

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE ALIMENTAIRE

OPTION : NUTRITION ET SCIENCES DES ALIMENTS

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par : Boudjellal Zineb

Djemiat Asma

Harrouche Nawel

Le microbiote intestinal et la dépression

Intitulé

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Rahali Abdallah

Président

Dr. Boubekeur Hafsa

Rapporteur

Pr. Aoun Omar

Examineur

Année universitaire : 2023 /2024

Dédicace

En témoignage de ma profonde gratitude, je dédie ce travail à ma chère petite famille : mon mari et mes chers enfants.

Mes chers parents qui me souhaitent tout le bonheur et la réussite dans ma vie personnelle et professionnelle.

Toutes mes amies et collègues du travail.

Zineb

Je dédie ce mémoire de fin d'étude à ma petite famille pour leur soutien moral qu'ils m'ont apporté et l'aide qu'ils m'ont donné au cours de ce travail pour pouvoir atteindre ce but.

A mes chers parents pour leur amour, dévouement, pour leur aide et d'être toujours à mes côtés.

A toutes mes amies et tous ceux qui me sont chers.

Asma

De ma part, je dédie ce modeste travail à mon mari et mes chers enfants surtout mon petit poussin Abdelhadi.

A mes chers parents pour leur solidarité et encouragement pour me voir réussir dans la vie.

Et enfin à mon meilleur binôme : Zineb et Asma pour leur honnêteté, leur soutien et leur compréhension prouvée le long de ce travail en témoignage de ma profonde gratitude.

Nawel

Remerciements

Tout d'abord nous tenons à remercier notre respectable promotrice Mme Boubekour.H pour avoir accepté de nous diriger durant ce sujet, pour ses précieux conseils et pour son aide.

Nous formulons en ces lignes l'expression de notre profonde gratitude à Mr le président de jury ainsi qu'aux membres de jury qui nous honorent en acceptant de juger notre travail.

Notre gratitude va aussi à l'ensemble des enseignants et personnels du département de Microbiologie et de Biochimie et à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à notre formation et qui nous ont aidé chacun à sa manière.

A tous nos amis(es) et camarades de la promo.

Merci

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations	iii
Liste des figures.....	v
Listes des tableaux.....	vi
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : le microbiote intestinal : origine, rôles, fonctions et déséquilibre.....	i
1. Généralité.....	3
.1.1 Définition.....	3
1.2. La microflore intestinale et diversité microbienne	4
1.3. Facteurs influençant le microbiote intestinal.....	9
1.3.1. Évolution au cours de la vie	9
1.3.2. L'alimentation	10
1.4. Rôle de microbiote intestinal	12
1.4.1. Fonctions immunitaires	12
1.4.2. Fonction de protection et de barrière.....	15
1.4.3. Fonction digestive et métabolique.....	17
1.4.4. Synthèse des vitamines	23
1.4.5. Synthèse des neurotransmetteurs.....	23
1.4.6. La neuromodulation.....	24
1.5. Dysbiose intestinale	26
.1.5.1 Définition.....	26
1.5.2. Conséquences	26
1.5.3. Différentes causes.....	27
CHAPITRE 2 : axe microbiote-intestin-cerveau et pathologies psychiatriques.....	27
2. Axe intestin-cerveau	28

2.1.	Rappels sur le système nerveux.....	28
2.1.1.	Système nerveux entérique.....	30
2.1.2.	Le nerf vague.....	31
2.1.3.	AXE Hypothalamic-pituirary-adrenal (HPA).....	31
2.1.4.	Les voies de communication.....	33
2.2.	Microbiote et anxiété.....	36
2.3.	Microbiote et dépression.....	41
CHAPITRE 3 : Alimentation et santé mentale.....		28
3.	Alimentation et santé mentale.....	45
3.1.	La psychiatrie nutritionnelle.....	45
3.1.1.	Régime alimentaire « sain » ou méditerranéen.....	46
3.1.2.	Les micronutriments.....	49
3.2.	Pharmacobiotique.....	58
3.2.1.	Les prébiotiques.....	58
3.2.2.	Les probiotiques.....	60
CONCLUSION.....		64
Références bibliographiques.....		62

Résumé

De nos jours, le microbiote intestinal est perçu comme un organe distinct. Les effets d'une dysbiose intestinale semblent avoir un impact significatif sur l'état d'esprit à travers divers mécanismes, tels que les mécanismes nerveux, endocrinien et inflammatoire. L'importance des bactéries dans la communication bidirectionnelle de l'axe intestin-cerveau est soulignée par ces résultats. Ainsi, les recherches sur le microbiote intestinal ont tendance à fournir des solutions pour prévenir et améliorer les troubles dépressifs.

L'utilisation de l'alimentation, en particulier la micronutrition, pour traiter une dysbiose donne des résultats remarquables. Plusieurs recherches mettent l'accent sur le régime méditerranéen afin de garantir un équilibre optimal du microbiote intestinal, ce qui contribue à une bonne santé globale de l'individu. À cela, il est possible d'ajouter la consommation de probiotique et de prébiotique car ils sont intéressants en termes de tolérance.

Mots clés : microbiote, dysbiose, troubles dépressifs, micronutrition, probiotique, prébiotique.

Abstract

The intestinal microbiota is today considered an organ in its own right. The consequences of intestinal dysbiosis seem to strongly impact mood through multiple mechanisms, notably nervous, endocrine and inflammatory. These results highlight the important role of bacteria in bidirectional communication of the gut-brain axis. For this, studies on the intestinal microbiota tend to provide answers for the prevention and improvement of depressive disorders.

Diet, and more precisely micronutrition used to treat dysbiosis, brings excellent results. Numerous studies place the Mediterranean diet at the forefront to ensure a perfect balance of the intestinal microbiota, and therefore, good overall health of the individual. To this can be added the taking of prebiotics and probiotics since they are interesting for their tolerance.

Key words: microbiota, dysbiosis, depressive disorders, micronutrition, probiotic, prebiotic.

ملخص

يعتبر ميكروبيوت الامعاء عضو متميز، و أي خلل فيه يمكن أن يؤثر علي الحالة النفسية من خلال آليات مختلفة مثل الاليات العصبية، افرازات داخلية. تسلط هذه النتائج الضوء على أهمية البكتيريا في الاتصال ثنائي الاتجاه بين الأمعاء والدماغ وبالتالي، تميل الأبحاث المتعلقة بالميكروبات المعوية إلى تقديم حلول للوقاية من اضطرابات الاكتئاب وتحسينها. إن استخدام النظام الغذائي لعلاج اختلال الميكروبيوت يؤدي إلى نتائج ملحوظة. تؤكد العديد من الدراسات على النظام الغذائي للبحر الأبيض المتوسط من أجل ضمان التوازن الأمثل للميكروبات المعوية، مما يساهم في الصحة العامة الجيدة للفرد.

Liste des abréviations

5-HT: 5-hydroxytryptamine (sérotonine)

ACTH: hormone adrenocorticotrope

AGCC: acides gras à chaînes courts

AGPI: acides gras polyinsaturés indispensables

APRIL: ligand induisant la prolifération

AX: animaux axéniques, sans germes

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BHE: barrière-hémato-encéphalique

CNRS: centre national de la recherche scientifique

CPA: cellule présentatrice d'antigène

CRP: protéine C réactive

DA: dopamine

EC: cellules épithéliales intestinales

FAO: Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture

FOS: fructo-oligosaccharides

GABA: acide gamma-aminobutyrique

GDF-5: growth differentiation factor 5

GI: gastro-intestinal

GOS: galacto-oligosaccharides

HHS: axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal axis

HSP: protéines de choc thermique

IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion

Ig: Immunoglobuline

IL-6: interleukine 6

INRA: institut national de la recherche agronomique

INSERM: institut national de la santé et de la recherche

ISAPP: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

L'OMS: organisation mondiale de la santé

LPS: lipopolysaccharides

MAPK: protéines kinases nécessaires à l'induction de la mitose

MDBF: normes du questionnaire multidimensionnel sur l'humeur

MetaHIT: Metagenomics of the Human Intestinal Tract

NA: noradrénaline

NFκB: facteur nucléaire kappaB

pIgR: récepteur à l'immunoglobuline polymérique

SNA: système nerveux autonome

SNC: système nerveux central

SNE: système nerveux entérique

SNP: système nerveux périphérique

STAT: signal de transduction et d'activation de la transcription

STAI: State trait Anxiety Inventory

Th17: lymphocyte T auxiliaire productrice d'interleukine 17

TNF: facteur de nécrose tumorale

Les Treg: lymphocytes T régulateurs

Liste des figures

Figure 1: Composition à l'équilibre du microbiote intestinal	4
Figure 2: Densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain	5
Figure 3: Abondance phylogénétique.....	7
Figure 4: Abondance relative de champignons	8
Figure 5: évolution des principales familles du microbiote intestinal dans la petite enfance.	10
Figure 6: Influence du mode d'alimentation sur le microbiote fécal de nourrissons en bonne santé	11
Figure 7: activation de l'immunité dans la muqueuse intestinale	14
Figure 8: Structure de la muqueuse intestinale.....	15
Figure 9: Relations entre communautés bactériennes au sein du microbiote intestinal et homéostasie intestinale.....	19
Figure 10: métabolisme des glucides et des gaz par le microbiote intestinal.....	20
Figure 11: Métabolisme des protéines par le microbiote intestinal humain.....	22
Figure 12: Altération de la barrière intestinale suite à une dysbiose.....	29
Figure 13: Organisation du système nerveux.	29
Figure 14: Dialogue entre le SNE et le SNC.....	30
Figure 15: Les différentes molécules et cellules intestinales impliquées dans le dialogue intestin- cerveau.	33
Figure 16: Les voies de communication possibles entre le microbiote intestinal et le cerveau.	34
Figure 17: Contrôle métabolique via l'axe intestin-cerveau.	35
Figure 18: Développement associé du microbiote intestinal et de l'axe HPA et l'influence sur la santé, le comportement, les émotions et la cognition	37
Figure 19: Relation triangulaire entre l'alimentation, le microbiote intestinal et le cerveau	46
Figure 20: Pyramide alimentaire du régime méditerranéen	48
Figure 21: Le rôle des prébiotiques dans l'intestin.	59
Figure 22: Les mécanismes d'actions des probiotiques.....	62

Listes des tableaux

Tableau 1: Sources alimentaires courantes de minéraux.	52
Tableau 2: Sources alimentaires courantes de vitamines.	56
Tableau 3: Sources alimentaires de prébiotiques.	60

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'ensemble du règne animal vit en symbiose avec une diversité de micro-organismes que l'on appelle « microbiote ».

L'homme, en tant que membre du règne animal, a participé à cette adaptation mutuelle et abrite plus de cent mille milliard de bactéries. C'est au niveau intestinal que l'on trouve le plus grand nombre de micro-organisme. (Gérard et Bernalier-Donadille, 2007)

Le microbiote intestinal se développe dès la naissance et se constitue progressivement tout au long de la vie de l'hôte en étant façonné par de nombreux facteurs extrinsèques et intrinsèques.

C'est un acteur clé du bien être intestinal, exerçant un grand nombre de fonctions. Aussi, communément appelé le (second cerveau), il s'avère être un acteur du bien être mental.

L'écosystème microbien est normalement en équilibre dans le tube digestif, Toute fois, une perturbation de cet équilibre, provoquée par un changement de régime alimentaire, la prise d'antibiotique, une pathologie de la sphère digestive ou encore un stress psychologique, entraîne un dysfonctionnement de ses activités, appelé dysbiose.

La dysbiose est impliqué dans le déterminisme de nombreux états pathologiques: obésité, syndrome métabolique, maladies inflammatoires de l'intestin, maladies auto-immunes, cancer colorectal, cancer hépatique, mais aussi dépression, troubles du spectre autistique, etc. Cette liste s'allonge régulièrement sans qu'il soit toujours réellement démontré que la dysbiose constatée est effectivement la cause et non simplement la conséquence des troubles observés.(Phillips, 2009)

Le microbiote intestinal occupe une place majeure dans l'organisme et possède un large spectre d'action (métabolique, endocrine, immunitaire et nerveuse).

Ce dernier est impliqué dans la maturation du système immunitaire et dans différentes fonctions physiologiques : digestion des polysaccharides et des glycoprotéines, biosynthèse

de vitamines et des neuromédiateurs, métabolisme de certains acides aminés et des lipides. (O'Hara et Shanahan, 2006)

L'implication du microbiote intestinal dans le métabolisme et l'immunité de l'hôte est depuis longtemps étudiée.

En revanche, l'action potentielle du microbiote sur le développement et le fonctionnement physiologique du system nerveux central constitue une toute nouvelle piste de recherche, encore très peu explorée.

Dans ce manuscrit nous allons essayer de comprendre comment le microbiote intestinal peut influencer les pathologies psychiatriques en se focalisant sur l'anxiété et la dépression.

En effet, l'ensemble de la littérature scientifique sur ce sujet se résumait, jusqu'à il y a peu, a une étude d'un groupe Japonais publiée en 2004 (Sudo *et al.*, 2004), qui révélait l'implication du microbiote intestinal dans la programmation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), l'axe du stress, chez les souris.

Ce travail est composé de trois chapitres. Le premier chapitre fournit des informations sur le microbiote intestinal, le deuxième chapitre se concentre sur la physiopathologie, le dernier parle de l'alimentation et sa relation avec la santé mentale et enfin, la conclusion.

Chapitre 1 :

**LE MICROBIOTE INTESTINAL : ORIGINE,
ROLES, FONCTIONS ET DESEQUILIBRE**

1. Généralité

1.1. Définition

Le microbiote humain, anciennement appelé « flore commensale », est l'ensemble des micro-organismes non pathogènes (bactéries, virus, champignons, levures) vivant en symbiose avec l'organisme humain (Gauguier, 2021)

Ce dernier nous permet de vivre dans notre environnement terrestre via la mise en place de relations « intelligentes » assurant une symbiose entre nos cellules et nos micro-organismes.

Chez l'Homme, plusieurs microbiotes existent: cutané, bucco-dentaire, vaginal, pulmonaire ou encore intestinal. Ce dernier étant de loin le plus important et le plus diversifié de nos différents microbiotes.

En effet, il est peuplé par près de 10 000 milliards de microorganismes (soit 10 à 100 fois le nombre de nos cellules) principalement de bactéries, (plus de 500 espèces différentes) (Gauguier, 2021).

Ainsi, un adulte héberge approximativement entre 1,5 à 2 kg de microorganismes dans son tube digestif, soit plus que le poids de notre cerveau. C'est pour cela que les chercheurs considèrent le microbiote intestinal comme un « organe » à part entière (Pot, 2015)

1.2. La microflore intestinale et diversité microbienne

Les trillions de microorganismes qui colonisent nos intestins font du microbiote une communauté écologique très complexe. La plus grande partie est représentée par des bactéries dont celles qui colonisent le tube digestif en permanence et d'autres de manière transitoire.

Les bactéries constamment présentes sont dites « symbiotiques » et participent au bon fonctionnement de l'organisme dans un bénéfice réciproque. Certaines sont toutefois « pathobiontes » ou « opportunistes », potentiellement pathogènes, en attente d'une quelconque modification environnementale ou dans la génétique de l'hôte pour provoquer une maladie.

Les bactéries transitoires, ne s'implantent pas dans l'intestin car ils sont réprimés par le microbiote résident (populations dominantes). Par ailleurs leur prolifération non contrôlée peut également engendrer un état pathologique.ou lorsqu'elle est résider longtemps dans l'intestin (Rajilić-Stojanović *et al.*, 2007).

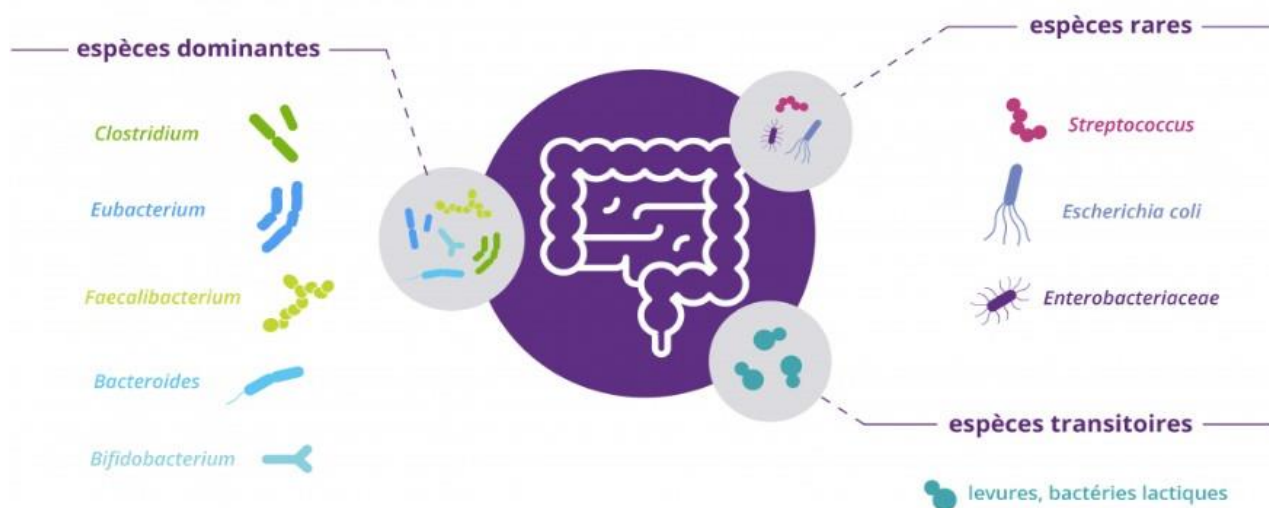


Figure 1: Composition à l'équilibre du microbiote intestinal

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/le-microbiote-intestinal>

Le microbiote est variable qualitativement et quantitativement le long du tube digestif.

La densité microbienne n'est pas homogène le long du tube digestif. Plusieurs facteurs sont responsables de cette hétérogénéité (Doré, 2016)

La concentration en bactérie est donc croissante tout le long du tractus digestif (figure 2).

Elle est minimale dans l'estomac et maximale dans le colon. En effet, celui-ci regroupe toutes les conditions optimales pour la survie des bactéries intestinales: milieu privé d'oxygène, sans acidité, transit lent et nourriture abondante. Au contraire, l'estomac est appauvri en bactéries car son pH est acide et la présence d'enzymes digestives empêche la croissance bactérienne (Gauguier, 2021).

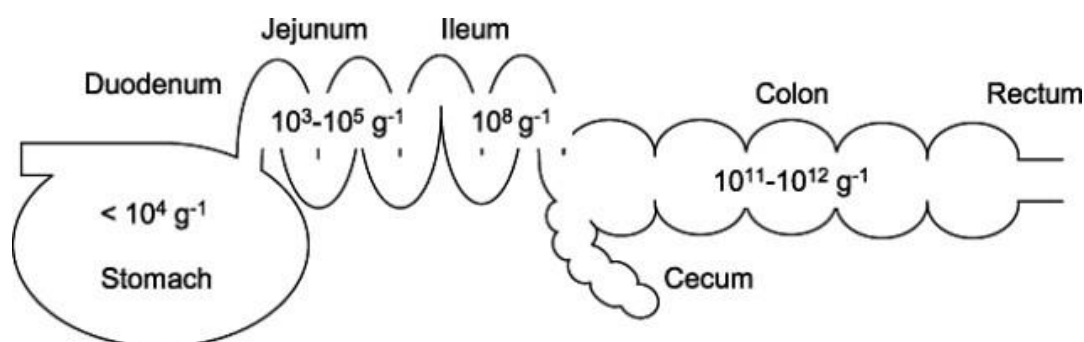


Figure 2: Densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain

(Mosoni, 2014)

Le microbiote intestinal humain est habituellement décrit à partir de l'analyse d'échantillon de selles.

L'étude de celui-ci était exclusivement réalisée à l'aide de techniques de culture, ne permettant de détecter qu'entre 20 à 30% des microorganismes présents (Blottière, 2016).

En effet, vivant le plus souvent sans oxygène et dans un environnement aux propriétés physicochimiques difficiles à reproduire, ces bactéries intestinales ne peuvent être cultivées.

Des outils moléculaires ont depuis été développés et ont permis de révolutionner notre compréhension du microbiote.

Aujourd'hui, l'identification et la caractérisation des différentes espèces bactériennes, reposent principalement sur le séquençage d'ADN à haut débit et sur l'utilisation d'outils bio-informatiques, (Blottière, 2016; Landman et Quévrain, 2016).

Le microbiote intestinal « sain » est composé de 4 phyla (ou familles) majoritaires : Bacteroidetes (30-40 %), Firmicutes (60-75 %), pour les deux principaux, et Actinobacteria (1-5 %) et Proteobacteria (<1 %) (Filippo *et al.*, 2010)

Parmi les Firmicutes, on trouve majoritairement le genre *Faecalibacterium*. Le phylum Bacteroidetes est essentiellement représenté par les espèces du genre *Bacteroides* et le phylum Actinobacteria par celles du genre *Bifidobacterium* (figure 3)(Arumugam *et al.*, 2011).

Le phylum Proteobacteria est représenté par l'*Escherichia coli*, constituent le groupe dit sous-dominant.

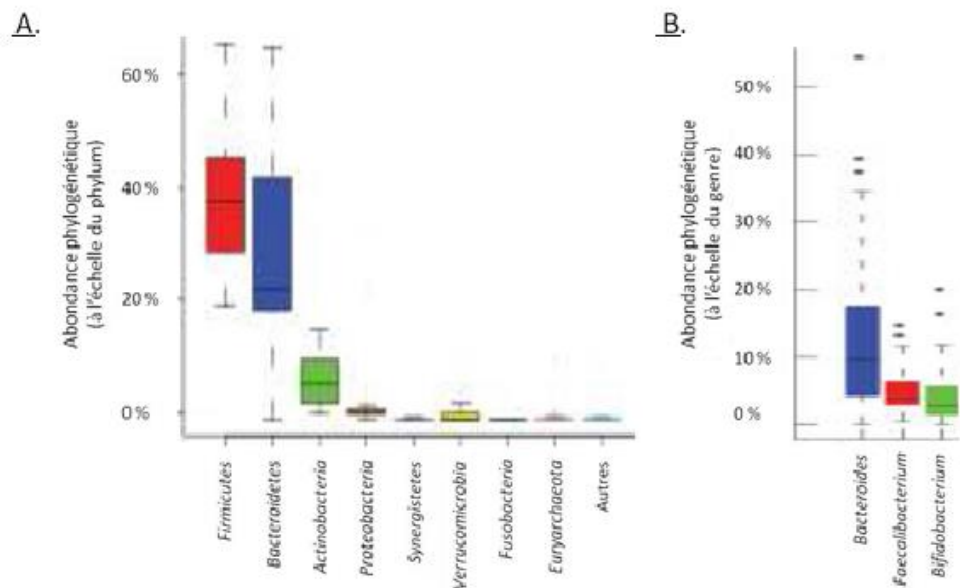


Figure 3: Abondance phylogénétique

A: l'échelle du phylum et **B :** l'échelle du genre bactériens
(Arumugam *et al.*, 2011).

Si la nature des phyla dominants est relativement conservée dans l'espèce humaine, leur abondance relative et la nature des genres et espèces bactériens qui les représentent connaissent une hétérogénéité interindividuelle marquée (Lozupone *et al.*, 2012)

Il semble cependant qu'une classification à l'intérieur de cette hétérogénéité puisse être effectuée. Récemment, 3 « entérotypes », ou signatures bactériennes intestinales, ont été proposés par les chercheurs du consortium européen MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract)(Arumugam *et al.*, 2011).

Ces entérotypes sont indépendants de l'origine géographique d'un individu, de son âge, de son sexe ou de son état de santé. Ils sont principalement déterminés par l'abondance de certains genres bactériens (*Bacteroides* pour l'entérotipe 1, *Prevotella* pour l'entérotipe 2 et *Ruminococcus* pour l'entérotipe 3).

Dans la partie inférieure du tube digestif, on dénombre en moyenne, par gramme de matière fécale, entre cent mille et un million de cellules fongiques contre dix milliards de cellules bactériennes. La fraction du microbiote constituée des champignons microscopiques est identifiée comme le mycobiote.

Au niveau de l'intestin, le mycobiote représente moins de 0.1 % du microbiote global. Il est constitué de levures, micromycètes unicellulaires dont les cellules, les blastospores, se multiplient par bourgeonnement, et de micromycètes pluricellulaires se développant sous forme de filaments, ou hyphes, à croissance apicale. La plus large étude du mycobiote intestinal de sujets sains conduite à ce jour a porté sur 147 sujets de la cohorte « Human Microbiome Project » et a montré une prédominance de levures, en particulier de levures appartenant aux genres *Saccharomyces*, *Malassezia* et *Candida* (Santus *et al.*, 2021).

