

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27 Mai 2021
Par Mme DERCOURT Marion**

**Les psychobiotiques ou l'impact du microbiote sur le
cerveau : quelles applications thérapeutiques ?**

Membres du jury :

Président : Mme Magali CHABE, Maître de conférence en Parasitologie Faculté de Pharmacie de Lille, HDR

Directeur, conseiller de thèse : Mr Benoit FOLIGNE, Professeur des Universités en Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mr Emmanuel HERMANN, Maître de conférence en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille, HDR
Mr Daure Antoine, Docteur en pharmacie, exerçant à St François



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique

Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques

M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maitres de Conférences Associés - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique
M.	ZANETTA	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon maitre de thèse Benoit Foligné, Professeur des Universités en Bactériologie, à la Faculté de Pharmacie de Lille.

Merci d'avoir accepté de me suivre dans ce projet de thèse. Merci de la patience dont vous avez fait preuve : la thèse « fait de manière rapide, avant l'obtention de mon diplôme en pharmacie » s'étant transformée en thèse soutenue deux ans après la date envisagée. Merci de vos réponses rapides, critiques, toujours positives. Merci de votre gentillesse, disponibilité pour les réunions zoom, merci de votre soutien dans l'avancement de mes travaux surtout considérant ma situation géographique.

Je remercie ma présidente de jury M. Chabé et E. Herman respectivement maître de conférence en Parasitologie et en Immunologie de la Faculté de Pharmacie de Lille d'avoir bien voulu accepter de juger mon travail.

A Antoine Daure, qui jongle tous les jours entre l'esprit d'entrepreneuriat, le renouvellement de ses connaissances et le respect du patient. Ces qualités sont à mon sens le socle sur lequel doit reposer le métier de pharmacien de demain, c'est pourquoi je tenais à ce que tu fasses partie de mon jury.

A T. Gegout et A. François qui ont été des modèles professionnels, qui m'ont aidé à aimer mon métier, à m'en montrer les nombreuses facettes. A J. Tung que j'ai découvert à l'officine. Vous me faisiez passer des dimanches au travail en famille.

Un énorme merci à Mr Forestier et Laurie de la pharmacie Colbert. Mon stage à vos cotés m'a énormément plu, merci d'avoir cru en moi pour vous aider à mettre en place les nouvelles missions du pharmacien à l'officine. Mon remplacement chez vous pendant le premier confinement a été pour moi une évidence. J'espère pouvoir incarner l'intégrité de la profession que vous représentez pour moi et ce, tout au long de ma carrière. Continuez la formation des nouvelles générations de pharmaciens, vous êtes faits pour ça !

A mes parents, qui m'ont transmis le goût de l'indépendance, inculqué l'importance du travail, le respect de l'autre et l'envie de dédier ma carrière à mes patients. Vous avez toujours placé le plus fragile au centre de vos préoccupations,

réfléchi à comment apporter à ceux dans le besoin. Pour tout cela vous avez mon respect le plus profond. Ma thèse ne serait pas la même sans vous, sans le regard critique de mon père et sans les encouragements de ma mère. Je vous aime. Merci également à toute ma famille, mes frères et sœurs, mes grands parents et cousines.

A mes amis de toujours Aline, Baptiste, Elise, Loup, Marina, Pauline, Simon.

A mes amitiés de la fac : Aurélie, Céline, mes premières colloc' qui m'ont permis de passer une année de concours merveilleuse. A Chloé et Julien, sans qui, mon quotidien ne serait pas le même, eux qui me suivent dans chacune de mes aventures et qui disent « oui ».

Merci à Clément qui a été mon soutien pendant 5 ans, qui le reste et j'espère le restera toujours, merci à toi d'avoir si bien fait avancer ma thèse, merci d'avoir pris le temps de répondre à mes appels et mes questions. Je suis fier de ce que tu deviens !

A Zoé qui m'a accompagnée de la première à la dernière année de pharmacie, pour nos voyages et soirées. A mes M&M's Crispy Agathe, Camille, Gwendoline, Johanna, Marie qui sont encore et toujours là ! Sans qui je n'aurais sûrement pas décroché avec « tant de succès » ma 6^{ème} année, merci de toujours me pousser plus loin dans l'approfondissement de mes connaissances, et ce, sans même vous en rendre compte. A Antoine Vigo qui a sauté dans l'avion avec Pauline, merci d'être toujours là. A Lucas qui s'est lancé dans son internat aux Antilles et sur qui on peut toujours compter, fais attention à toi sur la route.

A toutes les personnes merveilleuses que j'ai rencontrées depuis que je suis sur cette île : Alexia, Anaëlle, Anna, Anne, Antoine, Cécile, Chloé, Gaétan, Maxime, Nadia, Nico, Noémie, Jeannette, Yoann. Ces petits êtres incroyables qui font passer un confinement pour de la blague, qui s'occupent et se soucient de moi tous les jours, qui me font me sentir à la maison loin de chez moi, qui sont toujours force de proposition pour des activités de folie mais aussi pour des soirées pyjamas. C'est grâce à eux que j'ai pu avancer doucement dans la vie adulte sans qu'elle soit trop sérieuse, grâce à eux que cette thèse a été un peu moins fastidieuse.

A Pierre qui est à mes côtés tous les jours depuis plus d'un an et qui j'espère le restera. Merci de ta patience et ton écoute dans les périodes de stress, ton adaptabilité et ton soutien. Ta joie et ta douceur rendent chaque épreuve surmontable.

Table des matières

I.	Le tube digestif et ses bactéries	18
A.	Généralités, rapide vue d'ensemble de notre intestin	18
1.	Le tube digestif	18
B.	Le microbiote intestinal	21
1.	Généralités	21
2.	Les fonctions du microbiote	22
3.	Moyens d'étude du microbiote	26
C.	Moyens d'investigation de l'axe « microbiote – cerveau »	27
D.	Impact des différentes familles de bactéries	30
1.	Composition du microbiote selon l'hôte : rôle de l'environnement	31
2.	Composition du microbiote selon les pathologies	34
3.	Possibilités d'impact sur le microbiote	35
II.	Le lien cerveau - intestin	37
A.	Système nerveux autonome – végétatif : Généralités	37
B.	Système nerveux entérique	38
C.	Nerf vague	41
1.	Définition	41
D.	L'axe hypothalamo hypophyso-surrénalien	42
III.	Pathologies du SNC impactées par le microbiote	42
A.	Les syndromes dépressifs majeur	43
1.	Définition	43
2.	Mécanisme biologique	44
3.	Impact du microbiote sur le syndrome dépressif	47
4.	Probiotiques et anxiété	53
B.	Les troubles autistiques	54
1.	Définition	54
2.	Microbiote et autisme	57
3.	Impact des probiotiques sur les TSA	59
IV.	Conclusion	61

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de la répartition globale des différentes couches du tube digestif (1)	19
Figure 2 : Vue d'ensemble de la répartition des bactéries sur l'ensemble du corps humain (5)	22
Figure 3: Outils utilisés pour l'étude du microbiote intestinal (18).....	28
Figure 4 : Illustrations des tests sur l'animal permettant l'évaluation d'un état dépressif	29
Figure 5 : Schématisation de l'arbre phylogénétique de l'intestin humain (16)	30
Figure 6 : Schématisation des mécanismes de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau: métabolisme hépatique et vésical, réponse immunitaire, innervation neurologique, signalisation entéroendocrine et des métabolites microbiennes. (18) ...	40
Figure 7 : Résumé schématique des effets du butyrate sur la physiologie de l'hôte et de ses fonctions cérébrales (51).....	50
Figure 8 : Impact du L. helveticus NS8 sur différentes composantes : comportement, marqueurs inflammatoires et neurotransmission (54)	51
Figure 9 : Correspondance entre le CMI-10, le DSM-V-TR la CFTMA-R pour les différentes catégories de troubles envahissants du développement (TED) d'après les recommandations de la FFP (63).....	56
Figure 10 : Classification par taxons des bactéries causales de la dysbiose chez les sujets autistes (64).....	57

LEXIQUE

ASD : Autism spectrum disorder
ACTH : hormone adénocorticotrope
ATP : Adénosine triphosphate
CRH : cortico releasing hormone
DSM V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
DT2 : Diabète de type 2
GABA : Gamma Amino-butyric Acid
GALT : Gut Associated Lymphoïde Tissues
GF : Gut Free
HHS : hypothalamo-hypophysaire surrénalien
IFN γ : Interférons gamma
IgA : Immunglobulines de type A
IL : Interleukine
IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de Serotonine et Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Serotonine
LTreg : Lymphocytes T régulateurs
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
NANC : non adrénergiques / non cholinergiques
PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns
PRR : Pattern Recognition Receptors
SNA : Système nerveux autonome
SNC : Système nerveux central
SNE : Système nerveux entérique
SNP : Système nerveux périphérique
SNPS : Système nerveux para-sympatique
TED : Troubles envahissants du développement
TLR : Toll Like Receptor
TMF : transplantation de microbiote fécal
TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme

INTRODUCTION

Avant-propos

Lorsqu'on se penche sur la découverte par l'Homme d'une nouvelle civilisation on s'aperçoit que son premier réflexe est de la dominer et de la modeler à son image. Selon le modèle de vie occidental, un rapport de force s'établi là où existait une symbiose entre des écosystèmes. Cette tendance apparaît dès les temps les plus anciens : la chasse n'est plus faite pour la survie personnelle, mais pour le groupe, puis apparaît l'élevage raisonné, qui devient par la suite intensif. Des siècles plus tard, lors de la découverte de nouveaux continents, l'importation de maladies, l'exploitation des richesses et des territoires rend incompatible la cohabitation avec les populations autochtones. Cette tendance s'est confirmée au cours des siècles et nous place aujourd'hui dans un contexte de changement climatique où les forêts sont dépeuplées, des espèces disparaissent et d'autres prolifèrent.

Cette introduction n'a aucune prétention anthropologique, mais tend à établir un comparatif avec la découverte de notre microbiote et la nécessité des scientifiques de l'époque de trouver des outils de contrôle de ces populations microbiennes. Le parallèle s'établi avec la découverte du microbiote à la fin du XIXe siècle. Un monde s'est ouvert à l'Homme, dans lequel des êtres vivants jusqu'alors inconnus vivent en symbiose avec le corps humain, chacun étant indispensable à la survie de l'autre, mais pouvant se révéler pathogène et délétère pour ce dernier dans certaines situations. Un levier de pouvoir majeur permettant une manipulation de ces organismes a rapidement été découvert et développé par les scientifiques de l'époque, dont Fleming : les antibiotiques. L'Homme de science a donc voulu soumettre cet écosystème sans comprendre dans un premier temps son utilité ou mode de fonctionnement. Ce cheminement nous a mené à la médecine que nous exerçons de nos jours et dans laquelle la majorité des traitements concernant notre flore microbienne sont bactéricides et bacteriostatiques.

Nous nous apercevons aujourd'hui que le recours aux antibiotiques depuis la plus tendre enfance d'un individu a des conséquences ; que les résistances sont le « cauchemar » des infectiologues, spécialistes en tous genres et immunologistes ; mais également que les bactéries sont indispensables à notre survie tout comme à notre bien être et qu'elles impactent beaucoup plus de domaines que ce que nous

pouvions envisager. Au cours de mes lectures et recherches, il m'est apparu évident que nos bactéries avaient un impact sur de nombreuses maladies, et ce même dans des domaines extra-intestinaux. Les scientifiques se sont penchés depuis des décennies sur les microorganismes qui étaient pathogènes, mais d'autres beaucoup plus nombreux sont à présent décrits comme facteurs protecteurs de l'inflammation, du développement de certains types de diabètes, d'obésité, maladies inflammatoires digestives et autres...

Cette thèse a pour but d'explorer les connaissances actuelles concernant l'impact des bactéries de notre tube digestif sur le cerveau. Nous considérerons les bactéries du microbiote intestinal, résidentes dans le tractus digestif des individus, mais aussi les interventions possibles avec des microorganismes probiotiques, délivrés intentionnellement pour moduler les fonctions neurologiques, récemment réunis sous le terme de « psychobiotiques ».

La médecine occidentale repose sur des disciplines indépendantes, cloisonnées, focalisées sur une partie du corps ou un organe et prenant rarement en compte les nombreuses interactions entre ces systèmes de l'organisme humain. Il m'a paru intéressant de sortir l'intestin de l'indifférence dont il est victime de la part du grand public et d'une partie de la communauté scientifique. Il est considéré par les profanes comme un organe secondaire, un simple « conduit » dans lequel transitent les aliments, face à un cerveau, « maître-tout-puissant » régnant sur le corps humain.

Dans ce travail nous allons nous intéresser au lien intestin-cerveau ; comprendre par quels mécanismes et interactions notre microbiote peut avoir un impact sur le cerveau et vice versa. Ces connaissances seront indispensables pour l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de pathologies mentales. Parmi de nombreuses atteintes mentales, nous avons choisi de traiter d'un côté la dépression et l'anxiété et de l'autre les troubles autistiques, de les définir et de démontrer l'impact que peuvent avoir des microorganismes sur ces maladies fondamentalement différentes mais compliquées à vivre au quotidien, dont certains symptômes pourraient être soulagés par ces nouvelles thérapeutiques.

L'objectif de ce travail est de faire l'état des connaissances actuelles sur l'impact des probiotiques chez des sujets atteints de pathologies psychiatriques. Devant l'essor des probiotiques en officine, l'élaboration de nouvelles formules, la commercialisation

de nouvelles souches, quelle est la place future de ces méthodes thérapeutiques dans la dépression, l'anxiété ou l'autisme ?

I. Le tube digestif et ses bactéries

A. Généralités, rapide vue d'ensemble de notre intestin

Nul besoin d'aller chercher derrière les étoiles pour aller trouver une nouvelle forme de vie capable d'interaction et d'organisation. Restons à étudier ce qui se trouve dans notre tube digestif, il y a déjà bien à faire.

1. Le tube digestif

a) *Physiologie*

Le tube digestif est tout sauf un banal tube : il est successivement constitué par la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon), le gros intestin (caecum, colon ascendant, transverse, descendant, sigmoïde) et le rectum(1). Chacune des parties comprend ses particularités histologiques. On pourra cependant retrouver des éléments communs.

L'appareil digestif est constitué de 5 tuniques (couches) concentriques. On les décrit en partant de la lumière du tube digestif de la manière suivante : la muqueuse, la musculaire-muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse, les tissus de la conjonctive externe. On trouve au sein de ces couches les plexus nerveux et vasculaires.

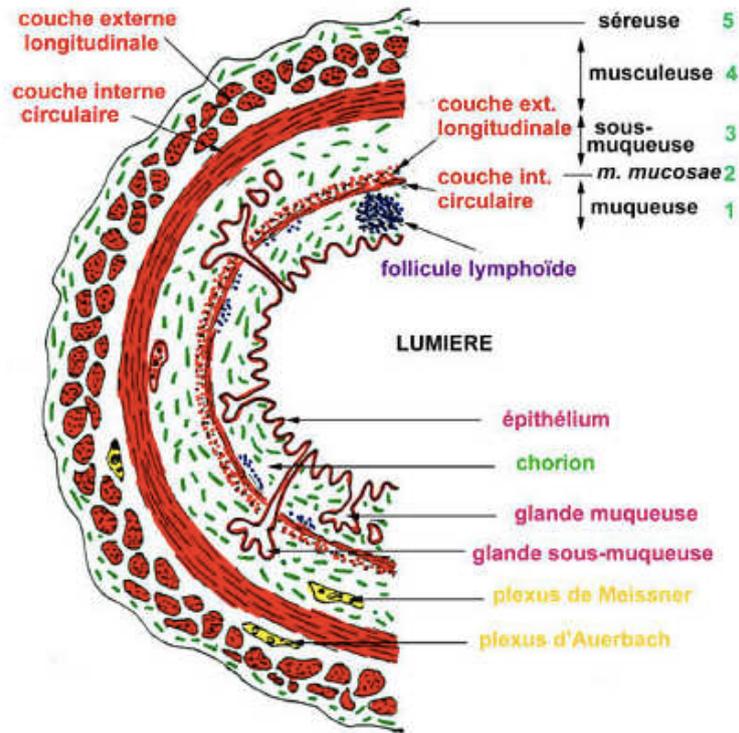


Figure 1 : Schéma de la répartition globale des différentes couches du tube digestif (1)

La muqueuse au niveau de l'intestin grêle est composée de replis appelés villosités assurant les échanges entre la lumière de l'intestin et les cellules. Grâce aux microvillosités des entérocytes on atteint une surface d'échange de 400 m^2 permettant de nombreux moyens de passage que ce soit entre ou à travers les cellules par des canaux, des jonctions cellulaires ou des transporteurs. La perméabilité de l'intestin détermine le passage des électrolytes, des nutriments mais aussi l'entrée des pathogènes ou encore le contact avec les cellules immunitaires.

b) Fonctions

On voit alors qu'il a bien d'autres fonctions que la digestion qui sont assurées par le tube digestif. On trouve une partie importante du système immunitaire au sein des muqueuses de l'organisme : le Mucosal Associated Lymphoïde Tissu (MALT). Ces muqueuses sont au final majoritairement représentées au sein du système digestif (Gut) permettant la désignation de GALT à la composante immunitaire du tube digestif.

