



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**MICROBIOTE ET DEPRESSION :**  
**Etat des lieux et perspectives thérapeutiques**

Présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2021 à 17h30  
au Pôle Recherche  
par **Wafa SBAOUNI**

---

**JURY :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Ali AMAD**

**Madame le Docteur Mathilde HORN**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Mathilde HORN**

---

**« La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »**



# Table des matières

Liste des abréviations .....	6
INTRODUCTION.....	7
PARTIE I : DEPRESSION et MICROBIOTE .....	9
I- DEPRESSION .....	9
A. Généralités .....	9
B. Epidémiologie .....	9
C. Diagnostic .....	10
D. Physiopathologie.....	11
E. Prise en charge .....	18
II- MICROBIOTE .....	23
A. Définition .....	23
B. Analyse.....	23
C. Composition .....	23
D. Mise en place .....	25
E. Fonctions du microbiote .....	26
F. La dysbiose .....	29
PARTIE II : RÔLE DU MICROBIOTE DANS LA DEPRESSION.....	31
I-AXE INTESTIN/CERVEAU .....	32
II- AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE .....	34
III-INFLAMMATION.....	36
A. Perméabilité intestinale .....	36
B. Acides gras à chaînes courtes .....	37
C. Immunité .....	38
IV-NEUROTRANSMISSION .....	39
A. GABA .....	39
B. Sérotonine.....	40
C. Neuropeptides.....	41
V-COMPOSITION BACTÉRIENNE .....	42
PARTIE III:ERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	44
I-PRÉBIOTIQUES .....	45
A. Définition .....	45
B. Résultats .....	46
C. Limites .....	46

II-PROBIOTIQUES .....	47
A. Définition .....	47
B. Résultats .....	48
C. Limites.....	48
III-RÉGIMES ALIMENTAIRES .....	50
A. Définition .....	50
B. Résultats .....	50
C. Limites .....	52
IV-TRANSPLANTATION FÉCALE .....	53
A. Définition .....	53
B. Résultats .....	53
C. Limites .....	54
CONCLUSION .....	56
BIBLIOGRAPHIE .....	58

## Liste des abréviations

**5HT** : Sérotonine

**ACTH** : Hormone adrénocorticotrope

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AGCC** : Acides gras à chaînes courtes

**ARN** : Acide ribonucléique

**BDNF** : brain-derived neurotrophic factor

**COMT** : Catéchol-O-méthyltransférase

**CRH** : corticotropin releasing hormone

**DSM** : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

**ECT** : Electroconvulsivothérapie

**EDC** : Episode dépressif caractérisé

**GABA** : Acide gamma hydroxy butyrique

**HPA** : hypothalamo-pituitaire-adrénalien

**GF** : Germ free

**GOS** : Galacto-oligosaccharides

**IgA** : Immunoglobulines A

**IL** : Interleukine

**IRSNA** : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

**ISRS** : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

**LPS** : Lipopolysaccharide

**MALT** : Mucosa Associated Lymphoid Tissue

**MAO** : Monoamine oxydase

**NA** : Noradrénaline

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**SERT** : Transporteur de la sérotonine

**SMT** : Stimulation magnétique transcrânienne

**TMF** : Transplantation de microbiote fécal

# INTRODUCTION

La dépression est un trouble psychiatrique qui, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), représente actuellement la principale cause de handicap dans le monde. La prévalence vie entière représente jusqu'à 20% de la population générale et les symptômes dépressifs affectent profondément la qualité de vie des patients (1). Malgré les investissements importants réalisés au cours des dernières années pour comprendre l'étiologie, l'évolution et la biologie de la dépression, la physiopathologie de ce trouble n'est pas totalement élucidée. L'hypothèse monoaminergique a longtemps expliqué la physiopathologie du trouble dépressif majeur. Cependant, environ 30 % des patients atteints de dépression ne répondent pas aux antidépresseurs monoaminergiques, ce qui suggère qu'il pourrait y avoir d'autres mécanismes biologiques sous-jacents au trouble dépressif majeur (2,3). L'une des hypothèses alternatives concerne un potentiel dysfonctionnement de l'équilibre du microbiote intestinal qui pourrait contribuer au développement, au maintien et à la progression de la dépression (4).

En effet au cours de la dernière décennie, une attention croissante a été accordée au domaine du microbiote intestinal pour les troubles mentaux. Plusieurs études ont mis en avant les communications bidirectionnelles entre le microbiote intestinal et la fonction cérébrale à travers plusieurs voies, impliquant en particulier la voie immunorégulatrice, la voie neuroendocrine et le nerf vague ( 4, 5) .

L'axe cerveau-intestin-microbiote est considéré par certains chercheurs comme un changement majeur du paradigme de la maladie mentale, avec la possibilité de développer des thérapies entièrement nouvelles (6). Aujourd'hui, il est admis que microbiote intestinal est une source majeure d'activité métabolique et que cette activité influe sur la qualité de vie des individus et

influence tous les organes, y compris le cerveau (7). Cet intérêt grandissant pour l'impact du microbiote sur les troubles de l'humeur a permis l'étude de thérapies spécifiques ciblant le microbiote intestinal, comme les prébiotiques, les probiotiques, la transplantation fécale et les approches nutritionnelles (8).

L'objectif de ce travail est de synthétiser, d'une part, les données actuelles concernant l'association entre microbiote intestinal et dépression, et d'explorer d'autres parts, les thérapies potentielles qui pourraient être proposées aux patients souffrant de troubles dépressifs. (9)

# **PARTIE I : DEPRESSION et MICROBIOTE**

## **I- DEPRESSION**

### A. Généralités

Selon l’OMS, la dépression est reconnue comme étant la première cause d’incapacité dans le monde. Elle représente la maladie mentale la plus fréquente, et touchent environ 120 millions de personnes dans le monde, avec une fréquence permanente de 1% de la population générale (1).

Le trouble dépressif se définit comme une pathologie mentale invalidante caractérisée par une tristesse, une faible estime de soi, accompagné de la perte de plaisir ou d'intérêt. Des troubles de l'appétit ou du sommeil, une sensation de fatigue et un manque de concentration peuvent également être retrouvés chez les patients.

Ces symptômes peuvent entraîner des répercussions importantes sur le plan familial et socioprofessionnel, s'ils se chronicisent. Le risque de suicide est élevé et concerne 10 à 20 % de ces patients (10).

### B. Epidémiologie

L'épisode dépressif caractérisé (EDC) présente une prévalence d'environ 10 % sur un an. On estime qu'au cours de sa vie que 10 à 20 % des individus sera atteint de cette pathologie (10).

Il touche tous les âges et tous les genres, mais reste plus fréquent chez les femmes qui en souffrent deux fois plus que les hommes. Ce trouble est particulièrement grave, en effet il est

retrouvé que 30 à 50% des tentatives de suicide en France sont secondaires à un EDC. De plus 5 à 20 % des patients souffrant de dépression, décèderont par suicide (11). Depuis les années 2000, la prévalence de l'EDC a tendance à augmenter avec une croissance comprise entre 2 et 3 % dans la population générale (11).

### C. Diagnostic

Le diagnostic d'EDC est un diagnostic clinique. Il repose sur des critères définis dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM V) (12).

<p>A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et représentant un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit [1] une humeur dépressive, soit [2] une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.</p>
<p>1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (ex. : se sent triste, vide ou sans espoir) ou observée par les autres (ex. : pleure). (NB : éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent).</p>
<p>2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).</p>
<p>3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex. : modification du poids corporel excédant 5% en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (NB : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue).</p>
<p>4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.</p>
<p>5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).</p>
<p>6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.</p>

7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan, précis ; tentative de suicide ou plan précis de pour se suicider.
B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affectation.

Figure 1: critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé d'après le DSM-V

La gravité de l'EDC définie dans le DSM V et graduée en 3 niveaux allant de :

- Léger (symptômes juste suffisants au diagnostic/peu de retentissement),
- Moyen (plus de symptômes que nécessaire/retentissement modéré),
- Sévère (quasiment tous les symptômes/retentissement social majeur) (13).

#### D. Physiopathologie

Le trouble dépressif est multifactoriel, il mêle des facteurs de risques biologiques et environnementaux. On peut retrouver des anomalies aux niveaux génétiques, biologiques, anatomiques et bien souvent, ces altérations sont intriquées les unes aux autres (14).

## 1. Théories neurobiologiques

Le système des monoamines comprend des neurotransmetteurs tels que la noradrénaline (NA), la dopamine et la sérotonine (5HT) ainsi que l'acétylcholine et le glutamate. Ces neurotransmetteurs régissent les émotions, le stress, le sommeil, l'appétit et la sexualité.

### Mode de fonctionnement des transmissions de la NA et de la 5HT :

- synthèse à partir de la tyrosine (NA) et du tryptophane (5HT),
- libération par des vésicules synaptiques, puis fusion avec la membrane cellulaire,
- recapture avant la synapse par des transporteurs spécifiques (protéine SERT, 5HT)
- dégradation par des enzymes : les monoamines oxydases (MAO) (dans la mitochondrie, NA, 5HT), et par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) (intracellulaire, NA) (15,16).

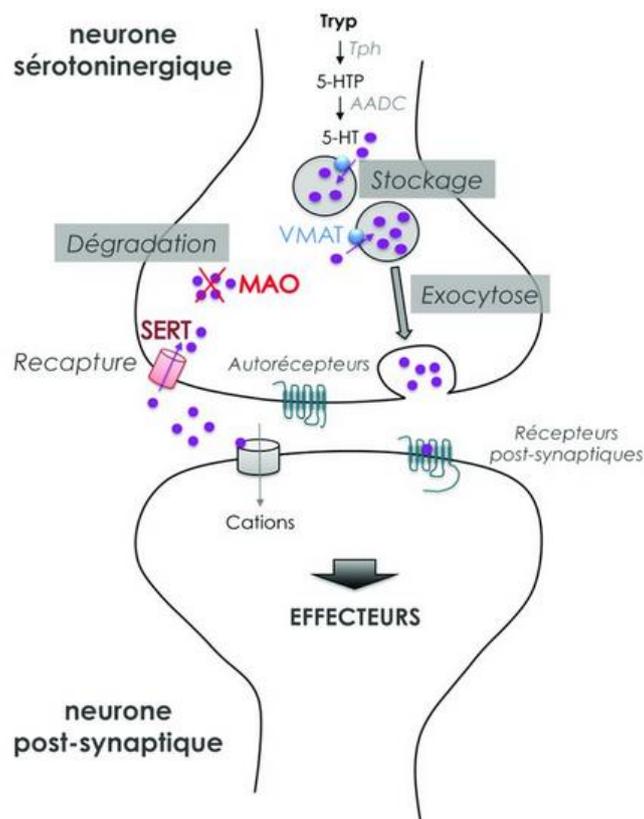


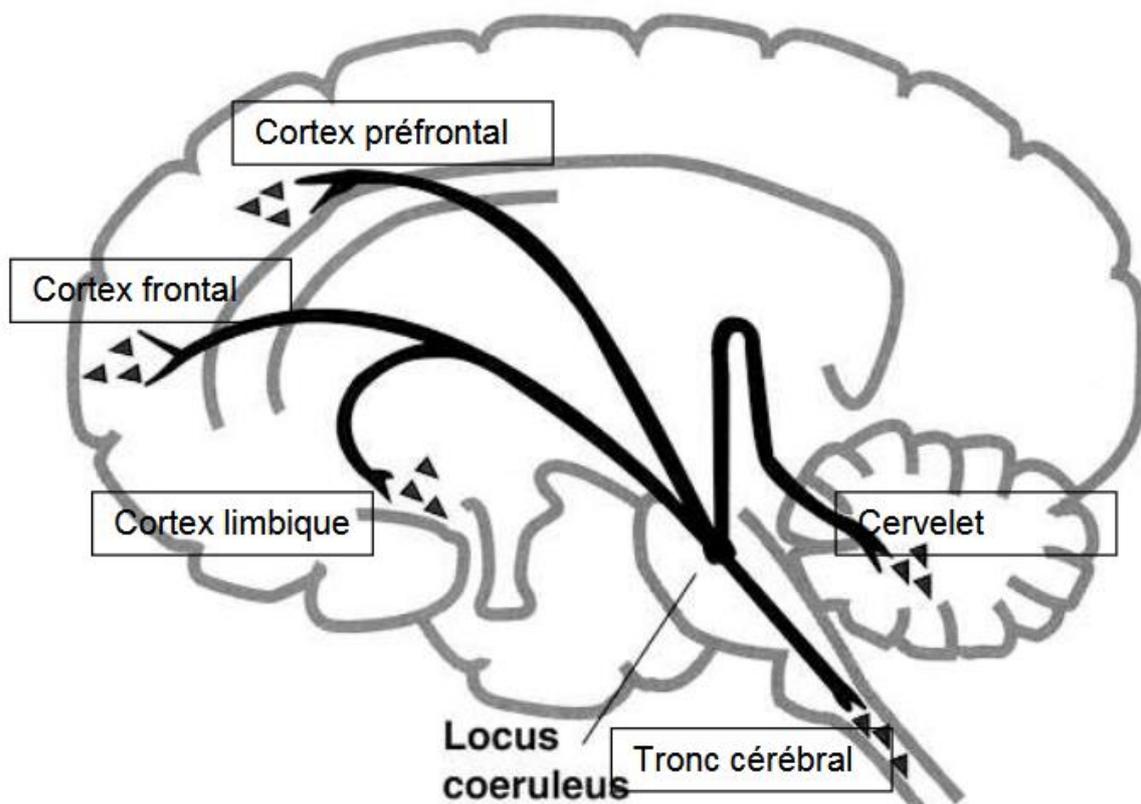
Figure 2: Synapse sérotoninergique (17)

