

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

Soutenue publiquement le 18 Novembre 2025

Par Mme MASCLET Joséphine

**Impact du microbiote intestinal dans la dépression :
conseils à l'officine**

Membres du jury :

Présidente : Mme Rivière Céline, Professeure en Pharmacognosie, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Mme Singer Élisabeth, Maître de conférences des Universités, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme Verbeke-Basile Alexandra, Docteur en Pharmacie, Lambres-Lez-Douai

UFR3S - Pharmacie
Enseignants et Enseignants-chercheurs

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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

Maîtres 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

Maîtres 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
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
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

Professeurs Associés

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

Maîtres 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	

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	Alexandre	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	
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

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

À l'ensemble des membres du jury, je tiens à vous remercier de me faire l'honneur d'être présents ce jour pour la soutenance de ma thèse,

Mme Rivière, merci d'avoir accepté d'être ma présidente du jury et d'évaluer mon travail. Mon sujet de thèse vous a très vite intéressée et j'en suis reconnaissante.

Mme Singer, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir accompagnée tout au long de la rédaction de celle-ci. Vos conseils et vos corrections m'ont été indispensables pour mener à bien ce travail.

À Alexandra, merci de faire partie de mon jury et d'être présente pour me soutenir. J'ai adoré travailler avec toi ces dernières années en tant qu'étudiante et je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté.

À mes parents, merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue et pour tout ce que vous avez fait pour moi durant ces 7 dernières années.

À tous les membres de ma famille, merci d'avoir toujours été présents pour moi et pour votre soutien sans faille depuis le début.

À Anthony, merci pour ton soutien constant que ce soit pendant les stages, les révisions, les périodes d'examens, la rédaction de cette thèse ou au quotidien.

À mes amies de pharmacie, merci pour l'entraide et la bienveillance tout au long de ces années d'études, pas toujours faciles, que je n'oublierai jamais.

À tous mes amis proches, merci pour vos encouragements, votre soutien et tous les moments passés ensemble.

Je dédie ce travail à ma marraine, **Pascale** et mes grands-mères, **Sophie** et **Georgette**, je pense à vous.

Tables des matières :

<u>LISTE DES FIGURES :</u>	17
<u>LISTE DES TABLEAUX :</u>	19
<u>LISTE DES ABRÉVIATIONS :</u>	20
<u>INTRODUCTION :</u>	22
I. GÉNÉRALITÉS	23
1. LE MICROBIOTE INTESTINAL	23
1.1 Définition	23
1.1.1 Composition du microbiote intestinal	23
1.1.2 Localisation des microorganismes	25
1.1.3 Développement et évolution du microbiote au cours de la vie	27
1.1.3.1 <i>Le mode d'accouchement</i>	28
1.1.3.2 <i>L'alimentation</i>	29
1.1.3.3 <i>L'antibiothérapie</i>	29
1.1.3.4 <i>L'environnement</i>	30
1.1.4 Évolution du microbiote intestinal chez le sujet âgé.....	30
1.2 Rôles du microbiote intestinal	31
1.2.1 Rôle de barrière	31
1.2.1.1 <i>Compétition pour les sites d'adhésion</i>	32
1.2.1.2 <i>Les bactériocines</i>	33
1.2.1.3 <i>Les peptides antimicrobiens</i>	33
1.2.1.4 <i>Les immunoglobulines A</i>	33
1.2.2 Rôle métabolique et énergétique	33
1.2.2.1 <i>Le métabolisme des glucides</i>	34
1.2.2.2 <i>Le métabolisme des protéines</i>	34
1.2.2.3 <i>Le métabolisme des lipides</i>	35
1.2.2.4 <i>Le métabolisme des gaz</i>	36
1.2.2.5 <i>Les acides gras à chaîne courte</i>	36
1.2.2.6 <i>Le lactate et le sulfure d'hydrogène</i>	36
1.2.2.7 <i>L'ammoniaque</i>	37
1.2.2.8 <i>Les composés phénoliques</i>	37
1.2.2.9 <i>La production de vitamines</i>	37
1.2.3 Rôle de défense	37
1.2.3.1 <i>Immunité innée</i>	38
1.2.3.1.1 <i>Les macrophages</i>	38
1.2.3.1.2 <i>Les cellules lymphoïdes innées</i>	39
1.2.3.1.3 <i>Les cellules dendritiques</i>	39
1.2.3.2 <i>Immunité adaptative</i>	39
1.2.3.2.1 <i>Les lymphocytes T</i>	40
1.2.3.2.2 <i>Les lymphocytes B</i>	40
1.2.4 Rôle de maintenance	40
1.2.4.1 <i>La motricité intestinale et la vascularisation</i>	41
1.2.4.2 <i>Le mucus</i>	41