- Défenses immunologiques : le Système Gut Associated Lymphoïde Tissu (GALT)

C'est au sein du GALT que siège la production des Immunoglobulines de type A. Le GALT n'est qu'une localisation particulière où s'effectue l'association du tissu lymphoïde aux muqueuses. La paroi du tube digestif est le siège d'une population de cellules immunitaires réparties dans l'épithélium et le tissu conjonctif de la muqueuse et de la sous muqueuse. On y trouve des lymphocytes B, des plasmocytes dans des follicules lymphoïdes.

Les IgA sécrétoires partent en reconnaissance des antigènes situés dans la lumière du tube digestif. Les cellules M (microfold cells) présentes uniquement sur les plaques de Peyer, vont capter par endocytose les antigènes pour laisser des cellules dendritiques effectuer une présentation aux lymphocytes B. Les cellules M sont un lieu de cohabitation pour les cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T et B. C'est en fonction du type de présentation des antigènes aux cellules ainsi que du lieu de rencontre, que l'activation, la différenciation et la maturation des cellules va pouvoir se produire. Le produit final est l'IgA sécrétoire dirigée contre l'antigène luminal. Pour que cet anticorps puisse passer la barrière intestinale, il est associé à un composant sécrétoire qui lui permet de passer l'entérocyte (2).

On définit selon des conditions de présentation plusieurs profils de sécrétion de substances inflammatoires ou antiinflammatoires lors d'une présentation des antigènes à un lymphocyte T. Selon le type d'interleukines, la maturation des lymphocytes T sera d'un phénotype pro-inflammatoire (Th1, Th2 ou Th17) ou anti-inflammatoire, avec des lymphocytes T régulateurs (Treg). Ce sont ces conditions de présentation qui vont dicter la tolérance ou non à la substance exogène.

La réponse immunitaire innée peut aussi se manifester sous forme de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Par le biais de la reconnaissance des antigènes bactériens pathogènes (Pathogen Associated Molecular Patterns) et par les PRR (Pattern Recognition Receptors), le système immunitaire peut créer une réponse (3). La cascade des signaux intracellulaires qui en découlera activera la production de ces cytokines pro-inflammatoires, une vasodilatation, mais également la synthèse de peptides antimicrobiens.

A partir de cet environnement proinflammatoire, on va pouvoir obtenir l'activation, la modulation et le recrutement de polynucléaires et macrophages.

Fonction sécrétoire :

- Production de mucus

Le mucus sert de barrière physique empêchant l'accès des pathogènes aux récepteurs de la surface intestinale. Ce mucus, produit par les cellules caliciformes (Goblet cells), est constitué de composants antibactériens tels que les mucines, défensines et lysozymes. La composition du mucus est variable selon les changements ou dérèglements de la flore microbienne (4).

Le tube digestif est le lieu de sécrétion de nombreuses hormones ou peptides, dont la gastrine, la somatostatine et autres protéines...

- Production de neurotransmetteurs

La sérotonine est un neurotransmetteur qui permet la sensation de bien-être. Or 80 à 90% de cette substance est produite par les cellules de l'intestin. Une grande partie de ces sécrétions est libérée par les cellules entérochromaffines qui tapissent l'estomac et les intestins. Des antidépresseurs tels que la paroxétine, la sertraline et l'escitalopram augmentent la disponibilité de la sérotonine pour le cerveau.

B. Le microbiote intestinal

1. Généralités

Le tube digestif est tapissé par le microbiote, terme sous lequel sont regroupés les micro-organismes tels que bactéries mais aussi virus, champignons, protozoaires, phages et archées vivant à l'intérieur et à l'extérieure du corps humain. Au total, on dénombre une collectivité de 10^{12} bactéries vivant en nous et composant très majoritairement la flore digestive ; mais cette symbiose peut aussi bien être cutanée, génitale ou encore respiratoire. C'est donc 2 à 10 fois plus de bactéries qui nous habitent que de cellules composant le corps humain. Ce microbiote représente près de 2kg de notre poids corporel et possède 200 000 gènes bactériens. On retrouve une majorité de la flore bactérienne au niveau de l'intestin grêle et surtout du colon, car en tant qu'hôte, nous devons fournir à nos bactéries un environnement à pH, température, oxygénation et apport de nutriments adaptés. En échange de tous ces critères

environnementaux les bactéries vont avoir plusieurs rôles fonctionnels à jouer pour leur hôte. C'est cette cohabitation qui permet de définir cette relation de symbiotique.

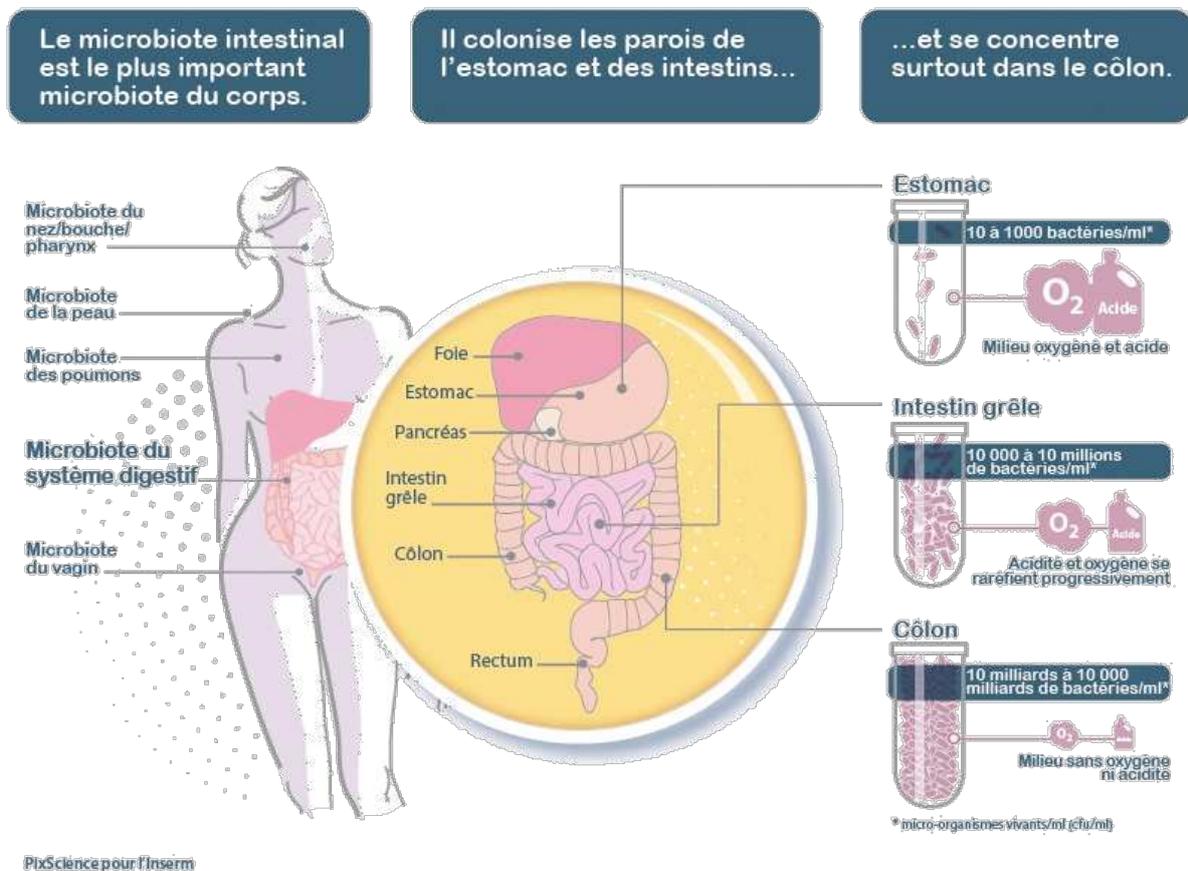


Figure 2 : Vue d'ensemble de la répartition des bactéries sur l'ensemble du corps humain (5)

2. Les fonctions du microbiote

Il est intéressant de noter que depuis les plus anciens temps, les bactéries ont été indispensables à l'évolution des espèces. Chez l'Homme elles jouent de nombreux rôles au sein de l'intestin.

a) Un rôle de barrière

- Tout d'abord notre microbiote intestinal constitue une barrière protectrice contre des microorganismes pathogènes. Il contrôle et empêche la prolifération des virus, bactéries et parasites néfastes.

Nos bactéries commensales sont en effet en constante lutte avec les bactéries pathogènes. Elles vont par mécanisme de compétition stopper l'installation ou la prolifération des bactéries néfastes que ce soit en occupant le site de fixation qui permettrait l'entrée ou l'adhésion du pathogène ou encore par la consommation des nutriments dont elles auraient besoin. C'est par exemple le cas avec le métabolisme d'acides biliaires primaire en acides biliaires secondaires impropre à la prolifération de *C. difficile* par exemple. Elles agissent sur les cellules épithéliales du tube digestif pour que s'effectue une filtration des éléments entrants en modifiant la perméabilité intestinale (6). Le microbiote intestinal a notamment un impact sur l'expression des gènes codant pour la production des protéines des jonctions serrées.

Certaines bactéries dotées de flagelles endiguent la progression des rotavirus (7). Les bactéries du microbiote produisent également des substances appelées bactériocines qui inhibent la croissance des bactéries pathogènes. Elles participent encore à la régulation de la sécrétion des mucines qui forment la barrière physique laissant le pathogène côté luminal des couches du tube digestif, permettant la formation d'une couche qu'il ne peut pas pénétrer (4). Ainsi la présentation entre la bactérie pathogène et le système immunitaire n'a pas l'occasion de se faire. Les Toll Like Receptors (TLR), récepteurs de l'immunité innée présents à la surface de l'épithélium intestinal n'ont alors pas la possibilité d'entrer en contact avec l'antigène.

- Le microbiote joue également un rôle dans l'immunité. Les bactéries sont un soutien direct de la réponse immunitaire.

Les microorganismes permettent d'éviter le développement de l'auto-immunité, régulent certaines lignées cellulaires, entretiennent une communication constante pour contrôler l'inflammation du corps humain, mais aussi paradoxalement pour entretenir la réponse immunitaire.

Certaines bactéries commensales sont productrices d'acides gras à chaînes courtes tel que le butyrate, élément clef dans l'inhibition de la réponse inflammatoire. D'autres, au contraire, participent à la stimulation de la réponse immunitaire. Dans le processus inflammatoire des muqueuses digestives, de fortes concentrations de monoxyde d'azote (NO) sont produites après l'induction de la NO synthétase (8). L'induction de l'enzyme est provoquée par l'effet conjugué de l'endotoxine bactérienne (LPS) et des cytokines, IL-1 et IFN γ . Le NO à forte concentration exerce un effet cytotoxique sur les agents pathogènes parasitaires ou bactériens et participe ainsi à la défense immunitaire non spécifique en tant qu'effecteur direct. Le NO confère aux

bactéries un rôle dans la réponse immunitaire spécifique en orientant une sélection clonale vers la voie Th1 qui correspond à l'immunité cellulaire.

Les microorganismes commensaux jouent un rôle dans la prolifération des cellules immunitaires et leur activation. Une cellule dendritique captant une bactérie va pouvoir initier une réponse immunitaire impliquant les monocytes et les macrophages, stimuler l'activation des lymphocytes T pour inhiber l'installation et prolifération des pathogènes.

Les bactéries commensales sont également présentes pour réguler la réponse immunitaire et participer à une homéostasie globale. La stimulation des lymphocytes T reg ou encore des lymphocytes CD8 est sans cesse renouvelée par un « bruit de fond » généré par le microbiote.

b) *Un rôle dans la digestion*

- La fonction métabolique et nutritionnelle de nos bactéries commensales est essentielle.

Les bactéries commensales participent à la digestion et à l'absorption des nutriments. Ce que le corps humain n'a pas été capable de métaboliser, les bactéries s'en occupent en grande partie quand le bol alimentaire arrive au niveau du colon. A cet endroit, elles assurent la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles.

Elles sont capables d'extraire de l'énergie à partir des glucides issus des fibres qui auraient autrement été directement éliminées dans les selles. Les bactéries assurent l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose et des polysaccharides (9). Elles régulent des voies métaboliques, variant l'absorption des glucides, du magnésium et du calcium. Plus de 99% des enzymes dégradant les glucides sont retrouvées chez les bactéries. Elles font passer chez l'homme, via la fermentation, les polysaccharides sous leur forme de sucre simple, puis d'acides gras à chaîne courte (SCFA). Les principales espèces bactériennes pour lesquelles une activité hydrolytique a été démontrée, appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* mais également des *Clostridium*, *Eubacterium* et *Enterococcus* (10).

On retrouvera en résultat de ces transformations la glycolyse de l'acétate, du butyrate, du propionate, mais également des gazs et micronutriments aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires.

Les protéines peuvent être dégradées par le microbiote du colon et ainsi permettre la récupération des atomes de carbone et d'azote. Les bactéries possédant une activité protéolytique sont les *Bacterioides*, *Clostridium*, *Propionobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. Le résultat de cette protéolyse est l'ammoniac, qui, à trop grande concentration peut altérer la production des acides nucléiques et donc la morphologie des cellules épithéliales résultant d'une barrière épithéliale peu efficace.

En ce qui concerne les lipides, des lipases bactériennes vont permettre d'hydrolyser les chaînes de cholestérol. Les acides gras vont subir des réactions d'hydrolyse, de réduction et d'oxydation ; ainsi 70% du cholestérol sera simplifié via des enzymes bactériennes (11). Une relation directe est observée entre le ratio *Firmicute/Bacterioides* et un régime riche en graisse (régime occidental).

Notre microbiote produit des enzymes mais aussi des vitamines, neurotransmetteurs et leurs précurseurs nécessaires au fonctionnement du corps humain.

Diverses bactéries possèdent des enzymes, dont notre organisme n'est pas naturellement doté, lui permettant d'assimiler certains nutriments. Elles synthétisent ou permettent l'extraction d'autres vitamines essentielles au fonctionnement du corps humain (Vit K, B1, B2, B6, B9, B12, et B8...). Il est à noter qu'historiquement les premières souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbiote et maintenues en isolateurs, ne survivaient pas sans apport exogène des vitamines B12, acide folique, vitamine K et vitamine A. Il sera établi plus tard qu'elles sont bien apportées par nos bactéries commensales.

- Le microbiote joue un rôle de détoxification. Les bactéries neutralisent bon nombre de toxines de notre alimentation

Il est à noter que certaines bactéries sont résidentes plus ou moins permanentes du tractus intestinal ; les unes étant présentes de manière constante quand d'autres, essentiellement d'origine alimentaire, sont juste de passage. Leurs actions respectives sont toutefois toutes aussi importantes.

c) *Action du microbiote sur le cerveau*

Deux catégories de molécules seraient en cause dans l'action de la bactérie sur le cerveau. D'une part celles produites par l'activité métabolique des bactéries et

libérées dans l'intestin dont les acides gras issus de la fermentation, et d'autre part les molécules constituant la paroi des bactéries, leurs cils ou leurs flagelles. Dans le premier cas, elles passent dans le sang ou activent les voies nerveuses qui sillonnent la muqueuse intestinale. Dans le second, elles provoquent la libération par la muqueuse de certains composés, qui à leur tour circulent dans le sang ou activent des fibres nerveuses. En 2010, l'équipe de Derrick MacFabe de la Western Ontario University au Canada (12), a reproduit chez les rats des troubles comportementaux semblables à ceux de l'autisme en injectant dans leurs cerveaux deux acides gras d'origine bactérienne : l'acétate et le propionate.

Par ailleurs, certaines molécules synthétisées par les bactéries sont identiques aux neurotransmetteurs. Parmi eux la sérotonine dont 90% est produite dans notre intestin par les cellules entérochromaffines, mais aussi de la dopamine, du GABA, de l'acétylcholine ou encore de la noradrénaline (13). Certains de ces neurotransmetteurs essentiels, tels que la sérotonine, ne pourraient pas être produits en quantité suffisante sans leur présence.