a. Hypothèse noradrénergique

Les corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont localisés dans le locus coeruleus. La noradrénaline interviendrait dans l'attention et l'élaboration d'une réaction face à un danger.

Le système noradrénergique serait impliqué dans la régulation de l'humeur au niveau du *cortex frontal*, de la cognition et de la mémoire dans le *cortex préfrontal*, des émotions dans le *cortex limbique*, de la motricité dans le *cervelet*, et de la tension artérielle dans le *tronc cérébral*.

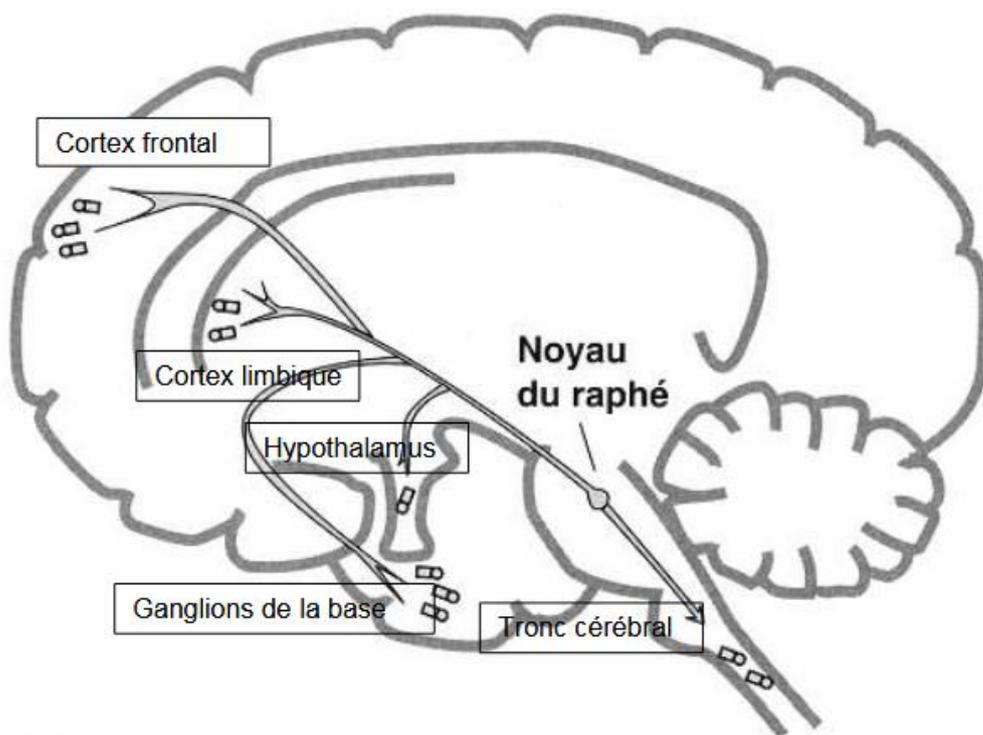
Ainsi, une altération de la transmission noradrénergique au niveau cérébral pourrait entraîner l'apparition de symptômes de la dépression, tels qu'une altération de l'humeur, des troubles cognitifs ou un ralentissement psychomoteur (16).



*Figure 3: Projections des fibres noradrénergiques (16)*

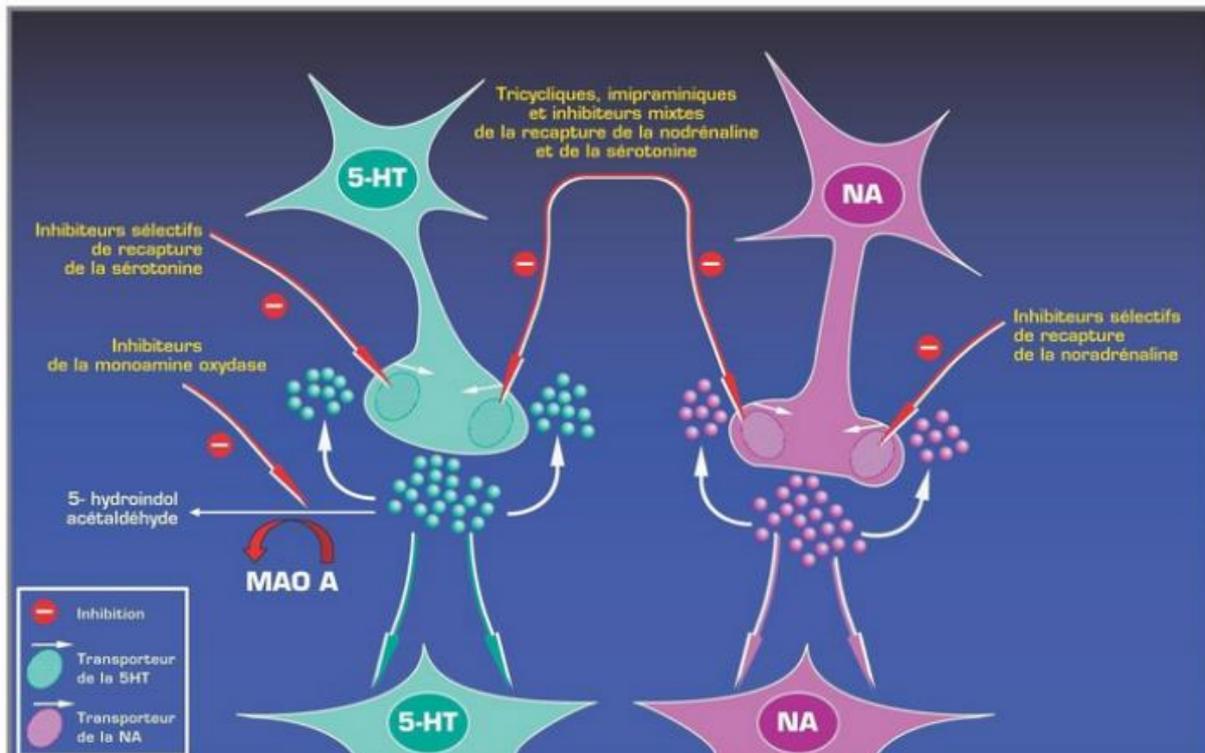
### b. Hypothèse sérotoninergique

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont localisés dans le raphé au niveau du tronc cérébral. Les projections au niveau du *cortex frontal* seraient impliquées dans la régulation de l'humeur ; celles des *ganglions de la base* dans la régulation de la motricité, les obsessions, et les compulsions ; celles du *cortex limbique* dans la régulation de l'anxiété ; celles de l'*hypothalamus* dans la régulation de l'appétit et celles du *tronc cérébral* dans la régulation du sommeil.



*Figure 4: Projection des neurones sérotoninergiques(16)*

Une en noradrénaline et en sérotonine serait donc une des causes de la symptomatologie dépressive. L'objectif du traitement sera d'augmenter les transmissions de noradrénaline et de sérotonine en inhibant leur recapture (par des inhibiteurs de la recapture de NA et de 5HT) ainsi que leur dégradation (inhibiteur de la monoamine oxydase) (15,16).



*Figure 5: Action des différents antidépresseurs (18)*

c. Hypothèse monoaminergique de l'expression génique

Cette hypothèse considère que la dépression correspond à un déficit du signal de transduction du neurotransmetteur monoaminergique vers le neurone post synaptique, entraînant une diminution de la concentration de monoamines. Le gène codant pour le brain-derived neurotrophic factor (BDNF), serait impliqué dans ce déficit du signal de transduction (16).

Ce dernier est un facteur neurotrophique qui joue un rôle dans la restauration de la trophicité et de la plasticité neuronale au niveau de l'hippocampe. Lors d'une exposition au stress, une diminution de l'expression du BDNF est observée, ce qui entraîne alors une atrophie et une apoptose des neurones de l'hippocampe (19).

## 2. Facteurs génétiques

Des gènes de prédispositions seraient impliqués dans la dépression en interaction avec l'environnement. Il n'existe pas de « gènes de la dépression », mais plutôt de régions situées sur l'ADN capables de transmettre une « vulnérabilité à la dépression ».

D'après certaines études, le polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la 5-HT pourrait augmenter le risque de dépression (4) (16)

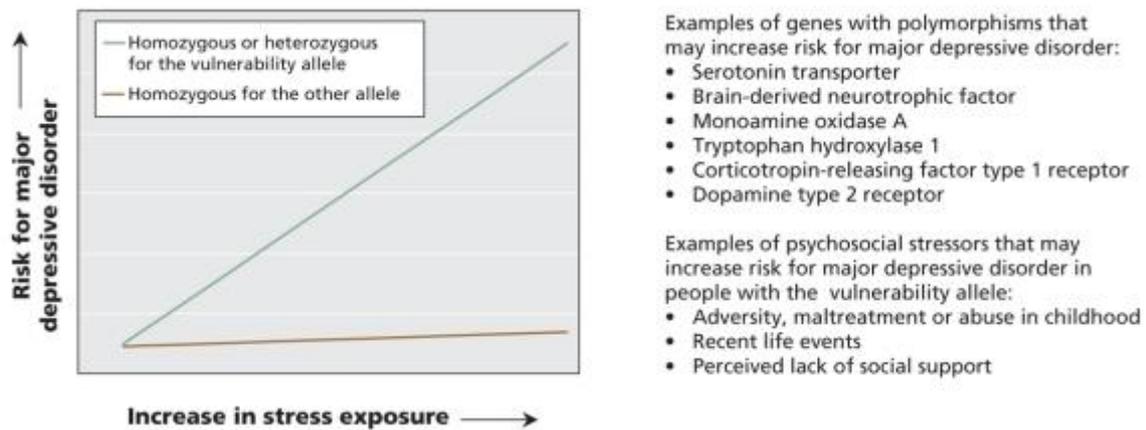


Figure 6: représentation schématique de l'interaction gène-environnement(15)

## 3. Anomalies structurales

La plasticité cérébrale serait altérée dans la dépression. En effet, il a été retrouvé sur des clichés de neuro-imagerie, une diminution de volume de certaines structures cérébrales chez les patients déprimés, notamment celles de l'hippocampe et de l'amygdale (16).

