produite par les bactéries de la flore intestinale.

4.3.6 Les acides gras à chaînes courtes

Les principaux AGCC sont ; l'acétate, le propionate et le butyrate (figure 34)(133).

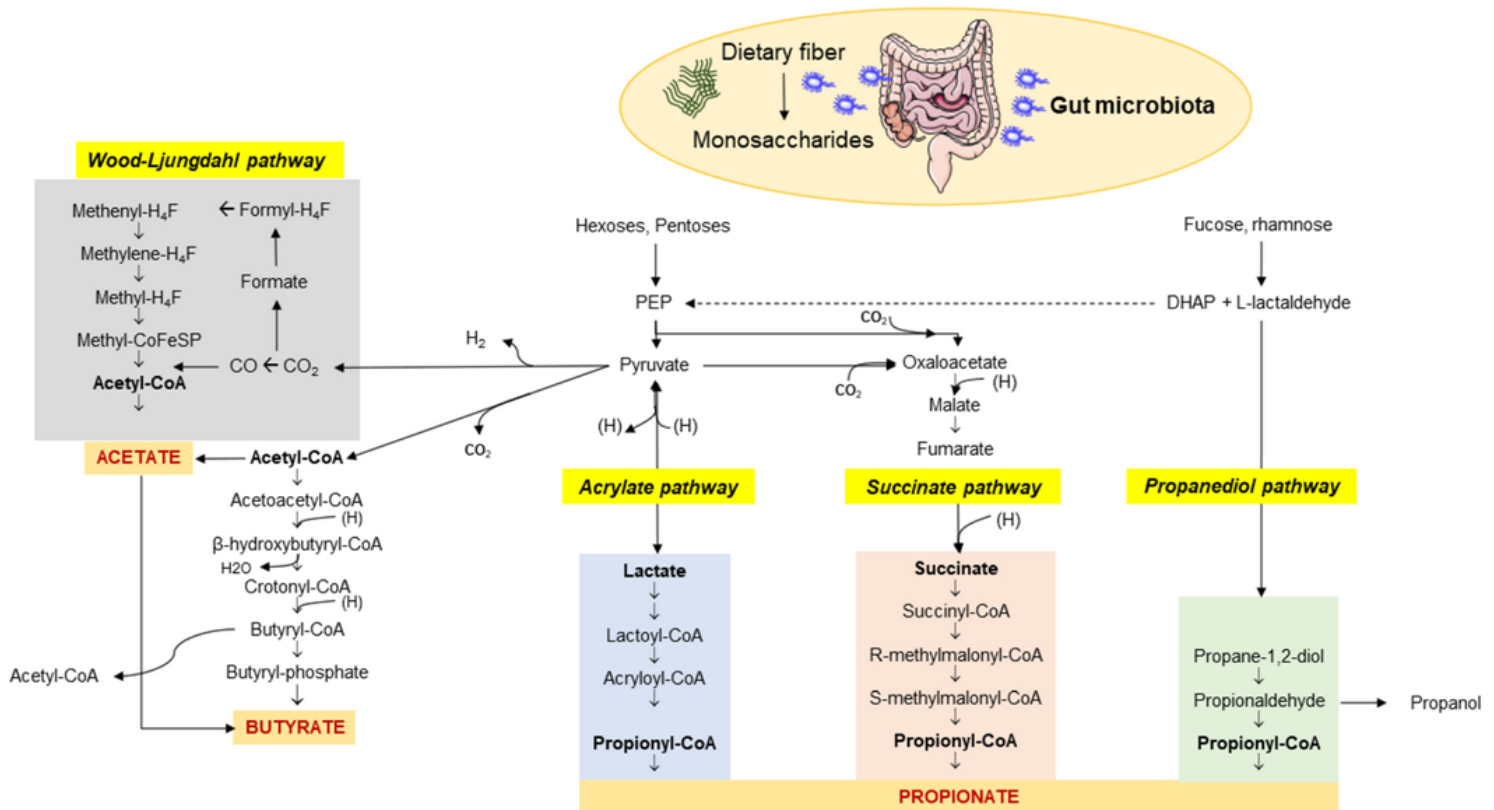


Figure 34 : Voies impliquées dans la biosynthèse des AGCC à partir des fibres alimentaires et de la fermentation des glucides par le microbiote colique (133)

Premièrement, les AGCC sont une source clé d'énergie pour les cellules du côlon et de l'iléon et influencent le maintien de l'étanchéité de la barrière épithéliale intestinale ainsi que la maturation et la régulation du système immunitaire en régulant l'expression de gènes associés (134).

Ils régulent la fonction des cellules immunitaires innées, telles que les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques, participant ainsi au système immunitaire (135). De plus, les AGCC peuvent également réguler la différenciation des cellules T et B, ainsi que l'immunité adaptative antigène-spécifique qu'elles médient. Leur fonction de régulation de la réponse immunitaire afin de prévenir une réponse immunitaire excessive (figure 35) (136), retarde ainsi la progression clinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Par ailleurs, ils régulent également la neuro-inflammation en diminuant la perméabilité de la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique, tout en inhibant des voies inflammatoires telles que NF-κB. Ils limitent ainsi la production de cytokines pro-

inflammatoires (comme IL-6 et TNF- α), responsables d'une activation excessive des microglies et d'un stress oxydatif, aggravant les symptômes dépressifs (135). Ils ont également la capacité de traverser la BHE lors de la réponse immunitaire.

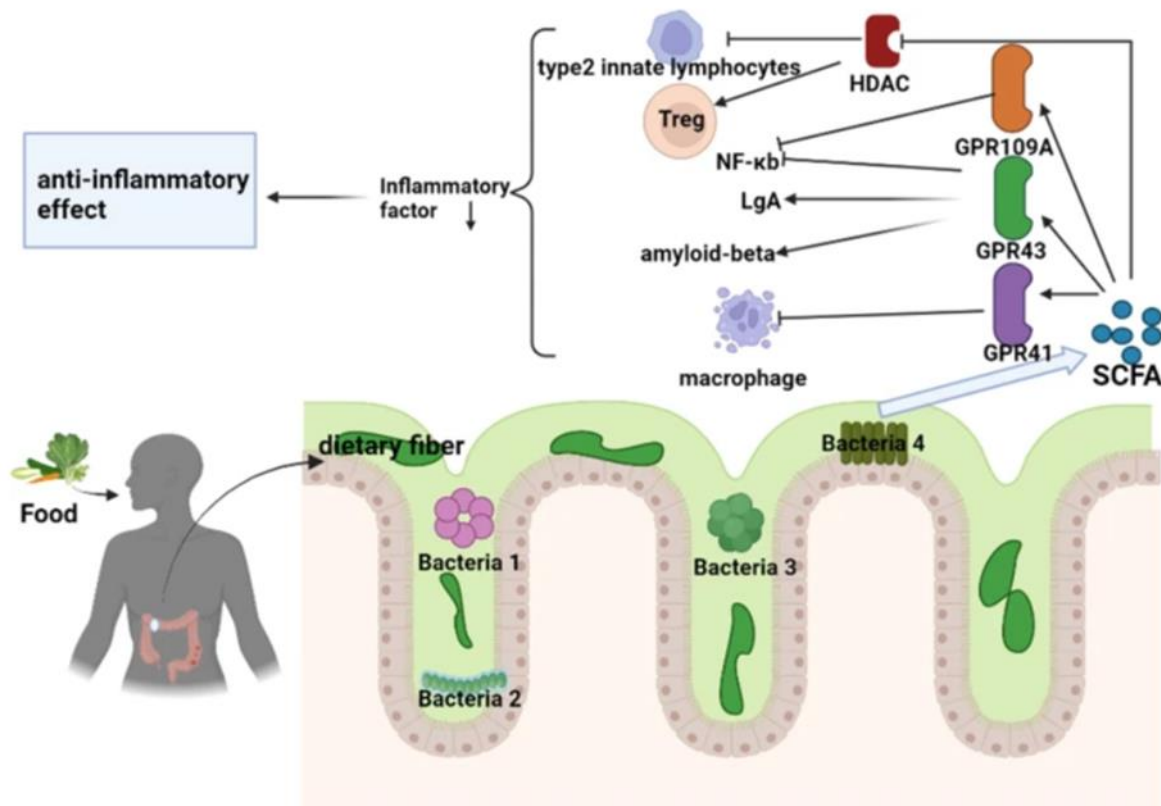


Figure 35 : Illustration des AGCC qui exercent des activités anti-inflammatoires via les différents acteurs du système immunitaire (136).

Une étude a été menée par Min Wu et son équipe pour explorer les associations entre des perturbations de neurotransmetteurs, les AGCC et les altérations du microbiote intestinal chez des souris dépressives (137). Les souris dépressives présentaient des niveaux réduits de certaines bactéries productrices d'AGCC et une moindre concentration en acides acétique, propionique et pentanoïque (AGCC), ainsi que de noradrénaline et sérotonine. La diminution des AGCC, exacerbe l'hypoperfusion cérébrale chronique, un état qui altère le transport des nutriments et de l'oxygène vers les cellules cérébrales. Cela entraîne des perturbations métaboliques, une neuro-inflammation et des dommages neuronaux, contribuant à des déficits cognitifs, des comportements dépressifs et des troubles émotionnels (138).

De plus, les AGCC interviennent dans les modifications épigénétiques en agissant sur l'acétylation des histones et la méthylation de l'ADN, modulant l'expression des gènes impliqués dans la neuroplasticité et les réponses au stress. Ainsi, la réduction des AGCC, par la dysbiose ou d'autres facteurs, contribue directement à la mise en place et à l'aggravation des troubles dépressifs (138).

L'étude de Shuhan Yu et son équipe menée sur deux groupes d'individus (un atteint de troubles dépressifs majeurs (TDM) et un groupe contrôle) a démontré des résultats très

pertinents (139). Les patients atteints de TDM présentaient une diminution de l'abondance de plusieurs bactéries intestinales bénéfiques, notamment *Akkermansia*, *Megamonas* et *Prevotellaceae*, des bactéries productrices de butyrate (*Lachnospira*, *Subdoligranulum*, *Blautia*, *Dialister*) et des bactéries productrices d'acétate (*Streptococcus*), par rapport au groupe témoin. En revanche, l'abondance de *Parasutterella* était plus élevée dans le groupe TDM. (139).

4.3.7 Les acides gras à chaînes longues

Les acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI n-3) à chaîne longue, incluant l'acide docosahexaénoïque (DHA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) ainsi que l'acide alpha-linolénique (ALA) et les AGPI n-6 à LC incluant l'acide linoléique (LA) et l'acide arachidonique (AA), sont des nutriments impliqués dans de nombreux processus métaboliques et physiologiques, et sont aussi appelés acides gras oméga 3 ou acide gras oméga 6, en fonction de la configuration des doubles liaisons (140).

Ils ont été largement étudiés pour leurs effets sur la nutrition et la santé humaines. Ils sont obtenus par l'alimentation ou dérivés d'acides gras essentiels à chaîne plus courte, et sont cruciaux pour le développement et le fonctionnement du cerveau. En effet, ils sont impliqués dans la signalisation cellulaire, l'inflammation et la bioénergétique (140).

Un déséquilibre de ces acides gras est associé à des troubles psychiatriques, y compris la dépression et le risque de suicide (140). L'équilibre entre les AGPI n-3 et n-6 régule l'inflammation (figure 36)(141). Les AGPIs présents dans les membranes cellulaires, jouent un rôle dans la viscosité et l'ordre des membranes, influençant la signalisation des protéines. Notamment, Les AGPI n-3, dont le DHA, affectent également le stress oxydatif et offrent des avantages neuroprotecteurs (142). Cependant, cette connaissance n'a pas encore été pleinement exploitée pour développer des traitements cliniques.

Certains aliments sont riches en AGPI n-3, tels que les graines (lin, chia, pavot, sésame), fruits à coque (noix, pistaches, noisettes), poissons gras (saumon, thon, maquereau), huiles de colza, de lin, de noix, de soja, de cameline, de chanvre, d'olive, d'avocat, d'argan, d'onagre, de bourrache, d'algues (143). Alors que certains aliments sont riches en AGPI n-6, tels que les graines (pavot, sésame, chia), fruits à coque (noix, pistaches, noisettes), céréales, légumineuses (pois chiches, lentilles), poulet, porc, œufs (143).

Il est essentiel d'équilibrer l'apport en oméga-6 et en oméga-3 pour maintenir une bonne santé. Un ratio recommandé est de 1:4 (un lipide d'oméga-3 pour quatre lipides d'oméga-6) (144–146).

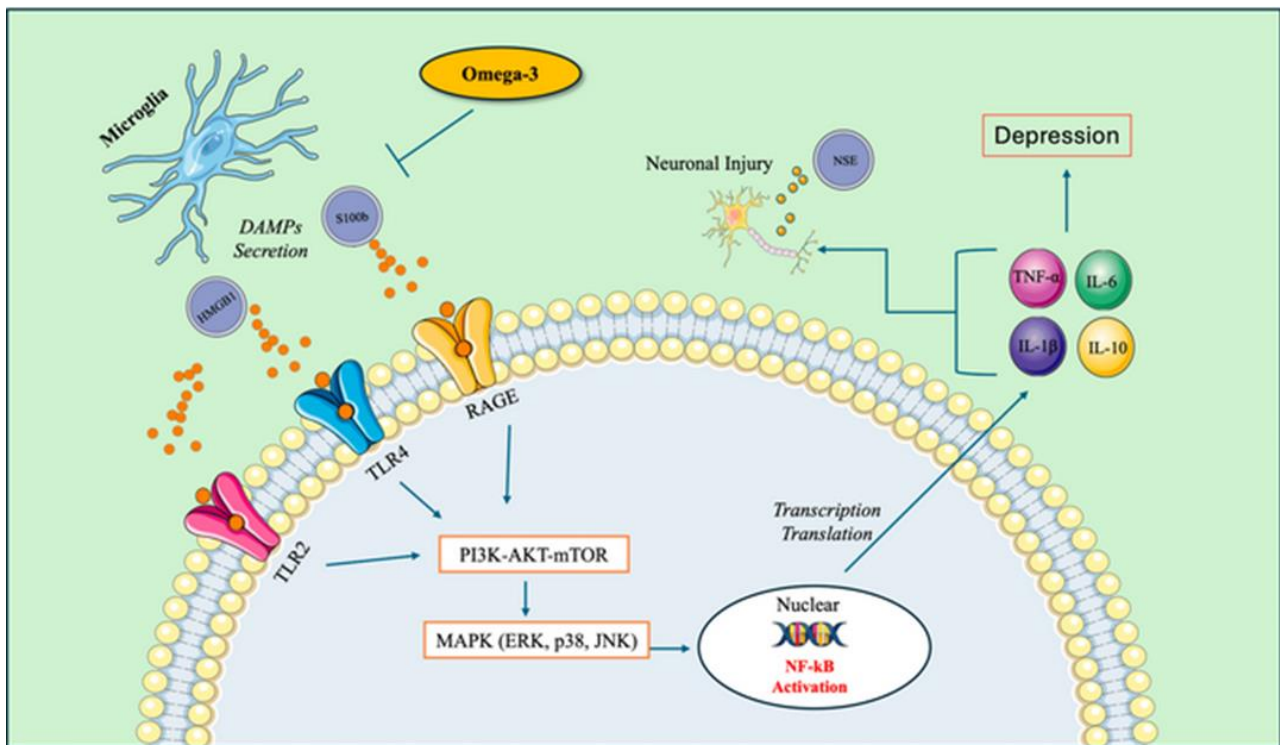


Figure 36 : Voie potentielle de modulation des AGPI n-3/LC-PUFAs n-3 sur les microglies dans la dépression induite par inflammation (141).

Les AGPI n-3 peuvent modifier la diversité et l'abondance du microbiome intestinal, et ce dernier peut également affecter le métabolisme et l'absorption des AGPI n-3. Une consommation déséquilibrée des AGPI n-3/n-6 peut conduire à une dysbiose microbienne intestinale. Cette dysbiose peut entraîner une augmentation significative du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, ce qui mène à des troubles dépressifs, des troubles cognitifs et serait un facteurs de l'apparition de la maladie d'Alzheimer (147).

4.4 Voie des peptides biologiquement actifs, hormones et la dépression

Il existe une voie de signalisation qui implique la libération de peptides intestinaux à partir des cellules endocrines via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) (148). Les peptides intestinaux présents dans la circulation systémique peuvent se lier à des récepteurs spécifiques situés sur les cellules immunitaires et les terminaisons nerveuses du nerf vague, permettant ainsi une communication indirecte entre l'intestin et le cerveau (figure 37) (149).

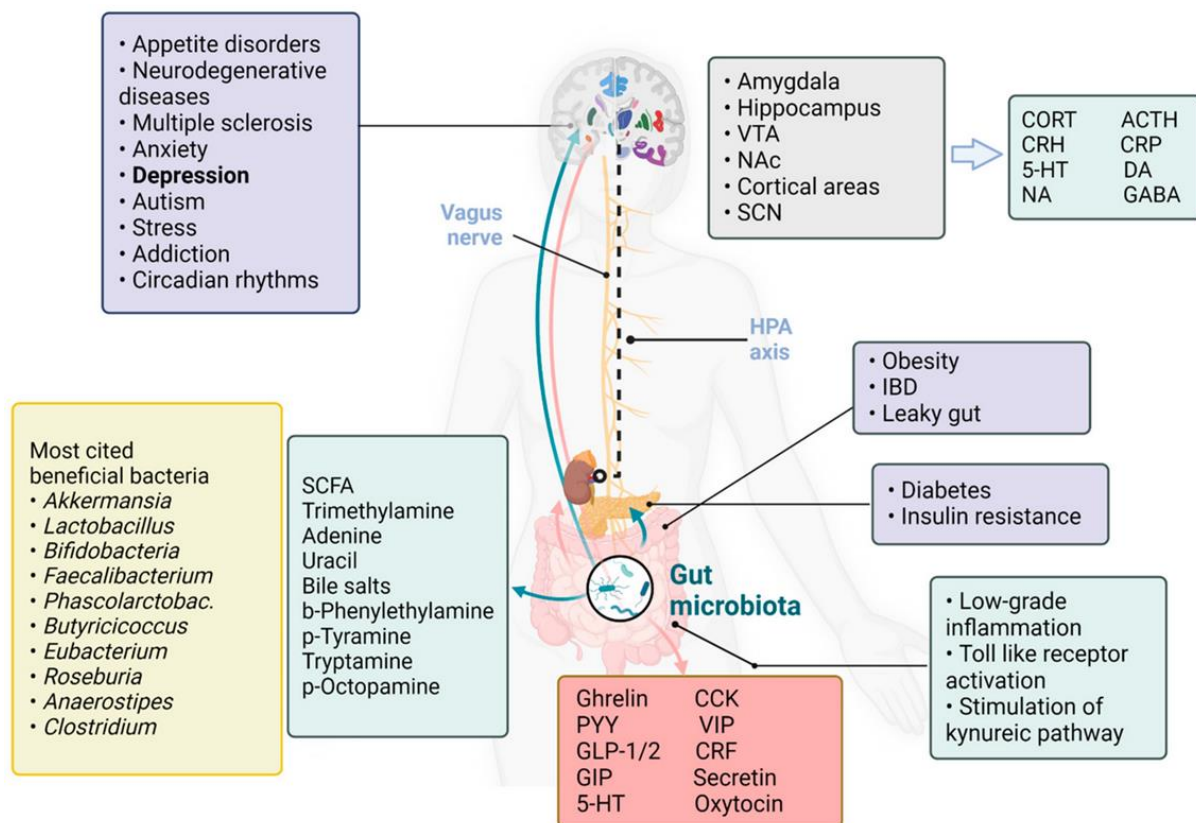


Figure 37 : Interactions entre le microbiome, l'intestin, le cerveau et les hormones intestinales. SCFA : acides gras à chaîne courte ; VTA : aire tegmentale ventrale ; NAc : noyau accumbens ; SCN : noyau suprachiasmatique ; CORT : cortisol ; CRH : hormone de libération de la corticotropine ; NA : noradrénaline ; ACTH : hormone adrénocorticotrope ; CRP : protéine C-réactive ; DA : dopamine ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; axe HPA : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (149).