En ce qui concerne les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries intestinales agissent sur les terminaisons nerveuses entériques la plupart seraient indirects. Le microbiote module l'activité de cellules endocrines de la muqueuse intestinale. Ces cellules sécrètent alors de petits peptides (neuropeptides) qui modifient l'activité des neurones. Ces neuropeptides agissent par exemple sur la satiété ou l'anxiété, soit localement par le système nerveux entérique (SNE), soit à distance, en passant par la circulation sanguine.

Chez la souris, la consommation de *Lactobacillus acidophilus* NCFM et *Bifidobacterium lactis* Bi07, des probiotiques susceptibles de mimer l'action de certains représentants du microbiote, diminue le nombre de récepteurs aux cannabinoïdes et aux substances opiacées à la surface des cellules (14). En conséquence cela abaisse la sensibilité à la douleur, et plus particulièrement chez les patients souffrant de douleurs abdominales.

3. Moyens d'étude du microbiote

Depuis une dizaine d'années des projets internationaux tels que le Human Microbiome Project, MetaHit ou MetaGenoPolis pour ne citer qu'eux (15), fleurissent dans le but d'accélérer l'avancée de nos connaissances sur ces microorganismes qui nous accompagnent à chaque étape de nos vies. Seule une minorité d'espèces

composant le microbiote pouvaient être cultivées *in vitro*. Entre le prélèvement de l'échantillon, les manipulations pour la culture et ensuite l'identification, sa composition pouvait être fortement modifiée, entraînant de faux résultats. Plusieurs études ont montré qu'on a pu identifier 40% des bactéries via la culture jusqu'à aujourd'hui (16). Les expériences mettaient surtout en évidence les espèces capables de survivre en condition aérobie alors que notre intestin est peuplé d'une grande majorité de microorganismes de type anaérobie stricte et d'aéro-anaérobie. Sans avoir les conditions d'identification correctes, il était impossible d'avancer sur la caractérisation du microbiote. Par une approche de détection et de quantification moléculaire, les techniques de séquençage à haut débit ont réussi à donner un nouvel élan à la recherche et sont parvenus à faire avancer l'étude des interactions hôte-microbiote. Elles se sont focalisées sur la recherche du microbiome, c'est à dire l'étude du matériel génétique, voire de l'expression de ce matériel génétique pour caractériser des espèces.

C. Moyens d'investigation de l'axe « microbiote – cerveau »

Les premières techniques d'étude du microbiote étaient fondées sur une culture des bactéries *in vitro* ce qui avait pour inconvénient de n'identifier que des espèces dominantes aéro-anaérobies. Seulement entre le prélèvement de l'échantillon, sa manipulation et son identification, sa composition pouvait être altérée. Puis des techniques d'étude anaérobies ont été développées. Enfin, il a fallu trouver d'autres moyens pour caractériser les espèces sous représentées.

Techniques de bioinformatique:

- La métagénomique

C'est une technique de séquençage et d'analyse de l'ADN contenu dans un milieu. A l'inverse de la génomique qui consiste à séquencer un unique génome, la métagénomique séquence les génomes de plusieurs individus d'espèces différentes dans un milieu donné, ici la flore intestinale. C'est à dire quelles espèces sont présentes, leurs abondances et leurs diversités (17). Deux stratégies sont ensuite possibles pour obtenir des données à partir d'échantillons d'ADN métagénomique. La

plus utilisée et la plus accessible est l'approche ciblée. Elle consiste à amplifier par PCR (*polymerase chain reaction*) un gène (ou une région d'un gène), puis à séquencer l'ensemble des amplicons ainsi obtenus. La cible principale est une région du gène codant l'ARNr 16S qui est maintenant utilisé comme marqueur bactérien. Ce gène est constitué de régions très conservées et de régions variables. Cette approche permet d'appréhender la composition en espèces d'un échantillon.

La seconde stratégie en « *shotgun* », consiste à séquencer directement l'ensemble de l'ADN de l'échantillon sans cette amplification ciblée. Cette approche permet d'accéder à l'ensemble des gènes dominants présents dans l'échantillon et donc d'accéder aux fonctions du microbiome.

Les projets MetaHit ou Human Microbiome Project ont eu pour but de caractériser les espèces dont on a extrait le génome. Ils se sont intéressés à l'identification du génome de notre flore et son association à l'état de santé de l'hôte.

- La métatranscriptomique

Cette technique utilise l'analyse directe de l'ARN des micro-organismes étudiés. Cela permet d'étudier l'expression des gènes et donc l'activité des bactéries. L'inconvénient de cette technique est l'instabilité de l'ARN messager (17).

Tool	Function	Based On:	Platform	Advantages	Disadvantages
Biomarker profiling	Microbiota composition	DNA	NGS	Somewhat cost effective; semiquantitative	Lacks functional information
Metagenomics	Microbiota functional gene capacity	DNA	NGS	Can achieve strain-level resolution	Expensive; computationally intensive
Metabolomics	Metabolic productivity	Metabolites	LC/GC-MS	Targeted or untargeted; semiquantitative	Origin of metabolite is unclear
Metatranscriptomics	Microbial functional gene expression	RNA	NGS	Host and microbial gene transcripts	Requires RNA preservation; host genes may dominate
Metaproteomics	Protein expression	Protein	LC/GC-MS	Semiquantitative	Protein origin not clear

NGS, next generation sequencing; LC/GC-MS, liquid chromatography/gas chromatography-mass spectrometry.

Figure 3: Outils utilisés pour l'étude du microbiote intestinal (18)

Techniques d'étude sur modèles vivants :

Ces modèles sont nécessaires pour l'étude de l'impact de l'absence de microbiote et de l'impact de sa réintroduction chez l'être vivant.

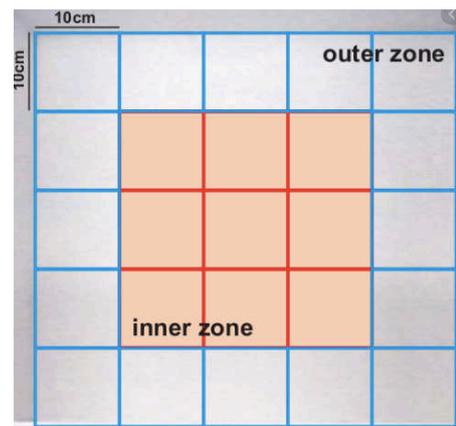
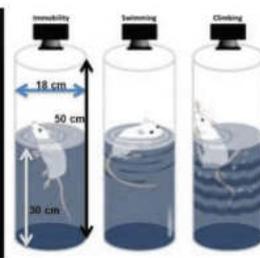
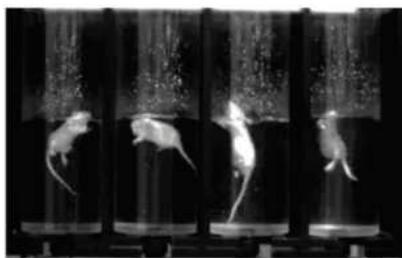
- Animaux axéniques

Le Collège de France définit la souris axénique comme un animal exempt de tout micro-organisme commensal, saprophyte ou pathogène. Cela sous-entend que l'animal est prélevé par césarienne et élevé dans une enceinte stérile. On peut étudier l'introduction d'un micro-organisme et son impact sur le vivant.

Dans de nombreuses expérimentations, les techniques présentées ci-dessous permettent d'évaluer l'impact qu'a le microbiote sur le stress, l'anxiété, l'état dépressif de l'animal.

Type de tests :

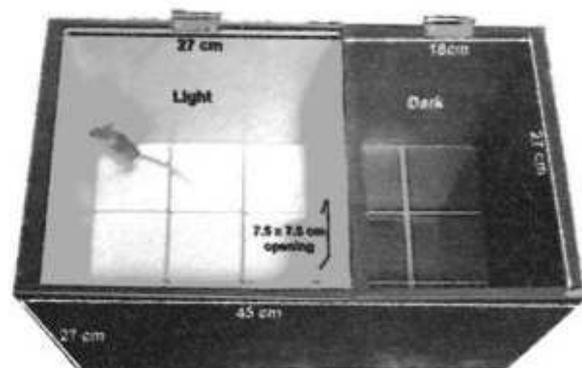
- Elevated plus maze
- Nage forcée
- Open field test
- Light dark box
- ...



1)



2)



3)

4)

Figure 4 : Illustrations des tests sur l'animal permettant l'évaluation d'un état dépressif

Figure 1 Nage forcée(19) : le niveau de stress est corrélé au temps que passe la souris à vouloir sortir de l'eau. Figure 2 Open Field (20) , la souris stressée passera plus de temps proche des parois. Figure 3 Elevated maze (21) le sujet stressé explore moins et se réfugie dans la zone sombre. Figure 4 Light and dark box (22) : une souris témoin passera plus de temps dans la zone lumineuse qu'un sujet anxieux.

D. Impact des différentes familles de bactéries

Le microbiote est composé d'une grande majorité de bactéries anaérobies vivant principalement dans le colon, la variabilité et la quantité de bactéries est moindre par exemple dans notre estomac ou œsophage, dont le pH est acide. A la suite de l'estomac on s'aperçoit alors de la prédominance de deux phyla bactériens que sont les *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, constituant 90% de la population totale de notre tube digestif. Les *Actinobacteria* et *Proteobacteria* constituent pour l'essentiel les 10% du reste de la flore. Le pH tamponné par les biles pancréatiques, hépatiques et vésiculaire permet un pH plus basique.

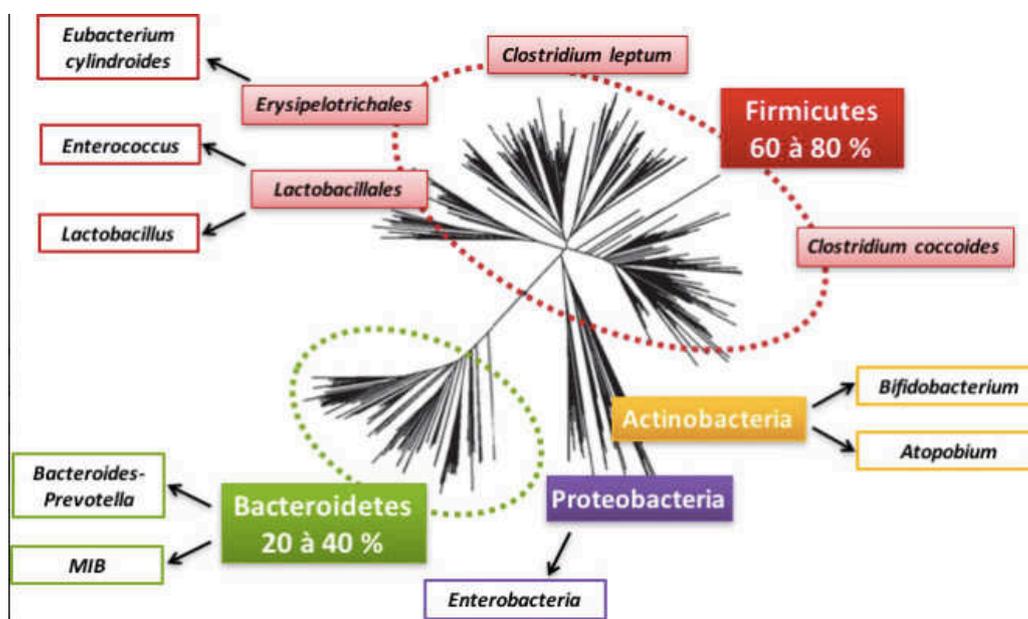


Figure 5 : Schématisation de l'arbre phylogénétique de l'intestin humain (16)

Le phylum des *Firmicutes* est essentiellement constitué de bactéries à Gram positif, cette coloration permettant une caractérisation des parois de bactéries à simple

membrane. On y retrouve les familles *Lactobacillaceae*, *Clostridiaceae*, *Streptococcaceae* ou encore *Enterococcaceae*...

Chez les représentants du phylum des *Bacteroidetes*, on retrouve des bactéries à Gram négatifs (possédant une membrane plasmique et une membrane externe), non fermentantes, majoritairement représentées par les genres bactériens *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*. Chacun de ces genres bactériens peut posséder une fonction propre : les *Bacteroides* sont riches en gènes codant pour la biotine, les *Ruminococcus* pour l'hème, et *Prevotella* pour la thiamine(23).

D'autres espèces présentes en minorité sont certainement très importantes pour le microbiote. L'intérêt de l'étude quantitative et qualitative du microbiote réside dans la prévalence d'un taxon bactérien (unité phylogénétique) par rapport à un autre mais aussi leur évolution dans le temps.

1. Composition du microbiote selon l'hôte : rôle de l'environnement

La caractérisation d'un microbiote est une tâche délicate. Cet écosystème est extrêmement variable. Même si certaines espèces semblent communes à la plupart des individus, avec systématiquement présence des *Bacteroidetes*, *Prevotella* et *Ruminococcus*, chaque individu a un microbiote qui lui est propre. Ainsi, même au sein d'une fratrie de jumeaux, le microbiote sera unique. On observe également une variation de la composition du microbiote au cours de la vie. On retrouve des spécificités de répartition des taxons en début de vie, lors de sa mise en place, et en fin de vie, avec le vieillissement. Ici, le microbiote répondra non seulement aux facteurs externes environnementaux, mais également à l'état de santé globale de l'individu.

L'environnement a un impact très fort sur ce qui pourra composer notre flore bactérienne. Il a par exemple été observé que la façon dont nous venons au monde fait tendre la composition de notre flore vers un type plus ou moins différent selon que nous sommes nés par voie basse ou par césarienne (18). Sans surprise la prise d'antibiotiques modifie plus ou moins transitoirement la composition bactérienne ; ainsi, le fait que cette prise d'antibiotiques intervienne dans les premières années de la vie peut objectiver un impact jusque très tard dans la vie de cet individu (24). Enfin, pour citer un autre exemple, notre alimentation a un impact majeur sur notre flore. Un mode d'alimentation dit « à l'occidentale » (consommation riche en glucides simples, protéines et graisses animales) favorisera les *Bacteroidetes* comme phylum majeur,

alors qu'un régime à base de fibres apportera une répartition avec une prédominance *Prevotella*. Encore une fois, on voit l'impact de l'exposition aux bactéries lors des premières années de vie, car des différences apparaissent entre les individus qui auront été nourris au lait maternel ou artificiel. C'est à ces premiers moments de vie que se met en place le système immunitaire.

Le microbiote évolue également avec le vieillissement (25). En ce qui concerne la personne âgée, on s'aperçoit que la composition de la flore pourrait constituer un facteur de risque dans le diagnostic et la gravité de la maladie d'Alzheimer (26).

a) *Les premiers moments de vie*

Il n'est pas encore bien déterminé quand la colonisation bactérienne commence, que ce soit *in-utero* ou uniquement à partir de la naissance.

On voit cependant que la présence de bactéries commensales chez la mère est importante pour le développement de l'embryon. Chez les souris, la barrière hémato-encéphalique se forme chez l'embryon dans les quinze premiers jours de développement. C'est également à ce moment-là que décroît sa perméabilité(27). Chez la population de souris GF (Gut Free ou sans microbiote), on s'aperçoit qu'à la formation de la barrière hémato-encéphalique, la perméabilité reste telle quelle : la souris produit moins d'occludine et donc de jonctions serrées. L'amélioration de cette perméabilité dépend du développement du microbiote chez les souris GF (28).

Le mode de vie de la mère tel que ses habitudes alimentaires, une obésité ou encore l'activation du système immunitaire joue sur le développement non seulement de la flore, mais également sur le développement mental et physique de l'enfant exposé *in-utero*.

Le profil de colonisation microbienne en accouchement par voie basse sera à prédominance aéro-anaérobie avec des bactéries du genre *Enterococcus*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* d'origine fécale, vaginale et cutané. Lors d'un accouchement par césarienne, la répartition est radicalement différente avec une plus grande représentation du genre *Staphylococcus* par rapport à l'enfant né par voie basse (18). On note que la représentation des genres bactériens n'est pas fondamentalement variable, suggérant une transmission majoritairement dépendante de l'environnement à la naissance et moins de la mère.

La composition du microbiote varie selon les individus, la colonisation à un stade précoce précisant le profil du microbiote futur. Si on se penche sur le mode d'alimentation des enfants de 6 mois, on voit que ceux nourris exclusivement au sein

auraient par exemple une flore digestive plus prompt au métabolisme de vitamines et lipides ou à la détoxification comparés aux enfants non nourris au sein dont le microbiote aurait une activité catalytique des carbohydrates augmentée (29).