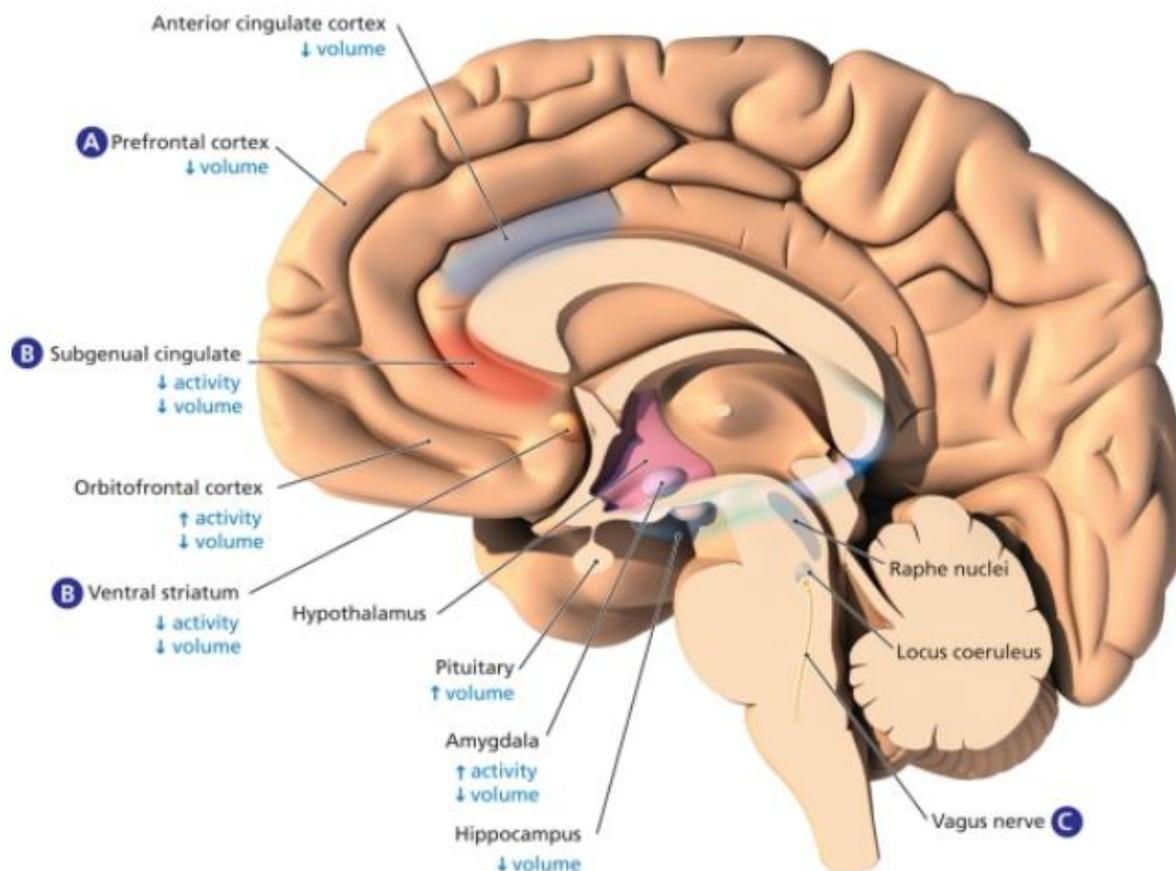


Figure 7: Anomalies structurales et fonctionnelles chez les patients atteints d'EDC (15)

#### 4. Théories neuroendocriniennes

Le cortisol et la corticotropin releasing hormone (CRH) ou corticolibérine sont des hormones qui régulent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) qui participe à la réaction au stress selon une boucle de régulation complexe. En effet, en cas de stress, l'hypothalamus produit la CRH qui est véhiculée jusqu'à l'hypophyse où elle stimule la sécrétion d'hormone adénocorticotrope (ACTH). L'ACTH stimule la zone corticale des glandes surrénales qui produit le cortisol. Habituellement, cette sécrétion de cortisol induit un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse en inhibant respectivement leur sécrétion de CRH et d'ACTH, afin de maintenir une homéostasie (16).

Chez les sujets atteints de dépression, une hyperactivité de l'axe HPA associée à une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol, ainsi qu'une augmentation marquée de CRH dans le liquide céphalorachidien, ont été observées (20).

En cas de dépression, l'hypothèse d'un dysfonctionnement du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA a été posée, le cortisol serait incapable de freiner la production d'ACTH et de CRH. Ceci s'expliquerait par une sécrétion accrue de CRH, dû au stress, qui engendrerait donc une hyper-sécrétion d'ACTH et de cortisol. Cela entraînerait une hypertrophie des surrénales. Alors que les concentrations d'ACTH se normalisent, c'est la désensibilisation des récepteurs hypothalamiques et hypophysaires au cortisol qui va provoquer un hypercortisolisme (20).

## E. Prise en charge

Les deux axes principaux de prise en charge sont les techniques psychothérapeutiques et les techniques médicamenteuses en fonction de la gravité des symptômes et des préférences du patient.

### 1. Psychothérapie

La psychothérapie est indiquée quel que soit le niveau de gravité. (13)

De nombreuses techniques ont été développées pour la prise en charge de l'EDC telles que :

- La thérapie cognitivo-comportementale,
- La psychothérapie interpersonnelle,
- Les psychothérapies psychodynamiques ou d'inspiration analytique,

- Les thérapies systémiques,
- La thérapie d'acceptation et d'engagement.

## 2. Traitements médicamenteux

Les antidépresseurs sont répartis en 5 grandes classes.

Il s'agit :

- Des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- Des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN),
- Des imipraminiques,
- Des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO),
- De la classe dite des « autres antidépresseurs ».

Les principaux médicaments de ces différentes classes sont les suivants (13):

Classe	Molécules	Classification clinique	Classification pharmacologique
Imipraminiques	Amitriptyline	Sédatifs	Non spécifiques 5HT>NA
	Doxépine		
	Maprotiline		Spécifique noradrénergique
	Imipramine	Intermédiaires	Non spécifiques 5HT>NA
	Clomipramine		
ISRS	Citalopram		Spécifique

	Escitalopram		sérotoninergique
	Fluvoxamine		
	Paroxétine		
	Sertraline		
	Fluoxétine		
IRSN	Milnacipran	Intermédiaires	Non spécifiques 5HT>NA
	Venlafaxine		
	Duloxétine		
IMAO	IMAO Iproniazide	Désinhibiteurs	Non spécifiques : Dopamine, NA, 5HT
	IMAO sélectif A : Moclobémide		
Autres	Tianeptine	Intermédiaire	Glutamatergique
	Miansérine	Sédatifs	Non spécifique 5HT=NA
	Mirtazapine		
	Agomélatine	Intermédiaire	Antagonisme sérotoninergique et Agoniste Mélatoninergique

Du fait de leur meilleur profil de tolérance, il est conseillé d'utiliser en première intention les ISRS, IRSN ou certains des traitements retrouvés dans la classe des « autres antidépresseurs ». (21)

Cependant, ces antidépresseurs ne sont pas toujours optimaux. En effet, ils ont un début d'action lent et des effets secondaires indésirables qui réduisent parfois l'observance du patient et

limitent ainsi leur efficacité (22). De plus, on estime qu'environ un tiers des patients atteints d'EDC entrent en rémission après un traitement antidépresseur de première ligne. Le taux de rémission cumulé après quatre lignes de traitements bien conduits serait estimé à 67% (23, 24).

L'absence de réponse à un ou plusieurs traitements antidépresseurs, avec une durée de traitement et un dosage approprié, est définie comme une dépression résistante au traitement, qui contribue de manière significative à la majoration des comorbidités et complications de l'EDC. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de développer de nouvelles pistes thérapeutiques.

### 3. Traitements physiques

- Electroconvulsivothérapie (ECT)

L'ECT est un traitement consistant en l'administration d'un courant électrique transcrânien de faible intensité provoquant une crise tonico-clonique généralisée, lors d'une anesthésie générale de courte durée. Son indication est proposée dans le cadre :

- d'épisodes dépressifs sévères résistant aux traitements médicamenteux et psychothérapeutiques ou en cas de contre-indication aux antidépresseurs,
- d'épisodes dépressifs caractérisés avec pronostic vital (13).

- Stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) correspond à la stimulation des neurones du cortex cérébral par utilisation de champs magnétiques brefs et de haute intensité. L'efficacité de cette méthode est en cours d'évaluation (13).

- Photothérapie

La photothérapie correspond à un traitement par exposition à une lumière blanche qui imite celle du soleil. La lumière qui pénètre dans l'œil va agir sur la sérotonine qui régule l'humeur et la production de mélatonine responsable des cycles éveil-sommeil (16).

De nombreux systèmes relatent la complexité de cette pathologie qu'est la dépression. La proportion élevée de patients résistants aux traitements actuels ainsi que l'impact des potentiels effets indésirables et les nombreuses contre-indications à certains traitements, suggèrent de trouver de nouvelles thérapies dans la prise en charge de la dépression. Actuellement de nouveaux espoirs émergent dans le domaine de l'étude du microbiote (4).

## II- MICROBIOTE

### A. Définition

Le microbiote intestinal, aussi appelé flore intestinale, représente l'ensemble des micro-organismes non pathogènes, vivant dans le système digestif (24). Plusieurs microbiotes sont présents dans notre organisme, notamment au niveau de la peau, de la bouche et du vagin, mais le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux. Il est constitué de bactéries, d'archée, de virus et de champignons. Son poids est d'environ 1 kg et à ce jour il est considéré comme un organe à part entière.

### B. Analyse

Seules 30% des bactéries sont cultivables par les méthodes classiques. Aujourd'hui, l'avènement de la biologie moléculaire, et notamment le séquençage du gène codant l'ARN ribosomal 16S, permet de déterminer la composition du microbiote intestinal. L'ARN ribosomal 16S est une molécule présente dans toutes les bactéries. On retrouve qu'en moyenne chaque individu est porteur de 540 000 gènes microbiens, soient plus d'une centaine d'espèces. Le microbiote contient donc 150 fois plus de gènes (600 000) que le génome humain (23 000). (25)

### C. Composition

Le microbiote comprend plus de mille espèces différentes qui sont propres à chaque individu. Les micro-organismes majoritairement retrouvés sont les bactéries. Environ 1/3 des espèces sont communes à la plupart des individus, et 2/3 sont spécifiques à l'hôte, ce qui correspond à l'empreinte métagénomique, propre à chaque individu (26).

On distingue trois groupes ou « entérotypes » selon la nature des espèces qui prédominent dans le microbiote : Bactéroïdes, Prevotella et Ruminococcus (25).

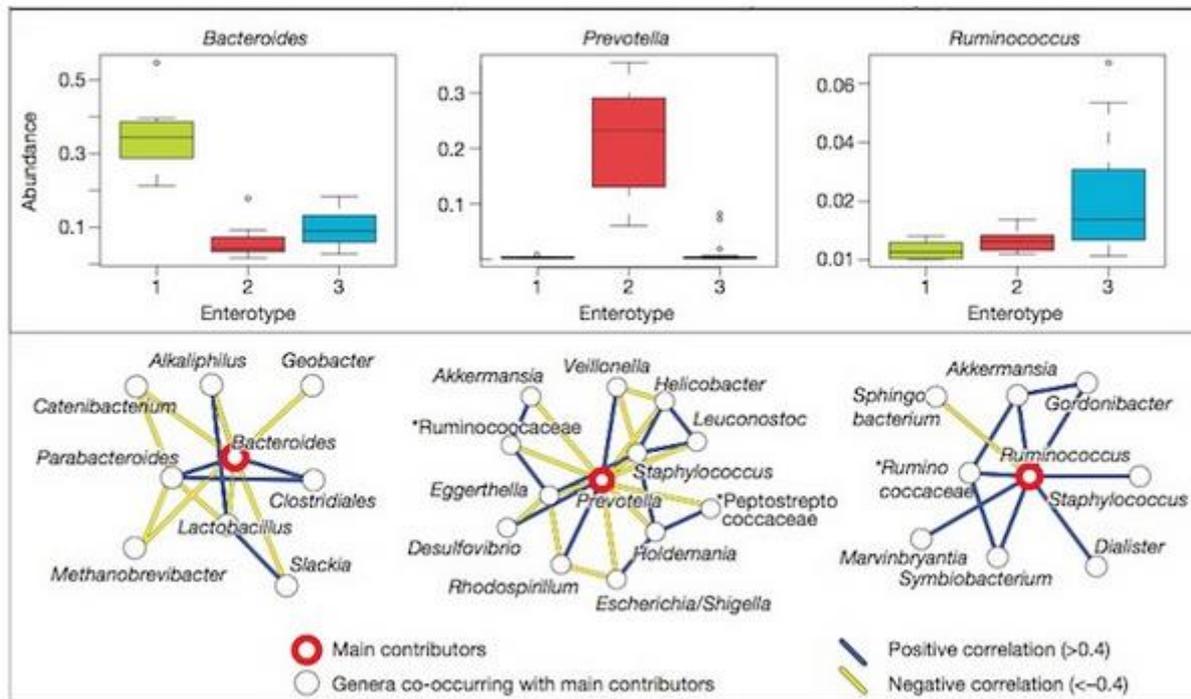


Figure 8: Entérotypes prédominant chez les individus (27)

### 1. Bactéroïdes

Le genre *Bacteroides* permet l'assimilation de glucides. Il possède un pouvoir saccharolytique important et produit de l'énergie par fermentation des sucres. Il est retrouvé majoritairement chez les personnes ayant un régime carné. Il permet aussi la production de vitamine B8, qui joue un rôle important au niveau du système nerveux.