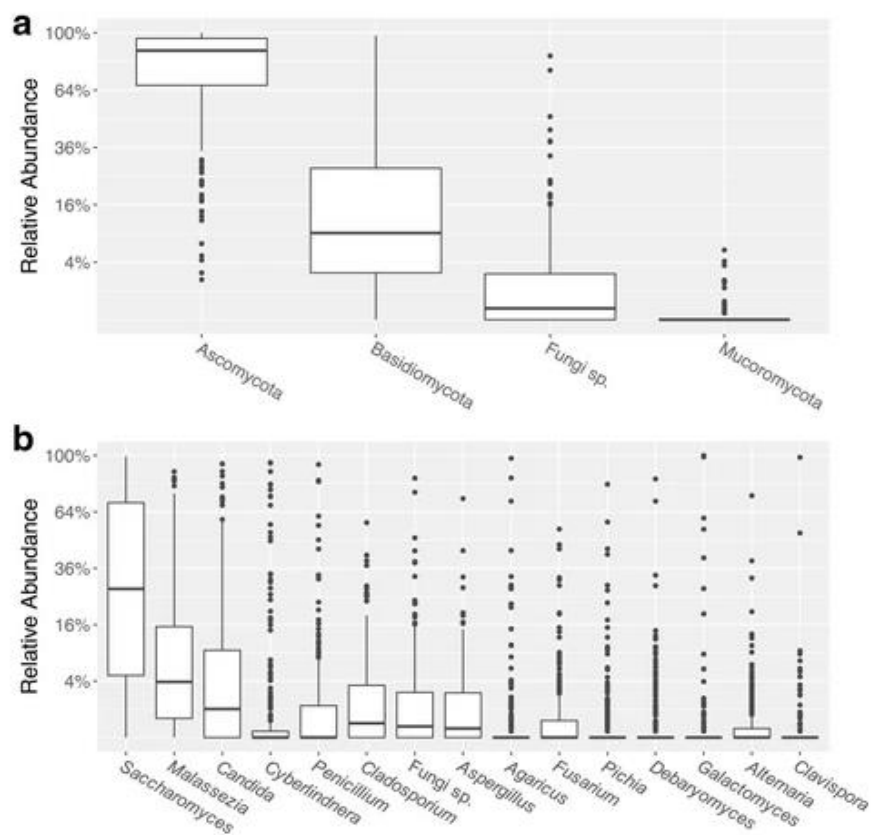


Figure 4: Abondance relative de champignons
a: au niveau du phylum et **b:** au niveau du genre
 (Nash *et al.*, 2017)

1.3. Facteurs influençant le microbiote intestinal

1.3.1. Évolution au cours de la vie

Le microbiote intestinal suit un long cycle depuis son implantation jusqu'à sa maturation au bout de l'âge de 2 ans en moyenne. Au-delà, des facteurs environnementaux, nutritionnels et médicamenteux (antibiothérapie) pourront influencer sur sa composition.

Le tube digestif du fœtus est considéré comme stérile. Il faut attendre la naissance pour que la colonisation microbienne commence. Les communautés bactériennes qui s'implantent varient suivant le mode de délivrance : elles sont préférentiellement d'origine vaginale lors d'un accouchement par voie naturelle (*Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia spp.*), et plutôt d'origine cutanée lors d'un accouchement par césarienne (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium spp.*) (Clemente *et al.*, 2012).

Pendant et juste après la naissance, le nouveau-né est également exposé aux microbes de l'environnement qui l'entoure. Par la suite, la diversité du microbiote augmente au fur et à mesure de la croissance selon une séquence précise.

Dès la fin de la première année, la composition du microbiote se rapproche de celle de l'adulte, pour complètement se stabiliser et devenir « adulte » à l'âge de 2-3 ans (Koenig *et al.*, 2011)

Le microbiote intestinal subisse avec l'âge certaines modifications. Ceci n'est pas uniquement le résultat du vieillissement, il y'a bien d'autres paramètres qui s'ajoutent pour contribuer à ce changement. (Rondanelli *et al.*, 2015)

Les personnes âgées deviennent plus vulnérables aux agents pathogènes dans la mesure où, dans leur flore intestinale, on observe une diminution du taux des Firmicutes, des Bifidobactéries, des espèces du *Clostridium* cluster XIV (reconnu comme producteur de butyrate), du *Faecalibacterium prausnitzii* (producteur de butyrate et également de métabolites anti-inflammatoires protégeant l'intestin contre une éventuelle inflammation) contre un nombre plus élevé d'Entérobactéries et Bacteroidetes.

La difficulté à marcher, à avaler, la xérostomie, les problèmes dentaire, la diminution de la motilité intestinale est le ralentissement du transit : tous sont des facteurs qui influencent les préférences alimentaires du sujet âgé, chose qui affecte à son tour la composition de sa flore intestinale (Rondanelli *et al.*, 2015).

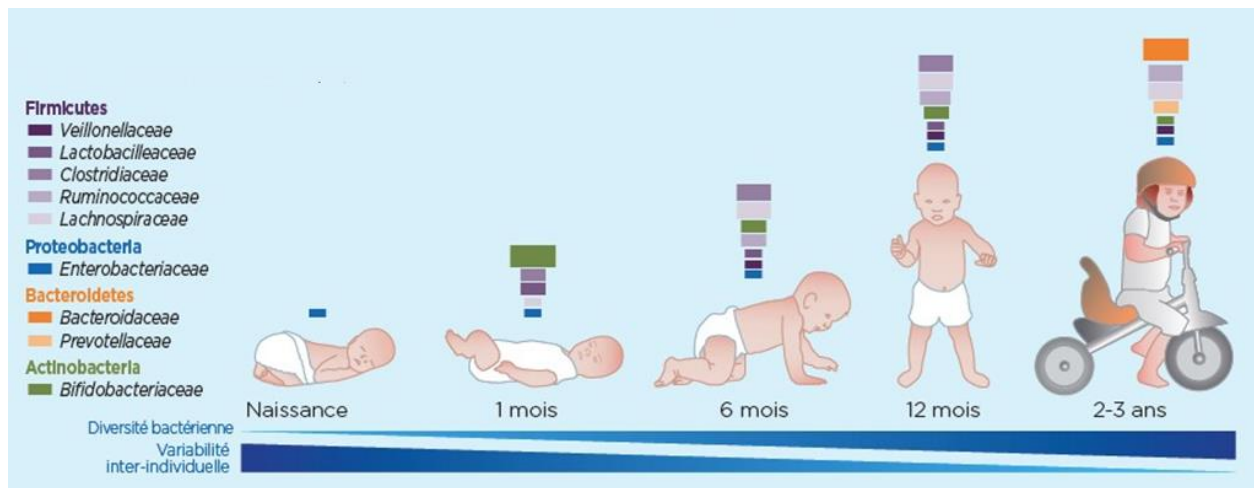


Figure 5: évolution des principales familles du microbiote intestinal dans la petite enfance.
(Arrieta *et al.*, 2014)

1.3.2. L'alimentation

Après la naissance, le mode d'alimentation du nouveau-né montre aussi son importance vis-à-vis de l'implantation du microbiote (Campeotto *et al.*, 2007)

Un aliment de prédilection dans la mise en place du microbiote du nouveau-né est le lait maternel car il renferme naturellement des prébiotiques (glucides complexes qui servent de nutriments aux bactéries permettant leur multiplication), des peptides bifidogéniques, et des probiotiques (bactéries bénéfiques vivantes qui s'implantent dans l'intestin et qui travaillent en symbiose avec les bactéries déjà présentes).

Le microbiote du lait humain est constitué de bactéries sélectionnées provenant de l'intestin de la mère et qui transitent via une voie entéro-mammaire qui se met en place en fin de gestation/début d'allaitement sous influence hormonale.

Le microbiote du lait maternel est donc différent d'une mère à l'autre, évolue tout au long de la lactation et diffère même suivant le mode de délivrance de la mère suggérant l'impact du stress physiologique et de signaux hormonaux.

Le microbiote intestinal d'un bébé nourri avec du lait maternel sera complètement différent de celui d'un bébé nourri avec des substituts de lait.

La différence la plus notable est la prédominance du genre *Bifidobacterium* chez le nouveau-né nourri par le lait maternel. Parallèlement, l'implantation des entérobactéries, mais surtout des *Clostridium* et des *Bacteroides* est retardée.

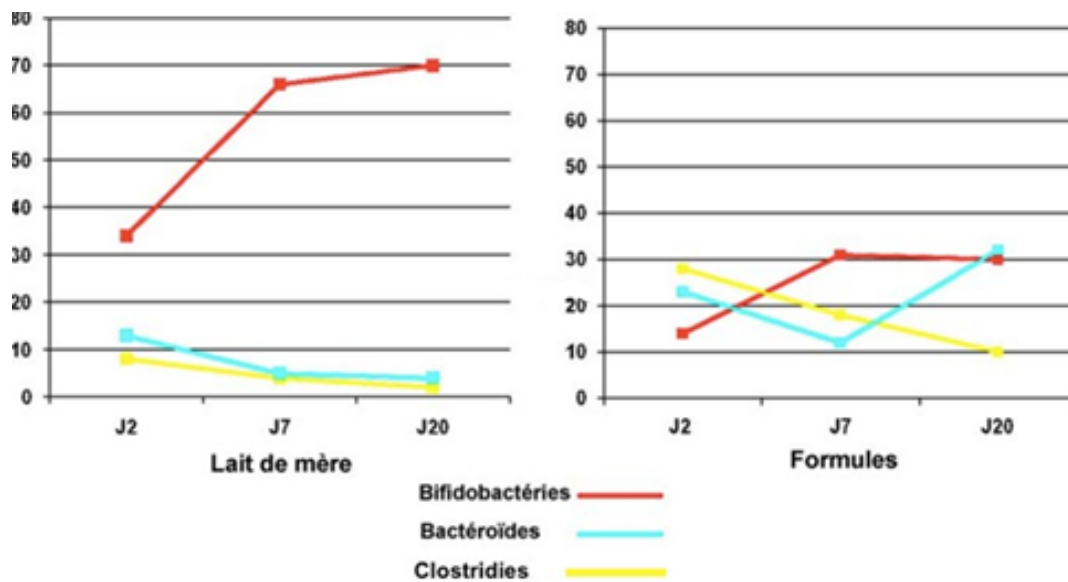


Figure 6: Influence du mode d'alimentation sur le microbiote fécal de nourrissons en bonne santé (Goulet, 2009)

Ainsi, les selles de nourrissons nourris exclusivement au lait maternel renferment en grande partie des bactéries du genre *Bifidobacterium* (10^{10} - 10^{11} UFC/g) (espèces *B. breve*, *B. infantis*, *B. longus*, *B. adolescentis*) et *Lactobacillus* (espèces *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. salivarius*) avec diminution des genres *Escherichia*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*. La flore des bébés alimentés avec des substituts de lait (non enrichis en probiotiques et / ou prébiotiques) est plus riche en bactéries des genres *Bacteroides*, dès la première semaine, *Escherichia*, *Clostridium* et *Enterococcus*, et contient beaucoup moins de *Bifidobacterium*.

Ceci peut avoir une incidence forte sur la santé. En effet, l'infection par *Clostridium difficile* est plus élevée chez les nouveau-nés nourris avec des substituts de lait (49-66 %) par comparaison avec ceux allaités (6-20 %) et s'explique par le fait que les Bifidobactéries et les Lactobacilles sont plus aptes à lutter contre l'invasion des bactéries pathogènes.

Au moment de la diversification alimentaire, l'introduction d'aliments solides puis l'arrêt de l'allaitement vont coïncider avec des changements majeurs au niveau du microbiote qui en se diversifiant atteint un haut degré de complexité.

Le profil bactérien des enfants allaités et celui des enfants précédemment nourris avec des substituts de lait deviennent alors proches.

Une fois que notre microbiote intestinal a atteint sa maturité, il reste stable jusqu'au stade du vieillissement, à condition que l'environnement de vie et l'alimentation restent inchangés. Par exemple, si l'individu passe d'une alimentation riche en lipides et faible en fibres alimentaires à

une alimentation faible en lipides et riche en fibres, des modifications de son microbiote intestinal seront visibles dès 24 heures (Favier *et al.*, 2002).

1.4. Rôle de microbiote intestinal

Dans la relation symbiotique établies entre les micro-organismes résidents et l'hôte, les bactéries profitent d'un environnement stable (température, pH, nutriments) et les fonctions biologiques du microbiote apparaissent de plus en plus comme essentielles à la santé.

D'après les premiers résultats du projet MetaHIT, notre microbiote intestinal assurerait près de 19000 fonctions différentes, dont les plus connues sont : mise en place et maturation du système immunitaire, rôle métabolique et nutritionnels, protection contre les pathogènes, (Filippo *et al.*, 2010).

La majorité des données obtenues concernant les fonctions du microbiote intestinale dans la physiologie de l'hôte résultent d'études comparant des animaux AX (animaux axéniques), c'est-à-dire sans germes, à des animaux conventionnels, c'est-à-dire à microbiote complexe.

1.4.1. Fonctions immunitaires

Les microorganismes de la flore intestinale jouent un rôle clé dans la programmation du système immunitaire dès le premier âge. Inversement, la réponse immunitaire a également un effet sur le microbiote. L'impact est donc bidirectionnel et son équilibre est primordial pour être en bonne santé.

Les souris « axéniques » présentent de multiples anomalies au niveau immunitaire: une hypoplasie des plaques de Peyer, un nombre de lymphocytes réduit, une concentration d'immunoglobulines et une production de cytokines limitée.

Ces anomalies disparaissent en quelques semaines après l'inoculation d'un microbiote intestinal conventionnel à ces souris axéniques. Le microbiote exerce donc une influence sur certaines catégories de cellules immunitaires.

De plus, au-delà de cet impact sur la structure même du système immunitaire, le microbiote est également impliqué dans son fonctionnement, par l'intermédiaire des substrats qu'il produit. L'intestin est un organe riche en lymphocytes T, acteurs de la réponse immunitaire adaptative.

Parmi eux se trouvent les lymphocytes T effecteurs, principalement les Th17(lymphocyte T auxiliaire productrice d'interleukine 17), impliqués dans les mécanismes de défense de l'hôte, et les lymphocytes T régulateurs (les Treg), impliqués dans les mécanismes de tolérance immunitaire (Landman *et Quévrain*, 2016).

L'équilibre entre Th17 et Treg permet une homéostasie intestinale. Certaines bactéries intestinales, par l'intermédiaire des acides gras à chaîne courte qu'elles produisent (acétate, propionate et butyrate principalement), stimulent plus particulièrement les Th17, alors que d'autres stimulent les Treg. Des études ont montré que le propionate et l'acétate produits principalement par les Bacteroides peuvent favoriser la différenciation des lymphocytes Th17, favorisant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-17.

D'autre part, le butyrate produit par les bactéries du phylum Firmicutes, a des propriétés anti-inflammatoires.

Il peut favoriser la différenciation des Treg qui jouent un rôle clé dans la diminution de l'inflammation. En résumé, les bactéries qui stimulent les Th17 sont considérées comme

« Pro-inflammatoires », et celles qui régulent les Treg comme « anti-inflammatoires ». Toutefois, une perte du dialogue microbiote / système immunitaire peut engendrer une rupture de cette homéostasie.

Ainsi les fonctions immunitaires de l'hôte peuvent être altérées et induire potentiellement des pathologies auto-immunes, digestives, voire métaboliques. Il est donc important de maintenir un équilibre adéquat entre les bactéries productrices d'acétate, de propionate et de butyrate dans le microbiote intestinal pour favoriser une santé optimale (Gérard et Bernalier-Donadille, 2007).

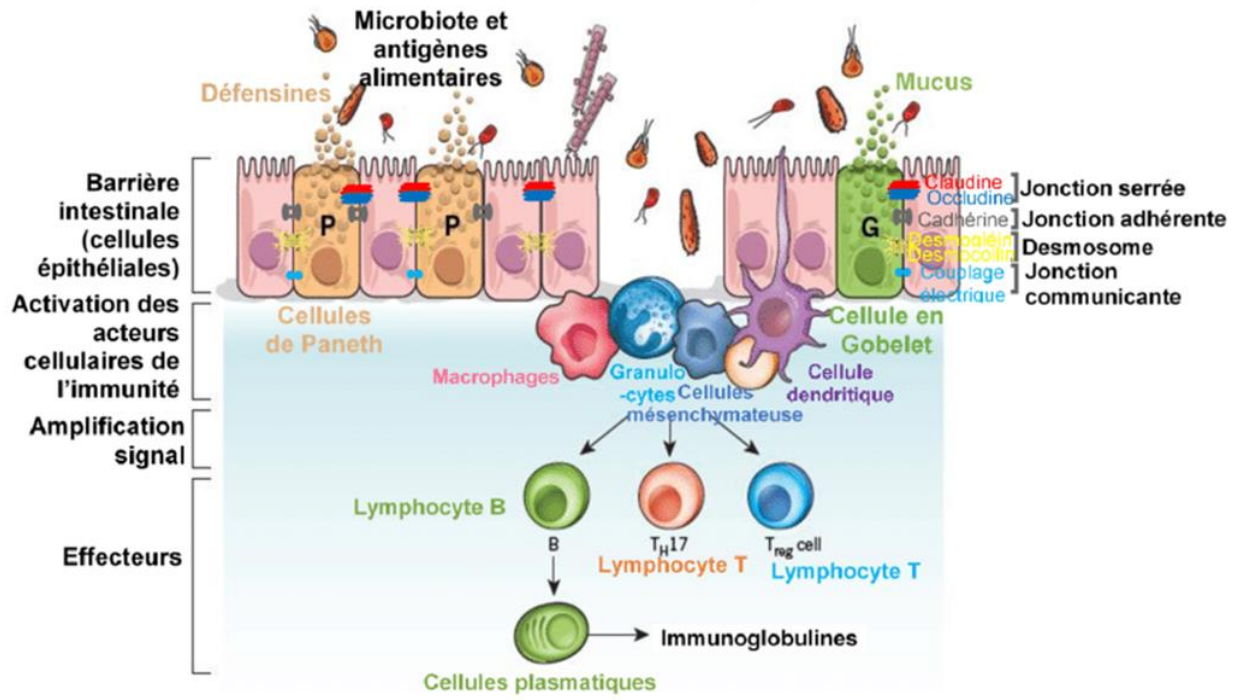


Figure 7: activation de l'immunité dans la muqueuse intestinale
(Turner, 2009; Khor *et al.*, 2011)

1.4.2. Fonction de protection et de barrière

L'épithélium intestinal est la plus large des surfaces muqueuses de l'organisme couvrant une superficie d'environ 400 m² avec une seule couche de cellules organisées en crypte et en villi (Figure 8).

Les cellules épithéliales intestinales (IEC), qui appartiennent au système immunitaire entérique, jouent un rôle clé dans la coexistence des micro-organismes avec l'hôte en assurant une ségrégation physique et biochimique entre les communautés microbiennes luminales et les cellules immunitaires muqueuses tout en étant capable de détecter et de répondre aux stimuli bactériens afin de participer d'une part à la coordination de réponses immunitaires appropriées et d'autre part de renforcer leur fonction barrière (Peterson et Artis, 2014).

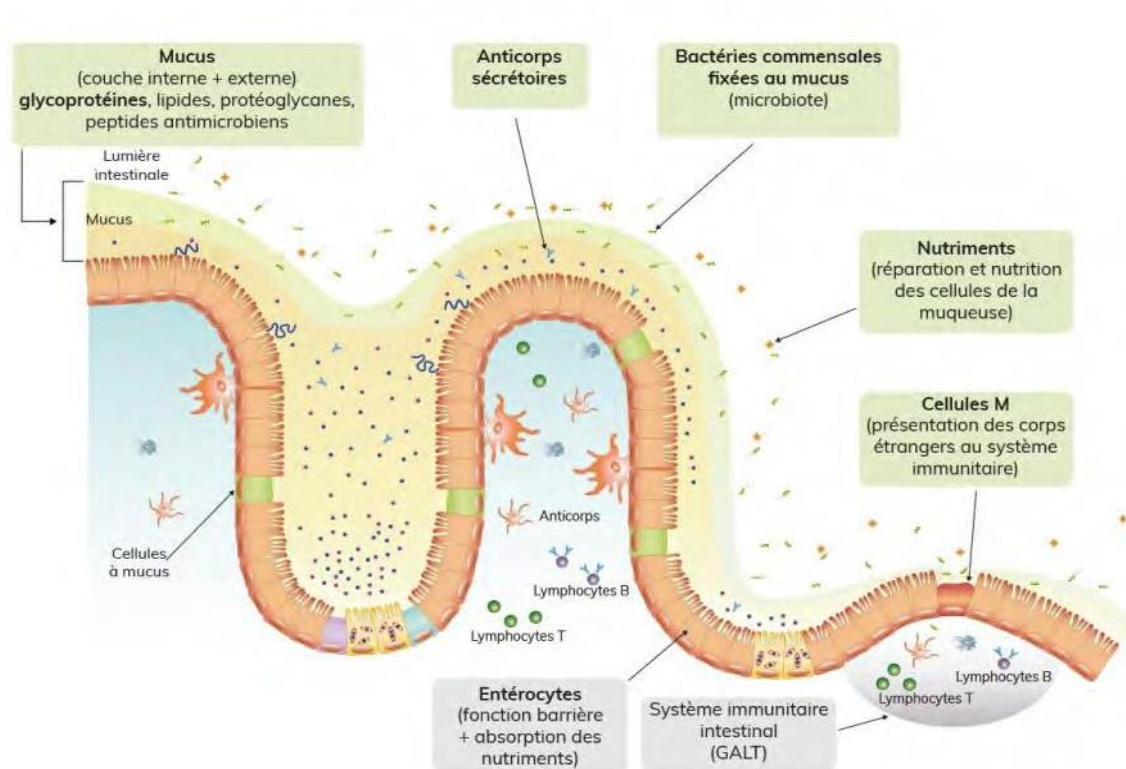


Figure 8: Structure de la muqueuse intestinale

<https://www.pensersante.fr/la-structure-de-lepithelium-intestinal>

L'observation du tube digestif des rongeurs AX révèle plusieurs anomalies : un temps de transit gastro-intestinal très lent, prouvant l'implication du microbiote dans la motilité du tube digestif, un caecum très volumineux et une muqueuse intestinale amincie, évoquant un rôle possible du microbiote dans le développement et la maturation des tissus du tube digestif.

Les études à l'échelle tissulaire confirment cette hypothèse. En effet, on peut observer un ralentissement du renouvellement de l'épithélium et un moindre niveau de glycosylation des glycoprotéines du mucus chez les animaux AX (Gérard et Bernalier-Donadille, 2007).

A l'inverse, la colonisation de souris AX par un microbiote complexe ou par une bactérie productrice d'acétate *Bacteroides thetaiotaomicron* stimule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales et favorise la production de mucus (Wrzosek *et al.*, 2013)

La densité vasculaire de l'intestin est aussi plus faible chez les souris AX. Une densité normale pouvant être restaurée en quelques jours en colonisant le tube digestif soit avec un microbiote complet de souris, soit avec une espèce bactérienne dominante, *B. thetaiotaomicron* (Stappenbeck *et al.*, 2002), il est possible de conclure à l'implication du microbiote dans l'angiogenèse intestinale.

Le microbiote intestinal a un effet protecteur vis-à-vis des bactéries pathogènes exogènes, mais aussi vis-à-vis des bactéries commensales qui seraient potentiellement délétères pour l'hôte si leur concentration augmentait (e.g *Clostridioides difficile*). Les mécanismes impliqués dans cette fonction sont multiples et s'établissent de manière directe ou indirecte

Premièrement, en tapissant la muqueuse intestinale, le microbiote entre en compétition avec les bactéries pathogènes vis-à-vis des nutriments et des sites d'adhérences épithéliaux, ce qui limite leur prolifération (Landman et Quévrain, 2016; Seksik, 2016).

En effet, étant plus nombreuses, les bactéries commensales utilisent les nutriments disponibles et saturent les emplacements afin de ne laisser que peu de ressources et de place pour les pathogènes. Les bactéries commensales sont également capables de produire des molécules antimicrobiennes (Seksik, 2016).

Parmi elles, on retrouve principalement les bactériocines qui sont des toxines protéiques à activité bactéricide ou bactériostatique.

Deuxièmement, les mécanismes dits indirects de protection et de barrière du microbiote, passent par la stimulation des cellules de l'hôte.

En effet, le microbiote induit la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et la production de mucus intestinal par les cellules caliciformes (Deplancke et Gaskins, 2001; Landman et Quévrain, 2016).

Le mucus constitue une véritable barrière physique contre les bactéries pathogènes. Les principaux composants du mucus sont les mucines, présentant des propriétés viscoélastiques.

Ainsi, des modifications de ce mucus inhibent son effet protecteur et bactéricide et favorisent la colonisation par des bactéries exogènes.