On réussit également à dégager une répartition globale des espèces en comparant le microbiote à certaines étapes de la vie. Ainsi chez les nouveaux nés, on retrouve en abondance des *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae* apportés par le lait et des *Clostridiaceae* au premier mois de vie avec assez peu de représentants de la famille des *Lachnospiraceae* et des *Ruminococcaceae* (18). Le lait de la mère, considéré comme stérile, est composé d'oligosaccharides agissant comme un prébiotique permettant le développement des populations d'espèces des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Au moment de la diversification alimentaire chez le nourrisson, on voit la part des bactéries anaérobies prendre une part importante de la répartition des taxons. Entre 1 et 3 ans la répartition du microbiote tend vers celle de l'adulte. L'expression des gènes bactériens vers 7 à 12 ans est cependant différente avec une activation des gènes pour la synthèse de vitamines, synthèse *de novo*, du folate et des voies anti-inflammatoires (18).

Pour résumer, au cours de l'enfance, de multiples facteurs peuvent influencer sur la composition du microbiote : l'alimentation de la mère pendant la grossesse, le stress maternel, le lieu de vie à la sortie du ventre de la mère, la manière dont l'accouchement a eu lieu, que la naissance se soit déroulée à la maison ou à l'hôpital, le fait d'être né prématurément, le choix du lait maternel ou artificiel, le mode d'alimentation de la mère pendant l'allaitement, le fait d'avoir eu recours aux antibiotiques, mais encore de bien d'autres paramètres comme évoluer et grandir auprès d'un animal de compagnie...

b) A l'adolescence

Nous pouvons également nous pencher sur l'étude du microbiote à l'adolescence, période de stress et d'importants changements hormonaux. En étudiant la composition du microbiote, on peut en effet retracer ces changements. La période d'apparition des caractères sexuels secondaire est un moment propice à l'apparition de troubles tels que la dépression, bipolarité, troubles anxieux...

Une variation des taux d'hormones a un impact direct sur le changement de la répartition du microbiote à la puberté. On retrouve chez les souris mâles castrées une stabilité de la flore semblable à celle de la femelle (30).

c) La vie adulte

Une fois adulte, une personne peut également faire varier la composition de sa flore via son alimentation : un régime à base de fibres aura pour conséquence d'augmenter les populations de bactéries fermentantes. La prise de médicaments, la pollution et le stress influence également la composition du microbiote. Cependant, les impacts les plus forts de la modification de la flore bactérienne seront aux âges les plus extrêmes de la vie.

d) La personne âgée

Selon les pathologies dont est atteint l'individu, la malnutrition, la polymédication ou encore l'hospitalisation font que la flore de la personne âgée est très variable. A la ménopause, l'influence oestrogénique a pour conséquence la modulation des populations *Clostridium* et *Ruminococcus*. Autre constante : on retrouve à partir de 65 ans une augmentation du rapport *Bacteroidetes/Firmucute*.

De nombreuses études sont en cours pour voir si les probiotiques ne pourraient pas aider les patients atteints de la maladie de Parkinson ou encore Alzheimer (31)(32)(33).

2. Composition du microbiote selon les pathologies

Les bactéries sont classifiées par taxons allant des Espèces aux Phyla ; en étudiant les ratios des espèces présentes, mais également l'apparition ou disparition de certains groupes taxonomiques, les chercheurs explorent le lien entre les modifications du microbiome et la santé ou, pour le formuler autrement, l'impact de ces modifications sur différentes pathologies. On ne sait toutefois pas toujours si les modifications du microbiote sont les causes des pathologies ou si ce sont les conséquences des pathologies qui modifient le microbiote.

Il est intéressant de se pencher sur le reflet de la composition du microbiote dans divers dérèglements physiologiques (Diabète de Type 2, obésité, ...) ou syndrome inflammatoires (syndrome de l'intestin irritable, maladies inflammatoire chroniques de l'intestin (MICI)...))

On observe une différence entre la composition du microbiote d'une personne obèse et celui d'une personne en bonne santé, normo-pondérée. De telles variations, spécifiques, se retrouvent chez les individus atteints de tous types de pathologies :

asthme, diabète de type 2, syndrome de l'intestin irritable, autisme, maladie d'Alzheimer... Que ce soit à l'âge auquel la maladie s'est déclarée ou à des stades de la vie auxquels la maladie ne s'exprime pas encore. Ainsi des liens entre la composition du microbiote aux premiers stades de la vie et la santé mentale pourraient être mis en corrélation.

On observe également un impact de différents traitements pharmacologiques sur la composition du microbiote (34). L'exemple le plus criant est celui de l'utilisation des antibiotiques, mais d'autres molécules s'avèrent avoir un impact fort sur la composition du microbiote : la metformine, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les laxatifs, mais également des molécules à tropisme neurologique comme la L-dopa, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : Citalopram, Escitalopram (35)...

Les observations les plus récurrentes pour l'instant permettent de dire que la composition du microbiote de l'individu jeune et l'utilisation des antibiotiques ont un lien avec le bon fonctionnement du système immunitaire et du métabolisme à des stades plus avancés de la vie.

- Obésité, diabète, par le biais de l'inflammation de bas grade (18)
- Asthme, allergies

3. Possibilités d'impact sur le microbiote

a) Probiotiques

L'OMS définit les probiotiques comme des « micro-organismes qui lorsqu'ils sont ingérés ou administrés en quantité suffisante exercent des effets positifs sur la santé, au delà des effets nutritionnels traditionnels ». Pour avoir un effet bénéfique sur la santé, les souches doivent être sélectionnées pour l'effet recherché. Les produits doivent être des microorganismes vivants lyophilisés (avec une humidité relative de moins de 4%), résister à l'acidité gastrique et à celle de la bile : les probiotiques doivent parvenir vivants dans le côlon en nombre suffisant. La cure doit être d'au moins 10 jours par mois et enfin avoir bénéficié d'une démonstration de son efficacité tant chez l'homme sain que chez le malade. En pharmacie de ville, on peut ces produits sous forme de gélules, gouttes, poudres... Mais des souches peuvent aussi être retrouvées dans des aliments fermentés comme les yaourts, le kombucha ou encore dans la bière.

A ce jour, ce sont les bactéries appartenant aux genres *Bifidobacterium spp.* et *Lactobacillus spp.* qui sont les plus étudiées. Les levures *Lactobacillus fermentum*, *L. delbrueckii* (Lacteol®) et *Saccharomyces boulardii* (UltraLevure®) ont, elles, été autorisées comme médicaments dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément d'une réhydratation. L'utilisation des probiotiques en général se fait dans le cadre de divers troubles gastro-intestinaux malgré le manque de recommandation par les autorités de santé ou de consensus entre professionnels de santé.

On a vu le terme de psychobiotiques émerger progressivement depuis 2013. Il a été défini par une équipe irlandaise menée par T.G. Dinan (36) comme un « organisme vivant qui, quand (il est) ingéré en quantité adéquate exerce un effet bénéfique sur la santé des patients souffrant de maladies psychiatrique ». Ces bactéries sont non seulement des probiotiques, mais elles produisent et fournissent des substances neuroactives telles que le GABA et la sérotonine qui agissent sur l'axe cerveau-intestin.

b) *Prébiotiques*

Les prébiotiques sont des substances alimentaires composées d'oligo et polysaccharides à courtes chaînes censés promouvoir de façon sélective la croissance de certaines bactéries ou l'activité du microbiote pour apporter un bénéfice santé. Ce sont des substrats potentiels pour la fermentation et l'hydrolyse par les bactéries intestinales, le plus souvent des fibres utilisées par les bactéries bénéfiques de la flore de l'individu.

c) *Transplantation fécale*

La transplantation de microbiote fécale (TMF) consiste à administrer une préparation de matière fécale issu d'un sujet sain à un patient atteint d'une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal, en vue d'une action thérapeutique. A ce jour la seule indication validée est l'infection récidivante à *Clostridioides difficile*, même si des études s'intéressent à l'intérêt de la TMF dans certaines pathologies en cas d'inefficacité de l'arsenal thérapeutique existant actuellement ou encore d'impasse thérapeutique (rectocolite hémorragique, syndrome de l'intestin irritable, symptômes de l'autisme, DT2 ou éradication du portage de bactéries multi-résistantes...).

Nous ne sommes qu'aux prémices des découvertes montrant que la composition de notre microbiote peut avoir sur notre santé mais ce que nous montrent avec certitude les études c'est qu'au final un microbiote sain est unique à chaque individu.

On voit cependant depuis quelques années apparaître des études prometteuses sur le lien entre microbiote et des pathologies à tropisme neurologique, parallèlement à la proposition de l'utilisation des probiotiques dans les traitements du syndrome de l'intestin irritable, des symptômes des enfants atteints de troubles et déficits de l'attention ou encore de l'autisme.

II. Le lien cerveau - intestin

Il est de plus en plus commun dans les ouvrages de vulgarisation médicale d'entendre le terme de « deuxième cerveau » pour désigner le système digestif. Il est justifié non seulement par le nombre de neurones composant le système nerveux entérique (plus de 200 millions), mais également par le fait que 80% des fibres nerveuses qui véhiculent l'information via l'axe cerveau-intestin sont afférentes, c'est-à-dire partent de l'intestin pour se diriger vers le cerveau.

Le système nerveux de l'individu est composé du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP). Le SNP est celui qui nous intéresse et distingue d'un côté le système nerveux végétatif ou autonome (SNA) et de l'autre le système nerveux entérique (SNE).

A. Système nerveux autonome – végétatif : Généralités

Le système nerveux autonome représente la partie du système nerveux non soumise au contrôle volontaire. Il est structuré selon trois composantes : les systèmes nerveux sympathique (SNS), parasympathique (SNPS) et entérique (SNE).

Les deux premiers se répartissent des composantes antagonistes via des neurotransmetteurs différents : l'acétylcholine pour le SNPS et l'adrénaline et noradrénaline pour le SNS. Le SNA est doté d'une composante motrice (action sur la pression sanguine, augmentation de la fréquence ou force cardiaque, dilatation ou contraction des pupilles, fréquence respiratoire, motilité intestinale, contrôle de la sécrétion des glandes ...) ainsi que d'une composante sensorielle (proprioception, sensibilité viscérale, taux d'oxygénation...).

Nous allons centrer notre étude sur l'interaction du microbiote avec le SNA et éclairer la manière dont ces interactions peuvent avoir un impact sur la motilité et la perméabilité intestinale ainsi que leur implication dans l'inflammation. De nombreuses pathologies ont pour origine une inflammation diffuse, le système digestif peut jouer un rôle clef dans ce domaine. On rappellera la composante inflammatoire des pathologies du métabolisme (obésité, diabète), des pathologies avec une composante auto-immune (allergies, sclérose en plaque, MICI...), mais également celles associées à de la neurodégénérescence (Parkinson et Alzheimer).

B. Système nerveux entérique

Le système nerveux entérique est constitué de 200 millions de neurones se répartissant autour de la muqueuse intestinale. Ces neurones aussi bien sensitifs (20% des neurones) que moteurs, sont également reliés entre eux par des interneurons qui leur permettent de constituer des plexus.

Le SNE est un système nerveux constitué majoritairement de deux plexus. Nous avons détaillé plus haut les différentes couches de tissus composant le tube digestif, on retrouve donc l'innervation du tube digestif localisée entre les muscles longitudinaux et les muscles circulaires : c'est ce qu'on appelle le plexus myentérique (ou d'Auerbach) contrôlant la motricité. Sans avoir recours au SNC central une distension dans l'œsophage va induire via les neurones moteur une motilité appelée péristaltisme, permettant le mouvement jusqu'au rectum. Un deuxième plexus existe dans la sous-muqueuse : le plexus de Meissner (ou plexus sous muqueux) qui contrôle les sécrétions nécessaires à la digestion et à l'absorption.

Le SNE est relié au SNA pour une coordination des actions.

On retrouve dans le système nerveux entérique la production des mêmes neurotransmetteurs que dans le cerveau, tels que la noradrénaline, l'acétylcholine, le GABA et la sérotonine, mais également des neurotransmetteurs et assimilés qui lui sont propres comme la leu-enképhaline, met-enképhaline, VIP (vaso intestinal peptide), CCK (cholecystokinine) et le NO. Il est à noter que 90% de la production de la sérotonine (hormone du bien-être et de la récompense) se fait dans le tube digestif tout comme 50% de la production de la dopamine.

En contact direct avec la muqueuse et les cellules musculaires lisses on retrouve les neurones cholinergiques qui libèrent l'acétylcholine, neurotransmetteur excitateur. L'acétylcholine va entraîner par sa fixation sur des récepteurs muscariniques l'inhibition de la libération de noradrénaline et via les récepteurs nicotiniques entraîner sa libération.

On trouve également des neurones non adrénergiques/non cholinergiques (NANC) qui seront inhibiteurs. Ces derniers libèrent des neurotransmetteurs tels que le NO, le VIP et l'Adenosine tri-phosphate (ATP).

Les changements dans le microbiote peuvent être provoqués de manière directe ou indirecte par le SNE. Il peut par exemple agir sur la motilité intestinale via le SNPS impliquant une répartition des pro et prébiotiques de manière différente dans l'intestin grêle et le colon (18)(37). Un dysfonctionnement dans l'innervation du SNA induit des soucis de transit, de motilité intestinale, des défauts de sécrétion.

Interaction des micro-organismes avec le SNE

Les bactéries sont capables de sécréter des métabolites tels que des neurotransmetteurs pour communiquer entre elles mais également avec les axones et de générer une neuromodulation. On retrouve dans la liste de ces substances de la sérotonine, des précurseurs et des métabolites de la tryptophane, du GABA et des catécholamines. De nombreuses études ont démontré que par la sécrétion seule des bactéries de neurotransmetteurs, un individu peut ressentir de l'anxiété (18).

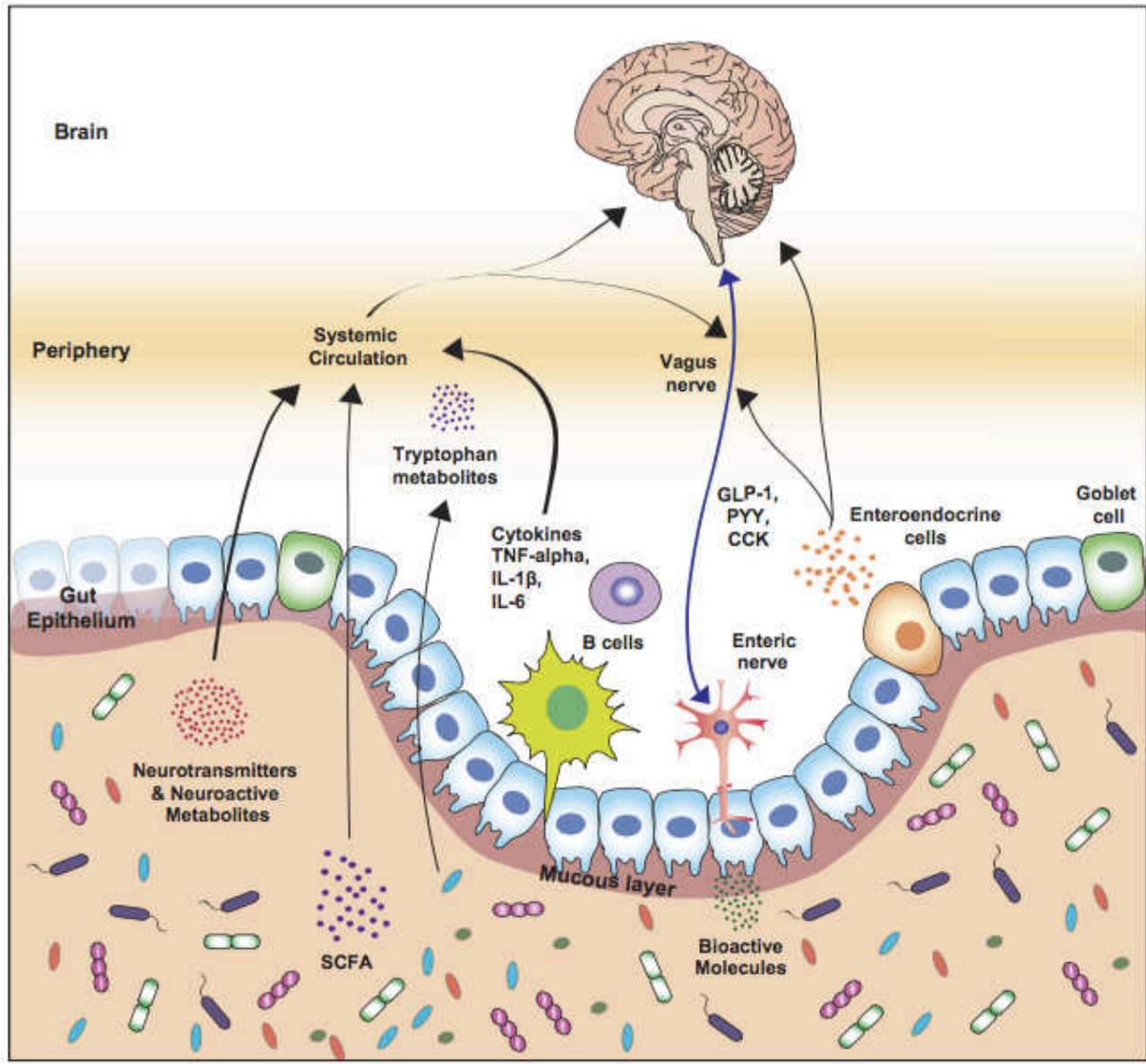


Figure 6 : Schématisation des mécanismes de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau: métabolisme hépatique et vésical, réponse immunitaire, innervation neurologique, signalisation entéroendocrine et des métabolites microbiennes. (18)

CCK, cholecystokinin; GLP-1, glucagon-like peptide-1; IL, interleukin; PYY, peptide YY; TNF, tumor necrosis factor; SCFA, short-chain fatty acid

D'autres études ont révélé le lien entre l'excitabilité des neurones et certaines bactéries. Ainsi, *Lactobacillus reuteri* DSM aurait la capacité via son interaction avec le canal TRPV1 calcium dépendant de diminuer l'intensité du message nerveux de la douleur succédant une distorsion intestinale ou une stimulation à la capsaïcine (38).

