

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
Année Universitaire 2024/2025

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 25 avril 2025

Par Mme. SPY Manon

**Les effets des déséquilibres du
microbiote intestinal sur les troubles
anxieux**

Rôle du pharmacien d'officine

Membres du jury :

Président : FOLIGNE Benoît - Professeur des Universités - Bactériologie et Virologie - UFR3S Pharmacie

Directeur de Thèse : ODOU Marie-Françoise - Maître de conférences et Praticien Hospitalier (MCU-PH) - UFR3S Pharmacie

Assesseur : FRIMAT Bruno - Maître de conférence associé en Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille et Praticien Hospitalier en Centre Hospitalier de Lens

Membre extérieur : KUHN Mirjam, Pharmacien adjoint d'officine, Pharmacie des 4 quais, Calais



UFR3S-Pharmacie

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



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille

T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

| | | |
|---|--|---|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie Document transversal | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 1/11 |

Université de Lille

| | |
|-----------------------------------|---------------------------|
| Président | Régis BORDET |
| Premier Vice-président | Bertrand DÉCAUDIN |
| Vice-présidente Formation | Corinne ROBACZEWSKI |
| Vice-président Recherche | Olivier COLOT |
| Vice-président Ressources Humaine | Jean-Philippe TRICOIT |
| Directrice Générale des Services | Anne-Valérie CHIRIS-FABRE |

UFR3S

| | |
|---|---------------------|
| Doyen | Dominique LACROIX |
| Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité | Hervé HUBERT |
| Vice-Doyenne Recherche | Karine FAURE |
| Vice-Doyen Finances et Patrimoine | Emmanuelle LIPKA |
| Vice-Doyen International | Vincent DERAMECOURT |
| Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires | Sébastien D'HARANCY |
| Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie | Caroline LANIER |
| Vice-Doyen Territoire-Partenariats | Thomas MORGENROTH |
| Vice-Doyen Santé numérique et Communication | Vincent SOBANSKI |
| Vice-Doyenne Vie de Campus | Anne-Laure BARBOTIN |
| Vice-Doyen étudiant | Victor HELENA |

Faculté de Pharmacie

| | |
|--|----------------------|
| Vice - Doyen | Pascal ODOU |
| Premier Assesseur et | |
| Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement | Anne GARAT |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et | |
| Assesseur aux Ressources et Personnels | Emmanuelle LIPKA |
| Responsable de l'Administration et du Pilotage | Cyrille PORTA |
| Représentant étudiant | Honoré GUISE |
| Chargé de mission 1er cycle | Philippe GERVOIS |
| Chargée de mission 2eme cycle | Héloïse HENRY |
| Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche | Nicolas WILLAND |
| Chargé de mission Relations Internationales | Christophe FURMAN |
| Chargée de Mission Qualité | Marie-Françoise ODOU |
| Chargé de mission dossier HCERES | Réjane LESTRELIN |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 |
| Document transversal | | Page 2/11 |

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--|-------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-------------|--------------|----------------------------------|-------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERLARBI | Karim | Physiologie | 86 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |

| | | | |
|---|--|--|--|
|   | | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie | | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 |
| Document transversal | | | Page 3/11 |

| | | | | |
|-----|---------------|----------------|--|----|
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bio inorganique | 85 |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |

| | | |
|---|--|--|
|  | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 |
| Document transversal | | Page 4/11 |

| | | | | |
|-----|-------------|-----------------|----------------------------------|----|
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHARAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|-----------------|--|-------------|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| Mme | GILLIOT | Sixtine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

| | | |
|---|--|--|
|  Université de Lille | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 |
| Document transversal | | Page 5/11 |

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------------|------------|--|-------------|
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BEDART | Corentin | ICPAL | 86 |
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | BOU KARROUM | Nour | Chimie bioinorganique | |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FRULEUX | Alexandre | Sciences végétales et fongiques | |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |

| | | |
|---|--|--|
|  Université de Lille | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 |
| Document transversal | | Page 6/11 |

| | | | | |
|-----|-----------------------|-----------------|---|----|
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | LIBERELLE | Maxime | Biophysique - RMN | |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | |
| M. | MENETREY | Quentin | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |

| | | |
|---|--|--|
|  | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 |
| Document transversal | | Page 7/11 |

| | | | | |
|-----|------------|-----------|---|----|
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | ROGEL | Anne | Immunologie | |
| M. | ROSA | Mickaël | Hématologie | 87 |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |

Professeurs certifiés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mme | KUBIK | Laurence | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 |
| Document transversal | | Page 8/11 |

Professeurs Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M. | BAILLY | Christian | ICPAL | 86 |
| M. | DAO PHAN | Hai Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

Maitres de Conférences Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|-------------|--|-------------|
| M | AYED | Elya | Pharmacie officinale | |
| M. | COUSEIN | Etienne | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | |
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |
| Mme | DANICOURT | Frédérique | Pharmacie officinale | |
| Mme | DUPIRE | Fanny | Pharmacie officinale | |
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |
| Mme | GEILER | Isabelle | Pharmacie officinale | |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M | POTHIER | Jean-Claude | Pharmacie officinale | |
| Mme | ROGNON | Carole | Pharmacie officinale | |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 |
| Document transversal | | Page 9/11 |

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|----------|--|-------------|
| M. | BOUDRY | Augustin | Biomathématiques | |
| Mme | DERAMOUDT | Laure | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | |
| M. | GISH | Alexandr | Toxicologie et Santé publique | |
| Mme | NEGRIER | Laura | Chimie analytique | |

Hospitalo-Universitaire (PHU)

| | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|-----|----------|------------|-------------------------------|-------------|
| M. | DESVAGES | Maximilien | Hématologie | |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | |

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|---------|--|-------------|
| Mme | BERNARD | Lucie | Physiologie | |
| Mme | BARBIER | Emeline | Toxicologie | |
| Mme | COMPAGNE | Nina | Chimie Organique | |
| Mme | COULON | Audrey | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | |
| M. | DUFOSSEZ | Robin | Chimie physique | |
| Mme | FERRY | Lise | Biochimie | |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 |
| Document transversal | | Page 10/11 |

| | | | | |
|-----|-----------------|---------|---|--|
| M | HASYEOUI | Mohamed | Chimie Organique | |
| Mme | HENRY | Doriane | Biochimie | |
| Mme | KOUAGOU | Yolène | Sciences végétales et fongiques | |
| M | LAURENT | Arthur | Chimie-Physique | |
| M. | MACKIN MOHAMOUR | Synthia | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | |
| Mme | RAAB | Sadia | Physiologie | |

Enseignant contractuel

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme | DELOBEAU | Iris | Pharmacie officinale |
| M | RIVART | Simon | Pharmacie officinale |
| Mme | SERGEANT | Sophie | Pharmacie officinale |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |

LRU / MAST

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|----------------|---------------|--|
| Mme | FRAPPE | Jade | Pharmacie officinale |
| M | LATRON-FREMEAU | Pierre-Manuel | Pharmacie officinale |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |

| | | |
|---|--|--|
|  | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| Département Pharmacie Document transversal | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025 | Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 11/11 |

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

| Version | Modifié par | Date | Principales modifications |
|---------|-------------|------------|---------------------------|
| 1.0 | | 20/02/2020 | Création |
| 2.0 | | 02/01/2022 | Mise à jour |
| 2.1 | | 21/06/2022 | Mise à jour |
| 2.2 | | 01/02/2024 | Mise à jour |
| 2.3 | | 15/11/2024 | Mise à jour |
| 2.4 | | 18/02/2025 | Mise à jour |

Remerciements

En préambule, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Madame Odou de m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse qui me tient particulièrement à cœur. Malgré votre emploi du temps chargé, vous avez toujours su trouver un créneau pour répondre à mes questions. Vos conseils et vos corrections m'ont été très précieux et je sais que vous y avez consacré beaucoup de temps, alors je vous remercie de nouveau.

Je tiens également à remercier le Professeur Foligné d'avoir accepté d'être mon président du jury. Je me souviens d'un enseignement dirigé où vous nous aviez parlé des probiotiques et je pense que cela a réellement joué un rôle dans le choix de mon sujet. Pour cela, je vous remercie et me sens reconnaissante d'avoir pu recevoir ces enseignements.

J'ai une pensée particulière pour Monsieur Frimat que je tenais à remercier d'avoir répondu présent pour ma thèse. Vous avez été de suite intéressé par la thèse et je vous en suis reconnaissante. Je suis ravie de vous avoir parmi mes soutiens.

Merci à Fabienne, Pharmacienne titulaire de la Pharmacie des 4 quais de m'avoir permis de réaliser ce stage au sein de votre officine. Vous êtes toujours à l'écoute si j'ai des questions à poser et également présente pour m'apprendre tous les aspects de la pharmacie.

Merci à Mirjam, de s'être déplacée de Calais jusqu'à Lille pour me faire l'honneur de faire partie des membres du jury. Tu m'as appris énormément de choses en officine, tu égayes mes moments de stress et de doute avec ce sourire qui ne te quitte jamais. Je ne crois pas te l'avoir déjà dit mais je suis admirative de ton parcours. Tu as quitté l'Allemagne, où tu as étudié la pharmacie, pour partir en industrie pharmaceutique à Amsterdam, puis maintenant en France en tant que pharmacienne d'officine. Tu es un réel exemple pour moi.

Papa et maman, je ne pourrai jamais cesser de vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. J'ai eu la meilleure éducation possible, selon moi, et je n'ai jamais manqué de rien grâce à vous. Au moment de choisir mes études je sais que vous étiez assez réticents et inquiets que je m'engage dans la santé mais vous m'avez toujours laissée choisir et m'avez directement soutenue, même quand j'avais envie de tout arrêter pendant la PACES. Cette thèse et ce futur diplôme seront également les vôtres... merci encore. Je vous aime.

Théo, mon petit frère, nous avons toujours été les opposés, l'un la lune et l'autre le soleil, mais finalement, je suis très reconnaissante de tout cela parce que tu m'apportes beaucoup, même si tu ne t'en rends pas forcément compte. Tu m'apprends à lâcher prise et à ne pas toujours prendre tout au sérieux. Je veux que tu saches à quel point je tiens à toi et que je suis fière de qui tu es. Je ne m'inquiète pas pour ton avenir tu t'en sortiras avec brio dans tout ce que tu entreprendras, crois-moi.

À mes grands-parents, je voulais vous remercier des grands-parents exceptionnels que vous êtes. J'ai tellement de chance d'avoir cet amour et ce soutien sans faille. J'espère vous rendre fiers et pouvoir vous donner autant de bonheur que ce que vous m'apportez depuis que je suis arrivée dans vos vies. Je vous aime très, très, très fort.

Tatie, merci pour ton soutien pendant toutes les années d'études. Si je devais te définir je dirais que tu es la bienveillance incarnée et je suis très reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour notre famille. J'ai évidemment une pensée pour tonton qui sera là avec moi ce jour de soutenance.

Suzanne et Daniel, j'aurais tellement aimé que vous soyez présents mais la vie en a décidé autrement. Vous qui avez cru en moi dès le début et qui étiez tellement heureux quand je suis entrée en pharmacie. Je sais que vous serez avec moi ce jour de soutenance alors, j'espère que je vous rendrai fiers.

Tata Gigue, ma marraine, Éric, les jumeaux et Valentine, merci de votre soutien à chacun de mes examens depuis le début. J'ai réellement de la chance de vous avoir comme famille. J'ai également une pensée pour Tonton Thomas, il aurait forcément sorti une blague le jour de la soutenance pour faire rire la galerie mais, je sais qu'avec vous, l'ambiance sera garantie.

Margaux, ma meilleure amie, tu as connu chaque étape de ma vie depuis ma naissance et nous en vivons encore une avec cette soutenance. Je suis impatiente des prochaines étapes que nous vivrons ensemble, prochaine étape après la thèse, ton mariage début d'année prochaine !

Mes copines de pharmacie, Agathe, Coralie, Lama, Charlotte, Marie et Laila, ces dernières années ont été intenses mais beaucoup plus douces grâce à vous et j'ai hâte de venir à vos soutenances prochaines ! Elles vont être super je n'en doute pas une seconde.

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie avec tant de bienveillance chez vous. J'y ai découvert une seconde famille et je sais que chaque moment passé chez vous sera synonyme de joie et de rigolade. Je suis vraiment reconnaissante d'être tombée sur une famille comme la vôtre et suis admirative de votre complicité. J'espère que l'on vivra encore plein de goûters et de moments en Bretagne ensemble.

Maxence, tu sais déjà tout mais je tenais encore à te remercier pour tout le soutien que tu m'apportes au quotidien. Ces dernières années n'ont vraiment pas été simples pour nous deux entre nos études, le travail en parallèle et les événements de la vie mais je suis très fière de la manière dont nous gérons les choses. Même si la fin d'études me fait peur, je sais que c'est une nouvelle étape que nous allons réussir ensemble et que le futur sera incroyable.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|------------------------------------|
| I. INTRODUCTION | 22 |
| II. LE MICROBIOTE INTESTINAL | 24 |
| 1. DÉFINITION | 25 |
| 2. FONCTIONS | 25 |
| 3. CAPACITÉS MÉTABOLIQUES | 27 |
| 4. MISE EN PLACE ET MODIFICATIONS | 27 |
| 5. FACTEURS INFLUENÇANT LE MICROBIOTE | 28 |
| 6. RÉPARTITION DES ESPÈCES BACTÉRIENNES AU SEIN DU SYSTÈME DIGESTIF | 30 |
| 7. ESPÈCES DU MICROBIOTE INTESTINAL | 30 |
| 8. PHÉNOMÈNE DE TOLÉRANCE | 32 |
| 9. DYSBIOSE | |
| III. LES TROUBLES ANXIEUX | 35 |
| 1. DÉFINITION ET CLASSIFICATIONS | 36 |
| 2. EPIDÉMIOLOGIE | 39 |
| 3. LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ | 39 |
| 4. LE TROUBLE DE PANIQUE AVEC OU SANS AGORAPHOBIE | 40 |
| 5. L'ÉTAT DE STRESS POST TRAUMATIQUE | 40 |
| 6. LES PHOBIES SPÉCIFIQUES | 41 |
| 7. LE TROUBLE D'ANXIÉTÉ SOCIALE | 41 |
| 8. LES TOC | 42 |
| 9. DIAGNOSTIC DES TROUBLES ANXIEUX | 42 |
| 10. PHYSIOPATHOLOGIE | Erreur ! Signet non défini. |
| 10. FACTEURS DE RISQUE DES TROUBLES ANXIEUX | 48 |
| a) Présence de différents troubles et de comorbidités | 48 |
| b) Sexe féminin | 49 |
| c) Facteurs génétiques | 49 |
| d) Environnement | 49 |
| e) Écrans, nouvelles technologies, réseaux sociaux | 49 |
| f) Facteurs développementaux | 50 |
| g) Consommation de substances | 50 |
| h) Dysbiose | 50 |
| 12. RÉPERCUSSION DES TROUBLES ANXIEUX | 50 |
| 13. TRAITEMENTS | 51 |
| a) Règles hygiéno-diététiques | 51 |
| b) La psychothérapie | 51 |
| c) Les thérapies non conventionnelles | 52 |
| d) Les traitements médicamenteux | 52 |
| IV. LIENS ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LE SYSTÈME NERVEUX | 58 |
| 1. LE SYSTÈME NERVEUX ENTÉRIQUE | 59 |

| | |
|--|----|
| 2. AXE INTESTIN CERVEAU | 59 |
| 3. DEREGLATION | 61 |
| 4. LIENS ENTRE LES DYSBIOSES DU MICROBIOTE ET LES TROUBLES ANXIEUX | 61 |
| a) Rôle du Tryptophane | 63 |
| b) Rôle des Bifidobacterium et action sur la synthèse du GABA | 65 |
| c) Rôle du cortisol, axe HPA (Hypothalamo-hypophyso-surrénalien) | 66 |
| d) Rôle des omégas 3 | 67 |
| e) Rôle des vitamines | 68 |
| f) Minéraux | 68 |
| g) La répartition des Espèces du microbiote intestinal | 69 |
| V. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRÉSENTANT UN TROUBLE ANXIEUX | 73 |
| 1) Règles Hygiéno-Diététiques | 74 |
| 2) Phytothérapie | 75 |
| 3) Conseils associés aux traitements médicamenteux des troubles anxieux | 77 |
| a) Antidépresseurs | 77 |
| b) Anxiolytiques | 77 |
| 4) Flore intestinale dérégulée | 77 |
| a) Symptômes, reconnaître une flore dérégulée | 77 |
| b) Alimentation à adopter et à éviter | 78 |
| 5) Prise de Probiotiques et/ou de Psychobiotiques | 81 |
| 6) Prise de Compléments alimentaires | 86 |
| a) Magnésium | 86 |
| b) Tryptophane | 86 |
| c) Zinc | 87 |
| d) Omégas 3 | 88 |
| e) Fer | 88 |
| f) Vitamine D | 89 |
| g) Calcium | 90 |
| VI. Perspectives Futures | 91 |
| 1. Transplantation fécale ou transplantation de microbiote fécal | 92 |
| 2. Supplémentation personnalisée selon les individus | 95 |
| VII. CONCLUSION | 97 |

ABBREVIATIONS

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

ALD : Affection de longue durée

AMPA : Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionic

APA : Association américaine de psychiatrie

ARS : Agence régionale de santé

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor

CAS : American chemical society

CIM : Classification internationale des maladies

CMP : Centres médicaux psychologiques

CMUP : Cellules d'urgence médico-psychologiques

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

COV : Composés organiques volatiles

CPA : Cellule présentatrice de l'antigène

CRH : Corticotropin releasing hormone (ou corticolibérine)

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ESPT : État de stress post-traumatique

ETP : Programmes d'éducation thérapeutique

GABA : Acide gamma aminobutyrique

GAD: Glutamate décarboxylase

HADS: Hospital Anxiety and Depression scale

HAS : Haute autorité de santé

HPA : Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

ICD : International Classification of Diseases

INCA : Institut national du cancer

INSEE : Institut national de statistiques et des études économiques

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

MDA : Maison des adolescents

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation mondiale de la santé

RHD : Règles hygiéno-diététique

TAG : Trouble anxieux généralisé

TCC : Thérapie comportementale et cognitive

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

5HT : 5 hydroxy-tryptamine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation de l'arbre phylogénétique montrant l'abondance des principaux Phyla constituant le Microbiote Intestinal

Figure 2 : Les différents microbiotes de l'organisme impactés par le vieillissement

Figure 3 : CIM-11 : 06 : Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux

Figure 4 : CIM-06 : Troubles anxieux liés à la peur

Figure 5 : Extrait de la classification du DSM-5

Figure 6 : Questionnaire HADS développé par Zigmond & Snaith et repris par l'INCa

Figure 7 : Modèle d'une synapse chimique

Figure 8 : Tableau des antidépresseurs par famille utilisés pour les troubles anxieux

Figure 9 : Tableau des anxiolytiques par famille utilisés pour les troubles anxieux

Figure 10 : « Comment l'intestin communique avec le cerveau ? »

Figure 11 : Expérience 1 : Mesure du poids et du comportement chez les souris CUMS

Figure 12 : Analyse des marqueurs de l'inflammation IL6, TNF alpha, IFNgamma, IL10 chez les souris FMT-CON (contrôle) et FMT-CUMS (modérément stressées)

Figure 13 : Les différentes voies du catabolisme du Tryptophane

Figure 14 : abondance de B.adolescentis et des gènes GAD chez les enfants sains et les enfants anxieux et dépressifs

Figure 15 : Voies de communication entre le microbiote et le cerveau (Dr.Kiran Sandhu)

Figure 16 : Schéma des récepteurs aux endocannabinoïdes dans le noyau accumbens chez des souris anxieuses et non anxieuses exposées à stress social

Figure 17 : Changement de l'expression de protéines inflammatoires : BDNF, IL-1 β , TNF- α , p-NF- κ B p65 et Iba1 dans l'hippocampe induit par des prétraitements par *B. adolescentis*

Figure 18 : Proportion de *Lactobacillus* et de *Bacteroides* chez les différentes populations de souris Con, CRS et Bif+CRS

Figure 19 : Score d'indice inflammatoire alimentaire de certains nutriments et facteurs alimentaires

Figure 20 : Liste d'aliments pro-inflammatoire et anti inflammatoire

Figure 21 : Tableau récapitulatif de gammes de probiotiques en cas de troubles anxieux

Figure 22 : Carte de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique

Figure 23 : Schéma explicatif de la TMF réalisée à l'Hôpital St-Antoine de Paris

Figure 24 : Questionnaire de 1er screening chez un patient donneur de Microbiote Fécal utilisé au Centre Hospitalier universitaire Vaudois en Suisse

Figure 25 : Tableau récapitulatif des patients et de leurs caractéristiques pré TMF et 4 semaines après TMF puis 26 semaines après FMT

Figure 26 : Résultats des tests (Self rated happiness, happiness scale ...) de l'étude après TMF

I. INTRODUCTION

L'étude du microbiote intestinal remonte à la fin du XIX^{ème} siècle, en particulier avec les travaux d'Elie Metchnikov (Prix Nobel de Médecine en 1908) qui a mis en évidence les premiers mécanismes immunologiques entre notre organisme et la flore intestinale et a montré l'effet bénéfique du microbiote sur notre organisme (1).

Dans les années 1940, le docteur Robert Hungate a découvert une méthode qui mime l'écosystème du côlon, ce qui permettra de faciliter la culture de ces bactéries en milieu anaérobie (2).

Ainsi les recherches sur le microbiote intestinal et ses rôles ont sans cesse évolué, mais depuis les années 2000 et le développement des techniques de séquençage à haut débit, celles-ci ont permis le séquençage du génome de nombreuses espèces jusqu'alors inconnues car non cultivables *in vitro*. Ces approches ont permis d'apporter des explications scientifiques aux rôles déjà connus de la flore intestinale mais également de découvrir de nombreux autres rôles de ce microbiote.

Dans notre société, les dysfonctionnements de ce microbiote semblent de plus en plus nombreux. Ils peuvent aller de simples maux de ventre jusqu'au déclenchement de maladies chroniques chez les patients (MICI, Troubles psychiatriques ...).

En 2023, Siopi.E, Galerne.M, Rivagorda.M et al. ont mené des études ensemble afin de montrer que des dysbioses de notre microbiote intestinal pourraient aboutir à des troubles mentaux et notamment la dépression. Ces études étaient d'autant plus importantes que les troubles mentaux sont un véritable enjeu de santé public, autant au niveau social, sanitaire ou encore économique (3).

En effet, selon l'OMS, un européen sur quatre sera touché par un trouble psychique au moins une fois dans sa vie. (4) Les troubles mentaux sont en 3^{ème} position des pathologies les plus fréquentes, après le cancer et les maladies cardiovasculaires. En France, la HAS évoque le fait que plus de 25% des Français présentent des troubles anxieux au cours de leur vie (5).

A la découverte des liens entre notre microbiote et notre santé, de nouvelles approches apparaissent pour venir traiter des maladies en rétablissant une symbiose au sein de notre microbiote et de notre corps.

Les défis sont de savoir moduler et réguler ce microbiote pour assurer le rôle bénéfique de celui-ci sur notre organisme.

Mon objectif à travers cette thèse sera de montrer ce lien entre le microbiote intestinal et les troubles mentaux, les moyens pour éviter ces dysbioses et les thérapeutiques mises en œuvre pour traiter les troubles mentaux via l'approche par le microbiote intestinal. Nous verrons également à travers les nouvelles données obtenues dans les recherches de quelle manière le pharmacien d'officine peut jouer un rôle de prévention et de conseils pour préserver la santé mentale de ses patients.

II. LE MICROBIOTE INTESTINAL

1. DÉFINITION

Le microbiote est un ensemble de bactéries, archées, levures, champignons et virus dits commensaux, qui colonisent la peau et les différentes muqueuses de l'organisme. Il est également appelé flore.

Nous possédons donc une multitude de microbiotes (peau, vagin, bouche, œil...), nous nous intéresserons au cours de cette thèse au microbiote intestinal.

Chacun de nous présente un microbiote qui lui est propre. Celui-ci est très diversifié et se compose d'environ 300 espèces de microorganismes différents, ce qui représente 10 000 milliards de micro-organismes.

Chez l'Homme, le microbiote intestinal renferme environ 10^{13} bactéries, ce qui équivaut à 10 fois le nombre de cellules eucaryotes dans l'organisme (6).

De plus, le microbiote intestinal contient 150 fois plus de gènes (gènes bactériens) que le génome humain. Cela nous permet de comprendre le fait qu'il soit considéré de plus en plus comme un organe à part entière et comme un « autre génome » du corps humain.

2. FONCTIONS

Il a plusieurs fonctions essentielles telles que :

- Aide à la digestion de certains aliments

Le microbiote intestinal va permettre de digérer certains aliments (dont ceux riches en fibres (épinards, pommes, brocolis, avoine ...) et en polyphénols (raisin, cacao...)) en réalisant plusieurs actions telles que la fermentation des substrats et l'assimilation de résidus alimentaires non digestibles (hydrolyse de certains amidons, de la pectine ou de fibres végétales et la dégradation des fibres en acides gras à chaînes courtes etc ...) grâce à certaines enzymes (amylase pour l'amidon, cellulase pour la cellulose (dans les légumes crus)... (7). Grâce à certains aliments (dont ceux présents dans un régime méditerranéen comme l'huile d'olive, les sardines, les tomates, les poissons ou encore la volaille), les bactéries de notre microbiote intestinal pourront également bénéficier de sources en carbone et en énergie, ce qui va contribuer à leur prolifération et maintien dans notre corps.

- Maturation du système digestif (péristaltisme, activités enzymatiques, production de mucines ...)

Une étude réalisée par Alam.M, Midtvedt.t et al avait mis en évidence l'influence du microbiote intestinal sur le renouvellement de l'épithélium colique.

En effet, une diminution de 20% des cellules cryptes a été observée chez des souris axéniques. Les bactéries ont donc un rôle dans le développement de notre système digestif (8).

- **Immunité**

Les bactéries du microbiote intestinal peuvent exercer un rôle de barrière complémentaire à celui de la paroi intestinale et peuvent moduler la réponse immunitaire de l'hôte. Il va également influencer différentes cellules immunitaires dont les lymphocytes T régulateurs (qui permettent de moduler la réponse immunitaire et de prévenir des réactions auto-immunes), où le microbiote va permettre de stimuler leur production, ou encore les cellules dendritiques que notre microbiote va faciliter leur activation et maturation. Il peut favoriser (via la production de métabolites spécifiques) la production de cytokines anti-inflammatoires (comme l'Interleukine-10) ou pro-inflammatoires (Interleukine-6) ce qui va, suivant le contexte, induire une inflammation ou un phénomène de tolérance. C'est notamment via ces mécanismes immunomodulateurs que les bactéries de la flore intestinale sont utilisées pour pouvoir survivre à l'intérieur de notre système digestif en limitant la réponse inflammatoire chronique (9).

- **Synthèse de certaines vitamines et de 3 acides aminés essentiels** (valine, leucine, isoleucine) :

Notre microbiote va permettre la synthèse des vitamines importantes pour notre organisme telles que la vitamine K (dont la K2), produite par des bactéries comme celles du genre *Bactéroïdes* ou encore *Escherichia*. Cette vitamine servira ensuite à la coagulation sanguine ou encore au métabolisme osseux. Ces bactéries du microbiote sont également connues pour faciliter la production de plusieurs types de vitamines B (B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine), B5 (acide pantothénique), B6 (pyridoxine), B7 (biotine) et B9 (acide folique) par des bactéries du genre *Bactéroïdes* et *Bifidobacterium*. Via les vitamines B, l'organisme sera notamment capable de métaboliser les glucides, les graisses et les acides aminés (Vitamine B7), de participer à la synthèse de l'ADN et à la division cellulaire (Vitamine B9) ou de produire des globules rouges et de maintenir les fonctions du système nerveux (Vitamine B12). D'autres vitamines sont synthétisées en partie par le microbiote comme la vitamine D, la vitamine A ou encore la vitamine E (10) (11). Il peut également synthétiser des acides aminés importants. Parmi ces derniers nous pouvons citer la valine (médiateur du système nerveux, ayant un effet sur le développement des muscles et des tissus), la sérine (permettant la production de l'ADN, de protéines mais également de membranes cellulaires), l'isoleucine (qui va aider la synthèse de l'hémoglobine) ou encore l'acide glutamique (jouant un rôle de neurotransmission et de synthèse de protéines) (12).

- **Régulation de plusieurs voies métaboliques**

Le microbiote intestinal a un rôle majeur dans la régulation de la glycémie. En effet, il va influencer la production de glucose dans le foie, la sécrétion et la résistance à l'insuline (en réduisant l'inflammation systémique qui est l'un des facteurs de résistance à l'insuline). Il peut également modifier les acides biliaires en régulant les récepteurs de ces derniers (FXR et TGR5), permettant le métabolisme du glucose et la sécrétion d'insuline (13).

- Il aurait également des **effets cardiovasculaires, des effets sur notre santé mentale et sur le développement de pathologies** que nous détaillerons au cours de cette thèse.

3. CAPACITÉS MÉTABOLIQUES

Gauguier.D, et al. chercheurs à l'INSERM, affirment que lorsque des animaux sont élevés sans microbiote, leurs besoins énergétiques sont 20 à 30% supérieurs à ceux présentant un microbiote (14). En effet, les capacités métaboliques du microbiote sont très importantes.

Il est capable de participer : (15)

- **au métabolisme des gaz par fermentation bactérienne** : L'Hydrogène (Élément majoritairement formé dans le côlon) qui va ensuite servir à produire grâce aux bactéries du méthane (CH₄), de l'acétate, des sulfures ...
- **au métabolisme des protéines** : les principaux composés issus du métabolisme des protéines sont l'ammoniaque, les acides gras à chaînes branchés et les composés phénoliques (phénol, indole)
- **à la production de vitamines** : vitamine K, Vitamine B1 (thiamine), B8 (biotine), B9 (acide folique) et B12 (cobalamine).
- **à la production de neurotransmetteurs** : ce qui constitue un premier lien avec les maladies neurologiques et troubles mentaux : Sérotonine (à plus de 90%), Acétylcholine, GABA, Glutamate ...
- **au métabolisme des glucides** : qui vont être utilisés en particulier pour la fermentation. Des acides gras à chaînes courtes peuvent être créés (propionate, acétate...) pour permettre le maintien de la perméabilité et de l'intégrité de la paroi intestinale.
- **au métabolisme des lipides** : dégradation du cholestérol, absorption des acides gras, déconjugaison des acides biliaires, hormones stéroïdes et xénobiotiques

4. MISE EN PLACE ET MODIFICATIONS

Notre microbiote intestinal s'installe au moment de la naissance (plus précisément lors de la rupture des membranes fœtales), lorsque les bactéries viennent coloniser notre intestin. Selon la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne), le mode d'alimentation du nouveau-né (allaitement maternel ou non puis diversification alimentaire), l'environnement dans lequel il se développe, différentes espèces bactériennes vont coloniser l'intestin (16). Il n'est pas de suite stable et complet, mais le devient à l'âge de 2 à 3 ans, lorsqu'un certain nombre de microorganismes viennent prendre place. Sa stabilité peut varier lorsque l'on vieillit, et il existe également des dérives à l'âge adulte qui peuvent avoir plus ou moins d'impacts selon le type de dérives (si c'est une population bactérienne de la flore commensale qui augmente et une autre qui diminue, ou, si c'est une population de parasites qui augmente).

Du moment que les stress dus aux variations de facteurs endogènes et exogènes restent infimes, les modifications des populations du microbiote ne seront que temporaires et elles n'auront pas d'impact significatif sur la santé de l'hôte.

Cependant, une forte période de stress, une prise d'antibiotiques ou encore une infection virale (comme la COVID19) peuvent entraîner des répercussions sur le microbiote et la santé du patient. Chez certaines personnes, il faudra plusieurs mois pour retrouver un état d'équilibre.

A noter que la puberté, la grossesse et la ménopause peuvent être associés à de grosses modulations du microbiote. En effet, c'est une conséquence du changement des taux d'hormones sexuelles chez les individus pendant ces périodes de vie. Les hormones ont donc un lien étroit avec notre microbiote.

Une étude réalisée par Flores.R, Shi.J, Fuhrman.B et al. sur les femmes ménopausées et des hommes a mis en relief que les taux d'œstrogènes (non ovariens) étaient corrélés à une richesse plus importante du microbiote fécal, notamment par le fait que l'œstrone est fortement associée aux pourcentages de *Ruminococcaceae* et *Clostridia* (16).

Le microbiote se modifie également chez la personne âgée avec une diminution de la biodiversité, surtout liée à la malnutrition, état de santé, usage de nombreux médicaments, modification de l'immunité...

Plusieurs études ont établi une influence de notre microbiote intestinal sur notre système nerveux central dont la régulation des humeurs, des troubles de la santé mentale (dépression, TOC, TAG).