Enfin, les bactéries résidentes ont la propriété de renforcer les jonctions serrées entre les cellules épithéliales, en stimulant la production des protéines composant ces jonctions. Cela accroît l'étanchéité de l'épithélium et diminue sa perméabilité aux microorganismes pathogènes. (Srikanth et McCormick, 2008).

1.4.3. Fonction digestive et métabolique

Le microbiote intestinal exerce une influence majeure sur la composition des métabolites circulants, tissulaires, luminaux et urinaires comme l'atteste la comparaison des métabolomes de ces compartiments de souris AX et conventionnelles (Claus *et al.*, 2008; Wikoff *et al.*, 2009; Matsumoto *et al.*, 2012).

Si la plupart des métabolites sont partagés par les 2 statuts bactériens, il existe également des métabolites propres aux souris AX et d'autres propres aux souris conventionnelles.

C'est sur le métabolisme nutritionnel que l'action du microbiote est la plus importante. En effet, le besoin calorique d'un animal AX est supérieur à celui d'un animal conventionnel de 20 à 30 % (Gérard et Bernalier-Donadille, 2007).

Ainsi, sans l'action du microbiote intestinal, l'hôte ne bénéficie pas de l'apport énergétique de certains nutriments, et requiert alors un apport calorique plus important pour couvrir ses besoins.

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans le processus de la digestion: il dégrade certains aliments -principalement des fibres alimentaires- que l'organisme humain est incapable de digérer seul. Pour ce faire, il produit une diversité d'enzymes digestives que l'être humain ne possède pas.

Cela permet donc aux bactéries intestinales d'acquérir l'énergie nécessaire à leur développement et leur croissance, tout en produisant des métabolites qui seront absorbés et utilisés par l'hôte. Ainsi, de par ses capacités de biotransformation, le microbiote participe au métabolisme des lipides, des protéines, des glucides. Ce processus métabolique permet de fournir jusqu'à 10% des besoins énergétiques de l'homme (Kinashi et Hase, 2021).

Par conséquent, une alimentation insuffisamment diversifiée, notamment faible en fibres, entraînera un appauvrissement de la qualité du microbiote et de ses multiples bienfaits.

A- Métabolisme des glucides

Les glucides transformés dans le colon par les bactéries sont appelés glucides fermentescibles. La première étape va être la dégradation des polysides. Cette dégradation des polymères glucidiques en plus petits fragments (oses, oligosides) fait intervenir une famille de bactéries ayant une activité commune ; des bactéries hydrolytiques, produisant des enzymes appelées hydrolases, ce sont des enzymes dites fibrolytiques. Parmi ces bactéries, on retrouve *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Fecalibacterium* et *Enterobacteria*.

Par la suite, il y a la fermentation des glucides. Les bactéries glycolytiques utilisent la voie de la glycolyse pour transformer les glucides en pyruvate, ensuite lui-même transformé selon différentes voies métaboliques en acides gras à chaînes courts (AGCC).

Parmi ces produits finaux, nous retrouvons :

-L'acétate métabolisé par la majorité des bactéries prédominantes du côlon : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*

-Le propionate synthétisé principalement par les genre *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*

-Le butyrate synthétisé à son tour par les genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*. Ces AGCC seront absorbés via la muqueuse intestinale et métabolisés dans différents organes.

Lors de cette transformation, des métabolites intermédiaires sont produits comme le succinate, le lactate, l'éthanol et le formate qui sont à leur tour métabolisés par d'autres bactéries en produits finaux (Gérard et Bernalier-Donadille, 2007).

Le métabolisme des populations microbiennes du microbiote intestinal participe au contrôle des différentes populations, par la modulation de la teneur en oxygène ainsi que du pH notamment par la production d'acides gras à chaîne courte issus de la fermentation des glucides par les communautés microbiennes (figure 9)

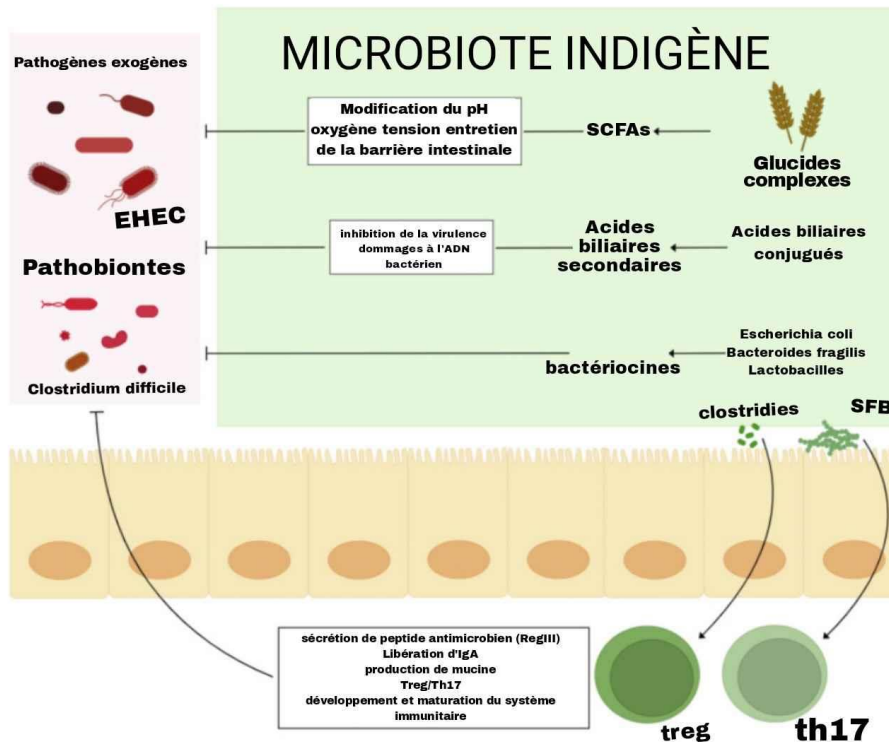


Figure 9: Relations entre communautés bactériennes au sein du microbiote intestinal et homéostasie intestinale.

(Ignacio *et al.*, 2019)

B- Métabolisme des gaz

Lors de ces processus fermentaires, la formation des AGCC induit la production de gaz et principalement d'hydrogène. Il est excrété par voie pulmonaire ou anale mais majoritairement réutilisé par des bactéries dites hydrogénotrophes en le transformant en méthane. La bactérie méthanogène prédominante est *Methanobrevibacter smithii*. Le pourcentage de bactéries méthanogènes est variable (de 30% à 50%) d'un individu à l'autre. Il peut être aussi transformé en acétate par des espèces dites acétogènes diversifiées appartenant aux genres Ruminococcus, Clostridium, Streptococcus. Enfin, il peut aussi être transformé en sulfure, composé potentiellement toxique pour des cellules eucaryotes, par la réduction du sulfate par l'hydrogène, le genre prédominant est *Desulfovibrio* (Rambaud, 2004).

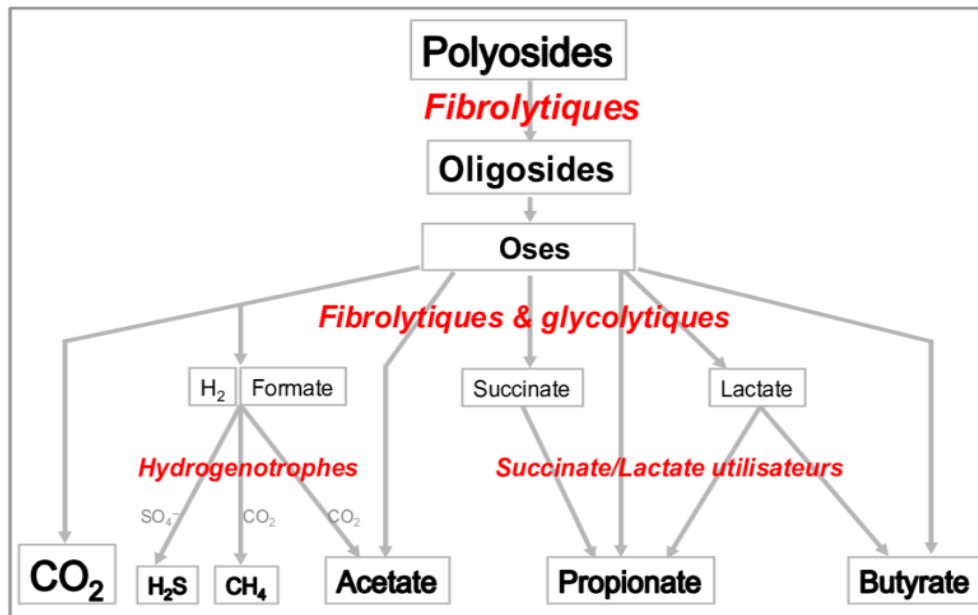


Figure 10: métabolisme des glucides et des gaz par le microbiote intestinal

(Mosoni, 2014)

C- Métabolisme des protéines

À la différence de la fermentation des glucides, la métabolisation des protéines dans le côlon est moins importante mais reste tout de même la principale source d'azote des bactéries coliques et pour certaines bactéries non glycolytiques (genres *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, etc.) la source principale d'énergie tirée des acides aminés.

Cependant, cette voie génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte parmi lesquels on retrouve des phénols, indoles, ammoniacque, amines. Ceci étant, les étapes sont complémentaires car la fermentation des glucides contribue à diminuer la disponibilité des composés toxiques issue de la protéolyse en stimulant la protéosynthèse bactérienne.

Pour avoir accès aux carbones et aux azotes des protéines et des peptides, les bactéries doivent hydrolyser à l'aide d'enzymes protéolytiques (protéases) ces polymères en plus petits peptides, cette première étape se nomme la protéolyse. Ainsi les bactéries dites protéolytiques appartiennent aux genre *Bacteroides*, *Clostridium*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*.

Ensuite, les plus petits peptides peuvent être utilisés directement comme source d'azote par certaines bactéries induisant la libération d'acides aminés libres, qui deviennent potentiellement

disponibles pour d'autres espèces bactériennes coliques n'assimilant pas les peptides directement, utilisant ainsi les acides aminés comme source principale d'énergie.

La fermentation des acides aminés met en jeu toute une batterie de réactions d'oxydoréductions dont une est majoritaire : la voie réductrice de désamination des acides aminés.

Elle conduit à la formation d'AGCC : acétate, butyrate, et propionate principalement ainsi que de l'ammoniac. Plus précisément, l'acétate et le butyrate sont issus de la fermentation de la lysine par *Fusobacterium nucleatum*.

De plus, *Bacteroides sp.* Métabolise l'aspartate en acétate succinate, enfin certains *Clostridium* fermentent la thréonine en propionate.

L'ammoniac est absorbé par la muqueuse colique pour être transporté jusqu'au foie où il sera converti en urée puis excrété dans les urines. Ce substrat est potentiellement toxique et sa concentration dans le côlon est la résultante d'un équilibre entre la désamination des acides aminés par les bactéries coliques et l'utilisation d'ammoniac libéré par les cellules lors de leurs biosynthèses via des aminotransférases car c'est une source majeure d'azote.

D'autres composés sont produits comme des phénols issus de la dégradation des acides aminés aromatiques (tryptophane, tyrosine et phénylalanine) par certaines espèces de *Clostridium*, *Lactobacillus*, d'entérobactéries et de *Bifidobactérium*, des acides dicarboxyliques, des acides gras ramifiés (isobutyrate, 2-méthylbutyrate, isovalérate) qui sont des marqueurs de la protéolyse dans le colon (Gérard et Bernalier-Donadille, 2007).

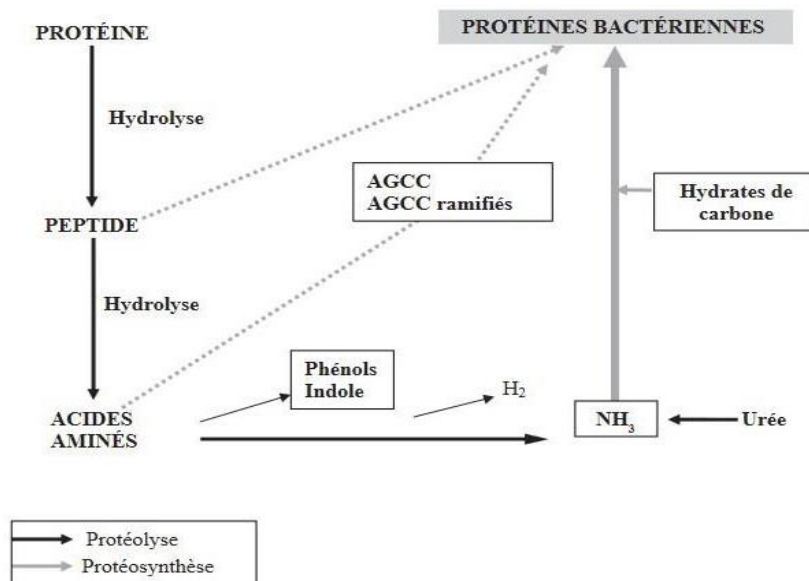


Figure 11: Métabolisme des protéines par le microbiote intestinal humain

(Thursby et Juge, 2017)

D- Métabolisme des lipides

Les lipides que l'on retrouve au niveau du côlon sont ceux qui n'ont pas été absorbés dans l'intestin grêle avec en plus les lipides bactériens et ceux provenant de la desquamation des colonocytes. Ils ont au préalable subi toute une multitude de transformations (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation) par les bactéries coliques dotées pour la plupart de lipases nécessaires pour des réactions d'hydrolyses des triglycérides à chaînes longues.

Cependant, tous les acides gras (AG) ne subissent pas ces transformations. On peut noter que les AG insaturés à 18 carbones sont réduits par le microbiote via une réaction de bio- hydrogénation, tandis que les AG à 20 ou 22 carbones ne sont quant à eux pas métabolisés.

Pour ce qui est du métabolisme des stérols ; le cholestérol provenant en majeure partie de la bile et un peu de la fraction alimentaire non absorbé par l'intestin grêle se retrouve métabolisé par le microbiote en coprostanol qui est éliminé dans les fèces par la suite.

Cette métabolisation du cholestérol est inégalement répartie au sein de la population due à un nombre inégal de bactéries coprostanoligènes (classées dans le genre Eubacterium) dans le tube digestif entre différents individus. En effet, on distingue deux groupes : chez la majorité de la population, plus de 70% du cholestérol est métabolisé avec une concentration de bactéries coprostanoligènes supérieure ou égale à 108/gramme de contenu digestif et pour une minorité, moins de 20% du cholestérol est métabolisé, ce qui corrobore avec une quantité inférieure de bactéries proche de 106/g de contenu digestif.

Les 5% des sels biliaires qui ont échappé au cycle entérohépatique se retrouvent transformés par le microbiote en acides biliaires secondaires (par opposition aux acides biliaires primaires qui sont eux synthétisés par le foie à partir du cholestérol).

On dénombre plus de 20 acides biliaires secondaires différents, ce qui montre la forte diversité de transformation du microbiote. Parmi ces transformations, on retrouve la réaction d'hydrolyse qui met en jeu une hydrolase spécifique présente chez des bactéries appartenant aux genres Bacteroides, Bifidobacterium, Fusobacterium, Clostridium, Lactobacillus, Listeria et Streptococcus ; des réactions d'oxydation, d'épimérisation de groupement hydroxyles, désulfatation, et la 7- déshydroxylation qui est la biotransformation la plus significative qui produit les deux principaux acides biliaires secondaires chez l'homme : les acides désoxycholique et lithocholiques. Cette dernière fait intervenir des espèces du genre Clostridium.

Les hormones stéroïdiennes ayant déjà subi un cycle entérohépatique sont principalement métabolisées par le microbiote intestinal par l'intermédiaire de glucoronidases, particulièrement présentes chez *E.coli* et des espèces du genre *Bacteroides*. Mais aussi de sulfatases retrouvées chez des espèces des genre *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Bacteroides* et *Peptococcus*. (Gérard, 2014)

La métabolisation des acides biliaires en acides biliaires secondaires par *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacteria spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.*, ou *Clostridium spp.* Régule également l'expression de facteurs de virulence, altère les membranes bactériennes, la conformation spatiale des protéines et induit des dommages à l'ADN (Ignacio et al., 2019)

1.4.4. Synthèse des vitamines

Le microbiote intestinal fournit à l'hôte tout un panel vitaminique que lui seul est capable de produire. Les bactéries concernées sont les Lactobacilles qui produisent de la vitamine B12, les bifidobactéries sont les principales productrices de folate (B9) nécessaire à la synthèse et à la réparation de l'ADN. Le microbiote est aussi impliqué dans la synthèse de la vitamine K, riboflavine (B2), biotine (B7), niacine (B3), acide pantothénique (B5), pyridoxine (B6) et la thiamine (B1). Les vitamines B sont des coenzymes essentiels lors de nombreuses réactions biochimiques, notamment dans le métabolisme des neurotransmetteurs, la formation de la myéline, la neuroprotection, les fonctions mitochondriales, la respiration cellulaire, la production d'énergie etc. Ce groupe de vitamine B est donc essentiel pour le fonctionnement adéquat du système nerveux central (Thursby et Juge, 2017).

1.4.5. Synthèse des neurotransmetteurs

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans l'homéostasie avec la production de divers neurotransmetteurs. Il produit les neurotransmetteurs suivants :

A- La noradrénaline (NA) et la dopamine (DA)

Les bactéries du genre *Escherichia*, *Bacillus* et *Saccharomyces* synthétisent de la NA et de la DA. Elles régulent de nombreux processus physiologiques dans le cerveau et dans l'organisme. Une étude de Cussotto et *al.*, a montré que les souris axéniques possèdent un niveau de ces deux neurotransmetteurs réduit dans le côlon proximal par rapport aux souris conventionnelles. Cependant ces neurotransmetteurs issus du microbiote ne traversent pas la barrière-hémato-encéphalique (BHE). Néanmoins, le microbiote semble capable de la neurotransmission cathécholaminergique centrale. En effet cette même étude a montré à partir de l'analyse des métabolites cérébraux que les souris axéniques ont des niveaux plus faibles de tyrosine (substrat

limitant de la synthèse de NA et de DA) par rapport au souris conventionnelles. (Cussotto *et al.*, 2018)

B- L'acide gamma-aminobutyrique (GABA)

Cette étude de Cussotto et al., 2018 montre que certaines bactéries intestinales comme *Lactobacillus brevis* et *Bifidobacterium dentium* sont capables de produire du GABA. Le GABA est le principal neurotransmetteur qui inhibe le système nerveux central. Il est associé à des troubles tels que l'anxiété et la dépression. Le GABA ainsi produit peut atteindre le SNC car il peut passer la BHE grâce aux transporteurs situés au niveau de la BHE.

C- La sérotonine (5-HT)

La sérotonine (5-HT) est produite grâce aux bactéries du genre *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Enterococcus*. En effet, cette étude de Cussotto et al., 2018 a montré que les souris axéniques possèdent un taux plasmatique plus faible de ce neurotransmetteur que les souris conventionnelles.

D- L'acétylcholine

L'acétylcholine est produite grâce à l'activité des bactéries du genre *Lactobacillus*. (Cussotto et al., 2018)

1.4.6. La neuromodulation

Le microbiote et le cerveau entretiennent une communication bidirectionnelle, complexe et pas totalement élucidée, ce qui a donné naissance à la notion de l'axe microbiote-intestin-cerveau. Les voies de communication entre le cerveau et les intestins seront traitées dans le chapitre 2.

Environ un tiers des molécules présentes dans la circulation sanguine proviennent du microbiote intestinal. En effet, notre flore est capable de produire divers composés impliqués considérablement dans la régulation de l'activité d'autres organes, dont le cerveau. Il a été démontré que nos bactéries intestinales synthétisent un certain nombre de molécules neuroactives qui modulent le fonctionnement cérébral ; comme l'acétylcholine (ACh), l'histamine, la 5-hydroxytryptamine (5-HT) (sérotonine), l'acide γ -aminobutyrique (GABA), la dopamine, la noradrénaline ainsi que l'agmatine, un neurotransmetteur récemment décrit. Il existe donc une interconnexion constante entre le système nerveux central (SNC) et le système nerveux entérique (SNE) par l'aide du système nerveux végétatif/autonome (SNA) : le cerveau envoie des messages neuronaux, l'intestin libère des messages hormonaux et puis il y'a les cytokines diffusées par les cellules immunitaires de la muqueuse digestive. (Asano *et al.*, 2012)

1.5. Dysbiose intestinale

1.5.1. Définition

L'homéostasie se définit comme un processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur entre les limites des valeurs normales. Lors d'une dysbiose intestinale, on retrouve une altération de l'homéostasie du microbiote intestinal, la symbiose que le microbiote et l'hôte partageaient est alors rompue. Cela se traduit donc par une perturbation du microbiote intestinal, entraînant un déséquilibre des populations bactérienne : une diminution des bactéries commensales de l'hôte au profit des pathogènes. Autrement dit, cette perte de diversité microbienne se traduit par une augmentation des Firmicutes et une diminution des Bacteroides et des Bifides.

Dans un premier temps, une dysbiose intestinale peut être transitoire et peu importante (suite à une prise d'antibiotique ponctuelle par exemple). Ainsi, les populations bactériennes reviennent à la normale à condition d'avoir une alimentation adéquate et pas d'autres sources d'inflammations. En revanche, en cas « d'agressions intestinales répétées », cette dysbiose intestinale persistera et peut conduire à une perturbation durable de la composition du microbiote. Ainsi, cette perte de diversité microbienne entraîne une diminution de la capacité de résilience du microbiote, soit la capacité de revenir à l'état initial. Ce microbiote fragilisé favorise donc un état inflammatoire intestinal, une hypersensibilité viscérale et une augmentation de la perméabilité intestinale (Normand *et al.*, 2013).

1.5.2. Conséquences

La dysbiose intestinale se traduit par une diminution des populations bactériennes productrices d'acides gras à courte chaîne (principalement le butyrate, l'acétate et le propionate) via la fermentation de fibres alimentaires résistantes à l'hydrolyse. Comme nous l'avons décrit précédemment, ces messagers moléculaires sont la principale source d'énergie pour les cellules intestinales et contribuent à maintenir l'intégrité et le bon fonctionnement de l'épithélium intestinal.

De plus, ces AGCC influent sur la prolifération cellulaire, notamment au niveau des cellules immunitaires, de ce fait, on retrouve une production de cytokines pro-inflammatoire anormalement accrue.

Parallèlement, il y a une augmentation des bactéries pathogènes produisant des produits néfastes comme du sulfure d'hydrogène et des micro-organismes comme les lipopolysaccharides (LPS) endotoxines bactériennes pro-inflammatoires favorisant une inflammation intestinale globale pouvant endommager la muqueuse intestinale (Normand et al., 2013).

1.5.3. Différentes causes

Les sources du déséquilibre du microbiote sont diverses et variées. On retrouve notamment un régime alimentaire « occidentalisé » riche en produits ultra-transformés, graisses saturées, acide gras trans, protéines, sucre ajoutés, additifs, conservateurs et pauvre en fibres. L'alimentation occidentale réduit la diversité bactérienne en favorisant la diminution des Bacteroidetes et l'augmentation des Firmicutes et des Proteobacteria et des Enterobactriaceae, (Normand et al., 2013).

De plus, les médicaments sont aussi fortement incriminés, parmi eux, nous pouvons citer :

- les antibiotiques, les antiviraux ainsi que les antifongiques, qui sont particulièrement délétères pour notre flore intestinale. Des études récentes ont montré que l'utilisation d'antibiotiques provoque une perte rapide de la biodiversité et modifie la composition de notre microbiote.

Nous retrouvons aussi :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) visant à diminuer l'acidité gastrique vont par conséquent, augmenter le pH gastrique, déséquilibrant les populations bactériennes et favorisant la colonisation digestive de *Clostridium difficile*.

- La metformine, qui favorise une augmentation de la population d'*Escherichia coli* et une diminution d'*Intestinibacter*.

- Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) entraînent une modification des marqueurs inflammatoires et une perturbation de la vascularisation intestinale en induisant des lésions intestinales.

- Les antipsychotiques atypiques (Ex : olanzapine, rispéridone, etc.) ont comme effet indésirable majeur l'apparition d'un syndrome métabolique (hyperglycémie, hyperlipidémie, obésité), on retrouve également un ratio plus augmenté que la normale de bactéries de la famille des Firmicutes et Bacteroidetes à l'origine de la prise de poids.

- D'autres médicaments sont aussi recensés en tant que perturbateurs du microbiote intestinal : hormones thyroïdiennes, statines, inhibiteurs calciques, opioïdes, antimétaboliques.

De plus, les perturbateurs endocriniens (Ex : oestrogènes, bisphénol A, etc.) sont aussi incriminés dans la modification du microbiote ainsi que le stress physique, mental, le tabac, l'abus d'alcool et le vieillissement physiologique (Normand et al., 2013).