### 2. Prevotella

Il est davantage retrouvé chez les végétariens. Il produit des composés soufrés ainsi que de la vitamine B1, qui nourrit et enveloppe les cellules nerveuses.

### 3. Ruminococcus

Il se nourrit des parois cellulaires des végétaux et produit de l'hème. Cet entérotype tout comme *Prevotella* possède des propriétés de dégradation des mucines, protéines rentrant dans la composition du mucus intestinal (28).

Le microbiote est composé également d'un microbiote fongique, regroupant les champignons et les levures, et d'un virome, qui modifient le patrimoine génétique ou l'expression des bactéries intestinales.

#### D. Mise en place

De nombreux facteurs influencent la mise en place du microbiote. En effet, suivant le mode d'accouchement, l'implantation de la flore est différente (29). A la naissance, le tube digestif du nourrisson est stérile et la colonisation bactérienne débute dès l'accouchement. Sa mise en place va commencer selon l'exposition aux micro-organismes d'origine maternelle, avec un contact beaucoup plus élevé lors d'un accouchement par voie basse que lors d'une césarienne, ainsi que d'origine environnementale selon le lieu de naissance.

On remarque aussi que l'alimentation joue un rôle important dans la diversification du microbiote. La flore qui s'implante chez le nouveau-né allaité est moins diversifiée que celle du nouveau-né nourri au lait artificiel chez qui on retrouve davantage de bactéries du genre *Bifidobacterium*. Aussi, l'usage précoce de l'antibiothérapie peut induire des changements majeurs (30,31).

Les différents groupes bactériens colonisent l'intestin et la composition du microbiote évolue pour atteindre une stabilité fonctionnelle vers l'âge de 2 à 4 ans.

## E. Fonctions du microbiote

### 1. Protection et barrière

La fonction barrière permet de protéger l'hôte, essentiellement des bactéries exogènes pathogènes et des bactéries endogènes opportunistes. Elles sont présentes en faible quantité dans l'intestin mais peuvent être délétères si leur concentration augmente.

Les mécanismes impliqués sont multiples :

- La mise en place d'un système de compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliale entre les bactéries pathogènes et commensales.
- Le renforcement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales pour modifier la perméabilité de la barrière intestinale afin de filtrer le passage des éléments dans la circulation sanguine.
- La production de mucines, qui composent le mucus afin de protéger et d'hydrater la muqueuse intestinale.
- La production de molécules anti-microbiennes (bactériocines, acide lactique) aux propriétés antibiotiques qui détruisent les bactéries pathogènes et contribuent à ce que les cellules épithéliales fassent de même (9, 31).

### 2. Fonction métabolique

#### a. Synthèse de vitamines

Les bactéries de la flore intestinale synthétisent une variété de vitamines essentielles comme la vitamine K, facteur de la coagulation sanguine, ainsi que les vitamines B1, B8, B9 (thiamine, biotine, acide folique) et B12 (cobalamine).

#### b. Production de neurotransmetteurs

Le microbiote permet la synthèse des neurotransmetteurs, tels que la sérotonine qui est produite à 95% dans notre intestin grâce cellules entérochromaffines, mais aussi du GABA, de la dopamine, de la noradrénaline, du glutamate et de l'acétylcholine.

### 3.Métabolisme digestif

Les bactéries intestinales contribuent à la maturation du tube digestif ainsi qu'à définir l'épaisseur de la muqueuse intestinales. Elles participent à la digestion en maximisant l'extraction de l'énergie alimentaire et en digérant des composés que l'organisme est incapable de digérer. Elles permettent aussi de participer au métabolisme des xénobiotiques en jouant un rôle dans les voies de détoxination (29).

#### a. Métabolisme des glucides

Les bactéries vont participer à la transformation des glucides en métabolites de fermentation. Les glucides sont transformés en pyruvate qui sera lui-même transformé en produit final de fermentation : les acides gras à chaînes courtes tels que l'acétate, le propionate et le butyrate.

Ces acides gras à chaînes courtes (AGCC) permettent le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale en favorisant le renouvellement rapide de l'épithélium. Ils ont également des propriétés anti-inflammatoires en participant à l'immuno-modulation locale par la stimulation de lymphocytes T régulateurs (32).

#### b. Métabolisme des lipides

Les acides gras non absorbés sont transformés par les bactéries du microbiote par hydrolyse, oxydation, réduction et hydroxylation. Les bactéries du microbiote permettent la dégradation du cholestérol et l'absorption des acides gras ainsi que la déconjugaison de certains acides biliaires, hormones stéroïdes et xénobiotiques (29).

#### c. Métabolisme des protéines

Les bactéries hydrolysent les protéines en petits peptides par une activité protéasique. Ces peptides seront à leur tour métabolisés en acides aminés pour apporter de l'énergie aux bactéries ne fermentant pas les glucides, ou en tant que source d'azote. La désamination des protéines par les bactéries, métabolise les peptides en acides aminés et aboutit à la formation d'AGCC et d'ammoniac. L'ammoniac constitue la source d'azote pour les bactéries qui peuvent à leur tour synthétiser des acides aminés et protéines. La voie de décarboxylation d'acides aminés aromatique (tyrosine, tryptophane) conduit à la formation de composés phénol et indol pouvant être potentiellement toxiques mais qui sont absorbés et détoxifiés par les cellules coliques pour être excrétés dans les urines (33).

#### d. Métabolisme des gaz

Lors de la fermentation bactérienne, de l'hydrogène est produit en grande quantité dans le côlon. Son excrétion se fait soit par voie pulmonaire, soit par émission de gaz rectaux. Mais la majorité de l'hydrogène est transformé par des bactéries coliques en méthane, en acétate et en sulfures.

#### 4. Fonction immunitaire:

Le microbiote joue un rôle essentiel dans le développement et la maturation du système immunitaire. Il module la réponse immunitaire de l'hôte afin de prévenir la colonisation par des agents pathogènes en empêchant leurs implantations et leurs multiplications. Il permet également l'induction de mécanismes immuno-modulateurs permettant de limiter la réponse inflammatoire chronique à l'égard des bactéries commensales. En effet, certaines espèces bactériennes aident le système immunitaire à être plus tolérant en augmentant la production de

cellules immunes régulatrices. On observe qu'un véritable équilibre s'opère entre tolérance immunitaire et protection de l'organisme envers les micro-organismes pathogènes. En effet, les cellules du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) sont continuellement stimulées par le microbiote afin de maintenir une tolérance vis-à-vis de cette flore mais également pour permettre une protection contre les pathogènes (29,31).

## F. La dysbiose

La dysbiose est un déséquilibre du microbiote intestinal. Elle correspond à une perturbation qualitative et quantitative de la composition du microbiote donnant lieu à un appauvrissement de la biodiversité. Un déséquilibre se crée entre les bactéries symbiotiques et les opportunistes au profit de ces dernières (31). Les conséquences potentielles sont les suivantes:

- Une modification de la perméabilité intestinale qui conduit à une augmentation de la libération de certaines endotoxines comme le lipopolysaccharide (LPS) dans la circulation sanguine. Le LPS est un composé inflammatoire contenu dans les parois des bactéries Gram- qui peut induire un effet inflammatoire chronique du système nerveux central en lien avec une amplification de la réponse immunitaire.

- Une modulation de l'inflammation locale et périphérique via la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) par la fermentation bactérienne présente dans le colon et l'intestin grêle. Les Bacteroides produisent principalement de l'acétate et du propionate, tandis que les Firmicutes produisent du butyrate.

- Une diminution de l'absorption de nutriments bénéfiques ou essentiels (acides aminés, vitamines et acides gras polyinsaturés) et une augmentation de la synthèse de composés délétères (ammoniaque, phénols, indoles et sulphides).

- Une modulation de la synthèse de neurotransmetteurs : certaines espèces bactériennes sont capables de produire différents neurotransmetteurs tels que la sérotonine (Candida, Streptococcus, Escherichia et Enterococcus), l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (Lactobacillus et Bifidobacterium), les catécholamine (noradrénaline par Escherichia, Bacillus et Saccharomyces, dopamine par Bacillus), et l'acétylcholine (Lactobacillus) pouvant agir via leur action sur les cellules épithéliales intestinales (9).

Les causes de cette perturbation sont de natures diverses, l'alimentation, le vieillissement, la prise d'antibiotique, le stress, seraient impliquées dans le déséquilibre du microbiote.

Cela nous conduit naturellement à penser que les dysbioses pourraient contribuer à la physiopathologie des maladies du système nerveux central. Cette hypothèse est soutenue par de nombreuses données cliniques et expérimentales dans le domaine des maladies psychiatriques et notamment dans la dépression.

# **PARTIE II : RÔLE DU MICROBIOTE DANS LA DEPRESSION**

Plusieurs études suggèrent que le microbiote intestinal peut moduler l'activité cérébrale et le comportement via les voies neuroendocriniennes, neuro-immunitaires, neurales et humorales (34). Ce lien émergent entre le microbiote intestinal et le système nerveux central suggère que la modification du microbiote intestinal joue un rôle dans la dépression et peut avoir des applications dans le traitement des troubles dépressifs.

Plusieurs arguments ont été avancés pour soutenir l'implication du microbiote intestinal dans ces pathologies :

- la différence de la composition du microbiote chez les patients souffrant de dépression comparativement à des individus sains,
- la différence de concentration de certains métabolites bactériens circulants ou excrétés,
- ou encore l'efficacité sur ces pathologies de traitements visant initialement à modifier le microbiote intestinal (33).

Nous allons dans cette partie, tenter d'élucider les mécanismes qui sous-tendent l'implication du microbiote dans la dépression.

## I-AXE INTESTIN/CERVEAU

On dénombre plus de 200 millions de neurones contenu dans l'intestin. La fonction principale du système nerveux intestinal, est d'assurer sa motricité; cependant, 80 % de ces cellules nerveuses sont afférentes, elles véhiculent l'information dans le sens intestin-cerveau. Très tôt les chercheurs ont posé l'hypothèse selon laquelle une modification du microbiote pouvait modifier l'information transmise au système nerveux central (29). Cette communication bidirectionnelle permettrait de moduler le développement du cerveau, son fonctionnement et le comportement (35).

Le nerf vague est le principal composant du système nerveux parasympathique et relie les viscères internes au SNC. Ses fibres afférentes peuvent également détecter les cytokines pro-inflammatoires périphériques et déclencher la "voie anti-inflammatoire cholinergique" qui active l'axe HPA pour atténuer la réponse immunitaire (8). Il est clair que le nerf vague joue un rôle polyvalent dans la détection des conditions entériques et, à son tour, dans la modulation de la transmission neuronale et de la libération d'hormones.