5. FACTEURS INFLUENÇANT LE MICROBIOTE

Nous pouvons alors nous demander quels sont les facteurs qui vont influencer le microbiote ?

Il va y avoir deux catégories de facteurs, les facteurs endogènes, propres à l'individu et les facteurs exogènes, liés à des événements et des molécules extérieurs à l'individu (11).

- Les facteurs endogènes sont nombreux. Parmi ces derniers, on peut citer les facteurs génétiques. En effet, suivant les polymorphismes génétiques que possède un enfant, celui-ci aura une aptitude à incorporer dans son microbiote certains genres ou certaines espèces bactériennes.

Le pH intraluminal mais aussi le péristaltisme intestinal vont avoir un rôle déterminant dans les types de bactéries qui colonisent le microbiote.

La composition du mucus va influencer les bactéries de du microbiote car celui-ci enveloppera la majorité des bactéries d'un film permettant l'ancrage de ces dernières et apportant un support nutritif afin qu'elles puissent se nourrir. Il représente à lui seul 50% des apports de carbone et d'énergie pour le microbiote intestinal.

Lors de la colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes, le mucus jouera un rôle de protection de l'organisme en emprisonnant les pathogènes pour ensuite permettre leur élimination.

Il y a également notre système immunitaire, mis en place dès notre naissance en particulier lors de la colonisation intestinale par les bactéries qui constitueront le microbiote intestinal initial mais qui devient mature aux alentours de 3 ans et qui joue un rôle fondamental dans la composition du microbiote. C'est celui qui sera présent au niveau de la barrière intestinale *via* par exemple des peptides antimicrobiens, des immunoglobulines ou encore des enzymes lytiques pour éliminer le plus rapidement les pathogènes.

Enfin, les derniers facteurs endogènes sont les sécrétions enzymatiques et les acides biliaires synthétisés grâce à des hormones circulant dans le système digestif comme la cholécystokinine (ou CCK) qui est une hormone de l'intestin grêle qui permet *via* la sécrétion d'enzymes de contracter la vésicule biliaire ou encore la progestérone qui aura des effets anti-inflammatoires et de relaxation des tissus musculaires lisses de l'intestin.

- Les facteurs exogènes sont également très variés.

En premier lieu, nous pouvons citer les conditions de naissance. Le type d'accouchement impacte les types de bactéries de notre microbiote. Si l'enfant naît par voie basse, l'enfant se contaminera avec le microbiote de la mère. S'il naît par voie haute (césarienne), l'enfant se contaminera avec l'environnement autour de lui, dit direct) (17).

Puis, l'environnement a un rôle essentiel. Nous évoluons tous dans un cadre de vie différent que ce soit du fait de nos parents, notre lieu de vie (maison, appartement, en ville ou en campagne, près de la mer ou en montagne), nos habitudes (crèche, nourrice, parc de jeux, activités physiques) etc. Notre mode de vie va influencer les bactéries que nous allons rencontrer et qui viendront constituer notre microbiote (18).

Les xénobiotiques jouent sur la survie des espèces dans notre flore. Parmi ces xénobiotiques, on peut citer les médicaments (dont les antibiotiques), les toxiques (nitrites, nitrates ...) ou encore les polluants (hydrocarbures aromatiques polycycliques, les COV...).

Notre alimentation n'est également pas la même en fonction de notre âge et influence la composition du microbiote. Au départ l'alimentation lactée va favoriser l'implantation de bactéries de type bifidobactéries en majorité si l'enfant est nourri au lait maternel, et majoritairement de lactobacilles si l'enfant est nourri au lait maternisé. Après l'introduction de la diversité alimentaire, le microbiote évolue. Les régimes alimentaires sont divers et variés, on peut retrouver le régime méditerranéen ou encore occidental, et, d'un pays à un autre, les coutumes et habitudes alimentaires seront différentes. Ceci donne le champ à des multitudes d'espèces bactériennes selon le type d'alimentation (17). Il faut également savoir que les composés non absorbés de l'alimentation tels que les fibres alimentaires représentent les autres 50% des apports de carbone et d'énergie pour le microbiote du système digestif et notamment du côlon.

6. RÉPARTITION DES ESPÈCES BACTÉRIENNES AU SEIN DU SYSTÈME DIGESTIF

La répartition des bactéries n'est pas la même dans l'ensemble de notre système digestif.

Il y a une répartition verticale du haut vers le bas avec une augmentation de la quantité et de la diversité bactérienne lorsque l'on progresse dans le tractus digestif. Il y en aura plus dans le côlon, caecum, rectum (car ce sont des environnements dépourvus d'oxygène et sans acidité) que dans l'estomac et l'intestin grêle (milieux acides et oxygénés). Le côlon est l'organe qui abrite les populations bactériennes les plus denses de tout l'intestin, avec une proportion majoritaire de bactéries anaérobies strictes.

Le deuxième type de répartition est transversal à travers les différentes couches de tissus (de la lumière digestive vers l'épithélium intestinal).

7. ESPÈCES DU MICROBIOTE INTESTINAL

Le projet MetaHIT (« Metagenomics of the human intestinal tract ») a été financé par la commission européenne entre 2008 et 2012. Son objectif était d'établir les liens entre les gènes du microbiote intestinal et l'état de santé de l'hôte. Pour cela l'ensemble des gènes de bactéries hébergées dans le microbiote intestinal de 124 individus sains ou atteints de MICI ou d'obésité (origine, caractéristiques...) a été séquencé par métagénomique (19). C'est une méthode qui permet d'étudier le microbiote par séquençage haut débit (pour étudier l'ADN de plusieurs espèces du microbiote intestinal).

La métagénomique du microbiote intestinal s'intéresse surtout aux espèces bactériennes mais permet aussi d'étudier le méta génome viral ou fongique. Cette étude a permis d'obtenir un catalogue de plus de 3 millions de gènes sur près de 1000 espèces bactériennes de l'intestin humain.

Les espèces bactériennes vont être plus ou moins présentes selon les individus. Parmi ces bactéries, certaines d'entre elles sont considérées comme opportunistes et peuvent déclencher des pathologies chez les patients qui les hébergent.

Il y a **4 phyla bactériens majeurs** : (20)

- **Firmicutes** : 60 à 80% des bactéries avec 250 genres bactériens tels que les lactobacilles (*L.reuteri*) , streptocoques, entérocoques, *Bacillus*, *Listeria* et *Clostridium*). Ce sont principalement des bactéries à Gram positif. Ils ont un rôle important dans le métabolisme glucidique, la production d'acides gras, de H₂S ou encore dans des processus enzymatiques, hormonaux et absorption des minéraux.
- **Bacteroidetes** : 15 à 30% des bactéries avec une vingtaine de genres dont les *Bactéroïdes* ou *Prevotella*. Ces bactéries sont le plus souvent à Gram négatif et en forme de bâtonnets. Ils participent à la dégradation des protéines ou de polymères de polysaccharides.

- **Actinobacteria** : ce sont principalement des bactéries à Gram positif, dont le genre principal est le genre *Bifidobacterium*, surtout présent chez les enfants mais encore les *Coriobacteriaceae* ou *Corynebacteriaceae*. La majorité de ces bactéries permettent notamment de décomposer la matière organique (débris végétaux).
- **Proteobacteria** : ce sont majoritairement des bactéries à Gram négatif dont les *Enterobacteriaceae*. Elles vont réaliser la photosynthèse oxygénée et, le groupe *Melainobacteria* permet la synthèse de plusieurs vitamines (B, K).

Il existe aussi d'autres phyla tels que les **verrucomicrobia**, **cyanobacteria**, **fusobacteria** et **spyrochaetes**.

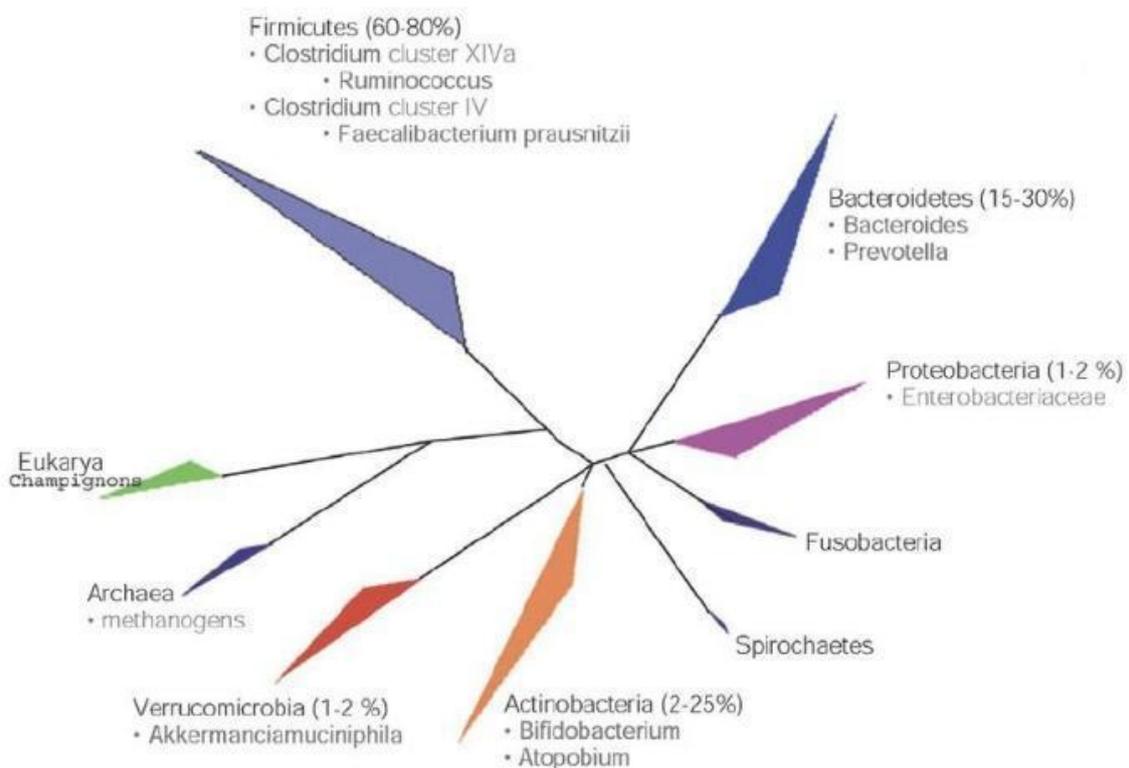


Figure 1 : Représentation de l'arbre phylogénétique montrant l'abondance des principaux Phyla constituant le Microbiote Intestinal (21)

Ces différents phyla vont changer de proportion au cours de notre vie. Par exemple, **chez les enfants**, la proportion de Bifidobactéries est très importante et diminue avec l'âge. **De l'enfant à l'adulte**, le taux de Firmicutes augmente pour redescendre chez **la personne âgée** au profit des Actinobactéries (20).

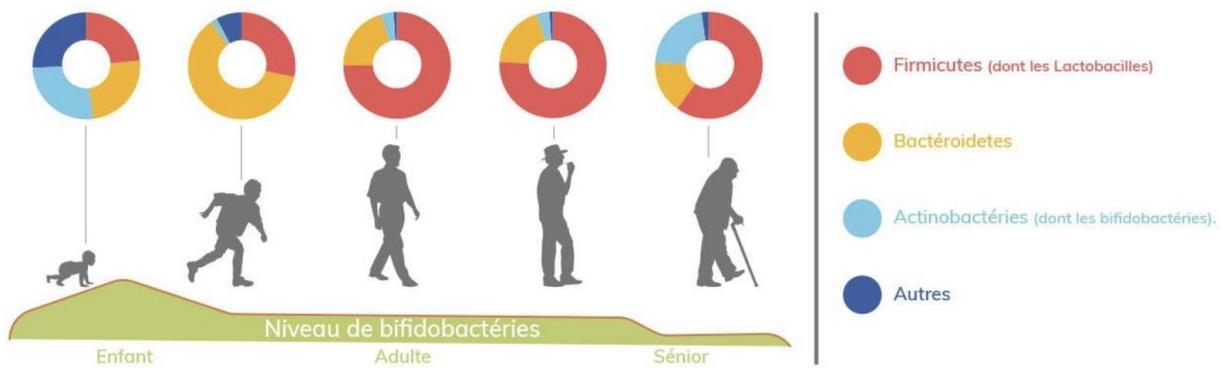


Figure 2 : Les différents microbiotes de l'organisme impactés par le vieillissement (22)

Certaines espèces sont présentes en permanence et d'autres sont des espèces transitoires et viennent de notre alimentation.

Il existe **3 entérotypes** qui distinguent 3 profils d'individus qui sont des **signatures bactériennes (= cartes d'identité)** : (23)

- **Entérotipe 1 : abondance de Bacteroidetes** : Associées à une alimentation riche en protéines animales et graisses saturées.

- **Entérotipe 2 : abondance de Prevotella** : Associées à une alimentation riche en glucides complexes et fibres.

- **Entérotipe 3 : abondance de Ruminococcus** : le plus représenté, il permet notamment de participer à la synthèse de l'hème.

Suivant les bactéries présentes dans notre flore et notre entérotipe, nous aurons des facteurs protecteurs ou de risques à développer certaines pathologies. Il faudra faire la distinction entre les espèces bactériennes pro-inflammatoires (*Escherichia*, *Bactéroïdes*...) qui ont tendance à créer des dysbioses intestinales pouvant favoriser certaines pathologies (cancer du côlon, maladie auto-immune, septicémies...) et les espèces à potentiel plutôt anti-inflammatoire (*Lactobacilles*, *Entérocoques*, *Bifidobactéries*, *Eubactéries*...) qui peuvent par exemple améliorer la digestion, prévenir ou traiter les diarrhées aiguës, stimuler l'immunité intestinale ou encore, réduire le taux de cholestérol (6). Par exemple chez les personnes en situation d'obésité, le rapport Firmicutes sur Bacteroidetes serait plus important, et, chez un patient atteint d'une maladie de Crohn, il y aurait une diminution de sa diversité microbienne et une réduction de *F.prausnitzii* (20). Le microbiote intestinal pourra être modulé grâce à l'alimentation, des pro et pré-biotiques et d'autres moyens que nous verrons au cours de cette thèse.

8. PHÉNOMÈNE DE TOLÉRANCE

Les bactéries restent dans le mucus ou à proximité de l'épithélium. Elles vont être reconnues par des cellules dendritiques (= Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA)) qui sont capables d'émettre des pseudopodes et qui vont aller chercher les bactéries et permettre l'activation de cellules de l'immunité (plus précisément l'immunité innée). Notre système immunitaire va être tolérant vis-à-vis des bactéries présentes dans le microbiote intestinal. En effet ces bactéries vont avoir des caractéristiques particulières en présentant peu de facteurs de pathogénicité et une absence de facteur leur permettant de pénétrer dans une cellule (Invasine notamment). Le système immunitaire a du mal à les détecter en raison de leur faible concentration en endotoxines, et, du fait de leur sensing (ou quorum sensing) défectueux. Par ailleurs, leur colonisation précoce chez le nouveau-né dont le système immunitaire n'est pas encore mûre leur permettra d'être ensuite considérées comme des éléments du soi. Un véritable équilibre est présent permettant une tolérance immune et une protection de l'organisme envers les micro-organismes pathogènes. Les cellules du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) sont continuellement stimulées par notre microbiote intestinal pour maintenir une tolérance mais également pour permettre une protection contre les pathogènes (24).

9. DYSBIOSE

La dysbiose est une anomalie quantitative et/ou qualitative du microbiote intestinal qui va venir perturber ses fonctions.

Elle peut arriver quand on a une augmentation des bactéries pro-inflammatoires et une diminution des bactéries anti-inflammatoires. Cela peut également être dû à des bactéries pathogènes ou à des bactéries opportunistes, c'est-à-dire des micro-organismes qui ne causent pas de problème de santé chez l'individu dans la majorité des cas mais qui peuvent devenir pathogènes dans certaines situations. On peut notamment citer *Mycobacterium avium* intracellulaire (responsable de mycobactériose) (25) ou certaines souches d'*Escherichia Coli* (*Escherichia coli* Entéropathogène). Elles peuvent se manifester chez l'immunodéprimé, chez certains patients qui présentent des pathologies chroniques ou encore en cas de dysbiose (sous antibiothérapie, lors d'une intervention chirurgicale, en cas de dénutrition...) (26). La dysbiose peut être aiguë (par exemple lors d'un traitement antibiotique) ou chronique (associée à une pathologie comme la rectocolite hémorragique).

D'après de nombreuses études, les dysbioses pourraient être à l'origine et/ou aggraver :

- **Les maladies du tractus digestif** (diarrhées infectieuses et dues aux antibiotiques, MICI, entérocolites ulcéro-nécrosantes, cancer du côlon, cancer de l'intestin ...)
- **Les maladies hépatiques** (syndrome métabolique, hypercholestérolémie, hépatite infectieuse ...)
- **Les troubles cardiovasculaires** (diabète, hypertension artérielle, athérosclérose, insuffisance cardiaque, fibrose...)
- **Le développement d'allergies** (cutanées, alimentaires, respiratoires)
- **Les maladies psychiatriques et neurodégénératives** (Alzheimer, Parkinson, Trouble obsessionnel compulsif (TOC), Troubles bipolaires, Dépression, Trouble Anxieux Généralisé (TAG), Autisme, Sclérose en Plaques...)
- **Les maladies rhumatologiques et dysimmunitaires** (Polyarthrite Rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, lupus, arthrose...)

- **Les affections dermatologiques** (psoriasis, eczéma, dermatite atopique)
- **Les troubles gynécologiques et urologiques** (vaginoses bactériennes, mycoses à *Candida albicans*, cystites)
- **Les risques iatrogéniques** (les transformations métaboliques des médicaments par le microbiote intestinal peuvent augmenter ou diminuer l'efficacité des traitements).

C'est pour cela que les recherches sur le microbiote et leur lien dans les pathologies sont essentielles pour pouvoir envisager dans le futur une prise en charge globale d'une pathologie et améliorer sa prévention.

III. LES TROUBLES ANXIEUX

1. DÉFINITION ET CLASSIFICATIONS

Au cours de notre vie, nous éprouvons tous à un moment de l'anxiété.

L'anxiété est un phénomène physiologique normal, qui permet à notre corps de réagir en situation de danger, face à un stress (examen, appréhension face à une situation à venir, la découverte de problème de santé, être coincé dans des embouteillages, peur d'être en retard au travail etc...) afin qu'il puisse s'alerter et répondre à la situation anxiogène. Le plus souvent, on le ressent par une augmentation du rythme cardiaque, une augmentation de la transpiration, des troubles du sommeil ou encore des maux de tête (27).

Cependant, quand l'anxiété devient chronique, on parle de troubles anxieux. Les troubles anxieux sont une pathologie qui est liée à un état de stress anormalement élevé, ce qui engendre des répercussions plus ou moins importantes sur la vie personnelle, sociale ou encore professionnelle.

L'OMS définit les troubles anxieux comme « *une peur et une inquiétude excessives et des troubles du comportement connexes. Les symptômes sont suffisamment graves pour entraîner un sentiment de détresse important ou des déficiences fonctionnelles majeures* » (28). Cette « peur » apparaît certaines fois, sans même que des problèmes ne soient survenus. Les psychiatres parlent de « *peur sans objet* » (29).

Les troubles anxieux peuvent faire l'objet d'une affection longue durée (ALD n°23) appelée « affections psychiatriques de longue durée » plus particulièrement dans la catégorie « Troubles anxieux graves ». Les recommandations sont décrites par un guide de la HAS. Cette ALD n°23 comprend également les troubles bipolaires, la schizophrénie et les troubles dépressifs récurrents ou persistants chez l'adulte. (30)

Ces troubles font partie des troubles psychiatriques qui sont organisés selon 2 systèmes de classification :

1- La classification internationale des maladies (CIM) (31)

Elle a été créée par un médecin français, le docteur Jacques Bertillon en 1893 pour « classer les causes de décès ». Il en publiera 5 versions.

En 1949, l'OMS se voit confier cette classification qui devient la CIM (ou ICD en anglais). Le rôle de la CIM est de classer les maladies tout en continuant de maintenir à jour cette classification par de nombreuses actualisations. La version la plus récente est la 11ème et a été publiée en 2022 (32). Le chapitre 06 fait référence aux troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux et intègre une partie sur les « troubles anxieux ou liés à la peur ».

A l'intérieur de celui-ci, 7 types de troubles anxieux y sont intégrés : (33)

Le trouble d'anxiété généralisée, le trouble de panique, l'agoraphobie, la phobie spécifique, le trouble d'anxiété sociale, le trouble d'anxiété de séparation et le mutisme sélectif.

Dans cette classification, les TOC sont classés à part des troubles anxieux ou liés à la peur et ont leur propre catégorie au sein des troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux. Elle différencie également les troubles anxieux ou liés à la peur des troubles anxieux provoqués par une substance, les hypochondries et les syndromes d'anxiété secondaire.

CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité (Version : 01/2023) FR

Rechercher [Recherche avancée] Naviguer Outil de codage Info

Foundation URI : <http://id.who.int/icd/entity/334423054>

CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité

- ▶ 01 Certaines maladies infectieuses ou parasitaires
- ▶ 02 Tumeurs
- ▶ 03 Maladies du sang ou des organes hématopoïétiques
- ▶ 04 Maladies du système immunitaire
- ▶ 05 Maladies endocriniennes, nutritionnelles ou métaboliques
- ▶ **06 Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux**
- ▶ 07 Troubles du cycle veille-sommeil
- ▶ 08 Maladies du système nerveux
- ▶ 09 Maladies de l'appareil visuel
- ▶ 10 Maladies de l'oreille ou de l'apophyse mastoïde
- ▶ 11 Maladies de l'appareil circulatoire
- ▶ 12 Maladies de l'appareil respiratoire
- ▶ 13 Maladies de l'appareil digestif
- ▶ 14 Maladies de la peau
- ▶ 15 Maladies du système musculosquelettique ou du tissu conjonctif
- ▶ 16 Maladies de l'appareil génito-urinaire
- ▶ 17 Affections liées à la santé sexuelle
- ▶ 18 Grossesse, accouchement ou puerpéralité
- ▶ 19 Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale
- ▶ 20 Anomalies du développement
- ▶ 21 Symptômes, signes ou résultats d'examen clinique, non classés ailleurs
- ▶ 22 Lésions traumatiques, empoisonnements ou certaines autres conséquences de causes externes

06 Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux

Description
 Troubles mentaux, comportementaux et neurodéveloppementaux caractérisés par des syndromes de troubles cliniques significatifs des fonctions cognitives, de la régulation émotionnelle, ou du comportement qui reflètent un dysfonctionnement des processus psychologiques, biologiques ou développementaux sous-jacents du fonctionnement mental et comportemental. Ces troubles sont généralement associés à une détresse ou à une altération des domaines personnel, familial, social, scolaire, professionnel ou d'autres domaines de fonctionnement importants.

Termes exclus

- Réaction de stress aiguë (QE84)
- Deuil sans complication (QE62)

Codé ailleurs

- Troubles du cycle veille-sommeil (7A00-7B2Z)
- Dysfonctions sexuelles (HA00-HA0Z)
- Incongruence de genre (HA60-HA6Z)

[Notes de publication](#)

Figure 3 : CIM-11 : 06 : Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux (33)

CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité (Version : 01/2023) FR

Rechercher [Recherche avancée] Naviguer Outil de codage Info

Foundation URI : <http://id.who.int/icd/entity/334423054>

▶ 04 Maladies du système immunitaire

▶ 05 Maladies endocriniennes, nutritionnelles ou métaboliques

▶ **06 Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux**

- ▶ Troubles neurodéveloppementaux
- ▶ Schizophrénie ou autres troubles psychotiques primaires
- ▶ Catatonie
- ▶ Troubles de l'humeur
- ▶ **Troubles anxieux ou liés à la peur**
 - 6B00 Trouble d'anxiété généralisée
 - 6B01 Trouble panique
 - 6B02 Agoraphobie
 - 6B03 Phobie spécifique
 - 6B04 Trouble d'anxiété sociale
 - 6B05 Trouble d'anxiété de séparation
 - 6B06 Mutisme sélectif
 - ▶ Troubles anxieux provoqués par une substance
 - 6B23 Hypochondrie
 - 6E83 Syndrome d'anxiété secondaire
 - 6B0Y Autres troubles anxieux ou liés à la peur**
 - 6B0Z Troubles anxieux ou liés à la peur, sans précision**
- ▶ Troubles obsessionnels compulsifs ou apparentés
- ▶ Troubles spécifiquement associés au stress
- ▶ Troubles dissociatifs
- ▶ Troubles de l'alimentation
- ▶ Troubles de l'élimination
- ▶ Troubles de détresse physique et de l'expérience

06 Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux

Description
 Troubles mentaux, comportementaux et neurodéveloppementaux caractérisés par des syndromes de troubles cliniques significatifs des fonctions cognitives, de la régulation émotionnelle, ou du comportement qui reflètent un dysfonctionnement des processus psychologiques, biologiques ou développementaux sous-jacents du fonctionnement mental et comportemental. Ces troubles sont généralement associés à une détresse ou à une altération des domaines personnel, familial, social, scolaire, professionnel ou d'autres domaines de fonctionnement importants.

Termes exclus

- Réaction de stress aiguë (QE84)
- Deuil sans complication (QE62)

Codé ailleurs

- Troubles du cycle veille-sommeil (7A00-7B2Z)
- Dysfonctions sexuelles (HA00-HA0Z)
- Incongruence de genre (HA60-HA6Z)

[Notes de publication](#)

Figure 4 : CIM-06 : Troubles anxieux liés à la peur

2- Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) (34)

C'est le manuel de référence utilisé dans le monde entier. Il date de 1952 et a été publié par l'APA (Association américaine de psychiatrie). La dernière version est la 5^{ème} et date de 2015 (DSM-5). La première version de 1952 définissait 60 diagnostics tandis que la dernière définit maintenant plus de 400 troubles mentaux.

Troubles anxieux

| | | |
|---------------|-----------|--|
| 309.21 | (F93.0) | Anxiété de séparation |
| 313.23 | (F94.0) | Mutisme sélectif |
| 300.29 | (____) | Phobie spécifique |
| | | <i>Spécifier si :</i> |
| | (F40.218) | Animal |
| | (F40.228) | Environnement naturel |
| | (____) | Sang-injection-accident |
| | (F40.230) | Peur du sang |
| | (F40.231) | Peur des injections et transfusions |
| | (F40.232) | Peur d'autres soins médicaux |
| | (F40.233) | Peur d'un accident |
| | (F40.248) | Situationnel |
| | (F40.298) | Autre |
| 300.23 | (F40.10) | Anxiété sociale (phobie sociale) |
| | | <i>Spécifier si :</i> Seulement de performance |
| 300.01 | (F41.0) | Trouble panique |
| _____ | (____) | Spécification de l'attaque de panique |
| 300.22 | (F40.00) | Agoraphobie |
| 300.02 | (F41.1) | Anxiété généralisée |
| _____ | (____) | Trouble anxieux induit par une substance/un médicament |
| | | N.B. : Cf. les critères et les procédures d'enregistrement correspondantes des codes spécifiques aux substances et les codes de la CIM-9-MC et de la CIM-10-MC. |
| | | <i>Spécifier si :</i> Avec début au cours d'une intoxication, Avec début au cours d'un sevrage, Avec début après la prise d'un médicament |
| 293.84 | (F06.4) | Trouble anxieux dû à une autre affection médicale |
| 300.09 | (F41.8) | Autre trouble anxieux spécifié |
| 300.00 | (F41.9) | Trouble anxieux non spécifié |

Troubles obsessionnels-compulsifs et apparentés

Les spécifications suivantes s'appliquent aux troubles obsessionnels-compulsifs et apparentés quand cela est indiqué :

^a *Spécifier si :* Avec bonne ou assez bonne prise de conscience ou *insight* ; Avec mauvaise prise de conscience ou *insight* ; Avec absence de prise de conscience ou *insight*/avec présence de croyances délirantes

| | | |
|---------------|----------|---|
| 300.3 | (F42) | Trouble obsessionnel-compulsif ^a |
| | | <i>Spécifier si :</i> En relation avec des tics |
| 300.7 | (F45.22) | Obsession d'une dysmorphie corporelle ^a |
| | | <i>Spécifier si :</i> Avec dysmorphie musculaire |
| 300.3 | (F42) | Thésaurisation pathologique (syllogomanie) ^a |
| | | <i>Spécifier si :</i> Avec acquisitions excessives |
| 312.39 | (F63.3) | Trichotillomanie (arrachage compulsif de ses propres cheveux) |
| 696.4 | (L98.1) | Dermatillomanie (trituration pathologique de la peau) |
| _____ | (____) | Trouble obsessionnel-compulsif ou apparenté induit par une substance/un médicament |
| | | N.B. : Cf. les critères et les procédures d'enregistrement correspondantes des codes spécifiques aux substances et les codes de la CIM-9-MC et de la CIM-10-MC. |
| | | <i>Spécifier si :</i> Avec début au cours d'une intoxication, Avec début au cours d'un sevrage, Avec début après la prise d'un médicament |
| 294.8 | (F06.8) | Trouble obsessionnel-compulsif ou apparenté dû à une autre affection médicale |
| | | <i>Spécifier si :</i> Avec des symptômes ressemblant à un trouble obsessionnel-compulsif, Avec des préoccupations concernant l'apparence physique, Avec des symptômes d'accumulation, Avec des symptômes d'arrachage de cheveux, Avec des symptômes de trituration de la peau |
| 300.3 | (F42) | Autre trouble obsessionnel-compulsif ou apparenté spécifié |
| 300.3 | (F42) | Trouble obsessionnel-compulsif ou apparenté non spécifié |

Figure 5 : Extrait de la classification du DSM-5 (35)

La HAS a publié en 2017, à partir du DSM-5, un guide pour les professionnels de santé sur l'affection de longue durée « Troubles anxieux graves », expliquant les catégories, les actes à réaliser et les prestations disponibles. C'est la dernière actualisation du guide disponible pour cette ALD n°23. On peut la retrouver sur le site de la HAS (36).

Elle y classe les troubles anxieux en 6 catégories :

- **Le trouble anxieux généralisé aussi appelé TAG**
- **Le trouble de panique avec ou sans agoraphobie**
- **L'état de stress post-traumatique (ESPT)** -> initialement présent dans le DSM5 puis retiré du chapitre des troubles anxieux pour en faire un trouble psychiatrique à part entière "troubles obsessionnels compulsifs et connexes" et « troubles liés aux traumatismes et aux facteurs de stress »
- **La phobie spécifique ou simple**
- **Le trouble d'anxiété sociale**
- **Le trouble obsessionnel compulsif (TOC)**

Remarque : le TOC était initialement présent dans le DSM 5 puis a été retiré du chapitre des troubles anxieux pour en faire un trouble psychiatrique à part entière « Les troubles obsessionnels compulsifs ».

2. EPIDÉMIOLOGIE

Selon l'OMS, un européen sur quatre sera touché au cours de sa vie par un trouble psychiatrique (37). Santé Publique France a publié en 2021 une enquête montrant que 23% des Français présentent des signes d'état anxieux. Cette proportion a augmenté de 10% depuis le début de la crise épidémique du COVID-19, et ne cesse continuellement de s'accroître (38). Les troubles anxieux sont à la deuxième place des troubles mentaux les plus représentés en France après la dépression. Les adolescents et jeunes adultes, notamment les femmes, seraient les plus touchés par ce phénomène.

Malgré les recherches et l'investissement croissant des états qui ne cessent de lancer des campagnes de lutte pour préserver la santé mentale (Santé public France informe le public sur la Santé mentale, lutte contre la stigmatisation et a repris sa campagne adressée aux jeunes #J'enParleA, renforcement du réseau des MDA ou maison des adolescents, CMP (centres médico-psychologiques), etc...), ce sujet reste tabou dans notre société et cette pathologie semble encore très stigmatisée (39). Le pharmacien joue un rôle très important concernant la santé mentale de ses patients car celui-ci est un professionnel de proximité. Les patients se livrent facilement au pharmacien, l'objectif sera d'écouter au mieux le patient, ne pas le juger, le stigmatiser, le conseiller et l'orienter vers des associations et des structures pour l'aider au mieux à vivre avec ces troubles.

3. LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ (40)

Le TAG ou Trouble Anxieux Généralisé est une anxiété qui est ressentie en permanence et de façon excessive par le malade.

Ce n'est plus une anxiété en réponse à une situation, elle devient chronique. Le patient vit en permanence avec ses symptômes (nervosité, fatigue, maux de tête, oppression thoracique, troubles du sommeil, tension musculaire, maux de ventre ... qui varient selon les patients), qui lui fait penser qu'il est atteint d'une grave maladie (ces patients viennent souvent chez le médecin en pensant avoir un cancer ou avoir fait un AVC etc...), ce qui va l'angoisser encore plus.