Cependant, il est important de mentionner que le corps est un ensemble et qu'une seule cause ne peut pas être incriminée lors d'une dysbiose, le contexte est souvent multifactoriel et engendre une cascade d'amplification à tous niveaux.

Il est indispensable de prendre en compte les facteurs sociaux, culturels et environnementaux : héréditaires/génétiques, les croyances, l'état physique, psychologique et émotionnel de la person etc. Ainsi, cet état de dybiose est donc un terrain propice à favoriser des altérations épithéliales et un dysfonctionnement de la barrière intestinale.

En effet, de nombreuses études comparant les microbiotes de sujets sains et malades ont mis en avant l'implication potentielle d'une dysbiose dans le développement et/ou la persistance de certaines maladies, sans pour autant établir une relation de causalité (Wrzosek et al., 2013)

On peut citer des pathologies intestinales comme le syndrome du côlon irritable, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique ou le cancer colorectal, mais aussi l'obésité, le diabète (de type 1 ou 2), les allergies, l'asthme. Cependant, cette liste n'est pas exhaustive car le lien entre le microbiote et les maladies chroniques est au cœur de nombreuses recherches qui permettent d'actualiser et d'approfondir les connaissances sur ce sujet.

Parmi elles, des études récentes font état de l'influence du microbiote dans certaines maladies neuropsychiatriques, comme la maladie de Parkinson, l'autisme ou encore la dépression et l'anxiété, qui est le sujet de cette thèse (Wu *et al.*, 2020).

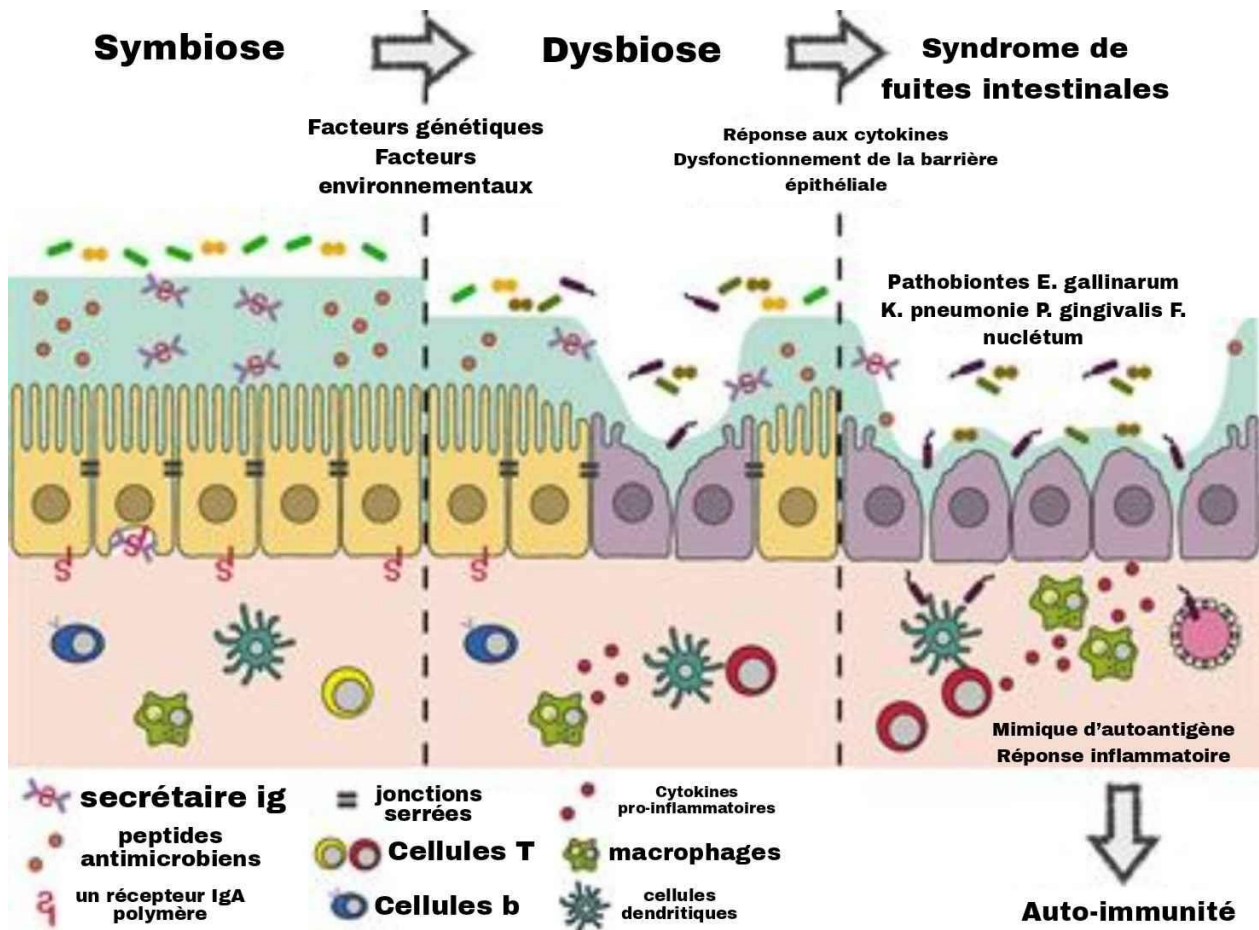


Figure 12: Altération de la barrière intestinale suite à une dysbiose.

(Kinashi et Hase, 2021)

Nous étudierons effectivement dans la suite de ce manuscrit, la relation directe et indirecte du microbiote intestinal avec le système nerveux central, et donc son influence sur notre comportement et notre humeur.

Chapitre 2 :

MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU ET PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES

2. Axe intestin-cerveau

Plusieurs études cliniques ont mis en évidence une co-morbidité entre troubles psychiatriques et troubles gastro-intestinaux fonctionnels (Wu, 2012; Park *et al.*, 2013).

« Avoir une boule au ventre », « avoir l'estomac noué », «se faire de la bile », «se mettre la rate au court-bouillon » Bien avant que les avancées scientifiques ne leur donnent raison, ces expressions populaires mettaient en avant le lien étroit entre nos émotions et notre ventre. La communication entre l'intestin et le cerveau à travers un axe « intestin-cerveau » ou « gut-brain axis » en anglais, est aujourd'hui reconnue.

Ce constat a été le point de départ du développement d'un nouveau domaine de recherche, celui portant sur l'axe microbiote-cerveau.

Ce dialogue est effectivement bidirectionnel, et est permis via différentes molécules et voies impliquant le microbiote intestinal.

Pour comprendre la place importante du tractus gastro-intestinal dans l'organisme et son implication dans de nombreux états physiopathologiques, il est nécessaire de connaître son lien avec le cerveau.

2.1. Rappels sur le système nerveux

Le système nerveux est constitué du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP) (figure 13) (Kähle, 2015)

-Le SNC se compose de l'encéphale comprenant le cerveau, le tronc cérébral, le cervelet, et la moelle épinière située dans le canal rachidien. Le SNC est le centre d'intégration et de traitement des informations. Il commande la plupart des fonctions du corps, comme les mouvements, le langage, la mémoire, la conscience, les émotions et toutes les modalités sensorielles.

-le SNP : n'est pas protégé par la colonne vertébrale ou le crâne, il est formé de ganglions et de nerfs.

Le SNP prolonge le SNC et fonctionne en étroite collaboration avec celui-ci. Il s'agit d'un vaste réseau de nerfs qui permet de relier le SNC au reste de l'organisme et de véhiculer des informations sensibles et motrices.

Le SNP est composé du système nerveux somatique (SNS) et du système nerveux autonome (SNA).

Le SNS commande les mouvements volontaires du corps (comme la marche), tandis que le SNA dirige les fonctions involontaires du corps (comme la respiration et la digestion).

Le SNA se subdivise en système nerveux sympathique et système nerveux parasympathique (Kähle, 2015). De manière simplifiée, le système sympathique régule les fonctions de l'organisme corrélées au stress et lui permet de faire face aux situations dites « urgentes ».

Au contraire, le système parasympathique permet l'accomplissement des fonctions habituelles. Ces deux systèmes sont constitués de fibres afférentes sensibles et de fibres efférentes motrices. Les fibres afférentes reçoivent des stimuli par les récepteurs sensoriels situés dans les organes cibles et transmettent les informations perçues au SNC. Les fibres efférentes quant à elles partent du SNC pour acheminer l'information jusqu'à l'organe cible.

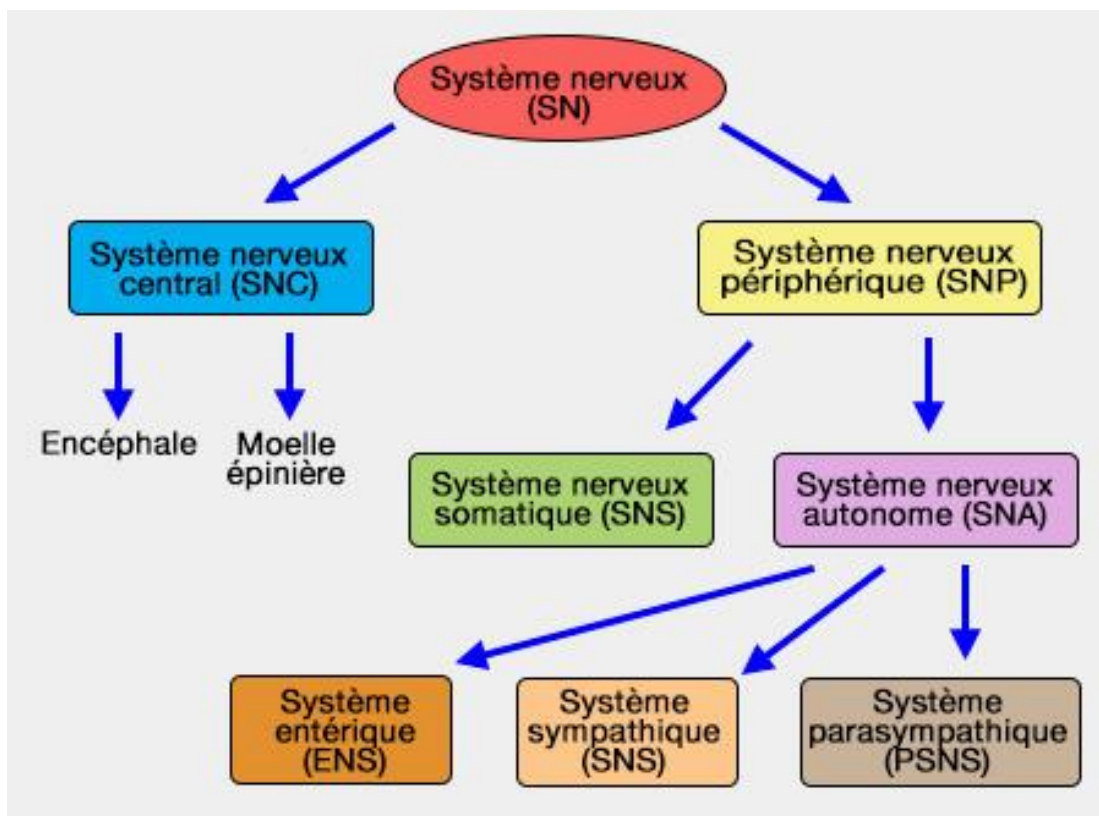


Figure 13: Organisation du système nerveux.

<https://www.vetopsy.fr/anatomie/systeme-nerveux/systeme-nerveux-peripherique/systeme-nerveux-peripherique.php>

2.1.1. Système nerveux entérique

Le SNE est constitué de plus de 200 millions de neurones qui parcourent la totalité du tractus gastro-intestinal. C'est la raison pour laquelle l'intestin est aussi appelé « deuxième cerveau » (Bonaz et Pellissier, 2013).

En effet, c'est le seul organe à posséder son propre système nerveux.

Le SNE est capable de fonctionner indépendamment des autres centres nerveux grâce aux deux réseaux nerveux complexes qui le composent (Bonaz et Pellissier, 2013; Piguet, 2021)

-Le plexus myentérique (ou d'Auerbach) : il se situe entre les couches musculaires longitudinales et circulaires et commande la motricité.

-Le plexus sous-muqueux (ou de Meissner) : il se situe entre la couche musculaire circulaire et la muqueuse intestinale et contrôle les sécrétions et le flux sanguin.

Les neurones sont répartis sur les deux plexus myentériques et sous-muqueux et sont de trois types : neurones sensitifs, neurones effecteurs et interneurones (Kähle, 2015).

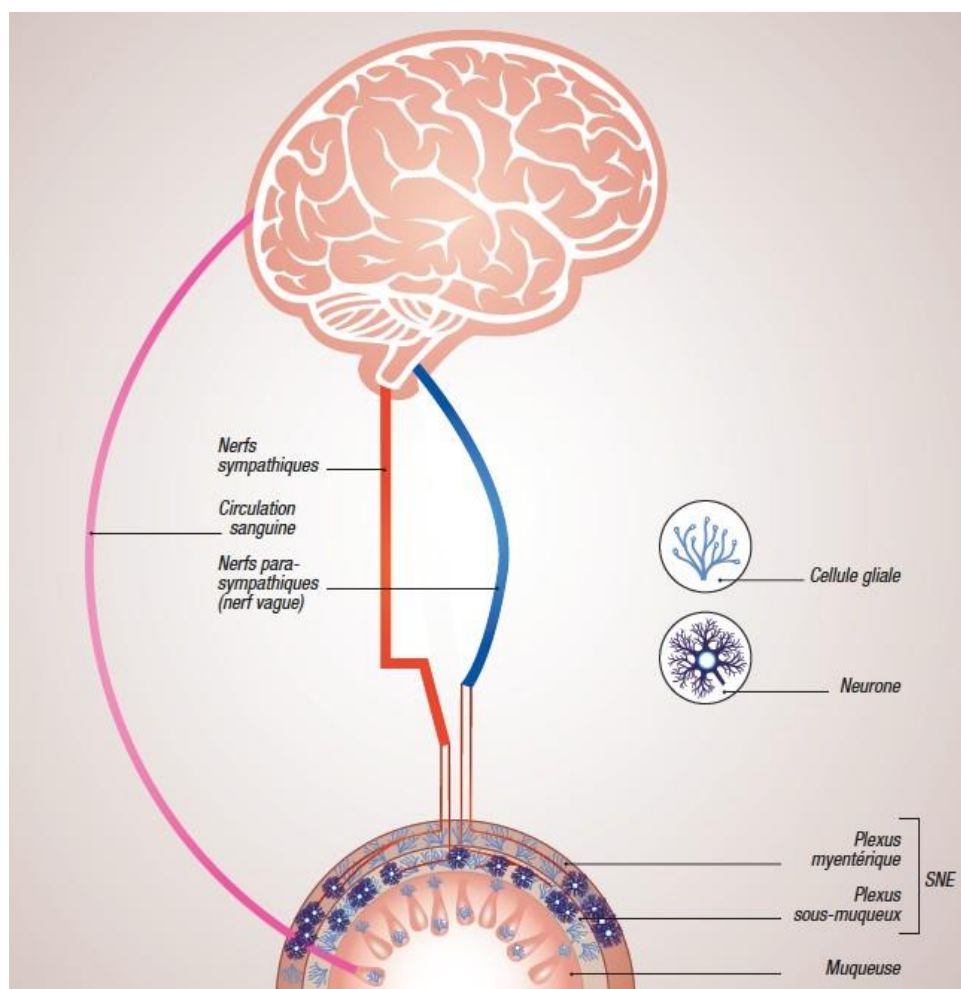


Figure 14: Dialogue entre le SNE et le SNC.

(Piguet, 2021)

Le SNE est cependant connecté au SNC par l'intermédiaire du SNA comme décrit précédemment (figure 14). Cette connexion s'établit grâce à des nerfs du SN sympathique et parasympathique qui propagent des messages permanents entre le cerveau et l'intestin (Bonaz et Pellissier, 2013; Piguet, 2021)

En effet, au niveau des parois intestinales, le SNE possède des récepteurs qui peuvent être activés par des hormones, des neurotransmetteurs ou encore des molécules issues du microbiote et ainsi envoyer des informations au SNC via les fibres afférentes, principalement celle du nerf vague.

Ce système nerveux digestif est donc essentiel pour le bon fonctionnement de l'axe intestin-cerveau.

2.1.2. Le nerf vague

Le nerf vague est la voie neuronale la plus importante pour la communication bidirectionnelle entre le microbiote et le cerveau.

Il participe au dialogue entre l'intestin et le SNC. Également appelé « nerf pneumogastrique », le nerf vague est le 10ème nerf crânien (Kähle, 2015).

Il s'agit du nerf principal de la division parasympathique du SNA. Il innerve la plupart des organes internes (foie, poumon, rate, reins, etc.) et notamment l'intestin ce qui permet un signal rapide en cas d'infection ou d'inflammation. De plus, 80% des fibres du nerf vague sont des fibres afférentes et 20% sont efférentes (Bonaz, 2010; Bonaz et Pellissier, 2013).

Cela signifie que l'intestin communique bien plus avec le cerveau que le cerveau ne le fait avec lui.

2.1.3. AXE Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ou HPA en anglais de la traduction hypothalamic-pituitary-adrenal axis, est formé par trois composantes : l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales. Plus précisément, le noyau paraventriculaire (PVN) de

l'hypothalamus, le lobe antérieur de l'hypophyse et la glande surrénale. C'est un système qui relie les systèmes nerveux et endocrinien, notamment dans la régulation des réponses adaptatives au stress. Ces structures mettent en jeu des neurones noradrénergiques des circuits sympathiques, parasympathiques et rénomédullaires (Smith et Vale, 2006)

2.1.4. Les voies de communication

Les molécules mises en jeu dans le dialogue entre le cerveau et le microbiote intestinal sont des molécules de l'architecture cellulaire bactérienne, tels que les lipopolysaccharides (LPS) de l'enveloppe, les protéines constituant les flagelles (les flagellines) et le peptidoglycane de la paroi; des métabolites excrétés lors de la fermentation des glucides et des protéines, comme les acides gras à chaîne courte (AGCC); des neurotransmetteurs synthétisés par les bactéries intestinales : sérotonine, dopamine, l'adrénaline et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). (Figure15) (Rabot, 2015; Vermersch, 2015).

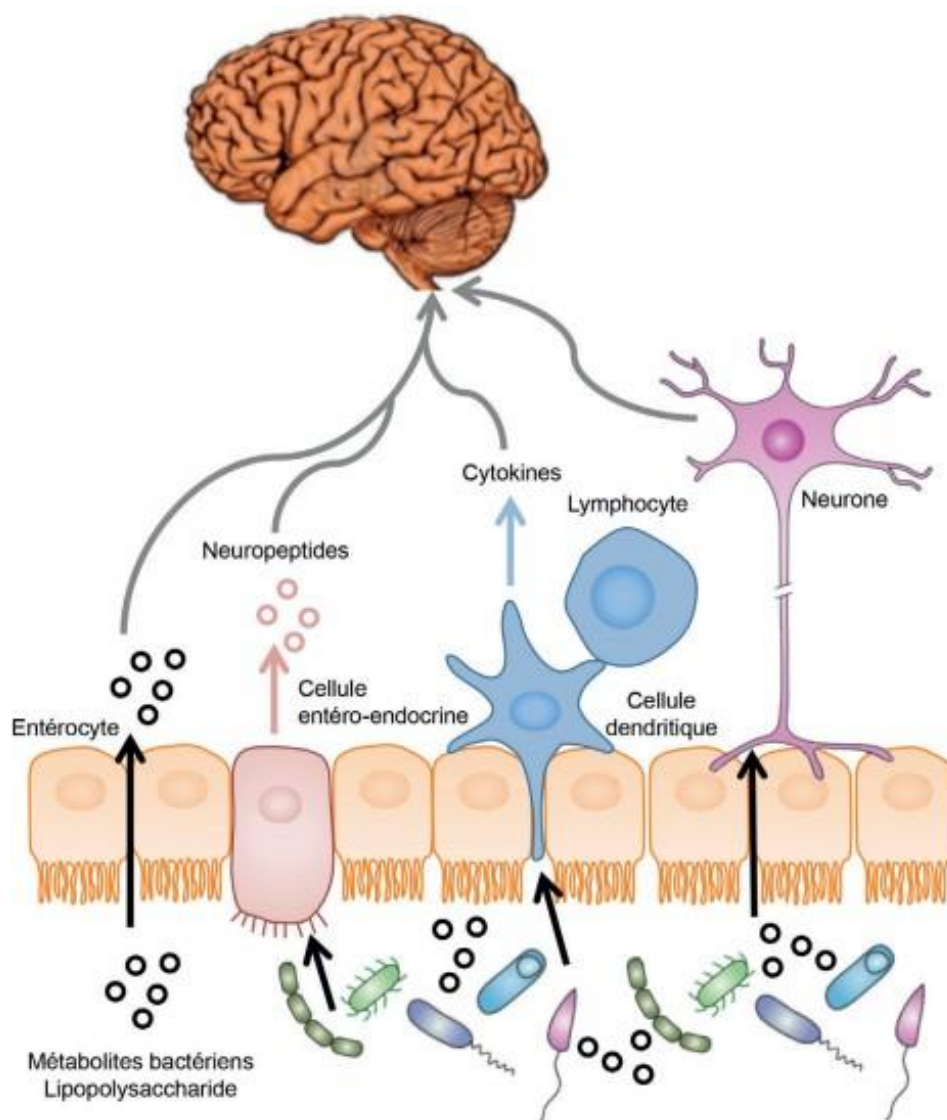


Figure 15: Les différentes molécules et cellules intestinales impliquées dans le dialogue intestin- cerveau.

(Rabot, 2015)

Ces molécules peuvent alors communiquer avec le cerveau par différentes voies, faisant intervenir plusieurs cellules intestinales (épithéliales, immunitaires, endocrines et neurones) comme médiateurs. Même si les mécanismes ne sont pas encore clairement élucidés et que de nombreuses recherches sont en cours, on sait aujourd'hui que le microbiote agit sur le cerveau par la voie sanguine, immunitaire, endocrinienne et nerveuse (Vermersch, 2015).

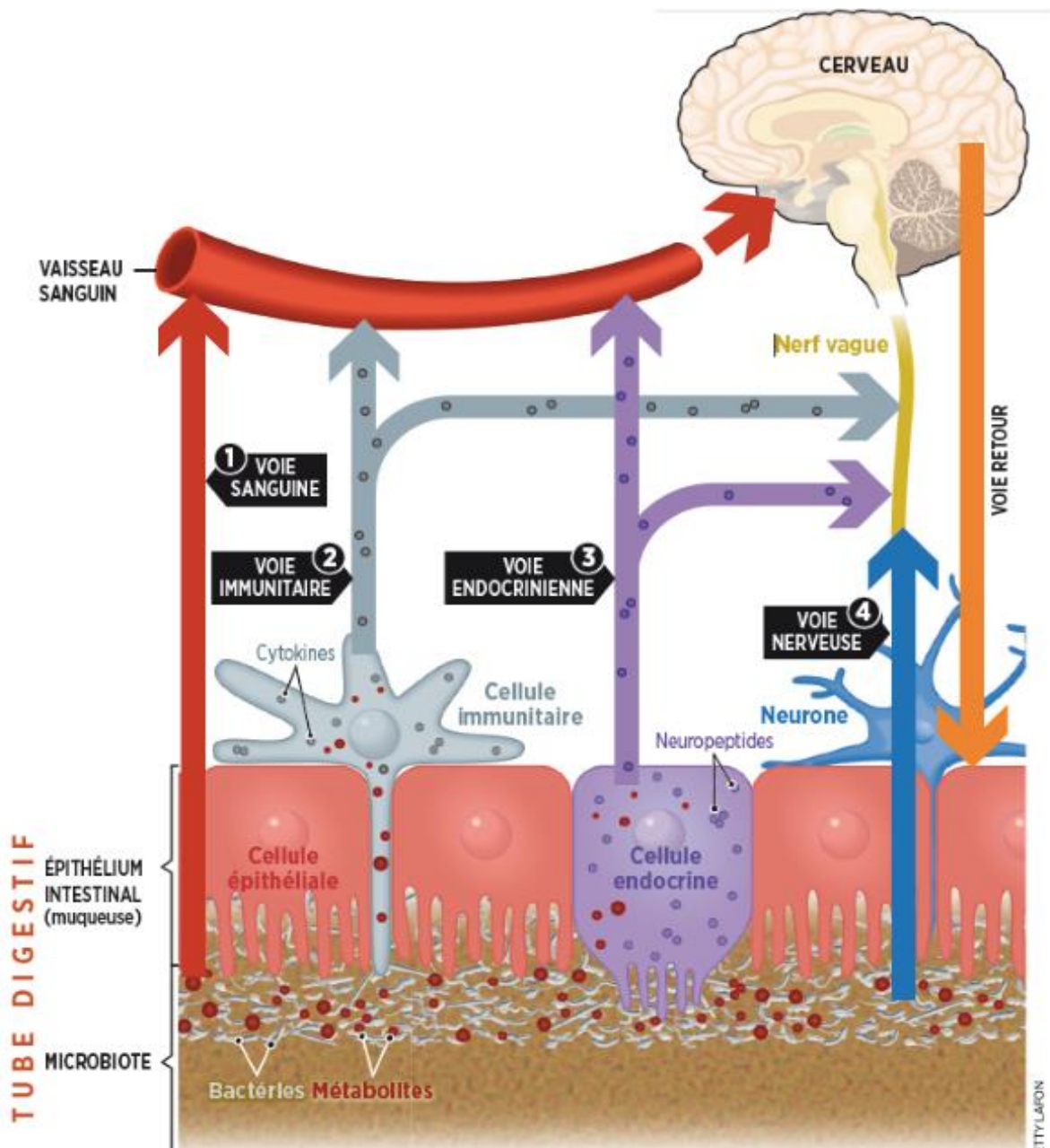


Figure 16: Les voies de communication possibles entre le microbiote intestinal et le cerveau.
(sender, 2016)

De plus en plus de travaux montrent combien l'hôte et son microbiote intestinal sont dépendants l'un de l'autre

Des produits dérivés du microbiote intestinal se retrouvent dans la circulation sanguine et modulent les processus physiologiques de l'hôte, tels que l'immunité, le métabolisme et les fonctions cérébrales

Les scientifiques se sont intéressés particulièrement au récepteur NOD2 (Nucleotide Oligomerization Domain) qui est présent à l'intérieur des cellules, en particulier des cellules immunitaires. Ce récepteur détecte la présence de muropeptides, des composés des parois bactériennes, qui peuvent être considérés comme les produits dérivés du microbiote intestinal.