En effet des souris souffrant d'inflammation intestinale et présentant normalement un comportement anxieux, montrent moins d'anxiété lorsqu'elles sont traitées avec *Bifidobacterium longum* pendant une semaine. Cet effet anxiolytique n'a pas été observé chez les souris dont le nerf vague a été sectionné. Cela suggère que le tonus vagal parasympathique joue probablement un rôle causal dans la modulation centrale du comportement. Aussi, le traitement chronique de *Lactobacillus rhamnosus* chez les souris réduit significativement le comportement de type dépressif dans le test de nage forcée, diminue la réponse aux corticostéroïdes induite par le stress et induit des altérations région-dépendantes dans

l'expression des sous-unités réceptrices GABA dans tout le cerveau. Cependant, cet effet n'a pas été observé chez les souris avec un nerf vague sectionné (36).

À l'heure actuelle, deux espèces probiotiques, *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus rhamnosus*, ont besoin d'un nerf vague intact pour exercer leurs effets bénéfiques sur la dépression et l'anxiété (38, 39).

Le rôle majeur du nerf vague dans l'axe intestin-cerveau invite à poursuivre l'étude de ces mécanismes d'action.

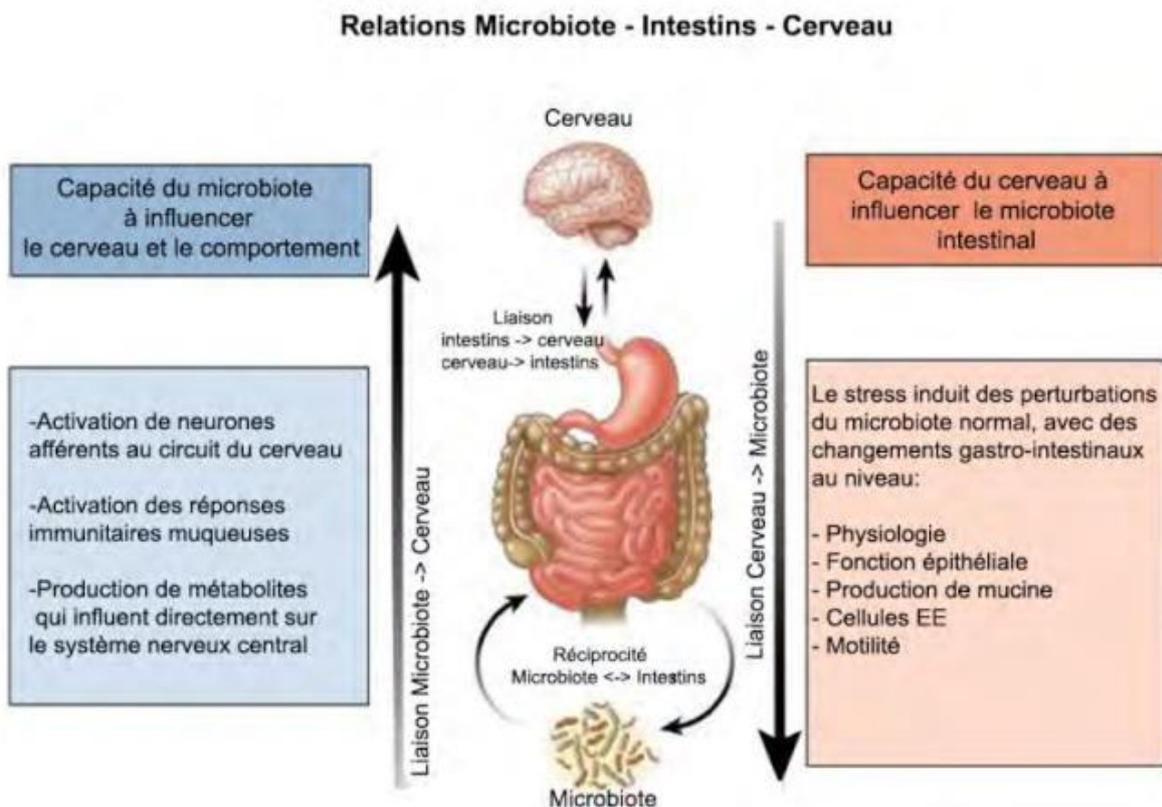


Figure 9: Représentation schématique illustrant la communication de l'axe microbiote-intestin-cerveau (33)

## II- AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Comme énoncé précédemment, plusieurs études retrouvent une hyperactivité de l'axe corticotrope chez les patients présentant une dépression (37).

A l'origine, il a été observé qu'une administration chronique de glucocorticoïdes chez les rongeurs induisait des symptômes dépressifs et que le taux de glucocorticoïdes sanguins chez les patients dépressifs était augmenté. En réponse à un stress restreint, on observe chez des rongeurs dépourvus de microbiotes appelés « germ-free » (GF),

- une augmentation des taux d'ACTH et de corticostérone,
- une diminution des comportements exploratoires,
- ainsi qu'une diminution de taux de BDNF circulant dans le cortex et l'hippocampe (38).

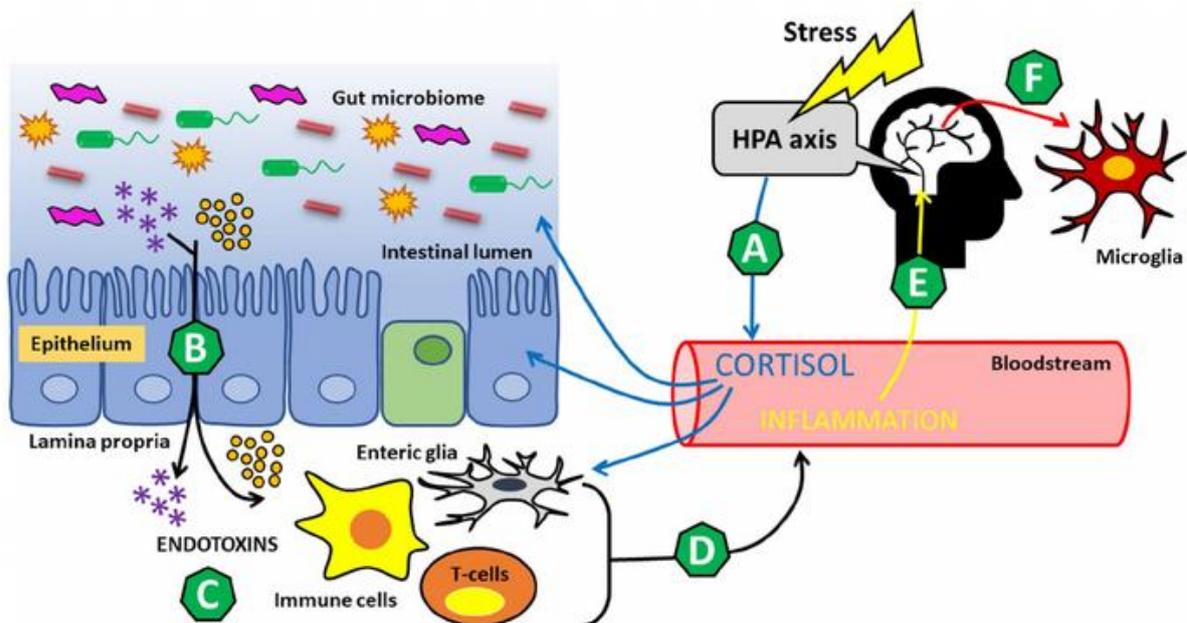


Figure 10: Activation de l'axe HPA par le stress.(5)

Des altérations du microbiote joueraient un rôle dans le développement de l'axe HPA. En effet, des modèles de stress périnataux ont été proposés selon lesquels, le système de réponse au stress serait immature et son développement serait parallèle et concomitant au développement de la colonisation microbienne intestinale. Ainsi des altérations du microbiote intestinal seraient associées au développement d'une réponse au stress altérée, ainsi qu'au développement d'une symptomatologie dépressive. De plus, on observe que suite à une reconstitution du microbiote intestinal à un stade précoce chez des souris GF, l'hyperactivité de l'axe HPA diminue (38).

### III-INFLAMMATION

De nombreux troubles psychiatriques ont été associés à une inflammation et à une réponse immunitaire accrue, comme le montrent les niveaux élevés de cytokines marqueurs du système immunitaire.

#### A. Perméabilité intestinale

La dysbiose est responsable d'une diminution de la perméabilité intestinale. En effet les jonctions serrées, responsables du maintien de la perméabilité intestinale sont modulées par les bactéries du microbiote intestinal. Il a été observé que chez les patients déprimés, la perméabilité intestinale était modifiée. Cela aurait pour conséquence une augmentation de la translocation de certaines endotoxines telles que les LPS, qui composent la paroi des bactéries Gram négatifs. Ces LPS sont responsables d'une activation des processus inflammatoires et contribuent à l'augmentation de l'activité amygdalienne chez la souris (39).

L'hyperperméabilité intestinale serait aussi en lien avec le développement d'une inflammation systémique de bas grade et une neuro-inflammation mesurées par des taux de cytokines pro inflammatoires plus élevés. En effet, l'injection systémique de LPS chez l'animal augmente le taux de cytokines proinflammatoires dans le cerveau et mime les symptômes de la dépression. Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) produites par le microbiote peuvent agir sur le cerveau par la voie nerveuse en activant les afférences du nerf vague, ou par voie systémique en franchissant la barrière hémato encéphalique par l'intermédiaire de transporteurs. La microglie est activée et produit à son tour des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le processus physiopathologique de la dépression (40).

## B. Acides gras à chaînes courtes

En plus de leur rôle dans la production de sérotonine, les AGCC ont également la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique lors de la signalisation immunitaire. Le système immunitaire peut être affecté par l'intestin du simple fait que de nombreuses cellules immunitaires sont situées dans le tractus gastro-intestinal, ce qui signifie qu'une perturbation de l'intestin peut également perturber ces cellules. Les AGCC produits par le microbiome intestinal ont des propriétés anti-inflammatoires et peuvent contribuer à réguler la réponse immunitaire. Dans l'intestin, ils influencent l'expression de marqueurs anti-inflammatoires, tels que l'interleukine (IL-10) dans les macrophages et les cellules dendritiques intestinales. Dans le système nerveux central, les AGCC ont des rôles supplémentaires, comme la régulation de la maturité et de la fonction de la microglie (macrophages du cerveau qui font partie de la réponse immunitaire cérébrale) (41).

Les AGCC sont produits par des bactéries intestinales après fermentation des fibres. Ils jouent un rôle essentiel dans la digestion, en apportant de l'énergie aux cellules intestinales et en activant la sécrétion de neuropeptides. Les principaux AGCC sont l'acétate, le propionate et le butyrate.

La diminution du butyrate, ayant une action anti-inflammatoire locale, peut contribuer à l'inflammation locale et périphérique, et donc selon plusieurs travaux, au déclenchement et à l'entretien de la dépression (50).

L'administration d'une dose élevée de propionate chez les rats a induit une réponse neuroinflammatoire et des altérations comportementales liées à des troubles du développement

neurologique. Le butyrate permettrait une diminution de la symptomatologie dépressive via une modulation de la désacétylation des histones et l'expression du BDNF (39, 44).

Comme mentionné ci-dessus, la maturation et l'activation de la microglie est également régulée par le microbiote intestinal (8).

### C. Immunité

L'hypothèse est que cette réponse est médiée par l'inflammasome NLRP3, un complexe intracellulaire multiprotéique qui active les cytokines pro-inflammatoires.

Les chercheurs ont rapporté des niveaux élevés de cellules immunitaires circulantes telles que les monocytes et les granulocytes chez les patients atteints de dépression. Plusieurs études ont rapporté que les populations microbiennes intestinales pourraient influencer les réponses immunitaires innées et adaptatives au niveau des surfaces muqueuses en cas d'inflammation, d'infection et d'auto-immunité (42). Il a été démontré que le système immunitaire intestinal était une structure sophistiquée ayant développé des mécanismes spécifiques pour assurer le maintien de la flore commensale intestinale. Ainsi, si les bactéries traversent la barrière intestinale, elles seront ciblées et éliminées par le système immunitaire, empêchant leur éventuelle invasion à la périphérie. D'autre part, le microbiote façonne également la réponse immunitaire en déclenchant l'activation des cellules T régulatrices par la reconnaissance directe des métabolites ou produits microbiens, tels que les AGCC, par les cellules T ou les cellules dendritiques. On observe alors une stimulation de l'induction de cellules Th17 qui, à leur tour, modulent la fonction et l'homéostasie des cellules épithéliales (43).