L'un des mécanismes potentiels par lequel le microbiote pourrait influencer le fonctionnement du cerveau implique ces hormones intestinales libérées par les cellules entéroendocrines, telles que la ghréline, la cholécystokinine (CCK), le peptide YY (PYY), le polypeptide intestinal vasoactif (VIP), le glucagon-like peptide (GLP1-2), le facteur de libération de la corticotropine (CRF), le polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP), la sécrétine, la sérotonine et l'ocytocine (149). Ces hormones jouent un rôle crucial, notamment parce que le cerveau possède des récepteurs pour ces molécules dans des régions clés associées à la neurobiologie des troubles cérébraux, comme la dépression. Parmi ces zones figurent l'hippocampe, l'amygdale, l'hypothalamus et le noyau suprachiasmatique (figure 38) (149).

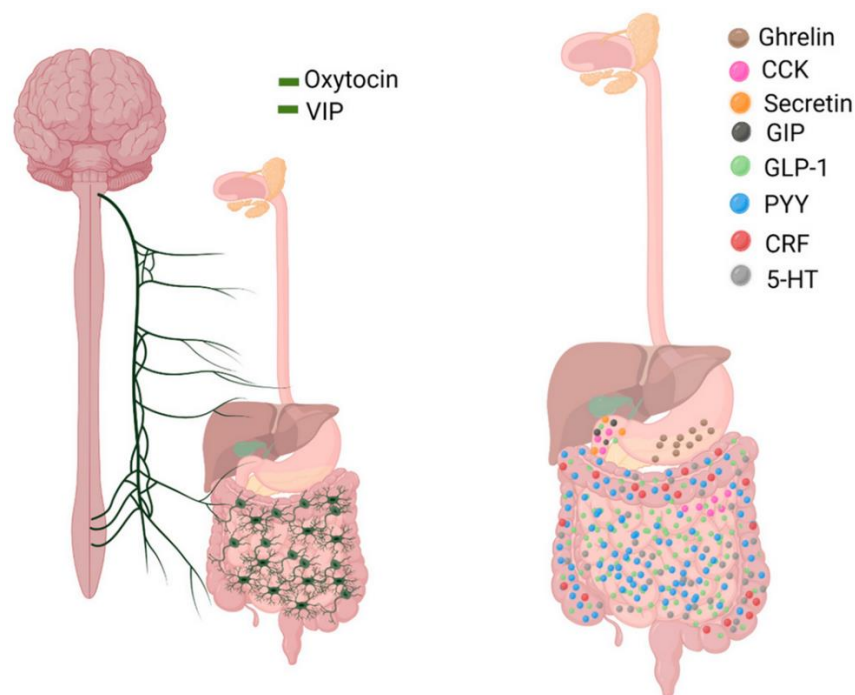


Figure 38 : Représentation schématique de la localisation anatomique des cellules produisant des hormones intestinales. CCK : cholécystokinine ; PYY : peptide YY ; VIP : polypeptide intestinal vasoactif ; GLP-1/2 : glucagon-like peptide 1 et 2 ; CRF : facteur de libération de la corticotropine ; GIP : polypeptide insulinothèque dépendant du glucose ; 5-HT : sérotonine (149).

Toutefois, en cas de stress chronique, une hyperactivité de l'axe HPA peut survenir, réduisant l'expression des claudines essentielles à l'étanchéité de l'épithélium intestinal. Cette altération entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale et favorise les réponses inflammatoires.

Par ailleurs, *Bifidobacterium infantis* a démontré sa capacité à augmenter les niveaux de tryptophane plasmatique (vu partie 5.2.3.), stimulant ainsi la production de sérotonine et influençant positivement le bien-être émotionnel (150).

4.4.1 La ghréline

La ghréline, produite par l'estomac lorsque celui-ci est vide afin de déclencher la sensation de faim, régule l'appétit, le stress et les émotions. Elle joue un rôle clé dans la dépression et l'anxiété grâce à ses récepteurs dans des régions cérébrales comme l'amygdale et l'hippocampe (figure 39) (151). Bien que son lien direct avec le microbiote reste incertain, certaines études montrent que des bactéries spécifiques influencent ses niveaux tels que *Clostridium* et *Ruminococcus* avec une corrélation positive des niveaux de ghréline et, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* avec une corrélation négative des niveaux de ghréline (152). La ghréline est aussi considérée comme un biomarqueur potentiel du stress chronique et de la réponse aux traitements antidépresseurs (151).

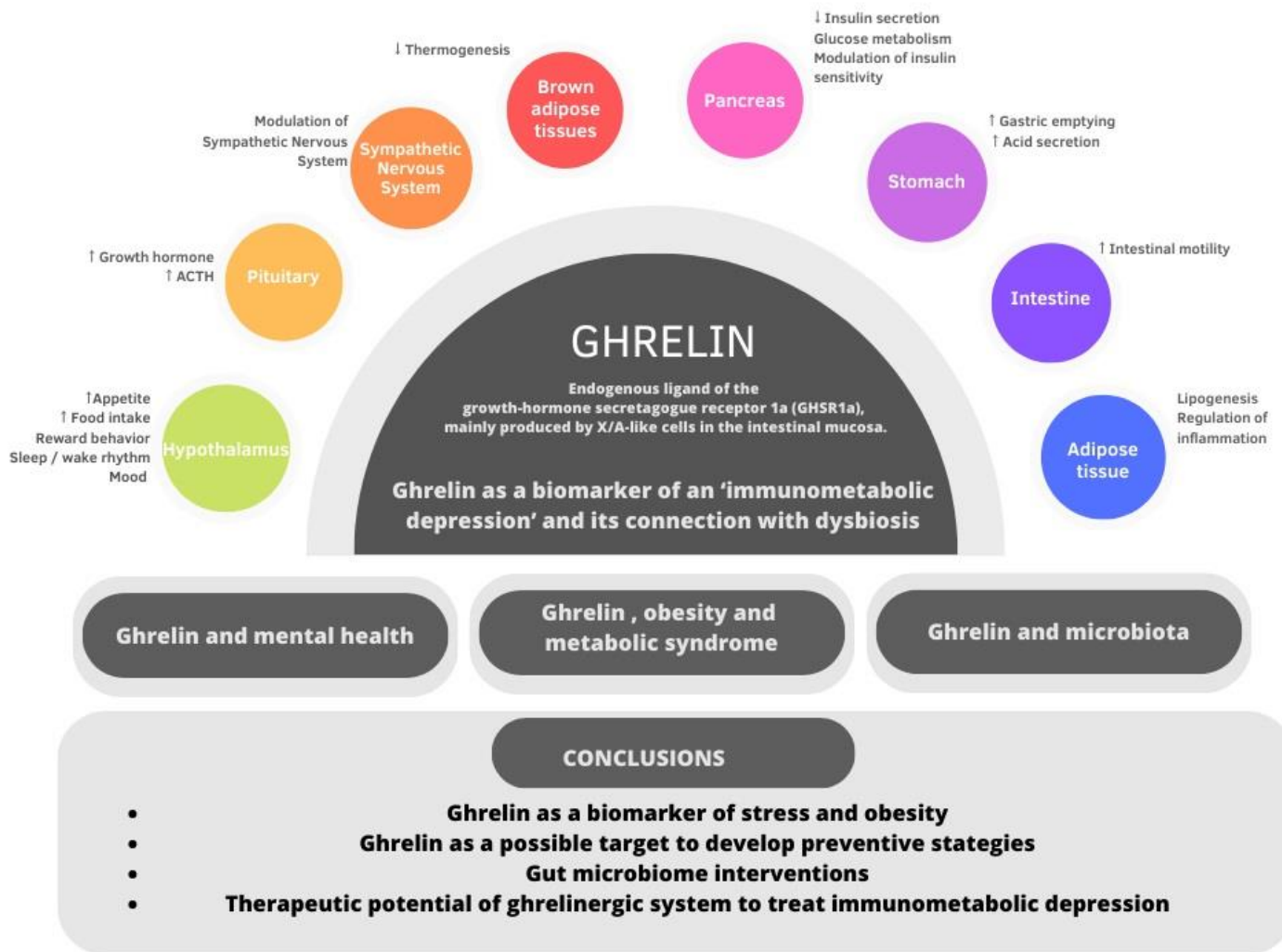


Figure 39 : Rôle de la ghréline dans la santé mentale, les troubles métaboliques et la dysbiose intestinale : une perspective immunométabolique (151).

4.4.2 La cholécystokinine

La CCK est une hormone intestinale libérée après un repas riche en graisses ou en protéines. Elle influence la communication entre l'intestin et le cerveau en se liant aux récepteurs situés sur les neurones afférents vagues. Elle module l'expression d'autres récepteurs impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et du poids corporel. Elle régule également l'activation d'une voie anti-inflammatoire via le nerf vague (153).

Une étude révèle que les niveaux cérébraux élevés de CCK sont associés à une augmentation de l'anxiété et à des troubles tels que la dépression, la schizophrénie et des troubles du spectre autistique (154).

4.4.3 Glucagon-Like-Peptide GLP-1 et GLP-2

Le peptide de type glucagon like-1 (GLP-1) est un peptide produit par les cellules L situées dans la partie distale de l'intestin grêle et le côlon. Il existe sous deux formes, le GLP-1 peptide 1 et 2, qui sont libérés en réponse à la consommation de glucides et de graisses. Ce peptide a une fonction anorexigène.

En réponse au stress, le GLP-1 semble activer l'axe HPA, jouant un rôle anxiolytique. Cependant, des niveaux élevés de glucocorticoïdes peuvent réduire la biodisponibilité de GLP-1 par rétroaction négative (155).

Le microbiote intestinal influence la sécrétion de GLP-1 par trois voies distinctes : la liaison des LPS aux récepteurs TLR-4 sur les cellules L, l'activation des récepteurs FFAR2-3 par les AGCC, et l'augmentation de l'afflux de calcium par l'indole sécrété par les bactéries. Des études ont montré qu'un régime pauvre en glucides pouvait réduire les symptômes dépressifs tout en augmentant la production de GLP-1, notamment par une augmentation des AGCC (156).

4.4.4 Peptide YY (PYY)

Le Polypeptide YY (PYY) est un neuropeptide produit par les cellules L de l'iléon et du côlon en réponse aux lipides, glucides et protéines. Les neuropeptides Y comprennent le NPY (neuropeptide Y), le PYY et le PP (polypeptide pancréatique)(157). C'est une hormone induisant la sensation de satiété pendant et après une prise alimentaire. Le taux de PYY dans le plasma commence à augmenter environ 15 minutes après le début du repas, atteint un plateau au bout d'environ 90 minutes, et reste élevé jusqu'à 6 heures (158).

Dans le cerveau, il agit via des récepteurs spécifiques (Y1, Y2, Y4 et Y5), jouant potentiellement un rôle dans les états hédoniques, bien que son implication directe dans la dépression et l'anxiété reste limitée, contrairement au neuropeptide Y (158).

Enfin, des modifications du microbiote, notamment après traitement antibiotique, sont associées à une augmentation de la sécrétion de PYY, suggérant une interaction entre microbiote et régulation du PYY (159).

4.4.5 Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)

Le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) est une hormone impliquée dans de nombreuses fonctions, notamment la vasodilatation, l'activation immunitaire et le contrôle du rythme circadien. Il agit via deux récepteurs principaux (VIPR1 et VIPR2) et est produit par les neurones mésentériques et les cellules T activées. Le VIP joue un rôle clé dans la synchronisation des rythmes circadiens aux signaux lumineux, en particulier via le récepteur VPAC2R (160).

Une étude a révélé que l'activation du VIP entraîne des changements microbiens liés au stress, ce qui favorise l'infiltration de cellules Th17 et l'activation des microglies dans l'hippocampe, conduisant à des comportements dépressifs (161). La neutralisation de l'interleukine (IL)-17A, une cytokine des cellules Th17, a bloqué ces comportements dépressifs, réduisant ainsi l'activation neuronale VIPergique et microgliale, offrant ainsi de nouvelles pistes thérapeutiques contre la dépression (161).

4.5 Lien entre le rythme circadien, microbiote et dépression

La perturbation des rythmes circadiens peut être associée à des troubles psychiatriques, tels que le TDM et le trouble bipolaire. Des modèles animaux, comme la défaite sociale ou les altérations du cycle lumière/obscurité, peuvent induire un phénotype dépressif, renforçant ainsi le rôle des rythmes circadiens dans la santé mentale (162,163).

De nombreuses études ont suggéré que l'incidence de l'insomnie et des troubles dépressifs est liée aux rythmes biologiques, à la fonction immunitaire et au métabolisme des nutriments, bien que le mécanisme exact reste encore flou (164).

Une étude a démontré que le microbiote intestinal suit des rythmes circadiens, tant au niveau de l'abondance des espèces qu'au niveau de son métabolome, influençant les rythmes circadiens de la transcription génétique de l'hôte et étant également influencé par ceux-ci (165). Par ailleurs, des perturbations des rythmes circadiens, comme la privation de sommeil paradoxal, peuvent entraîner des comportements dépressifs et réduire la diversité du microbiote, avec des modifications spécifiques des populations bactériennes (164). Une autre étude a révélé que les AGCC produits par le microbiote présentaient un rythme circadien, absent chez les travailleurs de nuit et les individus atteints de troubles liés à l'alcool (166).

De plus, le microbiote intestinal et l'inflammation pourraient être liés à la privation de sommeil, aux désalignements circadiens, aux troubles affectifs et aux maladies métaboliques (167).

4.6 Différences liées au sexe dans la dépression

Les différences liées au sexe sont souvent observées chez les patients psychiatriques, en particulier dans les TDM, la schizophrénie et les troubles du développement, notamment les troubles du spectre autistique (TSA). Les taux de prévalence entre les hommes et les femmes semblent varier en fonction de la condition clinique. Bien que les recherches en soient encore à un stade de spéculations, il est suggéré que ces différences impliquent des variations neuroanatomiques, neurochimiques et physiologiques selon le sexe (168).

Dans ce contexte, l'hypothèse de l'axe microbiote-intestin-cerveau émerge pour expliquer certains aspects de la physiopathologie complexe des troubles neuropsychiatriques. La composition du microbiote est propre à chaque individu et peut être influencée par plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, l'alimentation, la médication... etc.

Bien que les études cliniques et précliniques soient encore limitées et peu cohérentes, elles suggèrent que les différences liées au sexe dans le microbiote intestinal pourraient jouer un rôle essentiel dans certaines conditions neuropsychiatriques (168).

Une étude a été faite sur 600 participants démontrant que le microbiote intestinal des personnes anxieuses présentait une diversité réduite et une composition altérée par rapport aux non-anxieux. Chez les hommes anxieux, certaines bactéries bénéfiques, dont *Oscillospiraceae*, *Monoglobaceae* et *Lachnospiraceae*, étaient moins abondantes. Chez les femmes anxieuses, le genre *Prevotella* était également moins présent. Mais le lien de causalité entre les symptômes et le microbiote reste incertain (169). De plus, d'autres chercheurs ont examiné les différences liées au sexe dans le microbiote intestinal des patients atteints de trouble dépressif majeur (TDM) (170). Les résultats montrent que les femmes atteintes de TDM présentaient une augmentation des *Actinobacteria*, tandis que les hommes avaient une diminution des *Bacteroidetes*. De plus, les phylotypes dominants différaient entre les sexes (170).

5 Traitement des dysbioses dans la dépression

Actuellement, il n'existe pas de méthode standardisée pour quantifier précisément un microbiote sain par rapport à une dysbiose. Aucun test diagnostique n'est disponible à cet effet, et il n'existe pas de normes quantitatives établies concernant la composition d'un microbiote sain (171). La distinction entre un microbiote sain et pathologique repose davantage sur l'équilibre entre différentes espèces bactériennes productrices de différentes molécules qui pourraient influencer la santé de son hôte, plutôt que sur une simple dichotomie entre "bonnes" et "mauvaises" bactéries (172). En effet, les interactions complexes entre les espèces peuvent introduire des associations trompeuses dans les études sur le microbiote, rendant difficile l'identification de relations causales directes entre certaines bactéries et des états de santé spécifiques (173).

De plus, chaque individu possède un microbiote unique, influencé par divers facteurs tels que l'alimentation, l'environnement et le mode de vie, ce qui complique davantage l'établissement de normes universelles. Par conséquent, la recherche se concentre sur la compréhension des interactions microbiennes et de leur impact sur la santé humaine, plutôt que sur une classification rigide des bactéries en catégories "bonnes" ou "mauvaises". Cependant, il est possible d'adopter des mesures préventives pour favoriser un microbiote équilibré (174). De ce fait, plusieurs recherches et découvertes présentent des options thérapeutiques visant à rééquilibrer le microbiote et le diversifier afin d'agir de façon indirecte sur les TDM (175).

5.1 Stratégie diététique

Lors des TDM, une proportion significative de patients ne parvient pas à obtenir une rémission complète ou éprouve des effets secondaires avec les traitements disponibles. De ce fait, les interventions nutritionnelles représentent une approche prometteuse en tant qu'alternative ou en complément aux traitements afin de prévenir les rechutes avec une rémission durable (146).

Certaines recherches ont montré que les macro- et micronutriments influencent la composition du microbiote intestinal. Cette stratégie va avoir comme objectif d'avoir une alimentation qui « nourrit » les bactéries bénéfiques (telles que *Lactobacillus*, *bifidobacterium*, *Faecalibacterium* et *Akkermansia*). Mais toujours faut-il trouver les bons aliments qui soient bénéfiques aux microbiotes propres à chacun (176).

De plus, le potentiel de consommation d'aliments fonctionnels a également été exploré pour aider à résoudre certains problèmes psychologiques. De ce fait il a été démontré que la biothérapie, sous forme d'ingestion de composants bioactifs tels que les prébiotiques, postbiotiques et parabiotiques présents dans les aliments fermentés, peut influencer l'humeur, l'autisme, le comportement et la psychologie de l'hôte via l'axe intestin-cerveau (84).

5.1.1 Les glucides

Les sucres rapides constituent le problème principal d'une alimentation déséquilibrée pouvant entraîner une dysbiose (177). En effet, les sucres rapides, le glucose, saccharose et fructose, sont les éléments préférés des bactéries de fermentation (178). Il faudrait donc diminuer la consommation de ces sucres rapides, généralement surajoutés dans les aliments industriels ou plats préparés et certains produits agro-alimentaires.