Par ailleurs, il était déjà connu que des variants du gène codant pour le récepteur NOD2 sont associés à certaines maladies du système digestif, telles que la maladie de Crohn, mais aussi à

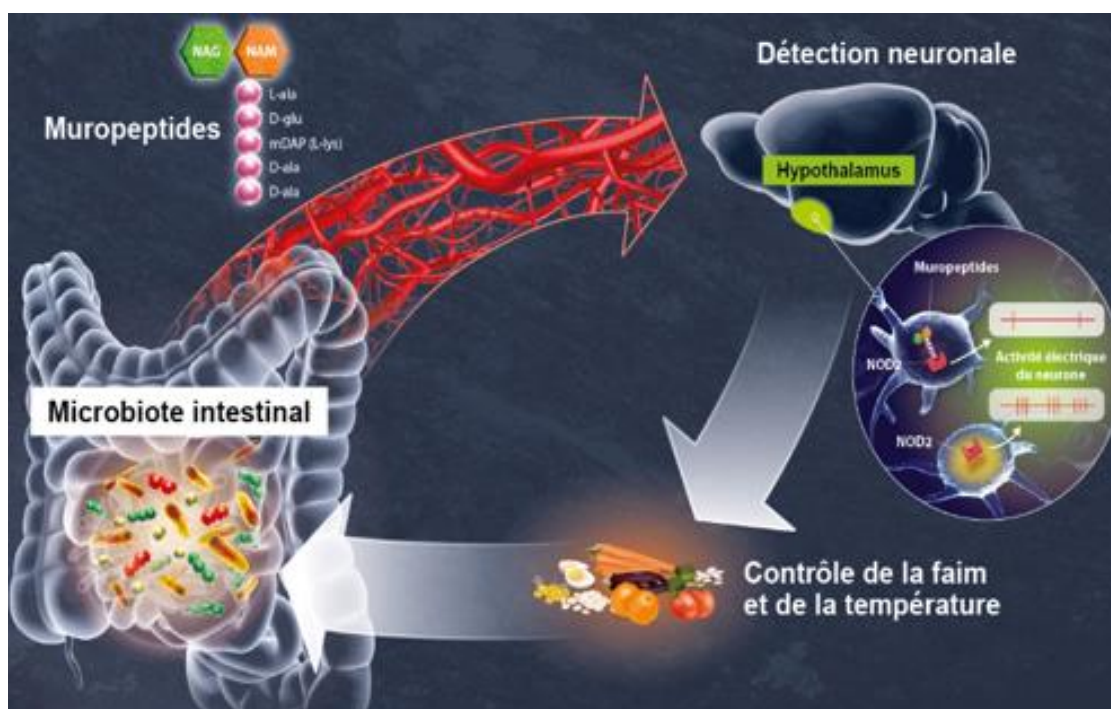


Figure 17: Contrôle métabolique via l'axe intestin-cerveau.

(Gabanyi *et al.*, 2022)

certaines maladies neurologiques ou troubles de l'humeur (Gabanyi et al., 2022).

2.2. Microbiote et anxiété

L'anxiété est une émotion désagréable caractérisée par l'appréhension ou la peur. Elle rassemble des symptômes physiques (tachycardie, sueurs, tremblements, mains moites) et des pensées anxieuses (inquiétudes, ruminations, obsessions, doutes, craintes). C'est un des troubles psychiatriques les plus courants.

Les patients anxieux et déprimés présentent des niveaux inflammatoires accrus, un dysfonctionnement de l'axe HPA, en faveur d'une suractivité de ce dernier et un dysfonctionnement de la signalisation des neurotransmetteurs (Foster *et al.*, 2017).

Une étude pionnière en 2004, a étudié l'influence de la colonisation microbienne postnatale sur le système HPA lors de la réponse au stress (Sudo *et al.*, 2004).

En se basant sur des recherches précliniques *in vivo* antérieures, montrant que les animaux ayant été exposés à des modèles de stress tels que des privations maternelles répétées, lorsqu'ils étaient nouveau-nés, présentent une réponse HPA exagérée au stress. La réponse de l'axe HPA a été mesurée via des taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol.

Ces taux étaient augmentés chez les souris axéniques par rapport aux souris conventionnelles, ce qui montre une hyperactivité de l'axe HPA chez les souris sans microbiote. Cependant, cette réponse HPA au stress pouvait être partiellement inversée lors d'une colonisation des souris AX par la flore des souris conventionnelles ayant un microbiote complet, à un stade précoce de développement.

De plus, cette hyperactivité pouvait être aussi complètement normalisée lorsque les souris AX étaient monocolonisées avec *Bifidobacterium infantis* en période néonatale. Néanmoins, la mono-colonisation par la bactérie pathogène *Escherichia Coli* des souris AX renforce l'hyperactivité de l'axe HPA en induisant une libération d'ACTH et de cortisol encore plus élevée.

Cela montre qu'il existe des effets spécifiques sur la sensibilité au stress selon la souche bactérienne.

Cette étude préclinique *in vivo* a pu mettre en évidence que le microbiote est un déterminant environnemental qui régule le développement de la réponse au stress HPA.

Un cas de dysbiose a été représenté à travers cette étude modulant ainsi la réponse de l'axe HPA lors d'un stress. (Sudo et al., 2004)

D'autres études précliniques ultérieures ont continué de soutenir le lien notable entre le microbiote et l'axe HPA, notamment lors de leur développement simultané.

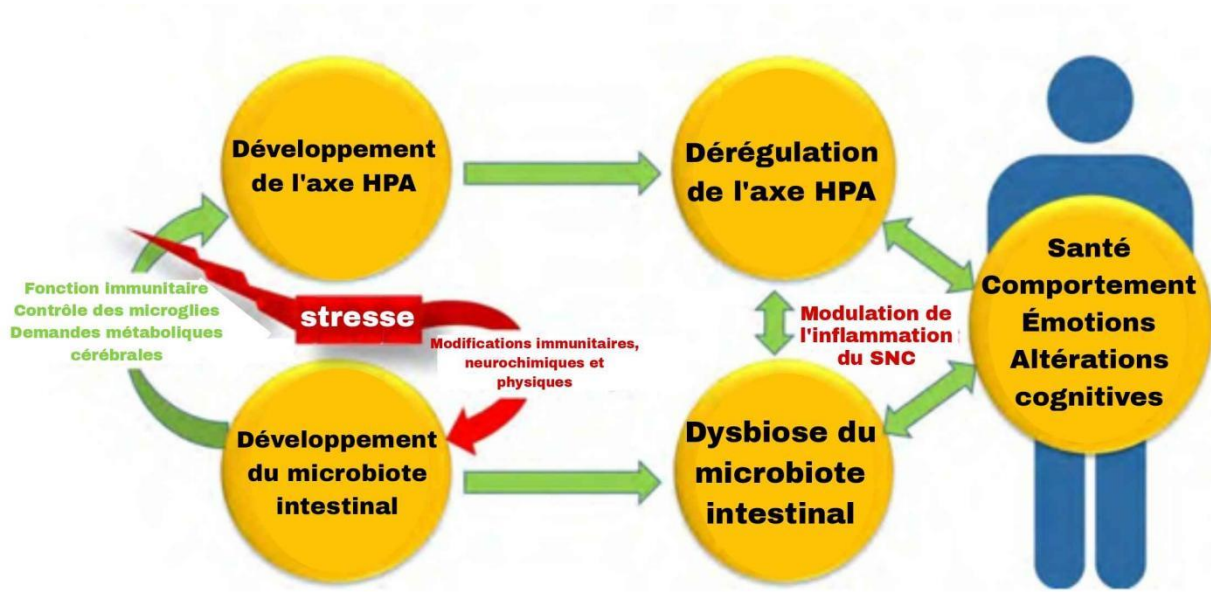


Figure 18: Développement associé du microbiote intestinal et de l'axe HPA et l'influence sur la santé, le comportement, les émotions et la cognition

(Weerth, 2017)

Nous rappelons que le microbiote intestinal participe à la mise en place du système immunitaire ainsi qu'à la neuro-modulation du SNC, en contrôlant la maturation et le fonctionnement de la microglie et en impactant alors le développement des circuits neuronaux.

Partant de ces faits, il est naturel de comprendre que le microbiote peut influencer sur le développement de l'axe HPA.

Comme l'illustre la figure 18, les effets de programmation du microbiote intestinal sur l'axe HPA se produiraient en début de vie et peuvent l'affecter sur le long terme, cependant, une dysbiose à l'âge adulte peut aussi déréguler l'axe HPA, affectant ainsi le comportement physique et psychique.

Le développement du microbiote intestinal pourrait être un mécanisme sous-jacent dans le lien entre le stress au début de vie et les anomalies ultérieures de la santé, du comportement, des émotions et de la cognition.

Cette réflexion est conforme aux nombreuses études précliniques selon lesquelles le microbiote en période post natale est une période critique et sensible pouvant influencer sur le développement et le fonctionnement du cerveau plus tard (Weerth, 2017).

En effet, des recherches précliniques *in vivo*, ont montré que des infections par micro-organismes ainsi qu'un état inflammatoire intestinal augmentent le comportement anxieux des animaux.

Ainsi, ces altérations du comportement lors d'une infection, peuvent être expliquées par l'activation des réponses immunologiques spécifiques, notamment la sécrétion de cytokines.

Cela aura des effets directs sur les voies neuronales en activant l'axe HPA et en agissant ainsi sur le comportement.

De plus, lors d'études précliniques *in vivo*, il a été mis en avant qu'une infection provoquée chez des souris par *Campylobacter jejuni* entraîne un comportement de type anxieux qui se voit également augmenté 2 jours après l'infection en l'absence de réponse immunitaire en périphérie détectable.

Aussi, une autre infection provoquée par *Citrobacter rodentium* et *C. jejuni* génère un comportement de type anxiété accrue 8h après l'infection.

Ainsi, d'autres études précliniques entraînant une augmentation de l'inflammation intestinale, ont montré une augmentation notable de comportements anxieux (Foster et McVey Neufeld, 2013)

Lors d'études cliniques, l'impact du microbiote lors de situations de stress a été mis en évidence de façon indirecte en administrant des doses de LPS chez des hommes en bonne santé.

L'injection de l'endotoxine a induit une réponse inflammatoire transitoire, dose dépendante, caractérisée par une augmentation des concentrations plasmatiques pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

L'activation de la réponse immunitaire innée augmente l'activité de l'axe HPA et du système nerveux sympathique, on retrouve donc une augmentation des taux de cortisol et de noradrénaline.

L'humeur et l'anxiété ont été évaluées par des questionnaires d'auto-évaluation standardisés en début d'expérience, 3 heures après l'injection et 6 heures après l'injection de LPS.

Le questionnaire multidimensionnel sur l'humeur (MDBF) rapporte l'humeur positive par rapport à l'humeur négative et le STAI (State trait Anxiety Inventory) permet de quantifier l'anxiété à travers 20 questions.

Ainsi, suite à l'injection, il a été observé, en corrélation avec les autres paramètres, une augmentation de l'anxiété et de l'humeur négative (Grigoleit *et al.*, 2011).

D'après les travaux de Lurie *et al.*, 2015 la composition du microbiote intestinal aurait aussi une influence significative sur la régulation du stress. (Lurie *et al.*, 2015)

La composition du microbiote du premier groupe présentait un niveau plus élevé de Bifidobacterium, en comparaison au second groupe. Or, lorsqu'une administration orale de cette souche est effectuée dans le second groupe, le nombre de souris résilientes face au stress s'est trouvé significativement augmenté (Liang *et al.*, 2018).

Le stress peut, en retour, induire des modifications de la composition du microbiote en parallèle d'altérations du fonctionnement de l'axe HPA et des marqueurs inflammatoires.

En effet, les rats qui ont subi une séparation maternelle précoce, ou un stress environnemental à l'âge adulte montrent une altération significative de la composition de leur microbiote durable

dans le temps, comparativement aux sujets témoins, en parallèle d'une augmentation des taux de marqueurs inflammatoires. Ces mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés.

Aussi, de nombreuses autres données précliniques ont montré que l'altération expérimentale de l'équilibre microbien influence la réactivité au stress et le comportement anxieux.

D'un autre sens, l'administration d'antibiotiques pour éradiquer les espèces pathogènes modifie également la composition microbienne et s'accompagne d'une réduction du comportement anxieux. Certaines souches pourraient améliorer l'anxiété, notamment les espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* qui ont des effets anxiolytiques.

Chez des modèles d'animal anxieux, un traitement probiotique avec des souches spécifiques de *B. longum*, *B. infantis*, *L. helveticus* ou *L. rhamnosus* a normalisé les comportements anxieux via des régulations des systèmes immunitaires et des récepteurs GABAergiques (Kim et Shin, 2018).

Le rôle du microbiote dans la maturation de l'axe neuro-endocrinien du stress et dans la régulation des émotions est donc aujourd'hui clairement établi. Selon certains chercheurs, il pourrait représenter un bio marqueur de l'axe cerveau-intestin, et être utilisé en psychiatrie pour prédire la réponse aux antidépresseurs ou aux autres interventions. (Dinan et Cryan, 2012)

2.3. Microbiote et dépression

La dépression est une maladie psychique caractérisée par des troubles de l'humeur, qui est pathologiquement figée dans la tristesse, l'irritabilité ou la douleur. Cet état de mal-être retentit sur la vie quotidienne : incapacité à éprouver du plaisir dans les activités ou au travail, perte de l'élan vital, troubles du sommeil, de l'appétit, du désir sexuel.

Lors d'une dépression, l'inflammation systémique de bas grade s'accompagne d'une résistance aux glucocorticoïdes et donc d'une hyperactivité de l'axe HPA.

L'inflammation de bas grade correspond à un mécanisme physiopathologique intracellulaire à bas bruit, asymptomatique et chronique.

De plus, vient s'ajouter une dérégulation du système immunitaire ainsi qu'une déficience du métabolisme du tryptophane, impliquant une diminution des taux de sérotonine.

De plus en plus de données issues d'études précliniques et cliniques ont mis en avant l'implication du microbiote dans les phénotypes de type dépression.

Précédemment, nous avons vu que le microbiote joue un rôle clé dans la modulation de l'axe intestin-cerveau. Ainsi, de nombreuses études ont été menées afin d'étudier le lien du microbiote dans la pathologie dépressive.

Premièrement, de nombreuses études animales ont montré que les symptômes dépressifs pouvaient être transmis après une transplantation de microbiote fécal.

Après avoir transplanté le microbiote fécal de patients déprimés (groupe 1) et de personnes en bonne santé (groupe 2) sur des souris axéniques (sans microbiote), Zheng *et al.*, 2016 ont constaté que les souris receveuses du groupe 1 développaient des symptômes dépressifs et que la composition de leur microbiote était différente de celle des souris receveuses du groupe 2 (Zheng *et al.*, 2016; Chang *et al.*, 2022).

Ces différences de symptomatologie étaient similaires à celles retrouvées chez leurs donneurs humains respectifs, indiquant ainsi que certains phénotypes du microbiote peuvent induire des symptômes dépressifs. Kelly *et al.*, 2016 ont étudié un autre modèle, dans lequel ils ont transplanté le microbiote fécal de patients dépressifs à des rats dont le microbiote a été appauvri via un traitement associant plusieurs antibiotiques (Kelly *et al.*, 2016).

Ces rats transplantés présentèrent alors des symptômes dépressifs évidents, tels qu'une augmentation des comportements anxieux et des troubles du métabolisme du tryptophane, tous similaires à ceux des patients donneurs de microbiote. Ainsi, ces deux études ont su montrer que les symptômes psychologiques et physiologiques de la dépression peuvent être transférés entre différents sujets, indiquant en outre que les états psychologiques peuvent être influencés par le microbiote intestinal.

De plus, des chercheurs français de l'INSERM du CNRS et de l'Institut Pasteur ont également réussi à induire un état dépressif chez des souris saines, en leur transférant simplement le microbiote de souris dépressives (Siopi *et al.*, 2020).

En quelques jours, les souris receveuses ont développé tous les symptômes par lesquels se manifeste cette maladie mentale (perte de plaisir, apathie, diminution de la motivation, etc).

Ces chercheurs ont constaté par la suite une très faible teneur en divers acides aminés, notamment en tryptophane, dans le sang des souris dépressives.

Ces résultats pourraient alors traduire l'existence d'une influence du microbiote intestinal sur la synthèse des neurotransmetteurs, et notamment de la sérotonine.

D'autre part, des études cliniques ont montré que le microbiote intestinal des patients dépressifs est significativement différent de celui des témoins sains. Dans ces recherches, il est mis en avant que la diversité et la richesse du microbiote diminuaient chez les patients dépressifs.

Une première étude par Naseribafrouei *et al.*, 2014 sur 55 patients (37 dépressifs et 18 sains) montre chez les sujets dépressifs une sous-représentation des Lachnospiraceae et une surreprésentation de Bacteroidetes, avec dans ce phylum, une surreprésentation du genre *Alistipes* et *Oscillibacter* (Naseribafrouei *et al.*, 2014; Meyrel *et al.*, 2018).

Ces deux souches bactériennes seraient particulièrement associées à un microbiote de type dépressif.

En effet, elles seraient capables de synthétiser une molécule homologue du neurotransmetteur GABA, réducteur de l'activité nerveuse dans le cerveau, pouvant favoriser les risques de dépression et d'inflammation. Une autre étude a confirmé l'augmentation d'*Alistipes* (*Alistipes communis*), accompagnée cette fois des Enterobacteriaceae et d'une réduction du genre *Faecalibacterium* (Jiang *et al.*, 2015; Meyrel *et al.*, 2018).

Deux autres études menées par Jiang *et al.*, 2015 et Liu *et al.*, 2016 ont montré qu'au niveau des phyla, la richesse en Bacteroidetes était augmentée tandis que la richesse en Firmicutes avait diminué. Au niveau du genre, l'abondance de *Prevotella* avait augmenté, tandis que l'abondance de *Faecalibacterium* et *Ruminococcus* avait diminué (Jiang *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2016).

Enfin, dans une étude menée par Aizawa *et al.*, 2016 ce sont les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* qui étaient également diminués (Aizawa *et al.*, 2016).

Dans l'étude de Valles-Colomer publiée en 2019 dans *Nature Microbiology*, un lien a été établi entre la présence des bactéries productrices de butyrate, *Faecalibacterium* et *Coprococcus*, et une bonne humeur. Or, la quantité de ces deux bactéries a été signalée comme étant diminuée chez les patients souffrant de dépression.

Ces données permettent encore de révéler un lien entre le microbiote intestinal, le système immunitaire et la dépression. Bien que toutes ces études aient montré des anomalies du microbiote intestinal chez les patients dépressifs, les distinctions définitives entre celui des patients et des témoins font encore débat, ce qui est probablement corrélé aux différences de critères diagnostiques, de critères de regroupement, de détection, etc.

En revanche on peut affirmer qu'une prédominance de certaines bactéries potentiellement pathogènes et/ou une réduction de celles potentiellement bénéfiques ont été observées chez des personnes atteintes de dépression (Meyrel *et al.*, 2018).

C'est pourquoi, il est intéressant de constater une étude préclinique *in vivo*, qui a mis en avant que l'administration d'AGCC chez des souris ayant subi un stress psychosocial a permis de diminuer la perméabilité intestinale et les comportements de type anxieux et de type dépressif.

Cette étude met en évidence que le butyrate et d'autres AGCC renforcent l'intégrité des barrières épithéliales (van de Wouw *et al.*, 2018).

En ce qui concerne les études cliniques, des études comparatives menées sur une trentaine de patients déprimés par rapport à des témoins sains, ont mis en évidence une diminution des bactéries du genre *Faecalibacterium*, productrices de butyrate dotées de propriétés anti-inflammatoires ainsi qu'une augmentation des bactéries pro-inflammatoires du genre *Flavonifractor*, productrices de LPS, *Enterobacteriaceae* et *Desulfovibrio*. Ces études mettent en avant des cas de dysbiose intestinale chez des patients déprimés (Stilling *et al.*, 2016).

De plus, ces études cliniques ont souligné que le butyrate et d'autres AGCC aux propriétés anti-inflammatoires, peuvent améliorer les comportements de type dépression par plusieurs mécanismes.

En effet, le butyrate induit la différenciation de cellules immunitaires (T-régulatrice, nécessaires dans le maintien de la tolérance immunitaire participant ainsi à l'homéostasie). Il permet aussi une hyperacétylation des histones dans le gène du BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), élevant ainsi les niveaux de BDNF. La protéine BDNF est associée à la neurogénèse et à la plasticité cérébrale. Les niveaux de BDNF se retrouvent diminués dans des cas de stress et dépressions. Ainsi le butyrate en induisant ces modifications post-traductionnelles dans le gène codant pour la protéine BDNF, augmente les niveaux de cette dernière (Chang et al., 2022)

Enfin, des études humaines à grande échelle ont révélé que l'utilisation d'antibiotiques dans le traitement anti-infectieux augmente considérablement le risque de troubles mentaux tels que la dépression. Le risque est corrélé à la dose et à la durée d'utilisation des antibiotiques.

En effet, bien que les antibiotiques aient joué un rôle vital dans la thérapie anti-infectieuse humaine par leur action contre les agents pathogènes, ils détruisent également des microorganismes bénéfiques qui participent à la santé mentale de l'individu.

Ainsi, les antibiotiques peuvent participer au dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau et augmenter l'incidence de diverses maladies, y compris les troubles mentaux (Lurie *et al.*, 2015).

Toutefois, les mécanismes précis qui sous-tendent le rôle du microbiote dans la dépression ne sont pas encore tous expliqués. On ne sait pas avec certitude par quelle voie précise et à quel point le microbiote peut être responsable de la physiopathologie de la dépression.

Chapitre 3 :

Alimentation et santé mentale

3. Alimentation et santé mentale

3.1. La psychiatrie nutritionnelle

La psychiatrie nutritionnelle est une discipline en émergence, centrée sur l'utilisation des aliments et des compléments alimentaires afin d'apporter les nutriments essentiels à la santé mentale.

La dépression et les troubles anxieux sont les atteintes du système nerveux les plus courantes, impactant fortement la vie quotidienne des patients.

C'est pourquoi l'identification des facteurs de risque est d'une grande importance pour leur prévention, notamment à travers l'identification des habitudes alimentaires. Il est ainsi observé depuis plusieurs années, un intérêt croissant pour la « psychiatrie nutritionnelle », décrivant la relation entre les facteurs alimentaires et les troubles de la santé mentale (Cryan et Dinan, 2012; Siopi et al., 2020).

Il a été observé qu'un potentiel inflammatoire alimentaire élevé était associé à un risque accru de dépression dans la population générale (Kelly et al., 2016).

Ce risque est d'autant plus prononcé dans des sous-groupes spécifiques de la population, telles que les personnes sédentaires, fumeuses, obèses ou en surpoids (Siopi et al., 2020).