C. Nerf vague

1. Définition

Le nerf vague est le 10^{ème} nerf crânien, et le lien le plus direct connectant le tractus digestif et le cerveau. Il émerge du bulbe rachidien, c'est à dire la partie basse allongée du tronc cérébral, pour sortir de la boîte crânienne et se diriger via l'arrière de la jugulaire vers le cœur, les poumons, le tractus digestif pour finir sa course sur la face postérieure de l'estomac. Il est à noter que la partie distale du tube digestif est innervée par des fibres sacrées (cadre gauche colique, colon descendant et rectum) de S1 à S3.

C'est un nerf mixte qui véhicule les informations sensibles, sensorielles, motrices et végétatives parasympathiques. Il innerve une grande majorité des viscères. Il est composé de 80% de fibres afférentes et de 20% de fibres efférentes transmettant des informations vitales pour la respiration, digestion et régulation de la fonction cardiaque.

Les neurones pre-ganglionnaires vont trouver leur origine, pour la composante motrice, dans les nerfs splanchniques et le noyau dorsal du nerf vague pour aller faire synapse avec les neurones post-ganglionnaires qui composent les plexus entériques. Les neurones gérant la composante sympathique viennent des ganglions paravertébraux (ganglions coeliaque, mésentériques supérieurs et inférieurs) et pour aller rejoindre via leurs neurones le plexus entérique.

C'est ainsi que les fibres des systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques efférentes se partagent le contrôle moteur du tube digestif, le SNS ralentissant le transit et le SNPS entraînant sa motilité. On retrouve ce mode de fonctionnement pour les fonctions sécrétoires et vasculaires.

La stimulation du nerf vague entraîne la production d'acétylcholine, entre les neurones qui auront pour rôle de dilater le calibre des bronches, diminuer la fréquence des battements du cœur, augmenter la contraction des muscles lisses utilisés pour la digestion et augmenter la sécrétion de la salive et autres sucs digestifs. Outre les fonctions motrices, il possède aussi des fibres efférentes jouant un rôle dans la composante sensitive.

Le nerf vague est essentiel dans notre étude de l'impact des probiotiques sur le cerveau : deux études réalisées par les équipes de Premysl Bercik de l'université

McMaster au Canada et Javier bravo en 2011 ont révélé que les probiotiques sont incapables, si le nerf vague est coupé, d'atténuer les comportements anxieux (39) ou dépressifs.

D. L'axe hypothalamo hypophyso-surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (HHS) relie le système nerveux central au système endocrinien. Devant la perception du danger par l'individu, le corps réagit en mettant en jeu l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales. Les surrénales vont sécréter des glucocorticoïdes qui vont aller interagir via des neurotransmetteurs sur le cerveau et d'autres organes.

En situation de stress l'hypothalamus sécrète le CRH (cortico releasing hormone) qui va agir sur l'hypophyse pour qu'il produise par extension une autre hormone : l'ACTH (adenocorticotropine). Elle circule dans le sang pour aller atteindre les glandes surrénales. Ces glandes vont produire le cortisol qui pour former une boucle de rétrocontrôle négative pour arrêter la libération de CRH par l'hypothalamus.

Un dysfonctionnement de cet axe est mêlé à des nombreuses pathologies psychiatriques. De plus en plus d'études démontrent l'impact du microbiote sur l'axe HHS, en commençant par attester le fait que les niveaux de corticostérone chez la souris axénique étaient supérieurs à ceux du sujet témoin. Une fois colonisé par un microbiote ceux ci reviennent à la normale. Les notions de développement d'un microbiote régulant l'anxiété et la réaction face à un stress ont commencé à émerger. Dans les troubles de l'humeur et les pathologies neurodégénérative, on s'aperçoit qu'une grosse composante est due à des facteurs de l'inflammation.

III. Pathologies du SNC impactées par le microbiote

A présent que le lien entre le système digestif et le système nerveux central à bien été établi on peut envisager qu'en jouant sur certaines composantes de notre microbiote on pourrait avoir un impact positif sur certains aspects de pathologies nerveuses. De nombreux papiers fleurissent cherchant un impact plus ou moins direct ainsi que des relations cause à effet qu'aurait le microbiote sur la dépression, les troubles autistiques, mais aussi des stratégies thérapeutiques ciblant le microbiote.

A. Les syndromes dépressifs majeur

1. Définition

Le trouble dépressif peut toucher 15 à 20 % de la population générale et à tous les âges de la vie avec un ratio homme/femme de 1/2. On trouve comme manifestations clinique un décalage social, une souffrance personnelle majeure pouvant mener chez 5 à 20% des patients diagnostiqués au suicide. Même si il existe un éventail varié de symptômes à répercussion socioprofessionnelle, la dépression repose sur des critères de diagnostic très précis déterminés par le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder), l'échelle de Hamilton ou encore la CIM – 10 (classification internationale des maladies) (40). Une évaluation clinique doit permettre de distinguer des épisodes dépressifs caractérisés de « modérés à sévères » ou « isolés transitoires » nécessitant une prise en charge médicamenteuse ou non. Cette prise en charge médicamenteuse n'est qu'un élément d'une démarche thérapeutique globale pour laquelle un accompagnement psychothérapeutique est nécessaire.

a) *Etiologie*

La cause exacte des troubles dépressifs reste inconnue même si un mélange des composantes d'hérédité et de dérégulation de la neurotransmission sont récurrentes. On retrouve des anomalies de neurotransmission cholinergique, catécholaminergique (adrénaline ou dopamine), glutaminergique et sérotoninergique. Les traitements utilisés de nos jours agissent sur cette composante de neurotransmission. Le dysfonctionnement neuroendocrinien est présent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophysaire.

La dépression est plus fréquente chez les apparentés au 1^{er} degré des patients déprimés et la concordance entre jumeaux monozygotes est élevée. La génétique tend aussi à moduler la réponse de l'individu face à des évènements indésirables.

Des pathologies (type Alzheimer, sclérose en plaque, anomalie surrénalienne, pathologies thyroïdienne, etc...) peuvent entraîner un épisode dépressif. La dépression dans ce cas là est catégorisée comme secondaire. Elle peut être déclenchée à la suite d'un trouble psychiatrique comme un trouble du sommeil, trouble anxieux, trouble du comportement alimentaire. Certains médicaments peuvent aussi déclencher ce type de dépression : certains antihypertenseurs, les contraceptifs, les

antalgiques... La composante environnementale est importante : un élément déclencheur comme le chômage, décès, agression... peut être la cause d'une dépression.

Le fait d'avoir déjà connu un épisode dépressif rend le patient plus sujet à la récurrence.

b) Classification et diagnostic

En l'absence de biomarqueurs de la maladie, le diagnostic se fait sous forme d'interrogatoire clinique. Selon la classification DSM – 5, l'épisode dépressif doit persister au moins deux semaines avec la présence de minimum deux des trois caractéristiques suivantes :

- Humeur dépressive, c'est à dire tristesse permanente et intense, anxiété, parfois indifférence
- Perte de l'élan vital, c'est à dire perte de d'intérêt et de plaisir aux tâches du quotidien
- Fatigue, plus marquée en début de journée

On doit ajouter au moins l'un des critères suivants pour atteindre un minimum de quatre symptômes :

- Perte de la confiance ou de l'estime de soi
- Sentiment injustifié de culpabilité excessive ou inappropriée
- Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire
- Sentiment d'angoisse quasi permanent, notamment au réveil
- Ralentissement psychomoteur
- Perte d'appétit, associée parfois a une perte de poids
- Trouble de l'attention, de la concentration et de la mémoire.
- Trouble du sommeil

Ce tableau doit être accompagné d'une perte de liens sociaux ou professionnels, d'une souffrance cliniquement visible sans cause toxique ou médicale et sans épisode maniaques ou hypomaniaques.

2. Mécanisme biologique

Le mécanisme biologique du syndrome dépressif reste de nos jours relativement obscure, mais présente plusieurs explications possibles, sûrement interconnectées pour certaines.

a) *Différentes hypothèses (41)*

- Un déficit monoaminergique : cette théorie repose sur une déficience en Noradrénaline et ou en Sérotonine et donc de la neurotransmission. Cette théorie est renforcée par l'efficacité des traitements antidépresseurs agissant sur ces neurotransmetteurs.
- Un fonctionnement anormal des récepteurs : le peu de neurotransmetteurs disponibles entrainerait une diminution de la quantité des récepteurs aux monoamines et une hypersensibilité anormale de ces récepteurs. Le tout entrainerait une transmission altérée du message.

De haut taux de glucocorticoïdes chez le rat altèrent certains récepteurs sérotoninergique, en augmentant les récepteurs corticaux 5HT2a et diminuant les récepteurs 5HT1a de l'hippocampe.

Ces récepteurs aux glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes sont situés dans l'hypothalamus et l'hippocampe. Ce sont des zones impliquées dans le contrôle de l'humeur et de notre capacité à ressentir du plaisir.

On a également trouvé des effets importants des facteurs inflammatoires dans l'activation de l'axe du stress sur la dépression.

- Une insensibilité de l'axe hypothalamo-surrénalien : on observe chez les patients dépressif un taux de cytokines pro-inflammatoire élevé ($TNF\alpha$, IL-1 et IL-6...).

Ce stress constant rendrait le rétrocontrôle de la sécrétion du cortisol, hormone du stress, moins efficace. Il en résulterait une hypercorticostérolémie.

Chez les personnes dépressives on trouve une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

De nombreux patients sérieusement déprimés ont un taux de cortisol sanguin élevé provoqué par un stress chronique. Chez les déprimés cette boucle ne fonctionne plus, d'où une production excessive de CRH et donc de cortisol. Les glucocorticoïdes à leur tour agiraient sur le système sérotoninergique du patient (42) réduisant la disponibilité des précurseurs des neurotransmetteurs ou altérant leur métabolisme.

- Un système GABA altéré : l'altération du cycle de recyclage du GABA dans le SNC entrainerait des troubles bipolaires, des troubles anxieux et de la dépression.

- Un dysfonctionnement thyroïdien

Un état dépressif peut être un des symptômes d'une anomalie de fonctionnement de la thyroïde.

- Une pathologie neurodégénérative : La sécrétion du facteur neurotrophique BDNF, facteur de croissance impliquée dans la neurogènes, serait diminuée et associée à une atrophie de l'hippocampe et d'autres structures limbiques (impliquées dans les fonctions de l'humeur).

b) Traitements pharmacologiques de la dépression

On classe les traitements antidépresseurs selon leur mode d'action et par extension leur structure chimique.

- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ISRS : fluoxetine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram
- Ceux qui augmentent la transmission mixte serotoninergique et noradrenergique :
 - o les imipraminiques : imipramine, amytriptiline, clomipramine, dosulépine, doxépine
 - o les antagonistes des récepteurs alpha 2 : mirtazapine, miansérine
 - o Inhibiteurs de la recapture IRSNA : Venlafaxine, milnacipran, duloxétine
 - o Les atypiques augmentant la transmission nerveuse par des mécanismes annexes
- Les inhibiteurs de la dégradation des monoamines : IMAO : moclobémide, iproniazide

Ces traitements médicamenteux entraînent de nombreux effets secondaires (nausées, vomissements, anxiété, prise de poids, maux de ventre...) qui sont à l'origine d'une mauvaise adhérence. C'est pourquoi, il faut au préalable discuter avec le patient des bénéfices du traitement ainsi que des potentiels effets indésirables pour que le projet thérapeutique puisse être mis en œuvre. Ceci dans le but de la meilleure observance thérapeutique possible.

3. Impact du microbiote sur le syndrome dépressif

Le lien entre la composition du microbiote et le syndrome dépressif a clairement été établi. On trouve chez la souris axénique, c'est à dire dépourvue de flore, des symptômes de dépression une fois que leur intestin est colonisé par la transplantation fécale d'un sujet dépressif (43)(44). Par la suite, l'étude par séquençage du microbiome s'est également avérée intéressante. On remarque un moins grand nombre d'espèces telles que *Coprococcus* et *Dialister* chez le sujet dépressif. De manière générale, les patients souffrant d'un syndrome dépressif majeur ont leur flore caractérisée par une présence exagérée du genre *Bactérioidetes* et un manque de *Blautia* et *Eubacterium*(45). L'étude de Yang et Zheng et al. de 2020(45) a permis de sélectionner un panel de 47 espèces de bactéries caractérisant le syndrome dépressif majeur. Les *Faecalibacterium* et les *Coprococcus* sont associées via, la production de butyrate, à une meilleure qualité de vie. Cette caractérisation des espèces et la différence de répartition des espèces entre les sujets sains et les sujets atteints de syndrome dépressif majeur reste constante chez les populations même avec des divergences dans le style de vie, l'alimentation ou la consommation tabagique.

Le microbiote intestinal peut interagir avec l'hôte via les molécules qu'il libère dans la lumière intestinale ou par les molécules qui le constitue comme les molécules de sa paroi. Son action semble être ciblée sur deux systèmes différents : le système inflammatoire et la production de neurotransmetteurs.

a) La composante inflammatoire

De manière récurrente les marqueurs proinflammatoires tels que les cytokines IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α et la CRP sont présents à des concentrations élevées quand ils sont étudiés chez les sujets souffrants de dépression. Cette inflammation globale active le système HHS. On peut donc noter dans un premier temps une diminution de diversité du microbiote chez le sujet dépressif qui serait corrélée à une production augmentée de cortisol (43). Ainsi un profil des bactéries à tendance pro-inflammatoire irait agir sur la composante inflammatoire de l'origine de la dépression. Les *Bactérioidetes* ont un rôle important dans les mécanismes immunitaires et le métabolisme notamment celui des acides aminés et des lipides. Elles peuvent induire des modulations des niveaux cytokiniques et contribuer à induire un environnement

inflammatoire (46). A l'opposé les bactéries du type *Blautia* ont caractérisé un environnement à médiateurs anti-inflammatoires.

Cette inflammation aurait aussi un impact sur la perméabilité intestinale, compromettant l'intégrité des jonctions serrées conduisant à ce que les anglo-saxons appellent un « leaky gut » ou intestin passoire. A ce moment là, bon nombre de toxines peuvent se déverser dans le système sanguin, parmi lesquelles le LPS des entérobactéries (47). L'utilisation de probiotiques pour rétablir cet équilibre et donc cette intégrité intestinale est à l'étude chez le sujet souffrant de syndrome dépressif. Les endotoxines ne pourraient alors plus se déverser dans la circulation sanguine et donc diminuerait la réponse inflammatoire.

La consommation de probiotiques permet l'expression du brain derived neurotrophic factor (BDNF). Ce facteur de croissance est important pour la plasticité cellulaire de notre cerveau, activer la mémoire et est anormalement bas chez la personne souffrant de dépression.