Les sucres simples qu'il est préférable de consommer se trouvent dans le miel, les fruits frais et les jus de fruits préparés soi-même. Cependant, la consommation de plus de 50% de l'alimentation en glucides (complexes ou simples) peut également mener à une dysbiose de fermentation (179).

L'amélioration de cette dysbiose de fermentation peut se faire par une augmentation de la ration protéique. L'OMS conseille d'adopter une alimentation équilibrée et non transformée, avec des macronutriments répartis avec 40% en glucides, 30% en lipides et 30% en protéines (180).

5.1.2 Les lipides

Les lipides constituent également un élément essentiel dans l'alimentation et l'équilibre de la flore intestinale. Une consommation à long terme de régimes riches en graisses joue un rôle crucial dans la composition du microbiote intestinal chez les modèles animaux et les sujets humains, influençant directement la production d'AGCC et la santé de l'hôte (181). Cependant, il est primordial de distinguer entre les « bonnes graisses » des « mauvaises » pour notre organisme.

Il est donc conseillé de privilégier les AGPI, notamment les oméga-3 et oméga-6 souvent retrouvés dans les huiles végétales (d'arachides, de sésame, des graines de citrouille de colza, d'olive vierge extra...) et les poissons gras comme les sardines et le saumon (182) (vu dans la partie 4.3.7). Ces acides gras bénéfiques contribuent à une bonne absorption des vitamines liposolubles, un système immunitaire fonctionnel et une bonne composition de la muqueuse intestinale (183).

Cependant, il est essentiel d'équilibrer l'apport en oméga-6 et en oméga-3 pour maintenir une bonne santé. Un ratio recommandé est de 1:4 (144–146). Les données sur les effets bénéfiques des AGPI n-3 dans la dépression sont généralement convaincantes (184). Les recommandations des experts ont été établies : 200-300 mg/jour des n-3 LCPUFA lors d'une dépression ; jusqu'à 1-2 g/jour lors de TDM, quantités retrouvées dans des extraits d'algues marines (185).

5.1.3 Les protéines

La digestion des protéines a lieu principalement dans l'intestin grêle, mais une partie des protéines non digérées atteint le côlon, où elle subit une fermentation par le microbiote intestinal. Ce processus génère divers sous-produits, tels que les AGCC. La fermentation peut mener à la production de l'ammoniac et le p-crésol, des molécules qui peuvent être toxiques si elle s'accumulent et ne sont pas éliminées (186).

Le type et la quantité de protéines alimentaires influencent la composition du microbiote intestinal. Les régimes riches en protéines animales favorisent la croissance de *Bacteroides* et *Clostridia*, tout en réduisant celle des bactéries bénéfiques, telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Cela peut entraîner une production accrue de sous-produits nocifs et une diminution de la production des AGCC (187). Cependant, les types de bactéries favorisés par l'apport en protéines ne sont pas encore bien établis (188).

À l'inverse, les protéines végétales, notamment issues des légumineuses et des céréales, sont associées à un microbiote plus stable et à une meilleure production d'AGCC (189). Un équilibre entre protéines animales et végétales est recommandé pour préserver la diversité du microbiote (190). Une étude a été faite sur uniquement 91 femmes entre 18 et 50 ans a montré que la consommation de protéines végétales était partiellement liée à une réduction du risque de dépression, tandis qu'une consommation élevée de protéines animales était associée à une détresse psychologique accrue (191).

5.1.4 Les fibres

Les fibres alimentaires sont un élément crucial d'une alimentation saine, avec des bienfaits pouvant être attribués aux processus du microbiote intestinal et aux sous-produits résultants.

Une étude a décrit qu'un régime riche en fibres augmente les enzymes actives sur les glucides (CAZymes) responsables de la dégradation des glycanes et donc augmenterait la digestion des aliments et diminuerait l'inflammation de l'organisme (figure 40) (82), en modifiant à la fois le pH et la perméabilité de l'intestin (192).

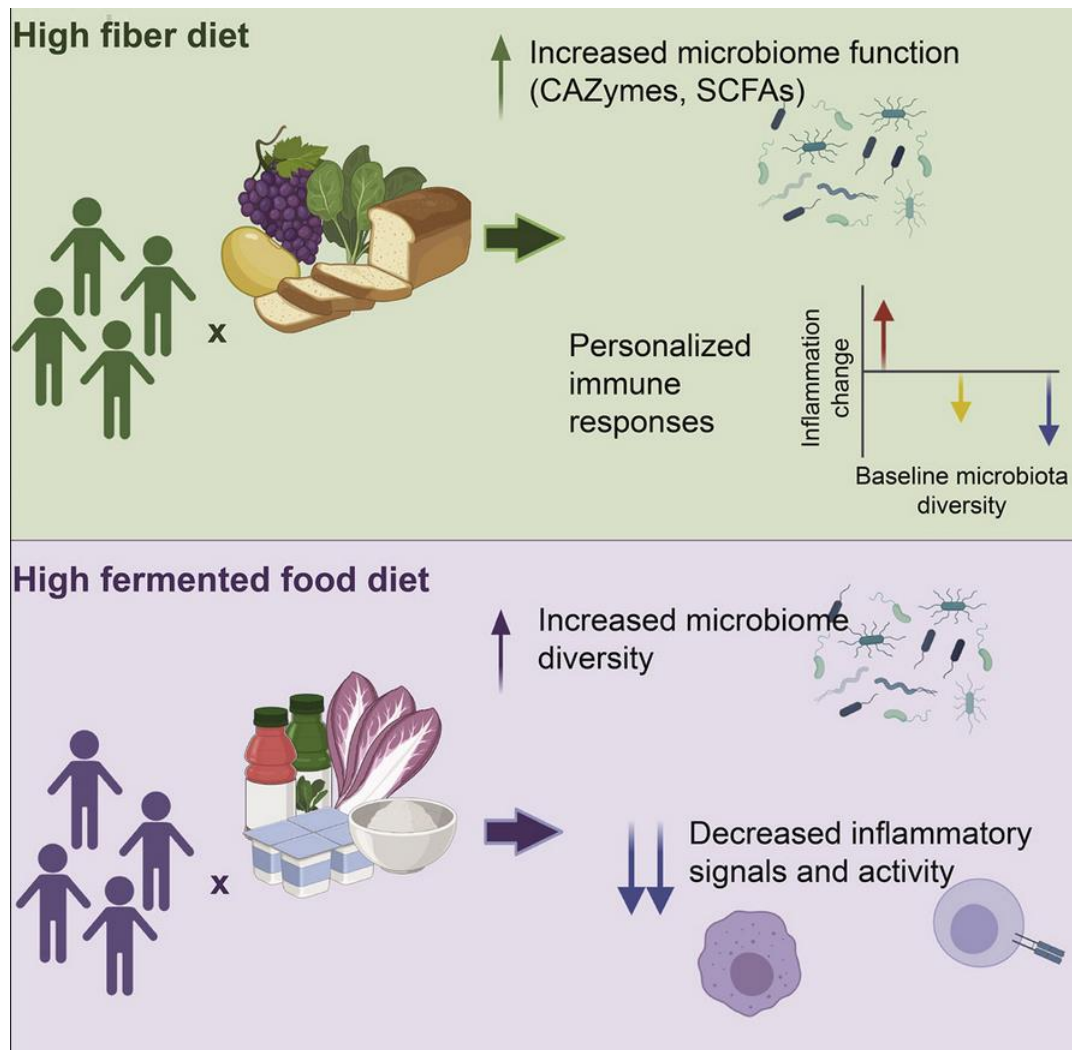


Figure 40 : Effets des régimes riches en fibres et en aliments fermentés sur la diversité du microbiome et l'inflammation (82).

Des études observationnelles suggèrent une association entre la consommation de fibres alimentaires, la dépression et l'inflammation, mais les mécanismes sous-jacents restent mal compris (193). Les mécanismes plausibles reliaient les fibres alimentaires à la dépression, notamment par modification de l'expression génique induite par le microbiote et l'augmentation de la production de neurotransmetteurs. Par ailleurs, l'inflammation pourrait jouer un rôle intermédiaire dans la relation entre l'apport en fibres alimentaires et la dépression (192).

Cependant, l'association entre l'apport en fibres alimentaires et la dépression est incohérente, en partie en raison du manque de prise en compte de la source des fibres. Donc, une étude a exploré les liens entre l'apport en fibres alimentaires (FA) et les symptômes dépressifs chez 24 306 adultes à Tianjin, en Chine. Les résultats montrent que l'apport en FA solubles, végétales et de soja était inversement associé aux symptômes dépressifs chez les hommes et les femmes, bien que l'effet des FA totales et solubles n'ait pas été significatif chez les femmes (193).

Une autre étude a examiné l'association entre l'apport en fibres alimentaires et la dépression chez 2960 adultes coréens en analysant les différentes sources de fibres. Les résultats ont montré que l'apport en fibres d'algues et de champignons était inversement associé aux symptômes dépressifs et à la dépression clinique (194).

De plus, les fibres qui augmentent la production des AGCC suite à la modulation du microbiote intestinal sont considérées comme les fibres les plus puissantes pour induire des effets sur les processus cognitifs et affectifs (car les AGCC peuvent exercer leurs effets en améliorant l'immunité centrale, périphérique et systémique, en réduisant l'hypertension et en renforçant l'intégrité de la barrière intestinale), malheureusement les études sont encore contradictoires concernant quelles fibres et quelle quantité pour des bénéfices optimaux (195).

Toutefois des recherches supplémentaires sur le lien entre l'apport en FA et la dépression sont essentielles, car les résultats pourraient potentiellement fournir des pistes pour améliorer ou prévenir les troubles inflammatoires et dépressifs (192).

5.1.5 Le régime cétonique dans les troubles neurologiques :

Le principe fondamental du régime cétogène est que la consommation de glucides alimentaires est maintenue à un niveau très bas, avec des apports variables en protéines et en graisses. Le régime cétogène classique est défini comme un régime comprenant un gramme de protéines par kilogramme de poids corporel, 10 à 15 g de glucides par jour, et le reste des calories provenant des graisses. L'objectif de ce régime est d'induire une cétose (196). La principale source de lipides dans ce régime provient des triglycérides à chaînes longues (LCT) dérivés des aliments.

En temps normal, le corps utilise principalement les glucides pour produire de l'énergie, avec l'insuline jouant un rôle clé dans le stockage de l'énergie issue du glucose. Lorsque l'apport en glucides diminue, la sécrétion d'insuline baisse également. Dans un premier temps, le corps utilise les réserves de glucose sous forme de glycogène puis il se tourne alors vers les graisses stockées, dont la dégradation en acides gras libres permet la production de corps cétoniques dans le foie. La production de cétones survient principalement en cas de jeûne prolongé, d'exercice intense ou lors de l'adoption d'un régime très pauvre en glucides. Cependant, il est important de noter que dans la cétose physiologique, le pH sanguin reste stable, contrairement à la cétose pathologique, où le pH sanguin diminue (197). Dans le cas du régime cétonique, l'organisme utilise les corps cétoniques dérivés des lipides comme principale source d'énergie.

Le régime cétonique classique a été exploré comme une stratégie thérapeutique potentielle pour les TDM et il démontre des résultats bénéfiques sur les symptômes de cette pathologie (198).

Cette méthodologie repose sur l'hypothèse selon laquelle l'efficacité du régime cétogène découle du maintien de niveaux stables de glucose sanguin, spécifiquement conçu pour atténuer les pics de sucre sanguin (indice glycémique inférieur à 50) (figure 41) (146).

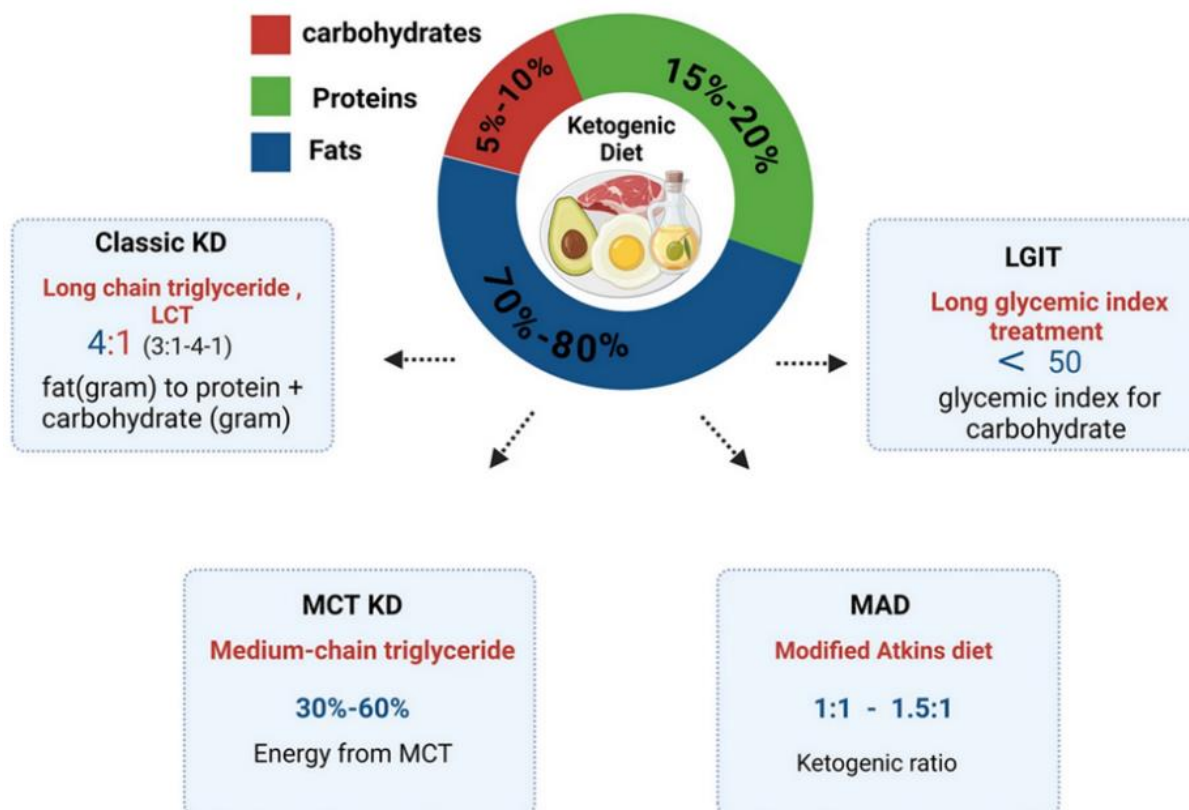


Figure 41 : Représentation du régime cétonique à triglycérides à chaînes longues (LCT KD) avec un ratio de lipides/protéines et glucides de 4:1 (146).

De plus, Adam Włodarczy et son équipe, dans une revue de 2021, déterminent que le régime cétonique peut également augmenter les niveaux de GABA, renforçant ainsi l'action des médicaments antidépresseurs monoaminergiques grâce à son rôle potentiel dans l'équilibre GABA/glutamate (198). Bien que davantage de recherches soient nécessaires avant de le recommander systématiquement, ces recherches pourraient encourager les médecins à prescrire un régime cétonique en complément des psychothérapies et traitements pharmacologiques.

5.2 Probiotiques

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'organisme de l'individu qui les consomme. Concrètement, c'est une sélection de microorganismes bénéfiques que l'on peut retrouver naturellement dans notre corps, notamment dans notre système digestif (199).

C'est une option très intéressante car les probiotiques déclenchent des mécanismes anti-inflammatoires, renforcent l'effet de la barrière de la muqueuse intestinale (200), renforcent la réponse immunitaire et jouent un rôle dans la diminution des niveaux de cortisol et l'activation du HPA (figures 42 et 43) (90,71,201). Il existe beaucoup de recherches sur les bénéfices des probiotiques sur beaucoup de pathologies. Les pathologies couramment ciblées

sont les diarrhées, maladies inflammatoires chroniques intestinales et allergies (199). Leur utilisation est envisagée pour d'autres pathologies telles que l'obésité, les maladies métaboliques ainsi que les maladies psychiatriques, dont la dépression (20).

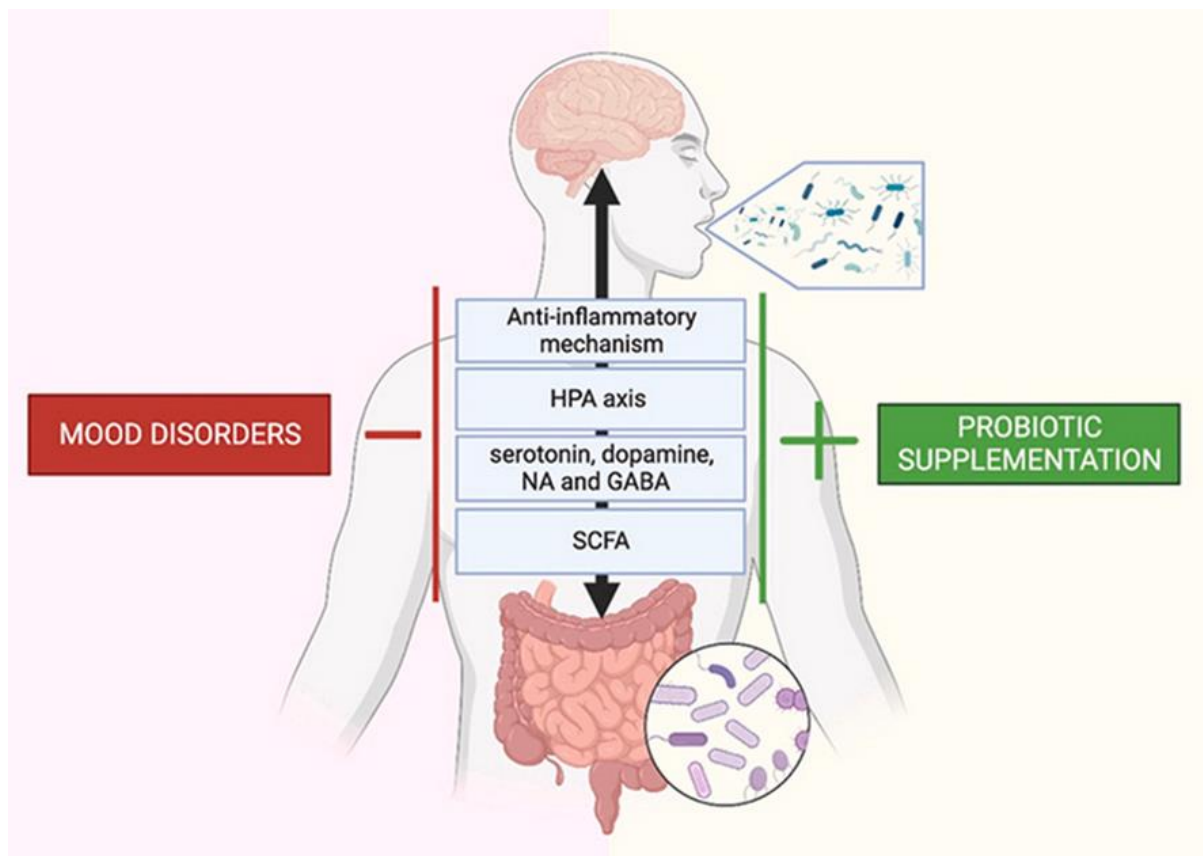


Figure 42 : L'utilisation des probiotiques pour la régulation des désordres de l'humeur chez l'être humain ; HPA axis : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ; NA : noradrénaline ; GABA : acide γ -aminobutyrique ; SCFA : acides gras à chaîne courte (90).