## IV-NEUROTRANSMISSION

De nombreux neuro transmetteurs tels que le gamma-hydroxybutyrique, la sérotonine, la dopamine, sont produit en grande partie par les bactéries intestinales. Ces neurotransmetteurs jouent un rôle majeur dans la dépression et le mécanisme d'action des anti dépresseurs. On estime que 90 % de la sérotonine de l'organisme est produite par les cellules entérochromaffines du tube digestif (41). On sait que le fonctionnement de ces cellules est affecté par les modifications du microbiome intestinal. On pense que la perturbation du microbiome peut affecter la production de sérotonine par le biais des AGCC. Les AGCC sont produits par le microbiome intestinal lors de la fermentation des glucides non digestibles, ce qui suggère que les traitements qui améliorent la santé intestinale peuvent influencer les concentrations d'AGCC (44).

### A. GABA

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur cérébral. Un dysfonctionnement du système GABAergique pourrait être impliqué dans la dépression (37). À notre connaissance, aucune étude n'a permis d'identifier à ce jour un lien direct entre microbiote, dépression, inflammation et système GABAergique. Néanmoins, plusieurs essais précliniques sur des souris saines décrivent un rôle potentiel du microbiote intestinal dans la régulation du système GABAergique au niveau des régions cérébrales impliquées notamment dans la gestion du stress et des émotions. En effet, les souris soumises à un traitement chronique par *Lactobacillus. rhamnosus* (JB-1) présenteraient des altérations cérébrales au niveau de l'ARNm codant le GABA. Le groupe probiotique présenterait une expression de l'ARNm GABA (B(1b)) augmentée dans les régions corticales (cingulaires et prélimbiques) et diminuée dans

l'hippocampe, l'amygdale et le locus coeruleus comparativement au groupe contrôle. De même, l'expression de l'ARNm GABA(A( $\alpha$ 2)) serait diminuée dans le cortex préfrontal et dans l'amygdale et majorée dans l'hippocampe chez les souris recevant un traitement par probiotique versus groupe contrôle. Ces modifications neurochimiques disparaissent si la souris est vagotomisée (36).

Le microbiote intestinal participerait donc à la régulation du système GABAergique. D'autres neurotransmetteurs de la dépression, tels que la sérotonine, semblent être régulés par le microbiote intestinal.

## B. Sérotonine

Plusieurs essais précliniques tendent à montrer une potentielle influence du microbiote intestinal sur le métabolisme du tryptophane et le système sérotoninergique dans des conditions physiologiques (45).

Une étude chez les souris GF décrit une élévation significative sexe-dépendante des concentrations hippocampiques de sérotonine et de l'acide 5-hydroxyindoleacétique, son principal métabolite, comparativement aux animaux témoins colonisés classiquement. Les auteurs observent des concentrations de tryptophane, le précurseur de la sérotonine, augmentées dans le plasma d'animaux GF mâles, suggérant que le microbiote intestinal pourrait influencer la neurotransmission sérotoninergique du SNC à travers une voie humorale. Les modifications neurochimiques cérébrales observées ne s'amendent pas lors d'une colonisation microbienne intestinale post-sevrage (40, 49).

Ensemble, ces études soulignent un lien entre microbiote intestinal et système sérotoninergique.

## C. Neuropeptides

Les neuropeptides sont des peptides sécrétés par un neurone et ayant essentiellement une fonction de neuromodulateur. Ils sont considérés comme une autre voie possible de communication de l'axe cerveau-intestin-microbiote impliqué dans le développement à long terme d'une symptomatologie dépressive secondaire à une activation immunitaire (46). Certains auteurs suggèrent que le système des neuropeptides influencerait la composition du microbiote intestinal par son effet antimicrobien direct, notamment contre *E. Coli*, *Enterococcus faecalis*, et *Lactobacillus acidophilus*. D'autre part, le microbiote intestinal, en produisant des AGCC lors de la fermentation des glucides complexes alimentaires, favoriserait la synthèse et la libération de neuropeptide YY par l'intestin. Les mécanismes sous-jacents aux interactions entre neuropeptide YY, microbiote intestinal et acides gras à chaînes courtes restent toutefois mal connus et peu documentés (46).

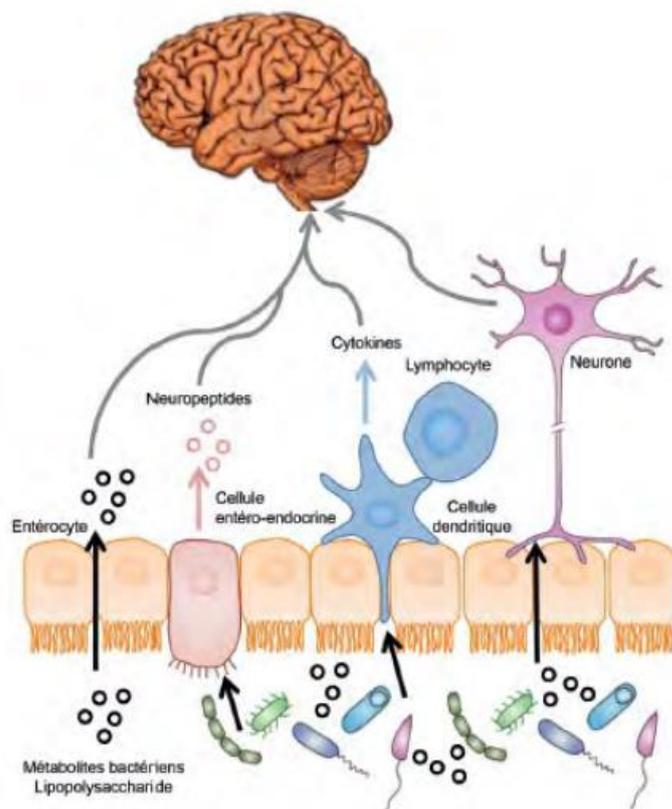


Figure 11: les différentes voies de communications de l'axe intestin-cerveau (47)

## V-COMPOSITION BACTÉRIENNE

A ce jour, nous ne savons pas encore de quoi se compose le « bon microbiote », cependant, plusieurs études mettent en avant les effets protecteurs de certaines bactéries telles que les *Bifidobacterium* et les *Lactobacillus* dans la dépression sévère (48).

Chaque bactérie, en fonction de ses capacités enzymatiques, agit sur différents aspects que ce soit par exemple sur la synthèse de vitamines ou l'absorption de certains aliments. Les genres bactériens ont des propriétés métaboliques différentes mais, contrairement à ce qui pouvait être pensé initialement, l'importance fonctionnelle des souches bactériennes ne serait pas proportionnelle à leur importance pondérale dans le microbiote (49).

A ce jour plusieurs études rapportent une altération de la composition du microbiote chez les personnes déprimées (50).

Les bactéries *Faecalibacterium* et *Coprococcus* productrices de butyrate étaient systématiquement associées à des indicateurs de qualité de vie plus élevés. Chez les patients dépressifs non traités, il a été systématiquement retrouvé un épuisement des genres bactériens *Dialister* et *Coprococcus*, et cela même après correction des effets confondants des antidépresseurs. L'abondance de *Faecalibacterium* a elle été corrélée à une diminution de la gravité des symptômes (7, 20, 24).

Le *Bifidobacterium longum* diminue l'excitabilité des neurones sensoriels entériques et atténue le comportement de type anxieux chez la souris. Le *Lactobacillus reuteri*, qui est à l'origine de la production du GABA, joue un rôle dans la perception de la douleur. Les souches d'*Escherichia Coli*, via leur activité  $\beta$ -glucuronidase, sont à l'origine de la production de noradrénaline et dopamine (51).

Cependant, une revue systématique de 2020, a identifié un total de 10 études caractérisant le microbiote intestinal dans des populations cliniques souffrant de troubles dépressifs par rapport à des témoins, ainsi que six études portant sur des interventions ciblées sur le microbiote dans les EDC (4). Une méta-analyse de la diversité alpha, indice qui estime le nombre total de taxons bactériens dans une communauté (en intégrant parfois leur régularité), n'a révélé aucune différence significative dans le microbiote intestinal entre les témoins et les participants souffrant d'EDC. Cette conclusion contraste avec un petit nombre de publications empiriques qui ont signalé une diminution de la diversité alpha en tant que dysbiose intestinale caractéristique de plusieurs troubles mentaux (dont la dépression) et d'un certain nombre d'affections gastro-intestinales (4,50).

Certains auteurs ont aussi émis l'hypothèse que plusieurs mécanismes sous-tendent l'association entre les taxons différentiels et la dépression, notamment des niveaux plus faibles d'AGCC, ont été associés à des résultats favorables chez l'hôte humain, notamment une meilleure humeur et une meilleure cognition (52). Par conséquent, des niveaux plus faibles de bactéries productrices d'AGCC dans les cohortes d'EDC peuvent avoir des effets physiologiques délétères chez ces participants.

## **PARTIE III:**

### **PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

La possibilité de moduler l'axe microbiome-intestin-cerveau, et par conséquent la santé mentale, par l'utilisation d'aliments fonctionnels, est un sujet d'intérêt nouveau et émergent. Les aliments fermentés sont considérés comme des aliments fonctionnels en raison de leurs avantages supposés pour la santé. Le processus de fermentation microbienne transforme les substrats alimentaires en produits plus riches sur le plan nutritionnel et fonctionnel, amenant à la formation de micro-organismes fonctionnels (probiotiques), des substrats qui favorisent la prolifération des bactéries bénéfiques dans l'intestin (prébiotiques). Ces ingrédients fonctionnels agissent biologiquement dans le tractus gastro-intestinal et ont la capacité de modifier le microbiote intestinal, d'influencer la translocation des endotoxines et l'activation immunitaire, et de promouvoir la nutrition de l'hôte (53).

Des auteurs ont proposé le terme de « psychobiotiques » pour désigner les probiotiques pouvant avoir un effet bénéfique dans la prise en charge des pathologies psychiatriques (54). Certains chercheurs proposent de les utiliser en traitements adjuvants des antidépresseurs (28).

# I-PRÉBIOTIQUES

## A. Définition

Les prébiotiques sont des glucides ou des fibres non digestibles mais capables d'être fermentés. Ces éléments vont alors pouvoir apporter un bénéfice à l'hôte en stimulant la croissance ou l'activité de certaines bactéries et potentiellement ceux des probiotiques.

Les prébiotiques classiquement utilisés sont les inulines et les fructo-, galactico- et xylo oligosaccharides. On retrouve les inulines principalement dans la racine de chicorée, l'artichaut et le topinambour, les fructo-oligosaccharides dans les asperges, artichauts, bananes, ails, oignons, et les galacto-oligosaccharides dans le lait notamment, mais également dans les graines et les légumes secs (44).

Les prébiotiques vont permettre une augmentation du nombre de bactéries intestinales bénéfiques et diminuer la présence des bactéries potentiellement pathogènes.

Ces prébiotiques sont fermentés dans le colon par le microbiote en AGCC qui ont démontré leur effet anti-inflammatoire local et périphérique en diminuant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. Une fois fermentés par les bactéries intestinales, les prébiotiques ont la capacité de baisser le pH dans la lumière intestinale et de rendre de ce fait le milieu plus difficilement vivable pour les pathogènes tout en stimulant la production de mucine. Ils permettent aussi de renforcer l'immunité de l'hôte en stimulant la production de cytokines et d'IgA (28, 59).

Les prébiotiques sont bien tolérés et ne présentent que peu d'effets secondaires tels que des diarrhées ou douleurs abdominales (55).