Cette pathologie est un véritable cercle vicieux pour le patient, celui-ci pourra alors se renfermer et même tomber dans la dépression. C'est un trouble de plus en plus courant mais de nombreuses personnes ne sont pas conscientes de leurs troubles et n'ont pas connaissance de cette pathologie « généralisée ».

4. LE TROUBLE DE PANIQUE AVEC OU SANS AGORAPHOBIE (41)

Le trouble de panique, appelé communément « crise d'angoisse » est une réaction intense de l'organisme lié à une détresse psychologique et physique. Il apparaît de façon souvent brutale, le patient a l'impression de ne plus être maître de son corps, il n'arrive plus à se contrôler, une perte de contrôle, l'impression de « mourir ».

Les symptômes peuvent être plus ou moins violents tels que des palpitations cardiaques, des bouffées de chaleur, une perte de force, une difficulté à rester debout, des étourdissements, des vertiges, des malaises, des tremblements, des nausées, des vomissements, une oppression thoracique avec l'impression de manquer d'air, d'étouffer etc... Ces symptômes varient également selon l'individu, certains n'auront pas de troubles digestifs, d'autres auront principalement des vertiges etc... Ces crises peuvent apparaître dans des situations particulières (événement stressant, examens, se retrouver seul chez soi, penser à des traumatismes etc...) ou quelquefois sans raison apparente. Le patient peut arriver à un stade où il craint de faire une autre crise et entre également dans un cercle vicieux entre la peur de faire une crise et donc déclencher derrière une crise. La peur de la foule, d'être entouré de beaucoup de monde ou agoraphobie peut être un événement déclencheur de crises chez certaines personnes.

5. L'ÉTAT DE STRESS POST TRAUMATIQUE (42)

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est également un trouble anxieux. Celui-ci est connu depuis l'Antiquité du fait des nombreuses guerres qu'a connu cette période historique. Cependant, celui-ci a seulement été défini en 1980 à la suite des ravages de la guerre du Vietnam chez les vétérans américains.

Il se manifeste lorsque le patient a vécu un événement traumatisant ayant entraîné une détresse et un fort sentiment anxieux. Le patient ne cesse de se remémorer l'événement traumatisant et peut notamment faire des cauchemars, avoir des flash-backs, ressasser la scène à travers des objets, des phrases, personnes, dates etc... qui lui rappellent constamment son traumatisme passé.

Les chercheurs et médecins se sont intéressés fortement à ce phénomène, notamment chez les soldats qui restent marqués d'événements traumatisants. En effet 1/4 des militaires seraient affectés par l'ESPT.

Les troubles du sommeil, l'irritabilité, la solitude, les crises d'anxiété, voire l'amnésie partielle ou totale sont des symptômes pouvant arriver chez le sujet en état de stress post-traumatique.

L'ESPT est dit aigu s'il persiste moins de quatre semaines et chronique dans 20% des cas lorsque l'état persiste plus de trois mois. L'OMS a estimé que ces patients représentent 3,9% de la population générale mais ces données pourraient être sous-estimées (43).

L'Association française des victimes de terrorisme a été créée en 2009 pour venir en aide psychologiquement aux victimes et proches des victimes d'attentats. Elle propose des séances avec des psychologues spécialisés, des ateliers de méditation, des ateliers « voies d'expression » en groupe et des actions dans les collèges et lycées de France pour sensibiliser les jeunes à ce sujet (44). On peut citer également « Les centres régionaux psycho traumatisme » qui sont des lieux de consultations pour aider les victimes, les écouter, les accompagner pour tout type de traumatisme (45). L'assurance maladie a également proposé des prises en charge des victimes qui se déclarent sur le site officiel Ameli (46). Il existe encore de nombreuses associations comme « France Victime », ou « la protection Civile » ou encore les « CMUP » Cellules d'urgence médico-psychologiques.

6. LES PHOBIES SPÉCIFIQUES (47)

Les phobies spécifiques sont définies par des peurs « disproportionnées » par rapport au risque réel et se manifestent par une anxiété face à une situation en lien le plus souvent avec un objet, une situation etc... Ces situations peuvent évoluer vers un trouble de panique (48).

Les phobies les plus fréquentes sont : l'agoraphobie (peur de la foule), les zoophobies (peur des animaux), l'acrophobie (peur du vide, de la hauteur), la claustrophobie (peur d'être enfermé dans un endroit clos), l'hypocondrie (peur excessive de tomber malade) etc...

D'après une étude du gouvernement du Québec, les phobies spécifiques touchent 9% de la population mondiale et les femmes seraient plus touchées que les hommes. Ces phobies se développent le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence même si certaines se développent plus tard. Les symptômes sont le plus souvent des palpitations cardiaques, des tremblements, une sudation excessive, des diarrhées ou encore des maux de ventre.

7. LE TROUBLE D'ANXIÉTÉ SOCIALE (49)

Le trouble d'anxiété sociale est représenté lorsque le patient ressent une peur excessive, envahissante face au fait de se retrouver en public (à parler, à manger, lors d'une réunion...), et qui lui fait se sentir embarrassé(e), observé(e), humilié(e). Le potentiel jugement d'autrui est une des principales sources d'anxiété sociale. Ce sentiment peut être considéré comme normal, mais, lorsqu'il impacte fortement la vie de l'individu, qu'il y a un phénomène d'éviction de se retrouver en public constamment, on parle de trouble d'anxiété sociale.

D'après le gouvernement Québécois, il toucherait 7% de la population mondiale et les femmes sont plus touchées que les hommes. Il est surtout développé pendant l'enfance et l'adolescence mais peut se déclencher à tout âge (50).

Les symptômes sont similaires à ceux des patients atteints de phobie spécifique tels que des palpitations cardiaques, des nausées, maux de ventre, rougissement, secousses musculaires, transpiration excessive ...

8. LES TOC

Les TOC ou troubles obsessionnels compulsifs sont des comportements ou pensées incontrôlables, qui, se produisent sans raison apparente, que le sujet n'arrive pas à contrôler. Ces obsessions engendrent une anxiété importante chez le patient. Le plus souvent, les patients ont peur d'être « fous » et incompris par les proches.

L'assurance maladie déclare 2 à 3% de français affectés par des TOC et sont aussi fréquents chez les hommes que chez les femmes. Les TOC constituent le 4ème trouble psychiatrique le plus fréquent en France (51). Dans 65 % des cas, la maladie débute durant l'enfance et avant 25 ans mais peut se déclarer plus tard. C'est une maladie qui est réellement handicapante pour le patient, les sujets qui sont affectés par des TOC ont un risque d'évolution vers une dépression beaucoup plus importante que la moyenne. Les TOC doivent souvent être pris en charge pour être traités car, le patient aura du mal à s'en sortir seul, sans thérapie.

Il existe plusieurs types de TOC : compulsions de vérification, obsession pour l'oubli, obsession pour la propreté, le ménage, le rangement, compulsions d'accumulation et peur de jeter des objets, des biens, obsession pour transgresser les règles, faire le mal, obsessions de symétrie etc...

9. DIAGNOSTIC DES TROUBLES ANXIEUX

Le diagnostic est majoritairement clinique. Il repose sur l'analyse et l'écoute attentive des symptômes du patient (facteurs déclenchants, type et intensité des symptômes, impact sur la vie quotidienne mais aussi événements particuliers pouvant être à l'origine, antécédents familiaux, addictions). En effet, les examens d'imagerie et biologiques ne sont pas reconnus dans le diagnostic de ces troubles. On pourra faire des examens complémentaires de ce type si le médecin a un doute sur l'origine psychiatrique des troubles du malade et qu'il veut vérifier qu'il n'est pas atteint d'une autre pathologie comme endocrinienne ou digestive (52).

Les personnes habilitées pour poser ce diagnostic sont les médecins tels que le médecin traitant mais le plus souvent on pensera au psychiatre qui est le plus à même de faire ce diagnostic des troubles anxieux.

Le médecin peut se servir de la classification DSM-5 pour classer le trouble du patient parmi les troubles anxieux en fonction des symptômes. Il existe un questionnaire, l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale : HADS), développé par Zigmond & Snaith en 1983, qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs (53). Il est composé de 14 questions avec un score de 0 à 3 pour chaque question. La moitié des questions sont au sujet de l'anxiété et les autres concernent la dépression. Le questionnaire s'interprète suivant les scores obtenus.

Dans chaque catégorie (anxiété ou dépression), si le score est :

- de 0 à 7 : absence de trouble anxieux ou dépressif
- de 8 à 10 : la symptomatologie est douteuse, le psychiatre reposera des questions au patient et conclura à la présence ou non de pathologie
- de 11 à 21 : les troubles anxieux et/ou dépressifs sont avérés et plus ou moins sévères

Ce questionnaire est facilement accessible en ligne notamment sur le site de la HAS ou le site Ameli ou sur le site de l'INCa.

Le questionnaire HADS (de l'anglais *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Dans la série de questions ci-dessous, cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

| Score | Anxiété | Score | Dépression |
|------------------|--|------------------|---|
| 3 2 1 0 | Je me sens tendu ou énervé : <input type="checkbox"/> la plupart du temps <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> jamais | 0 1 2 3 | Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois <input type="checkbox"/> oui, tout autant <input type="checkbox"/> pas autant <input type="checkbox"/> un peu seulement <input type="checkbox"/> presque plus |
| 3 2 1 0 | J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver <input type="checkbox"/> oui, très nettement <input type="checkbox"/> oui, mais ce n'est pas grave <input type="checkbox"/> un peu, mais cela ne m'inquiète pas <input type="checkbox"/> pas du tout | 0 1 2 3 | Je ris facilement et vois le bon côté des choses <input type="checkbox"/> autant que par le passé <input type="checkbox"/> plus autant qu'avant <input type="checkbox"/> vraiment moins qu'avant <input type="checkbox"/> plus du tout |
| 3 2 1 0 | Je me fais du souci : <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> occasionnellement <input type="checkbox"/> très occasionnellement | 3 2 1 0 | Je suis de bonne humeur : <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> la plupart du temps |
| 0 1 2 3 | Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté : <input type="checkbox"/> oui, quoi qu'il arrive <input type="checkbox"/> oui, en général <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> jamais | 3 2 1 0 | J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : <input type="checkbox"/> presque toujours <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> jamais |
| 0 1 2 3 | J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> très souvent | 3 2 1 0 | Je ne m'intéresse plus à mon apparence : <input type="checkbox"/> plus du tout <input type="checkbox"/> je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais <input type="checkbox"/> il se peut que je n'y fasse plus autant attention <input type="checkbox"/> j'y prête autant d'attention que par le passé |
| 3 2 1 0 | J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : <input type="checkbox"/> oui, c'est tout à fait le cas <input type="checkbox"/> un peu <input type="checkbox"/> pas tellement <input type="checkbox"/> pas du tout | 0 1 2 3 | Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses : <input type="checkbox"/> autant qu'auparavant <input type="checkbox"/> un peu moins qu'avant <input type="checkbox"/> bien moins qu'avant <input type="checkbox"/> presque jamais |
| 3 2 1 0 | J'éprouve des sensations soudaines de panique : <input type="checkbox"/> vraiment très souvent <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> pas très souvent <input type="checkbox"/> jamais | 0 1 2 3 | Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision : <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> très rarement |
| | Total du score pour l'anxiété | | Total du score pour la dépression |

Chaque réponse correspond à un chiffre. En additionnant ces chiffres, on obtient un score total par colonne (anxiété et dépression). Si le score d'une colonne est supérieur ou égal à 11, cela signifie que vous souffrez d'anxiété ou de dépression (selon la colonne concernée).

Figure 6 : Questionnaire HADS développé par Zigmond & Snaith et repris par l'INCa

Le psychiatre recherchera également chez le patient s'il présente ses symptômes depuis plus de 6 mois pour bien s'assurer du caractère chronique (donc de trouble anxieux et non anxiété) et non aigu de la pathologie (54). Suivant le trouble anxieux en question, les symptômes et les habitudes de vie seront différents. A noter qu'un patient peut être touché par plusieurs troubles anxieux en même temps.

On peut avoir un trouble anxieux généralisé mais être amené à faire des troubles de panique, et avoir également une phobie spécifique et/ ou un TOC. C'est là que le diagnostic médical se complexifie et que le psychiatre doit analyser toutes les informations du patient et également lui poser toutes les questions nécessaires pour identifier d'autres troubles dont il souffre potentiellement, pour orienter vers la thérapeutique la mieux adaptée.

10. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des troubles anxieux est complexe et à l'heure actuelle, leur mécanisme n'est pas totalement élucidé.

Il ne faut pas confondre stress et anxiété : (55)

- **Le stress** est une réaction qui est liée à une situation présente, un danger immédiat (glisser dans les escaliers, se faire suivre dans la rue, conduire et voir traverser un animal devant notre voiture etc ...)
- **L'anxiété** est plutôt liée à une peur, un phénomène d'appréhension, d'anticipation (peur de l'échec face à un examen prochain, appréhension de croiser une connaissance dans un lieu précis, s'angoisser et s'imaginer des scénarios en marchant seul dans la rue le soir etc ...).

Beaucoup d'études ont été menées chez l'Homme (par des méthodes d'imagerie anatomique (IRM) et fonctionnelle (Tomographie à émission de positons, Électro-Encéphalogramme (EEG)...) et chez l'animal afin de comprendre les phénomènes physiologiques autour de l'anxiété (56)(57). L'anxiété mettrait en jeu plusieurs neurotransmetteurs. Un neurotransmetteur est une molécule chimique qui permet la transmission d'informations entre les neurones au niveau des synapses chimiques neuronales sous l'action d'un influx nerveux (58).

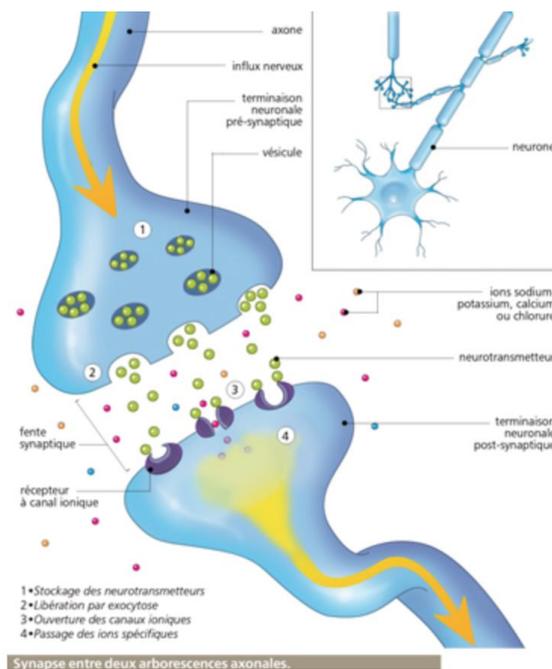


Figure 7 : Modèle d'une synapse chimique (59)

Les 4 principaux neurotransmetteurs à action sur l'anxiété sont : (60)

- **Le Glutamate (ou acide glutamique)** : C'est un des neurotransmetteurs les plus abondants chez l'Homme. Il est principalement excitateur du système nerveux central. Il possède plusieurs rôles dont celui de contrôle de la libération de dopamine (en lien avec le système de récompense). Précurseur du GABA, il participe aux fonctions de mémorisation, d'apprentissage, à la gestion des émotions ou encore la concentration. Il est formé dans les mitochondries des neurones puis est stocké dans les neurones glutaminergiques. Il se fixe à différents types de récepteurs dont principalement le récepteur NMDA ou encore le récepteur AMPA. Lorsque les taux de glutamate sont perturbés, cela peut aboutir à des troubles anxieux, des dépressions mais cela participe également à la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Huntington.
- **Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) (61)** : Neurotransmetteur inhibiteur, il agit sur la relaxation en ralentissant l'activité neuronale. Il vient également inhiber les neurotransmetteurs excitateurs comme la sérotonine. Les maladies liées aux troubles du GABA sont l'autisme, la maladie de Parkinson, l'épilepsie, la dépression, le trouble bipolaire etc ...
- **La Sérotonine (61)** : C'est un neurotransmetteur excitateur qui agit sur l'humeur, l'alternance veille-sommeil, l'appétit, la perception de la douleur, la libido, la vigilance ou encore la régulation de la température corporelle. La dépression, les troubles anxieux ou la maladie de Parkinson sont des exemples de maladies qui comprennent un déficit en sérotonine.
- **La Noradrénaline** : C'est une catécholamine (comme la dopamine et l'adrénaline) de la famille des sympathomimétiques directs. Ceux-ci agissent sur les récepteurs adrénergiques alpha 1 et 2 (agoniste, entraînant une vasoconstriction des cellules musculaires lisses et vasculaires (œil, pancréas, bronches, thyroïde, adipocytes...)) et sur les récepteurs Bêta 1 (au niveau du cœur et des reins, de la rétine et du tube digestif) et Bêta 2 (cellules musculaires lisses de l'utérus, de la vessie, des bronches) . La noradrénaline joue un rôle également dans la vigilance et l'attention, les troubles anxieux, l'apprentissage etc...

Les troubles anxieux apparaissent lors de déséquilibres chimiques de ces neurotransmetteurs de façon chronique (60). Ces déséquilibres auraient un impact sur plusieurs zones du cerveau et notamment le système limbique, le cortex cérébral, le locus coeruleus, le noyau du raphé médian, et le système noradrénergique.

Le cortex cérébral, ou substance grise :

C'est une partie du cerveau qui recouvre les 2/3 de la masse cérébrale. Il est autour de la plupart des structures cérébrales. Il est divisé en 4 lobes (frontal, temporal, occipital, pariétal). Il nous permet la prise de décision et le traitement des informations. Il est le maître d'œuvre de nos pensées, notre perception, notre langage etc... Lors d'une situation anxiogène, le cortex va analyser la situation pour y répondre de la meilleure façon, et en transmettre l'information aux annexes cérébrales comme les amygdales, en venant, par exemple, renforcer ou diminuer leurs fonctionnalités.

En cas d'hyperactivité de celui-ci, des troubles de l'attention, hyperactivité (TDAH) qui sont souvent également associés à des troubles anxieux, des troubles de conduite, des difficultés d'apprentissage etc... peuvent se produire.

Le système limbique :

C'est le centre de nos émotions, de nos comportements et de notre mémoire. Il est composé de plusieurs parties dont l'hypothalamus impliqué dans l'activité du système nerveux végétatif (avec la gestion de la faim, du stress, de l'éveil) et le contrôle des hormones de l'hypophyse, puis, l'amygdale qui permet de réguler nos émotions (peur, stress, colère, plaisir...) et traiter les informations supérieures (respiration, toucher...), ou encore l'hippocampe qui est le centre de notre mémoire qui va permettre de stocker nos souvenirs, sentiments.

Donc lorsque ce système est dérégulé lors de troubles anxieux, une hyperactivité de l'hypothalamus et de l'amygdale (augmentation de la concentration du cortisol sanguin) et une diminution de l'activité de l'hippocampe pourront être observées, ce qui conduira à des signes cliniques tels que pertes de mémoire, troubles du sommeil, hypervigilance etc...

Le locus coeruleus :

C'est un noyau faisant partie de l'encéphale, situé dans le tronc cérébral. Il va communiquer fortement avec le système limbique dont l'amygdale. Des études ont mis en évidence son lien avec les troubles anxieux dont le trouble de panique. En effet, lorsque le locus coeruleus est activé, on voit chez le patient une augmentation de son anxiété tandis que lorsqu'elle est diminuée on observe l'effet inverse. Il présente aussi un rôle dans le cycle « veille-sommeil » car chez les individus éveillés on verra son activité croître tandis qu'elle diminue lorsque l'individu sommeille.

Les noyaux du raphé :

Ils sont situés le long du tronc cérébral. Ils permettent la régulation du cycle « veille-sommeil », de la sensibilité à la douleur, de l'humeur, de la concentration. En outre, la sérotonine peut être fabriquée dans le cerveau au niveau des noyaux du raphé à partir de son acide aminé précurseur, le Tryptophane et de nombreux récepteurs sérotoninergiques (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3) sont également présents dans les noyaux. Lorsque les noyaux du raphé synthétisent de la sérotonine, il y aura une projection de sérotonine jusqu'à l'hippocampe. Lorsque on observe une baisse de l'activité de la sérotonine dans cette zone, on observe parallèlement une augmentation des troubles anxieux et de dépression.

Le noyau accumbens :

C'est une zone du cerveau comportant un ensemble de neurones et jouant un rôle dans le circuit de la récompense, dans les dépendances, la mémoire et le stress. Les endocannabinoïdes vont se fixer sur les récepteurs aux endocannabinoïdes CB1 dans le système nerveux central sur les neurones Gabaergiques, glutamatergiques, acétyl cholinergiques situés dans le cervelet, l'hippocampe, le striatum, l'amygdale, le cortex et le noyau accumbens et sur les récepteurs CB2 en périphérie, dans le système nerveux immunitaire et en faible quantité dans les neurones et cellules gliales).

Dans un article de Bosch-Bouju.C, Larrieu.T, Linders.L et al, les chercheurs ont observé que lorsque des souris qui présentent des troubles anxieux avaient une stimulation des récepteurs endocannabinoïdes, leur anxiété diminuait et inversement. Cela montre le lien entre les troubles anxieux et les récepteurs aux endocannabinoïdes. Les omégas 3 apportés par l'alimentation agissent sur le système endocannabinoïde et permettent de l'activer (62).

Le système noradrénergique :

Il permet de réguler le cycle veille sommeil, de gérer le niveau de stress et de vigilance, de contrôler la pression sanguine et la fréquence cardiaque etc...

Il est produit par les neurones adrénérgiques qui sont situés dans le système nerveux central et implique différentes structures complexes comme l'hypothalamus, le thalamus, le locus coeruleus, l'amygdale, le cortex cérébral ou encore le cervelet. Lorsque nous percevons un signal de danger par nos organes des sens, nos neurones libèrent de la noradrénaline, l'information sera reliée dans le thalamus et deux voies s'activent.

La **voie courte permet** une réponse rapide pour répondre au plus vite à une situation de danger. L'hypothalamus produit une hormone, la CRH qui transmet l'information à l'amygdale qui sera le centre des émotions et à l'hypophyse (qui produira de l'ACTH à partir de la CRH). L'ACTH agit au niveau des glandes surrénales ce qui permettra de synthétiser dans la corticosurrénale du cortisol et au niveau de la médullosurrénale de l'adrénaline. Le cortisol passe dans la circulation sanguine, entraînant une augmentation de la pression sanguine, un ralentissement du péristaltisme intestinal, une augmentation de la fréquence cardiaque, de la glycémie, une bronchodilatation etc... Il permet à l'individu de s'enfuir ou de réagir face au danger. La **voie longue** après le thalamus va communiquer avec le cortex préfrontal qui analysera la situation et permettra la prise de décision, en renforçant ou en freinant l'action de l'amygdale suivant la situation.

Normalement avec le temps notre cerveau s'adapte à un niveau de stress de faible intensité à modérée car les informations répétées seront reconnues par celui-ci. Mais, si l'individu est confronté à une exposition prolongée ou répétée au stress, le niveau de cortisol reste élevé, ce qui va être nocif pour le système nerveux (altération des récepteurs sérotoninergiques...) et les organes sensibles au cortisol. C'est lors de ce type de situation qu'un trouble anxieux peut apparaître, ce circuit court étant constamment actif. On peut voir apparaître chez ces patients des dysfonctionnements de l'hippocampe impliquant donc des troubles de la mémorisation, une diminution de la plasticité cérébrale, une diminution de l'activité du système immunitaire ce qui donne lieu à des infections plus fréquentes, des troubles du métabolisme avec notamment une diminution des réserves de glycogène hépatique, une hypertension artérielle, une fatigue chronique...

Pour conclure, la physiologie des troubles anxieux est extrêmement vaste. Un dysfonctionnement d'une structure cérébrale et/ ou de la concentration en neurotransmetteurs peut venir influencer l'équilibre psychologique d'un patient. Des chercheurs continuent de s'intéresser aux autres potentiels mécanismes physiologiques du système nerveux sur l'anxiété mais aussi les origines extra-cérébrales comme les dysfonctionnements du microbiote intestinal.

10. FACTEURS DE RISQUE DES TROUBLES ANXIEUX

Nous avons vu que des déséquilibres chimiques des neurotransmetteurs peuvent être à l'origine des troubles anxieux. Ces déséquilibres peuvent être dus à plusieurs facteurs.

a) Présence de différents troubles et de comorbidités (63) (64)

On remarque que les troubles anxieux sont souvent corrélés à d'autres pathologies telles que la dépression (mais bien souvent l'anxiété va précéder la dépression, la personne se sent différente, ne contrôle plus ses pensées, ses symptômes, s'isole et peut tomber dans la dépression) ou encore la maladie de Parkinson ou l'épilepsie. D'après Lutumba.M, et al. 40% des personnes épileptiques seraient concernées par des troubles psychiatriques, et en particulier les troubles anxieux et la dépression et Chentouf.A affirme que la prise en charge des troubles anxieux et de la dépression lorsqu'ils sont associés permet un meilleur contrôle de l'épilepsie (65) (66).

Des problèmes de santé sous-jacents comme l'hypothyroïdie mais aussi d'autres maladies chroniques comme la fibromyalgie, le diabète, les cancers ou les MICI peuvent impacter la qualité de vie du patient, son bien-être et augmenter la prévalence de ces troubles (63) (64).

b) Sexe féminin

La HAS, dans son guide sur l'ALD sur les troubles anxieux graves, a indiqué que les femmes étaient plus touchées par les troubles anxieux et de façon plus globale par les troubles psychiatriques que les hommes. (30). Il faut cependant avoir un avis critique sur ces recherches car le plus souvent les femmes consultent plus facilement et parlent également plus de leurs troubles psychiatriques que les hommes, donc, ces chiffres pourraient être biaisés.

c) Facteurs génétiques

Même si aucune recherche n'a mis en évidence un potentiel « gène des troubles anxieux », on sait quand même que des structures chimiques et anatomiques sont en lien avec l'anxiété. En réalité, l'anxiété relèverait de prédispositions multi génétiques. On remarque que lorsqu'un parent a un trouble psychiatrique, les enfants ont beaucoup plus de risque d'en avoir, même si ceux-ci ne seront pas forcément touchés par le même trouble (60).

d) Environnement

L'OMS estime que « 25% des pathologies chroniques dans le monde comme le cancer, les maladies respiratoires et cardiovasculaires, le diabète ... peuvent être attribuées à des facteurs environnementaux et comportementaux » (67). « L'exposome » est l'environnement dans lequel évolue un individu en incluant tous les facteurs environnementaux (physiques, infectieux, chimiques, mode de vie, alimentation...). Un seul facteur peut causer des troubles sur la santé de l'individu mais le plus souvent nous ne sommes pas exposés à un seul mais à plusieurs facteurs en même temps, on parle « d'effet cocktail » (68). Dans cet exposome on peut citer la pollution sonore et la pollution lumineuse qui ont fait l'objet d'un rapport de 2020 par l'agence européenne pour l'environnement. Ce rapport indique que ces sources pouvaient nuire aux performances cognitives, dérégler le cycle « veille sommeil » de l'individu et aboutir à des troubles anxieux et dépressifs (69).

Les radiofréquences auraient également un impact réel sur les troubles anxieux et dépressifs. Il s'agit d'ondes électromagnétiques pouvant interférer avec nos fonctions cognitives et cérébrales. D'autres sources peuvent être citées comme les perturbateurs endocriniens, les pesticides, les composants chimiques, physiques (particules fines), biologiques (pollens, moisissures) comme agents suspectés de provoquer des troubles anxieux mais également l'hyperactivité, des troubles hormonaux etc...

e) Écrans, nouvelles technologies, réseaux sociaux

L'apparition de la télévision dans les foyers date des années 60 et Internet des années 90. Ces deux inventions ont été une véritable révolution qui ont accéléré l'accès à l'information et à la communication. Le premier réseau social s'appelait sixdegrees.com et a été créé en 1997, suivi de Myspace en 2003, et de Facebook en 2004. Depuis beaucoup d'autres ont vu le jour et sont très populaires notamment auprès des adolescents c'est le cas d'Instagram, Twitter (devenu X en 2023), Snapchat ou encore Tiktok. On estime que 9 jeunes sur 10 entre 16 et 25 ans utilisent Instagram (70). On a constaté depuis plusieurs années une augmentation du temps d'écran que ce soit télévision, internet, jeux vidéo ou réseaux sociaux. En effet, d'après l'INSEE, la moyenne du temps d'écran par jour des Français est de 3h25 (71).

La majorité des études ont prouvé que plus le temps sur les écrans augmentait, plus on observait des troubles de la santé mentale. Le harcèlement sur les réseaux sociaux est un sujet en vogue, 20% des jeunes en ont été victimes, l'état a mis en place des suivis psychologiques pour aider les patients (72).

Cela s'est accentué lors de la crise sanitaire de la COVID-19, car les médias et les réseaux sociaux développent des informations anxiogènes ce qui a vu dégrader l'état de la santé mentale de la population (73). En 2022, le président de la République, Emmanuel Macron a qualifié l'application chinoise TikTok de « *premier perturbateur pour les enfants et les adolescents* » (74). Il existe également un terme appelé « doom scrolling » pour définir les personnes qui ne peuvent s'empêcher de regarder pendant des heures, de façon démesurée des nouvelles négatives émanant des réseaux sociaux, des chaînes d'information etc ce qui peut les rendre anxieuses, augmente leur risque de développer de la dépression et des troubles anxieux et les fait vivre dans la peur et l'appréhension constante (75).

f) Facteurs développementaux

Le cadre familial dans lequel un enfant évolue aura beaucoup d'influence sur le caractère futur de l'enfant, son aptitude à développer des troubles mentaux, ses choix alimentaires, ses habitudes de vie etc... Un enfant élevé dans un pays en guerre aura en lui des traumatismes ou ESPT pouvant avoir un impact tout au long de sa vie. Les comportements parentaux, le sentiment d'insécurité de l'enfant peut être un facteur de risque de troubles anxieux et dépressifs.

g) Consommation de substances

Certaines substances pouvant causer de la dépendance augmentent la prévalence des troubles anxieux. Parmi ces substances on peut citer l'alcool (déresseur du système nerveux), la caféine et théine (stimulants, augmentent la concentration de dopamine, hypervigilance), les psychotropes et sédatifs (liés à leur mésusage et dépendance), le tabac (nicotine stimulante, anxiogène et dépendance), les drogues stimulantes (amphétamines, cocaïne), le cannabis, les drogues hallucinogènes (LSD etc...), ou les opiacés (dépendance à la morphine, codéine etc...) (76).

h) Dysbiose

Nous allons voir dans les prochains chapitres que des déséquilibres du microbiote intestinal peuvent être un facteur de risque important dans le développement de troubles anxieux.

Pour conclure il existe énormément de facteurs de risque de troubles anxieux, le plus souvent on ne retrouve pas une origine unique mais plutôt plurifactorielle.

12. RÉPERCUSSION DES TROUBLES ANXIEUX

Les maladies mentales dont la dépression représentent 35 à 45% des arrêts de travail (Santé Publique France 2018) (77). Les troubles anxieux peuvent, chez des patients entraîner un alcoolisme, une dépendance aux drogues, des addictions (aux jeux d'argent, sexualité etc ...), ou même aller jusqu'à des tentatives de suicide.

Ils ont plusieurs répercussions sur la vie du malade : (52)

- **sur sa vie sociale** : revoir ou voir certaines personnes, aller à une réunion, un rendez-vous, même sortir au restaurant peut devenir une source d'anxiété et les personnes ont tendance à fuir toutes les situations sociales et à s'isoler. La fatigue où les symptômes sont parfois tellement extrêmes que même se lever, monter les escaliers, faire les courses ou faire du sport devient compliqué voir impossible pour certains individus.
- **sur sa vie personnelle, amoureuse** : l'anxiété peut avoir un impact sur les relations intimes comme provoquer une perte de libido. L'estime de soi est fortement perturbée, le patient se dévalorise, ne comprend pas pourquoi il n'arrive pas à agir « normalement » et peut éprouver un sentiment de frustration.
- **sur sa vie professionnelle** : l'anxiété peut diminuer la productivité, provoquer un absentéisme récurrent, un isolement du salarié ou encore une forte irritabilité.

Les personnes atteintes sont également plus à même de développer sur le long terme des pathologies telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'asthme, le développement de cancer, d'AVC, d'infarctus du myocarde, d'obésité, d'anorexie, d'insuffisance cardiaque etc ... Ces risques à long terme sont notamment décrits dans les recherches de Aquin.P, et al. en 2017 (78). Un des autres problèmes est qu'une personne qui a au cours de sa vie eu un épisode de Troubles anxieux généralisés ou de TOC est plus susceptible d'en refaire d'autres au cours de sa vie, et de voir apparaître d'autres troubles anxieux. Le patient aura constamment un « travail » psychologique à faire sur lui-même pour l'aider à vivre avec ce terrain anxieux.