Ces probiotiques suscitent donc un intérêt croissant en tant que traitements alternatifs efficaces dans les troubles dépressifs profonds, compte tenu du risque élevé d'effets secondaires des antidépresseurs et anxiolytiques ou des résistances aux traitements (7,71).

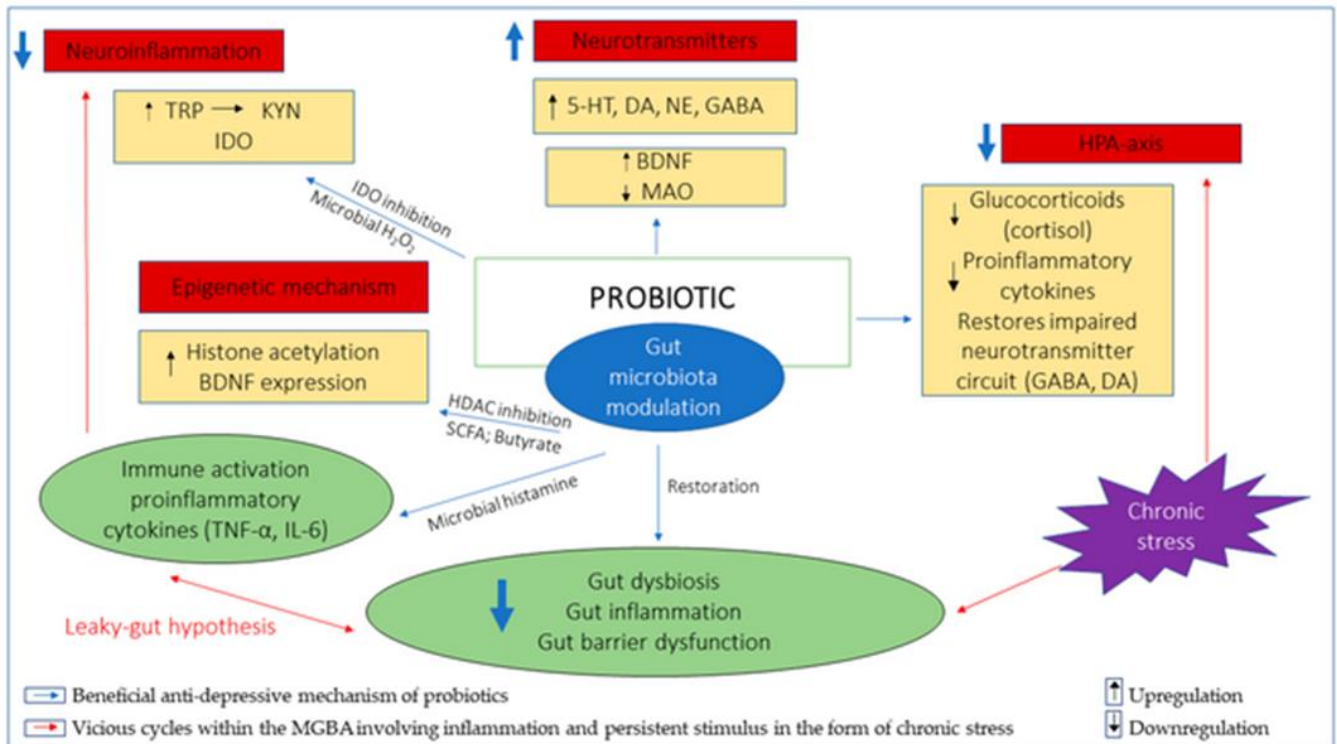


Figure 43 : Mécanismes potentiels antidépressifs des probiotiques, impliquant la modulation du microbiote intestinal (81).

Certaines études se sont concentrées sur le mécanisme d'action des probiotiques sur la dépression et ils ont démontré que les probiotiques peuvent présenter des propriétés anti-inflammatoires contre le TNF- α ou l'IL-6, mais également renforcer la barrière muqueuse intestinale et réduire sa perméabilité, en régulant à la hausse les protéines de jonction (figure 44) (61). De plus, les butyrates produits directement ou indirectement par les microorganismes, ont la capacité de se combiner afin d'avoir une plus grande intégrité intestinale et réduire la perméabilité intestinale (83).

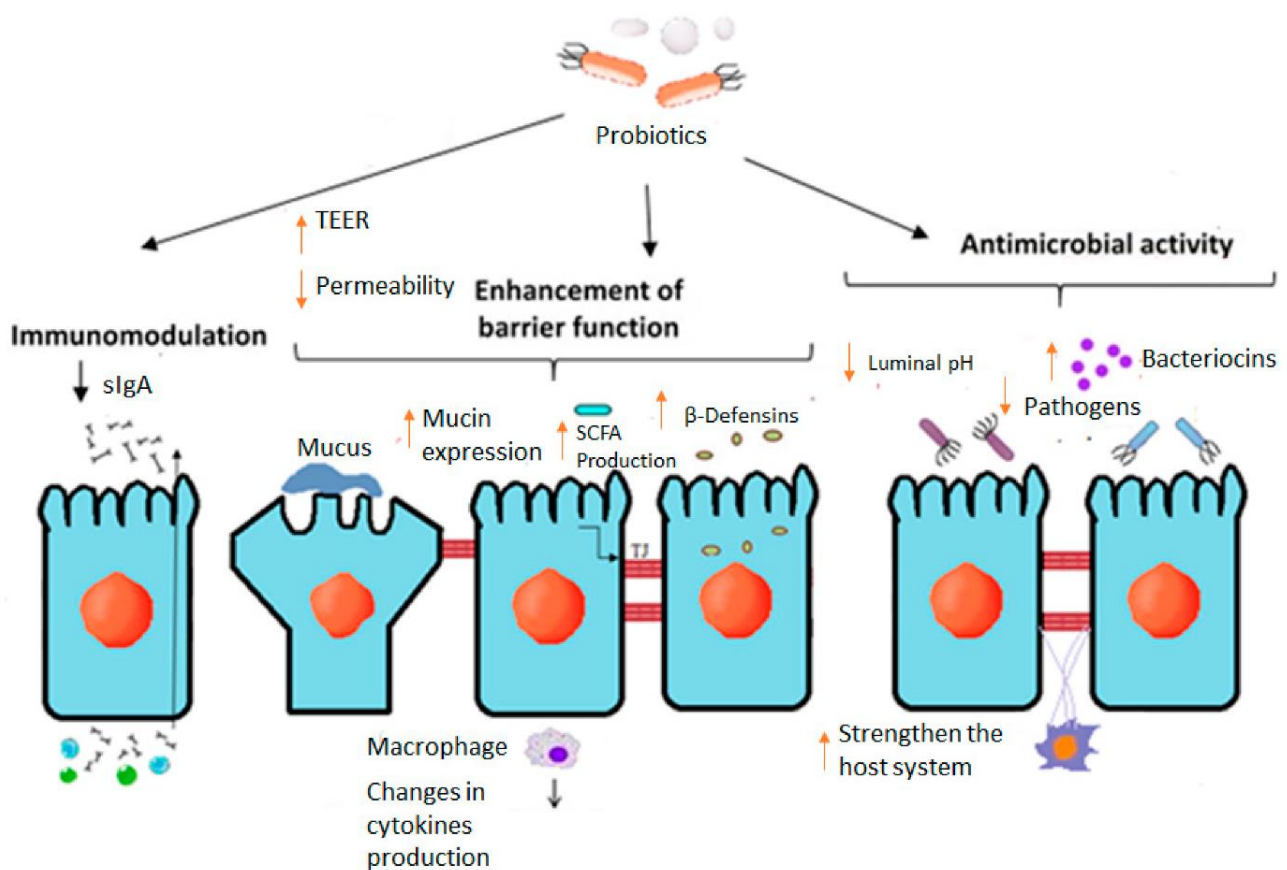


Figure 44 : Effets des bactéries probiotiques sur la fonction de barrière épithéliale intestinale (61)

Dans l'étude de Dinyadarshini et son équipe, les probiotiques favorisent la synthèse des neurotransmetteurs, soit directement ou indirectement, en augmentant les niveaux des facteurs neurotrophiques issus du cerveau (BDNF) et/ou en diminuant les niveaux des monoamines oxydases (MAO), pour produire des effets antidépresseurs. Ils atténuent l'hyperactivation de l'axe HPA impliquée dans la dépression. Ce qui réduit la production de cortisol, des cytokines pro-inflammatoires, et restaure les circuits de neurotransmetteurs impliquant le GABA et la dopamine (DA). Ils parlent également du mécanisme épigénétique impliquant principalement les probiotiques producteurs de butyrate, qui inhibent les histones désacétylases, favorisent l'acétylation des histones et augmentent l'expression de BDNF afin d'avoir un effet neuroprotecteur (81).

Les progrès technologiques dans la collecte de données et l'analyse offrent la possibilité d'explorer de nouveaux candidats probiotiques et prébiotiques tout en permettant une meilleure compréhension de leurs interactions avec le microbiome et l'hôte. Par ailleurs, les évolutions des cadres réglementaires, des recommandations cliniques et des tendances industrielles influencent leur intégration dans la nutrition et les soins de santé (Figure 45). (202).

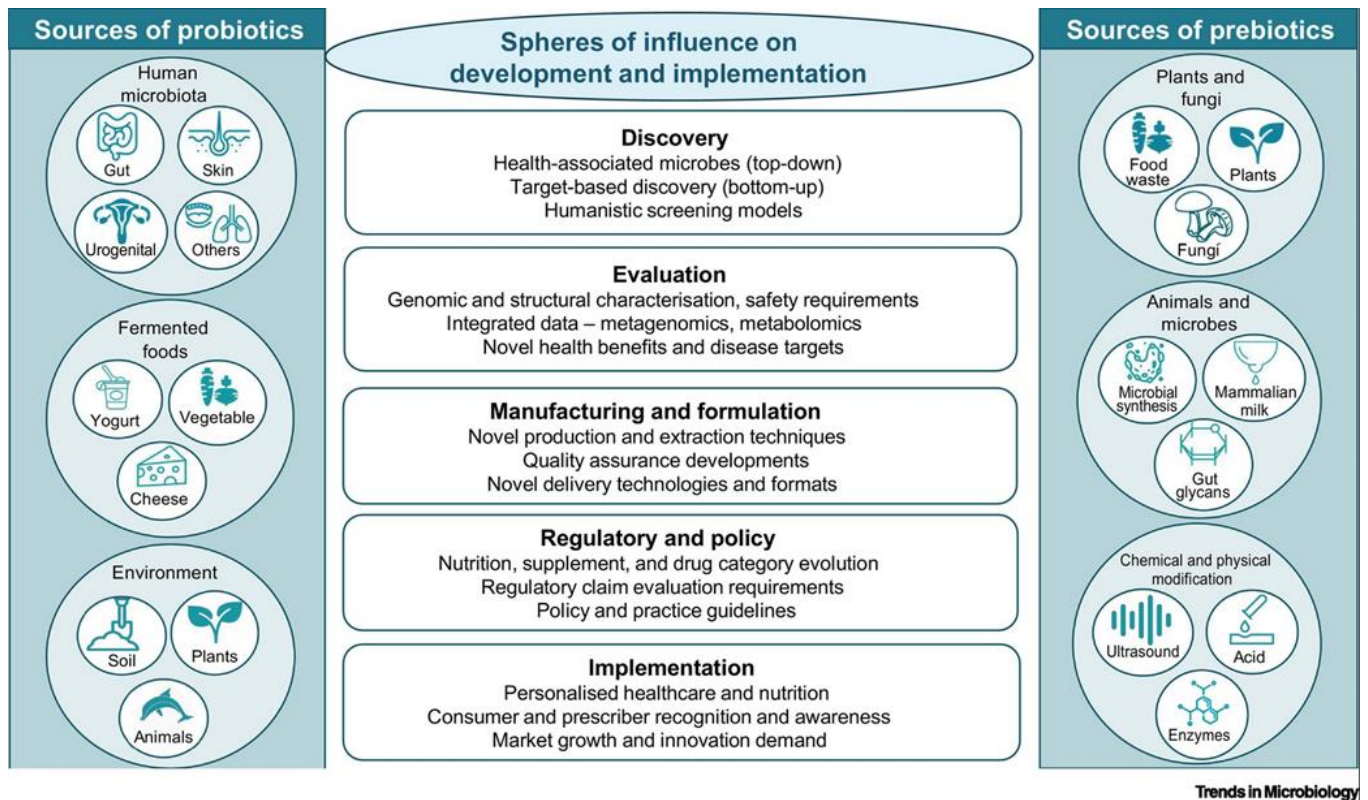


Figure 45 : l'influence sur l'avenir des probiotiques et des prébiotiques (202).

En comparant les différentes études analysées, il a été possible d'identifier une stratégie de sélection des microorganismes bénéfiques à la fonction cognitive tout en évaluant comment leur efficacité peut être optimisée grâce aux postbiotiques (figure 46) (90).

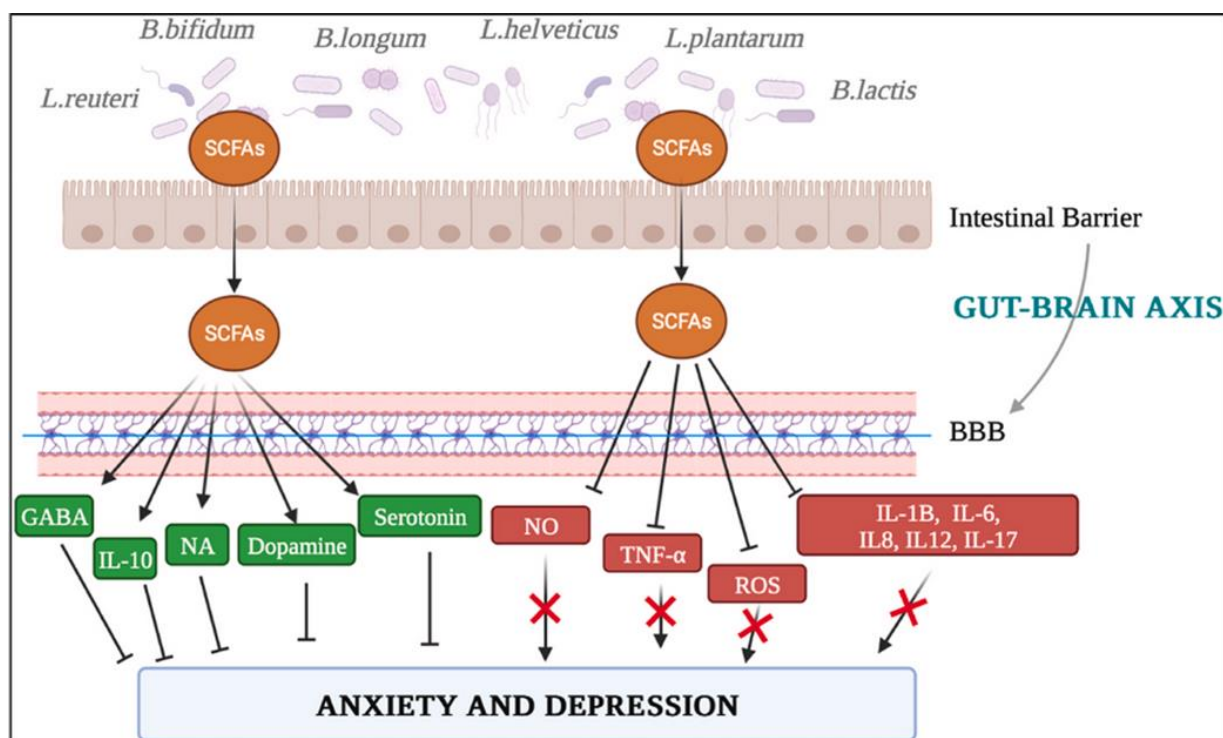


Figure 46 : Mécanismes d'action de la supplémentation en probiotiques sur l'axe intestin-cerveau et la dépression. BBB : barrière hémato-encéphalique ; GABA : acide γ -aminobutyrique ; IL: interleukine; NA : noradrénaline ; NO : oxyde nitrique ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; SCFA : acides gras à chaîne courte ; TNF- α : facteur de nécrose tumorale α . (90)

De plus, douze essais contrôlés randomisés impliquant 707 participants ont été inclus dans une méta-analyse de l'équipe de Rhmannia ont montré une diminution significative des symptômes dépressifs selon l'échelle « Beck Depression Inventory » en faveur des probiotiques contenant des souches telles que *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve* et *Bifidobacterium longum* (203).

Cependant, ces résultats sont à prendre avec prudence et nuances car l'équipe de Rhmannia a obtenu des résultats significatifs selon un seul outil psychométrique qui présente des limites car il va dépendre de la capacité de compréhension et d'auto-évaluation des patients et il peut être influencé par des biais tels que la tendance à minimiser ou exagérer les symptômes (204).

Certaines équipes travaillent sur la création de probiotiques génétiquement modifiées qui seraient dotées de propriétés supplémentaires telles que la sécrétion d'immunomodulateurs (205).

5.3 Les postbiotiques :

En 2021, le terme "postbiotique" a été officiellement défini par l'*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) comme une "préparation de micro-organismes inanimés et de leurs composants conférant un bénéfice pour la santé de l'hôte". Ce terme combine les mots grecs *post* (après) et *bios* (vie) (206).

Cette méthode thérapeutique implique d'apporter directement à l'organisme des métabolites habituellement produits par les microorganismes du microbiote intestinal qui procurent des bienfaits pour l'hôte (207). Ce sont des substances solubles sécrétées ou libérées par les bactéries après leur lyse (comme des enzymes, des peptides, des acides teichoïques, des mucopeptides issus des peptidoglycanes, des polysaccharides, des protéines de surface cellulaire, etc.).

Ces stimulateurs d'immunité contribuent à réduire l'inflammation causée par les pathogènes et soutiennent la capacité de survie des cellules épithéliales intestinales et diminuent les symptômes de dépression (figure 47, 48) (208,90).