## B. Résultats

Des études ont démontré que l'administration de probiotiques et de prébiotiques diminue la réponse au stress lors de tâches difficiles, améliore l'intégrité de la barrière intestinale et réduit l'inflammation. Des preuves considérables suggèrent que ces améliorations, parmi d'autres effets, peuvent contribuer à la diminution des comportements anxieux et dépressifs chez les souris.

L'administration de galacto- (GOS) et de polydextrose à des rats prévient les comportements de type anxieux et dépressif qui surviennent généralement après un stress. Les traitements aux fructo-oligosaccharides (FOS) et aux GOS ont des effets antidépresseurs et anxiolytiques sur des souris exposées à un stress psychosocial chronique (29).

Dans une récente méta-analyse de six essais cliniques contrôlés, randomisés en double aveugle, qui évaluait les effets des prébiotiques sur la dépression et l'anxiété chez l'homme, les prébiotiques ne différaient pas du placebo pour la dépression ou l'anxiété (2).

## C. Limites

Cependant, les résultats concernant les prébiotiques sont préliminaires, étant donné le nombre relativement faible d'études incluses dans les analyses, et doivent être reproduits avec un plus grand nombre d'essais cliniques. La prise en compte de ces limites constitue une piste importante pour les recherches futures (2). Des essais cliniques randomisés supplémentaires avec des échantillons plus larges sont nécessaires pour évaluer pleinement leur potentiel thérapeutique (56).

## II-PROBIOTIQUES

### A.Définition

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte. Les probiotiques sont majoritairement composés de bactéries ou de levures vivantes. Les plus souvent rencontrés appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (28).

La plupart des probiotiques utilisés dans les préparations commerciales sont des bactéries lactiques incluant les *Lactobacilli* (*casei*, *reuteri*, *fermentum*, *plantarum*, *paracasei*, *salivarius*, *rhamnosus*) et les *Bifidobacteria* (*bifidum*, *infantis*, *longum*), ainsi que des *Streptococques* (*thermophilus*). Les probiotiques sont également retrouvés dans l'alimentation notamment les fruits et légumes. Et il est rapporté que 35 % de ces bactéries peuvent survivre au passage gastrique (9).

L'administration d'une seule espèce de probiotiques peut favoriser la croissance de plusieurs souches bactériennes, et ainsi impacter la composition du microbiote. Les probiotiques sont capables de stabiliser la barrière muqueuse :

- en augmentant la synthèse de mucine,
- en réduisant l'excès de croissance de certaines colonies bactériennes,
- en stimulant l'immunité de la barrière muqueuse
- et en synthétisant des antioxydants (31).

La prise de probiotiques ne semble pas présenter de risque important de déclarer des effets indésirables à court et moyen terme, sauf chez les personnes présentant une immunodéficience ou des lésions de la muqueuse intestinale. (57)

## B.Résultats

Chez la souris, l'administration de probiotiques tels que *Bifidobacterium infantis* pendant quinze jours induit une diminution des réponses immunes pro-inflammatoires et une augmentation du taux de tryptophane (58). Tandis qu'une administration de *Bifidobacterium longum* permet une amélioration des symptômes anxieux induits par une inflammation de l'intestin., l'ingestion de *Lactobacilli* module l'expression du GABA dans le système nerveux central et produit un effet anxiolytique et antidépresseur en réponse à un stress. Ces effets sont annulés en cas de vagotomie, ce qui vient confirmer l'importance de la transmission neuronale entre le cerveau et l'intestin (57).

Chez l'Homme, une méta-analyse de 2019 a étudié l'impact de l'administration de *Bifidobacterium longum*, *Bacillus coagulans* et *Lactobacillus* seuls ou en combinaison avec des espèces d'autres genres, pendant une durée d'administration variant de huit jours à 45 semaines, sur la symptomatologie dépressive. Cette étude rapporte que l'administration de ces probiotiques a réduit les symptômes dépressifs chez les patients souffrant de dépression de manière statistiquement significative (2).

## C.Limites

Il faut cependant noter qu'il existe un manque d'essais comprenant des populations de personnes souffrant de dépression clinique et d'anxiété. (61)

Ces résultats sont également conformes à ceux d'une méta-analyse antérieure sur les probiotiques et la dépression qui a stratifié les études en fonction de la gravité des symptômes dépressifs au moment de l'inclusion et a trouvé un effet significatif pour les études sur les personnes présentant des symptômes dépressifs plus intenses (66).

Des preuves supplémentaires provenant d'études plus importantes et plus rigoureuses avec une durée d'administration de probiotiques plus longue, des populations bien définies, une intervention probiotique et des mesures de résultats homogènes, sont nécessaires pour clarifier les effets thérapeutiques potentiels des probiotiques sur les symptômes psychiatriques.

Parmi les paramètres déterminant le succès du traitement donné, les plus significatifs étaient la composition probiotique (formulation multi-souches), la quantité de probiotiques ingérés et la durée de l'étude (59).

### III-RÉGIMES ALIMENTAIRES

Au cours des dernières décennies, le mode de vie, et en particulier l'alimentation, a connu un changement massif. Une grande partie de la population humaine a adopté des régimes alimentaires de type occidental, qui sont riches en aliments transformés, en sucre et en graisses. Certains auteurs ont suggéré que le régime alimentaire était l'un des facteurs clés influençant la composition du microbiote intestinal (60).

#### A. Définition

Le régime occidental se compose majoritairement d'aliments riches en graisses, en protéines animales et en sucre, mais pauvre en aliments riches en micro et macronutriments tels que les fibres (78).

Le régime méditerranéen tel qu'il est évoqué dans les études, correspond à la consommation de fruits, légumes, légumineuses, céréales, poissons, graisses insaturés type huile d'olive ainsi qu'à la faible consommation de viande, ou produits laitiers, et consommation modérée d'alcool (61).

#### B. Résultats

Des chercheurs ont montré que certains entérotypes étaient fortement corrélés au régime alimentaire à long terme. En particulier, les espèces de type *Bacteroides* sont associées quantitativement à un régime riche en protéine et en graisses, tandis que les espèces de type *Prevotella* sont associées à un régime riche en sucre. Ces résultats restent très débattus, à ce jour, et des études de grande ampleur sont nécessaires dans ce domaine. L'observance d'un régime « occidental », induit une réduction de la diversité microbienne, une diminution des

Bifidobacteria (producteurs de butyrate) et des Firmicutes, une augmentation des Bacteroides, et une augmentation des taux plasmatiques des LPS (28).

D'autre part, les régimes alimentaires sains tels que le régime méditerranéen, fournissent des macronutriments essentiels tels que les flavonoïdes, les acides gras oméga-3 et les acides gras polyinsaturés oméga-6 qui sont associés à une meilleure espérance de vie et à une meilleure santé (8).

Des rapports ont également établi un lien entre la consommation de régimes occidentaux et les troubles cognitifs et de l'humeur, tandis que le régime méditerranéen a été associé à une meilleure fonction cognitive (61). En effet, une revue systématique récente, basée sur les régimes alimentaires sur une durée supérieure à 5 ans, a conclu que le régime méditerranéen apportait une amélioration significative dans la prise en charge de la dépression (61).

Aussi, le fait d'éviter un régime pro-inflammatoire, semble conférer une certaine protection contre la dépression dans les études d'observation (62).

En effet, des études récentes ont montré que des apports plus élevés d'aliments malsains et une consommation plus faible d'aliments riches en nutriments étaient associés à une diminution du volume de l'hippocampe (63), et inversement, que des régimes alimentaires plus sains étaient liés à un volume hippocampique plus important chez l'Homme (64).

En outre, il a récemment été démontré que l'ajout d'un régime méditerranéen modifié à un antidépresseur normal ou à une psychothérapie, peut avoir un effet positif marqué sur la dépression (65). Étant donné que le régime méditerranéen affecte sensiblement la composition du microbiote, il est tentant de supposer que le microbiote peut jouer un rôle dans les effets bénéfiques de ces interventions alimentaires. (65).

### C. Limites

Les études prises en compte dans cette méta analyse (61), comportaient certaines limites. En effet, il est retrouvé une certaine hétérogénéité dans les diagnostics de dépression clinique. Il est courant, dans les grandes études d'observation, de recueillir des données alimentaires autodéclarées au travers de questionnaires. Ces derniers sont associés à des erreurs de mesure, ce qui peut réduire la capacité à détecter des associations. De plus, la majorité des études ont évalué l'alimentation à un seul moment et n'ont pas pris en compte les changements possibles de la qualité de l'alimentation au fil du temps, qui peuvent être concomitants au développement de symptômes dépressifs (61).

En parallèle, de nouvelles thérapies ayant un impact sur le microbiote intestinal et utilisant des approches nutritionnelles sont actuellement à l'étude tels que les régimes cétogènes ou le jeûne thérapeutique dans la prise en charge de la dépression (49).

## **IV-TRANSPLANTATION FÉCALE**

### **A. Définition**

La transplantation fécale consiste à transférer des bactéries fécales d'un donneur sain à un receveur. La transplantation de microbiote fécal (TMF) a été utilisée pour la première fois au quatrième siècle en Chine pour le traitement des intoxications alimentaires graves et des diarrhées (9). Elle serait l'une des thérapies les plus radicales pour corriger une dysbiose intestinale. Elle consiste dans le remplacement complet d'un microbiote dysfonctionnel par le microbiote d'un donneur sain. A ce jour, son utilisation est validée seulement pour le traitement des infections à *Clostridium difficile*, dont les études récentes ont rapporté une efficacité de plus de 80 %.

La TMF est utilisée pour rétablir l'équilibre du microbiome par la repopulation de bactéries saines dans l'intestin. Fonctionnant de manière similaire aux probiotiques, cette méthode de traitement aide à maintenir l'équilibre et la fonction bactérienne.

La pratique de la transplantation fécale reste néanmoins extrêmement restreinte par le risque d'introduire de nouveaux agents pathogènes chez le receveur. L'identification de donneurs sains, l'étude des mécanismes de l'efficacité et des mécanismes de la réponse immunologique de l'hôte devraient permettre à l'avenir de rendre cette technique plus acceptable et réalisable en pratique clinique.

### **B. Résultats**

Dans une méta analyse de 2020 (41), regroupant vingt-et-une études évaluant l'efficacité de la TMF dans la symptomatologie dépressive auprès de population humaines ou animales, les

auteurs ont constaté une diminution des symptômes et des comportements de type dépressif et anxieux résultant de la transplantation d'un microbiote sain. L'inverse a également été constaté, avec la transmission de symptômes et de comportements dépressifs et anxieux résultant de la transplantation de microbiote de donneurs souffrant de troubles psychiatriques à des receveurs sains (41).

Ces études cliniques, réalisées après randomisation et en double aveugle, ont révélé une amélioration significative à court terme des symptômes de la dépression. Les effets à long terme étaient moins cohérents, trois études ayant constaté un retour au niveau de base à la 12<sup>ème</sup> semaine, à la semaine 20<sup>ème</sup> semaine et au 6<sup>ème</sup> mois. Une des études a même constaté une diminution persistante des symptômes de la dépression jusqu'à 17 mois après la dernière séance de TMF.

Toutes les études cliniques incluses ont constaté une amélioration des symptômes des troubles dépressifs après une TMF provenant de donneurs sains (41). L'aspect bénéfique de la TMF provenant de donneurs sains a également été démontré de manière préclinique lorsque des greffes saines ont permis d'atténuer les symptômes de dépression et d'anxiété apparus chez des souris soumises à certaines conditions.

### C. Limites

Bien que la recherche sur le microbiome intestinal ait été prolifique, nous ne savons toujours pas ce qu'est un " microbiome sain ". Certains chercheurs considèrent qu'un microbiome sain est celui d'un individu ne présentant pas de maladies manifestes. Cependant, même parmi ceux qui sont considérés comme sains, la variation de la composition taxonomique est grande (67).