Ce qu'on retrouve dans une majorité d'études est que la pauvreté de la diversité des bactéries intestinale est corrélée à la fréquence des syndromes dépressif. Ainsi une qualité de vie « pauvre » c'est à dire avec une alimentation pauvre en fibres induirait un profil à tendance dépressive.

b) Production des peptides par le microbiote intestinal

Lach et Schelleken cherchent à démontrer l'impact de la production des peptides par le microbiote intestinal dans les syndromes anxieux et dépressifs (48). Certaines souches de probiotiques modulent la sécrétion des peptides suivants menant à un impact sur la santé mentale et le bien être de certains patients :

- Famille des Neuropeptides Y : PYY (peptide YY)
- GLP-1 (glucagon like peptide -1)
- CRF (corticotrophine releasing factor)

L'étude de l'impact d'un faisceau de bactéries a été étudié pour montrer leur impact sur le syndrome dépressif et l'anxiété chez le rat mais des nombreuses bactéries différentes sont impliquées et il est nécessaire de déterminer leur impact sur des stress de nature différentes. L'administration de *Clostridium butyricum* permet l'arrêt de l'augmentation des niveaux de CRF chez les patients avant une intervention chirurgicale. On note chez ces mêmes patients une diminution de l'anxiété précédant l'intervention suggérant un impact sur l'axe du stress.

Le mécanisme d'induction de production de CRF par ces bactéries est encore inconnu

à ce jour.

- CCK (cholecystokinine)

Permet de libérer les enzymes du pancréas, la bile de la vésicule biliaire, elle a également une action anorexigène et une action sur la sensation de la douleur.

- Ghrelin

Produite majoritairement par le tractus intestinal et une petite partie par l'hypothalamus ce peptide quand il vient à manquer entraîne une dépression, et dans le contexte de troubles alimentaires, l'anorexie et la boulimie.

- Ocytocine

Cette hormone est produite dans le cerveau par l'hypothalamus et retrouvée dans le sang. *L. Reuteri* permet de rétablir un niveau d'ocytocine normal chez les patients dépressifs.

c) Composante des métabolites de neurotransmetteurs

La production d'acide butyrique (GABA) par des profils bactériens (*Coprococcus* et *Faecalibacterium*) a été étudiée pour pouvoir évaluer son impact sur l'humeur des sujets étudiés (49). L'étude Hollandaise DutchLifeLines DEEP a mis en évidence le potentiel neuroactif des métabolites bactériens sur l'humeur(39). Elle identifie différents profils bactériens à corrélés avec la qualité de vie des patients prélevés. Ainsi la présence des bactéries des genres *Faecalibacterium* et *Coprococcus spp.*, productrices de butyrate, sont associées de manière récurrente à une qualité de vie améliorée. On trouve une diminution des *Coprococcus spp.* chez les patients dépressifs, même après avoir écarté l'impact des traitements antidépresseurs sur la flore.

En ciblant et mettant en culture différentes bactéries on identifie des populations qui aident au métabolisme ou la production de neurotransmetteurs. Les dérivés de la dopamine ou encore du GABA ont été retrouvés avec des profils bactériens particuliers (50). Les bactéries capables de métaboliser en grande quantité le GABA sont impliquées dans la littérature dans l'observation des bonnes fonctions cérébrales et du comportement (51). On voit l'intervention des bactéries dans la formation de l'acide 3,4 dihydroxyphenylacétique (DOPAC), qui est un métabolite de la voie du métabolisme de la dopamine, la voie de signalisation principalement retenue par J. Cryan pour impacter la dépression est celle du glutamate et du GABA. On observe une modulation de l'activité de gènes microbiens régulateurs des enzymes permettant la transformation d'arginine ou de glutamate en GABA (45).

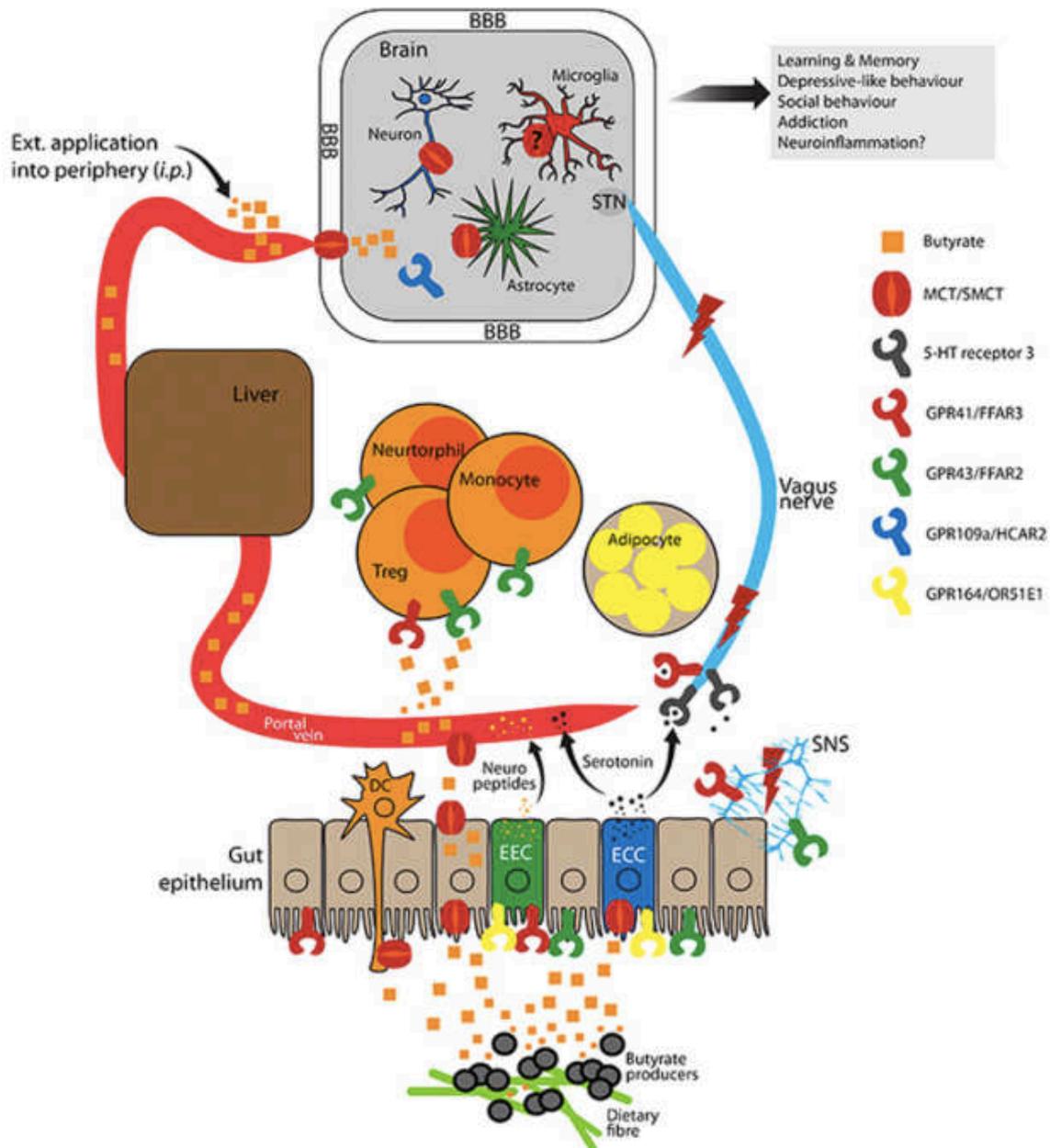


Figure 7 : Résumé schématique des effets du butyrate sur la physiologie de l'hôte et de ses fonctions cérébrales (51)

STN: Solitary tract nucleus; BBB: Blood brain barrier; SNS: Sympathetic nervous system; EEC: Enteroendocrine cell; ECC: Enterochromaffin cell; DC: Dendritic cell; Treg: T-regulatory cell.

La première étude majeure a été réalisée par l'équipe de Desbonnets en 2008 (52) puis 2010 (53) dans laquelle l'effet de *Bifidobacterium infantis* a été comparé à celui de du Citalopram face à un stress induit : la séparation du sujet de sa mère. Le premier indicateur du stress encouru et de sa conséquence sur l'individu a été la

mesure du poids. Au cours de cette étude les tests de nage forcée ont été utilisés ainsi que des dosages de monoamines, cytokines, neurotransmetteurs et hormones. Le traitement par Citalopram et *Bifidobacterium infantis* a réduit l'immobilité et amélioré la nage des rongeurs lors du test de nage forcée. Les rongeurs sous traitement ont gagné plus de poids que le groupe sans traitement et séparé de la mère. Les traitements ont restauré le taux de noradrénaline dans le locus coeruleus, le taux d'ARNm de la CRF et le taux d'Il-6, tous trois marqueurs d'anxiété et dépression. Ces études suggèrent que cette souche via une modulation du système immunitaire et par diminution des cytokines pro-inflammatoires et des neurotransmetteurs (tryptophane, noradrénaline, monoamines) a un impact important sur l'humeur du rat.

Une autre souche, *L. helveticus NS8*, a été sélectionnée par une équipe chinoise (54) et testée sur les rats montrant un impact sur les marqueurs inflammatoires et sur les neurotransmetteurs. Les animaux présentaient un comportement moins anxieux et leurs tests évaluant la dépression et l'anxiété par rapport à l'administration d'un antidépresseur régulièrement utilisé chez l'homme : le Citalopram, montraient des résultats particulièrement encourageants.

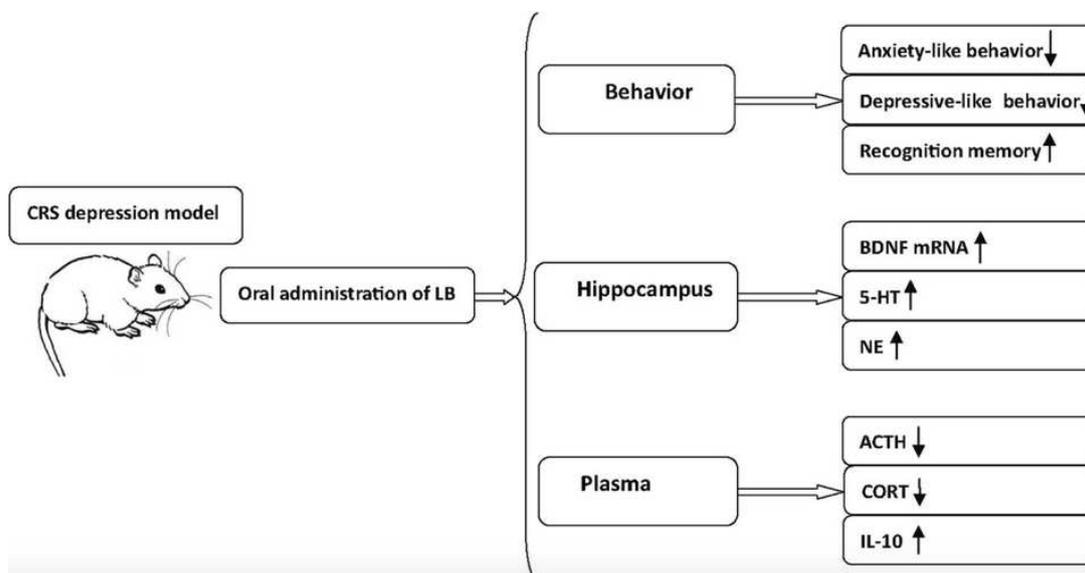


Figure 8 : Impact du *L. helveticus NS8* sur différentes composantes : comportement, marqueurs inflammatoires et neurotransmission (54)

Depuis, certaines papiers scientifiques cherchent à démontrer l'impact qu'ont certaines souches et l'association de souches microbiennes sur l'humeur d'une population humaine cible. *L. acidophilus*, *L. casei*, et *B. bifidum* ont été administré chez

des personnes âgées et ont témoigné d'une amélioration des scores de dépression chez les sujets ayant pris ces souches (55).

Une autre étude a estimé une différence significative entre le niveau de dépression et d'anxiété chez la femme en post-partum, comparant une population ayant pris *L. rhamnosus* HN001 pendant la grossesse et une contrôle (56). L'étude se fait des 14 semaines d'aménorrhée jusque les 12 mois de l'enfant. L'étude du comportement se fait via un questionnaire d'évaluation de la dépression : l'EPDS (Edinburg Postnatal Depression Scale) et d'un questionnaire STAI6 (State Trait Anxiety Inventory 6) évaluant l'anxiété. On retrouve une différence non significative de 16,5% dans le groupe HN001 vs 23,5% de femmes montrant des signes de dépression dans la population placebo. Quand on s'intéresse à l'anxiété celle-ci est significativement plus faible lors de la supplémentation en probiotiques *L. rhamnosus* HN001.

Plusieurs travaux ont étudié l'impact de *B. longum* R0175 et *L. helveticus* R0052 sur les syndromes dépressifs chez des patients diagnostiqués mais ne prenant pas d'antidépresseurs (57)(58). Une diminution du score de dépression a été observée ainsi qu'une amélioration de la voie de neurotransmission du tryptophane. L'évolution des symptômes était évaluée grâce à des questionnaires traitant de la qualité du sommeil, de l'anxiété ressentie ou encore de la capacité à ressentir du plaisir. Si ces derniers paramètres semblent être modifiés par la prise de probiotiques dès les 4 premières semaines il faut attendre la 8^{ème} semaine pour que la qualité du sommeil soit améliorée. En 2017 Romijn et son équipe avaient, en utilisant les mêmes souches bactériennes, observés des résultats non significatifs (59). Les patients recrutés dans cette étude pouvaient avoir déjà été traités par des antidépresseurs ou par psychothérapie, il est possible que les résultats ne soient concluants que chez des patients non résistants aux traitements antidépresseurs. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires vu le nombre de patients ayant été recrutés dans l'étude réalisée par C. Wallace.

L'intérêt des probiotiques pourrait également résider dans l'adjonction de bactéries aux traitements antidépresseurs. *C. Butyricum* semble présenter un intérêt dans le traitement des patients résistants aux traitements antidépresseurs utilisés seuls (60).

Les résultats démontrés nécessitent cependant une validation, le souci résidant dans le fait que les études sont difficilement reproductibles à l'identique. Ceci s'explique par le fait que les souches utilisées doivent être exactement les mêmes mais également par le fait que les symptômes ressentis par les patients sont variés et les scores de dépressions, subjectifs. La complexité s'explique aussi par l'évaluation systématique des syndromes dépressifs : il existe un éventail large de questionnaires d'évaluation de la dépression. La durée du traitement ou de l'étude, la dose administrée ou l'alimentation du patient : tous ces facteurs rassemblés rendent les études peu comparables entre elles.

4. Probiotiques et anxiété

On trouve de nombreuses études portant sur le rôle des probiotiques dans l'anxiété. Il est important de rappeler que dans les études portant sur l'animal les souches sélectionnées n'ont pas la même action que sur l'humain. On note cependant une relation de cause à effet entre l'administration des souches microbiennes et la régulation de l'anxiété des rongeurs via différents tests : open field test, labyrinthe, light/dark box...

Chez les humains plusieurs études ont été menées mesurant les productions de cortisol, hormones du stress chez l'humain (61)(57). *L. helveticus* R0052 et *B. longum* R0175 permettent une diminution des niveaux de cortisol urinaire après 24h d'administration chez le volontaire sain, ces résultats suggèrent une normalisation de la réponse de la voie hypothalamo-hypophysaire.

Une autre bactérie, *L.rhamnosus*, modifie dans le cerveau l'expression des récepteurs au GABA. Elle secrète des acides gras dont la structure chimique est similaire à celle du neurotransmetteur. Cela peut modifier l'expression des récepteurs du GABA et donc permettre une boucle de rétrocontrôle (39). On aboutit donc à une régulation de l'axe du stress par la cortisone et une réduction des comportements de stress et d'anxiété.

D'autres études, menées chez l'animal puis chez l'homme, montrent des résultats significatifs de diminution de l'intensité du stress face à une situation particulière. 70 étudiants Japonais s'appêtant à passer un examen important et prenant la souche *L. casei* *Shirota* ont expérimenté moins de symptômes de stress

(62). *L. plantarum DR7* a été sélectionné par l'équipe de H.X. Chong pour diminuer stress et anxiété dans une période de stress (examens). Les niveaux de cortisol et de cytokines plasmatiques sont diminués et associés à une augmentation des niveaux de sérotonine.

De plus en plus d'études fleurissent prouvant l'impact des probiotiques sur le stress et l'anxiété. Reste à sélectionner les souches les plus pertinentes qui agiraient sur une population cible dans le but de leur utilisation à l'officine.

B. Les troubles autistiques

1. Définition

a) Description

Les troubles du spectre autistique selon l'INSERM résultent d'anomalie du neurodéveloppement. Les premiers signes apparaissent au cours de la petite enfance, le plus souvent entre 18 et 36 mois, souvent pour persister jusque l'âge adulte. Ils se manifestent par des altérations dans la capacité à établir des interactions sociales et à communiquer. On peut trouver aux sujets autistiques des anomalies de comportement : une réticence au changement, tendance à la répétition de comportements et de discours. Ces personnes sociabilisent différemment, sont isolées dans leur monde intérieur et présentent des réactions sensorielles particulières.