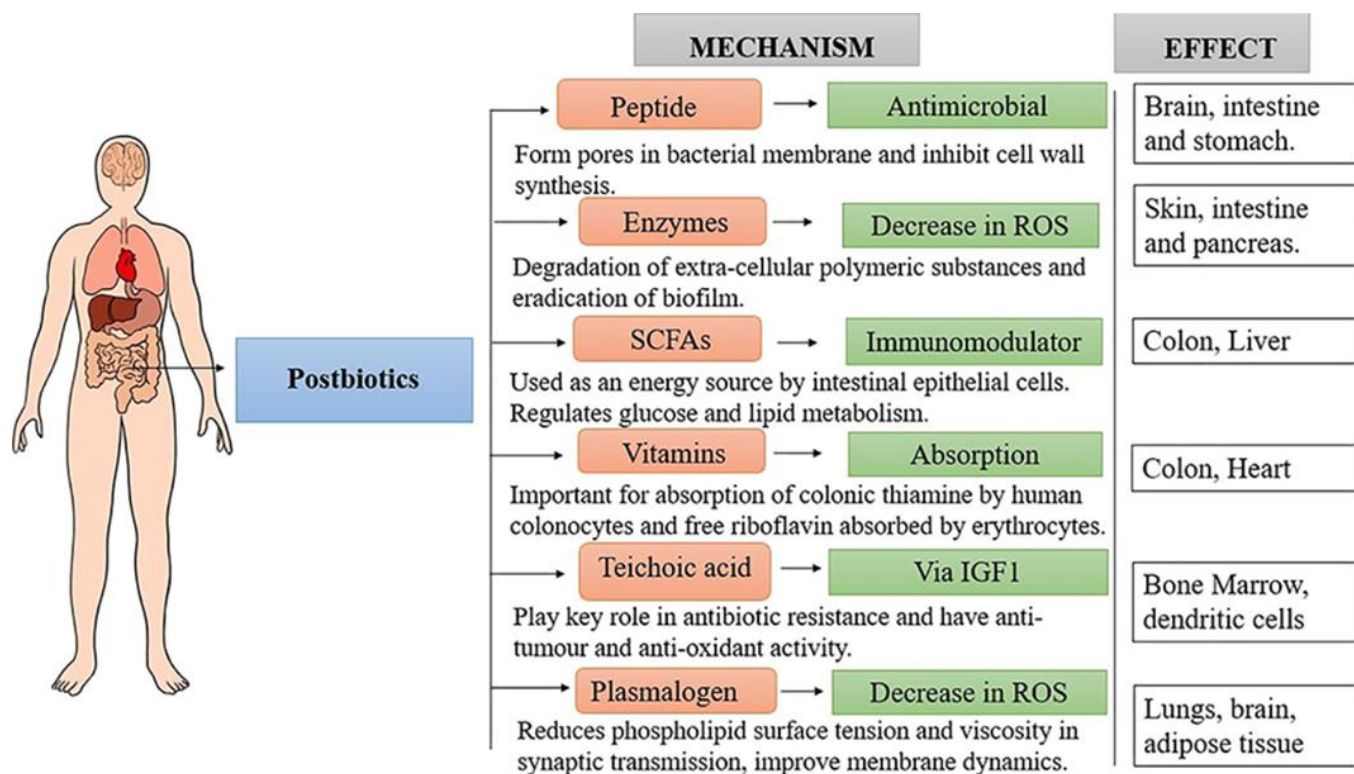


Figure 47 : Le mécanisme d'action des postbiotiques sur plusieurs organes de l'organisme (208).

Les postbiotiques offrent une sécurité accrue par rapport aux probiotiques. Contrairement à ces derniers, ils ne présentent pas de risques liés à l'absorption de facteurs de virulence ou de gènes de résistance aux antibiotiques, ils sont donc une piste intéressante à étudier (figure 48) (90).

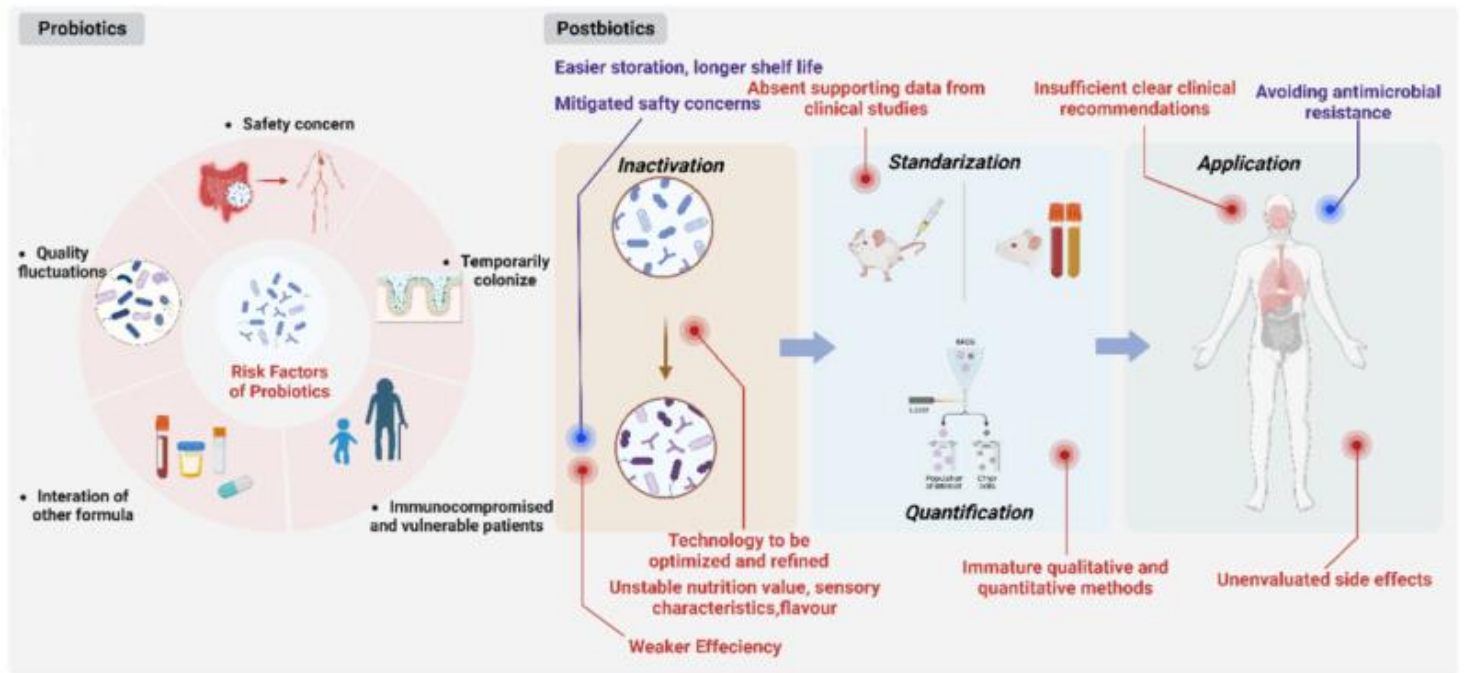


Figure 48 : Comparaison entre l'utilisation des probiotiques et postbiotiques en mettant la lumière sur les avantages des postbiotiques (90).

5.4 L'activité physique

Les recherches croissantes confirment l'idée que l'activité physique régulière et le sport en général peuvent influencer à la fois les changements qualitatifs et quantitatifs de la composition microbienne intestinale, avec des avantages globaux pour l'hôte en termes de protection immunitaire et d'avantages métaboliques (209). L'innovation en matière de thérapie d'intervention centrée sur le mode de vie axé sur l'exercice pourrait devenir une tendance significative à l'avenir conduisant à un nouveau concept : la triade nutrition-microbiote intestinal-activité physique (210).

Actuellement, l'entraînement par intervalles à haute intensité (HIIT) associé à une supplémentation en acides gras oméga-3 ou en extraits riches en polyphénols semble être une combinaison prometteuse (figure 49) (73,210).

De plus, l'exercice augmente les bactéries productrices de butyrate, et améliore ainsi le métabolisme lipidique via la voie butyrate (73).

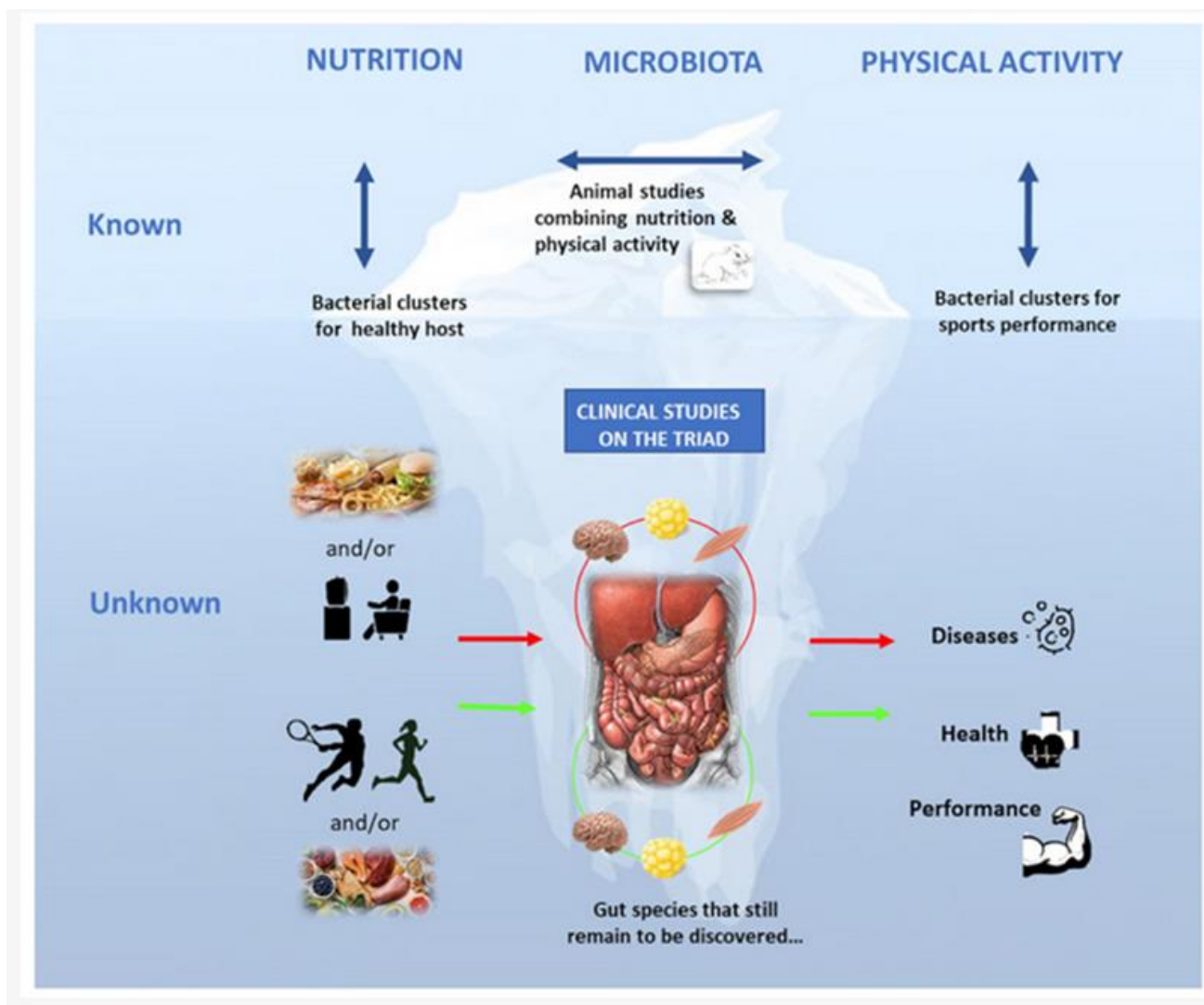


Figure 49 : La triade “Nutrition-Activité physique-Microbiote” pour la santé et la performance sportive, ce qu’il reste à découvrir (209).

L'exercice complète et renforce la diversité de la microflore intestinale en stimulant la prolifération des bactéries bénéfiques qui peuvent moduler l'immunité de la muqueuse intestinale, améliorer les fonctions de la barrière intestinale, produire des substances protectrices contre les troubles gastro-intestinaux (comme les AGCC), et améliorer le rapport des phyla Bacteroidota/Bacillota, qui aide à contrôler la prise de poids (lutte contre l'obésité). En revanche, un sport intensif (en particulier celui vécu par les athlètes professionnels) peut contribuer à une inflammation et entraîner une dysbiose du microbiote intestinal et déclencher des rétroactions négatives (211).

5.5 Les antiinflammatoires :

L'inflammation intestinale induite par une dysbiose peut mener à la fuite de certaines cytokines pro-inflammatoires qui vont migrer vers le SNC en passant la BHE et vont *in fine* engendrer une neuroinflammation du SNC (figure 50) (85). La production de ces cytokines pro-

inflammatoires se fait via une perturbation de l'axe HPA (212) et une augmentation des niveaux de cortisol, ce qui entraîne à son tour une diminution des niveaux de 5-HT et de dopamine, du BDNF, et des enzymes IDO, TDO, kynurénine, conduisant ainsi à des troubles dépressifs majeurs (comme décrit dans plusieurs parties de cette thèse) (87,89).

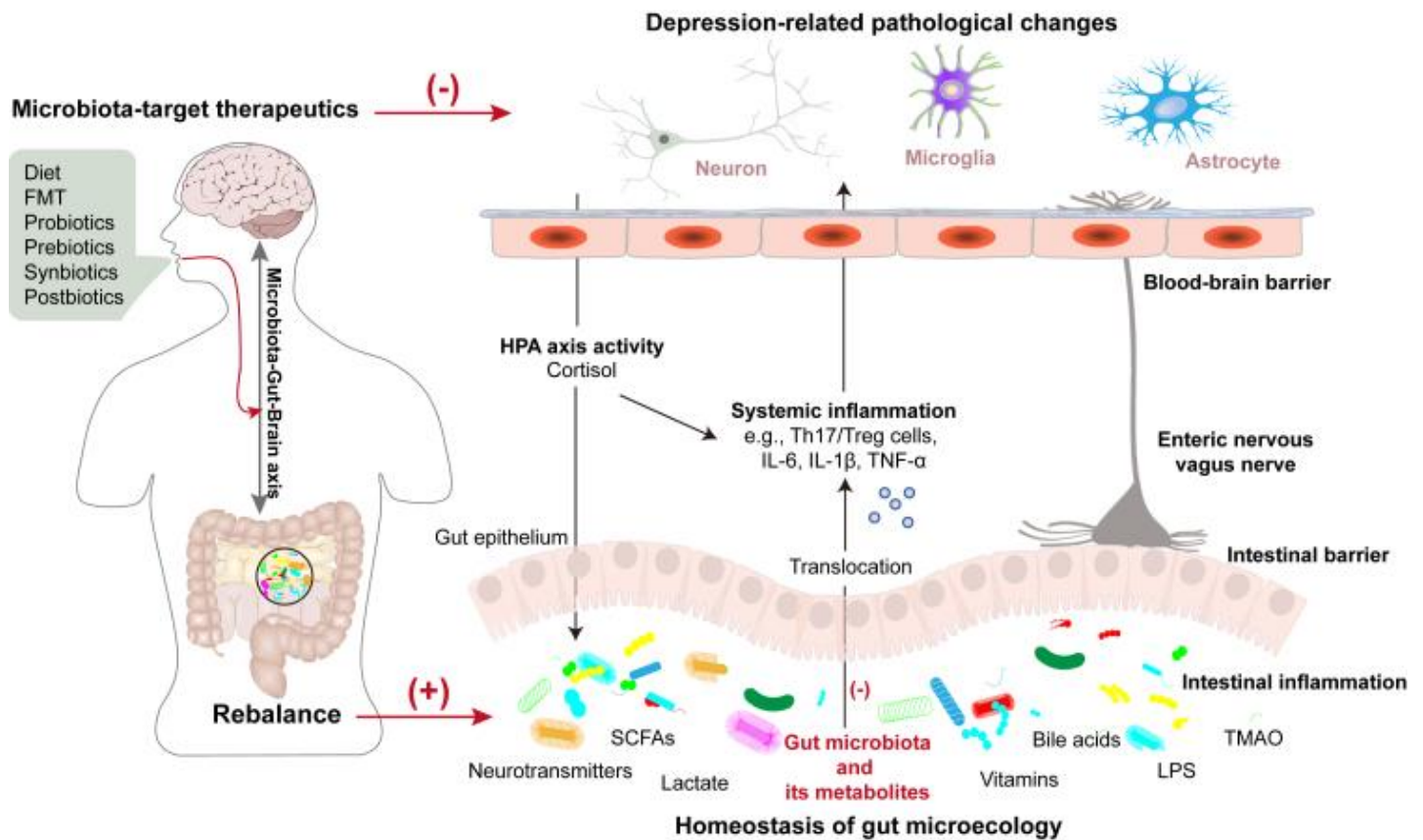


Figure 50 : Le rôle potentiel de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans la pathogénèse et les thérapies ciblant le microbiote pour la dépression. FMT : transplantation de microbiote fécal ; HPA : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ; SCFA : acides gras à chaîne courte ; LPS : lipopolysaccharide ; TMAO : triméthylamine N-oxyde ; IL: interleukine ; TNF- α : facteur de nécrose tumorale-alpha (85)

Beaucoup d'études primaires ont été menées sur le traitement de la dépression majeure, le trouble bipolaire, la schizophrénie et les troubles des symptômes somatiques et apparentés par des anti-inflammatoires (213). Le traitement pourrait être particulièrement bénéfique pour certains sous-groupes présentant des signes d'inflammation de base. Les médicaments anti-inflammatoires qui semblent les plus efficaces dans le trouble bipolaire ou la dépression majeure, comme le célécoxib, la pioglitazone et les statines, pourraient être différents de ceux qui montrent une efficacité potentielle dans la schizophrénie, tels que la minocycline et l'aspirine (214). Cela pourrait indiquer des mécanismes sous-jacents distincts expliquant le succès du traitement dans ces deux groupes de maladies. Des études supplémentaires, avec des échantillons plus larges, sont nécessaires afin de prendre en compte les niveaux de marqueurs inflammatoires.

Néanmoins, il est important de prendre en compte que les médicaments, en particulier les anti-inflammatoires, ont un impact significatif sur le microbiote intestinal. S'ils sont souvent utilisés pour gérer l'inflammation, ils peuvent paradoxalement induire des dysbioses, qui peuvent à leur tour favoriser un état inflammatoire. Par exemple, l'aspirine modifie la composition du microbiote intestinal en augmentant l'abondance de *Prevotella*, *Bacteroides*, *Ruminococcaceae* et *Barnesiella* (215). De même, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que le célécoxib et l'ibuprofène entraînent une augmentation des *Acidaminococcaceae* et des *Enterobacteriaceae*. Ces modifications peuvent favoriser la dysbiose et entraîner des complications comme le SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth* ; la prolifération bactérienne de l'intestin grêle) (216). Par ailleurs, une utilisation prolongée des AINS peut induire une entéropathie intestinale, caractérisée par une altération de la barrière intestinale due à la mort des entérocytes et à une perturbation du système immunitaire. Cette situation favorise la prolifération de bactéries Gram-négatives au détriment des Gram-positives, renforçant ainsi l'inflammation et les déséquilibres du microbiote (216). Ces observations soulignent l'importance de considérer l'impact des traitements médicamenteux sur le microbiote et d'adopter une approche globale dans la gestion des maladies inflammatoires.

5.6 L'effet de la phytothérapie sur le microbiote et la dépression

Des recherches ont été menées sur plusieurs plantes médicinales aux propriétés potentiellement bénéfiques dans le traitement des troubles de l'humeur, notamment *Hypericum perforatum* (millepertuis), *Valeriana officinalis* (valériane), *Piper methysticum* (kava), *Passiflora incarnata* (passiflore), *Humulus lupulus* (houblon), *Melissa officinalis* (mélisse), *Lavandula officinalis* (lavande) et *Rhodiola rosea*. Ces études ont été menées en tenant compte de plusieurs critères essentiels : leur activité antimicrobienne, leur biodisponibilité, leur efficacité clinique dans la prise en charge de la dépression et de l'anxiété, ainsi que leurs interactions avec le microbiote intestinal. Ainsi, ils ont fourni des preuves directes et indirectes indiquant que les extraits de plantes et certains composés isolés modulent efficacement la structure du microbiote intestinal (217).