Dans cette méta analyse, la principale limite des études cliniques était la petite taille des échantillons. L'absence d'essais contrôlés randomisés en double aveugle à grande échelle rend

difficile la détermination de l'efficacité et de la sécurité. La majorité des études cliniques ont également évalué les symptômes psychiatriques chez les personnes atteintes du syndrome de l'intestin irritable, et pas nécessairement chez celles souffrant exclusivement de troubles dépressifs. Il est donc possible que l'amélioration des symptômes dépressifs soit secondaire à l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux associés au syndrome de l'intestin irritable, et qu'il n'y ait donc pas de relation directe.

La procédure elle-même présente certaines limites. Bien que les coûts soient comparables à ceux des antidépresseurs, elle reste relativement onéreuse. De plus, l'innocuité de la TMF n'a pas été suffisamment comprise et la stigmatisation qui lui est associée est encore inconnue. Ces points, ainsi que le fait que le traitement n'en soit encore qu'aux premiers stades de la recherche, font qu'il est difficile de déterminer pleinement la faisabilité de la TMF comme traitement de la dépression (67).

L'hétérogénéité des indications étudiées rend également difficile la possibilité de connaître, avec certitude, l'efficacité de cette procédure pour une indication donnée. En l'absence d'un consensus sur une procédure standard pour mener cette recherche, il est difficile de comparer les résultats entre les études.

# CONCLUSION

L'étude du microbiote intestinal a ouvert de nouvelles voies concernant la physiopathologie et la prise en charge de la dépression. De nombreuses études font états de liens très forts entre inflammation, microbiote et dépression. La connaissance de ces nouveaux éléments a permis d'appréhender de nouvelles approches thérapeutiques qui pourraient permettre d'améliorer la prise en charge de cette pathologie.

En effet, devant l'augmentation de la fréquence et de la prévalence du trouble dépressif caractérisé, ainsi que la réponse partielle aux traitements classiques, il semble nécessaire de développer de nouvelles thérapies.

Ce travail avait pour objectif de faire l'état des connaissances actuelles sur le microbiote intestinal et des liens qu'il entretient avec la pathologie dépressive, ainsi que des perspectives thérapeutiques qui en découlent.

Des données fascinantes ont été obtenues concernant le microbiote intestinal, considéré aujourd'hui comme un organe à part entière. Les conséquences d'une dysbiose intestinale semblent fortement impacter l'humeur, au travers de multiples mécanismes notamment nerveux et inflammatoire. Des résultats significatifs ont été retrouvés pour l'utilisation du régime méditerranéen, des probiotiques et de la transplantation de microbiote fécal dans l'amélioration de la symptomatologie dépressive.

Cependant malgré le grand potentiel présenté par ces thérapeutiques et leur grande popularité, non seulement au sein de la communauté scientifique, mais aussi dans le grand public, il semble difficile de conclure à une efficacité de ces traitements au vu des faibles échantillons de patients, des protocoles d'études hétérogènes, et du manque d'étude en populations cibles.

Il sera nécessaire de poursuivre ces études en utilisant des méthodologies robustes et reproductibles (grande échelle, population cible, sélection de souches, protocoles...).

A ce jour, seule la prise en charge des infections récidivantes à *Clostridium Difficile*, a permis la validation de l'utilisation de la TMF ; avec plus de 80% de guérison.

De tels résultats sont porteurs d'espoir pour d'autres pathologies actuellement en cours d'études, tels que l'autisme, la schizophrénie ou les troubles addictifs.

Ces études préliminaires ouvrent de nouveaux horizons et encouragent à la poursuite de la recherche dans le domaine du microbiote intestinal. Ces thérapies pourraient être proposées à certains patients en tant que traitements personnalisés, alternatifs et/ou adjuvants en fonction des souches bactériennes intestinales spécifiques à chacun.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* juill 2019;102:13-23.
3. Yuan Z, Chen Z, Xue M, Zhang J, Leng L. Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* oct 2020;80:169-81.
4. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barceló-Soler A, Ikuse D, Hirata A, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 1 avr 2020;266:1-13.
5. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res.* oct 2019;97(10):1223-41.
6. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 1 oct 2019;99(4):1877-2013.
7. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* août 2015;48:186-94.
8. Cruz-Pereira JS, Rea K, Nolan YM, O’Leary OF, Dinan TG, Cryan JF. Depression’s Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome. *Annu Rev Psychol.* 2020;71(1):49-78.
9. Fond G, Chevalier G, Eberl G, Leboyer M. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. *Presse Médicale.* 1 janv 2016;45(1):7-19.
10. Dépression · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
11. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/3-4/2019\\_3-4\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/3-4/2019_3-4_1.html)
12. Association AP. Depressive Disorders: DSM-5® Selections. American Psychiatric Pub; 2015. 138 p.
13. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l’enseignement de la sémiologie psychiatrique, Collège universitaire national des enseignants en addictologie, éditeurs. *Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l’adulte, psychiatrie de l’enfant et de l’adolescent, addictologie.* 3e éd. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2021. (L’officiel ECN).

14. Saint-Jean F. Perception des internes de médecine générale de leurs compétences en médecine des voyages en soins primaires et point de vue pour des pistes d'amélioration de leur pratique. 3 juill 2019;88.
15. aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 3 févr 2009;180(3):305-13.
16. Id H. La dépression: Physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif. :126.
17. Folly-Adjon W. Potentiel thérapeutique de la sérotonine et ses substances relatives dans les principales pathologies neurodégénératives. 2019.
18. \*Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
19. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. Dialogues Clin Neurosci. mars 2002;4(1):7-20.
20. Étain B. 33. Axe hypothalamo-hypophysaire, cortisol, stress, exposition aux traumatismes dans les troubles dépressifs [Internet]. Lavoisier; 2018 [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/actualites-sur-les-maladies-depressives--9782257207333-page-333.htm>
21. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Lond Engl. 7 avr 2018;391(10128):1357-66.
22. Favre-Bonté J. Haute Autorité de santé. 2017;331.
23. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report | American Journal of Psychiatry [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: [https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.2006.163.11.1905?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&](https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.2006.163.11.1905?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&)
24. Burcelin R, Nicolas S, Blasco-Baque V. Microbiotes et maladies métaboliques - De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. médecine/sciences. 1 nov 2016;32(11):952-60.
25. Dusko Ehrlich S, MetaHIT consortium. [Metagenomics of the intestinal microbiota: potential applications]. Gastroenterol Clin Biol. sept 2010;34 Suppl 1:S23-28.
26. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 22 janv 2009;457(7228):480-4.
27. Keim B. Gut-Bacteria Mapping Finds Three Global Varieties. Wired [Internet]. [cité 29 août 2021]; Disponible sur: <https://www.wired.com/2011/04/gut-bacteria-types/>

28. Bugaud M. Impact de l'alimentation sur les troubles dépressifs de l'adulte et leur prise en charge: synthèse de la littérature. :100.
29. Seksik P. Le microbiote intestinal, un véritable nouvel organe : ce que le psychiatre doit savoir. :4.
30. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroenterol Clin Biol - GASTROEN CLIN BIOL*. 1 mai 2007;31:533-42.
31. Dolié E. Partie 1 : Le microbiote intestinal : :114.
32. Nieuwdorp M, Gijlamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the Microbiome in Energy Regulation and Metabolism. *Gastroenterology*. 1 mai 2014;146(6):1525-33.
33. Jaglin M. Axe intestin-cerveau: effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central. :291.
34. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*. sept 2012;37(9):1369-78.
35. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 1 nov 2016;82:109-18.
36. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. 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*. 20 sept 2011;108(38):16050-5.
37. Meyrel M, Varin L, Detaint B, Mouaffak F. [The intestinal microbiota: A new player in depression?]. *L'Encephale*. févr 2018;44(1):67-74.
38. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 1 juill 2004;558(Pt 1):263-75.
39. Karakula-Juchnowicz H, Gałęcka M, Rog J, Bartnicka A, Łukaszewicz Z, Krukow P, et al. The Food-Specific Serum IgG Reactivity in Major Depressive Disorder Patients, Irritable Bowel Syndrome Patients and Healthy Controls. *Nutrients*. 28 avr 2018;10(5):E548.
40. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res*. oct 2019;97(10):1223-41.
41. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 15 juin 2020;20(1):299.
42. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune–Neuroendocrine Communication. *Clin Ther*. 1 mai 2015;37(5):954-67.

43. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* févr 2017;20(2):145-55.
44. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* avr 2015;29(4):1395-403.
45. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 15 janv 2015;277:32-48.
46. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides.* 1 déc 2012;46(6):261-74.
47. Rabot S. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Bull Académie Vét Fr.* 2015;168(3):267-73.
48. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 15 sept 2016;202:254-7.
49. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res.* 30 oct 2013;209(3):253-8.
50. Huang Y, Shi X, Li Z, Shen Y, Shi X, Wang L, et al. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:3329-37.
51. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* avr 2019;4(4):623-32.
52. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol.* 2020;11:25.
53. Aslam H, Green J, Jacka FN, Collier F, Berk M, Pasco J, et al. Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutr Neurosci.* sept 2020;23(9):659-71.
54. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 15 nov 2013;74(10):720-6.
55. Simon J. Le microbiote intestinal: un `` organe `` méconnu. :129.
56. Dinan TG, Cryan JF. Gut microbes and depression: Still waiting for Godot. *Brain Behav Immun.* juill 2019;79:1-2.
57. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci.* 20 sept 2011;108(38):16050-5.

58. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* déc 2008;43(2):164-74.
59. Zagórska A, Marcinkowska M, Jamrozik M, Wiśniowska B, Paśko P. From probiotics to psychobiotics - the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Benef Microbes.* 2 déc 2020;11(8):717-32.
60. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* mars 2011;23(3):187-92.
61. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* juill 2019;24(7):965-86.
62. Sánchez-Villegas A, Henríquez-Sánchez P, Ruiz-Canela M, Lahortiga F, Molero P, Toledo E, et al. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC Med.* 17 sept 2015;13:197.
63. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev P, Butterworth P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Med.* 8 sept 2015;13:215.
64. Akbaraly T, Sexton C, Zsoldos E, Mahmood A, Filippini N, Kerleau C, et al. Association of Long-Term Diet Quality with Hippocampal Volume: Longitudinal Cohort Study. *Am J Med.* nov 2018;131(11):1372-1381.e4.
65. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the « SMILES » trial). *BMC Med.* 30 janv 2017;15(1):23.
66. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 22 nov 2017;57(17):3640-9.
67. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 27 avr 2016;8(1):51.



**AUTEUR : Nom :** SBAOUNI

**Prénom :** Wafa

**Date de soutenance :** 15 septembre 2021

**Titre de la thèse :** Microbiote et dépression : état des lieux et perspectives thérapeutiques

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** *psychiatrie*

**DES + spécialité :** *psychiatrie et addictologie*

**Mots-clés :** microbiote intestinal, trouble dépressif caractérisé, prébiotique, probiotique, régime méditerranéen, transplantation fécale

**Résumé :** La dépression est le trouble mental le plus fréquent dans la population générale. Malgré l'utilisation d'un arsenal thérapeutique conséquent, de nombreux patients ne répondent pas de manière adéquate aux traitements disponibles.

Aujourd'hui, il est admis que le microbiote intestinal est une source majeure d'activité métabolique et que cette activité influe sur la qualité de vie des individus et influence tous les organes, y compris le cerveau. Plusieurs études ont mis en avant les communications bidirectionnelles entre le microbiote intestinal et la fonction cérébrale à travers plusieurs voies, notamment la voie immunorégulatrice, la voie neuroendocrine et le nerf vague.

Cet intérêt grandissant pour l'impact du microbiote sur les troubles de l'humeur a permis l'étude de thérapies spécifiques ciblant le microbiote intestinal, comme les prébiotiques, les probiotiques, la transplantation de microbiote fécal et les approches nutritionnelles.

L'objectif de ce travail est de synthétiser les données actuelles, d'une part, sur l'association entre microbiote intestinal et dépression, et d'autre part, d'explorer les thérapies potentielles qui pourraient être proposées aux patients souffrant de troubles dépressifs.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

**Assesseurs :** Monsieur le Docteur Ali AMAD

Madame le Docteur Mathilde HORN

**Directrice de thèse :** Madame le Docteur Mathilde HORN