13. TRAITEMENTS

a) Règles hygiéno-diététiques

Le traitement de première intention des troubles anxieux sont les règles hygiéno-diététiques (RHD). Une bonne hygiène de vie et l'application de ces règles sont au premier plan dans la prise en charge des troubles anxieux. Nous développerons ces aspects dans le chapitre V dédié au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des troubles anxieux (30).

b) La psychothérapie (79)

Après avoir eu la confirmation du diagnostic, un suivi psychologique par un psychiatre est recommandé et entre dans les traitements des troubles anxieux. La psychothérapie va permettre au patient d'être écouté, conseillé et d'obtenir des conseils sur comment gérer au mieux l'anxiété dans son quotidien et trouver les sources de son mal être.

-> La thérapie comportementale et cognitive (TCC)

La TCC est le plus souvent pratiquée par les psychiatres (ou les psychologues), mais le médecin généraliste peut aussi être amené à la réaliser. Elle peut être mise en place quel que soit le type de trouble anxieux. Elle va apprendre au patient comment gérer son anxiété au quotidien en utilisant plusieurs techniques comme les techniques de respiration, de relaxation, d'exposition ou mise en situation anxiogène pour le patient pour qu'il apprenne à gérer ses émotions et l'amener à modifier ses fausses croyances. La TCC nécessite souvent 12 à 25 séances.

-> Programmes d'éducation thérapeutique (ETP) : ce sont des programmes qui permettent au patient de vivre au mieux avec sa pathologie et de lui permettre de devenir un expert et un acteur

de cette dernière. Lors de ces programmes, un premier entretien initial permet d'établir un bilan des attentes du patient et lui expliquer le rôle du programme.

Puis, des ateliers collectifs seront réalisés. A la fin, un bilan éducatif final est programmé afin d'évaluer les nouvelles aptitudes du patient et son avis sur le programme. Lors de ce programme, on pourra discuter d'hygiène de vie, de traitements, de la pathologie, des symptômes ou encore la connaissance des droits du patient vivant avec la maladie. Ces ateliers sont réalisés par des professionnels de santé formés spécialement pour ces programmes et sont réalisés partout en France.

c) Les thérapies non conventionnelles

En plein essor depuis une dizaine d'années, les patients peuvent être très demandeurs de ces thérapies non conventionnelles. On doit bien rappeler aux patients que ces méthodes ne peuvent se substituer à un traitement médicamenteux mais peuvent aider le patient dans son processus de guérison. Parmi ces thérapies, on peut citer l'acupuncture, le yoga, la méditation ou encore la sophrologie.

d) Les traitements médicamenteux

Deux types de traitements sont souvent utilisés dans les troubles anxieux.

On y retrouve :

-> les anxiolytiques, notamment utilisés pour traiter les états de crises.

-> les antidépresseurs, plutôt utilisés comme traitement de fond.

Le pharmacien d'officine peut orienter en première intention avec les RHD la prise de plantes ou d'huiles essentielles pour relaxer le patient et des compléments alimentaires.

Parmi les plantes on peut citer la valériane, l'aubépine, la passiflore.

Pour les huiles essentielles on peut citer le petit grain de bigaradier, la lavande officinale, la camomille romaine et pour les compléments alimentaires on peut en retrouver plusieurs gammes contenant le plus souvent du magnésium, de la vitamine D etc Que ce soit pour les plantes, les huiles essentielles ou encore les compléments alimentaires, il faut avertir le patient des risques de l'usage de ces compléments lorsqu'ils sont achetés sur internet ou dans certaines boutiques. Le mieux sera d'aller en pharmacie pour s'assurer d'une qualité et d'une sécurisation des produits de santé.

Si après 3 mois, le patient ne voit pas d'amélioration, le médecin pourra lui prescrire deux types de médicaments :

Les antidépresseurs (80)

En première intention, on retrouve les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** fluoxétine, escitalopram, paroxétine etc ...

Les ISRS sont indiqués en cas de dépression, de troubles anxieux généralisés, de TOC, de troubles de panique et de phobies spécifiques. Ils sont contre-indiqués avec les Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO) irréversibles à cause du risque de syndrome sérotoninergique et en cas d'hypersensibilité. L'avantage de cette classe pharmacologique est qu'ils sont mieux tolérés et qu'il y a moins de somnolence que dans les autres classes, pas ou peu d'effets anticholinergiques (sécheresse buccale, rétention urinaire...), pas d'effet anti-H1 central et moins de cardiotoxicité que les antidépresseurs tricycliques.

Il y a cependant quelques effets indésirables comme des troubles digestifs au début du traitement, des hyponatrémies, de la somnolence avec certains ISRS (majoritairement le DEROXAT® (paroxétine)), des saignements, des troubles de la libido et un allongement de l'espace QT pour certains (fluoxétine, sertraline, citalopram...).

En deuxième intention, la prescription sera axée autour des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) comme EFFEXOR® (Venlafaxine), IXEL® (Milnacipran), CYMBALTA® (Duloxétine).

Pour les troubles anxieux généralisés, les troubles de panique et de phobie sociale, la Venlafaxine sera le traitement de choix parmi les IRSNA. Ils ont peu d'effets anticholinergiques, mais peuvent néanmoins augmenter la pression artérielle, provoquer des nausées et vomissements, entraîner une sédation (pour la Venlafaxine) liée à l'effet anti-H1, des saignements, des troubles de la libido et des allongements de l'espace QT pour la Venlafaxine. Ils sont contre-indiqués en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, d'hypersensibilité et avec les IMAO irréversibles.

Il faudra également surveiller le risque d'aggravation clinique et d'idées suicidaires en début de traitement.

On retrouve ensuite les antidépresseurs tricycliques ou Imipraminiques. Certains sont sédatifs et anxiolytiques comme le LAROXYL® (amitriptyline) et d'autres sont intermédiaires ou psychotoniques tels que ANAFRANIL® (clomipramine), TOFRANIL® (Imipramine), PROTHIADEN® (dosulépine). On les retrouve dans la dépression mais également dans le traitement de certains TOC. Les posologies sont à adapter chez les sujets âgés. En effet, ils présentent un risque de cardiotoxicité (un ECG sera demandé avant l'initiation au traitement), de convulsions, de dépression respiratoire, de sédation (ce qui peut être à l'origine de chutes chez le sujet âgé), d'un effet anticholinergique (rétention urinaire, constipation, tachycardie, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, tremblements...), ils peuvent, de par un blocage de récepteurs alpha1 périphériques provoquer des hypotensions (également à risque de chute), des troubles érectiles, des vertiges et une tachycardie réflexe. Ils sont contre-indiqués en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, d'adénome prostatique, de glaucome à angle fermé, de cardiopathie, d'hypersensibilité et en association avec les IMAO non sélectifs et déconseillé avec les IMAO-A sélectifs. Chez la femme enceinte, et, chez le patient épileptique, ce traitement est à déconseiller. La consommation d'alcool est également déconseillée en lien avec le risque de sédation.

Les IMAO non sélectifs et les IMAO sélectifs ne sont pas indiqués pour traiter les troubles anxieux.

Les antidépresseurs peuvent être associés à des anxiolytiques suivant l'état anxieux du patient. Le plus souvent on pourra en retrouver lors de l'introduction de certains antidépresseurs pour éviter l'augmentation de l'anxiété en début de traitement. Lors de crises d'angoisse, les anxiolytiques peuvent permettre de calmer le patient et de soulager son anxiété.

| FAMILLE | DCI | PRINCEPS |
|---|---------------|-----------------------|
| Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine IRS | Fluoxétine | PROZAC® |
| | Fluvoxamine | FLOXYFRAL® |
| | Paroxétine | DEROXAT® DIVARIUS® |
| | Sertraline | ZOLOFT® |
| | Citalopram | SEROPRAM® |
| | Escitalopram | SEROPLEX® |
| | Vortioxétine | BRINTELLIX® |
| Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline IRSNa | Venlafaxine | EFFEXOR® LP |
| | Milnacipran | MILNACIPRAN® |
| | Duloxétine | CYMBALTA® |
| Imipraminiques ou tricycliques | Clomipramine | ANAFRANIL® |
| | Dosulépine | PROTHIADEN® |
| | Imipramine | TOFRANIL® |
| | Amitryptiline | LAROXYL® ELAVIL® |
| | Doxépine | QUITAXON® |
| | Amoxapine | DEFANYL® |
| | Trimipramine | SURMONTIL® |
| | Maprotiline | LUDIOMIL® |

Figure 8 : Tableau des antidépresseurs par famille utilisés pour les troubles anxieux

Remarque du tableau : DEFANYL® (Amoxapine) n'est plus commercialisé depuis fin 2022.

Les anxiolytiques : (81)

Les anxiolytiques sont des traitements qui visent à diminuer les symptômes de l'anxiété et les symptômes psychologiques. Ils peuvent agir, suivant les classes pharmacologiques, sur la sérotonine, le GABA ou encore l'histamine. Lors de l'introduction des anxiolytiques, les doses devront être initiées progressivement jusqu'à la dose minimale efficace et l'arrêt se fera également progressivement notamment en lien avec le risque de dépendance. Les recommandations préconisent de ne pas les prescrire plus de 12 semaines ou de réévaluer l'état du patient à 12 semaines pour envisager un arrêt.

En premier lieu, on retrouvera ATARAX® (Hydroxyzine), un anxiolytique sédatif anti-H1, dérivé de la pipérazine. On l'utilisera en psychiatrie pour des formes d'anxiété mineures. Son avantage est qu'il n'entraîne pas de dépendance contrairement à d'autres anxiolytiques comme les benzodiazépines.

Les effets indésirables sont cependant un effet anticholinergique (atropinique), une sédation importante avec une asthénie, un syndrome de sevrage, un allongement de l'espace QT. Il n'entraîne pas ou peu de prise de poids, parfois des troubles digestifs ou du comportement. Il est tératogène et déconseillé chez la femme enceinte et allaitante. La prise d'alcool est également déconseillée car elle majore la sédation (effet antabuse). Il est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé, d'adénome prostatique, d'hypersensibilité, et avec la prise de médicaments augmentant l'espace QT.

On peut aussi utiliser STRESAM® (étifoxine) en cas d'anxiété. C'est un benzoxazine, qui n'a pas d'effet rebond ni de dépendance. Les effets indésirables sont la somnolence. Il est contre indiqué en état de choc, d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévères, et en cas de myasthénie. Il est déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante et avec la prise d'alcool. Ce médicament n'est pas remboursé par la sécurité sociale. On le retrouve très peu en officine.

En deuxième intention on retrouve les benzodiazépines, ce sont des agonistes des récepteurs GABA A, ils se fixent sur les sous unités alpha de ces récepteurs et ont un rôle sur la libération de chlore en augmentant la fréquence d'ouverture des canaux et générant un PPSI (potentiel post synaptique inhibiteur), menant à l'effet anxiolytique. Les benzodiazépines possèdent des propriétés pharmacologiques communes, à des degrés variables : anxiolytiques, sédatives, amnésiantes, myorelaxantes, anticonvulsivants. Certaines benzodiazépines sont plutôt hypnotiques comme le NOCTAMIDE® (lormétazépam), HAVLANE® (oprazolam), d'autres seront plutôt prescrites pour leurs propriétés anticonvulsivantes VALIUM® (diazépam), RIVOTRIL® (clonazépam), URBANYL® (clobazam); les benzodiazépines ne sont aujourd'hui plus utilisées comme myorelaxantes. Lors de troubles anxieux, on préférera des benzodiazépines anxiolytiques comme XANAX® (alprazolam), VALIUM® (diazépam), SERESTA® (oxazépam), TEMESTA® (lorazépam). On les utilise en 2ème intention lors de manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes en association ou après échec des antidépresseurs.

Les effets indésirables sont les effets résiduels diurnes (asthénie, somnolence, sensation d'ébriété), une dépendance psychique puis physique majorée par la prise d'alcool), un syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal, un phénomène de déréalisation, une hypotonie musculaire (donc un risque de chute chez les personnes âgées) et un risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

Les contre-indications sont l'insuffisance respiratoire sévère, l'apnée du sommeil, une insuffisance hépatique sévère, une hypersensibilité ou encore une myasthénie. On déconseille l'usage lors de prise d'alcool, la prise d'opioïdes, de myorelaxants, en cas de grossesse et d'allaitement.

Le BUSPIRONE® (buspirone) est un anxiolytique, agoniste partiel des récepteurs 5HT1A pré-synaptiques et un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. Il est indiqué en cas d'anxiété et également dans le cadre de l'anxiété généralisée. Son efficacité est retardée et il présente un effet qui n'est pas sédatif (son efficacité sur l'anxiété est inférieure à celle des benzodiazépines). Il peut entraîner des effets indésirables comme des vertiges, des céphalées, des troubles digestifs mais pas de syndrome de sevrage. Il est surtout utilisé comme alternative aux benzodiazépines chez des patients qui présentent un risque de dépendance, notamment à l'alcool. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité et d'insuffisance rénale et hépatiques sévères. On le conseillera en cas de grossesse, d'allaitement ou de prise concomitante d'alcool.

| FAMILLE | DÉNOMINATION COMMUNE | NOM DU PRINCEPS |
|-------------------|----------------------|-----------------|
| Benzodiazépines | Clotiazépam | VERATRAN® |
| | Oxazépam | SERESTA® |
| | Alprazolam | XANAX® |
| | Lorazépam | TEMESTA® |
| | Bromazépam | LEXOMIL® |
| | Diazépam | VALIUM® |
| | Clobazam | URBANYL® |
| | Oprazolam | HAVLANE® |
| | Lormétazépam | NOCTAMIDE® |
| | Clonazépam | RIVOTRIL® |
| | Clorazépate | TRANXENE® |
| Antihistaminiques | Hydroxyzine | ATARAX® |
| Autres | Buspirone | BUSPIRONE® |
| | Etifoxine | STRESAM® |

Figure 9 : Tableau des anxiolytiques par famille utilisés pour les troubles anxieux

Certaines fois, on peut retrouver le traitement LYRICA® (Prégabaline). Il est utilisé majoritairement lors d'épilepsie partielle ou sans généralisation, les douleurs neuropathiques mais présente également une AMM pour les TAG chez l'adulte. C'est un analogue du GABA et il intervient également dans la réduction du calcium au niveau des récepteurs calciques voltage-dépendants membranaires. Ce traitement doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée et la durée de la prescription est limitée à 6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles neurologiques (tremblements, diplopie...), une ataxie, de la somnolence et une fatigue. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à ce traitement. Il doit être utilisé avec précaution en cas d'idées suicidaires et chez des patients avec des antécédents psychotiques.

Enfin, dans de rares cas, des neuroleptiques tels que le TERCIAN® (cyamémazine) peuvent être prescrits lors de troubles anxieux. En effet, la HAS a rédigé en commission de transparence que le Tercian est un « Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles » (82).

Nous avons donc vu que les troubles anxieux sont en hausse dans le monde et que les conséquences sont diverses et altèrent fortement la qualité de vie des patients. Les traitements disponibles sur le marché ne sont pas spécifiques de ces troubles anxieux et doivent être accompagnés d'une prise en charge psychologique pour éviter les rechutes à l'arrêt du traitement. Nous remarquons également que dans certains cas, malgré une prise en charge pluridisciplinaire, les patients ressentent toujours une forte anxiété handicapant leur quotidien.

Au vu du mécanisme d'action multiple des troubles anxieux, et de leur lien avec certaines hormones présentes dans notre microbiote intestinal, nous pouvons nous poser la question d'une corrélation entre les troubles anxieux et la flore intestinale.

IV. LIENS ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LE SYSTÈME NERVEUX

1. LE SYSTÈME NERVEUX ENTÉRIQUE

Le système nerveux est composé du système nerveux central (au niveau du cerveau et de la moëlle épinière) et du système nerveux périphérique composé des nerfs crâniens et des nerfs spinaux. Ceux-ci constituent le système nerveux somatique d'une part, et le système nerveux autonome d'autre part, qui comprend les systèmes nerveux orthosympathique, parasympathique et entérique. Tout le long de notre système digestif, nous avons plusieurs centaines de millions de neurones constituant ce système nerveux entérique. C'est d'ailleurs pour cela qu'on entend souvent le terme « deuxième cerveau » quand on parle de notre intestin.

Les fonctions premières de ce système nerveux entérique sont de participer à la digestion de nos aliments. Tout d'abord, les neurones contrôlent le péristaltisme intestinal pour acheminer les aliments le long du tractus digestif. Puis, ils vont contribuer à la digestion par régulation de la sécrétion de substances telles que des enzymes et l'absorption des nutriments (83).

Le système nerveux entérique permet, lorsque notre système digestif est attaqué par des pathogènes ou des toxiques, de le protéger via l'activation et la régulation de la sécrétion de mucine qui protège nos parois digestives. Il effectue des communications avec notre cerveau, notre système immunitaire et avec notre microbiote intestinal. Le rôle majeur du système digestif sur le reste du corps est connu depuis bien longtemps, ainsi les égyptiens effectuaient 3 lavements par mois car ils pensaient que chaque maladie était due à ce qu'ils avaient ingéré et ils voulaient « nettoyer » leur système digestif pour éviter de tomber malade. Ces méthodes ont traversé les époques car le roi de France Louis XIV pratiquait également de nombreux lavements.

Plusieurs molécules ont été identifiées comme communiquant entre le cerveau et l'intestin comme le GABA, le Tryptophane, les acides gras à chaînes courtes, les acides biliaires secondaires, la sérotonine etc....

2. AXE INTESTIN CERVEAU

Il existe un lien complexe entre le cerveau et l'intestin. Cette communication appelée « axe intestin-cerveau » a été citée aux alentours du 19ème siècle et continue de faire l'objet de nombreuses recherches (84). Le premier rapport documenté date de 1822 par le chirurgien William Beaumont. Il avait pris en charge un homme touché par une balle au niveau du ventre. Le chirurgien lui avait laissé après opération une fistule intestinale et avait observé que le processus de digestion du convalescent dépendait de son état émotionnel (colère, irritabilité etc ...). Il décrit donc que l'intestin et le cerveau ne sont pas indépendants et interagissent entre eux (85).

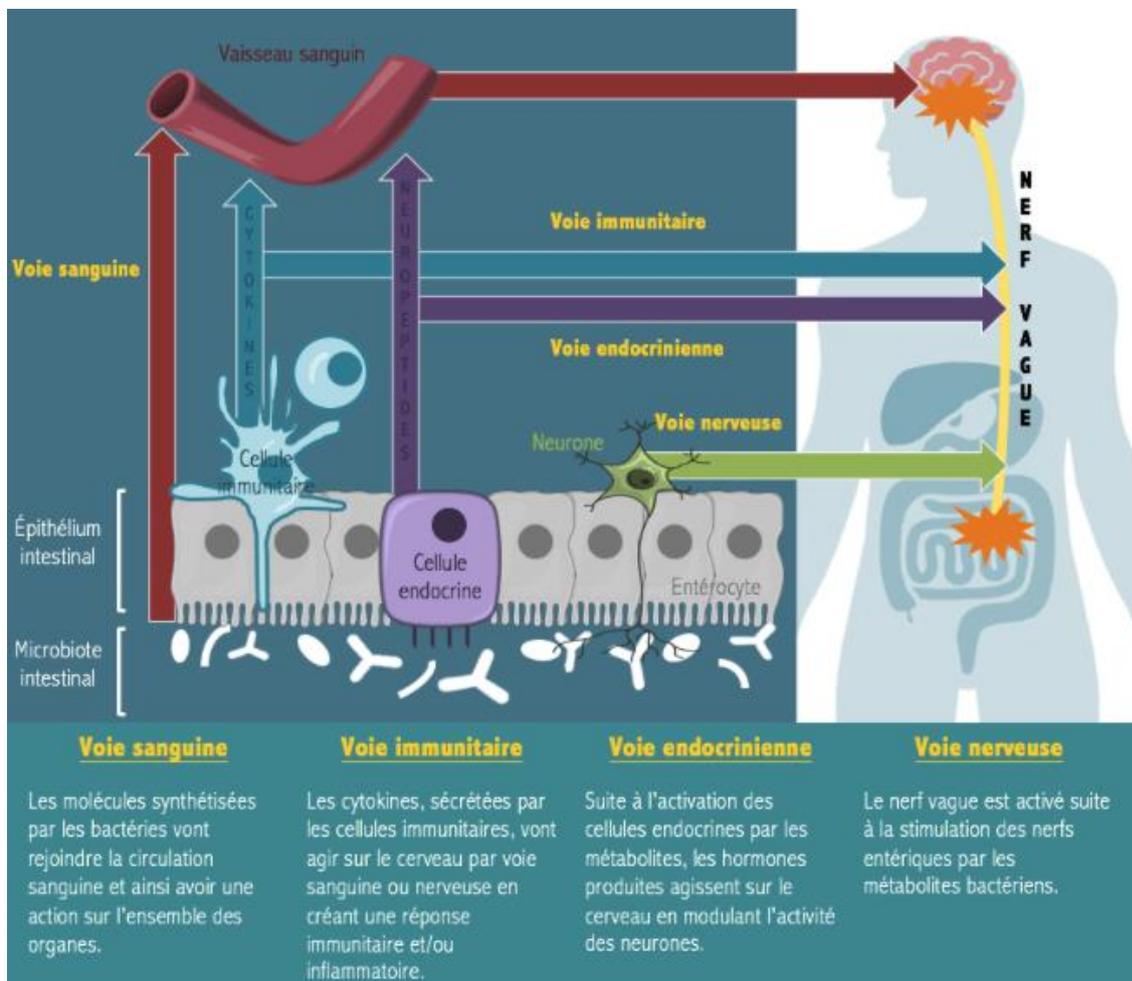


Figure 10 : « comment l'intestin communique avec le cerveau » ? (86)

En effet, nous avons vu que le cerveau contenait des milliards de neurones (permettant aux différentes structures cérébrales de communiquer les informations reçues et d'y répondre), tout comme notre système digestif. Ils communiquent via des circuits de neurones présents entre le système nerveux central et l'intestin.

2 voies de communications sont utilisées par cet axe neuronal :

- **la voie principale, parasympathique** : communication via le nerf vague
- **la voie secondaire, sympathique** : communication via le nerf splanchnique

Les signaux envoyés sont bidirectionnels, l'intestin et le cerveau peuvent tous deux en initier. Par exemple, lorsque notre intestin perçoit une information provenant de notre microbiote, il envoie un signal en empruntant une des deux voies nerveuses au cerveau pour qu'il envoie d'autres signaux permettant ensuite de réguler d'autres fonctions (sensorielles, motrices, végétatives etc ...).

Le principal neuromédiateur du système sympathique est la noradrénaline. Ainsi, le système sympathique va être activé lorsque l'on va chercher à accélérer les fonctions de l'organisme, notamment en situation de stress (blocage de la digestion, stimulation de la libération de glucose par le foie, stimulation de la sécrétion d'adrénaline...).

Le système parasympathique, lui, a plutôt un rôle anabolique (stimulation de la digestion, stimulation de la salivation, stimulation de la bile par le foie ...). Le principal neuromédiateur du système parasympathique est l'acétylcholine. Quand l'un est activé, l'autre est inactivé.

Le nerf est composé d'une branche motrice et d'une branche sensitive. La branche sensitive renseigne le cerveau sur l'intestin tandis que la branche motrice va envoyer des ordres aux muscles de l'intestin.

L'information peut provenir de 4 voies de transmissions :

-> **La voie nerveuse** : via des neurones activés en périphérie (par des métabolites bactériens par exemple) empruntant des nerfs adjacents pour ensuite atteindre le nerf vague ou splanchnique.

-> **La voie immunitaire** : par des cytokines sécrétées par nos cellules immunitaires qui vont ensuite passer dans la circulation sanguine et/ou faire un relai de l'information via le nerf vague (ou splanchnique).

-> **La voie sanguine** : via nos vaisseaux sanguins, transmission par exemple de molécules produites par des bactéries.

-> **La voie endocrinienne** : via des hormones produites par des cellules endocrines, qui vont ensuite passer dans la circulation sanguine ou par le nerf vague ou splanchnique.

3. DEREGLATION

Lorsque nous ressentons de l'anxiété, le cerveau peut transmettre l'information au système nerveux entérique et peut provoquer des symptômes comme des nausées, des douleurs ventrales, des diarrhées etc... L'expression « avoir le ventre noué » fait notamment le lien entre nos émotions stressantes et notre système digestif. A l'inverse, des troubles de l'homéostasie intestinale peuvent causer des anomalies cérébrales. L'équipe de chercheurs de l'INSERM à Nantes, Michel Neunlist et Kalyane Bash-Ngohou ont montré, dans une étude publiée en 2023 que le cortisol à des taux élevés, participerait à des troubles du transit intestinal de par son action directe au niveau du système nerveux entérique, en modifiant sa plasticité (87) (88). Cela met en évidence ce lien existant entre notre cerveau et le système digestif, et ouvre sur des champs de recherches importants pour permettre de comprendre et traiter des maladies du système nerveux et/ou du système digestif.

4. LIENS ENTRE LES DYSBIOSES DU MICROBIOTE ET LES TROUBLES ANXIEUX

Depuis la découverte du microbiote intestinal, de nombreuses études ont vu le jour évoquant le rôle de celui-ci dans de nombreuses pathologies métaboliques, cardiovasculaires, et dans le développement des cancers etc... Le CAS (American chemical society) a établi une collection des publications sur le rôle du microbiote intestinal et les troubles de la santé mentale au fil des années sur la période 2000-2021. Le nombre de recherches à ce sujet ne fait que de croître d'année en année ce qui montre que ce sujet est d'actualité et très prisé des chercheurs. En 2000, une cinquantaine de publications avaient été réalisées sur ce sujet contre environ mille en 2021 (89). On peut citer notamment en 2004, les travaux de chercheurs japonais de l'équipe de Nobuyuki Sudo, qui ont découvert, dans un modèle animal de souris axéniques (dépourvues de microbiote), que celles-ci avaient une suractivation de la voie du stress hypothalamo-hypophyso-surrénalien, un défaut de mémorisation et des troubles du comportement social (90).

Ils ont également montré la proportionnalité entre la sévérité des troubles anxieux et la concentration d'espèces du microbiote intestinal. Les troubles anxieux étaient plus importants chez les souris axéniques que chez les souris ayant conservé ne serait-ce qu'une très faible densité de flore intestinale. Ce lien sur le rôle du microbiote intestinal dans l'apparition des troubles psychiatriques représente une piste prometteuse dans les thérapies futures, d'autant plus que les traitements actuels de l'anxiété peuvent causer des problèmes d'observance dus notamment à leurs effets secondaires.

En 2018, une équipe de chercheurs (Nanna Li, Qi Wang, Yan Wang et al) chinoise a effectué des transplantations de microbiote fécal de souris souffrant de stress chroniques légers (Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS)) vers des souris receveuses saines (91). Pour cela, ils ont épuisé le microbiote intestinal des souris receveuses. Puis, ils ont transféré le microbiote des souris souffrant de stress chroniques vers des souris receveuses saines. Après 4 semaines d'exposition à un stress chronique, les souris saines ont subi des tests de dépression et d'anxiété (« l'open field test » « food and water deprivation » ou encore le « forced swim test »). A la suite de ces exercices, le contenu de leurs caecum et de leur hypothalamus a été récupéré et analysé.

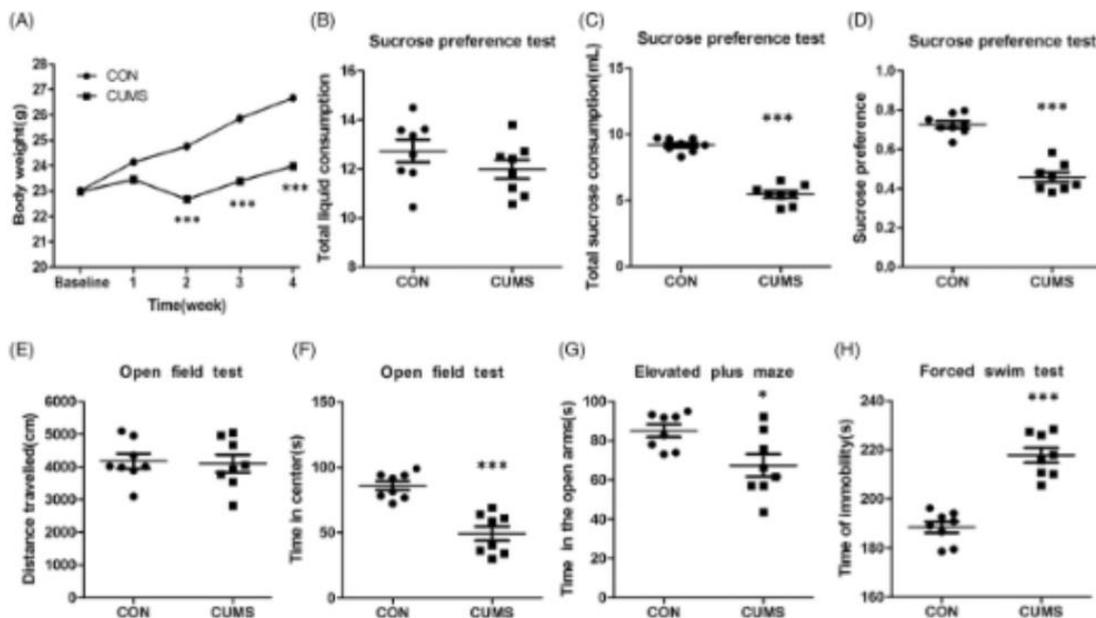


Figure 2. The effects of CUMS on body weight and behavior. (A) The effects of CUMS on body weight. (B) The results of the SPT showed no difference in total liquid intake between the CUMS group and the CON group. (C) The total sucrose solution intake of the CUMS group was lower than that of the CON mice. (D) Mice in the CUMS group had a lower preference for the sucrose solution compared with the CON mice. (E) In the OFT, there was no difference in total distance traveled over the 10 minute test. (F) The time spent in the center area of the OFT was significantly lower in the CUMS group. (G) The EPM results showed that the time spent in the open arms was significantly lower in the CUMS group. (H) The results of the FST showed that immobility time was significantly higher in the CUMS group. Data are presented as group mean \pm SEM; $n = 8$ per group. * $p < .05$, ** $p < .001$.

Figure 11 : Expérience 1 : Mesure du poids et du comportement chez les souris CUMS (91)

Les résultats de la première expérience ont montré que le poids des souris exposées à un stress chronique (CUMS) a fortement chuté comparativement aux souris « saines ». L'attraction pour les aliments sucrés était moins élevée chez les souris CUMS. Pour les tests de dépression et d'anxiété, ces derniers étaient plus importants chez les souris exposées à un stress chronique.

Pour finir, les chercheurs ont mesuré les taux de molécules inflammatoires chez les deux populations de souris. Ils ont observé que chez les souris au démarrage saines transplantées avec le microbiote de souris exposées au stress chronique, leurs attitudes se modifiaient pour adopter des comportements de type anxieux et dépressifs. De plus, des signes inflammatoires par la production d'IFN gamma, de cytokines pro inflammatoires apparaissaient. Ils ont suggéré que les bactéries nouvellement intégrées dans le microbiote des souris receveuses avaient une activité pro inflammatoire qui venait altérer le fonctionnement de l'axe intestin-cerveau notamment par la production de ces molécules pro inflammatoires.

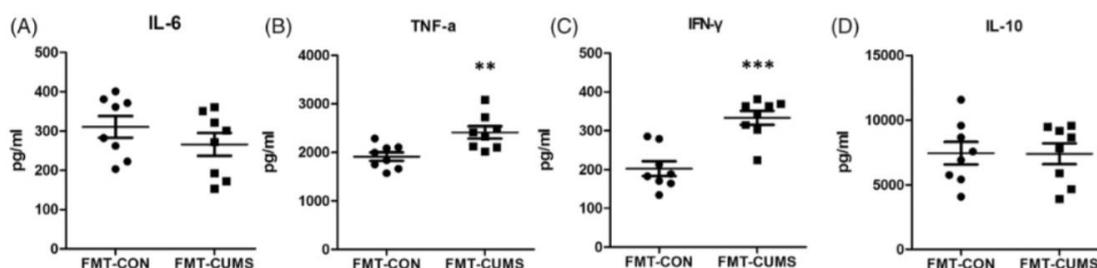


Figure 12 : Analyse des marqueurs de l'inflammation IL6, TNF alpha, IFN gamma, IL-10 chez les souris FMT-CON (contrôle) et FMT-CUMS (modérément stressées)

La transposition de ces résultats chez l'Homme, autorise à penser qu'il existerait des changements significatifs dans le microbiote intestinal des personnes souffrant de dépression et de stress chronique. Dans ce cas, une altération du microbiote intestinal serait un facteur décisif dans les comportements anxieux et dépressifs et son impact sur la neurochimie cérébrale.