De plus, de nombreuses recherches suggèrent une possible interaction de certaines plantes avec l'axe microbiote-intestin-cerveau, notamment par une augmentation de l'abondance de micro-organismes bénéfiques pour la santé, des effets anti-inflammatoires ou via les métabolites microbiens intestinaux induisant des bienfaits sur la santé mentale. Parmi ces plantes, *Panax ginseng*, *Schisandra chinensis* et *Salvia rosmarinus* (218).

5.7 Supplémentation en tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel, indispensable à la synthèse de la sérotonine, un neurotransmetteur clé dans la régulation de l'humeur, du sommeil et de l'appétit. Étant donné que le corps humain ne peut pas produire de tryptophane, il doit être apporté par l'alimentation, dont du riz, des produits laitiers, des graines, des fruits à coque et du chocolat noir, ou des compléments alimentaires.

Cependant, une dysbiose intestinale peut altérer ces processus, entraînant une diminution de la production de sérotonine et contribuant ainsi à des troubles de l'humeur comme l'anxiété et la dépression (219).

Une étude a montré que l'administration de D-tryptophane augmente la diversité microbienne intestinale, ce qui pourrait compenser les effets d'une dysbiose (220). Ainsi, une supplémentation en tryptophane ou en L-5-hydroxytryptophane peut être particulièrement intéressante dans un contexte de déséquilibre du microbiote, en synergie avec des probiotiques et une alimentation favorisant la diversité microbienne.

Parmi les compléments disponibles, le 5-HTP, est issu principalement des graines de la plante africaine *Griffonia simplicifolia*, le 5-HTP est directement converti en sérotonine dans l'organisme, contournant ainsi l'étape limitante de la conversion du tryptophane en 5-HTP (221). De plus, des compléments alimentaires disponibles sur le marché tels que Seroxyl® et Tryptocalm® contiennent du 5-HTP, souvent en synergie avec d'autres nutriments favorisant l'équilibre nerveux.

Il est toutefois essentiel de demander l'avis d'un professionnel de santé avant de débuter une supplémentation, afin de déterminer le produit et le dosage les plus adaptés à chaque individu.

5.8 Transplantation fécale

Cette méthode thérapeutique consiste à prélever un échantillon de microbiote à partir des fèces de donneurs sains et à le transférer à une personne atteinte d'une pathologie avec une dysbiose intestinale avérée (222). Plusieurs limites font que la transplantation du microbiote fécal (FMT) ne constitue pas une thérapeutique encore utilisable en France pour les troubles psychiatriques. Ces limites sont le manque de stabilisation, l'absence d'identification des microbes bénéfiques et ceux qui sont potentiellement pathogènes, et la preuve de dysbiose avérée pour un patient, les standards de microbiote « normal » n'étant pas établi (223). La FMT entraîne des risques inhérents à la transmission des maladies infectieuses (les donneurs fécaux « sains » peuvent être porteurs d'infections résistantes aux médicaments donnés avant FMT) (224).

Des études précliniques récentes ont mis en évidence que la FMT serait une stratégie prometteuse pour atténuer les symptômes dépressifs en rétablissant l'équilibre microbien intestinal. Elles montrent que le FMT peut améliorer la production de neurochimiques et réduire les marqueurs inflammatoires, contribuant ainsi à l'atténuation des comportements dépressifs. De plus, son efficacité a été observée en milieu clinique, avec une amélioration des symptômes gastro-intestinaux et de la qualité de vie des patients souffrant de dépression (224).

Malgré des résultats prometteurs, la complexité des interactions entre le microbiote intestinal et le cerveau, ainsi que l'identification précise des microorganismes impliqués dans les effets thérapeutiques, nécessitent des recherches avancées pour une application clinique optimale (225).

6 Conclusion

L'étude du lien entre le microbiote intestinal et les troubles dépressifs majeurs représente un domaine de recherche fascinant et en pleine expansion. De nombreuses données suggèrent que la composition du microbiote influence la régulation des neurotransmetteurs et la réponse inflammatoire, des éléments clés dans la physiopathologie de la dépression. La dysbiose intestinale pourrait ainsi constituer un facteur aggravant ou déclencheur de la maladie chez certains patients.

Si les traitements actuels de la dépression reposent principalement sur les antidépresseurs et les psychothérapies, la prise en charge de cette pathologie pourrait être enrichie par des stratégies axées sur la restauration de l'équilibre du microbiote. Il semblerait qu'il y ait une abondance relativement plus élevée d'espèces pro-inflammatoires et une abondance plus faible de bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte. Le rééquilibrage alimentaire, la supplémentation en probiotiques et en prébiotiques, l'activité physique ou encore la transplantation fécale, apparaissent comme des approches thérapeutiques complémentaires prometteuses. Toutefois, des études supplémentaires restent nécessaires pour mieux comprendre les interactions complexes entre microbiote et santé mentale et la place que peut prendre les acides gras à chaînes courtes dans la physiopathologie de la dépression, et ainsi affiner les recommandations cliniques.

Dans ce contexte, le pharmacien joue un rôle clé en tant que professionnel de santé de proximité. Son expertise en matière de conseils sur la nutrition, les probiotiques et les traitements médicamenteux lui permet d'accompagner les patients souffrant de dépression, notamment en les sensibilisant à l'impact de leur hygiène de vie sur leur bien-être mental. Une approche pluridisciplinaire intégrant la microbiologie, la psychiatrie, l'activité physique et la nutrition pourrait ainsi ouvrir la voie à une prise en charge plus globale et personnalisée des troubles dépressifs majeurs.

7 Bibliographie

1. Borgy J. Introduction. Au dossier les psychologues et la santé mentale. Psychol Psychol. Syndicat National des Psychologues; 2025;295(1):2-4. DOI: 10.3917/pep.295.0002
2. Doré I, Caron J. Santé mentale : concepts, mesures et déterminants. Santé Ment Au Qué. Revue Santé mentale au Québec; 2017;42(1):125-45. DOI: 10.7202/1040247ar
3. Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne]. Santé mentale [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.who.int/fr/health-topics/mental-health>
4. Santé Publique France. [En ligne]. Santé mentale [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale>
5. Santé Publique France. [En ligne]. La santé mentale : définition, concepts et périmètre d'intervention [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/la-sante-mentale-definition-concepts-et-perimetre-d-intervention>
6. Santé Publique France. Synthèse du bilan de la feuille de route — Santé mentale et psychiatrie. 2023 [cité le 27 févr 2025]; Disponible: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_sante_mentale_et_psychiatrie_-_3_mars_2023.pdf
7. Yuan X, Chai J, Xu W, Zhao Y. Exploring the Potential of Probiotics and Prebiotics in Major Depression: From Molecular Function to Clinical Therapy. Probiotics Antimicrob Proteins. 2024;16(6):2181-217. DOI: 10.1007/s12602-024-10326-z
8. Reed G, Daumerie N, Marsili M, Desmons P, Lovell A, Garcin V, et al. Développement de la CIM-11 de l'OMS dans les pays francophones. Inf Psychiatr. JLE Éditions; 2013;89(4):303-9. DOI: 10.1684/ipe.2013.1056
9. Haute Autorité de Santé. [En ligne]. Psychiatrie & santé mentale [cité le 13 mai 2025]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2725662/fr/psychiatrie-sante-mentale
10. Haute Autorité de Santé. [En ligne]. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge soins de premiers recours [cité le 17 oct 2024]. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf
11. Santé Publique France. [En ligne]. Dépression et anxiété [cité le 6 août 2024]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale/depression-et-anxiete>
12. Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne]. Trouble bipolaire [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/bipolar-disorder>
13. Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne]. Principaux repères sur la schizophrénie [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
14. Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne]. Reconnaître et soigner les troubles du comportement alimentaire [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.psychologue-kieffer.lu/quels-sont-les-troubles-du-comportement-alimentaire-et-comment-les-soigner/>

15. Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne]. Troubles mentaux [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
16. Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne]. Dépression [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.who.int/fr/health-topics/depression>
17. Nomura K, Minamizono S, Maeda E, Kim R, Iwata T, Hirayama J, et al. Cross-sectional survey of depressive symptoms and suicide-related ideation at a Japanese national university during the COVID-19 stay-home order. *Environ Health Prev Med*. 2021;26(1):30. DOI: 10.1186/s12199-021-00953-1
18. Gerlone A, Zakarian C, Riquet S. Le baby blues dans le couple parental. *Sages-Femmes*. 2024;23(5):34-8. DOI: 10.1016/j.sagf.2024.07.008
19. Santé Publique France. [En ligne]. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [cité le 13 mai 2025]. Disponible: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/2/2023_2_1.html
20. Cathébras P, Kohout É, Savall A, Goutte J. [Health anxiety: Another epidemic to prepare for]. *Rev Med Interne*. 2024;S0248-8663(24)00082-1. DOI: 10.1016/j.revmed.2024.03.002
21. Haute Autorité de Santé. [En ligne]. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours [cité le 17 oct 2024]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours
22. Korczak DJ, Westwell-Roper C, Sassi R. Diagnostic et traitement de la dépression à l'adolescence. *CMAJ*. 2023;195(31):E1050-8. DOI: 10.1503/cmaj.220966-f
23. Kang H-J, Park Y, Yoo K-H, Kim K-T, Kim E-S, Kim J-W, et al. Sex differences in the genetic architecture of depression. *Sci Rep*. Nature Publishing Group; 2020;10(1):9927. DOI: 10.1038/s41598-020-66672-9
24. Kendall K, Van Assche E, Andauer T, Choi K, Schulte E, Lu Y. [En ligne]. The genetic basis of major depression | Psychological Medicine | Cambridge Core [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/genetic-basis-of-major-depression/02FD064A16A300DBE928334C9317E601>
25. Chen H-S, Wang F, Chen J-G. Epigenetic mechanisms in depression: Implications for pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurobiol*. 2024;85:102854. DOI: 10.1016/j.conb.2024.102854
26. Haihua Tian, henyu Hu, Jia Xu, Chuang Wan. [En ligne]. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics - Tian - 2022 - MedComm - Wiley Online Library [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mco2.156>
27. Édition professionnelle du Manuel MSD. [En ligne]. Neurotransmission - Troubles neurologiques [cité le 17 oct 2024]. Disponible: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/neurotransmission/neurotransmission>
28. Coudert P, Rubat Coudert C. Les traitements de la dépression. *Actual Pharm*. 2020;59(600):34-8. DOI: 10.1016/j.actpha.2020.09.015

29. Konne C-S. La dépression : Physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif [other en ligne]. Université de Lorraine; 2012 [cité le 17 oct 2024]. p. non renseigné. Disponible: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732032>
30. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2020;25(3):530-43. DOI: 10.1038/s41380-019-0615-x
31. Sabouni Wafa. Thèse de doctorat [En ligne]. 2021. MICROBIOTE ET DEPRESSION : Etat des lieux et perspectives thérapeutiques [cité le 18 oct 2024]. Disponible: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2021/2021LILUM299.pdf
32. Luo Q, SHi. [En ligne]. Histamine-regulated brain-derived neurotrophic factor (BDNF) catabolism by specific gut microbiota in mice - ProQuest [cité le 18 oct 2024]. Disponible: <https://www.proquest.com/openview/dff64c5e7f5e9b3cc8e1a5f47192c0c3/1?cbl=816390&pq-origsite=gscholar&parentSessionId=ZWLxc2tZM6U7OzFJC0L6Rx%2B8XUyMqY0Vpzazs0eZxmw%3D>
33. Angeletti L. Revue de la littérature sur l'implication du cortisol dans l'origine chronobiologique de la dépression [other en ligne]. Université de Lorraine; 2017 [cité le 18 oct 2024]. p. Non renseigné. Disponible: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932299>
34. WirzJustice A, Cajochen C. Rythmes circadiens et dépression: possibilités de traitements chronobiologiques. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum*. 2011;11(32). DOI: 10.4414/fms.2011.07583
35. Moderie C, Carrier J, Dang-Vu TT. Les troubles du sommeil chez les patients atteints d'un trouble neurocognitif. *L'Encéphale*. 2022;48(3):325-34. DOI: 10.1016/j.encep.2021.08.014
36. Beck AT. The Evolution of the Cognitive Model of Depression and Its Neurobiological Correlates. *Am J Psychiatry*. American Psychiatric Publishing; 2008;165(8):969-77. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08050721
37. Blackburn IM, Cottraux J. Psychothérapie cognitive de la dépression. Elsevier Health Sciences; 2022.
38. Lafrenière S. Le profil longitudinal de psychopathologie et d'utilisation des services des patients traités par électroconvulsivothérapie au Québec : une étude populationnelle. 2023 [cité le 18 oct 2024]; Disponible: <https://hdl.handle.net/20.500.11794/134603>
39. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, et al. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;136:105625. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105625
40. Psarraki EE, Kokka I, Bacopoulou F, Chrousos GP, Artemiadis A, Darviri C. Is there a relation between major depression and hair cortisol? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;124:105098. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.105098
41. ameli. [En ligne]. Dépression : symptômes, diagnostic et évolution [cité le 18 oct 2024]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/symptomes-diagnostic-evolution>

42. VIDAL. [En ligne]. Recommandations Dépression [cité le 18 oct 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html>
43. Philippot A, Grogna D, Dubois PV, Regniers DJ, Beine DA, Bleyenheuft PY. FOCUS: ACTIVITÉ PHYSIQUE. 2022;
44. Philippot A, Dubois V, Lambrechts K, Grogna D, Robert A, Jonckheer U, et al. Impact of physical exercise on depression and anxiety in adolescent inpatients: A randomized controlled trial. *J Affect Disord*. 2022;301:145-53. DOI: 10.1016/j.jad.2022.01.011
45. Pharmacomedicale. [En ligne]. Antidépresseurs : Les points essentiels [cité le 18 oct 2024]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
46. Hou K, Wu Z-X, Chen X-Y, Wang J-Q, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. Nature Publishing Group; 2022;7(1):1-28. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4
47. Sonnenburg J, Sonnenburg E. L'incroyable pouvoir de votre microbiote: Tout se passe dans votre intestin : poids, humeur et santé à long terme. Editions Eyrolles; 2016.
48. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. 2016;37(6):418-23. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012
49. Elhani I, Bredon M, Aouba A, De Moreuil C, Bigot A, Bouaziz JD, et al. Des altérations fonctionnelles du microbiote intestinal sont associées au phénotype inflammatoire et digestif des patients atteints d'haploinsuffisance de A20. *Rev Médecine Interne*. 2023;44:A327. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.10.011
50. Inserm. Inserm [En ligne]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [cité le 20 oct 2024]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
51. Varesi A, Campagnoli LIM, Chirumbolo S, Candiano B, Carrara A, Ricevuti G, et al. The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches. *Pharmacol Res*. 2023;192:106799. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106799
52. Socha-Banasiak A, Pawłowska M, Czekwianianc E, Pierzynowska K. From Intrauterine to Extrauterine Life—The Role of Endogenous and Exogenous Factors in the Regulation of the Intestinal Microbiota Community and Gut Maturation in Early Life. *Front Nutr*. Frontiers; 2021;8. DOI: 10.3389/fnut.2021.696966
53. ASM journals. [En ligne]. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota | Microbiology and Molecular Biology Reviews [cité le 19 oct 2024]. Disponible: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mmbr.00036-17>
54. Borbet TC, Pawline MB, Zhang X, Wipperman MF, Reuter S, Maher T, et al. Influence of the early-life gut microbiota on the immune responses to an inhaled allergen. *Mucosal Immunol*. Nature Publishing Group; 2022;15(5):1000-11. DOI: 10.1038/s41385-022-00544-5

55. Pantazi AC, Balasa AL, Mihai CM, Chisnoiu T, Lupu VV, Kassim MAK, et al. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;15(16):3647. DOI: 10.3390/nu15163647
56. Niu J, Xu L, Qian Y, Sun Z, Yu D, Huang J, et al. Evolution of the Gut Microbiome in Early Childhood: A Cross-Sectional Study of Chinese Children. *Front Microbiol*. Frontiers; 2020;11. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00439
57. Anne-Marie C. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé. [En ligne]. Encyclopédie de l'environnement 2017 [cité le 19 oct 2024].
58. Tirelle P. Role du microbiote intestinal dans la régulation de l'axe intestin-cerveau au cours du modèle murin d'anorexie - activity-based anorexia [These de doctorat en ligne]. Normandie; 2020 [cité le 20 oct 2024]. Disponible: <https://theses.fr/2020NORMR056>
59. Corblin M, Fagnere C, Marre-Fournier F. Déséquilibre du microbiote intestinal et troubles dépressifs. *Actual Pharm*. 2021;60(604):36-40. DOI: 10.1016/j.actpha.2021.01.012
60. Dmytriv TR, Storey KB, Lushchak VI. Intestinal barrier permeability: the influence of gut microbiota, nutrition, and exercise. *Front Physiol*. 2024;15:1380713. DOI: 10.3389/fphys.2024.1380713
61. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;28(2):619. DOI: 10.3390/molecules28020619
62. Sheikh-Wu SF, Gerber KS, Pinto MD, Downs CA. Mechanisms and Methods to Understand Depressive Symptoms. *Issues Ment Health Nurs*. Taylor & Francis; 2022;43(5):434-46. DOI: 10.1080/01612840.2021.1998261
63. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):275-93. DOI: 10.1007/s11739-023-03374-w
64. Makris AP, Karianaki M, Tsamis KI, Paschou SA. The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways. *Hormones*. 2021;20(1):1-12. DOI: 10.1007/s42000-020-00236-4
65. Li Z, Xiong W, Liang Z, Wang J, Zeng Z, Kotat D, et al. Critical role of the gut microbiota in immune responses and cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2024;17(1):33. DOI: 10.1186/s13045-024-01541-w
66. Wikipédia. Plaques de Peyer. Dans: [En ligne]. 19 août 2024 [cité le 20 oct 2024]. Disponible: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Plaques_de_Peyer&oldid=217800746
67. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. Frontiers; 2021;11. DOI: 10.3389/fcimb.2021.625913
68. Meyer F, Wendling D, Demougeot C, Prati C, Verhoeven F. Cytokines and intestinal epithelial permeability: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(6):103331. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103331