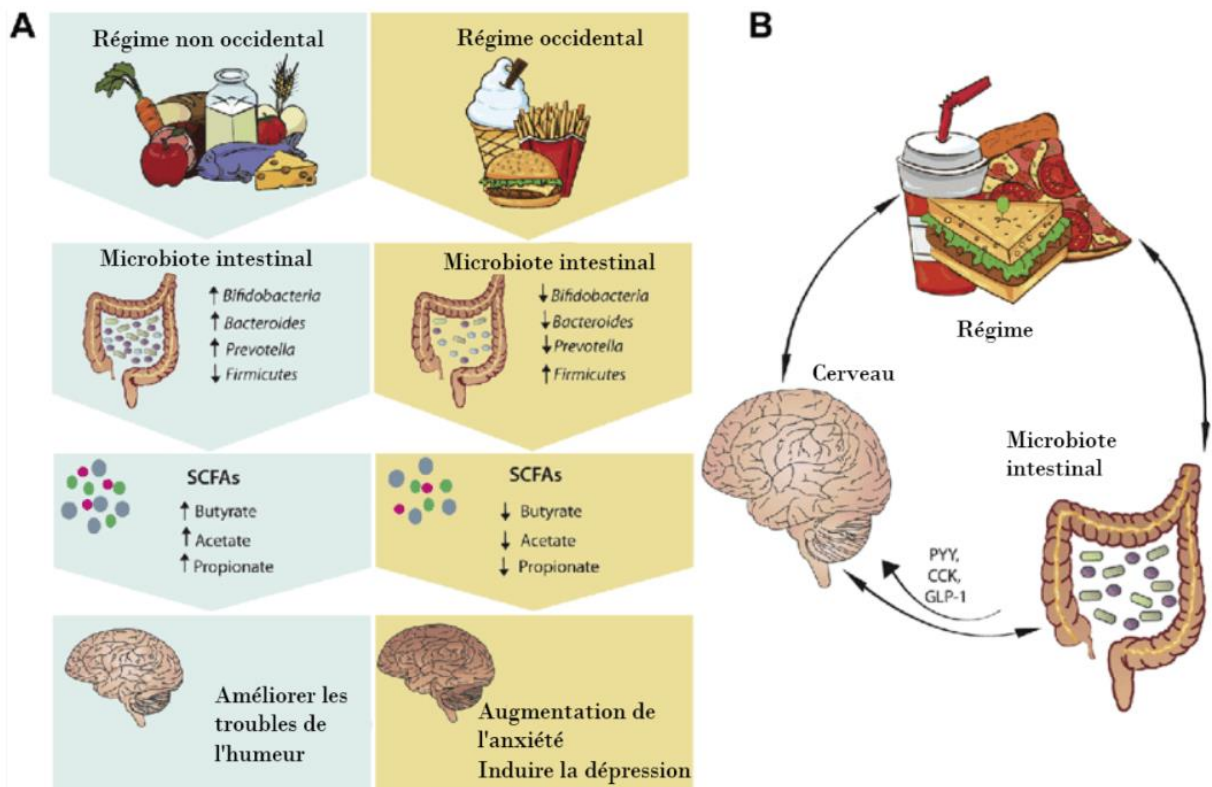
Des études précliniques ont mis en évidence qu'un régime de type occidental entraîne une diminution de la diversité bactérienne et particulièrement une réduction d'espèces bénéfiques tels que les *Bifidobacterium* ou *Eubacterium* (Meyrel et al., 2018).

Cet état de déséquilibre des populations bactériennes est propice à une perte de l'intégrité de la barrière intestinale et favorisant la survenue d'hyperperméabilité intestinale.

Cette porosité intestinale entrainera par la suite, via des mécanismes décrits précédemment, une réponse immunitaire accrue et une neuro- inflammation chronique.

De plus la dysbiose induite par une alimentation pro-inflammatoire affecte la production des neurotransmetteurs intestinaux en particulier la sérotonine, jouant un rôle majeur dans les états de dépression et d'anxiété.

L'adoption d'une alimentation anti- inflammatoire semble être la conduite à tenir pour réduire cet état inflammatoire exacerbé et pourrait aider à prévenir des états dépressifs (Harach *et al.*, 2017) Figure 19.



3.1.1. Régime alimentaire « sain » ou méditerranéen

Une méta-analyse réalisée par des chercheurs de l'INSERM et de l'Université de Montpellier, a montré que l'adoption d'un régime de type méditerranéen permet de diminuer le risque de dépression (Lassale *et al.*, 2019).

Le régime méditerranéen n'est pas un « régime » dans son sens populaire synonyme de restriction alimentaire, mais désigne plutôt un mode de vie et une façon de s'alimenter.

Il est caractérisé par une consommation importante en légumes, fruits, céréales entières, noix, graines et légumineuses, une consommation modérée en poissons, viandes blanches et produits laitiers, une faible consommation de viandes rouges, produits sucrés et produits transformés, et enfin une utilisation quasi-exclusive d'huile d'olive pour la cuisine (Brennstuhl, 2018).

Les régimes « sains », en particulier le régime méditerranéen, japonais et norvégien sont « anti-inflammatoires » et donc réduisent le risque de dépression en réduisant l'inflammation (Bear *et al.*, 2020).

Figure 19: Relation triangulaire entre l'alimentation, le microbiote intestinal et le cerveau (Sandhu *et al.*, 2017)

De par leur richesse en fibres non digestibles, les régimes « sains » permettent une augmentation de la production d'AGCC, tel que le butyrate, et donc une diminution de l'inflammation locale et systémique (Sandhu et al., 2017).

De plus, l'observance d'un régime « sain » pendant un mois diminue le taux d'endotoxines plasmatiques, tels que les lipopolysaccharides bactériens (LPS), de 38% chez l'adulte sain (Pendyala *et al.*, 2012; Fond *et al.*, 2016).

Enfin, l'adhésion au régime méditerranéen réduit le nombre de bactéries inflammatoires/pathogènes telles que *Escherichia coli* et *Clostridium sp*, et augmente les bactéries commensales clés telles que *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Lactobacillus* et *Faecalibacterium prausnitzii* (Bear et al., 2020).

Les principes de base du régime méditerranéen sont donc :

- Une forte proportion de fibres alimentaires en favorisant les produits de saison
- Une consommation plus élevée de glucides complexes par rapport aux glucides simples. Il faut privilégier les glucides à faible indice glycémique²⁶ (IG), tels que : le riz et pâtes complètes, le quinoa, les lentilles, les légumes frais, etc.
- Plus de protéines végétales et moins de protéines animales
- Une préférence pour certaines graisses végétales (olive, avocat, noix) (Brennstuhl, 2018).

De nombreuses études ont souligné les effets protecteurs du régime méditerranéen, notamment dans la diminution de l'incidence de maladies neurodégénératives, comme évoqué précédemment. De plus, il s'est aussi montré prometteur dans l'amélioration de symptômes dans le cadre de dépressions (Lurie et al., 2015).

Une alimentation saine de type méditerranéenne favorise la multiplication des bactéries commensales intestinales, réduisant la survenue d'une dysbiose associée à une endotoxémie métabolique et neuro-inflammation.

C'est donc pour cela qu'on le qualifie de « régime anti- inflammatoire et anti-oxydant » (Gu *et al.*, 2010).

Ainsi, il a été démontré que ce régime permet d'assurer des apports élevés en vitamines, en acides gras polyinsaturés (omega-3) et mono insaturés, en acides aminés, en minéraux et en antioxydants(Brennstuhl, 2018).

Les apports de ces nutriments expliquent probablement les effets positifs du régime méditerranéen. Il semble donc exister suffisamment de preuves pour pouvoir recommander le régime méditerranéen dans la prévention des troubles dépressifs.

Sur un plan nutritionnel, le régime méditerranéen est riche en antioxydants, fibres, vitamines, polyphénols, acides gras mono-insaturés, oméga 3, folates et en vitamine B12 (Lurie et al., 2015).

L'effet bénéfique de ce régime est dû aux combinaisons synergiques et interactives des aliments et des nutriments comme l'illustre la figure 19.

Cette pyramide alimentaire est un outil visuel simple, très utilisé et très apprécié par les professionnels de santé. Elle permet de savoir quels sont les aliments à privilégier et ceux à limiter, afin de manger équilibré et varié.

Elle se lit de bas en haut: en bas de la pyramide se trouve les aliments du quotidien indispensables à l'organisme. Plus on monte et moins les aliments sont indispensables en

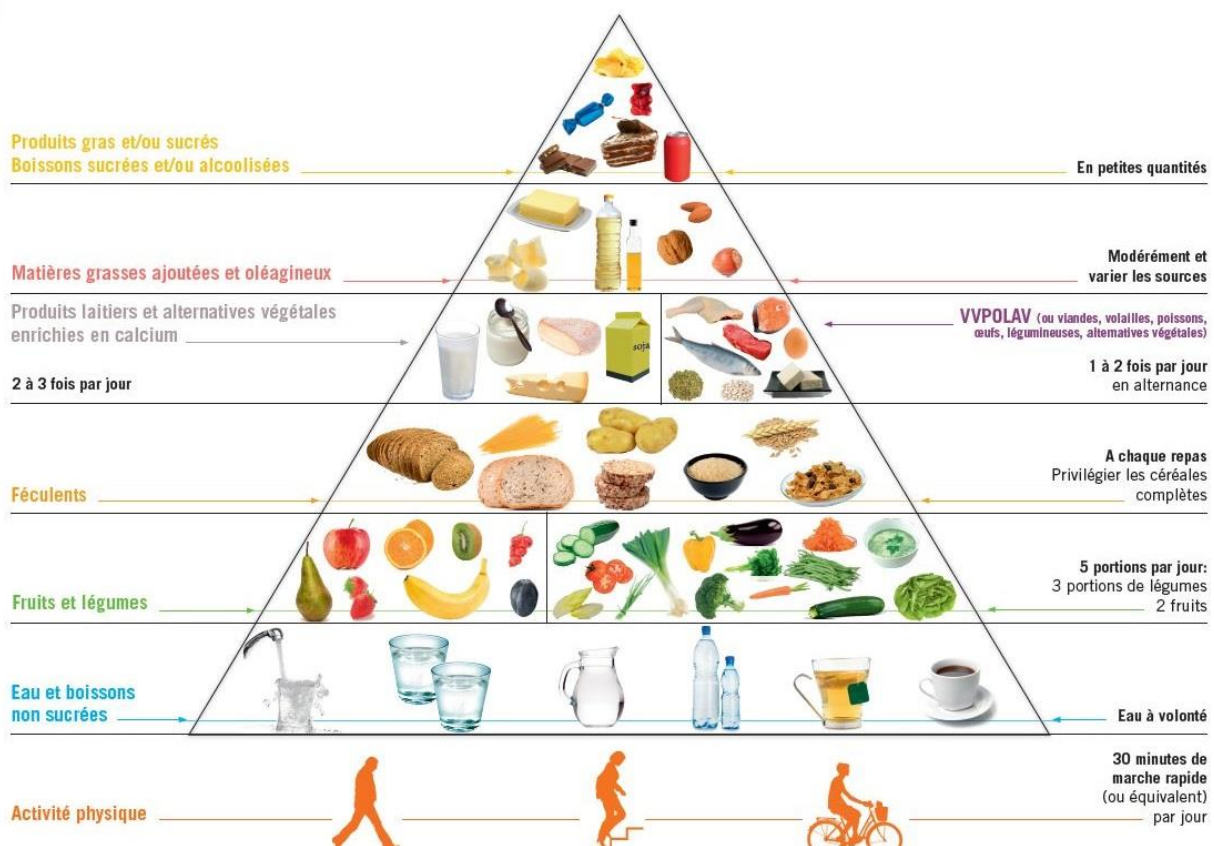


Figure 20: Pyramide alimentaire du régime méditerranéen

<https://www.foodinaction.com/pyramide-alimentaire-2020-equilibree-durable/>

fréquence et en quantité.

Les effets anti-inflammatoires du régime méditerranéen sont médiés en partie grâce aux polyphénols, une classe de composés naturels d'origine végétale, que l'on retrouve dans les fruits, les légumes, les épices ainsi que dans le thé, le café et le chocolat.

3.1.2. Les micronutriments

Différents nutriments ont été étudiés dans le cadre de la prévention et de la prise en charge des troubles dépressifs, tels que les vitamines, le magnésium, le zinc, le sélénium, le fer, les acides aminés et les omega-3.

A- Les oméga-3

Les oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés indispensables (AGPI) à l'organisme. Ils ne sont pas synthétisés par le métabolisme humain, et proviennent donc uniquement de l'alimentation.

On les retrouve principalement dans certaines huiles végétales (colza, noix, soja, lin) et les poissons gras, tels que le saumon, les anchois, les sardines et les maquereaux.

Les AGPI oméga 3 sont des constituants structuraux essentiels du SNC sont présents en grande quantité dans les membranes cellulaires des neurones, et leur assurent une fluidité permettant le bon fonctionnement des synapses.

Ainsi, ils ont un rôle dans le maintien d'une structure et d'une fonction neuronale adaptée en facilitant la neurotransmission, et en intervenant dans la neuroplasticité. Les oméga 3 sont également des précurseurs de médiateurs lipidiques anti-inflammatoires, tels que les prostaglandines et les leucotriènes.

Ces dernières années, les études se sont multipliées afin d'analyser les liens étroits entre oméga 3 et dépression. Des chercheurs de l'INSERM et de l'INRA ont prouvé que les oméga 3 auraient un effet bénéfique dans la maladie sur le modèle animal. Pendant plusieurs semaines, ils ont fait suivre à des souris un régime pauvre en AGPI oméga 3.

Leurs travaux ont montré que des carences en oméga 3 diminuaient les fonctions des neurones associées au « contrôle des comportements émotionnels » (Deplancke et Gaskins, 2001).

D'autre part, plusieurs études ont mis en évidence que les personnes souffrant de dépression présentaient des concentrations sériques d'oméga 3 plus faibles par rapport à des personnes saines (Sarris *et al.*, 2016; Lange, 2021). À l'inverse, une supplémentation en oméga 3 améliorerait l'humeur et les comportements.

Enfin, une étude a montré que la prévalence de la dépression était moins élevée dans les pays où le régime alimentaire est riche en poisson (Astorg *et al.*, 2008; Lange, 2021).

L'apport en AGPI oméga 3 permettrait ainsi d'agir sur la composante neuronale et inflammatoire observée dans la physiopathologie de la dépression. Les omégas 3 ont donc potentiellement un rôle protecteur sur la santé mentale et les troubles de l'humeur (Lange, 2021).

B- Les oligoéléments et minéraux

Magnésium

Le magnésium est l'un des minéraux indispensables à la vie. Il doit être apporté quotidiennement par l'alimentation, car l'organisme ne peut pas le produire de lui-même.

De nombreuses études ont observé qu'une alimentation déficiente en magnésium favorisait le développement des troubles de l'humeur (Jacka *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2019).

À l'inverse, une autre étude a montré que la supplémentation en magnésium chez des patients dépressifs carencés était plus efficace qu'un placebo (Rajizadeh, 2017).

Il intervient dans la transmission de l'influx nerveux. En effet, le stockage et la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique nécessitent du magnésium.

Il joue donc un rôle dans la neurotransmission sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique qui est perturbée dans la dépression.

Enfin, une déficience en magnésium serait capable d'induire des modifications du microbiote intestinal. Selon une étude, une carence en magnésium a été associée à des modifications de la réponse inflammatoire et à l'induction de symptômes dépressifs. Au contraire, la prise de suppléments en magnésium permet d'accroître la biodiversité gastro-intestinale et donc de diminuer le risque de dépression (Wang, 2018).

Zinc

Le zinc est un oligoélément essentiel impliqué dans la croissance, le fonctionnement cérébral et le métabolisme cellulaire. C'est aussi un élément important pour un bon fonctionnement du système immunitaire.

De nombreuses études ont montré que les personnes souffrant de dépression ont des concentrations sanguines de zinc plus faibles que celles n'en souffrant pas (Swardfager *et al.*, 2013; Wang, 2018).

Plus la dépression était sévère, plus les différences de niveaux de zinc étaient élevées par rapport aux groupes témoins.

Des essais précliniques ont suggéré qu'une supplémentation en zinc, en accompagnement d'un traitement antidépresseur, permettrait une amélioration plus rapide ou plus efficace des symptômes dépressifs.

Il existe plusieurs hypothèses expliquant l'association entre une carence en zinc et la dépression, en effet, une carence en zinc augmente les taux de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- α .

Ainsi, l'ajout de zinc pourrait ralentir l'inflammation qui peut être à la base de la physiopathologie de la dépression.

De plus, sa carence va entraîner une augmentation du taux de cortisol, l'impliquant également dans la voie endocrinienne de la dépression (Wang, 2018).

Enfin, tout comme le magnésium, l'apport en zinc permet, lui aussi, d'augmenter l'expression du BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor).

Sélénium

Le sélénium est un oligoélément essentiel qui entre dans la composition de certaines protéines. Ces « sélénoprotéines » sont impliquées dans les défenses antioxydantes du cerveau et du système nerveux.

Compte tenu de son rôle neuromodulateur dans la fonction cérébrale, des études récentes ont mis en avant une relation entre les taux sériques de sélénium et la dépression.

Une étude sur les rongeurs a trouvé une association entre carence en sélénium et diminution des concentrations de BDNF qui est un facteur protecteur de la dépression (Wang, 2018).

D'autres études ont démontré que des concentrations faibles ou, au contraire, trop élevées en sélénium sérique étaient associées à des augmentations de la symptomatologie dépressive (Conner *et al.*, 2015).

De plus, le sélénium participe au métabolisme des hormones thyroïdiennes et il est reconnu depuis longtemps que des affections thyroïdiennes sont associées à des manifestations neuropsychiatriques (Mnif, 2018; Wang, 2018). Une carence en sélénium et la perturbation de la fonction thyroïdienne qui en résulte pourrait jouer un rôle dans le développement de la dépression.

Par ailleurs, une faible concentration de sélénium a été associée à un niveau accru de cytokines pro-inflammatoires, tels que l'IL-6, la CRP et le facteur de différenciation de croissance-5 (GDF-5).

Enfin, le sélénium pourrait potentiellement exercer des effets antidépresseurs grâce à son rôle modulateur dans divers systèmes de neurotransmetteurs. Le sélénium a des effets modulateurs importants sur les systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques, qui sont tous impliqués dans la physiopathologie de la dépression (Wang, 2018).

Fer

Le fer est aussi un minéral essentiel impliqué dans de nombreux processus biologiques du cerveau comme la production énergétique (transport d'oxygène via l'hémoglobine, phosphorylation oxydative) et la synthèse de l'ADN.

Le fer contribue également à créer l'enveloppe qui protège les neurones (la myéline) et à contrôler la synthèse des neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine).

En fait, on trouve une forte concentration de fer dans les noyaux gris centraux, ensemble de cellules cérébrales qui jouent un rôle dans la dépression. Dans les études cliniques, on a établi un lien entre faible taux de fer et dépression (Naidoo, 2021).

Tableau 1: Sources alimentaires courantes de minéraux.

<https://nutriandco.com/fr/pages/mineraux>

Minéral	Sources alimentaires
Magnésium	fruits à coque (amandes), crustacés, céréales, fève de cacao torréfiée (chocolat).
Zinc	poissons, crustacés, viandes, abats, légumineuses et produits laitiers.
Sélénium	poissons, crustacés, viandes, œufs et fruits à coque.

Fer	viande, abat (foie), poisson, crustacé, œuf et légumineuse.
-----	---

C- Les vitamines

Les vitamines, et plus particulièrement, celles du groupe B, sont indispensables au bon fonctionnement cérébral. Parmi elles, l'acide folique (également appelée vitamine B9) et la vitamine B12. Dans l'organisme, leurs actions biochimiques sont étroitement liées : en effet, une carence en vitamine B12 provoque une carence en vitamine B9, car l'organisme a besoin de B12 pour transformer l'acide folique en sa forme active. Ces carences peuvent être à l'origine d'une perte de cellules cérébrales dans la région de l'hippocampe: on parle d'atrophie hippocampique (Lang *et al.*, 2015; Ueno *et al.*, 2022).

L'atrophie de cette structure cérébrale s'avère être associée à la dépression. L'hippocampe est une zone du cerveau jouant un rôle dans les mécanismes d'apprentissage et de mémoire.

De ce fait, les patients déprimés seront susceptibles de perdre leur capacité d'apprentissage, de gestion du stress, et de mémorisation. Outre leur rôle dans le territoire hippocampique, ces deux vitamines peuvent avoir un impact sur la synthèse de la sérotonine, neurotransmetteur majeur dans le cadre de la dépression (Lang *et al.*, 2015).

Des carences en vitamines B12 et B9 ont été significativement retrouvées chez des patients souffrant de dépression (Sánchez-Villegas *et al.*, 2009). Plusieurs études ont démontré que la gravité de la dépression était liée à leurs taux sériques: plus leur taux est bas, plus la dépression est grave (Beydoun *et al.*, 2010).

De plus, un taux bas en B12 et B9 sérique chez les patients dépressifs réduit la réponse aux antidépresseurs, augmentant ainsi le risque de rechute (Alpert et Fava, 1997). En revanche, une supplémentation en ces vitamines protège ces risques et réduit les symptômes dépressifs résiduels (Lang *et al.*, 2015).

D'autres vitamines, telles que la vitamine B1 (thiamine) et la vitamine B6 (pyroxidine) seraient également importantes dans la prévention et le traitement de cette pathologie. Elles ont pour but de soutenir le cerveau dans la production et la synthèse d'un ensemble de neurotransmetteurs responsables de la régulation de l'humeur (Skarupski *et al.*, 2010).

Ainsi, la supplémentation en certaines vitamines B semble être intéressante dans le traitement de la dépression chez les patients présentant des déficits.

Parmi l'ensemble des vitamines, la vitamine A est elle aussi essentielle au bon fonctionnement du cerveau, à la croissance des neurones ainsi qu'à leur capacité d'adaptation (Olson et Mello, 2010).

De la même façon que la vitamine B12, une carence en vitamine A peut provoquer une atrophie de certaines régions cérébrales responsable d'une moindre résistance au stress (Misner *et al.*, 2001).

Par ailleurs, la vitamine C permet un bon fonctionnement du cerveau puisqu'elle régule la synthèse de différents neurotransmetteurs (Pullar *et al.*, 2018).

Afin d'appuyer ces propos, plusieurs études d'observations ont été réalisées et sous-tendent l'existence d'un lien entre une faible proportion de vitamine C et la dépression (Gariballa, 2014).

Pour finir, la vitamine D est de plus en plus étudiée dans le domaine psychiatrique. Une carence en vitamine D pourrait aussi être associée au développement d'une dépression et notamment la dépression saisonnière.

Dans l'organisme, la vitamine D est présente sous plusieurs formes. L'organisme la stocke sous la forme d'un précurseur inactif qui est ensuite converti en une forme active selon les besoins de l'organisme, capable de se fixer sur les récepteurs cellulaires.

Selon une étude récente menée par des chercheurs de l'université de Californie à San Diego la quantité de vitamine D active dans l'organisme semble être associée à la composition du microbiote intestinal (Gariballa, 2014).

Dans cette étude, les hommes dont les taux de vitamine D active étaient les plus élevés présentaient plus souvent dans leur microbiote intestinal des souches bactériennes productrices de butyrate.

Cette étude démontre que peu importe la quantité de vitamine D obtenue par la lumière du soleil ou par la supplémentation ; si la composition du microbiote intestinal est altérée, la capacité de l'organisme à transformer la vitamine D sous forme active sera altérée, d'où le lien entre le taux de vitamine D et la composition du microbiote intestinal.

De plus, la vitamine D participe au maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale, par son action sur les protéines constituant les jonctions entre les cellules intestinales.

L'intestin étant le lieu de transit des pathogènes, leur passage de la circulation sanguine ne peut se faire qu'en traversant la paroi intestinale.

Ainsi, ne pas être en carence de vitamine D est essentiel pour maintenir une paroi intestinale de qualité et empêcher le passage des pathogènes dans la circulation sanguine.

Enfin, des études suggèrent qu'elle jouerait un rôle dans l'inflammation, et pourrait être bénéfique en santé mentale pour diminuer l'inflammation cérébrale (Coudron, 2019).

Tableau 2: Sources alimentaires courantes de vitamines.

<https://nutriandco.com/fr/pages/vitamines>

Vitamines	Exemples de sources alimentaires
Vitamine B1	les poissons, les légumineuses et la viande (viande blanche comme le porc plus particulièrement)
Vitamine B6	les céréales, les viandes, les abats (foie), les fruits (avocat) et les légumes.
Vitamine B9	les fruits secs (graines de tournesol), abats, œufs et légumes verts (choux).
Vitamine B12	les crustacés, abats (foie) et les produits laitiers (fromages).
Vitamine A	les abats, les œufs et les carottes (pour le bêta-carotène).
Vitamine C	les légumes et les fruits (rouges et agrumes).
Vitamine D	les poissons gras (thon, maquereau, sardine), les produits laitiers et les œufs.

D- Les acides aminés

Les acides aminés permettent principalement la synthèse des protéines, mais leur rôle va bien au-delà. Ils sont au cœur du métabolisme et sont également précurseurs de nombreux composés biologiquement actifs, dont les neurotransmetteurs, impliqués dans la physiopathologie de la dépression.