Pour compléter cette expérience, nous allons chercher à comprendre quels éléments émanant du microbiote intestinal peuvent provoquer des troubles anxieux chez les patients.

a) Rôle du Tryptophane

Le rôle de la sérotonine dans les troubles anxieux a été étudié à maintes reprises pour son action sur l'humeur, la cognition, la récompense et les processus physiologiques. Son taux est fortement diminué lors de dépression et de troubles anxieux (92).

Plus de 80% de la sérotonine est produite dans l'intestin à partir de Tryptophane par des cellules spécialisées (cellules entérochromaffines du système nerveux entérique), sous l'influence de notre microbiote intestinal (93) (94). Le Tryptophane est un acide aminé qui fait partie des 8 acides aminés « essentiels », c'est à dire que l'Homme est incapable de synthétiser par lui-même. Par conséquent, l'alimentation en quantité suffisante permettra d'apporter le tryptophane à notre organisme. Les recommandations de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (ANSES) préconisent un apport de 4 mg de tryptophane par kg par jour (95). On peut le retrouver dans de nombreux aliments tels que les céréales complètes, les épinards et les algues, les fruits à coque, le chocolat noir, les produits laitiers, les œufs, les viandes blanches, les poissons gras, la levure de bière, les graines etc... Naturellement, une carence en tryptophane entraîne une diminution de fabrication de sérotonine (5 HT, 5 hydroxytryptamine).

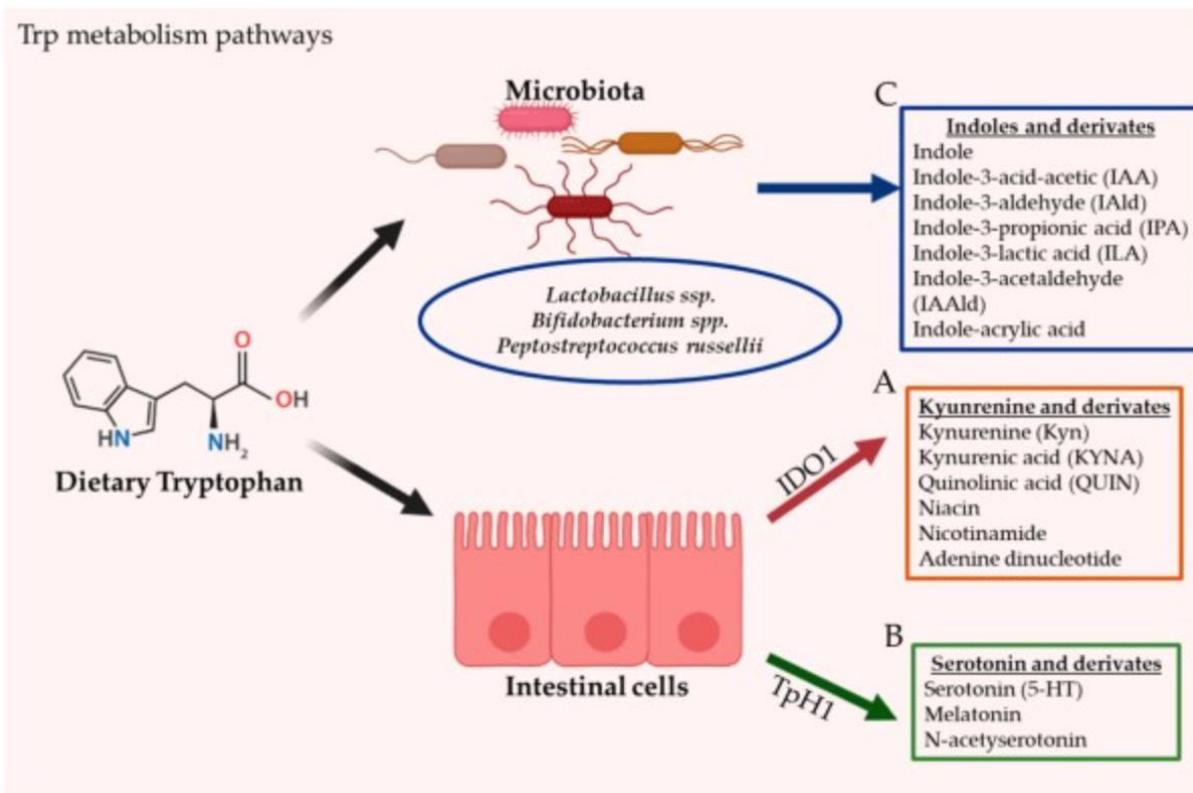


Figure 13 : Les différentes voies du catabolisme du Tryptophane (96)

Lorsque la sérotonine est synthétisée à partir du tryptophane, sous l'effet d'un potentiel d'action, elle est libérée par les neurones sérotoninergiques dans la fente synaptique. Elle vient se fixer sur les récepteurs 5-HT post-synaptiques et aura un effet différent suivant le type de récepteur.

Il existe 14 types de récepteurs sérotoninergiques (5-hydroxytryptamine ou 5-HT), et 3 grandes familles 5HT1, 5HT2 et 5HT3 dont 5-HT1A (dans les vaisseaux sanguins et le SNC), 5HT2B, 5HT1D, 5HT2A (vaisseaux sanguins, SNC, plaquettes, SNP, muscles lisses), 5HT2C... 5HT7, tous impliqués dans plusieurs fonctions (pression artérielle, respiration, locomotion, mémoire...) dont l'anxiété et l'humeur. En plus de la sérotonine, le Tryptophane est également le précurseur de plusieurs autres métabolites bactériens du microbiote et de molécules nécessaires à l'hôte. En effet, la métabolisation du Tryptophane se fait à 90% par la voie de la kynurénine (97). Cette voie permet d'obtenir le coenzyme NAD⁺ (Nicotinamide adénine dinucléotide) nécessaire dans plusieurs processus biologiques dont les réactions d'oxydoréduction permettant la fonction mitochondriale ou encore les réparations de l'ADN et son maintien.

Des chercheurs ont mené une étude sur les troubles neuropsychiatriques déclenchés par un dysfonctionnement de l'axe microbiote intestinal et du cerveau. Ils se sont intéressés à ce qu'il se passait lorsque l'on perturbe la voie métabolique de la kynurénine au niveau intestinal et au niveau cérébral. Lorsqu'elle est activée, elle dégrade l'acide kynurénique, la 3 hydroxykynurénine et l'acide quinolinique. Ces 3 molécules sont associées à des troubles psychiques tels que les dépressions et les troubles anxieux mais aussi à différentes fonctions telles que le sommeil, la thermorégulation ou encore la gestation.

Pour cela, ils ont utilisé le modèle l'animal et plus précisément des modèles murins de stress de contention chronique et ont analysé les signaux de la neurotransmission du Tryptophane dans l'intestin et le cerveau.

Ils ont remarqué que chez les souris présentant un stress chronique, leurs taux de sérotonine et de Tryptophane étaient plus faibles que les souris sans stress chronique et que le métabolisme de la kynurénine était fortement augmenté. Les changements de Tryptophane et sérotonine ont conduit les souris à des comportements anxieux et dépressifs. Ils en ont conclu que lors de stress chronique, le métabolisme de la kynurénine et la fonction endocrinienne le long de l'axe intestin vers le cerveau étaient déréglés, perturbant l'homéostasie du microbiote intestinal et entraînant des comportements anxieux et dépressifs.

b) Rôle des *Bifidobacterium* et action sur la synthèse du GABA

Comme nous l'avons vu précédemment, le GABA est un neurotransmetteur de type inhibiteur du SNC, ayant un rôle majeur dans les troubles anxieux. (98). Il est synthétisé à partir de son précurseur, le Glutamate par l'enzyme glutamate décarboxylase (GAD).

Dans une étude datant de 2020, les chercheurs (Duranti.S, et al.) ont cherché à montrer que certaines espèces du microbiote intestinal sont capables de produire le GABA, ce qui module ensuite la réponse à l'anxiété de long de l'axe cerveau intestin (98). Le genre *Bifidobacterium* aurait un rôle de production du GABA, en particulier l'espèce *Bifidobacterium adolescentis*. En effet, ce genre présenterait les gènes GAD permettant la synthèse du GABA et seraient capables de métaboliser le glutamate monosodique à partir des aliments ingérés. Pour cela, ils ont étudié deux souches de l'espèce *B.adolescentis* (PRL2019 et HD17T2H) dans des essais sur des enfants, en les supplémentant de ces deux souches et en surveillant le taux de production du GABA. Ils ont observé que chez les enfants anxieux et déprimés, le taux de *B.adolescentis* était plus élevé ainsi que les gènes GAD par rapport aux enfants ne présentant pas ces troubles.

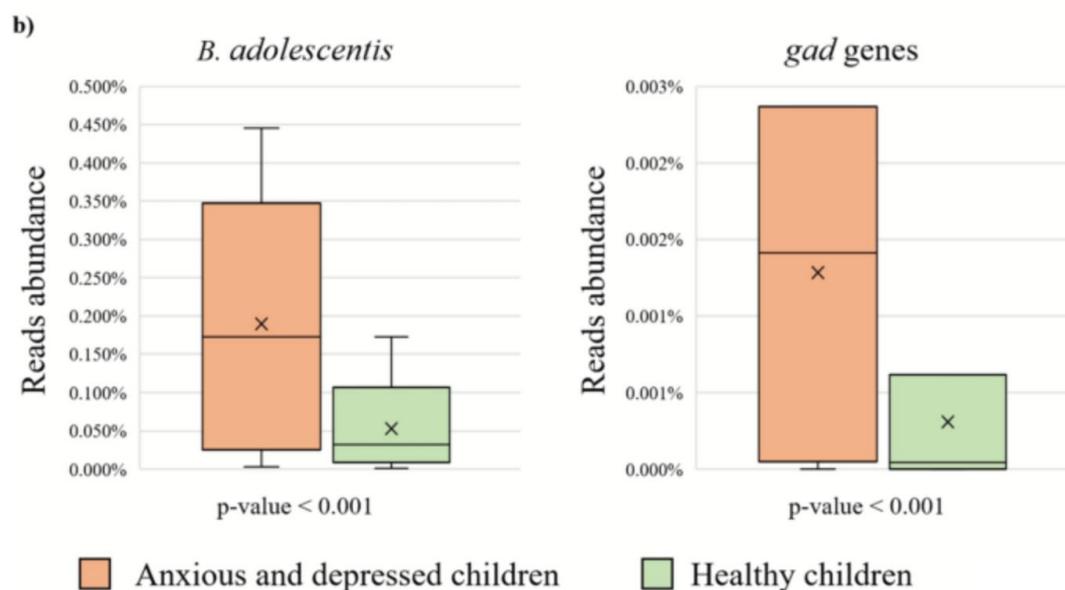


Figure 14 : Abondance de *B.adolescentis* et des gènes GAD chez les enfants sains et les enfants anxieux et dépressifs (98)

Ils en ont conclu que le GABA pouvait être produit dans le microbiote intestinal et plus particulièrement par les *Bifidobacterium* dont *B.adolescentis*. Ils ont également mis en avant un lien entre le microbiote intestinal produisant le GABA et le cerveau, et les troubles anxieux et dépressifs.

Ils ont émis l'idée que la supplémentation de *B.adolescentis* pourrait être un excellent modèle pour augmenter la production de GABA chez les personnes anxieuses et dépressives. Pour cela, d'autres études portant sur les animaux présentant des troubles anxio-dépressifs devront être réalisées pour confirmer ce rôle.

c) Rôle du cortisol, axe HPA (Hypothalamo-hypophysio-surrénalien)

Nous avons vu précédemment que l'une des fonctions de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien était de répondre à un message de stress et de déclencher ou non la production de cortisol. Lorsque cet axe est dérégulé, le patient est exposé à un risque élevé de développement de troubles anxieux. Une dysbiose peut être une des causes d'une dérégulation de cet axe, cette dysbiose pouvant être provoquée elle-même par un stress élevé.

En effet, le cortisol activerait les processus inflammatoires qui détruiraient une partie de la flore intestinale et favoriserait ensuite la prolifération des bactéries pathogènes. Les espèces pro inflammatoires devenant dominantes, au détriment des espèces bénéfiques, les cellules de l'inflammation telles que les mastocytes vont augmenter la perméabilité de la barrière intestinale, permettant aux bactéries de coloniser plus facilement notre intestin (99).

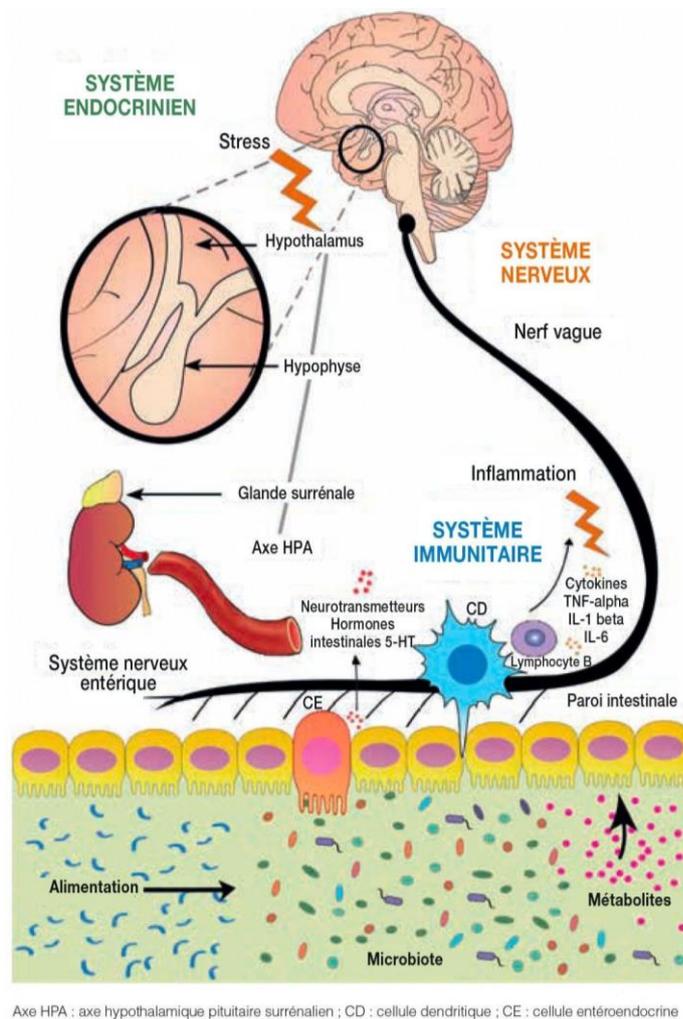


Figure 15 : Voies de communication entre le microbiote et le cerveau (Dr.Kiran Sandhu) (99)

Cette inflammation renverra un message qui sera envoyé à l'axe HPA qui en réponse au stress continuera de produire du cortisol, ce qui entretient le cercle d'inflammation, de stress et augmente la dysbiose.

d) Rôle des omégas 3

Nos bactéries du microbiote doivent se nourrir pour se maintenir en vie et ainsi exercer correctement leurs rôles.

Des études réalisées par Bosch-Bouju.C, et al, ont mis en évidence le lien entre une carence en oméga 3 et les troubles anxieux. Pour cela, ils ont utilisé les rongeurs et ont remarqué que lorsque les rongeurs ne consommaient que très peu d'oméga 3 en dessous des normes journalières, leur niveau de stress augmentait (100). En effet, ils expliquent que les omégas 3 permettent de moduler la production des endocannabinoïdes qui agissent ensuite dans le système nerveux central sur les récepteurs aux endocannabinoïdes.

Pour vérifier cela, ils ont ensuite injecté aux souris un traitement qui stimulait leurs productions d'endocannabinoïdes dans le noyau accumbens. Ces dernières ont vu leur taux de stress diminuer.

Les omégas 3 permettent également, en agissant sur le microbiote intestinal, de maintenir une flore intestinale saine, de réduire l'inflammation.

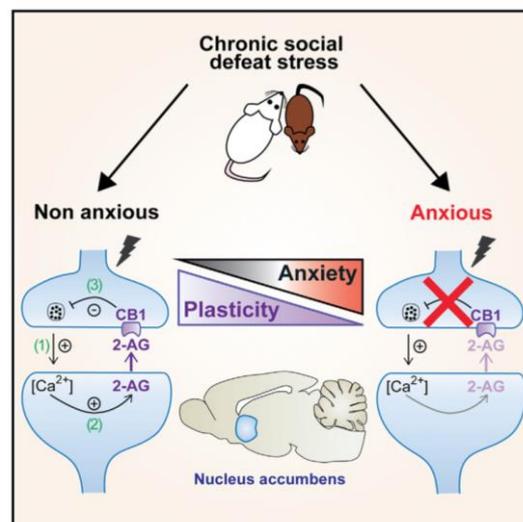


Figure 16 : Schéma des récepteurs aux endocannabinoïdes dans le noyau accumbens chez des souris anxieuses et non anxieuses exposées à stress social (101)

Les omégas 3 permettent donc d'agir sur le cerveau en stimulant la production d'endocannabinoïdes, et indirectement de modifier la composition de notre microbiote intestinal, le tout nous permettant de réduire les troubles anxieux. Les oméga 3 améliorent également le fonctionnement de la chaîne du tryptophane qui, on l'a vu précédemment, était impliqué dans la synthèse de sérotonine « hormone du bonheur », diminuée lors de troubles anxieux.

e) Rôle des vitamines

Les vitamines sont au nombre de 13. Parmi celles-ci, on peut citer les vitamines A, C, D, K, B1, B12 etc... Ces substances sont indispensables à plusieurs fonctions essentielles de notre organisme mais celui-ci est incapable de les synthétiser ; elles doivent donc être apportées par l'alimentation (102).

Par exemple, la vitamine E a un rôle d'antioxydant, elle agit alors contre l'effet oxydant des radicaux libres. On peut en trouver dans certaines huiles végétales (huile de tournesol, huile de noix ...), les œufs, le beurre, les oléagineuses etc... Nos besoins ne sont pas les mêmes suivant notre âge, notre sexe, nos habitudes de vie etc... Lors de carences en certaines vitamines, des troubles anxieux peuvent apparaître. C'est le cas des déficits en Vitamines B, dont les vitamines B6, B9, B5 car elles participent à la synthèse de la sérotonine.

La vitamine D, du fait de son action anti-inflammatoire, permet d'aider à lutter contre les troubles anxieux et dépressifs. Dans plusieurs études, il a été montré que la vitamine D pouvait réguler les troubles de l'axe intestin-cerveau, mais encore que la carence maternelle en vitamine D aggraverait les troubles du microbiote intestinal des nouveau-nés par altération de la barrière intestinale et par le développement de phénomènes pro-inflammatoires.

f) Minéraux

Les minéraux sont des substances essentielles pour le bon fonctionnement de notre organisme. Ils sont apportés par l'alimentation. Parmi ces derniers, on peut citer le calcium, le phosphore, le sodium ou encore le magnésium. Le microbiote intestinal joue un rôle important dans l'absorption intestinale de ceux-ci (103).

Le zinc est un minéral de constituant structurel de plus de 2000 enzymes et environ 50000 facteurs de transcriptions et protéines. Il permet également des fonctions physiologiques de métabolisme, croissance cellulaire, cognition, synthèse d'ADN, fonction immunitaire etc... Il peut être trouvé dans le poisson, les oléagineuses (noix, sésame, lin...), les champignons, le cresson etc. Lors d'une carence en Zinc, un phénomène inflammatoire peut se produire et entraîner une altération de la barrière intestinale, ce qui laisserait le champ libre à plusieurs bactéries pathogènes, virus etc... et pourrait altérer le microbiote intestinal. Avoir une alimentation riche en zinc est donc essentielle pour maintenir l'intégrité de la barrière intestinale et préserver son microbiote.

Le Fer est un minéral aux nombreuses fonctions, en particulier sa présence dans le noyau de l'hème constituant de l'hémoglobine dans les érythrocytes, permettant le transport de l'oxygène et l'oxygénation des cellules de l'organisme. Il permet également la synthèse de la gaine de myéline, autour des axones de neurones, permettant la transmission de l'influx nerveux. Lors de carence en fer, le fonctionnement cérébral peut être altéré et le taux d'anxiété peut se voir augmenté. De nombreuses femmes, dues à leurs cycles menstruels voient apparaître des anémies ferriprives leur causant de nombreux symptômes physiques (fatigue, pâleur, chute de cheveux, étourdissement, ongles cassants...) et un lien avec les troubles anxieux a été établi.

Des chercheurs de L'Inra, l'Inserm et le CNRS (Deschemin.J-C, Noordine.M-L, Remot.A et al) ont voulu s'intéresser à l'effet du microbiote intestinal sur l'absorption intestinale du fer. Ils ont observé que chez des rongeurs axéniques, en absence de microbiote, le stock de fer dans les cellules intestinales était très faible contrairement à des souris présentant un microbiote intestinal sain. Ils en ont conclu que lors de dysbioses du microbiote intestinal, des anomalies du fer pouvaient être observées.

Par ailleurs, le maintien de certaines espèces bactériennes (sidérophores bactériens) dans le microbiote est lié à la disponibilité en fer dans leur environnement (104) (105).

Le magnésium est souvent conseillé lors d'anxiété, c'est celui que l'on retrouve le plus souvent en officine sous forme de complément alimentaire. Les signes de carences peuvent être accompagnés d'engourdissement, de nausées, vomissements, de crampes musculaires, de tremblements, d'anxiété etc... (106).

Il jouerait un rôle essentiel pour le maintien de l'efficacité de notre axe cerveau intestin. En effet, lors d'une carence en magnésium, le microbiote des souris se voit perturbé et engendre des troubles du comportement. 30 à 50% de l'absorption du magnésium se fait au niveau de l'intestin en partie sous l'action du microbiote, donc à l'inverse, lors de dysbiose, le magnésium aura des difficultés à être assimilé par l'organisme et donc à avoir une action (107). A noter que lors de cures de magnésium, une supplémentation en vitamine B6 sera souvent additionnée à celle-ci.

La vitamine B6 permet d'augmenter l'absorption intestinale du magnésium et donc d'augmenter son efficacité au sein de l'organisme.

Le sélénium est un minéral aux propriétés antioxydantes et immunitaires. Il est apporté par l'alimentation (les abats, les fruits de mer, la viande rouge, les tomates, le chou etc...). Les cellules cérébrales sont très sensibles aux attaques de radicaux libres, le sélénium par son action antioxydante permet de protéger les cellules de notre système nerveux mais permet aussi d'aider à la synthèse des cellules nerveuses. Une carence en sélénium peut provoquer de la fatigue, des troubles anxieux et dépressifs, diminuer la concentration et la mémorisation du patient. Les lactobacilles, présents dans le microbiote intestinal participent à l'absorption du sélénium. Lors de dysbiose, la quantité de sélénium dans l'organisme va diminuer et peut alors impacter la santé mentale de l'individu (108).

g) La répartition des Espèces du microbiote intestinal

Nous avons vu précédemment que le microbiote intestinal était un réservoir de plusieurs espèces ayant un rôle bien défini au sein de notre organisme, et que chaque individu avait une répartition d'espèces qui lui était propre en fonction de plusieurs facteurs. Nous voulons savoir si la répartition des espèces peut avoir un impact sur les troubles anxieux. Les études laissent penser que lors de troubles anxieux, plusieurs espèces voient leur population augmenter et d'autres diminuer. Ceci pouvant notamment être lié aux phénomènes inflammatoires liés à l'anxiété.

Une étude japonaise s'est intéressée au rôle de l'espèce *Bifidobacterium adolescentis* chez des souris présentant des troubles anxieux et dépressifs (109).

Cette étude a été réalisée sur 3 types de populations :

- Les CON : souris contrôle, qui ont reçu uniquement de l'eau distillée sans subir de stress
- Les CRS (chronic restraint stress ou stress chronique) : souris exposées à un stress chronique
- Les Bif+CRS : Souris soumis à un stress chronique qui ont reçu $0,25 \times 10^9$ UFC/kg de *B. adolescentis*

Ils ont d'abord expliqué que lors de phénomènes inflammatoires, la libération de cytokines pro-inflammatoires entraînait une réactivité au stress et une susceptibilité à la dépression. Parmi les cytokines, l'Interleukine 1-Béta (IL-1B) et le TNF alpha jouaient un rôle dans l'acquisition de phénotypes anxio-dépressifs.

Ils ont d'ailleurs précisé que lors de l'initiation d'un traitement antidépresseur, l'effet attendu n'était actif que lorsque le taux d'IL 1-B diminuait, tout comme le taux de TNF alpha.

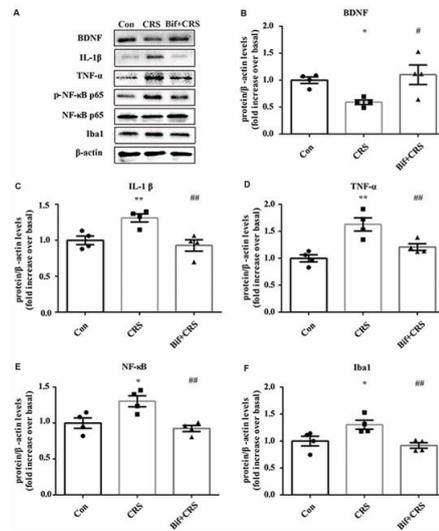


Figure 17 : Changement de l'expression de protéines inflammatoires : BDNF, IL-1β, TNF-α, p-NF-κB p65 et Iba1 dans l'hippocampe induit par des prétraitements par *B. adolescentis*.

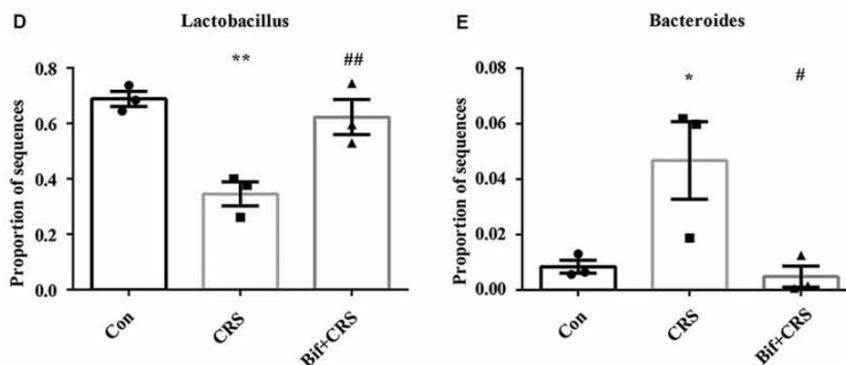


Figure 18 : Proportion de *Lactobacillus* et de *Bacteroides* chez les différentes populations de souris Con, CRS et Bif+CRS

La bactérie *Bifidobacterium adolescentis* a un rôle anti-inflammatoire, en réduisant notamment le taux d'IL 1-B, de TNF alpha et de facteur p-nucléaire -kappa. Ils en ont conclu que cette espèce de *Bifidobacterium* avait un effet anxiolytique et antidépresseur lié à cette diminution des taux de cytokines pro inflammatoires et de rééquilibrage du microbiote intestinal. L'expression de la protéine BDNF (brain-derived neurotrophic factor) est augmentée dans l'hippocampe des souris CRS lorsque la bactérie *B.adolescentis* est présente. Cette protéine BDNF agit sur le système nerveux central et le système nerveux périphérique pour protéger, différencier et favoriser la croissance des neurones. Elle est corrélée au cortisol et lorsque la quantité de BDNF est plus faible, cela peut favoriser l'apparition de troubles anxieux. Le fait d'avoir l'expression de BDNF peut permettre de diminuer la prévalence de ces troubles.

Ils ont également remarqué que les *B.adolescentis* permettaient d'augmenter la population des *Lactobacillus* et de réduire la proportion de *Bacteroides* dans les selles. Lors de troubles anxieux et dépressifs, plusieurs recherches ont montré que, chez ces patients, les taux de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* étaient diminués et ceux de *Bacteroides* augmentés. Ces deux genres, et en particulier les espèces telles que *Lactobacillus farciminis*, *Lactobacillus rhamnosus* ou *Bifidobacterium infantis* permettent notamment la production de GABA, neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux. Le fait d'avoir un taux de lactobacilles et de *Bifidobacterium* élevé aurait des effets similaires aux patients sous l'antidépresseur Prozac® (fluoxétine).

En dehors des bactéries, les scientifiques se sont intéressés à la levure *Saccharomyces boulardii* et de son potentiel rôle sur l'anxiété. C'est une levure qui est bien connue en officine et qui peut être utilisée lors des diarrhées post antibiotiques ou encore les diarrhées du voyageur.

En 2020, des équipes de chercheurs de l'université de Lodz en Pologne en association avec la fondation de recherche médicale sur le vieillissement et le métabolisme d'Oklahoma aux Etats-Unis se sont associées pour tenter de mettre en évidence le rôle *Saccharomyces boulardii* sur les performances aux examens scolaires et le stress associé chez les étudiants en médecine en bonne santé (110). Cette étude a été réalisée sous forme randomisée en double aveugle contrôlée par placebo et en groupes parallèles. Un groupe recevait les probiotiques à base de *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus* GG et l'autre groupe recevait un placebo. 92 personnes ont participé à cette étude (étudiants en 3ème année de médecine (à l'Université de Lodz) en bonne santé générale entre 18 et 30 ans) (110) Une des limites de cette étude est notamment que les personnes sont jeunes et en bonne santé, sans trouble anxieux diagnostiqué au démarrage mais un stress lié à la période des examens.

Des tests d'anxiété (Perceived Stress Scale-10, Beck Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory..) ont été réalisés en amont ainsi que des prélèvements d'échantillons salivaires (en mâchant un tampon en polyéthylène de Salivette Cortisol entre 16 et 17h) dans une période dite « non stressante » pour évaluer les concentrations de cortisol et de métanéphrines des participants. La veille et le jour des examens la même chose a été réalisée. Il y avait 3 groupes, un groupe qui avait pendant 30 jours (à partir de J-30 avant leurs examens), 1 gélule/jour avec des levures du genre *Saccharomyces boulardii*, un groupe avec des lactobacilles et un autre placebo. Pour le niveau d'anxiété, ils ont observé que le niveau augmentait entre la période « basale » et la période « pré-examens » dans les groupes *Saccharomyces* et placebo sans différence significative entre les deux groupes.

Les résultats étaient très similaires pour le taux de cortisol salivaire sans différence significative entre les deux groupes. Cependant les taux de métanéphrines n'ont pas augmenté entre la période « basale » et la période « pré-examens », il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Au niveau du rythme cardiaque, celui-ci a augmenté entre la période « basale » et la période « pré-examens » mais il y a une différence significative entre les deux groupes car ce rythme cardiaque était plus élevé dans le groupe *Saccharomyces* que dans le groupe placebo.

Pour conclure l'étude ne permet pas de confirmer qu'il existe un effet positif ou négatif de *Saccharomyces boulardii* sur les performances scolaires sous stress ni de soulager l'anxiété.

Cependant il existerait un potentiel lien à explorer entre cette dernière et le système sympatho-surrénalien du fait de l'augmentation du rythme cardiaque lors de la supplémentation par cette levure. Cette augmentation ne peut pas être vue comme bénéfique sur les performances scolaires mais suggère un potentiel effet chez les personnes présentant un trouble cardiovasculaire.

Une des limites est également qu'une seule souche de probiotique a été étudiée, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-1079 mais bien d'autres existent et pourraient avoir un potentiel effet sur l'anxiété.

De plus, malgré l'auto déclaration de prise de gélules par les participants, aucun autre moyen de surveillance à l'adhésion n'a été mis en place, et, aucun échantillon de selles n'a été effectué, ce qui aurait permis de détecter la présence de la levure étudiée.

Il y aura potentiellement d'autres études avec des techniques d'analyses plus performantes mais également d'autres souches à étudier pour pouvoir évaluer ce potentiel lien entre la supplémentation en levures et en bactéries du microbiote intestinal et les troubles anxieux. Ainsi, l'utilisation de probiotiques, psycho biotiques ou prébiotiques, qui seront développés dans le chapitre suivant, constituent une approche thérapeutique intéressante.

Nous allons à présent faire un état des lieux sur le terrain et explorer le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement d'un patient présentant un trouble anxieux.

V. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRÉSENTANT UN TROUBLE ANXIEUX

Le pharmacien est un professionnel de santé de premier recours étant donné sa facilité d'accès au conseil pour les patients. Il est souvent confronté à des patients présentant de l'anxiété passagère ou chronique, et des états dépressifs. Ses conseils et son écoute sont d'une aide précieuse pour les patients, il doit pouvoir les orienter facilement vers d'autres professionnels de santé en cas de besoin, et leur donner le maximum de clés leur permettant d'améliorer leur état de santé. Nous allons voir les différentes étapes de la prise en charge d'un patient présentant des troubles anxieux et du lien potentiel avec un éventuel déséquilibre du microbiote intestinal.