Les troubles de la communication associés à l'autisme touchent à la fois le langage et la communication non verbale. On trouve souvent un retard dans l'apprentissage du langage avec des répétitions incessantes des mêmes phrases, modulation et formulation inhabituelles. Le langage n'est pas le seul concerné, les comportements sont également répétitifs (balancement du corps, battement des mains...) auto-agressifs (se mordre ou se cogner...) ou inappropriés (pleurer ou rire sans raison apparente...). Le contact semble dur à établir, ces personnes ne paraissent pas comprendre les sentiments et les émotions des autres, ne pas répondre quand on les appelle et évitent le contact visuel. Toutes les formes du spectre autistique ne sous-entendent pas systématiquement un retard dans l'apprentissage ou un retard mental. Les personnes s'attachent à un objet et tolèrent très mal le changement si bien qu'une activité ou situation imprévisible peut provoquer des réactions d'angoisse, colère ou panique. Ces personnes semblent imperméables à

leur environnement peuvent d'un coup se montrer très sensible à la lumière, au contact physique ou aux odeurs. Toutes ces particularités sont à présent regroupées sous la dénomination de troubles du spectre autistique (TSA).

L'autisme touche 1% de la population mondiale. Le sex-ratio est de 1 pour 5 et concerne en grande majorité les garçons.

Les TSA se soignent difficilement, la prise en charge sera évolutive et adaptée à chaque enfant.

b) Classification

La définition des TSA fait référence à trois classifications qui ont chacune été détaillées en annexe 2 et 3 :

- La classification internationale des maladies 10^{ème} édition (CIM-10)

Qui comprend des descriptions cliniques et des directives pour le diagnostic ainsi que des critères diagnostiques pour la recherche. Les TSA sont décrits dans la partie concernant les troubles du développement psychologique.

Cette classification est la référence de diagnostic internationale.

- Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4^{ème} édition, (DSM-IV-TR)

Les TSA sont caractérisés par des déficits sévères et une altération envahissante de plusieurs secteurs du développement, capacités d'interactions sociales réciproques, capacités de communication ou par la présence de comportements, d'intérêts et d'activités stéréotypés.

- La Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent de 2000 (CFTMEA-R-2000)

La CFTMEA-R est une classification utilisée en France et dans certains pays européens. Elle ne donne pas de critères diagnostiques des différents TED, mais seulement une brève description. Elle est spécifique à l'enfant et à l'adolescent et n'a pas de correspondance chez l'adulte.

CIM-10	DSM-IV-TR	CFTMEA-R
● Autisme infantile	● Trouble autistique	● Autisme infantile précoce – type Kanner
● Syndrome de Rett	● Syndrome de Rett	● Troubles désintégratifs de l'enfance
● Autre trouble désintégratif de l'enfance	● Trouble désintégratif de l'enfance	
● Syndrome d'Asperger	● Syndrome d'Asperger	● Syndrome d'Asperger
● Autisme atypique	● Trouble envahissant du développement non spécifié (y compris autisme atypique)	● Autres formes de l'autisme
● Autres TED		● Psychose précoce déficitaire. Retard mental avec troubles autistiques ou psychotiques
		● Autres psychoses précoces ou autres TED
		● Dysharmonies psychotiques
● Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés	-	-

Figure 9 : Correspondance entre le CMI-10, le DSM-V-TR la CFTMA-R pour les différentes catégories de troubles envahissants du développement (TED) d'après les recommandations de la FFP (63).

c) Etiologie

L'origine est majoritairement génétique pour un tiers de la maladie et le reste multifactoriel avec des nombreux variants (64). Les enfants atteints du syndrome de l'X fragile ont 10% de chance de présenter des TSA. Les parents dont le premier enfant est atteint de TSA ont plus de chances (2-18%) d'avoir un second enfant atteint.

En ce qui concerne les variant environnementaux, peuvent jouer : les médicaments pris au cours de la grossesse (acide valproïque), l'âge des parents (>39 ans pour les hommes, >35 ans pour les femmes), l'exposition de la mère durant la grossesse à des substances toxiques environnementales (mercure, pesticides...).

Les méthylations de l'ADN, la structure de la chromatine et la présence d'ARN de longue taille non codant, toutes ces modifications épigénétiques ont un impact sur le déclenchement des TSA. D'autres facteurs comme une dysrégulation de la composante immunitaire et une dysbiose intestinale sont largement acceptés comme facteur causal des symptômes de l'autisme.

2. Microbiote et autisme

La particularité de l'autisme dans l'étude du microbiote est que la pathologie se déclare dès les premiers mois de vie. C'est à ce moment là que des modifications de la flore intestinale auront le plus grand impact sur la composition finale du microbiote une fois l'individu devenu adulte.

On observe une malabsorption des disaccharides dans l'iléon ce qui mène à une plus grande quantité de mono et disaccharides dans le jéjunum et donc à une différence osmotique entrainant des diarrhées plus fréquentes (64).



Figure 10 : Classification par taxons des bactéries causales de la dysbiose chez les sujets autistes (64).

a) La perméabilité intestinale

De nombreux symptômes digestifs sont régulièrement retrouvés chez les enfants atteints de TSA : constipation, diarrhées, maux de ventres, ballonnements, vomissements, gazs/météorisme, reflux gastro œsophagiens... Ces symptômes sont quatre fois plus présents chez les enfants autistes que chez ceux ne souffrant pas de TSA (64). La perméabilité intestinale est augmentée ce qui pourrait expliquer la quantité plus faible de certaines populations bactériennes mais aussi d'une

augmentation du passage des peptides alimentaires à travers cette muqueuse endommagée et donc d'une réaction immunitaire.

On recense des anomalies de perméabilité intestinale chez 43%, aucun cas n'a cependant été signalé chez les 40 personnes qui formaient le groupe témoin (65). Des études ont également démontré l'impact de ces dysbioses sur le mode de vie des enfants atteints d'autisme comparativement à leur fratrie.

b) Libération de substances neurotoxiques

Si on se penche sur l'étude de leur flore intestinale, une dysbiose est très largement rapportée. Leur microbiote est caractérisé par une moins grande diversité bactérienne ainsi qu'à une grande prévalence quantitativement et qualitativement de *Clostridia spp.* Une composante récurrente et intéressante dans notre cas est la présence de *Clostridium difficile* en quantité anormale chez le sujet atteint de TSA et dont les symptômes digestifs sont aggravés. Ceux-ci sont causés par un péristaltisme accéléré par les métabolites de la bactérie et par la production d'acides gras à chaîne courte comme le propionate, l'acétate et le butyrate. Ces composés agissent sur la motilité intestinale entraînant une accélération du transit voir des crampes intestinales mais il est également connu que ce genre bactérien produit des neurotoxines. Plusieurs études ont étudié l'effet de l'administration de Vancomycine, un antibiotique ne diffusant pas dans les tissus mais uniquement dans le tube digestif, montrant une amélioration du comportement, de la cognition et des symptômes digestifs des sujets atteints d'ASD après traitement (66)(67). Cet effet n'est que transitoire et les symptômes réapparaissent quelques jours après arrêt du traitement antibiotique dirigé vers les *Clostridium*.

Plusieurs travaux ont relevé que le microbiote intestinal d'enfants autistes différait de celui de jeunes non atteints. L'activité métabolique de leur flore était également distincte, comme l'ont montré les substances retrouvées dans leurs matières fécales et leurs urines. Chez l'enfant autiste une élévation de l'acide 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionique, l'acide 3-hydroxyphenylacétique et l'acide 3-hydroxyhippurique traduisant une perturbation du métabolisme de la phénylalanine. Ces trois métabolites sont liés à la présence en grande quantité des *Clostridia spp.*

On voit donc que plusieurs souches de *Clostridium spp.* sont concernées. *Clostridium tetani*, lui, produit la toxine tétanique, elle traverse la barrière intestinale transit jusqu'au cerveau via le nerf vague vers le noyau solitaire (68). La recherche s'articule ici autour du concept de la libération des composés toxiques pour le cerveau dans le sang. Ainsi une relation significative a été observée entre la toxine du *Clostridium perfringens* et la survenue de l'autisme (69).

Une étude récente, menée par P. Bermudez, s'est penchée sur l'étude du marqueur p-crésol, métabolite bactérien anormalement présent chez l'enfant autiste. Il a montré le lien entre le développement de comportements typiques ASD et l'exposition au marqueur (70). Non seulement une exposition au p-crésol développe chez le rat un comportement autistique, mais une fois que le microbiote est restauré, les déficits d'interaction sociale sont corrigés. Cette étude démontre d'une part, un lien de cause à effet entre l'exposition à un métabolite microbien et le développement de comportements autistiques : la manipulation du microbiote est une voie thérapeutique potentielle pour les TSA.

Desulfovibrio est présent chez l'enfant autiste en plus grande quantité que chez l'enfant témoin et produit des composés neurotoxiques libérés dans le sang (71). Le genre *Desulfovibrio* a la particularité via un mécanisme compétitif de produire de l'acide propionique. Ces composés à chaînes courtes ont été injectées dans les ventricules cérébraux des rats entraînant des modifications biochimiques et comportementales typiques de l'autisme (72).

3. Impact des probiotiques sur les TSA

On observe chez les personnes souffrant de TSA des troubles gastro-intestinaux tels que constipation, douleur abdominale et dysbiose. Des expérimentations de greffes fécales chez le sujet atteint de TSA ont montré que les symptômes digestifs étaient soulagés et ont permis une amélioration du comportement autistique (28). Mais outre des symptômes digestifs soulagés est-ce que les probiotiques peuvent avoir un impact sur les symptômes relationnels des enfants souffrant de TSA ?

Pour l'instant les recherches s'axent plutôt sur l'identification de souches ayant un impact sur une prévention de l'inflammation causée par une barrière intestinale poreuse et donc par l'expression des protéines de jonction intestinale.

L'impact de la perméabilité intestinal a également été étudiée via notamment l'administration de la bactérie *Bacteroidetes fragilis* chez la souris (73). Les symptômes d'hypersensibilité intestinale ont été fortement diminués après administration de la bactérie qui permet un rétablissement normal de la flore au niveau colique ainsi qu'une diminution de la perméabilité intestinale menant à une amélioration du comportement globale des sujets atteints des TSA. Les tests ont montré une plus grande tendance de la part des souris à vouloir interagir avec un nouvel objet, environnement, rencontrer de nouveaux individus donc une diminution des symptômes des TSA après administration des probiotiques.

Il est possible que les protéines de jonction de la barrière digestive soient maturées par *Lactobacillus rhamnosus* GG (74) permettant une diminution des symptômes digestif des enfants autistes.

Trois études récentes ont étudié l'impact de la bactérie *Lactobacillus reuteri* sur les TSA (75)(76). Elles démontrent l'impact de cette bactérie, dans le rétablissement des interactions sociales des souris modèle des TSA. La plus récente des études s'est focalisée sur les sujets portant la mutation du gène SHANK3, l'un des gènes majeurs de l'autisme, affectant 2-3% des autistes. L'administration de la bactérie améliore l'intérêt des souris pour leur congénères et qui diminue leur comportement répétitif. D'autres modèles de l'autisme chez la souris ont été utilisés tels que celui au Valproate ou le BTBR avec une amélioration également du comportement. D'autres comportements des souris tels que leur lenteur ou leur manque d'odorat ne sont pas impactés par le traitement probiotique.

On s'intéresse toujours ici à l'impact de la bactérie via l'émission de messages chimique du GABA ou encore de la libération d'ocytocine dans le cerveau. Chez la souris SHANK3 le niveau d'ocytocine dans le sang est anormalement bas, le message émis par *L. reuteri* transite par le nerf vague pour aller stimuler la libération d'ocytocine au niveau de l'hypothalamus (77).

Une association entre amélioration de la qualité de vie et prise de souche bactérienne est à nouveau étayée grâce à ces recherches. Il est important de prendre du recul et de regarder comment la génétique de l'autisme elle-même pourrait peut-être changer le microbiote.

IV. Conclusion

Ces dernières années, le bond dans les connaissances sur le microbiote intestinal et le succès spectaculaire de la transplantation de microbiote fécale dans l'infection récidivante par *C. difficile* a permis l'avancée de nombreuses recherches sur le microbiote. Devant certains inconvénients comme la transmission de pathogènes ou une efficacité variable des TMF en fonction du donneur les recherches se portent de plus en plus sur les souches cultivées, dont la composition et la qualité seront reproductibles. Maintenant qu'il est établi que le microbiote peut traiter des maladies le champ des possibilités s'étend.

Devant l'indéniable lien cerveau-intestin il est intéressant de se pencher sur l'impact qu'ont les bactéries sur des pathologies qui n'auraient apparemment pas d'origine intestinale. Les recherches vont dans le cas de la dépression vers des traitements par probiotiques utilisés en tant qu'adjuvant à une thérapie ou un traitement médicamenteux antidépresseur. Dans le cas du stress ou de l'anxiété l'impact des bactéries intestinales sur l'axe corticotrope est démontré. Reste à déterminer les mécanismes pharmacologiques exactes de ces pathologies et la composante respective que les bactéries ont à jouer sur les différents neurotransmetteurs impliqués.

Les grandes questions sur lesquelles le travail de recherche doit s'accroître seront la composition des traitements, les associations des souches et leur proportions pour que l'effet soit complet ou encore potentialisé. Des études cliniques sur de plus grandes cohortes de patients avec des protocoles déterminés seront nécessaires : non seulement pour déterminer la fréquence d'administration, la durée du traitement mais également la détection d'un éventuel effet rebond puisque la flore intestinale a tendance à continuellement retourner à son état initial.

La tâche est délicate puisque chaque individu a un microbiote qui lui est propre et une cartographie globale de chaque flore ainsi que son interprétation semble ardue. Ce qui semble nécessaire serait l'identification des familles bactériennes associées à une pathologie cible ainsi que la sélection quantitative et qualitative des souches thérapeutiques associée à des recommandations concernant l'environnement du patient. L'alimentation est le premier facteur à prendre en compte pour une efficacité de ces thérapeutiques.

REFERENCES

1. Histo-Diderot: Histologie du tube digestif [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <http://moodle.sorbonne-paris-cite.fr/mod/page/view.php?id=1339>
2. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.2.1.2.html>
3. SIMON M. L'immunité innée [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee.html>
4. B D, Hr G. Microbial Modulation of Innate Defense: Goblet Cells and the Intestinal Mucus Layer [Internet]. The American journal of clinical nutrition. 2001 [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11393191/?from_single_result=Deplancke+B%2C+Gaskins+HR.+Microbial+modulation+of+innate+defense%3A+goblet+cells+and+the+intestinal+mucus+layer.+Am+J+Clin+Nutr.+2001+Jun%3B73%286%29%3A1131S-1141S&expanded_search_query=Deplancke+B%2C+Gaskins+HR.+Microbial+modulation+of+innate+defense%3A+goblet+cells+and+the+intestinal+mucus+layer.+Am+J+Clin+Nutr.+2001+Jun%3B73%286%29%3A1131S-1141S
5. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
6. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy [Internet]. 2014 [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253991/>
7. Shi Z, Zou J, Zhang Z, Zhao X, Noriega J, Zhang B, et al. Segmented filamentous bacteria prevent and cure rotavirus infection. *Cell*. 17 oct 2019;179(3):644-658.e13.
8. Lamarque D. Rôle du monoxyde d'azote dans le maintien de l'intégrité muqueuse et dans la pathologie inflammatoire gastro-intestinale. *Hépatogastro Oncol Dig*. 22 janv 1999;6(1):49-57.
9. Dégradation des fibres alimentaire par le microbiote colique de l'Homme [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www6.inrae.fr/ciag/content/download/5311/41293/file/Vol36-7-Mosoni.pdf>
10. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(6):418-23.
11. P V, C J, P L, K S, F B, P G. Correlation Between Faecal Microbial Community Structure and Cholesterol-To-Coprostanol Conversion in the Human Gut [Internet]. *FEMS microbiology letters*. 2005 [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15621423/?from_single_result=Veiga%2C+P.+et+al.+Correlation+between+faecal+microbial+community+structure+and+cholesterol-to-coprostanol+conversion+in+the+human+gut.+2005%2C+FEMS+microbiology+letters%2C+242%281%29%2C+pp.81-86&expanded_search_query=Veiga%2C+P.+et+al.+Correlation+between+faecal+microbial+community+structure+and+cholesterol-to-coprostanol+conversion+in+the+human+gut.+2005%2C+FEMS+microbiology+letters%2C+242%281%29%2C+pp.81-86
12. Thomas RH, Foley KA, Mephram JR, Tichenoff LJ, Possmayer F, MacFabe DF. Altered brain phospholipid and acylcarnitine profiles in propionic acid infused rodents: further development of a potential model of autism spectrum disorders. *J Neurochem*. 1 avr

2010;113(2):515-29.