La composition de notre microbiote intestinal influence directement le métabolisme et la disponibilité de certains acides aminés, qui nous sont procurés par notre alimentation et qui, une fois transformés, vont agir au niveau de notre cerveau (Modoux, 2022).

C'est le cas du tryptophane, un acide aminé essentiel à notre organisme et précurseur de la sérotonine, « l'hormone du bonheur ».

L'une de ses particularités est qu'à partir de la même source alimentaire, le tryptophane peut être métabolisé soit par nous même, l'hôte, soit par nos propres bactéries (Laurans et Taleb, 2021).

La recherche nous confirme que la métabolisation du tryptophane dépend de la qualité du microbiote et donc de notre alimentation: si on n'a pas les bonnes bactéries, il ne sera pas métabolisé de la même façon, et certains de ses composés protecteurs n'apparaîtront pas (Coudron, 2019).

Il est donc important de conseiller des aliments riches en tryptophane tout en y associant des probiotiques aptes à mieux métaboliser le tryptophane, qui leur procureront leurs effets anti-inflammatoires.

Dans un premier temps, des études ont démontré qu'il existait un lien entre dépression et alimentation pauvre en tryptophane (Bell *et al.*, 2001).

Et à l'inverse, de nombreuses études ont montré qu'une supplémentation ou des apports élevés en tryptophane alimentaire, étaient associés à une moindre prévalence de symptômes dépressifs (Lindseth *et al.*, 2015).

On peut donc conclure que les apports alimentaires en acides aminés ont une influence en santé mentale et sur la symptomatologie dépressive.

Les sources alimentaires du tryptophane sont les protéines animales telles que la viande, les œufs et le poisson ainsi que les protéines végétales telles que les légumineuses et les céréales

Le tryptophane peut également être apporté par la consommation de produits laitiers, de chocolat et de bananes. Ces apports alimentaires permettent de maintenir des taux de neurotransmetteurs

suffisant pour l'équilibre des humeurs. Cependant, notre alimentation étant de plus en plus déséquilibrée, elle ne nous apporte plus les quantités nécessaires en acides aminés.

Une supplémentation est possible à l'aide de compléments alimentaires. Comme tous les acides aminés, leur administration devra être réalisée à distance de la consommation d'aliments riches en protéines pour éviter le phénomène de compétition.

Les régimes alimentaires « sains » et la micronutrition ont donc un rôle primordial dans le maintien d'une bonne santé cérébrale. (Steenbergen *et al.*, 2016).

3.2. Pharmacobiologie

La « pharmacobiologie », discipline en plein essor, a pour objectif de moduler la composition du microbiote intestinal « adulte » dans un but thérapeutique, et ce, par différents moyens : les prébiotiques et les probiotiques. La composition du microbiote intestinal peut également influencer le métabolisme de certains médicaments. La modification de celui-ci serait un paramètre prédictif de réponse aux antidépresseurs.

3.2.1. Les prébiotiques

Le terme de prébiotique est défini comme un ingrédient alimentaire non digestible par l'hôte mais stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries déjà présentes dans le côlon comme par exemple les bifidobactéries, et améliore ainsi la santé de l'hôte.

Le prébiotique est défini en tant qu'un substrat utilisé sélectivement par les microorganismes conférant un bénéfice pour la santé.

Autrement dit, ils servent à nourrir le microbiote intestinal. Ce sont des aliments non digestibles par l'Homme mais fermentescibles par les bactéries intestinales, leur fournissant en retour une source d'énergie (figure 21) (Fond et Chevalier, 2016).

Différentes sources de prébiotiques existent, il s'agit essentiellement de glucides, comme l'inuline, les FOS (fructo-oligosaccharides) et les GOS (galacto-oligosaccharides). Les bactéries vont décomposer les prébiotiques en libérant des composés bénéfiques à l'organisme comme les AGCC (Fond *et al.*, 2015).

Afin de classer un ingrédient alimentaire comme prébiotique, plusieurs critères ont été établis :

1-Un prébiotique n'est pas un organisme vivant.

2-Il doit être résistant à l'acide gastrique et aux autres sécrétions digestives du corps humain pour pouvoir pénétrer dans le côlon sans être digéré.

3-Être un substrat sélectif d'une ou plusieurs bactéries commensales du côlon, dont la croissance est alors stimulée et/ou le métabolisme activé

En conséquence, induire une composition plus saine de la flore colique.

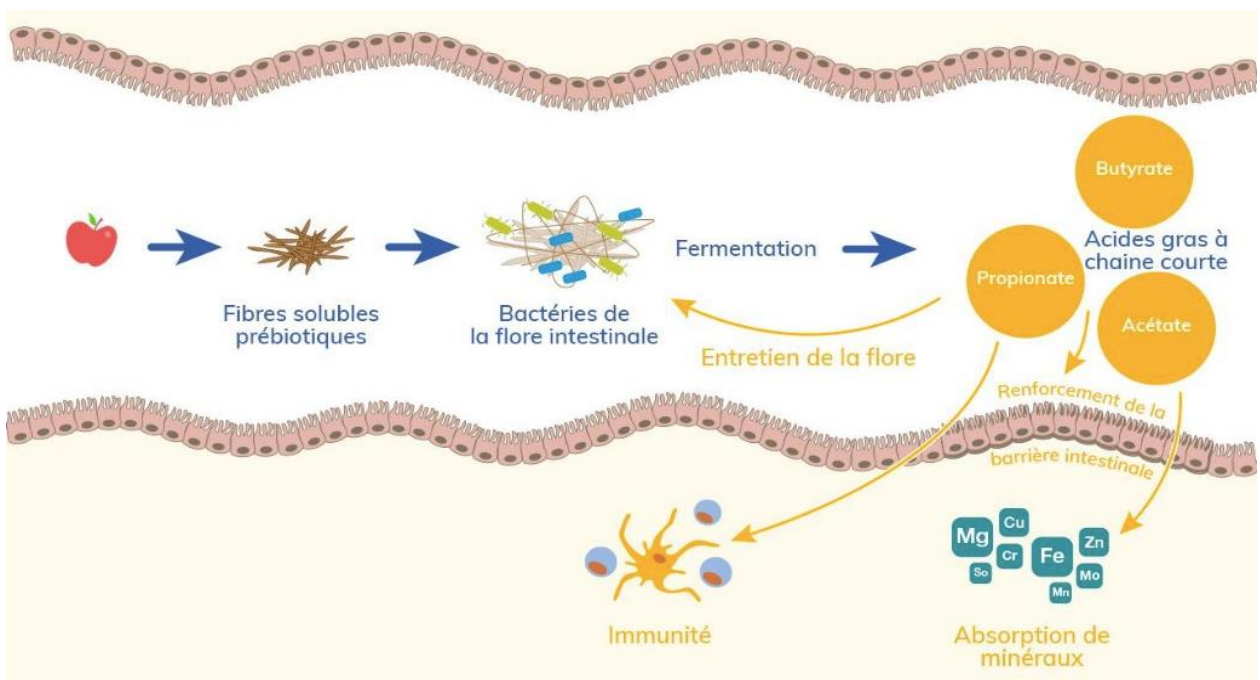


Figure 21: Le rôle des prébiotiques dans l'intestin.

<https://www.pensersante.fr/leffet-bifidogene-des-prebiotiques>

L'apport des prébiotiques se fait principalement par les aliments riches en fibres tels que les fruits, les légumes, les légumineuses, les racines, les oléagineux ou bien encore les graines (tableau 3).

Tableau 3: Sources alimentaires de prébiotiques.

<https://www.laboratoire-lescuyer.com/blog/nos-conseils-sante/top-10-des-aliments-riches-en-prebiotiques>

Fruits	Légumes	Légumineuses	Racines	Graines
Banane, pomme, poire. fruits rouges, pamplemousse.	Artichaut, asperge, ail, salsifis, poireau, oignon, Brocoli	Pois chiches, lentille, haricot	Chicorée, panais, topinambour	Avoine, blé entier, lin, orge, seigle.

De nombreuses études ont montré la capacité des prébiotiques à moduler les fonctions cérébrales et ainsi d'améliorer l'état d'anxiété et de dépression.

Elles ont montré que l'administration de prébiotiques chez des adultes sains, après comparaison à l'administration de placebo, avait entraîné une régulation du taux de cortisol matinal, hormone du stress impliquée dans la dépression et l'anxiété (Fond et Chevalier, 2016).

De plus, une supplémentation par des prébiotiques GOS pendant 3 semaines a provoqué une stimulation de la croissance de bifidobactéries, parallèlement à la réduction du taux de cortisol (Schmidt *et al.*, 2015).

Ainsi, ces résultats montrent que les prébiotiques peuvent agir sur les comportements des patients en modifiant la composition de leur microbiote intestinal, et en ayant une influence sur la réponse et l'adaptation de l'organisme au stress.

3.2.2. Les probiotiques

L'OMS et l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) ont formulé une définition officielle des probiotiques qui se résume comme : « des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ».

Ils restaurent le microbiote intestinal et aident au maintien de son équilibre.

Ils peuvent être apportés par l'alimentation (certains yaourts, fromages, laits fermentés, la choucroute, la levure de bière, les boissons fermentées, etc.) ou ajoutés par la prise de compléments alimentaires (*source* : <https://openknowledge.fao.org>).

A- Mécanismes de l'interaction avec l'organisme hôte

Les données expérimentales tendent à démontrer que les probiotiques exercent des effets positifs impliqués dans l'homéostasie intestinale en modulant la composition du microbiote intestinal et en soutenant l'intégrité physique et fonctionnelle de la barrière épithéliale, et en particulier en influençant l'activité des IEC et des cellules immunitaires (Figure 21) (Aureli *et al.*, 2011).

Les nombreux effets bénéfiques démontrés des probiotiques pour la santé peuvent être classés en 3 niveaux (Rijkers *et al.*, 2010).

En premier lieu, les probiotiques pourraient agir directement dans le tractus GI (niveau 1) en modulant la composition et la diversité du microbiote afin d'exercer leurs effets bénéfiques par interaction avec le microbiote intestinal ou en modifiant l'activité métabolique.

Les mécanismes permettant cette modulation comprennent la synthèse d'AGCC diminuant le pH luminal et d'AMP ainsi que la compétition pour les nutriments

Ces mécanismes permettent de moduler le microbiote intestinal et surtout de prévenir une prolifération bactérienne pathogénique.

En deuxième lieu, les probiotiques peuvent interagir directement avec le mucus et les IEC (niveau 2) induisant d'une part la synthèse de β -défensines nécessaires à la prévention de la prolifération bactérienne et influençant d'autre part la réponse immunitaire et le maintien de la fonction barrière.

Les probiotiques peuvent réguler l'activité du facteur NF- κ B, qui représente la principale voie de signalisation dans les IEC impliquée dans la réponse immunitaire face à une variété de stimuli, notamment en régulant l'activité du facteur I κ B- α ou l'expression du récepteur nucléaire ppar- γ .

En outre, certaines souches de probiotiques sont capables de participer au maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale en induisant l'expression de mucines, de protéines HSP nécessaires au maintien des jonctions serrées et de protéines anti- apoptotiques.

Les probiotiques augmentent l'activité des cellules NK sécrétrices d'IFN- γ et de perforines, peuvent être capturés au niveau des plaques de Peyer par les CPA qui induisent ainsi la synthèse de cytokines et de molécules de co-stimulation orientant la réponse des cellules T (IL-10 et IL-12).

De façon souche dépendante, ils peuvent stimuler la réponse à médiation humorale des lymphocytes B associée à une augmentation d'IgA et l'activité de phagocytose des cellules polynucléaires mais également influencer la réponse à médiation cellulaire des lymphocytes T modifiant ainsi la balance Th1/Th2 en faveur de la voie Th1 (Aureli et al., 2011).

Enfin, les probiotiques peuvent exercer leurs effets bénéfiques en dehors du tractus GI (niveau 3), tels que le système immunitaire systémique et d'autres organes comme le foie ou le cerveau.

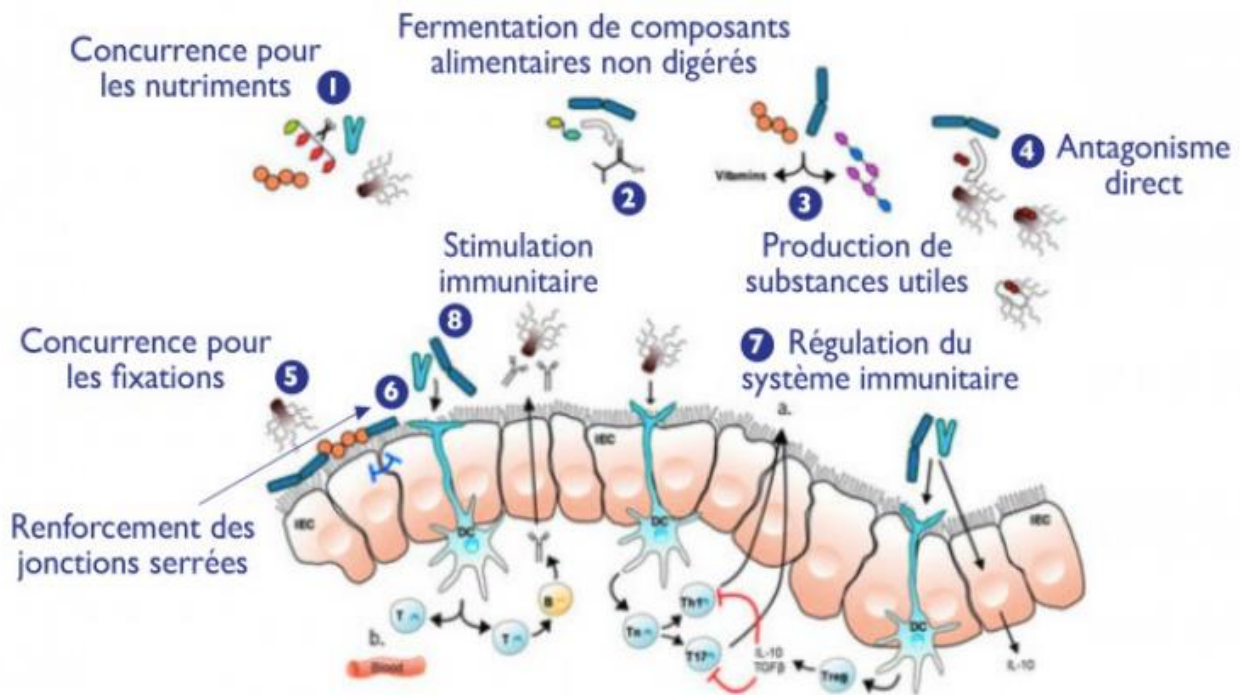


Figure 22: Les mécanismes d'actions des probiotiques
(O'Toole et Cooney, 2008).

Les probiotiques pourraient modifier et supprimer la croissance des micro-organismes pathogènes en induisant la production par l'hôte de β -défensine et d'IgA. Les probiotiques seraient capables de fortifier la barrière intestinale en maintenant les jonctions serrées et induisant la production de mucines.

L'immunomodulation médiée par les probiotiques est assurée par la sécrétion de cytokines au travers des voies de signalisation NF κ B et MAPK, qui peuvent également affecter la prolifération et la différenciation des cellules immunitaires (telles que les cellules T) ou épithéliales.

La motilité et la nociception intestinales seraient modulées par la régulation de l'expression de récepteurs de la douleur et la sécrétion de neurotransmetteurs. (Thomas et Versalovic, 2010)

B- Les souches efficaces pour améliorer la santé mentale

Les psychobiotiques font référence à des probiotiques utilisés pour soigner les problèmes d'ordre psychologique ou psychiatrique comme la dépression.

La majeure partie de la recherche psychobiotique se base sur des études réalisées sur des modèles animaux. Les principales bactéries concernées sont les Bifidobactéries et les Lactobacilles (Misra et Mohanty, 2019).

Une première étude a évalué les propriétés antidépressives potentielles du probiotique *Bifidobacterium infantis* chez les rats (Desbonnet *et al.*, 2008).

Cette étude a été réalisée sur 20 rats mâles, dont 12 rats traités par *B. infantis* pendant 14 jours et 8 rats témoins.

Comparativement aux rats témoins, le sang des rats nourris avec ce probiotique présentait des concentrations réduites de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IFN- γ).

Il y avait également des augmentations significatives du tryptophane, le précurseur de la sérotonine, dans le plasma. L'atténuation des réponses immunitaires pro-inflammatoires et l'élévation du précurseur sérotoninergique par le traitement *B. infantis*, fournissent des preuves encourageantes, sur le fait que ce probiotique pourrait posséder des propriétés antidépressives.

Une autre étude a examiné l'effet du probiotique *Lactobacillus rhamnosus* chez des souris adultes en bonne santé, mais naturellement sensibles au stress (Bravo *et al.*, 2011).

Le traitement d'un mois par *L. rhamnosus* de ces souris a réduit significativement le comportement de type dépressif et anxieux.

De plus, cette étude a observé que l'administration de ce probiotique diminue le cortisol induit par le stress, et s'accompagne de la modification de l'expression des gènes cérébraux codant pour les récepteurs au neurotransmetteur GABA.

Cependant, en cas de vagotomie de nerf vague, ces effets sont annulés, ce qui vient confirmer l'importance de la transmission neuronale entre le cerveau et l'intestin.

Dans d'autres travaux, la même équipe de chercheurs, a démontré les propriétés antidépressives et anxiolytiques potentielles de deux souches probiotiques différentes : *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium breve*, en comparaison avec un antidépresseur : l'escitalopram (Savignac *et al.*, 2014).

Ils ont pu en conclure que ces deux souches probiotiques diminuent de façon importante, au même titre que l'escitalopram, le comportement dépressif et anxieux de ces souris mais paradoxalement, il n'y avait aucune incidence sur la concentration plasmatique en cortisol.

Outre les études prometteuses sur les animaux, plusieurs recherches ont mis en évidence les effets positifs des probiotiques sur la santé mentale chez l'homme.

Une première étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par un placebo, montre que l'administration de *Lactobacillus Helvétius* et *Bifidobacterium longum*, pris quotidiennement en association pendant 30 jours, améliore chez des sujets sains, le pourcentage de réponses positives à des questionnaires destinés à évaluer l'auto perception de leur humeur et de leur niveau d'anxiété (Messaoudi *et al.*, 2011)

De plus, d'autres essais de même qualité méthodologique, ont montré que la consommation de *Lactobacillus casei* durant plusieurs semaines ou l'association de plusieurs bactéries probiotiques, aboutie à la même conclusion (Lecerf, 2018).

Ainsi, d'autres essais cliniques restent à faire.

D'autre part, une méta analyse de 2019 a étudié l'impact de l'administration de *Bacillus coagulans*, *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus sp*, seuls ou en combinaison avec des espèces d'autres genres.

La durée de l'administration des probiotiques dans les essais variait de 8 jours à 45 semaines. Ces différents essais rapportent que la dépression était plus faible dans les conditions probiotiques que dans les conditions placebo.

Cependant, il faut noter qu'il existe un manque d'essais pour clarifier réellement les effets thérapeutiques des probiotiques sur les symptômes dépressifs.

Des preuves supplémentaires provenant d'études plus importantes avec une durée d'administration de probiotique plus longue et des populations bien définies sont nécessaires.

(Liu *et al.*, 2019)

CONCLUSION

CONCLUSION

Le corps humain abrite des milliards de microorganismes, principalement des bactéries, qui composent son microbiote. Ces microorganismes jouent un rôle important dans notre santé influençant non seulement la digestion et l'absorption des nutriments, mais également le système immunitaire, le métabolisme et même l'humeur. Les études réalisées à ce jour suggèrent que le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans l'axe intestin-cerveau, influençant la production de neurotransmetteurs, la réponse au stress et l'inflammation systémique.

Un déséquilibre du microbiote intestinal, ou dysbiose, a été associé à un large éventail de troubles mentaux, tels que : la dépression et l'anxiété. Des chercheurs ont trouvé que les Bacteroidetes étaient sous-représentées malgré une augmentation du genre Alistipes, chez les patients déprimés.

D'autres études ont confirmé l'augmentation du genre Alistipes qui était accompagnée d'une augmentation d'Entérobactéries et d'une réduction de Faecalibacterium.

Les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal influence la santé mentale ne sont pas encore entièrement compris, mais plusieurs hypothèses ont été avancées :

-Production de neurotransmetteurs : le microbiote intestinal peut produire des neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et le GABA, qui jouent un rôle important dans la régulation de l'humeur et du comportement.

-Réponse au stress : le microbiote intestinal peut influencer la réponse au stress en régulant l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales(HHS).

-Inflammation systémique : une inflammation chronique de bas grade peut contribuer à la dépression, à l'anxiété et à d'autres troubles mentaux. Le microbiote intestinal peut jouer un rôle dans l'inflammation systémique en produisant des cytokines et d'autres molécules inflammatoires.

Les recherches sur le microbiote intestinal et la santé mentale ouvrent de nouvelles perspectives prometteuses pour le développement de nouvelles thérapies pour les troubles mentaux.

Parmi les approches prometteuses on peut citer :

-Régime alimentaire : modification du régime alimentaire pour favoriser un microbiote sain.

Plusieurs études placent le régime méditerranéen au premier plan pour assurer un équilibre parfait de microbiote, puisqu'il repose sur une alimentation variée, équilibré, riche en fruit, légumes, légumineuses, céréales complètes et lait fermentés.

-Prébiotiques : apport de prébiotiques pour nourrir les bactéries bénéfiques du microbiote intestinal.

Les prébiotiques sont donc des substrats énergétiques qui modulent le microbiote en induisant la croissance directe d'espèces microbiennes. Ces dernières sont des productrices de métabolites susceptibles de moduler le microbiote indirectement via une modification de l'environnement microbien, induisant une modification des bactéries pouvant y résider. Par exemple, le butyrate en induisant une baisse de pH favorise l'augmentation de *Faecalibacterium* et la diminution des *Bacteroides*.

-Probiotiques : supplémentation en probiotiques pour modifier la composition du microbiote intestinal. Plusieurs études ont mis en évidence que l'administration de plusieurs souches de *Lactobacilles* et *Bifidobactéries* à des patients souffrant de dépression pouvait réduire l'évaluation de la dépression.

La recherche sur le microbiote intestinal et la santé mentale est encore à ses débuts, mais les résultats obtenus à ces jours sont encourageants. de nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal influence la santé mentale et pour développer des thérapies efficaces basées sur le microbiote.

En conclusion, le microbiote intestinal est un élément clé de la santé mentale et ouvre de nouvelles perspectives prometteuses pour le développement de nouvelles thérapies pour les troubles mentaux.

En adoptant un mode de vie sain et en nourrissant notre microbiote avec des aliments riches en fibres et des probiotiques, nous pouvons contribuer à améliorer notre santé mentale et notre bien-être.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Aizawa, E., H. Tsuji, T. Asahara, T. Takahashi, T. Teraishi, S. Yoshida, M. Ota, N. Koga, K. Hattori and H. Kunugi (2016). "Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder." Journal of affective disorders. 202.
- Alpert, J. E. and M. Fava (1997, May). "Nutrition and depression: the role of folate." Nutr Rev. Retrieved 5, 55, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9212690/>.
- Arrieta, M.-C., L. T. Stiemsma, N. Amenyogbe, E. M. Brown and B. Finlay (2014). "The intestinal microbiome in early life: health and disease." Frontiers in immunology. 5, from <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2014.00427/full>.
- Arumugam, M., J. Raes, E. Pelletier, D. Le Paslier, T. Yamada, D. R. Mende, G. R. Fernandes, J. Tap, T. Bruls and J.-M. Batto (2011). "Enterotypes of the human gut microbiome." Nature. Retrieved 7346, 473, from <https://www.nature.com/articles/nature09944>.
- Asano, Y., T. Hiramoto, R. Nishino, Y. Aiba, T. Kimura, K. Yoshihara, Y. Koga and N. Sudo (2012, Dec 1). "Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 20121011. Retrieved 11, 303, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23064760/>.
- Astorg, P., A. Couthouis, S. Bertrais, N. Arnault, P. Meneton, P. Guesnet, J.-M. Alessandri, P. Galan and S. Hercberg (2008). "Association of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intakes with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women." Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. Retrieved 3, 78, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18329261/>.
- Aureli, P., L. Capurso, A. M. Castellazzi, M. Clerici, M. Giovannini, L. Morelli, A. Poli, F. Pregliasco, F. Salvini and G. V. Zuccotti (2011, May). "Probiotics and health: an evidence-based review." Pharmacol Res 20110222. Retrieved 5, 63, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349334/>.
- Bear, T. L., J. E. Dalziel, J. Coad, N. C. Roy, C. A. Butts and P. K. Gopal (2020). "The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety." Advances in Nutrition. Retrieved 4, 11, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32149335/>.
- Bell, C., J. Abrams and D. Nutt (2001, May). "Tryptophan depletion and its implications for psychiatry." Br J Psychiatry. 178, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331552/>.
- Beydoun, M. A., M. R. Shroff, H. A. Beydoun and A. B. Zonderman (2010, Nov). "Serum folate, vitamin B-12, and homocysteine and their association with depressive symptoms among U.S. adults." Psychosom Med 20100914. Retrieved 9, 72, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20841559/>.