1) Règles Hygiéno-Diététiques

Le traitement de première intention des troubles anxieux est de respecter certaines règles hygiéno-diététiques. Ce sont des comportements et des routines à mettre en place par le patient en vue d'améliorer son état de santé et de diminuer les facteurs de risque de pathologies. Ces règles comportent plusieurs dimensions telles que la nutrition, l'activité physique, le sommeil, le mode de vie etc...

Pratiquer une activité physique régulière est essentiel chez une personne souffrant de troubles anxieux. Chaque jour, l'individu doit essayer de privilégier la marche ou le vélo plutôt que la voiture (l'OMS conseille 10 000 pas par jour pour un individu en bonne santé) (111). 2 à 3 fois par semaine, une activité physique plus intense est recommandée, cela peut être du tennis, de la danse, de la course à pied, du volleyball etc... l'important, c'est que l'individu prenne plaisir à pratiquer ce sport, pour que cette activité lui semble agréable et ne soit pas ressentie comme une contrainte. Il est plutôt conseillé de faire plusieurs fois du sport à intensité faible à modérée mais régulièrement plutôt qu'une fois toutes les semaines mais à forte intensité. En effet, l'activité physique augmente le taux de certaines hormones dont la sérotonine, hormone régulatrice qui contribue à faire diminuer le taux des hormones du stress telles que le cortisol. (112) (113).

Un sommeil régulier et réparateur est très important pour la santé mentale du patient. Les recommandations sont de 7 à 8 heures de sommeil chez l'adulte et entre 10 et 11 heures chez l'enfant et l'adolescent, mais chacun a ses propres besoins et doit apprendre à connaître son corps et le nombre d'heures de sommeil dont il a besoin pour se sentir en forme (114). Le pharmacien d'officine et le médecin généraliste peuvent être d'une aide précieuse lorsque le patient a des problèmes d'endormissement, il ne faut pas qu'il hésite à en parler pour trouver la ou les causes et les conseils adaptés.

Les stimulants comme le café et le thé ou la nicotine (et les drogues telles que les amphétamines ou la cocaïne) sont à diminuer ou à exclure des habitudes de vie du patient. Ce sont des excitants qui peuvent venir augmenter le niveau d'anxiété. On peut par exemple proposer au patient de consommer du café décaféiné ou des infusions et de diminuer s'il est consentant sa consommation de cigarettes par jour. La consommation d'alcool, de sédatif et d'hypnotiques sont à réduire au maximum.

Nous avons besoin d'une alimentation complète et variée. Pour cela, chaque repas doit être composé d'environ 1/4 de protéines, 2/4 de légumes et 1/4 de féculents.

Il est conseillé de respecter une alimentation à base de 5 fruits et légumes par jour, privilégier les acides gras insaturés (comme l'huile d'olive) plutôt que les acides gras saturés (beurre, huile de palme...), augmenter ses apports en calcium et en fer, et éviter les sucres raffinés, glucides complexes obtenus dans les plats préparés ou les biscuits industriels, diminuer sa consommation de sel à moins de 5g par jour (115). Le patient devra s'hydrater suffisamment, environ 2 litres par jour.

Des études ont montré l'importance de l'ensoleillement et la luminosité sur l'humeur et sur les taux de sérotonine. Certaines personnes suivent même des séances de luminothérapie qui peuvent être effectuées dans certains services hospitaliers notamment en psychiatrie. Une lampe d'intérieur peut avoir un impact même si celui-ci est plus faible. En effet, cela permet de stimuler la synthèse de la vitamine D. Celle-ci joue un rôle dans la régulation des neurotransmetteurs tels que la sérotonine. On la connaît souvent pour ses effets bénéfiques sur le système immunitaire ou encore sa fonction régulatrice du calcium et du phosphate mais elle permet également d'améliorer notre humeur, réduire les épisodes de dépression et de diminuer l'agressivité. Cependant si le patient s'expose, notamment à l'extérieur, l'exposition ne doit pas être abusive, il faut penser à se protéger la peau des rayons UV avec une crème solaire avec un indice UV 50 (116).

On conseillera de repérer les signes qui entraînent de l'anxiété, et, si cela est possible, trouver des solutions pour les gérer au mieux. Par exemple, une personne a plusieurs choses à faire dans la journée et est toujours stressée à l'idée d'oublier quelque chose, on pourra lui proposer de se faire un agenda ou une TO DO LIST où elle écrira ce qu'elle doit faire pour libérer ses pensées en l'écrivant.

On pourra proposer au patient des exercices de relaxation chaque jour. La méditation, la sophrologie ou encore la cohérence cardiaque sont recommandées pour aider le patient à gérer son anxiété.

Il faut préciser au patient de ne pas hésiter à en parler autour de soi, essayer de trouver des solutions et apprendre à gérer les situations angoissantes. Pour cela, les psychologues et psychiatres peuvent être d'une aide précieuse. Si le patient n'est pas très adepte et a des appréhensions sur les consultations avec les psychiatres ou les psychologues, il pourra se tourner vers le pharmacien ou son médecin pour les conseiller et lever ses doutes. L'entourage du patient, si celui-ci est sain pour l'individu, peut être également très utile pour aider le patient à se livrer, expliquer sa pathologie à ses proches pour qu'ils le comprennent et puissent l'encourager.

Ces règles peuvent paraître sans intérêt pour certains patients, mais, il faut bien leur rappeler en tant que pharmacien qu'elles sont essentielles. Elles représentent une réelle thérapeutique et leurs effets sont prouvés depuis des années et confirmés dans plusieurs études.

2) Phytothérapie

Beaucoup de patients présentant des troubles anxieux se présentent à l'officine pour qu'on les oriente vers des traitements à base de plantes pour diminuer leurs symptômes. L'automédication est fortement déconseillée, il faudra demander l'avis d'un professionnel de santé dont le pharmacien pour savoir si on n'encourt pas de risque à prendre certains traitements ou plantes en association à d'autres médicaments.

Plusieurs sites dont la base Hedrine (Herb Drug Interaction Database) peuvent aider les pharmaciens à connaître les interactions entre les plantes et les médicaments que prend le patient.

L'une des interactions les plus classiques est celle entre le Millepertuis (*Hypericum perforatum*) et de nombreux traitements dont les contraceptifs hormonaux, par son action inductrice de CYP3A4 et du transporteur P-gp. Le millepertuis est utilisé pour ses vertus antidépressives, anti-inflammatoires, anxiolytiques et quelquefois pour ses vertus antalgiques. Il faut donc être vigilant lors d'une demande de millepertuis (117). La première chose à faire est donc de demander au patient s'il prend d'autres traitements. On lui demandera aussi ses symptômes, ses habitudes de vie etc... pour adapter au mieux le traitement. Les règles hygiéno-diététiques (vues précédemment) sont à rappeler également.

Parmi les plantes les plus utilisées lors de troubles anxieux on peut retrouver :

- **Le Ginseng (*Panax ginseng*)** : la partie utilisée est la racine. On va le conseiller lorsqu'un patient a un examen scolaire, pour booster sa mémorisation, ses capacités physiques, psychiques, gérer son stress, diminuer sa fatigue et lors d'événements stressants pour les individus. C'est une plante adaptogène, qui présente des saponosides triterpéniques. Cependant elle présente de nombreuses contre-indications. En effet, elle est contre indiquée chez les diabétiques, les patients hypertendus, les patients sous anticoagulants, les personnes souffrant de pathologies cardiovasculaires, les patients en insuffisance hépatique, les patients sous Imatinib, ou ayant des antécédents de cancers hormonodépendants, et, chez les femmes enceintes, allaitantes, les enfants de moins de 12 ans.
- **L'Eleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*)** également appelé ginseng sibérien : sa racine est utilisée chez les patients présentant des troubles anxieux, de la fatigue physique chronique et psychique. C'est une plante adaptogène aux vertus stimulantes. Elle peut être particulièrement utile lors de perte de mémoire ou problèmes de mémorisation liés à l'anxiété. On la retrouve le plus souvent en gélule ou en tisane. A noter qu'elle est contre indiquée chez la femme enceinte, allaitante, chez les enfants de moins de 12 ans, les patients hypertendus, diabétiques et encore sous anticoagulants.
- **L'Aubépine (*Crataegus monogyna*)** : Pour un usage en phytothérapie, les comités fleuris de l'aubépine sont utilisés. C'est une plante aux nombreuses propriétés thérapeutiques dont cardiotonique, sédative ou encore anxiolytique. Elle comporte comme composés actifs des flavonoïdes et des proanthocyanidols. Cette plante est à contre indiquer chez les patients avec des troubles cardiaques, sous digoxine, chez la femme enceinte ou allaitante et chez les enfants de moins de 12 ans.
- **Le Passiflore (*Passiflora incarnata*)** : Ses parties aériennes sont utilisées en phytothérapie. Elle est utilisée pour ses vertus anxiolytiques et sédatives principalement mais, elle peut également avoir une action antispasmodique. Elle présente des flavonoïdes tout comme l'aubépine mais également des alcaloïdes indoliques. Elle est à proscrire chez les femmes enceintes, allaitantes et chez les enfants de moins de 12 ans (118).

De nombreuses autres plantes peuvent également être conseillées comme l'Ashwagandha, la Rhodiole, le Safran, l'Eschscholtzia, la Valériane, la Mélisse etc...

Malgré tout, ces plantes ne se substituent pas aux traitements médicamenteux (antidépresseurs, anxiolytiques...), elles peuvent seulement soulager le patient lors d'événements stressants, d'anxiété passagère, début de troubles anxieux etc... ou, en complément de traitements médicamenteux si le patient en ressent le besoin.

3) Conseils associés aux traitements médicamenteux des troubles anxieux

Le rôle du pharmacien qui reçoit un patient lors d'une initiation d'un traitement antidépresseur ou anxiolytique est tout d'abord de l'inciter à prendre son traitement. Pour cela, il devra communiquer avec le patient sur les raisons de la prise de ce traitement, les professionnels de santé qu'il a déjà contacté à ce sujet et ce qu'il sait à propos, ici, des troubles anxieux. On pourra, en fonction de la réponse du patient et si besoin, l'orienter vers un psychologue, ou, un psychiatre, si le médecin ne lui a pas déjà proposé. Il faut l'encourager, l'écouter et l'informer sur les sujets qu'il souhaite approfondir.

a) Antidépresseurs

Le pharmacien rappelle pour chacun des troubles, que les antidépresseurs mettent souvent du temps à faire effet. Le patient ressentira d'abord les effets indésirables dont la majorité disparaîtra ensuite, et l'efficacité se verra en moyenne à partir de la deuxième semaine au premier mois. Le fait qu'il soit informé des effets indésirables peut permettre au patient de moins s'inquiéter lorsque ces symptômes apparaîtront. Il faut surveiller ces patients car beaucoup arrêtent leur traitement en pensant que celui-ci est inefficace. Si on les conseille dès le départ ils seront prévenus et l'observance sera améliorée. Lorsque le patient se sent mieux et se dit prêt à arrêter son traitement, il faut demander conseil auprès de son psychiatre ou médecin traitant pour savoir s'il n'est pas assez tôt pour arrêter le traitement. En effet, ces traitements durent minimum 6 mois à 1 an, et si l'avis du professionnel est favorable à l'arrêt, il se fera en plusieurs paliers en diminuant petit à petit la dose pour éviter un effet rebond.

b) Anxiolytiques

Lorsque le médecin va initier un traitement anxiolytique, à partir de 30 jours de traitement, si un arrêt brutal est observé chez un patient qui le prend quotidiennement, un effet rebond sera observé. Le pharmacien doit parler de cela au patient afin d'éviter toute rechute. Il faut demander conseil au médecin traitant ou au psychiatre pour qu'il donne son accord pour arrêter et selon quelles modalités. Si on voit que le patient aurait besoin d'aide pour comprendre et répondre à ses questions, on peut l'orienter vers un programme d'éducation thérapeutique du patient présentant des troubles anxieux. Il vise à aider le patient pour l'autonomiser dans sa prise en charge, comprendre toute sa pathologie, parler avec des patients qui vivent la même chose (119).

4) Flore intestinale dérégulée

a) Symptômes : reconnaître une flore dérégulée (120)

Plusieurs symptômes peuvent apparaître lorsqu'un patient présente une dysbiose de son microbiote intestinal.

Le patient, en plus de ses troubles anxieux, peut présenter des **troubles digestifs chroniques** (ballonnements, douleurs abdominales, diarrhées et/ou constipation, flatulences, reflux gastro-œsophagien), le problème, c'est que, outre la dysbiose, ces symptômes peuvent être liés à un reflux gastro œsophagien, à une maladie chronique inflammatoire de l'intestin ou encore à un trouble de la digestion lié à un aliment par exemple. Certains signes ou manifestations, tels qu'une prise ou une perte de poids ou une sensibilité aux infections peuvent être liés à une dérégulation de la flore. Néanmoins ces manifestations ne sont pas spécifiquement en lien avec le microbiote mais peuvent être dues à de nombreux autres facteurs.

Le pharmacien doit penser, lors de troubles anxieux, à poser la question sur des symptômes pouvant évoquer une dysbiose et si c'est le cas proposer des solutions.

b) Alimentation à adopter et à éviter

Pour rétablir un équilibre au sein du microbiote intestinal, l'alimentation est un des facteurs clés. Elle va nous permettre de modifier nos populations bactériennes. Cependant, il faut que l'alimentation favorise cette symbiose et non l'inverse. Pour cela, il faudra favoriser une alimentation anti-inflammatoire et éviter les aliments pro-inflammatoires.

Il existe un indice inflammatoire alimentaire, ou, IIA (dietary inflammatoire index (DII)). Il permet de classer les aliments selon leur impact sur les marqueurs biologiques de l'inflammation. Il se présente sous forme d'une échelle de -1 (anti-inflammatoire) à +1 (pro-inflammatoire) (121). Le tableau suivant (figure 19) montre, en fonction du type de régime alimentaire et de la proportion de certains composés présents, l'impact sur ce score DII.

| | Fast Food Diet | Mediterranean Diet | Macrobiotic Diet |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| DII Score* | +4.07 | -3.96 | -5.54 |
| Food parameters (units): | | | |
| Energy intake (kcal/day) | 2003 | 2001 | 2001 |
| Total fat (g/d) | 102.25 | 109.24 | 35.81 |
| Total carbohydrate (g/d) | 188.30 | 193.57 | 355.56 |
| Total protein (g/d) | 85.34 | 61.25 | 78.58 |
| Alcohol (g/d) | 0.00 | 12.02 | 0.00 |
| Cholesterol (mg/d) | 364.25 | 105.85 | 0.00 |
| Saturated fat (g/d) | 32.74 | 20.84 | 5.71 |
| Monounsaturated fat (g/d) | 36.64 | 45.74 | 14.61 |
| Polyunsaturated fat (g/d) | 24.74 | 36.75 | 12.88 |
| Trans fatty acid (g/d) | 3.69 | 0.53 | 0.04 |
| Omega 3 fatty acids (g/d) | 2.70 | 6.42 | 0.88 |
| Omega 6 fatty acids (g/d) | 24.27 | 30.29 | 11.31 |
| Total dietary fiber (g/d) | 12.98 | 26.81 | 63.97 |
| Vitamin A (RE/d) | 245.92 | 1097.68 | 1509.94 |
| Beta Carotene (mcg/d) | 147.22 | 5780.23 | 13587.89 |
| Vitamin D (mcg/d) | 2.67 | 5.45 | 0.09 |
| Vitamin E (AT EQ/d) | 10.41 | 14.92 | 5.32 |
| Vitamin C (mg/d) | 34.78 | 181.64 | 120.36 |
| Thiamin (mg/d) | 1.24 | 1.18 | 2.04 |
| Riboflavin (mg/d) | 1.45 | 1.54 | 1.49 |
| Niacin (mg/d) | 23.12 | 21.39 | 25.57 |
| Vitamin B6 (mg/d) | 1.94 | 1.74 | 3.17 |
| Total folate (mcg/d) | 213.93 | 423.66 | 902.95 |
| Vitamin B12 (mcg/d) | 3.81 | 2.75 | 0.01 |
| Magnesium (mg/d) | 194.39 | 371.62 | 858.92 |
| Iron (mg/d) | 9.28 | 12.40 | 28.36 |
| Zinc (mg/d) | 10.04 | 8.67 | 16.83 |
| Selenium (mcg/d) | 104.07 | 75.56 | 131.32 |
| Caffeine (mg/d) | 0.10 | 0.09 | 0.14 |
| Flavonols (g/d) | 3.54 | 48.75 | 47.30 |
| Flavones (g/d) | 0.03 | 6.37 | 6.26 |
| Isoflavones (g/d) | 0.18 | 0.25 | 70.07 |
| Anthocyanidins (g/d) | 0.00 | 204.36 | 87.96 |
| Flavonones (g/d) | 0.27 | 9.02 | 0.00 |
| Flavan-3-ol (g/d) | 0.19 | 736.66 | 977.30 |
| Garlic (g/d) | 0.00 | 3.75 | 0.00 |
| Ginger (g/d) | 0.00 | 0.00 | 2.60 |
| Onion (g/d) | 0.00 | 55.00 | 161.67 |
| Pepper (g/d) | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Rosemary (mg/d) | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Saffron (g/d) | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Thyme/Oregano (mg/d) | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Turmeric (g/d) | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Eugenol (g/d) | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Green/Black Tea (g/d) | 0.00 | 0.00 | 4.47 |

Figure 19 : Score d'indice inflammatoire alimentaire de certains nutriments et facteurs alimentaires (122)

Dans cette échelle, on remarque que parmi les molécules pro-inflammatoires on retrouve les acides gras saturés, le cholestérol et, les molécules anti-inflammatoires sont plutôt les oméga 3, le thé, le curcuma.

Cependant, cet indice date de 2009, et, est devenu obsolète, les scientifiques préconisent de réaliser une deuxième version de cet indice (ajout des quantités précises d'aliments, nouvelles données...).

Une alimentation anti-inflammatoire doit privilégier :

- Les aliments riches en magnésium (chocolat noir, pois chiche, amandes, noisettes ...)
- Le tryptophane (précurseur de la sérotonine, hormone « du bonheur »)
- La consommation d'Oméga 3 : poissons gras (saumon, sardine, harengs, noix, noisette, amandes...) (viande blanche, noix de cajou, œufs, soja, amandes ...)
- Les aliments contenant du Sélénium (poissons, tomates, brocolis, flocons d'avoine, céréales complètes...).
- Les vitamines, dont la C et B (kiwis, oranges, brocolis, choux de Bruxelles, bananes, asperges ...)

Les régimes méditerranéens sont à privilégier par rapport aux régimes occidentaux qui favorisent l'inflammation. Ces régimes anti-inflammatoires permettent de rétablir une barrière intestinale fonctionnelle, l'augmentation de la production de peptides antibactériens, l'équilibre du système immunitaire, favorisant la sécrétion de mucus protecteur etc...

| | Pro-inflammatoire | Anti-inflammatoire |
|-------------------|--|---|
| Protéines | Charcuterie, viandes rouges | Viandes blanches (dinde, poulet ..), poissons gras (saumon, harengs, sardines...), oeufs, lentilles, pois chiche... |
| Produits laitiers | Fromages | Yaourt, fromage blanc, lait ... |
| Epices | | Curcuma, thym, gingembre |
| Féculents | (aliments frits : frites, chips ...), pain blanc, viennoiseries, pâtisseries ... | Pain complet, pâtes complètes, quinoa, sarrasin, pois chiche, pois cassés ... |
| Oléagineux | | Amandes, noix, graines de courge, graines de lin ... |
| Acides gras | Acides gras saturés : beurre, crème ... | Acides gras insaturés : Huile d'olive, huile de foie de morue ... |
| Fruits | Fruits secs | Orange, pomme, myrtilles, poire, fraises, cerise ... |
| Légumes | Poivrons, aubergines | Brocolis, poivrons, haricots, épinards ... |

Figure 20 : Liste d'aliments pro-inflammatoires et anti-inflammatoires

Un rétablissement du microbiote intestinal par une alimentation anti-inflammatoire prend du temps. On estime entre 1 à 6 mois pour le rééquilibrer, ce qu'il faut préciser au patient.

5) Prise de Probiotiques et/ou de Psychobiotiques

La première étude mettant en lumière le lien entre la prise de probiotiques et les maladies psychiatriques date de 1910 par le Dr. George Porter Phillips. Il avait remarqué que la prise de gélatine et de lactosérum (contenant des bactéries lactiques vivantes) permettait d'améliorer les symptômes de dépression chez l'adulte (123). C'est ensuite en 1965 que le mot "probiotique" a été évoqué dans par Lilly.M et Stillwell.H. Plusieurs études ont été réalisées pour montrer les effets de certaines souches de bactéries dans les troubles anxieux. On parle alors de psychobiotiques. L'étude de Cocean.A-M et Vodnar.C, a regroupé plusieurs essais cliniques sur différents effets de psychobiotiques, comme *L. plantarum* DR7 qui a permis une diminution de l'anxiété, ou encore *B. coagulans* IS2 et *L. rhamnosus* UBLR58 (124). Cependant, depuis 2012, les autorités françaises et européennes interdisent une allégation de santé pour les probiotiques. Depuis l'année d'interdiction, aucune allégation de santé n'a été autorisée par l'EFSA malgré les recherches scientifiques. Il existe une exception dans l'agroalimentaire pour la vente de yaourts fermentés.

En effet, pour qu'une industrie alimentaire appelle son produit yaourt et utilise l'allégation de « lutte contre les intolérances au lactose » il faut que celui-ci contienne deux souches de bactéries *Streptococcus thermophilus* et *H.bulgaricus* (125). Il n'y a donc aucune preuve et grande étude précise permettant de montrer une efficacité des probiotiques. Les quelques causes sont notamment la complexité à mener ces épreuves, les critères de positivité des tests et la difficulté de caractérisation d'un microbiote dit « sain » par rapport à un microbiote dit « mauvais ».

Il faut donc en avoir conscience en tant que pharmaciens et ne pas délivrer ce traitement pour « faire du chiffre d'affaires » mais plutôt le donner dans l'intérêt du patient et en se renseignant de près sur les gammes de produits et probiotiques présents à l'intérieur, les retours des patients sur ces produits. Attention donc aux commerciaux qui, rapportent les travaux non publiés de leur propre laboratoire, ayant porté sur quelques patients (30-50), qui ont donné des probiotiques à un groupe test et pas à un autre groupe et on fait des tests cliniques et biologiques en parallèle et qui ont soi-disant prouvé leur efficacité, il faut savoir chercher les sources et avoir un esprit critique. Il n'y a pas de contre-indication formelle concernant la prise de probiotiques mais il faut notamment faire attention chez les personnes immunodéprimées. Si un patient est vulnérable, il faudra l'avis de son médecin et une prescription médicale pour éviter tout risque d'infection et de septicémie chez le patient.

L'OMS définit les probiotiques comme des « organismes vivants, qui lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent un effet positif sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ». L'aspect sécurité des probiotiques a été étudié dans plusieurs études. Dans la majorité des cas, les probiotiques sont relativement sans danger et ne présentent que très peu d'effets secondaires ou contre-indications. Parmi les effets secondaires possibles on peut y trouver des infections bactériennes, majoritairement chez les personnes immunodéprimées, des troubles de l'activité métabolique des bactéries ou encore une suractivation du système immunitaire. En l'absence d'études spécifiques, les probiotiques seront à éviter chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes, les prématurés, les sujets immunodéprimés. En officine, la majorité des probiotiques proposés sont à base de lactobacilles, bifidobactéries et streptocoques. Lorsque les probiotiques sont utilisés pour traiter les troubles psychiatriques, on parle de « psychobiotiques ». Leur arrivée sur le marché est encore très récente, on ne la retrouve pas forcément dans toutes les officines.

Le laboratoire Pileje® propose la gamme Mélioran® Psychobiotic. Cette gamme est destinée aux « personnes présentant un stress régulier avec anxiété ». Elle est composée de Vitamine B6 (permettant de soutenir les fonctions psychologiques normales) en association avec deux souches de bactéries (*Lacti Casei Bacillus paracasei* LA 903 (précédemment appelé *Lactobacillus paracasei*) et *Lacticasei Bacillus casei* LA 205 (*Lactobacillus casei*)). Sa posologie est de 1 comprimé par jour le matin à jeun, en cure d'un mois (126).

Le laboratoire Nutergia® n'a pas développé une gamme de probiotiques spécifiques en cas d'anxiété, troubles anxieux mais, sa gamme Nutergia ERGYPHILUS® GST est une association de bactéries Lactobacilles et Bifidobactéries (*Lactobacillus reuteri* DSM 23878, *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717, *Lactobacillus pentosus* DSM 21980, *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892) permettant de soutenir le microbiote intestinal et de vitamine C (contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif), et de vitamine B2 (aide au maintien des muqueuses saines). Il pourra être conseillé pour soutenir le microbiote fragilisé. Il ne se substitue pas à une alimentation riche et équilibrée (127).

Symbiosys® Serenitas TM est un complément alimentaire à base de bactérie *Bifidobacterium longum* 1714, qui permet l'équilibre de la flore intestinale, combiné à du safran qui contribue à l'équilibre émotionnel, et à la vitamine B6 qui contribue au fonctionnement normal du système nerveux. Sa posologie est d'une gélule par jour pendant 1 mois (128).

Bion 3® présente plusieurs produits non spécifiques des troubles anxieux mais avec des souches de bactéries Bifidobactéries et Lactobacilles intéressantes, présentes dans d'autres compléments alimentaires orientés pour ces pathologies. Ils ont plusieurs gammes présentant des probiotiques dont Bion 3 vitalité 50+, pour les personnes de 50 ans et plus pour maintenir les défenses immunitaires de l'organisme et réduire la fatigue. Il est composé de 3 souches de probiotiques *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, de 12 vitamines (A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E), 7 minéraux (iode, fer, zinc, sélénium, chrome, manganèse, molybdène), de ginseng, de myrtilles et de lutéine. La gamme vitalité classique, défense et défense junior présente les 3 mêmes souches de probiotiques. Il y a également la gamme Bion3® Equilibre, permettant de "maintenir l'équilibre nerveux et physique permettant de mener avec sérénité et vitalité toutes vos activités, et à réduire la fatigue". Il est composé de 3 ferments (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3), vitamines (A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D), Zinc, fer, sélénium et magnésium (2 formes : chélaté (glycine) et non chélaté). (129)

Le laboratoire Probiolog® avait sorti une gamme stress, réservée à l'adulte, préconisée lors de stress intense. Elle était composée de *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum* et d'extrait d'Ashwagandha, mais a été récemment supprimée du marché par choix du laboratoire. Celui qui est conseillé actuellement dans leur gamme pour le stress est le Probiolog complexe énergie. Il va lutter contre la fatigue physique mais également émotionnelle. Il est composé de vitamines B (1,6,9), de cuivre, et de *Lactobacillus helveticus* Rosell® - 52 *Bifidobacterium longum* Rosell® - 175 (130).

Il faudra plutôt, après entretien avec le patient, s'orienter vers des gammes spécifiques des états anxieux et de stress tels que le Probiolog Stress, le Symbiosys® Serenitas ou encore le Pileje Mélioran® Psychobiotic, sans le substituer à un traitement médicamenteux si nécessaire.

| Pileje Mélioran® | Nutergia Ergyphilus GST® | Symbiosys® Serenitas Biocodex | Bion 3® Equilibre | Probiolog® Complexe Energie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|--|--------|--|----------------------|----------------------|--------|----|-----|-----|---------------|----|------|----|---|---|--|--|----------------|----------------------|--|--------------|---|--|---------------|---|--|---------------|---|--|---------------|---|---|---------------|---|--|--------------|---|--------------------------|--------|---|------------|-------|------|-------------|---------|------|--|-------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------|------|-------------|----------------------------|--|--|----------------------------|-----------------------|---|---|
| <p>Rôle : réduction du stress régulier avec anxiété</p> <p>Composition : Vitamines B6 en association avec deux souches de bactéries (<i>Lacti Casei Bacillus paracasei</i> LA 903 et <i>Lactocasei Bacillus casei</i> LA 205).</p> <p>Posologie : 1 comprimé par jour le matin à jeun, en cure d'un mois.</p> | <p>Rôle : permettant de soutenir le microbiote intestinal lorsqu'il est fragilisé.</p> <p>Composition : association de bactéries (<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 23878, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Lactobacillus pentosus</i> DSM 21980, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892).</p> <p>Posologie : 2 à 4 gélules par jour</p> | <p>Rôle : « destiné à l'adulte en réponse à son stress »</p> <p>Composition : <i>Bifidobacterium longum</i> 1714 (permet l'équilibre de la flore intestinale), safran (contribue à l'équilibre émotionnel), et vitamine B6 (contribue au fonctionnement normal du système nerveux)</p> <p>Posologie : 1 gélule par jour pendant 1 mois</p> | <p>Rôle : « maintenir l'équilibre nerveux et physique permettant de mener avec sérénité et vitalité toutes vos activités, et à réduire la fatigue »</p> <p>Composition : 3 ferments Tri-Bion®: <i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5, <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3, vitamines (A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D), Zinc, fer, sélénium et magnésium (2 formes : chélaté (glycine) et non chélaté)</p> <p>Posologie : 1 gélule par jour pendant 1 mois</p> | <p>Rôle : lutter contre la fatigue physique et émotionnelle</p> <p>Composition : vitamines B (1,6,9), de cuivre, et de <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell® - 52</p> <p><i>Bifidobacterium longum</i> Rosell® - 175</p> <p>Posologie : 1 gélule par jour le matin pendant 30 jours</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  |  |  |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Analyse moyenne</th> <th colspan="2">Par gélule</th> <th colspan="2">% RNF*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Ferments lactiques</td> <td>10¹⁰ UFC</td> <td>16 UFC</td> <td>16</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>• Vitamine B6</td> <td>mg</td> <td>0,25</td> <td>16</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> | Analyse moyenne | | Par gélule | | % RNF* | | • Ferments lactiques | 10 ¹⁰ UFC | 16 UFC | 16 | 100 | 100 | • Vitamine B6 | mg | 0,25 | 16 | - | - | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pour 4 gélules</th> <th>Apports de Référence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lactobacilles et bifidobactéries vivants</td> <td>32 milliards</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 23878</td> <td>9,6 milliards</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103</td> <td>9,6 milliards</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717</td> <td>6,4 milliards</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><i>Lactobacillus pentosus</i> DSM 21980</td> <td>4,8 milliards</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892</td> <td>1,6 milliard</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Fruites oligosaccharidés</td> <td>402 mg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Vitamine C</td> <td>80 mg</td> <td>60 %</td> </tr> <tr> <td>Vitamine B2</td> <td>0,42 mg</td> <td>30 %</td> </tr> </tbody> </table> | | Pour 4 gélules | Apports de Référence | Lactobacilles et bifidobactéries vivants | 32 milliards | - | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 23878 | 9,6 milliards | - | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 | 9,6 milliards | - | <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 | 6,4 milliards | - | <i>Lactobacillus pentosus</i> DSM 21980 | 4,8 milliards | - | <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892 | 1,6 milliard | - | Fruites oligosaccharidés | 402 mg | - | Vitamine C | 80 mg | 60 % | Vitamine B2 | 0,42 mg | 30 % | <table border="1"> <thead> <tr> <th>INGRÉDIENTS</th> <th>Quantité (pour 30 gélules)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bifidobacterium longum 1714**</td> <td>10¹⁰ UFC</td> </tr> <tr> <td>Extrait de safran</td> <td>30mg</td> </tr> <tr> <td>Vitamine B6</td> <td>16 mg (soit 100% des VNR*)</td> </tr> </tbody> </table> | INGRÉDIENTS | Quantité (pour 30 gélules) | Bifidobacterium longum 1714** | 10 ¹⁰ UFC | Extrait de safran | 30mg | Vitamine B6 | 16 mg (soit 100% des VNR*) | <p>Souches microbiotiques Tri-Bion 10¹⁰ UFC</p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th>COMPOSITION NUTRITIONNELLE</th> <th>LISTE DES INGRÉDIENTS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D • Zinc • Fer • Sélénium • Magnésium </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell® - 52 • <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell® - 175 • <i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8 • <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5 • <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3 • Safran • Vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D • Zinc • Fer • Sélénium • Magnésium </td> </tr> </tbody> </table> | COMPOSITION NUTRITIONNELLE | LISTE DES INGRÉDIENTS | <ul style="list-style-type: none"> • Vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D • Zinc • Fer • Sélénium • Magnésium | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell® - 52 • <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell® - 175 • <i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8 • <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5 • <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3 • Safran • Vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D • Zinc • Fer • Sélénium • Magnésium |
| Analyse moyenne | | Par gélule | | % RNF* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Ferments lactiques | 10 ¹⁰ UFC | 16 UFC | 16 | 100 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Vitamine B6 | mg | 0,25 | 16 | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Pour 4 gélules | Apports de Référence | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lactobacilles et bifidobactéries vivants | 32 milliards | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 23878 | 9,6 milliards | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 | 9,6 milliards | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 | 6,4 milliards | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus pentosus</i> DSM 21980 | 4,8 milliards | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892 | 1,6 milliard | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fruites oligosaccharidés | 402 mg | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vitamine C | 80 mg | 60 % | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vitamine B2 | 0,42 mg | 30 % | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| INGRÉDIENTS | Quantité (pour 30 gélules) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bifidobacterium longum 1714** | 10 ¹⁰ UFC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Extrait de safran | 30mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vitamine B6 | 16 mg (soit 100% des VNR*) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| COMPOSITION NUTRITIONNELLE | LISTE DES INGRÉDIENTS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D • Zinc • Fer • Sélénium • Magnésium | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell® - 52 • <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell® - 175 • <i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8 • <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5 • <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3 • Safran • Vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D • Zinc • Fer • Sélénium • Magnésium | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Figure 21 : Tableau récapitulatif de gammes de probiotiques en cas de troubles anxieux

Cependant, il faudra prévenir le patient que comme nos bactéries du microbiote, les probiotiques bactériens sont également sensibles aux antibiotiques.