13. Chinnna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry* [Internet]. 15 juin 2020 [cité 24 nov 2020];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294648/>
14. Ringel-Kulka T, Goldsmith JR, Carroll IM, Barros SP, Palsson O, Jobin C, et al. Randomized Clinical Trial: *Lactobacillus Acidophilus* NCFM Affects Colonic Mucosal Opioid Receptors Expression in Human Patients with Functional Abdominal Pain. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2014;40(2):200-7.
15. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016. *Microbiome* [Internet]. 26 févr 2019 [cité 23 juin 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391833/>
16. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé - Encyclopédie de l'environnement [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
17. Kim B-S, Jeon Y-S, Chun J. Current Status and Future Promise of the Human Microbiome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* juin 2013;16(2):71-9.
18. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* [Internet]. 28 août 2019 [cité 24 nov 2020]; Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/physrev.00018.2018>
19. David D. Étude de la variabilité et de la taille de l'effet des antidépresseurs sur des modèles comportementaux et neurobiologiques [Internet]. 2003 [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/%C3%89tude-de-la-variabilit%C3%A9-et-de-la-taille-de-l%27effet-David/040b5bcdcba9d6b390a0fd983323901e0c24941d>
20. Cages « Open-field » exploration spontanée et niveau d'anxiété [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://ugobasile.com/fr/produits/catalogue/comportement-labyrinthe-tracking/item/237-47432-47100-cages-open-field>
21. Neuroscience Physiology Research Equipment Psychological Assessment Stoelting Co. [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.stoeltingco.com/elevated-plus-maze.html>
22. Light-dark box test. In: Wikipedia [Internet]. 2021 [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Light-dark_box_test&oldid=1012662269
23. LE MICROBIOTE INTESTINAL - ENS Lyon.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunit%C3%A9-et-vaccination/ressources-logicielles/college/un-modele-de-microbiote-intestinal-1/pdf/ebook-le-microbiote-intestinal1.pdf>
24. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 févr 2011;108(7):3047-52.
25. Badal VD, Vaccariello ED, Murray ER, Yu KE, Knight R, Jeste DV, et al. The Gut Microbiome, Aging, and Longevity: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 7 déc 2020 [cité 28 févr 2021];12(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7762384/>
26. He Y, Li B, Sun D, Chen S. Gut Microbiota: Implications in Alzheimer's Disease. *J Clin Med* [Internet]. 29 juin 2020 [cité 28 févr 2021];9(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7409059/>
27. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 19 nov 2014;6(263):263ra158.

28. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* [Internet]. 23 janv 2017 [cité 3 févr 2021];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264285/>
29. Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, Tun HM, Brown BP, Pannaraj PS, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun* [Internet]. 9 oct 2018 [cité 10 mars 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177445/>
30. Microbiote intestinal: de la physiologie à la pathologie. Exemple de la maladie de Parkinson [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/751108ea-1623-4e06-a5c4-5e7dc0ddfa66>
31. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 10 nov 2016 [cité 29 avr 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105117/>
32. Bonfili L, Cecarini V, Cuccioloni M, Angeletti M, Berardi S, Scarpona S, et al. SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model. *Mol Neurobiol*. 2018;55(10):7987-8000.
33. M B, C P, C B, E C, L I, C P, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT [Internet]. *Neurology*. 2016 [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543643/>
34. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, Nouvenne A, Mancabelli L, Lugli GA, et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci Rep*. 11 sept 2017;7(1):1-11.
35. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. mars 2018;555(7698):623-8.
36. Tg D, C S, Jf C. Psychobiotics: a novel class of psychotropic [Internet]. *Biological psychiatry*. 2013 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759244/>
37. Quigley EMM. Microflora Modulation of Motility. *J Neurogastroenterol Motil*. avr 2011;17(2):140-7.
38. Perez-Burgos A, Wang L, McVey Neufeld K-A, Mao Y-K, Ahmadzai M, Janssen LJ, et al. The TRPV1 channel in rodents is a major target for antinociceptive effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Physiol*. 1 sept 2015;593(Pt 17):3943-57.
39. 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.
40. Haute Autorité de santé - depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf
41. *Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
42. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_m/i_08_m_dep/i_08_m_dep.html
43. 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.

44. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. juin 2016;21(6):786-96.
45. Yang J, Zheng P, Li Y, Wu J, Tan X, Zhou J, et al. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Sci Adv* [Internet]. 2 déc 2020 [cité 20 janv 2021];6(49). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7710361/>
46. Maier E, Anderson RC, Roy NC. Understanding How Commensal Obligate Anaerobic Bacteria Regulate Immune Functions in the Large Intestine. *Nutrients*. 24 déc 2014;7(1):45-73.
47. Cjk W, R M. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review [Internet]. *Annals of general psychiatry*. 2017 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239408/>
48. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. janv 2018;15(1):36-59.
49. 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.
50. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012;113(2):411-7.
51. Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int*. 1 oct 2016;99:110-32.
52. 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*. 1 déc 2008;43(2):164-74.
53. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 10 nov 2010;170(4):1179-88.
54. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 3 déc 2015;310:561-77.
55. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 1 mars 2016;32(3):315-20.
56. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial - *EBioMedicine* [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(17\)30366-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(17)30366-3/fulltext)
57. Messaoudi M, Violle N, Bisson J-F, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 1 juill 2011;2(4):256-61.
58. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 1 avr 2019;38(2):522-8.
59. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-

- controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. août 2017;51(8):810-21.
60. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for ... : Clinical Neuropharmacology [Internet]. LWW. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: https://journals.lww.com/clinicalneuropharm/Fulltext/2018/09000/Clostridium_butyricum_MIYAIRI_588_as_Adjunctive.1.aspx
61. M M, R L, N V, H J, D D, A N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects [Internet]. *The British journal of nutrition*. 2011 [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974015/>
62. Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, Gondo Y, Ishikawa H, Suda K, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut–brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1027-36.
63. Autisme - Etat des connaissances - Argumentaire - autisme__etat_des_connaissances_argumentaire.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme__etat_des_connaissances_argumentaire.pdf
64. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci* [Internet]. 29 avr 2019 [cité 22 janv 2021];20(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539237/>
65. Thèse Lille2: Existe t'il un lien entre l'autisme et la flore intestinale [Internet]. [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/839216c6-0e0e-4456-a9ad-6360ae983702>
66. Rh S, Sm F, Er B, Cp B, Ap M, Ml V, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism [Internet]. *Journal of child neurology*. 2000 [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10921511/>
67. Finegold SM. State of the art; microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism. *Anaerobe*. 1 déc 2011;17(6):367-8.
68. Bolte ER. Autism and *clostridium tetani*. *Med Hypotheses*. 1 août 1998;51(2):133-44.
69. Finegold SM, Summanen PH, Downes J, Corbett K, Komoriya T. Detection of *Clostridium perfringens* toxin genes in the gut microbiota of autistic children. *Anaerobe*. 1 juin 2017;45:133-7.
70. Peripheral and intestinal microbiota alterations in Autism Spectrum Disorders: The specific role of p-Cresol - document [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03122688/document>
71. Autism Spectrum Disorder and the Gut Microbiota in Children: A Systematic Review - 505363 [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/PDF/505363>
72. MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K, Franklin AE, Hoffman JE, Boon F, et al. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: Possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*. 10 janv 2007;176(1):149-69.
73. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism. *Cell*. 19 déc 2013;155(7):1451-63.
74. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic Bacteria Induce Maturation of Intestinal Claudin 3 Expression and Barrier Function. *Am J Pathol*. févr 2012;180(2):626-35.
75. Buffington SA, Viana Di Prisco G, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli

M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*. 16 juin 2016;165(7):1762-75.

76. Tabouy L, Getselter D, Ziv O, Karpuj M, Tabouy T, Lukic I, et al. Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 1 oct 2018;73:310-9.

77. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron*. 16 janv 2019;101(2):246-259.e6.

ANNEXE

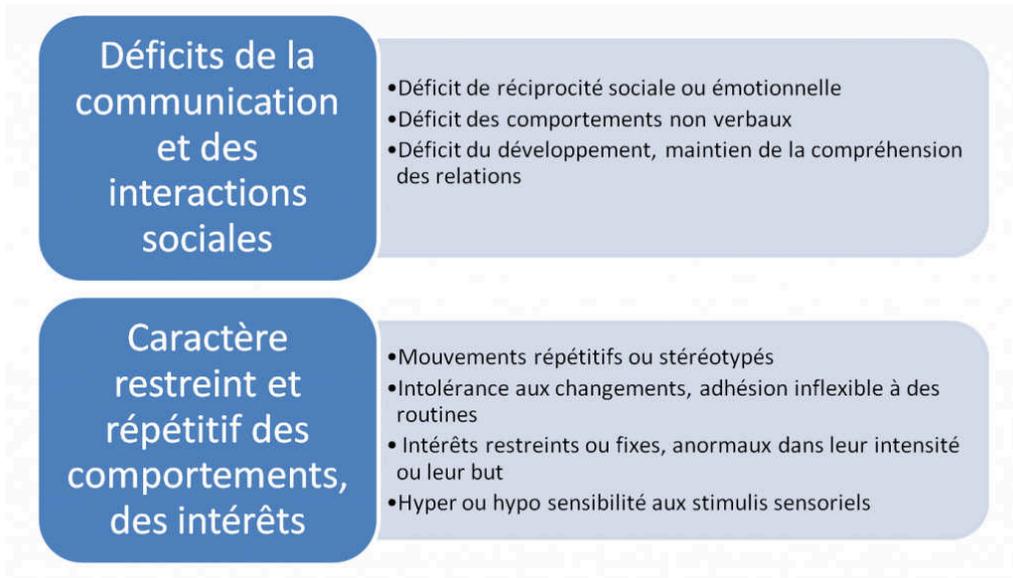
Annexe 1 : Classification de la dépression

Annexe 2. Classification CFTMEA des manifestations dépressives et correspondance diagnostique avec la classification CIM-10

Codes CFTMEA	Intitulés CFTMEA	Codes CIM-10	Intitulés CIM-10
1.4	Troubles thymiques	F34	Troubles de l'humeur (affectifs) persistants
1.41	Troubles thymiques de l'adolescent	F25.9	Trouble schizo-affectif, sans précision
1.411	Épisode dépressif	F32.9	Épisode dépressif, sans précision
1.4110	Épisode dépressif actuel s'inscrivant dans un trouble affectif bipolaire	F31.4	Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère sans symptômes psychotiques
1.4111	Épisode dépressif sévère sans dimension mélancolique manifeste	F32.8	Autres épisodes dépressifs
1.4112	Épisode dépressif sévère sans dimension mélancolique manifeste avec symptômes psychotiques	F32.3	Épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques
1.4113	Épisode dépressif sévère avec dimension mélancolique	F32.2	Épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques
1.4114	ED sévère avec mélancolie délirante	F32.3	Épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques
1.5	Épisode dépressif après épisode psychotique	F20.4	Dépression post-schizophrénique
2.5	Dépression névrotique	F48.8 + F32.9	Autres troubles névrotiques précisés + épisode dépressif, sans précision
3.4	Dépression liée à une pathologie limite	F92.0	Troubles des conduites avec dépression
4.0	Dépression réactionnelle	F32.9 + F43.2	Épisode dépressif, sans précision + trouble de l'adaptation
0.1	Moments dépressifs	F38.0	Autres troubles de l'humeur (affectifs) isolés

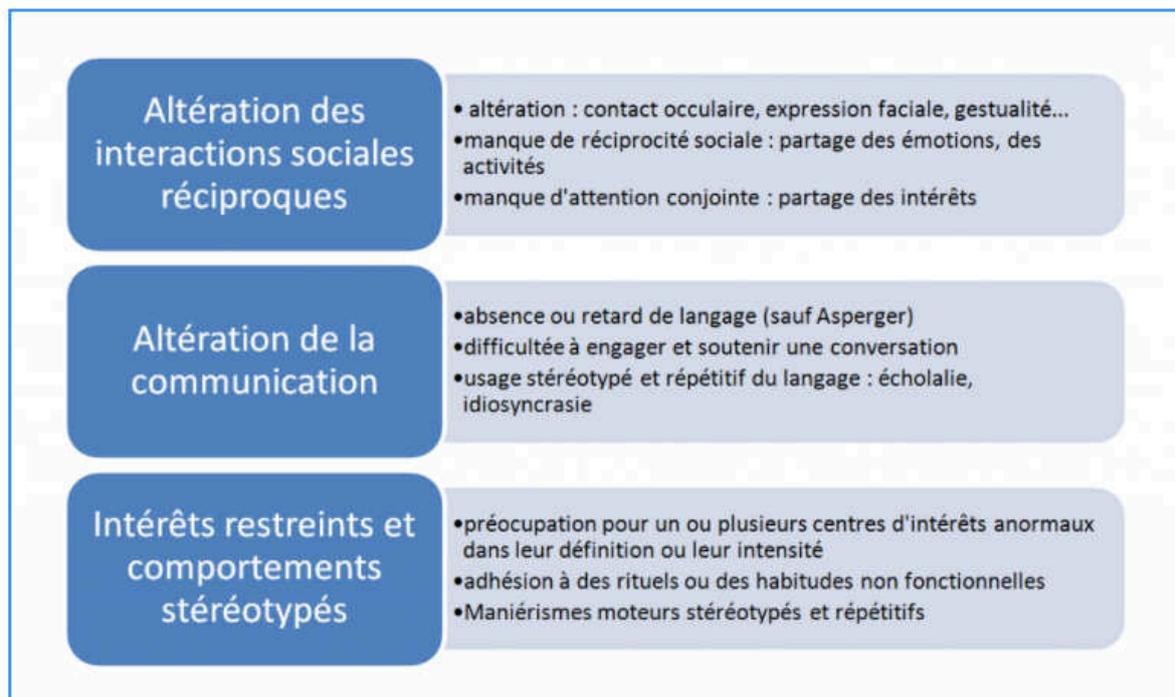
Source : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/annexe_2_classification_cftmea_des_manifestations_depressives_et_correspondance_diagnostique_avec_la_classification_cim.pdf

Annexe 2 : Classification de l'autisme via le DSM-V



La dyade autistique

Annexe 3 : Critères de diagnostic principaux qualifiant une triade autistique (CIM-10)



Triade autistique selon la CIM-10

Troubles Envahissants du Développement TED (F84) de manuel de CIM-10 dont la typologie est la suivante :

- (F84.0) Autisme infantile
- (F84.1) Autisme atypique
- (F84.2) Syndrome de Rett
- (F84.3) Autres troubles désintégratifs de l'enfance
- (F84.4) Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
- (F84.5) Syndrome d'Asperger
- (F84.8) Autres troubles envahissants du développement = TED NOS (Not otherwise specified = non spécifiés)
- (F84.9) Trouble envahissant du développement, sans précision

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : DERCOURT
Prénom : Marion

**Titre de la thèse : Les psychobiotiques ou l'impact du microbiote sur le cerveau :
quelles applications thérapeutiques ?**

**Mots-clés : Probiotique, psychobiotiques, dépression, anxiété, autisme,
microbiote**

Résumé : On retrouve en pharmacie officinale de plus en plus de formulations de probiotiques différents. Il est intéressant de se pencher sur la définition des psychobiotiques et de leur future utilisation chez nos patients atteints de troubles neurologiques. Quelle place ont ces thérapeutiques en ville ? Où en sont nos connaissances sur la prise en charge de symptômes psychiatriques par des microorganismes ? Le but de cette thèse est de témoigner de l'émergence de ces nouvelles thérapeutiques dont l'objectif est de prendre en charge et soulager les symptômes dépressifs et de trouble du spectre autistique. Ces deux pathologies, totalement différentes, nous permettent d'aborder le large champ d'action des psychobiotiques, puisqu'on retrouve de plus en plus d'études traitant de l'utilisation de bactéries dans des pathologies neurologiques.

Membres du jury :

Présidente : Mme Magali CHABE, Maître de conférence en Parasitologie Faculté de Pharmacie de Lille, HDR

Assesseur : Mr Emmanuel HERMANN, Maître de conférence en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille, HDR

Membre extérieur : Mr Antoine DAURE, Docteur en Pharmacie, exerçant à St François