69. Vanuytsel T, Tack J, Farre R. The Role of Intestinal Permeability in Gastrointestinal Disorders and Current Methods of Evaluation. *Front Nutr. Frontiers*; 2021;8. DOI: 10.3389/fnut.2021.717925
70. Huang Z, Liu K, Ma W, Li D, Mo T, Liu Q. The gut microbiome in human health and disease—Where are we and where are we going? A bibliometric analysis. *Front Microbiol. Frontiers*; 2022;13. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1018594
71. Dziedzic A, Maciak K, Bliźniewska-Kowalska K, Gałęcka M, Kobińska W, Saluk J. The Power of Psychobiotics in Depression: A Modern Approach through the Microbiota–Gut–Brain Axis: A Literature Review. *Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2024;16(7):1054. DOI: 10.3390/nu16071054
72. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29-41. DOI: 10.1111/1462-2920.13589
73. Yu C, Liu S, Chen L, Shen J, Niu Y, Wang T, et al. Effect of exercise and butyrate supplementation on microbiota composition and lipid metabolism. *J Endocrinol. Bioscientifica Ltd*; 2019;243(2):125-35. DOI: 10.1530/JOE-19-0122
74. Lecerf J-M, DELZENNE N. Microbiote intestinale et santé humaine. Elsevier Health Sciences; 2021.
75. Boukrou S, Boukarz F, Boulassel A. DYSBIOSE INTESTINALE: CONSEQUENCES SUR L'ORGANISME ET ENJEUX THERAPEUTIQUES [En ligne]. Université Constantine Salah Boubnider3, Faculté de médecine; 2021 [cité le 20 oct 2024]; Disponible: <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/1164>
76. Altwegg R, Michon AL. La dysbiose intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Francoph Lab.* 2020;2020(527):47-54. DOI: 10.1016/S1773-035X(20)30357-9
77. Hrnčir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms.* 2022;10(3):578. DOI: 10.3390/microorganisms10030578
78. Averina OV, Poluektova EU, Zorkina YA, Kovtun AS, Danilenko VN. Human Gut Microbiota for Diagnosis and Treatment of Depression. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2024;25(11):5782. DOI: 10.3390/ijms25115782
79. Li T, Zheng L-N, Han X-H. Fenretinide attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced blood-brain barrier (BBB) and depressive-like behavior in mice by targeting Nrf-2 signaling. *Biomed Pharmacother.* 2020;125:109680. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109680
80. Holmes SE, Hinz R, Conen S, Gregory CJ, Matthews JC, Anton-Rodriguez JM, et al. Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry.* 2018;83(1):61-9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.005
81. Johnson D, Thuraiarajasingam S, Letchumanan V, Chan K-G, Lee L-H. Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health: Major Depressive Disorder. *Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2021;13(5):1728. DOI: 10.3390/nu13051728
82. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell. Elsevier*; 2021;184(16):4137-4153.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.019

83. Coppé L. Dysbioses intestinales chez l'Homme : causes, conséquences, prophylaxies et traitements [other en ligne]. Université de Lorraine; 2018 [cité le 20 oct 2024]. p. NNT : 2018LORR2049. Disponible: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297554>
84. Dahiya D, Nigam PS. Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota—Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;24(4):3074. DOI: 10.3390/ijms24043074
85. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine*. Elsevier; 2023;90. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104527
86. Ait Chait Y, Mottawea W, Tompkins TA, Hammami R. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. *Sci Rep*. Nature Publishing Group; 2020;10(1):17878. DOI: 10.1038/s41598-020-74934-9
87. Sonali S, Ray B, Ahmed Tousif H, Rathipriya AG, Sunanda T, Mahalakshmi AM, et al. Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;11(8):1362. DOI: 10.3390/cells11081362
88. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr*. 2018;30(1):1-16. DOI: 10.1017/neu.2016.69
89. Carlessi AS, Borba LA, Zugno AI, Quevedo J, Réus GZ. Gut microbiota–brain axis in depression: The role of neuroinflammation. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):222-35. DOI: 10.1111/ejn.14631
90. Ferrari S, Mulè S, Parini F, Galla R, Ruga S, Rosso G, et al. The influence of the gut-brain axis on anxiety and depression: A review of the literature on the use of probiotics. *J Tradit Complement Med*. 2024;14(3):237-55. DOI: 10.1016/j.jtcme.2024.03.011
91. Charlet R. Rôle des polysaccharides fongiques et du microbiote intestinal dans la clairance digestive de *Candida glabrata* [These de doctorat en ligne]. Université de Lille (2022-....); 2022 [cité le 21 oct 2024]. Disponible: <https://theses.fr/2022ULILS025>
92. Inczeffi O, Bacsur P, Resál T, Keresztes C, Molnár T. The Influence of Nutrition on Intestinal Permeability and the Microbiome in Health and Disease. *Front Nutr*. 2022;9:718710. DOI: 10.3389/fnut.2022.718710
93. Patel RA, Panche AN, Harke SN. Gut microbiome-gut brain axis-depression: interconnection. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2025;26(1):1-36. DOI: 10.1080/15622975.2024.2436854
94. Yang H, Li M-M, Zhou M-F, Xu H-S, Huan F, Liu N, et al. Links Between Gut Dysbiosis and Neurotransmitter Disturbance in Chronic Restraint Stress-Induced Depressive Behaviours: the Role of Inflammation. *Inflammation*. 2021;44(6):2448-62. DOI: 10.1007/s10753-021-01514-y
95. Dréan MEL, Marchix J, Neunlist M, Boudin H. Sept minutes pour comprendre le microbiote intestinal et son impact sur la santé. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2021;28(5):555-60.
96. Konturek PC. [Gut microbiota and chronic inflammatory bowel disease]. *MMW Fortschr Med*. 2022;164(Suppl 7):12-5. DOI: 10.1007/s15006-022-1230-3

97. Yoo JY, Sniffen S, McGill Percy KC, Pallaval VB, Chidipi B. Gut Dysbiosis and Immune System in Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ACVD). *Microorganisms*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;10(1):108. DOI: 10.3390/microorganisms10010108
98. Fleury V. Microbiote et Parkinson. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178:S149. DOI: 10.1016/j.neurol.2022.02.025
99. Konjevod M, Nikolac Perkovic M, Sáiz J, Svob Strac D, Barbas C, Rojo D. Metabolomics analysis of microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative and psychiatric diseases. *J Pharm Biomed Anal*. 2021;194:113681. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113681
100. Mornard M, de Timary P, Leclercq S. Quel rôle joue le microbiote intestinal dans le trouble de l'usage d'alcool ? *Médecine Mal Métaboliques*. 2024;18(6):509-14. DOI: 10.1016/j.mmm.2024.08.004
101. Chen LL, Abbaspour A, Mkoma GF, Bulik CM, Rück C, Djurfeldt D. Gut Microbiota in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Psychosom Med*. 2021;83(7):679. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000959
102. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull*. 2022;182:44-56. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.004
103. Boyer M. Impact du microbiote intestinal dans la dépression et proposition d'accompagnement micro-nutritionnel à l'officine.
104. Młynarska E, Gadzinowska J, Tokarek J, Forycka J, Szuman A, Franczyk B, et al. The Role of the Microbiome-Brain-Gut Axis in the Pathogenesis of Depressive Disorder. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;14(9):1921. DOI: 10.3390/nu14091921
105. Du Y, Gao X-R, Peng L, Ge J-F. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*. Elsevier; 2020;6(6). DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097
106. Liu J, Fang Y, Cui L, Wang Z, Luo Y, Gao C, et al. Butyrate emerges as a crucial effector of Zhi-Zi-Chi decoctions to ameliorate depression via multiple pathways of brain-gut axis. *Biomed Pharmacother*. 2022;149:112861. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112861
107. Bhatt S, Kanoujia J, Mohana Lakshmi S, Patil CR, Gupta G, Chellappan DK, et al. Role of Brain-Gut-Microbiota Axis in Depression: Emerging Therapeutic Avenues. *CNS Neurol Disord - Drug Targets- CNS Neurol Disord*. 2023;22(2):276-88. DOI: 10.2174/1871527321666220329140804
108. Xia G, Han Y, Meng F, He Y, Srisai D, Farias M, et al. Reciprocal control of obesity and anxiety–depressive disorder via a GABA and serotonin neural circuit. *Mol Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2021;26(7):2837-53. DOI: 10.1038/s41380-021-01053-w
109. Liwinski T, Lang UE, Brühl AB, Schneider E. Exploring the Therapeutic Potential of Gamma-Aminobutyric Acid in Stress and Depressive Disorders through the Gut–Brain Axis. *Biomedicines*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;11(12):3128. DOI: 10.3390/biomedicines11123128
110. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, Tames H, Milani C, Mancabelli L, et al. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep*. Nature Publishing Group; 2020;10(1):14112. DOI: 10.1038/s41598-020-70986-z

111. Casertano M, Fryganas C, Valentino V, Troise AD, Vitaglione P, Fogliano V, et al. Gut production of GABA by a probiotic formula: an in vitro study. *Benef Microbes*. Wageningen Academic; 2024;15(1):67-81. DOI: 10.1163/18762891-20230025
112. Tette F-M, Kwofie SK, Wilson MD. Therapeutic Anti-Depressant Potential of Microbial GABA Produced by *Lactobacillus rhamnosus* Strains for GABAergic Signaling Restoration and Inhibition of Addiction-Induced HPA Axis Hyperactivity. *Curr Issues Mol Biol*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;44(4):1434-51. DOI: 10.3390/cimb44040096
113. Kanova M, Kohout P. Serotonin—Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;22(9):4837. DOI: 10.3390/ijms22094837
114. Jiang L, Han D, Hao Y, Song Z, Sun Z, Dai Z. Linking serotonin homeostasis to gut function: Nutrition, gut microbiota and beyond. *Crit Rev Food Sci Nutr*. Taylor & Francis; 2024;64(21):7291-310. DOI: 10.1080/10408398.2023.2183935
115. Margoob M, Kouser S, Jan N, Margoob M, Kouser S, Jan N. Serotonin: The Link between Gut Microbiome and Brain. Dans: *Serotonin - Neurotransmitter and Hormone of Brain, Bowels and Blood*. IntechOpen; 2024. DOI: 10.5772/intechopen.1003826
116. Gao K, Mu C, Farzi A, Zhu W. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. 2020;11(3):709-23. DOI: 10.1093/advances/nmz127
117. Herderich M, Gutsche B. Tryptophan-derived bioactive compounds in food. *Food Rev Int*. Taylor & Francis; 1997;13(1):103-35. DOI: 10.1080/87559129709541100
118. Legan TB, Lavoie B, Mawe GM. Direct and indirect mechanisms by which the gut microbiota influence host serotonin systems. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(10):e14346. DOI: 10.1111/nmo.14346
119. Cutuli D, Giacobazzo G, Decandia D, Coccurello R. Alzheimer's disease and depression in the elderly: A trajectory linking gut microbiota and serotonin signaling. *Front Psychiatry*. Frontiers; 2022;13. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1010169
120. Mathar D, Abdoust ME, Marrenbach T, Tuzsus D, Peters J. The catecholamine precursor Tyrosine reduces autonomic arousal and decreases decision thresholds in reinforcement learning and temporal discounting. *PLOS Comput Biol*. Public Library of Science; 2022;18(12):e1010785. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1010785
121. Yan G, Chen G, Peng Z, Shen Z, Tang X, Sun Y, et al. The Cross-Linking Mechanism and Applications of Catechol–Metal Polymer Materials. *Adv Mater Interfaces*. 2021;8(19):2100239. DOI: 10.1002/admi.202100239
122. Aslanoglou D, Bertera S, Sánchez-Soto M, Benjamin Free R, Lee J, Zong W, et al. Dopamine regulates pancreatic glucagon and insulin secretion via adrenergic and dopaminergic receptors. *Transl Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2021;11(1):1-18. DOI: 10.1038/s41398-020-01171-z
123. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis. Dans: *The Psychopharmacologists* 3. 3^e éd. CRC Press; 2000.

124. Hamamah S, Aghazarian A, Nazaryan A, Hajnal A, Covasa M. Role of Microbiota-Gut-Brain Axis in Regulating Dopaminergic Signaling. *Biomedicines*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;10(2):436. DOI: 10.3390/biomedicines10020436
125. Huang F, Wu X. Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. *Front Cell Dev Biol*. *Frontiers*; 2021;9. DOI: 10.3389/fcell.2021.649103
126. Hone AJ, McIntosh JM. Nicotinic acetylcholine receptors: Therapeutic targets for novel ligands to treat pain and inflammation. *Pharmacol Res*. 2023;190:106715. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106715
127. Mineur YS, Picciotto MR. The role of acetylcholine in negative encoding bias: Too much of a good thing? *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):114-25. DOI: 10.1111/ejn.14641
128. Averina OV, Zorkina YA, Yunes RA, Kovtun AS, Ushakova VM, Morozova AY, et al. Bacterial Metabolites of Human Gut Microbiota Correlating with Depression. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;21(23):9234. DOI: 10.3390/ijms21239234
129. Wiley NC, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Stanton C. Production of Psychoactive Metabolites by Gut Bacteria. 2021; DOI: 10.1159/000510419
130. Universalis E. Encyclopædia Universalis [En ligne]. HISTAMINE [cité le 29 déc 2024]. Disponible: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/histamine/>
131. Botello-Morte L, Moniente M, Gil-Ramírez Y, Virto R, García-Gonzalo D, Pagán R. Identification by means of molecular tools of the microbiota responsible for the formation of histamine accumulated in commercial cheeses in Spain. *Food Control*. 2022;133:108595. DOI: 10.1016/j.foodcont.2021.108595
132. Fiorani M, Del Vecchio LE, Dargenio P, Kaitsas F, Rozera T, Porcari S, et al. Histamine-producing bacteria and their role in gastrointestinal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Taylor & Francis; 2023;17(7):709-18. DOI: 10.1080/17474124.2023.2230865
133. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, De Angelis M, Farella I, Lanza E, et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;23(3):1105. DOI: 10.3390/ijms23031105
134. Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, et al. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2017;199(8):2976-84. DOI: 10.4049/jimmunol.1700105
135. Du Y, He C, An Y, Huang Y, Zhang H, Fu W, et al. The Role of Short Chain Fatty Acids in Inflammation and Body Health. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2024;25(13):7379. DOI: 10.3390/ijms25137379
136. Zhang Z, Zhang H, Chen T, Shi L, Wang D, Tang D. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):64. DOI: 10.1186/s12964-022-00869-5
137. Wu M, Tian T, Mao Q, Zou T, Zhou C, Xie J, et al. Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice. *Transl Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2020;10(1):1-10. DOI: 10.1038/s41398-020-01038-3

138. Cheng J, Hu H, Ju Y, Liu J, Wang M, Liu B, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: deep insight into biological mechanisms and potential applications. *Gen Psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd; 2024;37(1). DOI: 10.1136/gpsych-2023-101374
139. Yu S, Wang L, Jing X, Wang Y, An C. Features of gut microbiota and short-chain fatty acids in patients with first-episode depression and their relationship with the clinical symptoms. *Front Psychol*. Frontiers; 2023;14. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1088268
140. Sublette ME, Daray FM, Ganança L, Shaikh SR. The role of polyunsaturated fatty acids in the neurobiology of major depressive disorder and suicide risk. *Mol Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2024;29(2):269-86. DOI: 10.1038/s41380-023-02322-6
141. Malau IA, Chang JP-C, Lin Y-W, Chang C-C, Chiu W-C, Su K-P. Omega-3 Fatty Acids and Neuroinflammation in Depression: Targeting Damage-Associated Molecular Patterns and Neural Biomarkers. *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2024;13(21):1791. DOI: 10.3390/cells13211791
142. Díaz M, Mesa-Herrera F, Marín R. DHA and Its Elaborated Modulation of Antioxidant Defenses of the Brain: Implications in Aging and AD Neurodegeneration. *Antioxidants*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;10(6):907. DOI: 10.3390/antiox10060907
143. PileJe. [En ligne]. Oméga 3, oméga 6 et oméga 9, des acides gras nécessaires | Revue Santé PiLeJe [cité le 4 avr 2025]. Disponible: <https://www.pileje.fr/revue-sante/omega-3-6-et-9-des-acides-gras-necessaires-pour-lorganisme>
144. Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne]. Apports en acides gras saturés et en acides gras trans chez l'adulte et l'enfant [cité le 3 avr 2025]. Disponible: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375036/9789240083653-fre.pdf?sequence=1>
145. Simopoulos AP. Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio and Chronic Diseases. *Food Rev Int*. Taylor & Francis; 2004;20(1):77-90. DOI: 10.1081/FRI-120028831
146. Nikdasti A, Khodadadi ES, Ferdosi F, Dadgostar E, Yahyazadeh S, Heidari P, et al. Nutritional Strategies in Major Depression Disorder: From Ketogenic Diet to Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Mol Neurobiol*. 2024; DOI: 10.1007/s12035-024-04446-4
147. Stachowicz K. The role of polyunsaturated fatty acids in neuronal signaling in depression and cognitive processes. *Arch Biochem Biophys*. 2023;737:109555. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109555
148. Wang X, Cheng L, Liu Y, Zhang R, Wu Z, Weng P, et al. Polysaccharide Regulation of Intestinal Flora: A Viable Approach to Maintaining Normal Cognitive Performance and Treating Depression. *Front Microbiol*. Frontiers; 2022;13. DOI: 10.3389/fmicb.2022.807076
149. Siba IP, Martynhak BJ, Pereira M. When Gut Hormones Influence Brain Function in Depression. *Appl Biosci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;2(1):31-51. DOI: 10.3390/applbiosci2010005
150. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):36-59. DOI: 10.1007/s13311-017-0585-0
151. Gajewska A, Strzelecki D, Gawlik-Kotelnicka O. Ghrelin as a Biomarker of "Immunometabolic Depression" and Its Connection with Dysbiosis. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;15(18):3960. DOI: 10.3390/nu15183960

152. Halabitska I, Petakh P, Kamyshna I, Oksenykh V, Kainov DE, Kamyshnyi O. The interplay of gut microbiota, obesity, and depression: insights and interventions. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81(1):443. DOI: 10.1007/s00018-024-05476-w
153. Whissell PD, Bang JY, Khan I, Xie Y-F, Parfitt GM, Grenon M, et al. Selective Activation of Cholecystokinin-Expressing GABA (CCK-GABA) Neurons Enhances Memory and Cognition. *eNeuro. Society for Neuroscience*; 2019;6(1). DOI: 10.1523/ENEURO.0360-18.2019
154. Javelot H, Michel B. L'axe « microbiote-intestin-cerveau » : vers de nouvelles approches thérapeutiques en psychiatrie ? *Médecine Thérapeutique.* 2018;24(3):176-82. DOI: 10.1684/met.2018.0696
155. Detka J, Głombik K. Insights into a possible role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of depression. *Pharmacol Rep.* 2021;73(4):1020-32. DOI: 10.1007/s43440-021-00274-8
156. Paiva IHR de, Maciel LM, Silva RS da, Mendonça IP, Souza JRB de, Peixoto CA. Prebiotics modulate the microbiota–gut–brain axis and ameliorate anxiety and depression-like behavior in HFD-fed mice. *Food Res Int.* 2024;182:114153. DOI: 10.1016/j.foodres.2024.114153
157. Longo S, Rizza S, Federici M. Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta Diabetol.* 2023;60(8):1007-17. DOI: 10.1007/s00592-023-02088-x
158. Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept.* 2008;145(1):12-6. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.09.011
159. Methiwala HN, Vaidya B, Addanki VK, Bishnoi M, Sharma SS, Kondepudi KK. Gut microbiota in mental health and depression: role of pre/pro/synbiotics in their modulation. *Food Funct. The Royal Society of Chemistry*; 2021;12(10):4284-314. DOI: 10.1039/D0FO02855J
160. Yang Y, Eguchi A, Wan X, Mori C, Hashimoto K. Depression-like phenotypes in mice with hepatic ischemia/reperfusion injury: A role of gut–microbiota–liver–brain axis via vagus nerve. *J Affect Disord.* 2024;345:157-67. DOI: 10.1016/j.jad.2023.10.142
161. Medina-Rodriguez EM, Han D, Zeltzer SE, Moraskie Alvarez-Tabío MP, O'Connor G, Daunert S, et al. Stress-induced VIPergic activation mediates microbiota/Th17cell-dependent depressive-like behaviors. *Brain Behav Immun.* 2025;123:739-51. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.10.016
162. Sun Q, Ho C-T, Zhang X, Liu Y, Zhang R, Wu Z. Strategies for circadian rhythm disturbances and related psychiatric disorders: a new cue based on plant polysaccharides and intestinal microbiota. *Food Funct. The Royal Society of Chemistry*; 2022;13(3):1048-61. DOI: 10.1039/D1FO02716F
163. Manosso LM, Duarte LA, Martinello NS, Mathia GB, Réus GZ. Circadian Rhythms and Sleep Disorders Associated to Major Depressive Disorder: Pathophysiology and Therapeutic Opportunities. *CNS Neurol Disord - Drug Targets Former Curr Drug Targets - CNS Neurol Disord. Bentham Science Publishers*; 2024;23(9):1085-100. DOI: 10.2174/0118715273254093231020052002
164. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. *Front Psychiatry. Frontiers*; 2018;9. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00669