Le pharmacien devra donc vérifier si le patient veut prendre un probiotique de soit l'initier à distance d'une antibiothérapie ou de regarder si les probiotiques utilisés ne sont pas sensibles à l'antibiotique. Le tableau ci-dessous (figure 22) présente les principales sensibilités aux antibiotiques en fonction des espèces.

En parallèle des probiotiques, il existe les prébiotiques et postbiotiques.

Les prébiotiques sont des « Ingrédients alimentaires résistants à la digestion qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ». Les prébiotiques les plus courants comprennent des inulines et les fructo-, galactico- et xylo- oligosaccharides. Ils vont permettre d'aider les bactéries de notre microbiote à se développer en leur apportant les ingrédients nécessaires. (131)

Il existe donc de nombreux aliments qui contiennent naturellement des prébiotiques dont les aliments à base de fibres comme l'avoine, les bananes, les légumineuses ou encore la chicorée (présentant plus de 60% de fibres dans sa racine).

|  Antibiotic susceptibility | Penicillins | | | | Cephalosporins | | | Macrolides | | | | Fluoro-quinolones | | Other | | |
|--|-------------|-----------|-------------|-----------------------------|----------------|--------------|----------|--------------|----------------|-------------|---------------|-------------------|--------------|-------------|---------------|---------------|
| | Penicillin | Oxacillin | Amoxicillin | Amoxicillin clavulanic acid | Cefuroxime | Cefepodoxime | Cefixime | Azithromycin | Clarithromycin | Clindamycin | Pristinamycin | Ciprofloxacin | Levofloxacin | Doxycycline | Cotrimoxazole | Metronidazole |
| <i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis DSM17938 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> Lcr35 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12/DSM 15954 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bifidobacterium longum</i> LA 101 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus lactis</i> LA 103 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA 801 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bacillus clausii</i> OC Unknown strain | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bacillus clausii</i> NR Unknown strain | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bacillus clausii</i> SIN Unknown strain | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bacillus clausii</i> T Unknown strain | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus paracasei</i> Unknown strain | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> Unknown strain | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> Unknown strain | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> GG ATCC 53103/LGM 18243 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 | | | | | | | | | | | | | | | | |

Figure 22 : Carte de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique (132)

Les postbiotiques sont « une préparation de micro-organismes inanimés et/ou de leurs composants qui confère un bénéfice santé à son hôte ».

Ils peuvent être issus du métabolisme des bactéries du microbiote intestinal et ils influencent la protection de notre intestin et le maintien des bactéries du microbiote intestinal.

Pour la prise, on conseillera au patient de les prendre avec un grand verre d'eau et d'éviter les boissons chaudes qui peuvent détruire des bactéries thermosensibles et donc entraîner une inefficacité des probiotiques. Cependant, les autres conseils seront laboratoires et gamme dépendante, et, pour le moment, il n'y a pas de recommandations particulières en termes de posologie, de durée d'action et de durée de l'efficacité des probiotiques dans le temps. Actuellement, il n'existe pas de prébiotiques ou de postbiotiques commercialisés en pharmacie spécifiques des états de stress et d'état anxieux.

Aux Etats-Unis, certains laboratoires ont sorti des gammes de prébiotiques et postbiotiques mais ces derniers ne sont pas réglementés par la Food and Drug Administration (FDA), il faut donc éviter de se supplémenter à base de ces compléments alimentaires, trouvables certaines fois sur internet. Le pharmacien pourra mettre en garde ses patients sur les achats de compléments alimentaires sur internet, et rappeler que les compléments vendus en pharmacie sont soumis à des études pour la mise sur le marché et sont sous contrôle pharmaceutique. Ils sont cependant des pistes thérapeutiques novatrices à surveiller de près, car ils pourraient arriver sur le marché dans les années à venir.

6) Prise de Compléments alimentaires

a) Magnésium

De nombreuses études ont mis en avant les bienfaits du magnésium dans les troubles anxieux légers à modérés. C'est un minéral essentiel qui permet également la croissance et le maintien des os, le bon fonctionnement des nerfs, des muscles etc ... On peut retrouver le magnésium dans de nombreux aliments comme le chocolat noir, les légumineuses, les oléagineuses, les fruits de mer, les poissons gras etc ... Le magnésium permet de lutter contre l'anxiété, par diminution de l'activité neuronale. Il existe plusieurs formes de magnésium, le magnésium marin, le citrate de magnésium ou encore le glycinate de magnésium. Le pharmacien conseillera plutôt le glycinate de magnésium qui serait la forme de magnésium qui permettrait la meilleure absorption d'après l'article du Docteur Siebrecht.S (133). Des cures d'un mois de magnésium sont conseillées lorsqu'une carence est suspectée.

Les signes d'une carence sont à repérer chez un individu présentant une anxiété légère à modérée. Ils se définissent par une fatigue retrouvée chez la majorité des patients, une accentuation de leur anxiété et leur stress, des douleurs et des tensions musculaires, des engourdissements le plus souvent unilatéraux, des maux de tête, ou encore des troubles digestifs (134). Il faudra informer le patient des effets indésirables du magnésium dont les troubles digestifs, nausées et diarrhées, même si, le glycinate semble être une forme qui présenterait des effets indésirables moindres contrairement aux autres formes de magnésium. On le retrouve également chez les patients ayant des difficultés d'endormissement ou des crampes musculaires. Le plus souvent, il sera associé à la vitamine B6 (quelquefois B9 et B12) permettant d'augmenter l'absorption du magnésium, et de réguler les symptômes de l'anxiété.

b) Tryptophane

Les compléments alimentaires à base de Tryptophane peuvent être également proposés lors de troubles anxieux. Le Tryptophane est, comme vu dans les chapitres précédents, le précurseur de la sérotonine, hormone permettant de réguler le sentiment de « bonheur » et l'équilibre mental. Les carences en sérotonine sont observées en cas de troubles anxieux et de dépression.

Le pharmacien pourra proposer aux personnes ayant souvent des baisses de moral et des signes d'anxiété, une supplémentation en L-tryptophane.

Le laboratoire Granion® propose du L-Tryptophane a raison de 220 mg combiné au magnésium et au cuivre permettant de lutter contre les états dépressifs ou anxieux, les sautes d'humeur, le stress, les troubles du sommeil liés à l'anxiété (135).

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) (actuellement devenue ANSES par fusion de l'Afssa et l'Afsset (agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) avait établi comme recommandation une dose de Tryptophane de 220 mg/j en supplémentation (136). L'ANSES a rédigé un avis concernant les risques de l'emploi du Tryptophane à hauteur de 1000 mg par jour dans les compléments alimentaires. Il en conclut que la dose devait rester à 220 mg/j (137).

L'Afssa a également précisé que la supplémentation en tryptophane ne doit pas être mise en oeuvre chez les patients sous Inhibiteurs de la Monoamine oxydase (IMAO), sous inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS, de benzodiazépines ou de phénothiazines. En effet, ces traitements auraient des indications similaires, ce qui accroît les risques lors de consommations simultanées.

c) Zinc

Le Zinc est un oligo-élément, il ne peut pas être créé par notre organisme, il est donc nécessaire de l'apporter par l'alimentation car il présente des rôles essentiels au sein de notre corps. En situation physiologique, notre corps contient environ 2,5 grammes de Zinc. La dose recommandée chaque jour chez une femme est de 8 mg et de 11 mg chez l'homme. Il est contenu dans les huîtres, les crustacés, le germe de blé ou encore les viandes (138). Il va permettre par exemple de stimuler nos défenses immunitaires, de protéger nos cellules du vieillissement de par son action antioxydante, d'améliorer la cicatrisation de la peau, de participer à la synthèse de l'ADN et des protéines, d'aider à développer le fœtus durant la grossesse, d'aider à la vision, au goût et à l'odorat. Il permet également la synthèse de nombreux enzymes et permet de réguler les taux de GABA qui joue un rôle dans la production de la sérotonine et de la vitamine B6. De par ce rôle, une carence en Zinc pourrait augmenter les symptômes des personnes souffrant de troubles anxieux (139). Même si les carences en Zinc restent rares en France, il convient de reconnaître les signes de carences et savoir s'il faut supplémenter un patient si nécessaire. Les signes peuvent être un retard de croissance chez l'enfant (car le Zinc permet de soutenir la production d'hormones de croissance), une propension à tomber malade, des troubles du goût qui peuvent conduire à une perte d'appétit (le Zinc active des enzymes ayant une action sur la perception du goût), un défaut de cicatrisation, des troubles de la libido, des ongles cassants, ou encore un taux de glycémie qui augmente (le Zinc peut aider à réguler la production d'insuline) (140).

Si un patient se présente à l'officine avec ces symptômes, et est affecté par des troubles anxieux, il faut d'abord écarter des maladies sous-jacentes car certains de ces symptômes peuvent être liés à différentes pathologies (diabète, dépression...) ou d'autres carences (carence en fer et ongles cassants, troubles de la libido...), on posera plusieurs questions au patient sur ses récentes prises de sang, s'il présente une pathologie chronique, et, seulement après cette étape si on l'estime nécessaire, on pourra proposer au patient de se supplémenter. Il ne faut pas consommer plus de 40 mg par jour de Zinc.

Une cure sera le plus souvent de 1 mois mais peut aller jusqu'à 3 mois si nécessaire. Elle se prendra le matin à jeun, à distance (au moins 2 heures) de compléments à base de fer, des inhibiteurs de pompes à protons, des anti H2, des antiacides, des traitements de l'ostéoporose, et d'autres tels que des antibiotiques (notamment les quinolones, les cyclines). Il faut également éviter la prise concomitante de caféine avec le Zinc, car celle-ci peut diminuer son absorption. Ses effets indésirables peuvent être des maux de tête ou un goût métallique dans la bouche. Le plus souvent, le Zinc sera prescrit pour traiter les poussées d'acné, ou, lors d'allergies cutanées pour soulager les signes cliniques mais pas spécifiquement en soutien des symptômes des troubles anxieux.

d) Omégas 3

Les omégas 3 sont des acides gras essentiels permettant la synthèse d'acides gras polyinsaturés, aux effets bénéfiques sur la santé tels que le docosahexaénoïque (ou DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA). Ils proviennent d'un précurseur, l'acide alpha linoléique ou ALA. Ils doivent être apportés par l'alimentation. Les omégas 3 permettent le développement du cerveau et du système nerveux mais également de la rétine. Au niveau cardio-vasculaire, ils permettent de diminuer la pression artérielle chez les hypertendus, de diminuer les triglycérides dans le sang, de réduire l'incidence des accidents cardiovasculaires (141). L'EPA et le DHA que produisent les omégas 3 ont un rôle dans le fonctionnement de notre système nerveux, lui permettant d'avoir un effet positif sur notre santé mentale en réduisant la dépression, les démences et les troubles anxieux. De nombreux essais cliniques ont été réalisés et ont montré un lien entre l'augmentation des omégas 3 dans l'alimentation et la diminution de l'anxiété, notamment étant donné leurs actions sur les récepteurs endocannabinoïdes (101).

Les aliments avec les concentrations en oméga 3 les plus importants seront les huiles végétales (huile d'olive, huile de lin etc...), les poissons gras (saumon, thon etc...), les oléagineuses (noix, noisettes) et les œufs. Au niveau des recommandations, l'OMS recommande 0,8 g à 1,1 g par jour de AAL et 0,3 à 0,5 g/jour d'EPA et de DHA. Chez un sujet anxieux, il peut être intéressant en premier lieu de lui conseiller une alimentation riche en omégas 3 en lui expliquant les aliments à privilégier. Puis, si on l'estime nécessaire, on pourra lui proposer une supplémentation en omégas 3 notamment via des compléments alimentaires à base de foie de morue. Ces cures se réalisent sur un mois mais peuvent également être prises tout au long de l'année si nécessaire (vérifier). Il peut être d'autant plus intéressant de proposer une supplémentation si le patient est atteint d'hypercholestérolémie et/ ou d'hypertension artérielle.

e) Fer

Le fer est un oligo-élément qui est un composant de l'hème, une molécule ferriprotoporphyrine élément du globule rouge. Le fer permet d'accueillir un gaz diatomique notamment le dioxygène (O₂) permettant l'oxygénation des cellules et le transport de l'oxygène dans l'organisme. Il permet également le fonctionnement de certains enzymes (142). Il est présent dans l'alimentation sous deux formes :

- Héminique : c'est-à-dire associé à des protéines dont l'hémoglobine, provenant d'aliments d'origine animale (viandes rouges).

- Non héminique : non associé à des protéines, qui sera retrouvé dans la majorité des aliments d'origine animale ou végétale (viande blanche, poissons, fruits de mer, légumes verts, oléagineux...)

Il est préférable de consommer le fer sous forme héminique c'est-à-dire de consommer de la viande rouge (et si possible de la faire le moins cuire pour conserver le fer dans le sang de la viande) car celui-ci sera beaucoup mieux absorbé que le fer non héminique. Un manque de fer peut entraîner une anémie ferriprive qui aura plusieurs conséquences sur la santé tels que des vertiges, de l'essoufflement, une pâleur (de la peau, des ongles et des muqueuses), des palpitations cardiaques, une douleur à la poitrine, une diminution des capacités physiques et une augmentation de l'anxiété. Il est donc possible que chez une personne présentant ces symptômes l'anxiété soit renforcée par cette carence.

Le plus souvent, le pharmacien pourra conseiller une supplémentation en fer chez les femmes, notamment jeunes, avec des pertes abondantes durant leurs cycles menstruels (perte de sang et donc de fer), sujettes à anxiété. On pourra leur proposer d'en parler à leur médecin pour obtenir une prescription pour un examen sanguin (NFS et ferritinémie, transferrine) pour évaluer les réserves de fer et diagnostiquer une éventuelle anémie. Si une anémie ferriprive ou une carence en fer seule est détectée, le médecin pourra prescrire une supplémentation en fer (le Tardyferon® est la spécialité la plus connue) en 50 mg ou 80 mg suivant la sévérité de la carence. D'autres compléments existent comme le Timoférol® 50 mg. Le Tardyferon® et le Timoferol® peuvent entraîner l'apparition de selles noires et des troubles digestifs, ce qu'il faudra préciser à la patiente. Cependant, les taux de fer sont très longs à augmenter dans le corps, les cures seront de minimum 3 mois. Il faudra conseiller les patients sur l'alimentation à adopter.

f) Vitamine D

La vitamine D est une vitamine essentielle aux nombreuses fonctions. Elle existe sous 5 formes (D2-D3-D5-D6-D7), les plus importantes étant la D2 et la D3.

La différence entre la vitamine D2 et D3 est que la D2 (ergocalciférol) a une origine végétale (plutôt utilisée chez les végétariens ou végétaliens), tandis que la D3 (cholécalfiérol) est d'origine animale. Le plus souvent, lors de supplémentation, on privilégiera la forme D3 car celle-ci est mieux assimilée par le foie que la D2. Elle permet de renforcer notre système immunitaire, d'augmenter nos concentrations sanguines de calcium et phosphore et donc de diminuer le risque de fracture, de maintenir nos structures osseuses, de réaliser des contractions musculaires, de réguler nos hormones mais encore de permettre une bonne transmission du message nerveux. Elle peut être synthétisée dans le corps à partir du cholestérol et sous l'action du rayonnement UV-B mais également par l'alimentation.

Les aliments tels que les poissons gras, l'huile de foie de morue, les abats, le beurre, la margarine, les produits laitiers, les œufs ou encore les oléagineuses peuvent être proposés pour une alimentation riche en vitamine D. Une exposition au soleil est importante car, une exposition chaque jour entre 15 à 20 minutes permet d'assurer la synthèse endogène de vitamine D. La supplémentation en vitamine D est proposée à tous les nourrissons dès les premiers jours de vie. Cette supplémentation permet d'éviter le rachitisme. L'ANSES recommande 400 UI par jour pour des nourrissons et enfants sans facteurs de risques et 800 UI par jour en cas de facteur de risque (143).

Les personnes âgées seront également sujettes aux carences en vitamine D et il est conseillé de compléter cette population. C'est une population qui peut moins s'exposer au soleil et qui, notamment a plus de risque de fracture et d'ostéoporose.

Sur certaines prescriptions, on pourra même voir chez des sujets âgés 100 000 UI toutes les deux semaines ou tous les mois selon les facteurs de risques auxquels ils sont exposés. Cependant, dans les régions avec un taux d'ensoleillement annuel plutôt bas (Hauts de France, Normandie, Bretagne etc...), on peut proposer une supplémentation tous les 3 mois en Vitamine D. Cette vitamine peut être prescrite par le médecin, le plus souvent sous forme d'ampoules (ou de gouttes chez le nourrisson), mais existe en gélules (vitamine D3 Arkopharma®) non remboursées par la sécurité sociale. On conseillera au patient vivant dans une région peu exposée au soleil, qui ne s'expose pas énormément et qui a des baisses de moral et des signes d'anxiété une supplémentation de l'ordre de 100 000 UI tous les 3 mois.

La prise peut être à n'importe quel moment de la journée mais se fera préférentiellement le matin au cours du petit déjeuner car la vitamine D est liposoluble (son absorption sera augmentée lors de consommation de graisses), si la forme galénique est déjà sous forme d'huile, elle pourra se prendre pendant ou en dehors des repas. A noter que le risque de surdosage est quasiment nul, mais, il est déconseillé de prendre de la vitamine D sans avis d'un professionnel de santé (144).

g) Calcium

En 2020, le journal Public Health nutrition a publié une étude qui montrait qu'il existe une relation entre « une faible consommation de calcium laitier et l'insomnie, l'anxiété, la dépression et les douleurs musculosquelettiques » (145). Il existe sur le marché des suppléments en calcium seul (Calcidose® 400mg, Orocal® 500 mg) ou lié à la vitamine D (Calcidose® D3, Orocal D3) mais celles-ci sont prescrites chez les personnes atteintes d'ostéoporose ou chez la personne âgée carencée en calcium. En tant que pharmacien, si on reçoit un patient qui présente de l'anxiété et nous questionne sur une supplémentation en calcium, on lui rappellera les rôles et l'importance du calcium, et les aliments contenant du calcium en l'incitant à en consommer chaque jour (chez les adultes, il est recommandé d'en consommer environ 900 mg/j, cette consommation doit être supérieure chez les nourrissons, les enfants, les femmes enceintes et allaitantes et chez les personnes âgées). Cependant, on ne supplémentera pas le patient avec des compléments alimentaires s'il ou elle ne présente pas d'ostéoporose ou n'est pas une personne âgée carencée en calcium (plus de 75 ans) (146).

Le rôle du pharmacien est donc essentiel dans la prise en charge des troubles anxieux. Il devra, si le patient reçoit une prescription d'un traitement médicamenteux, le conseiller sur ce nouveau traitement mais aussi, lui indiquer les règles hygiéno-diététiques. Suivant le profil du patient et les symptômes qu'il présente (notamment des troubles digestifs, douleurs abdominales ...), on pourra lui proposer une cure de probiotiques à base de lactobacilles et bifidobactéries. Pour aller plus loin, on pourra rechercher des signes de carences chez ce patient et lui proposer pour soulager ses symptômes de troubles anxieux, une supplémentation en vitamines, oligo-éléments ou minéraux.

Il faut être informé sur le fait que les causes de ces troubles anxieux sont diverses et variées et sont rarement le résultat d'un seul facteur. La prise en charge globale et individualisée est nécessaire que ce soit sur le plan psychique (psychologue, sophrologie etc...), environnemental (cadre de travail, famille, habitudes de vie ...) mais également médical (psychiatre, dysbiose, carences, pathologies chroniques, traitements médicamenteux etc...).

VI. Perspectives Futures

Le microbiote intestinal, malgré les études cliniques montrant son lien étroit avec la santé mentale, ne fait pas partie des priorités dans la stratégie thérapeutique dans la prise en charge des troubles anxieux. Il n'est d'ailleurs dans la majorité des cas pas pris en compte. La principale cause est notamment le manque de recul mais également la complexité du microbiote intestinal qui fait que les recherches sont assez difficiles notamment pour appréhender les rôles de chaque espèce et donc évaluer les études chez les individus. Nous pouvons penser que dans le futur avec l'amélioration continue des techniques d'analyses et des découvertes dans le domaine de la santé, les études seront plus accessibles et fiables ce qui, selon les résultats, permettra de développer des thérapies à partir du microbiote intestinal. Nous allons voir qu'il existe certaines techniques déjà existantes telles que la transplantation de microbiote fécal (TMF) mais parlerons également des perspectives des microbiotes intestinaux dans les troubles anxieux.

1. Transplantation fécale ou transplantation de microbiote fécal

La transplantation fécale ou TMF est une technique permettant d'introduire dans le tube digestif des microorganismes présents dans le microbiote intestinal pour corriger une dysbiose sur le long terme (contrairement aux probiotiques qui ont surtout une action à court terme). Pour cela, on utilisera une suspension fécale d'un donneur sain vers un patient receveur malade. Pour l'administration, elle pourra se faire soit par voie orale via des gélules (comprenant à l'intérieur la suspension fécale), soit via une sonde nasale, ou encore via une coloscopie ou par un lavement (par voie rectale) (147).

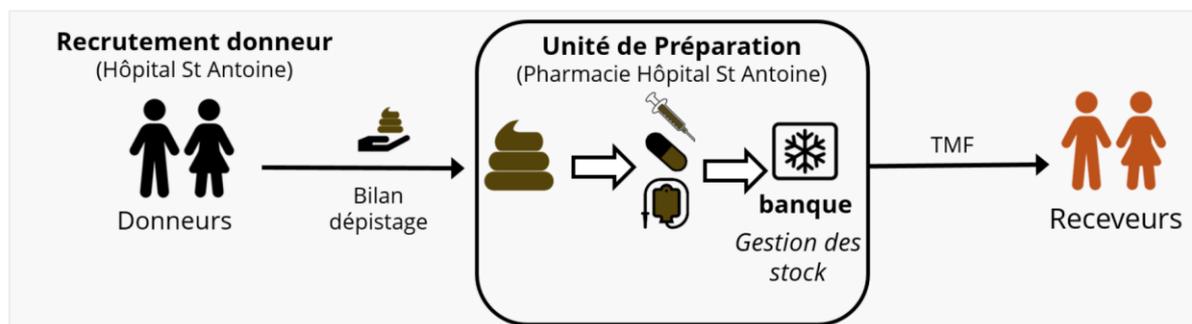


Figure 23 : schéma explicatif de la TMF réalisée à l'Hôpital St-Antoine de Paris (148)

Les TMF peuvent être réalisées à l'hôpital en première intention dans le traitement de l'infection à *Clostridioïdes difficile* récidivante mais elles sont également réalisées dans le cadre de recherches cliniques, le plus souvent en étroite collaboration avec le GFTF (Groupe français de transplantation fécale) qui est un groupe d'études spécialiste de la TMF. Ainsi, elle est actuellement réalisée dans certains hôpitaux dont l'Hôpital Claude Huriez du CHU de Lille ou L'Hôpital Saint-Louis de l'assistance publique des Hôpitaux de Paris chez certains patients atteints de mélanomes pour augmenter l'efficacité des anti-PD1, booster l'immunité et l'efficacité de l'immunothérapie dans le cadre d'essais randomisés (149).

Une autre étude est en cours depuis 2021, elle est actuellement en phase 2 et se nomme « Etude TMF-Allo : étude de phase 2, évaluant la transplantation de microbiote fécal dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez des patients ayant une hémopathie maligne » et est réalisée au CHU de Clermont Ferrand. C'est un autre exemple du potentiel effet des TMF sur la santé et à suivre de près (150) (151).

Les effets secondaires seront le plus souvent légers à modérés et comprennent des diarrhées, des ballonnements ou encore une constipation. L'un des risques majeurs est de transmettre un pathogène présent chez le donneur au receveur, mais, ce risque reste infime. L'un des problèmes majeurs est l'adhésion du patient, il peut être réticent à l'idée de recevoir les selles d'un autre individu que ce soit par voie orale ou par voie rectale. Plusieurs espèces peuvent être introduites car elles sont connues chez l'Homme comme étant importantes pour le fonctionnement de l'organisme et d'autres espèces peuvent être également introduites dans l'organisme pour une action précise. Les donneurs sont des volontaires, le plus souvent membres de la famille, sélectionnés après des tests dans des laboratoires. Ils doivent avoir plus de 18 ans, sans antécédent dans les 3 mois de troubles gastro-intestinaux, pas d'infection dans le mois précédent. Les donneurs reçoivent un questionnaire sur leurs habitudes de vie, antécédents, pathologies chroniques ...Si celui-ci répond aux critères, une récupération de ses selles sera envisageable.

Après récupération des selles, celles-ci sont traitées de manière à conserver les bactéries nécessaires. La TMF devra alors ensuite être réalisée dans les 24 heures après la récupération des selles, pour préserver les microorganismes.

Figure 24 : Questionnaire de 1er screening chez un patient donneur de Microbiote Fécal utilisé au Centre Hospitalier universitaire Vaudois en Suisse (147)

Malgré les utilisations dans les secteurs hospitaliers, l'unique indication validée par les recommandations internationales américaines et européennes (ACG-IDSA - ESCMID) de la TMF est pour l'instant le traitement d'une infection à *Clostridioïdes difficile* récidivante, lorsque les antibiothérapies ont échoué, ou, en cas de récives (dès la 3ème infection consécutive). La guérison dans cette situation sera de 80 à 90% (contre 30% par antibiothérapie unique). Dans ce cas, certaines espèces appelées « antibiotic like » seront introduites permettant de traiter l'infection liée le plus souvent à une dysbiose intestinale (152).

Au niveau des études sur les TMF dans les troubles anxieux, on peut retrouver une étude de 2022 qui a observé l'évolution des troubles anxieux chez des patients présentant une infection à *Clostridioides difficile* ayant reçu une TMF. Cette étude a été réalisée en partenariat avec l'Université de Leiden et son centre hospitalier partenaire aux Pays-Bas. Cette étude a inclus 49 personnes suivies avant et 4 semaines après la TMF, dont 34 jusqu'à 26 semaines après la TMF. L'âge moyen des patients était de 68,4 ans et 67,3% étaient des femmes (153).

Table 1

Patient characteristics specified for sex, age, history of depression and recurrence CDI, hospitalization and new non-CDI infection post-FMT.

| | Pre-FMT & 4 weeks post FMT (n = 49) | 26 weeks post FMT (n = 34) |
|---|---|----------------------------------|
| Female sex, no (%) | 33 (67.3%) | 22 (64.7%) |
| Age, mean (SD; years) | 68.4 (SD 14.8) | 69.7.3 (SD 13.8) |
| Age, range (years) | 27–90 | 27–90 |
| Medical history of depression | 18 (36.7%) | 11 (32.4%) |
| Relapses CDI pre FMT, mean (SD) | 2.9 (SD 1.4) | 3.0 (SD 1.5) |
| Relapses CDI pre FMT, range | 0–7 | 0–7 |
| No patients (%) relapse CDI post FMT | 6 (12.2%) | 5 (14.7%) |
| Hospitalization post FMT | 8 (16.7%) (n = 48) | 6 (17.6%) (n = 26) |
| New non-CDI infection post FMT | 11 (22.9%) (n = 48) | 6 (17.6%) (n = 26) |

CDI = *Clostridioides difficile* infections.

FMT = Fecal microbiota transplantation.

SD = Standard Deviations.

Figure 25 : Tableau récapitulatif des patients et de leurs caractéristiques pré TMF et 4 semaines après TMF puis 26 semaines après FMT (153)

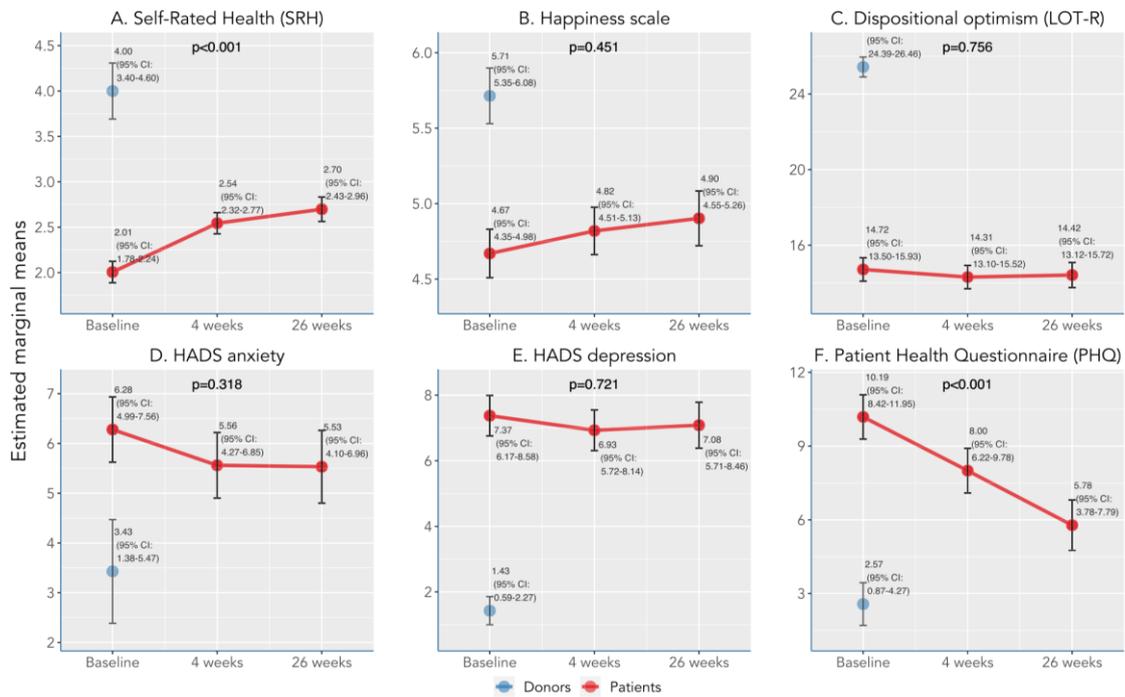


Figure 26: Résultats des tests (Self rated happiness, happiness scale ...) de l'étude après TMF (153)

Au niveau des résultats des recherches, on peut observer une diminution de l'anxiété à 4 semaines qui perdure après 16 semaines mais également une augmentation du niveau de joie, une auto estimation de santé meilleure (plus le score est élevé plus le patient se trouve en bonne santé globale) et le PHQ (patient health questionnaire) (plus le score est bas plus la santé mentale du patient est considérée comme bonne). Ces questionnaires ont été réalisés par les patients avec l'aide des médecins, et, les données cliniques ont été recueillies par les médecins. Cependant, au niveau de l'échelle HADS de dépression, il y a une légère diminution à 4 semaines et cela augmente légèrement à 26 semaines, et, le taux d'optimisme semble stagner avant la TMF et 26 semaines après. A noter que lorsque l'on compare avec les taux d'optimisme des donneurs, les patients traités n'obtiennent pas des taux aussi élevés que les donneurs. Ils en ont conclu que la TMF améliorerait significativement la gravité des symptômes de dépression et d'anxiété et que ces effets ont persisté jusqu'à 6 mois après la transplantation.

Cette TMF n'est pas indiquée dans les troubles anxieux à l'heure actuelle mais, il me semble intéressant d'en parler d'autant plus que les recherches réalisées présentent des résultats plutôt satisfaisants et que d'autres sont en cours. Cela peut représenter un autre espoir de thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de troubles anxieux.

2. Supplémentation personnalisée selon les individus

En dehors de la TMF, des techniques vont potentiellement arriver sur le marché dans le futur telles que la supplémentation personnalisée selon les individus (154).

L'objectif serait d'adapter les souches en fonction des besoins des patients (psychiatrie, gastro-entérologie, oncologie etc ...). Cette technique permettrait potentiellement de diminuer les doses de médicaments des patients ou voire de les supprimer si la dysbiose du microbiote était la cause principale de la maladie. Elle serait adaptée à l'âge des patients car les souches vont varier au fur et à mesure des années (155).