Blottière, H. M. (2016). "Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine." from <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211009>.

Bonaz, B. (2010). "Communication entre cerveau et intestin." La Revue de médecine interne. Retrieved 8, 31, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488591/>.

Bonaz, B. and S. Pellissier (2013). "Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal!" Pratique Neurologique-FMC. Retrieved 4, 4, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878776213001015>.

Bravo, J. A., P. Forsythe, M. V. Chew, E. Escaravage, H. M. Savignac, T. G. Dinan, J. Bienenstock and J. F. Cryan (2011, Sep 20). "Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve." Proc Natl Acad Sci U S A 20110829. Retrieved 38, 108, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876150/>.

Brennstuhl, M.-J. (2018). Alimentation santé: De l'intestin au régime méditerranéen, toute l'alimentation santé expliquée, Dunod.

Campeotto, F., A.-J. Waligora-Dupriet, F. Doucet-Populaire, N. Kalach, C. Dupont and M.-J. Butel (2007). "Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né." Gastroentérologie clinique et biologique. Retrieved 5, 31, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17541346/>.

Chang, L., Y. Wei and K. Hashimoto (2022). "Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions." Brain Research Bulletin. 182, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151796/>.

Claus, S. P., T. M. Tsang, Y. Wang, O. Cloarec, E. Skordi, F. P. Martin, S. Rezzi, A. Ross, S. Kochhar and E. Holmes (2008). "Systemic multicompartmental effects of the gut microbiome on mouse metabolic phenotypes." Molecular systems biology. Retrieved 1, 4, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854818/>.

Clemente, J. C., L. K. Ursell, L. W. Parfrey and R. Knight (2012, Mar 16). "The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view." Cell. Retrieved 6, 148, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424233/>.

Conner, T. S., A. C. Richardson and J. C. Miller (2015, Jan). "Optimal serum selenium concentrations are associated with lower depressive symptoms and negative mood among young adults." J Nutr 20141105. Retrieved 1, 145, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378685/>.

Coudron, O. (2019, 2019/11/01/). "Rôle de la nutrition et de la micronutrition dans la lutte contre les troubles de l'humeur." Actualités Pharmaceutiques. Retrieved 590, 58, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370019304021>.

Cryan, J. F. and T. G. Dinan (2012). "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour." Nature reviews neuroscience. Retrieved 10, 13, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22968153/>.

Cusotto, S., K. V. Sandhu, T. G. Dinan and J. F. Cryan (2018, Oct). "The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective." Front Neuroendocrinol 20180516. 51, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753796/>.

Deplancke, B. and H. R. Gaskins (2001). "Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer." The American journal of clinical nutrition. Retrieved 6, 73, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11393191/>.

Desbonnet, L., L. Garrett, G. Clarke, J. Bienenstock and T. G. Dinan (2008, Dec). "The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat." J Psychiatr Res 20080505. Retrieved 2, 43, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456279/>.

Dinan, T. G. and J. F. Cryan (2012, Sep). "Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology." Psychoneuroendocrinology 20120405. Retrieved 9, 37, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483040/>.

Doré, J. (2016). Le microbiote intestinal : un organe à part entière.

Favier, C. F., E. E. Vaughan, W. M. De Vos and A. D. Akkermans (2002, Jan). "Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates." Appl Environ Microbiol. Retrieved 1, 68, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11772630/>.

Filippo, C., D. Cavalieri, M. Di Paola, M. Ramazzotti, J. B. Poullet, S. Massart, S. Collini, G. Pieraccini and P. Lionetti (2010, Aug 17). "Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa." Proc Natl Acad Sci U S A 20100802. Retrieved 33, 107, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679230/>.

Fond, G., W. Boukouaci, G. Chevalier, A. Regnault, G. Eberl, N. Hamdani, F. Dickerson, A. Macgregor, L. Boyer, A. Dargel, J. Oliveira, R. Tamouza and M. Leboyer (2015, Feb). "The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review." Pathol Biol (Paris) 20141102. Retrieved 1, 63, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468489/>.

Fond, G. and G. Chevalier (2016). "Les traitements ciblant le microbiote intestinal et leurs applications en psychiatrie." L'information psychiatrique. Retrieved 10, 93, from <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2016-10-page-825.htm>
https://www.cairn.info/load_pdf.php?ID_ARTICLE=INPSY_9210_0825.

Fond, G., G. Chevalier, G. Eberl and M. Leboyer (2016). "Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs: mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et

options thérapeutiques." La Presse Médicale. Retrieved 1, 45, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26653939/>.

Foster, J. A. and K. A. McVey Neufeld (2013, May). "Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression." Trends Neurosci 20130204. Retrieved 5, 36, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384445/>.

Foster, J. A., L. Rinaman and J. F. Cryan (2017, Dec). "Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome." Neurobiol Stress 20170319. 7, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276734/>.

Gabanyi, I., G. Lepousez, R. Wheeler, A. Vieites-Prado, A. Nissant, G. Chevalier, S. Wagner, C. Moigneu, S. Dulauroy, S. Hicham, B. Polomack, F. Verny, P. Rosenstiel, N. Renier, I. G. Boneca, G. Eberl and P.-M. Lledo (2022). "Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature." Science. Retrieved 6590, 376, from <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abj3986>.

Gariballa, S. (2014). "Poor vitamin C status is associated with increased depression symptoms following acute illness in older people." Int J Vitam Nutr Res. Retrieved 1-2, 84, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25835231/>.

Gauguier, D. (2021). "Microbiote intestinale (flore intestinale)

Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies." from <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>.

Gérard, P. (2014, 2014/11/01/). "Les relations entre microbiote intestinal et lipides." Cahiers de Nutrition et de Diététique. Retrieved 5, 49, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996014000935>.

Gérard, P. and A. Bernalier-Donadille (2007). "Les fonctions majeures du microbiote intestinal." Cahiers de Nutrition et de Diététique. 42, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007996007913188>.

Goulet, O. (2009). "La flore intestinale: un monde vivant à préserver." Journal de pédiatrie et de puériculture. Retrieved 3, 22, from <https://www.em-consulte.com/article/212303/la-flore-intestinale-un-monde-vivant-a-preserver>.

Grigoleit, J. S., J. S. Kullmann, O. T. Wolf, F. Hammes, A. Wegner, S. Jablonowski, H. Engler, E. Gizewski, R. Oberbeck and M. Schedlowski (2011). "Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans." PLoS One 20111202. Retrieved 12, 6, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22164271/>.

Gu, Y., J. A. Luchsinger, Y. Stern and N. Scarmeas (2010). "Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis. Retrieved 2, 22, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20847399/>.

Harach, T., N. Marungruang, N. Duthilleul, V. Cheatham, K. D. Mc Coy, G. Frisoni, J. J. Neher, F. Fåk, M. Jucker, T. Lasser and T. Bolmont (2017, Feb 8). "Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota." Sci Rep 20170208. 7, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176819/>.

Ignacio, A., F. F. Terra, I. K. M. Watanabe, P. J. Basso and N. O. S. Câmara (2019). Chapter 13 - Role of the Microbiome in Intestinal Barrier Function and Immune Defense. Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications. J. Faintuch and S. Faintuch, Academic Press: 127-138.

Jacka, F. N., S. Overland, R. Stewart, G. S. Tell, I. Bjelland and A. Mykletun (2009). "Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study." Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. Retrieved 1, 43, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19085527/>.

Jiang, H., Z. Ling, Y. Zhang, H. Mao, Z. Ma, Y. Yin, W. Wang, W. Tang, Z. Tan and J. Shi (2015). "Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder." Brain, behavior, and immunity. 48, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882912/>.

Kähle, W. (2015). Atlas de poche d'anatomie:(3) système nerveux et organes des sens. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 4e édition, 2007, Cited.

Kelly, J. R., Y. Borre, C. O'Brien, E. Patterson, S. El Aidy, J. Deane, P. J. Kennedy, S. Beers, K. Scott and G. Moloney (2016). "Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat." Journal of psychiatric research. 82, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491067/>.

Khor, B., A. Gardet and R. J. Xavier (2011, 2011/06/01). "Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease." Nature. Retrieved 7351, 474, from <https://doi.org/10.1038/nature10209>.

Kim, Y. K. and C. Shin (2018). "The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments." Curr Neuropharmacol. Retrieved 5, 16, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925886/>.

Kinashi, Y. and K. Hase (2021). "Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity." Front Immunol 20210422. 12, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33968085/>.

Koenig, J. E., A. Spor, N. Scalfone, A. D. Fricker, J. Stombaugh, R. Knight, L. T. Angenent and R. E. Ley (2011, Mar 15). "Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome." Proc Natl Acad Sci U S A 20100728. Retrieved Suppl 1, 108 Suppl 1, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20668239/>.

Landman, C. and E. Quévrain (2016). "Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique." La Revue de médecine interne. Retrieved 6, 37, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866315011273>.

Lang, U. E., C. Beglinger, N. Schweinfurth, M. Walter and S. Borgwardt (2015). "Nutritional aspects of depression." Cell Physiol Biochem 20150925. Retrieved 3, 37, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26402520/>.

Lange, K. W. (2021). "Lack of evidence for efficacy of omega-3 fatty acids in depression." Acta Psychiatrica Scandinavica. Retrieved 4, 144, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351615/>.

Lassale, C., G. D. Batty, A. Baghdadli, F. Jacka, A. Sánchez-Villegas, M. Kivimäki and T. Akbaraly (2019). "Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies." Molecular psychiatry. Retrieved 7, 24, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254236/>.

Laurans, L. and S. Taleb (2021, 2021/06/01/). "Métabolisme du tryptophane et interactions avec le microbiote intestinal." Cahiers de Nutrition et de Diététique. Retrieved 3, 56, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996021000018>.

Lecerf, J. M. (2018). "Les psychobiotiques contre le stress." from <https://www.sciencedirect.com/science/article/am/pii/S1766730518300354>.

Liang, S., X. Wu, X. Hu, T. Wang and F. Jin (2018). "Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis." International journal of molecular sciences. Retrieved 6, 19, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29843470/>.

Lindseth, G., B. Helland and J. Caspers (2015, Apr). "The effects of dietary tryptophan on affective disorders." Arch Psychiatr Nurs 20141209. Retrieved 2, 29, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25858202/>.

Liu, R. T., R. F. L. Walsh and A. E. Sheehan (2019, Jul). "Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials." Neurosci Biobehav Rev 20190417. 102, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004628/>.

Liu, Y., L. Zhang, X. Wang, Z. Wang, J. Zhang, R. Jiang, X. Wang, K. Wang, Z. Liu and Z. Xia (2016). "Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression." Clinical Gastroenterology and Hepatology. Retrieved 11, 14, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27266978/>.

Lozupone, C. A., J. I. Stombaugh, J. I. Gordon, J. K. Jansson and R. Knight (2012). "Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota." Nature. Retrieved 7415, 489, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972295/>.

Lurie, I., Y.-X. Yang, K. Haynes, R. Mamtani and B. Boursi (2015). "Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a nested case-control study." The Journal of clinical psychiatry. Retrieved 11, 76, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26580313/>.

Matsumoto, M., R. Kibe, T. Ooga, Y. Aiba, S. Kurihara, E. Sawaki, Y. Koga and Y. Benno (2012). "Impact of intestinal microbiota on intestinal luminal metabolome." Scientific reports. Retrieved 1, 2, from <https://www.nature.com/articles/srep00233#:~:text=Low%E2%80%93molecular%2Dweight%20metabolites%20produced%20by%20intestinal%20microbiota%20are%20absorbed,metabolites%20produced%20by%20intestinal%20microbiota>.

Messaoudi, M., N. Violle, J. F. Bisson, D. Desor, H. Javelot and C. Rougeot (2011, Jul-Aug). "Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers." Gut Microbes 20110701. Retrieved 4, 2, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21983070/>.

Meyrel, M., L. Varin, B. Detaint and F. Mouaffak (2018). "Le microbiote intestinal: un nouvel acteur de la dépression?" L'Encéphale. Retrieved 1, 44, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438331/>.

Misner, D. L., S. Jacobs, Y. Shimizu, A. M. de Urquiza, L. Solomin, T. Perlmann, L. M. De Luca, C. F. Stevens and R. M. Evans (2001, Sep 25). "Vitamin A deprivation results in reversible loss of hippocampal long-term synaptic plasticity." Proc Natl Acad Sci U S A 20010911. Retrieved 20, 98, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11553775/>.

Misra, S. and D. Mohanty (2019). "Psychobiotics: A new approach for treating mental illness?" Crit Rev Food Sci Nutr 20171130. Retrieved 8, 59, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29190117/>.

Mnif, F. (2018). "Hypothyroïdie et dépression." from <https://www.em-consulte.com/article/1240373/resume/hypothyroidie-et-depression>.

Modoux, M. (2022). "Dialogue entre le microbiote intestinal et l'hôte via le métabolisme du L- tryptophane." from <https://theses.hal.science/tel-03724038>.

Mosoni, P. (2014). "Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme." from https://www.researchgate.net/publication/282243166_Degradation_des_fibres_alimentaires_par_le_microbiote_colique_de_l'Homme.

Naidoo, U. (2021). La révolution nutrition: anxiété, dépression, sommeil.

Naseribafrouei, A., K. Hestad, E. Avershina, M. Sekelja, A. Linløkken, R. Wilson and K. Rudi (2014). "Correlation between the human fecal microbiota and depression." Neurogastroenterology & Motility. Retrieved 8, 26, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24888394/>.

Nash, A. K., T. A. Auchtung, M. C. Wong, D. P. Smith, J. R. Gesell, M. C. Ross, C. J. Stewart, G. A. Metcalf, D. M. Muzny and R. A. Gibbs (2017). "The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort." Microbiome. 5, from <https://link.springer.com/article/10.1186/s40168-017-0373-4>.

Normand, S., T. Secher and M. Chamaillard (2013, Jun-Jul). "[Dysbiosis, a new medical concept]." Med Sci (Paris) 20130712. Retrieved 6-7, 29, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23859513/>.

O'Hara, A. M. and F. Shanahan (2006, Jul). "The gut flora as a forgotten organ." EMBO Rep. Retrieved 7, 7, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1500832/>.

O'Toole, P. W. and J. C. Cooney (2008). "Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota." Interdiscip Perspect Infect Dis 20081203. 2008, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277099/>.

Olson, C. R. and C. V. Mello (2010, Apr). "Significance of vitamin A to brain function, behavior and learning." Mol Nutr Food Res. Retrieved 4, 54, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20077419/>.

Park, A., J. Collins, P. Blennerhassett, J. Ghia, E. Verdu, P. Bercik and S. Collins (2013). "Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression." Neurogastroenterology & Motility. Retrieved 9, 25, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773726/>.

Pendyala, S., J. M. Walker and P. R. Holt (2012). "A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut." Gastroenterology. Retrieved 5, 142, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22326433/>.

Peterson, L. W. and D. Artis (2014, Mar). "Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis." Nat Rev Immunol. Retrieved 3, 14, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566914/>.

Phillips, M. L. (2009, May). "Gut reaction: environmental effects on the human microbiota." Environ Health Perspect. Retrieved 5, 117, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685866/#:~:text=The%20microbiota%20is%20similar%20to,bacteria%20in%20the%20human%20gut.>

Piguet, P. (2021). "L'axe intestin-cerveau: les pistes actuelles." Douleur et analgésie. Retrieved 2, 34, from https://www.researchgate.net/publication/342261476_L'AXE_INTESTIN-CERVEAU_LES_PISTES_ACTUELLES#:~:text=Le%20concept%20d'%C2%AB%20axe%20intestin%20%93cerveau%20%20%20proposer%20qu,psychiatrique%20de%20l'%C3%AAtre%20humain.

Pot, P. B. (2015). "Des micro-organismes et des hommes." from <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/1.>

Pullar, J. M., A. C. Carr, S. M. Bozonet and M. C. M. Vissers (2018, Jul 16). "High Vitamin C Status Is Associated with Elevated Mood in Male Tertiary Students." Antioxidants (Basel) 20180716. Retrieved 7, 7, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012945/>.

Rabot, S. (2015). "Axe intestin-cerveau: comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress." Bulletin de l'Académie vétérinaire de France. Retrieved 3, 168, from https://www.persee.fr/doc/bavf_0001-

[4192_2015_num_168_3_1700#:~:text=La%20d%C3%A9couverte%20que%20le%20microbiote,tels%20que%20les%20troubles%20anxieux.](#)

Rajilić-Stojanović, M., H. Smidt and W. M. de Vos (2007, Sep). "Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited." *Environ Microbiol*. Retrieved 9, 9, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17686012/>.

Rajizadeh, A. (2017). "Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900716302441>.

Rambaud, J.-C. (2004). *Flore microbienne intestinale*.

Rijkers, G. T., S. Bengmark, P. Enck, D. Haller, U. Herz, M. Kalliomaki, S. Kudo, I. Lenoir-Wijnkoop, A. Mercenier, E. Myllyluoma, S. Rabot, J. Rafter, H. Szajewska, B. Watzl, J. Wells, D. Wolvers and J. M. Antoine (2010, Mar). "Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research." *J Nutr* 20100203. Retrieved 3, 140, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20130080/>.

Rondanelli, M., A. Giacosa, M. A. Faliva, S. Perna, F. Allieri and A. M. Castellazzi (2015, Feb 16). "Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older." *World J Clin Cases*. Retrieved 2, 3, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25685762/>.

Sánchez-Villegas, A., J. Doreste, J. Schlatter, J. Pla, M. Bes-Rastrollo and M. A. Martínez-González (2009, Apr). "Association between folate, vitamin B(6) and vitamin B(12) intake and depression in the SUN cohort study." *J Hum Nutr Diet* 20090116. Retrieved 2, 22, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175490/>.

Sandhu, K. V., E. Sherwin, H. Schellekens, C. Stanton, T. G. Dinan and J. F. Cryan (2017). "Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry." *Translational Research*. 179, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27832936/>.

Santus, W., J. R. Devlin and J. Behnsen (2021). "Crossing Kingdoms: How the Mycobiota and Fungal-Bacterial Interactions Impact Host Health and Disease." *Infection and Immunity*. Retrieved 4, 89, from <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/iai.00648-20>.

Sarris, J., J. Murphy, D. Mischoulon, G. I. Papakostas, M. Fava, M. Berk and C. H. Ng (2016). "Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses." *American Journal of Psychiatry*. Retrieved 6, 173, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015713/>.

Savignac, H. M., B. Kiely, T. G. Dinan and J. F. Cryan (2014, Nov). "Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice." *Neurogastroenterol Motil* 20140924. Retrieved 11, 26, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25251188/>.

Schmidt, K., P. J. Cowen, C. J. Harmer, G. Tzortzis, S. Errington and P. W. Burnet (2015, May). "Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers." *Psychopharmacology (Berl)* 20141203. Retrieved 10, 232, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449699/>.

Seksik, P. (2016). "Le microbiote intestinal, un véritable nouvel organe: ce que le psychiatre doit savoir." from <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-psychiatre/n-6-decembre-2016-copy/le-microbiote-intestinal-un-veritable-nouvel-organe-ce-que-le-psychiatre-doit-savoir>.

sender, E. (2016). "Le microbiote allié de notre cerveau." from https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-microbiote-allie-de-notre-cerveau_105135.

Siopi, E., G. Chevalier, L. Katsimparidi, S. Saha, M. Bigot, C. Moigneu, G. Eberl and P.-M. Lledo (2020). "Changes in gut microbiota by chronic stress impair the efficacy of fluoxetine." *Cell reports*. Retrieved 11, 30, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187541/>.

Skarupski, K. A., C. Tangney, H. Li, B. Ouyang, D. A. Evans and M. C. Morris (2010, Aug). "Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time." *Am J Clin Nutr* 20100602. Retrieved 2, 92, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20519557/>.

Smith, S. M. and W. W. Vale (2006). "The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress." *Dialogues Clin Neurosci*. Retrieved 4, 8, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17290797/>.

Srikanth, C. and B. A. McCormick (2008). "Interactions of the intestinal epithelium with the pathogen and the indigenous microbiota: a three-way crosstalk." *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2008, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19259328/>.

Stappenbeck, T. S., L. V. Hooper and J. I. Gordon (2002, Nov 26). "Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 20021113. Retrieved 24, 99, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12432102/>.

Steenbergen, L., B. J. Jongkees, R. Sellaro and L. S. Colzato (2016, May). "Tryptophan supplementation modulates social behavior: A review." *Neurosci Biobehav Rev* 20160315. 64, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987640/>.

Stilling, R. M., M. van de Wouw, G. Clarke, C. Stanton, T. G. Dinan and J. F. Cryan (2016, Oct). "The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis?" *Neurochem Int* 20160623. 99, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27346602/>.

Sudo, N., Y. Chida, Y. Aiba, J. Sonoda, N. Oyama, X. N. Yu, C. Kubo and Y. Koga (2004, Jul 1). "Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice." *J Physiol* 20040507. Retrieved Pt 1, 558, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15133062/>.

- Sun, C., R. Wang, Z. Li and D. Zhang (2019). "Dietary magnesium intake and risk of depression." Journal of affective disorders. 246, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611059/>.
- Swardfager, W., N. Herrmann, G. Mazereeuw, K. Goldberger, T. Harimoto and K. L. Lanctôt (2013, Dec 15). "Zinc in depression: a meta-analysis." Biol Psychiatry 20130624. Retrieved 12, 74, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23806573/>.
- Thomas, C. M. and J. Versalovic (2010, May-Jun). "Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine." Gut Microbes. Retrieved 3, 1, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20672012/>.
- Thursby, E. and N. Juge (2017, May 16). "Introduction to the human gut microbiota." Biochem J 20170516. Retrieved 11, 474, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28512250/>.
- Turner, J. R. (2009, 2009/11/01). "Intestinal mucosal barrier function in health and disease." Nature Reviews Immunology. Retrieved 11, 9, from <https://doi.org/10.1038/nri2653>.
- Ueno, A., T. Hamano, S. Enomoto, N. Shirafuji, M. Nagata, H. Kimura, M. Ikawa, O. Yamamura, D. Yamanaka, T. Ito, Y. Kimura, M. Kuriyama and Y. Nakamoto (2022, Apr 2). "Influences of Vitamin B(12) Supplementation on Cognition and Homocysteine in Patients with Vitamin B(12) Deficiency and Cognitive Impairment." Nutrients 20220402. Retrieved 7, 14, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406106/>.
- van de Wouw, M., M. Boehme, J. M. Lyte, N. Wiley, C. Strain, O. O'Sullivan, G. Clarke, C. Stanton, T. G. Dinan and J. F. Cryan (2018, Oct). "Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations." J Physiol 20180828. Retrieved 20, 596, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066368/>.
- Vermersch, P. P. (2015). "L'impact du microbiote sur l'axe intestin-cerveau: de la physiologie à la pathologie." from <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/microbiote-intestin-cerveau>.
- Wang, j. (2018). "Zinc, magnesium, selenium and Depression: a review of the evidence, potential mechanisms and implications. ." from <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/584>.
- Weerth, C. (2017, Dec). "Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis." Neurosci Biobehav Rev 20170914. 83, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918360/>.
- Wikoff, W. R., A. T. Anfora, J. Liu, P. G. Schultz, S. A. Lesley, E. C. Peters and G. Siuzdak (2009). "Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites." Proceedings of the National Academy of Sciences. Retrieved 10, 106, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19234110/>.
- Wrzosek, L., S. Miquel, M. L. Noordine, S. Bouet, M. Joncquel Chevalier-Curt, V. Robert, C. Philippe, C. Bridonneau, C. Cherbuy, C. Robbe-Masselot, P. Langella and M. Thomas (2013, May 21). "Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the

development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent." BMC Biol 20130521. 11, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23692866/>.

Wu, J. C. (2012). "Psychological co-morbidity in functional gastrointestinal disorders: epidemiology, mechanisms and management." Journal of neurogastroenterology and motility. Retrieved 1, 18, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323984/>.

Wu, W., Q. Kong, P. Tian, Q. Zhai, G. Wang, X. Liu, J. Zhao, H. Zhang, Y. K. Lee and W. Chen (2020, 2020/04/01/). "Targeting Gut Microbiota Dysbiosis: Potential Intervention Strategies for Neurological Disorders." Engineering. Retrieved 4, 6, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809918309500>.

Zheng, P., B. Zeng, C. Zhou, M. Liu, Z. Fang, X. Xu, L. Zeng, J. Chen, S. Fan and X. Du (2016). "Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism." Molecular psychiatry. Retrieved 6, 21, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067014/>.