165. Tian Y, Yang W, Chen G, Men C, Gu Y, Song X, et al. An important link between the gut microbiota and the circadian rhythm: imply for treatments of circadian rhythm sleep disorder. *Food Sci Biotechnol.* 2022;31(2):155-64. DOI: 10.1007/s10068-021-01015-6
166. Yang D-F, Huang W-C, Wu CW, Huang C-Y, Yang Y-CSH, Tung Y-T. Acute sleep deprivation exacerbates systemic inflammation and psychiatry disorders through gut microbiota dysbiosis and disruption of circadian rhythms. *Microbiol Res.* 2023;268:127292. DOI: 10.1016/j.micres.2022.127292
167. Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyrskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Med Rev.* 2020;53:101340. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101340
168. Manosso LM, Lin J, Carlessi AS, Recco KCC, Quevedo J, Gonçalves CL, et al. Sex-related patterns of the gut-microbiota-brain axis in the neuropsychiatric conditions. *Brain Res Bull.* 2021;171:196-208. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.04.001
169. Kim S-Y, Woo S-Y, Raza S, Ho D, Jeon SW, Chang Y, et al. Association between gut microbiota and anxiety symptoms: A large population-based study examining sex differences. *J Affect Disord.* 2023;333:21-9. DOI: 10.1016/j.jad.2023.04.003
170. Chen J, Zheng ,Peng, Liu ,Yi-yun, Zhong ,Xiao-gang, Wang ,Hai-yang, Guo ,Yu-jie, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* Dove Medical Press; 2018;14:647-55. DOI: 10.2147/NDT.S159322
171. Dupont J-C. Chapitre 11. Le microbiote : un concept entre le normal et le pathologique. Dans: *Le normal et le pathologique : des catégories périmées ? Éditions Matériologiques*; 2022. DOI: 10.3917/edmat.armin.2022.01.0231
172. Doré J, Multon M-C, Béhier J-M, Affagard H, Andremont A, Barthélémy P, et al. Microbiote intestinal : qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique ? *Thérapies.* 2017;72(1):1-19. DOI: 10.1016/j.therap.2017.01.001
173. Menon R, Ramanan V, Korolev KS. Interactions between species introduce spurious associations in microbiome studies. *PLOS Comput Biol.* 2018;14(1):e1005939. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005939
174. Matzaras R, Nikopoulou A, Protonotariou E, Christaki E. Gut Microbiota Modulation and Prevention of Dysbiosis as an Alternative Approach to Antimicrobial Resistance: A Narrative Review. *Yale J Biol Med.* 2022;95(4):479-94.
175. He Q, Huang J, Zheng T, Lin D, Zhang H, Li J, et al. Treatment with mixed probiotics induced, enhanced and diversified modulation of the gut microbiome of healthy rats. *FEMS Microbiol Ecol.* 2021;97(12):fiab151. DOI: 10.1093/femsec/fiab151
176. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry.* 2021;26(1):134-50. DOI: 10.1038/s41380-020-00925-x
177. Arnone D, Vallier M, Hergalant S, Chabot C, Ndiaye NC, Moulin D, et al. Long-Term Overconsumption of Fat and Sugar Causes a Partially Reversible Pre-inflammatory Bowel Disease State. *Front Nutr. Frontiers*; 2021;8. DOI: 10.3389/fnut.2021.758518

178. Jamar G, Ribeiro DA, Pisani LP. High-fat or high-sugar diets as trigger inflammation in the microbiota-gut-brain axis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. Taylor & Francis; 2021;61(5):836-54. DOI: 10.1080/10408398.2020.1747046
179. Arnone D, Chabot C, Heba A-C, Kökten T, Caron B, Hansmann F, et al. Sugars and Gastrointestinal Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(9):1912-1924.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.011
180. Tan LY, Yeo XY, Bae H-G, Lee DPS, Ho RC, Kim JE, et al. Association of Gut Microbiome Dysbiosis with Neurodegeneration: Can Gut Microbe-Modifying Diet Prevent or Alleviate the Symptoms of Neurodegenerative Diseases? *Life*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;11(7):698. DOI: 10.3390/life11070698
181. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimarães R de CA, Hiane PA, Bogo D, et al. Fatty Acid Diets: Regulation of Gut Microbiota Composition and Obesity and Its Related Metabolic Dysbiosis. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;21(11):4093. DOI: 10.3390/ijms21114093
182. Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, et al. Diet and the Microbiota–Gut–Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1239-85. DOI: 10.1093/advances/nmaa181
183. Selmin OI, Papoutsis AJ, Hazan S, Smith C, Greenfield N, Donovan MG, et al. n-6 High Fat Diet Induces Gut Microbiome Dysbiosis and Colonic Inflammation. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;22(13):6919. DOI: 10.3390/ijms22136919
184. Karakuła K, Banaszek A, Sitarz R, Wingralek Z, Rog J, Juchnowicz D, et al. The role of unsaturated fatty acids in depression treatment - international clinical guidelines and recommendation of psychiatric associations. *Curr Probl Psychiatry*. 2024;25:165-76. DOI: 10.12923/2353-8627/2024-0016
185. Dael PV. Role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in human nutrition and health: review of recent studies and recommendations. *Nutr Res Pract*. The Korean Nutrition Society and the Korean Society of Community Nutrition; 2021;15(2):137-59. DOI: 10.4162/nrp.2021.15.2.137
186. Randeni N, Xu B. Critical Review of the Cross-Links Between Dietary Components, the Gut Microbiome, and Depression. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2025;26(2):614. DOI: 10.3390/ijms26020614
187. Chen Y, Yang K, Xu M, Zhang Y, Weng X, Luo J, et al. Dietary Patterns, Gut Microbiota and Sports Performance in Athletes: A Narrative Review. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2024;16(11):1634. DOI: 10.3390/nu16111634
188. Bear TLK, Dalziel JE, Coad J, Roy NC, Butts CA, Gopal PK. The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Adv Nutr*. 2020;11(4):890-907. DOI: 10.1093/advances/nmaa016
189. Martinez TM, Meyer RK, Duca FA. Therapeutic Potential of Various Plant-Based Fibers to Improve Energy Homeostasis via the Gut Microbiota. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;13(10):3470. DOI: 10.3390/nu13103470
190. McQuilken SA. Digestion and absorption. *Anaesth Intensive Care Med*. 2021;22(5):336-8. DOI: 10.1016/j.mpaic.2020.12.009

191. Soveid N, Barkhidarian B, Samadi M, Hatami M, Gholami F, Yekaninejad MS, et al. Animal and plant protein intake association with mental health, tryptophan metabolites pathways, and gut microbiota in healthy women: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2024;24(1):390. DOI: 10.1186/s12866-024-03534-8
192. Swann OG, Kilpatrick M, Breslin M, Oddy WH. Dietary fiber and its associations with depression and inflammation. *Nutr Rev.* 2020;78(5):394-411. DOI: 10.1093/nutrit/nuz072
193. Xia Y, Liu Y, Zhang S, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. Associations between different types and sources of dietary fibre intake and depressive symptoms in a general population of adults: a cross-sectional study. *Br J Nutr.* 2021;125(11):1281-90. DOI: 10.1017/S0007114520003566
194. Kim C-S, Byeon S, Shin D-M. Sources of Dietary Fiber Are Differently Associated with Prevalence of Depression. *Nutrients.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;12(9):2813. DOI: 10.3390/nu12092813
195. Torre DL, Verbeke K, Dalile B. Dietary fibre and the gut–brain axis: microbiota-dependent and independent mechanisms of action. *Gut Microbiome.* 2021;2:e3. DOI: 10.1017/gmb.2021.3
196. McGaugh E, Barthel B. A Review of Ketogenic Diet and Lifestyle. *Mo Med.* 2022;119(1):84-8.
197. Crosby L, Davis B, Joshi S, Jardine M, Paul J, Neola M, et al. Ketogenic Diets and Chronic Disease: Weighing the Benefits Against the Risks. *Front Nutr. Frontiers;* 2021;8. DOI: 10.3389/fnut.2021.702802
198. Włodarczyk A, Cubala WJ, Stawicki M. Ketogenic diet for depression: A potential dietary regimen to maintain euthymia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;109:110257. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110257
199. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Nature Publishing Group; 2020;17(11):687-701. DOI: 10.1038/s41575-020-0344-2
200. Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Front Immunol. Frontiers;* 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.578386
201. Morshedi M, Hashemi R, Moazzen S, Sahebkar A, Hosseinifard E-S. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of probiotics in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):231. DOI: 10.1186/s12974-019-1611-4
202. Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends Microbiol. Elsevier;* 2021;29(8):667-85. DOI: 10.1016/j.tim.2021.01.003
203. Rahmannia M, Poudineh M, Mirzaei R, Aalipour MA, Shahidi Bonjar AH, Goudarzi M, et al. Strain-specific effects of probiotics on depression and anxiety: a meta-analysis. *Gut Pathog.* 2024;16(1):46. DOI: 10.1186/s13099-024-00634-8
204. Addiction Research Center. [En ligne]. Beck Depression Inventory (BDI) [cité le 10 déc 2024]. Disponible: <https://arc.psych.wisc.edu/self-report/beck-depression-inventory-bdi/>

205. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, Arrieta MC, Cotter PD, De Vuyst L, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Nature Publishing Group; 2021;18(3):196-208. DOI: 10.1038/s41575-020-00390-5
206. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;11(8):1077. DOI: 10.3390/foods11081077
207. Cuevas-González PF, Liceaga AM, Aguilar-Toalá JE. Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. *Food Res Int*. 2020;136:109502. DOI: 10.1016/j.foodres.2020.109502
208. Aggarwal S, Sabharwal V, Kaushik P, Joshi A, Aayushi A, Suri M. Postbiotics: From emerging concept to application. *Front Sustain Food Syst*. Frontiers; 2022;6. DOI: 10.3389/fsufs.2022.887642
209. Boisseau N, Barnich N, Koechlin-Ramonatxo C. The Nutrition-Microbiota-Physical Activity Triad: An Inspiring New Concept for Health and Sports Performance. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;14(5):924. DOI: 10.3390/nu14050924
210. Deng R, Wang M, Song Y, Shi Y. A Bibliometric Analysis on the Research Trend of Exercise and the Gut Microbiome. *Microorganisms*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;11(4):903. DOI: 10.3390/microorganisms11040903
211. Wegierska AE, Charitos IA, Topi S, Potenza MA, Montagnani M, Santacroce L. The Connection Between Physical Exercise and Gut Microbiota: Implications for Competitive Sports Athletes. *Sports Med*. 2022;52(10):2355-69. DOI: 10.1007/s40279-022-01696-x
212. Eltokhi A, Sommer IE. A Reciprocal Link Between Gut Microbiota, Inflammation and Depression: A Place for Probiotics? *Front Neurosci*. Frontiers; 2022;16. DOI: 10.3389/fnins.2022.852506
213. Fitton R, Sweetman J, Heseltine-Carp W, van der Feltz-Cornelis C. Anti-inflammatory medications for the treatment of mental disorders: A scoping review. *Brain Behav Immun - Health*. 2022;26:100518. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100518
214. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, Manea M, Riga S. The anti-inflammatory role of SSRI and SNRI in the treatment of depression: a review of human and rodent research studies. *Inflammopharmacology*. 2021;29(1):75-90. DOI: 10.1007/s10787-020-00777-5
215. Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(2):178.e1-178.e9. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.003
216. Wang X, Tang Q, Hou H, Zhang W, Li M, Chen D, et al. Gut Microbiota in NSAID Enteropathy: New Insights From Inside. *Front Cell Infect Microbiol*. Frontiers; 2021;11. DOI: 10.3389/fcimb.2021.679396
217. Korczak M, Pilecki M, Granica S, Gorczynska A, Pawłowska KA, Piwowarski JP. Phytotherapy of mood disorders in the light of microbiota-gut-brain axis. *Phytomedicine*. 2023;111:154642. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154642
218. Pferschy-Wenzig E-M, Pausan MR, Ardjomand-Woelkart K, Röck S, Ammar RM, Kelber O, et al. Medicinal Plants and Their Impact on the Gut Microbiome in Mental Health: A Systematic

Review. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;14(10):2111. DOI: 10.3390/nu14102111

219. Liu G, Lu J, Sun W, Jia G, Zhao H, Chen X, et al. Tryptophan Supplementation Enhances Intestinal Health by Improving Gut Barrier Function, Alleviating Inflammation, and Modulating Intestinal Microbiome in Lipopolysaccharide-Challenged Piglets. *Front Microbiol*. 2022;13:919431. DOI: 10.3389/fmicb.2022.919431
220. Kepert I, Fonseca J, Müller C, Milger K, Hochwind K, Kostic M, et al. D-tryptophan from probiotic bacteria influences the gut microbiome and allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. Elsevier; 2017;139(5):1525-35. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.003
221. Mount Sinai. Mount Sinai Health System [En ligne]. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) Information | Mount Sinai - New York [cité le 23 févr 2025]. Disponible: <https://www.mountsinai.org/health-library/supplement/5-hydroxytryptophan-5-htp>
222. Bourlioux P, Megerlin F, Corthier G, Gobert J-G, Butel M-J. Pourquoi la flore intestinale a-t-elle vocation à devenir médicament ? *Ann Pharm Fr*. 2014;72(5):325-9. DOI: 10.1016/j.pharma.2014.03.005
223. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta*. 2020;503:90-8. DOI: 10.1016/j.cca.2019.12.010
224. Zhang Q, Bi Y, Zhang B, Jiang Q, Mou CK, Lei L, et al. Current landscape of fecal microbiota transplantation in treating depression. *Front Immunol*. Frontiers; 2024;15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1416961
225. Cai T, Shi X, Yuan L, Tang D, Wang F. Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(10):1525-6. DOI: 10.1017/S1041610219000115

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Sarah OUTALEB

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 :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **2170588**

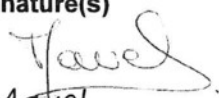
N° Thèse : **23**

Nom et Prénom : **OUTALEB Sarah**

Sujet : **LIEN ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LES TROUBLES DEPRESSIFS MAJEURS :
LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE CONSEIL ET LA PREVENTION.**

Tours, le : **14/05/2025**

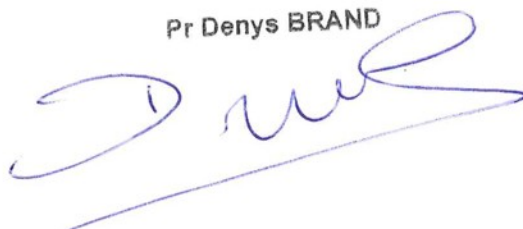
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)


Sylvie Mavel

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



Sarah OUTALEB

N°23

LIEN ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LES TROUBLES DEPRESSIFS MAJEURS ; LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE CONSEIL ET LA PRÉVENTION

RESUME DE LA THESE

La thèse explore le rôle du microbiote intestinal dans la régulation de la santé mentale et met en évidence son lien avec les troubles psychiques, notamment les troubles dépressifs majeurs. L'axe intestin-cerveau permet une communication bidirectionnelle entre le microbiote et le système nerveux central, influençant ainsi l'humeur et les émotions. Une dysbiose (déséquilibre du microbiote) peut favoriser un état inflammatoire chronique associé à la dépression. Parmi les causes de dysbioses, une alimentation déséquilibrée, une prise d'antibiotiques, de médicaments psychotropes, un stress chronique ainsi qu'un mode de vie sédentaire peut induire des déséquilibres du microbiome.

Premièrement, une dysbiose peut impacter la santé mentale par l'altération de la production, de façon directe ou indirecte, de neurotransmetteurs (dont le GABA, la sérotonine et la dopamine) par certaines bactéries essentielles à la régulation de l'humeur. Il peut y avoir une diminution de la production bactérienne d'acides gras à chaînes courtes, ce qui impacte la neuro-inflammation et le métabolisme cérébral. Deuxièmement, un déséquilibre du microbiote intestinal peut induire une neuroinflammation ainsi qu'une inflammation systémique via une perméabilité intestinale accrue qui permet le passage des toxines bactériennes (dont les lipopolysaccharides) dans la circulation sanguine, activant une réponse immunitaire excessive de façon chronique. Troisièmement, un déséquilibre du microbiote peut exacerber l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, entraînant une surproduction de cortisol, l'hormone du stress, contribuant à l'anxiété, une fatigue chronique et des troubles du sommeil (des symptômes fréquemment retrouvés chez des patients dépressifs).

Pour corriger une dysbiose et atténuer ses effets sur la dépression, plusieurs stratégies sont évoquées dans cette thèse. Un régime alimentaire adapté (riche en fibres, en polyphénols et en aliments fermentés). Les probiotiques et prébiotiques peuvent aider à rééquilibrer le microbiote. Une activité physique régulière peut stimuler un microbiote intestinal bénéfique. La phytothérapie et une supplémentation en tryptophane pourrait favoriser la production de sérotonine. Et enfin, la transplantation fécale, une approche plus expérimentale en France dans cette indication, serait prometteuse. Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la sensibilisation des patients sur l'importance du microbiote et peut recommander des solutions adaptées : conseils nutritionnels, probiotiques, soutien dans la gestion des traitements antidépresseurs.

MOTS-CLÉS : Microbiote, Troubles Dépressifs Majeurs, Dysbiose, Axe Intestin Cerveau, Stress, Inflammation, Neuro-Inflammation, Probiotique, Prébiotiques, Neurotransmetteurs

JURY

Président : M. Hassan ALLOUCHI (Professeur, UFR Pharmacie, Tours)

Membres : Mme Sylvie MAVEL (Maitresse de Conférences, UFR Pharmacie, Tours), Mme Yasmine ZAOUCHE (Docteur en médecine générale, Pleyber-Christ), M. Marceau BERANGER (Docteur en Pharmacie, La Membrolle/Choisille)

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE

Le 12 mai 2025, à la faculté des Sciences Pharmaceutiques, Philippe MAUPAS, Tours