Une étude est en cours pour créer des « probiotiques nouvelle génération » ou NGP. Elle est initiée par l'industrie MY BIOTICS Pharma LTD en Israël (Une société spécialisée dans les recherches cliniques des microbiomes dans le domaine biopharmaceutique) pour son étude qui a débuté en 2020, financée en majorité par l'Union Européenne (pour les premières phases de recherches cliniques). Cette étude est basée sur l'utilisation de souches isolées de l'intestin humain. Elle est actuellement en phase préclinique (156). Un autre projet, "Le French gut" a été initié par l'équipe MetaGenoPolis (MGP). C'est un projet porté par l'INRAE, en association étroite avec l'AP-HP et en collaboration et avec le soutien de membres du milieu médical, scientifique et industriel (157).

Il a été créé en décembre 2023, dans un continuum du projet international, le « Million Microbiome of Humans Project » (MMHP). Ce projet MMHP réunit plusieurs instituts de recherche à travers le monde, et le "French gut" représente donc la France. Ce projet a pour objectif de recruter 100 000 participants (soit 100 000 métagénomomes intestinaux), résidant en France, qu'ils soient malades ou en bonne santé. L'objectif sera d'analyser d'ici 2027 leur microbiote intestinal (pour le projet français) pour mieux comprendre les modifications du microbiote intestinal et son impact dans les maladies chroniques.

Il reste donc potentiellement quelques années avant de découvrir les résultats et d'en conclure si cette thérapie peut être envisagée. Si cette dernière s'avère efficace cela pourrait être un tournant dans le monde des probiotiques.

VII. CONCLUSION

Pour conclure cette thèse, je dirais que les troubles anxieux sont malheureusement un problème de plus en plus courant dans notre société.

Ses conséquences altèrent la vie quotidienne des malades. Le poids de leurs symptômes et leurs répercussions amènent malheureusement des patients à se renfermer, à ne pas oser parler de leurs problèmes, et peut mener à des dépressions.

Malgré les campagnes politiques, les moyens mis en œuvre par les associations de patients, il reste encore beaucoup de travail à accomplir pour aider les patients. Les recherches sont de plus en plus importantes, liées au contexte sociétal de ces troubles, elles permettent d'apprendre de nouveaux éléments sur la physiologie de l'anxiété, ses répercussions à long terme sur l'organisme et les potentielles nouvelles voies thérapeutiques dont, celles visant à modifier la composition du microbiote intestinal.

Le grand public aura de plus en plus de questions concernant le lien entre notre environnement, notre microbiote, notre alimentation et le développement de troubles anxieux et dépressifs.

Le rôle du pharmacien sera donc d'écouter et de répondre au mieux aux patients sur toutes leurs interrogations à ce sujet, d'autant plus que, plusieurs probiotiques sont déjà disponibles en officine et beaucoup d'industriels continuent de proposer de nouveaux probiotiques. Le pharmacien doit donc être informé sur tous ces compléments alimentaires et sur leurs fonctionnements mais également avoir un œil critique sur les études scientifiques réalisées par les laboratoires.

Cependant, notre œil critique nous amène à se rendre compte que la majorité des études ont été réalisées sur des rongeurs axéniques, mais peu sur les hommes. Les laboratoires réalisant des études sur leurs produits sont à étudier avec précaution car ils sont souvent réalisés sur des échantillons assez faibles et les résultats peuvent être présentés de façon à aller dans le sens des laboratoires. Les études sur les effets des probiotiques sur les troubles anxieux ont pu être présentés mais n'ont pas obtenu d'allégation de santé. D'autres études sont encore nécessaires pour pouvoir réellement prouver les effets des probiotiques spécifiques sur l'amélioration des troubles anxieux mais celles-ci restent très complexes à mettre en place du fait de la diversité des microbiotes entre les individus et les effets précis de chaque souche de bactéries.

Les règles hygiéno-diététiques semblent primordiales dont une alimentation anti-inflammatoire, équilibrée et diversifiée pour que notre microbiote soit en bonne santé ainsi que notre mental.

Les objectifs futurs sont plutôt prometteurs, on espère un jour peut être analyser facilement le microbiote intestinal des individus souffrant de troubles anxieux pour évaluer la dysbiose et optimiser la prise en charge de ces pathologies. Les patients pourront donc peut être avant d'entamer un traitement antidépresseur ou anxiolytique, rétablir une symbiose au sein de leur flore intestinale, et, se faire suivre psychologiquement pour ensuite évaluer leur état de santé afin de voir s'il est nécessaire d'initier ou non un traitement médicamenteux. Cela peut également permettre dans certains cas de diminuer les doses d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques des patients, pour éviter aux patients de prendre de trop grandes doses de médicaments, d'autant plus s'ils sont souvent déjà polymédicamentés.

Une question que l'on peut se poser concerne également les coûts de ces futures thérapies d'autant plus si ces dernières sont personnalisées pour un patient donné.

Ce n'est que le début de la recherche de ce lien entre notre cerveau et notre microbiote intestinal, de très nombreuses possibilités et thérapeutiques peuvent être envisagées ce qui peut être un espoir pour les patients souffrant chaque jour de troubles anxieux, qui, on le rappelle, affectent plus de 20% des Français au cours de leur vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Neyen C. Foundational Article: Mechnikov I, 1909: Intestinal Bacteriotherapy*. *J Leukoc Biol.* 1 mars 2021;109(3):519-33.
2. Le microbiote, de découvertes en découvertes | INRAE [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/dossiers/microbiote-intestinal-notre-nouvel-allie-sante/microbiote-decouvertes-decouvertes>
3. Siopi E, Galerne M, Rivagorda M, Saha S, Moigneu C, Moriceau S, et al. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice. *Mol Psychiatry.* juill 2023;28(7):3002-12.
4. DGS_Céline.M., Ministère de la santé et de l'accès aux soins. [cité 8 oct 2024]. La prévention en santé mentale. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-mentale/prevention-informations-et-droits/article/la-prevention-en-sante-mentale>
5. 2013_10_08_programme_sante_mentale_college.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/2013_10_08_programme_sante_mentale_college.pdf
6. Inserm [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
7. Microbiote, la révolution intestinale - Bien nourrir son microbiote | INRAE [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/microbiote-revolution-intestinale-bien-nourrir-son-microbiote>
8. Alam M, Midtvedt T, Uribe A. Differential Cell Kinetics in the Ileum and Colon of Germfree Rats. *Scand J Gastroenterol.* 1 janv 1994;29(5):445-51.
9. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences.* 1 nov 2016;32(11):961-7.
10. Pham VT, Dold S, Rehman A, Bird JK, Steinert RE. Vitamins, the gut microbiome and gastrointestinal health in humans. *Nutr Res.* 1 nov 2021;95:35-53.
11. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Le microbiote : un monde polymorphe aux fonctions multiples.
12. Neis EPJG, Dejong CHC, Rensen SS. The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. *Nutrients.* avr 2015;7(4):2930-46.
13. Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology Baltim Md.* oct 2018;68(4):1574-88.
14. Inserm [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
15. Inserm [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
16. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra T, Gail M, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: A cross-sectional study. *J Transl Med.* 21 déc 2012;10:253.
17. Étude de la relation entre le microbiote intestinal et le vieillissement : un possible modulateur de l'âge - PMC [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10218639/>
18. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2 févr 2015;26:10.3402/mehd.v26.26050.
19. CORDIS | European Commission [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Final Report Summary -

- METAHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) | FP7. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/project/id/201052/reporting/fr>
20. Cherbuy C, Thomas M, Langella P. Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge. 2013.
 21. ResearchGate [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Figure 1 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-larbre-phylogenetique-des-bacteries-residant-dans-le_fig1_264231211
 22. Les différents microbiotes de l'organisme impactés par le vieillissement | Penser Santé [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Les différents microbiotes de l'organisme impactés par le vieillissement. Disponible sur: <https://www.pensersante.fr/vieillessement-des-microbiotes>
 23. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. mai 2011;473(7346):174-80.
 24. Kolopp-Sarda MN. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. *Rev Francoph Lab*. juill 2016;2016(484):39-47.
 25. Lagrange PhH. Les mycobactéries opportunistes. Réactions de l'hôte. *Médecine Mal Infect*. 1 févr 1991;21(2):35-45.
 26. Polytechnique Insights [Internet]. [cité 11 oct 2024]. L'antibiorésistance et les infections opportunistes. Disponible sur: <https://www.polytechnique-insights.com/dossiers/sante-et-biotech/la-resistance-aux-antibiotiques/lantibioresistance-et-les-infections-opportunistes/>
 27. L'anxiété, « juste une question de stress », vraiment ? [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/canal-detox/lanxiete-juste-une-question-de-stress-vraiment/>
 28. Troubles mentaux [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
 29. Troubles anxieux : trouble anxieux généralisé - Anxiété [Internet]. Anxiété.fr. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.anxiete.fr/troubles-anxieux/trouble-anxieux-generalise/anxiete/>
 30. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 oct 2024]. ALD n° 23 - Troubles anxieux graves. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_556489/fr/ald-n-23-troubles-anxieux-graves
 31. Classification internationale des maladies (CIM) | CépiDc [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cepidc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/classification-internationale-des-maladies-cim>
 32. Publication de la CIM-11 2022 [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/11-02-2022-icd-11-2022-release>
 33. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/fr#334423054>
 34. DSM-5-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-tr>
 35. Association AP, Guelfi JD, Crocq MA, Boehrer AE. DSM-5-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé. Elsevier Health Sciences; 2023. 1360 p.
 36. [guide_medecin_troubles_anxieux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf) [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf
 37. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. [cité 14 oct 2024]. La prévention en santé mentale. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-mentale/prevention-informations-et-droits/article/la-prevention-en-sante-mentale>
 38. SPF. Comment évolue la santé mentale des Français pendant l'épidémie de COVID-19 – Résultats de la vague 27 de l'enquête CoviPrev [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/comment-evolue-la-sante-mentale-des-francais-pendant-l-epidemie-de-covid-19-resultats-de-la-vague-27-de-l-enquete-coviprev>

39. Mal-être des adolescents : un plus grand recours au dispositif Fil Santé Jeunes lors de la campagne #JenParleA [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/mal-etre-des-adolescents-un-plus-grand-recours-au-dispositif-fil-sante-jeunes-lors-de-la-campagne-jenparlea>
40. Gouvernement du Québec [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Anxiété généralisée. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/sante-mentale/s-informer-sur-sante-mentale-et-troubles-mentaux/mieux-comprendre-troubles-mentaux/anxiete-generalisee>
41. Gouvernement du Québec [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Trouble panique. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/sante-mentale/s-informer-sur-sante-mentale-et-troubles-mentaux/mieux-comprendre-troubles-mentaux/trouble-panique>
42. Inserm [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Troubles du stress post-traumatique · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-stress-post-traumatique/>
43. Trouble de stress post-traumatique [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/post-traumatic-stress-disorder>
44. L’AfVT en quelques mots [Internet]. AfVT – Association française des Victimes du Terrorisme. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.afvt.org/lafvt-en-quelques-mots-et-dates-cles/>
45. hce-san-rapport_dispositifs_psychotrauma-v8-num.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: https://haut-conseil-egalite.gouv.fr/IMG/pdf/hce-san-rapport_dispositifs_psychotrauma-v8-num.pdf
46. La prise en charge des victimes d’actes de terrorisme [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/professionnel-de-la-lpplatm/exercice-professionnel/prescription-prise-charge/situation-patient-victime-terrorisme>
47. Gouvernement du Québec [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Phobie spécifique. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/sante-mentale/s-informer-sur-sante-mentale-et-troubles-mentaux/mieux-comprendre-troubles-mentaux/phobie-specifique>
48. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Phobies spécifiques - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxiété-et-troubles-liés-au-stress/phobies-spécifiques>
49. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Trouble d’anxiété sociale - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxiété-et-troubles-liés-au-stress/trouble-d-anxiété-sociale>
50. Gouvernement du Québec [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Anxiété sociale. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/sante-mentale/s-informer-sur-sante-mentale-et-troubles-mentaux/mieux-comprendre-troubles-mentaux/anxiete-sociale>
51. Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) : définition et facteurs favorisants [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/toc/definition-formes-toc-causes>
52. Symptômes et diagnostic des troubles anxieux (anxiété grave) [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/symptomes-diagnostic>
53. outil__echelle_had.pdf [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil__echelle_had.pdf
54. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Trouble d’anxiété lié à la maladie - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/symptômes-somatiques-et-troubles-associés/trouble-d-anxiété-lié-à-la-maladie>
55. Anxiété, stress et angoisse : comment les distinguer? • Clinique de Psychologie Québec [Internet]. 2019 [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://cliniquepsychologiequebec.com/anxiete-stress-angoisse-comment-les-distinguer/>

56. Inserm [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
57. Bourin M. Bases anatomiques et neurobiologiques de l'anxiété. PSN. 7 nov 2013;11(3):39-52.
58. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Neurotransmission - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/neurotransmission/neurotransmission>
59. La transmission de l'influx nerveux | Le Corps Humain [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://lecorpshumain.fr/fonctionnement-du-corps/la-transmission-de-linflux-nerveux>
60. Les troubles anxieux [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://shs-cairn-info.ressources-electroniques.univ-lille.fr/les-troubles-anxieux--9782257204080>
61. Rivière P. Les bases neurobiologiques de l'anxiété [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2012 [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-bases-neurobiologiques-de-lanxiete-3/1479/>
62. Bosch-Bouju C, Larrieu T, Linders L, Manzoni OJ, Layé S. Endocannabinoid-Mediated Plasticity in Nucleus Accumbens Controls Vulnerability to Anxiety after Social Defeat Stress. *Cell Rep*. 2 août 2016;16(5):1237-42.
63. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Revue générale des troubles anxieux - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxiété-et-troubles-liés-au-stress/revue-générale-des-troubles-anxieux>
64. Inserm [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
65. Lutumba OM, Umbedi DN, Nienge SK, Tumba HK, Shimba IN, Nkumisongo S, et al. Profil épidémio-clinique des troubles psychiatriques au cours de l'épilepsie à l'hôpital Bonzola de Mbuji-Mayi, République Démocratique du Congo. *Rev Infirm Congo*. 30 avr 2022;6(1):29-32.
66. Chentouf A. Dépression chez les patients épileptiques: dépistage, diagnostic et prise en charge. *Tunis Médicale*. mai 2021;99(5):518-24.
67. Prendre en compte le lien entre santé et environnement | Biodiversité.gouv.fr [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <http://biodiversite.gouv.fr/prendre-en-compte-le-lien-entre-sante-et-environnement-0>
68. CNRS Le journal [Internet]. [cité 15 oct 2024]. L'exposome : l'exposition d'une vie. Disponible sur: <https://lejournale.cnrs.fr/articles/lexposome-lexposition-dune-vie>
69. La pollution sonore est encore très répandue en Europe, mais il existe des moyens d'en réduire le volume. [cité 15 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.eea.europa.eu/fr/signaux/signaux-de-lae-2020/articles/la-pollution-sonore-est-encore>
70. Censure | Définition, histoire, types et exemples | Britannica [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/topic/censorship>
71. Plus souvent seul devant son écran - Insee Première - 1437 [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280984>
72. c.collard@e-enfance.org. Association e-Enfance / 3018. 2021 [cité 15 oct 2024]. Chiffres et étude sur le cyberharcèlement des jeunes - e-Enfance. Disponible sur: <https://e-enfance.org/communiqué-de-presse-etude-caisse-depargne-association-e-enfance-sur-le-cyberharcèlement-des-jeunes/>
73. Gouvernement du Canada SC. Différences entre les genres en matière de santé mentale pendant la pandémie COVID-19 [Internet]. 2020 [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/45-28-0001/2020001/article/00047-fra.htm>
74. Bowers J. Polytechnique Insights. 2023 [cité 15 oct 2024]. Méfaits et bénéfices des réseaux sociaux pour les ados. Disponible sur: <https://www.polytechnique->

insights.com/tribunes/sante-et-biotech/mefaits-et-benefices-des-reseaux-sociaux-pour-les-ados/

75. Le «doomscrolling», une pratique inquiétante pour la santé mentale des adolescents [Internet]. 2022 [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://www.europe1.fr/societe/le-doomscrolling-une-pratique-inquietante-pour-la-sante-mentale-des-adolescents-4137121>
76. Zullino D, Krenz S, Besson J, Borgeat F. Anxiété, addictions, stress : mécanismes communs. *Med Hyg.* 25 sept 2002;2406:1727-9.
77. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_0.html
78. Aquin JP, El-Gabalawy R, Sala T, Sareen J. Anxiety Disorders and General Medical Conditions: Current Research and Future Directions. *Focus J Life Long Learn Psychiatry.* avr 2017;15(2):173-81.
79. Le traitement des troubles anxieux de l'adulte [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/traitement>
80. HelloAsso. HelloAsso. [cité 15 oct 2024]. Adhésion annuelle 2024 - Réseau PIC. Disponible sur: <https://www.helloasso.com/associations/reseau-pic/adhesions/adhesion-annuelle-2024>
81. HelloAsso. HelloAsso. [cité 15 oct 2024]. Adhésion annuelle 2024 - Réseau PIC. Disponible sur: <https://www.helloasso.com/associations/reseau-pic/adhesions/adhesion-annuelle-2024>
82. CT-15380_TERCIAN_PIS_RI_Avis1_CT15380.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15380_TERCIAN_PIS_RI_Avis1_CT15380.pdf
83. Le Beyec-Le Bihan J, Ledoux S, Coëffier M, Le Gall M. L'intestin un organe endocrine : de la physiologie aux implications thérapeutiques en nutrition. *Nutr Clin Métabolisme.* mai 2022;36(2):75-88.
84. Javelot H, Michel B. L'axe « microbiote-intestin-cerveau » : vers de nouvelles approches thérapeutiques en psychiatrie ? *Médecine Thérapeutique.* 1 mai 2018;24(3):176-82.
85. Gillard M. Futura. [cité 16 oct 2024]. Comment William Beaumont est-il devenu le père de la physiologie gastrique ? Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/questions-reponses/sciences-william-beaumont-il-devenu-pere-physiologie-gastrique-17405/>
86. Charpentier F. Intestin Cerveau [Internet]. Exden. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.exden.fr/intestin-cerveau-microbiote/>
87. Inserm [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Comment le stress psychologique provoque-t-il des troubles digestifs ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/comment-le-stress-psychologique-provoque-t-il-des-troubles-digestifs/>
88. Blin J, Gautier C, Aubert P, Durand T, Oullier T, Aymeric L, et al. Psychological stress induces an increase in cholinergic enteric neuromuscular pathways mediated by glucocorticoid receptors. *Front Neurosci.* 2023;17:1100473.
89. | CAS [Internet]. 2022 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://origin-www.cas.org/fr/node?page=17>
90. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 1 juill 2004;558(Pt 1):263-75.
91. Li N, Wang Q, Wang Y, Sun A, Lin Y, Jin Y, et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. *Stress Amst Neth.* sept 2019;22(5):592-602.
92. Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y, Mohamadzadeh M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(6):2973.
93. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin*

- Endocrinol Diabetes Obes. févr 2013;20(1):14-21.
94. Rivière P. L'influence du microbiote intestinal sur le métabolisme du tryptophane et sur notre santé [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2018 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/linfluence-du-microbiote-intestinal-sur-le-metabolisme-du-tryptophane-et-sur-notre-sante/31709/>
 95. NUT2009sa0057.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0057.pdf>
 96. Honoré R. Le tryptophane [Internet]. Rémy Honoré | Docteur en pharmacie nutrithérapeute. 2024 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.remyhonore.fr/tryptophane/>
 97. Deng Y, Zhou M, Wang J, Yao J, Yu J, Liu W, et al. Involvement of the microbiota-gut-brain axis in chronic restraint stress: disturbances of the kynurenine metabolic pathway in both the gut and brain. *Gut Microbes*. 1 janv 2021;13(1):1869501.
 98. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, Tames H, Milani C, Mancabelli L, et al. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep*. 24 août 2020;10(1):14112.
 99. Microbiota_NL_5_FR_0.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/sites/default/files/2021-08/Microbiota_NL%205_FR_0.pdf
 100. Bosch-Bouju C, Larrieu T, Linders L, Manzoni OJ, Layé S. Endocannabinoid-Mediated Plasticity in Nucleus Accumbens Controls Vulnerability to Anxiety after Social Defeat Stress. *Cell Rep*. 2 août 2016;16(5):1237-42.
 101. Bosch-Bouju C, Larrieu T, Linders L, Manzoni OJ, Layé S. Endocannabinoid-Mediated Plasticity in Nucleus Accumbens Controls Vulnerability to Anxiety after Social Defeat Stress. *Cell Rep*. 2 août 2016;16(5):1237-42.
 102. Pillon F, Allaert FA. Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires. *Actual Pharm*. oct 2013;52(529):49-51.
 103. Coudron O. Rôle de la nutrition et de la micronutrition dans la lutte contre les troubles de l'humeur. *Actual Pharm*. 1 nov 2019;58(590):33-8.
 104. Deschemin JC, Noordine ML, Remot A, Willemetz A, Afif C, Canonne-Hergaux F, et al. The microbiota shifts the iron sensing of intestinal cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. janv 2016;30(1):252-61.
 105. Vaulont S, Schalk I. Rôles des sidérophores bactériens et de mammifères dans les interactions hôtes-pathogènes. *médecine/sciences*. 1 août 2015;31(8-9):756-63.
 106. Winther G, Jørgensen BMP, Elfving B, Nielsen DS, Kihl P, Lund S, et al. Dietary magnesium deficiency alters gut microbiota and leads to depressive-like behaviour. *Acta Neuropsychiatr*. juin 2015;27(3):168-76.
 107. ResearchGate [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Figure 12: Répartition du magnésium (49). b) L'absorption du magnésium... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Repartition-du-magnesium-49-b-Labsorption-du-magnesium-Lintestin-represente-le_fig5_365284683
 108. Calik A, Emami NK, Schyns G, White MB, Walsh MC, Romero LF, et al. Influence of dietary vitamin E and selenium supplementation on broilers subjected to heat stress, Part II: oxidative stress, immune response, gut integrity, and intestinal microbiota. *Poult Sci*. 1 juin 2022;101(6):101858.
 109. Frontières | Effets prophylactiques de *Bifidobacterium adolescentis* sur l'anxiété et les phénotypes de type dépressif après un stress chronique : rôle de l'axe microbiote intestinal-inflammation [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/behavioral-neuroscience/articles/10.3389/fnbeh.2019.00126/full>
 110. Karbownik MS, Kręczyńska J, Kwarta P, Cybula M, Wiktorowska-Owczarek A, Kowalczyk E, et al. Effect of Supplementation with *Saccharomyces Boulardii* on Academic Examination Performance and Related Stress in Healthy Medical Students: A Randomized,

- Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. mai 2020;12(5):1469.
111. Bauman AE, Phongsavan P, Waqanivalu T, Puloka V. Pacific physical activity guidelines for adults: framework for accelerating the communication of physical activity guidelines. Geneva: World Health Organization; 2008. 1 p.
 112. activité physique.
 113. Barankevych A. Commission de la santé mentale du Canada. 2023 [cité 17 oct 2024]. Bougez pour améliorer votre santé mentale. Disponible sur: <https://commissionsantementale.ca/billets-de-blogue/57257-bougez-pour-ameliorer-votre-sante-mentale/>
 114. Le traitement des troubles anxieux de l'adulte [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/traitement>
 115. Ollation C, Ntraining E, Ydratation H. A1 : L'assiette du sportif, le modèle CAP A2 : Le plateau idéal A3 : Les tops aliments A4 : Le modèle CAP : le petit déjeuner.
 116. Gagne AM, Bouchard G, Tremblay P, Sasseville A, Hebert M. Quand la saison devient synonyme de dépression. *médecine/sciences*. 1 janv 2010;26(1):79-82.
 117. Fiche info - ARKOGELULES MILLEPERTUIS, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60448702>
 118. Prise en charge du stress et des états anxieux par la phyto-aromathérapie. *Hegel*. 2017;4(4):378-83.
 119. Haute Autorité de Santé - Benzodiazépines : programmer l'arrêt dès la prescription [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974495/fr/benzodiazepines-programmer-l-arret-des-la-prescription
 120. Déséquilibre du microbiote : Les symptômes de la dysbiose [Internet]. Fondation HCL. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://fondationhcl.fr/notre-action/recherche-et-innovation/informations-sur-les-maladies-et-la-recherche-medicale/desequilibre-microbiote-symptomes/>
 121. Zheng J, Liu M, Zhao L, Hébert JR, Steck SE, Wang H, et al. Dietary Inflammatory Potential, Inflammation-Related Lifestyle Factors, and Incident Anxiety Disorders: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 29 déc 2023;16(1):121.
 122. Indices d'inflammation alimentaire, nutriments et facteurs alimentaires pour... | Télécharger le tableau [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Dietary-Inflammatory-Index-Scores-Nutrients-and-Dietary-Factors-for-Modeled_tbl2_264554956
 123. Fond G, Chevalier G. Les traitements ciblant le microbiote intestinal et leurs applications en psychiatrie. *Inf Psychiatr*. 2016;92(10):825-30.
 124. Cocean AM, Vodnar DC. Exploring the gut-brain Axis: Potential therapeutic impact of Psychobiotics on mental health. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. août 2024;134:111073.
 125. Allégations nutritionnelles - Commission européenne [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: https://food.ec.europa.eu/food-safety/labelling-and-nutrition/nutrition-and-health-claims/nutrition-claims_en
 126. Melioran® Psychobiotic - Descriptif, conditions d'utilisation, ingrédients - Produits PiLeJe [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://produits.pileje.be/produit/melioran-psychobiotic>
 127. ERGYPHILUS® GST – Probiotiques, soutien du microbiote [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/probiotiques/ergyphilus-gst>
 128. SYMBIOSYS® Serenitas - Nos Produits | Symbiosys [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: https://www.symbiosys.fr/symbiosys-serenitas-59035.html?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwjsi4BhB5EiwAFAL0YDCSxBg-ILVgq-r3wvGyOCYBWgQHqgv5-aT5Let9fakuV2K9EwaHDxoCvEIQA_vD_BwE
 129. Vitamines Bion3 Équilibre nerveux et physique [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible

- sur: <https://www.bion3.com/fr-fr/produits/bion3-equilibre>
130. Probiolog DIA - préserve la flore intestinale de votre enfant [Internet]. Probiolog. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-complexe-energie/probiotics-french-2011.pdf> [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf>
 131. Carte de la sensibilité aux antibiotiques de chaque souche probiotique. Carte de... | Télécharger le diagramme scientifique [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Map-of-the-antibiotic-susceptibility-of-each-probiotic-strain-Carte-de-sensibilite-aux_fig1_316371043
 132. Siebrecht_Dr_Stefan_Magnesium_bisglycinate.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: https://www.omundernaehrung.com/media/documents/en/Siebrecht_Dr_Stefan_Magnesium_bisglycinate.pdf
 133. MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Hypomagnesemia - Endocrine and Metabolic Disorders. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/electrolyte-disorders/hypomagnesemia>
 134. GRANIONS L-Tryptophane [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.granions.fr/granions-l-tryptophane.html>
 135. NUT2009sa0057.pdf [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0057.pdf>
 136. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2009 [cité 18 oct 2024]. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lagence-francaise-de-securite-sanitaire-des-aliments-relatif-lemploi-de-tryptophane>
 137. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 18 oct 2024]. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
 138. Office of Dietary Supplements - Zinc [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
 139. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Carence en zinc - Troubles nutritionnels. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-mineraux-et-intoxication-par-les-mineraux/carence-en-zinc>
 140. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 18 oct 2024]. Les acides gras oméga 3. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-omega-3>
 141. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 18 oct 2024]. Tout savoir sur le fer. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-le-fer>
 142. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 18 oct 2024]. Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-chez-l%E2%80%99enfant-recourir-aux-m%C3%A9dicaments-et-non-aux-compl%C3%A9ments-alimentaires-pour>
 143. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>
 144. Alkhatatbeh MJ, Khwaileh HN, Abdul-Razzak KK. High prevalence of low dairy calcium intake and association with insomnia, anxiety, depression and musculoskeletal pain in university students from Jordan. *Public Health Nutr.* mai 2021;24(7):1778-86.

146. MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Overview of Disorders of Calcium Concentration - Endocrine and Metabolic Disorders. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/electrolyte-disorders/overview-of-disorders-of-calcium-concentration>
147. CHUV [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Transplantation de Microbiote Fécal (TMF). Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/min/min-home/personnel-de-la-sante/consultation-ambulatoire/transplantation-de-microbiote-fecal-tmf>
148. Centre de Transplantation fécale de l'AP-HP [Internet]. Hôpital Saint-Antoine AP-HP. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://saintantoine.aphp.fr/centre-de-transplantation-fecale-de-laphp/>
149. Essai prospectif randomisé évaluant la tolérance et le bénéfice clinique de la transplantation fécale chez les patients atteints de mélanomes, traités par inhibiteurs de CTLA-4 et de PD1 [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/registre-des-essais-cliniques/essai-prospectif-randomise-evaluant-la-tolerance-et-le-benefice>
150. Essai clinique cancer Sang - Hématologie/Tout cancer hématologique ouvert aux inclusions [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-TMF-Allo-nbsp-etude-de-phase-2-evaluant-la-transplantation-de-microbiote-fecal-dans-la-prevention-de-la-reaction-du-greffon-contre-l-hote-apres-allogreffe-de-cellules-souches-hematopoiétiques-chez-des-patients-ayant-une-hemopathie-maligne>
151. Groupe Français de Transplantation Fécale [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.gftf.fr/>
152. Snapshot [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/min/min-home/personnel-de-la-sante/consultation-ambulatoire/transplantation-de-microbiote-fecal-tmf>
153. La transplantation de microbiote fécal est associée à une amélioration de la santé mentale des patients atteints d'infections récurrentes à Clostridioides difficile : effet de la FMT sur l'affect chez les patients atteints de rCDI - ScienceDirect [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666915322000488?via%3Dihub>
154. La nutrition personnalisée passera-t-elle par le microbiote ? | Nutripro [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.nutripro.nestle.fr/article/nutrition-personnalis%C3%A9e-microbiote>
155. CORDIS | European Commission [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Tendre vers les probiotiques de nouvelle génération. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/article/id/442688-approaching-next-generation-probiotics/fr>
156. MyBiotics announces successful completion of the Phase 1 trial for its MBX-SD-202 whole microbiome treatment [Internet]. MyBiotics. 2022 [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://mybiotics-pharma.com/mybiotics-announces-successful-completion-of-the-phase-i-trial-for-its-mbx-sd-202-whole-microbiome-treatment/>
157. Livret de presentation_Projet Le French Gut, le microbiote français.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: https://www.inrae.fr/sites/default/files/pdf/Livret%20de%20presentation_Projet%20Le%20Fr ench%20Gut%2C%20le%20microbiote%20fran%C3%A7ais.pdf

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : SPY

Prénom : Manon

Titre de la thèse : Les effets des déséquilibres du microbiote intestinal sur les troubles anxieux. Rôle du pharmacien d'officine.

Mots-clés : Microbiote intestinal, troubles anxieux, probiotique, transplantation fécale

Résumé : Les recherches sur le microbiote intestinal et les troubles anxieux sont en constante augmentation, et de plus en plus de données suggèrent que ce lien se resserre. Le microbiote intestinal, essentiel pour de nombreuses fonctions corporelles, peut être perturbé par divers facteurs entraînant des dysbioses. Ces déséquilibres peuvent être associés à des troubles anxieux (comme le trouble anxieux généralisé ou les troubles obsessionnels compulsifs). L'axe cerveau-intestin joue un rôle central dans cette physiopathologie, où des éléments comme le tryptophane, les Bifidobactéries et les omégas 3 influencent la régulation des neurotransmetteurs. Le pharmacien d'officine intervient en conseillant sur l'hygiène de vie, les traitements phytothérapeutiques, et l'utilisation des probiotiques, psycho-biotiques et prébiotiques. Cette thèse présente également les perspectives, telles que la transplantation fécale et la personnalisation des traitements. En conclusion, elle souligne l'importance d'une approche intégrée, combinant la gestion du microbiote intestinal et les interventions pharmaceutiques, pour améliorer la prise en charge des troubles anxieux.

Membres du jury :

Président : FOLIGNE Benoît - Professeur des Universités - Bactériologie et Virologie - UFR3S Pharmacie

Directeur de Thèse : ODOU Marie-Françoise - Maître de conférences et Praticien Hospitalier (MCU-PH) - UFR3S Pharmacie

Assesseur : FRIMAT Bruno - Maître de conférence associé en Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille et Praticien Hospitalier en centre hospitalier de Lens

Membre extérieur : KUHN Mirjam, Pharmacien adjoint d'officine, Pharmacie des 4 quais, Calais