1.2.4.3 Les jonctions serrées	41
1.2.4.4 Le renouvellement.....	42
1.2.4.5 L'activité enzymatique	42
1.3 La dysbiose	43
1.3.1 Définition.....	43
1.3.2 Causes.....	43
1.3.2.1 Infections.....	43
1.3.2.2 Antibiotiques.....	44
1.3.3 Conséquences.....	44
2. LA DÉPRESSION	45
2.1 Définition.....	45
2.2 Étiologies	45
2.3 Symptômes.....	46
2.4 Diagnostic.....	47
2.5 Classifications.....	47
2.6 Mécanisme neurobiologique.....	48
2.6.1 Transmission neuronale physiologique.....	49
2.6.2 Transmission neuronale pathologique	49
2.7 Traitements de la dépression.....	50
2.7.1 Traitements pharmacologiques.....	50
2.7.1.1 Inhibition de la recapture des neurotransmetteurs	50
2.7.1.1.1 Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques.....	51
2.7.1.1.2 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)	51
2.7.1.1.3 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	52
2.7.1.2 Inhibition de la dégradation des neurotransmetteurs.....	53
2.7.1.2.1 IMAO non sélectif.....	53
2.7.1.2.2 IMAO-A.....	53
2.7.1.3 Antagonistes noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (NaSSA)	54
2.7.1.3.1 Antidépresseurs tétracycliques.....	54
2.7.1.4 Agoniste mélatoninergique	54
2.7.1.5 Autres antidépresseurs.....	55
2.7.2 Traitement non pharmacologique	57
2.8 Différences avec l'anxiété	58
II. L'AXE INTESTIN-CERVEAU	59
1. COMMUNICATION ENTRE L'INTESTIN ET LE CERVEAU	59
1.1 Définition.....	59
1.2 Le système nerveux.....	60
1.2.1 Le système nerveux central	60
1.2.1.1 Définition	60
1.2.1.2 Relais d'information entre le système nerveux central et la périphérie.....	61

1.2.2 Le système nerveux périphérique	62
1.2.2.1 Le système nerveux sympathique	63
1.2.2.2 Le système nerveux parasympathique	63
1.2.3 Le système nerveux entérique	64
1.2.3.1 Définition	64
1.2.3.2 Fonctions.....	65
1.2.3.3 Pourquoi l'appelle-t-on « notre deuxième cerveau » ?	65
2. DIFFÉRENTES VOIES DE SIGNALISATION ENTRE LE SYSTÈME NERVEUX ENTÉRIQUE ET LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	65
2.1 Voie sanguine.....	65
2.2 Voie nerveuse : l'importance du nerf vague.....	66
2.2.1 Définition.....	66
2.2.2 Rôles du nerf vague.....	67
2.2.3 Nerf vague et troubles de l'humeur	67
2.3 Voie endocrinienne : signalisation chimique entre l'intestin et le cerveau	68
2.3.1 Signalisation directe.....	68
2.3.1.1 Exemple des acides gras à chaîne courte.....	68
2.3.2 Signalisation indirecte	69
2.3.2.1 Les neurotransmetteurs : exemple de la sérotonine.....	69
2.4 Voie immunitaire	70
2.4.1 Exemple de la microglie.....	70
2.4.2 Les cytokines	71
III. PRISE EN CHARGE DE LA DÉPRESSION PAR MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	72
1. ALIMENTATION.....	72
1.1 Régime occidental	72
1.2 Régime méditerranéen.....	72
1.3 Influence du régime alimentaire sur la survenue de dépression.....	73
2. TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL	74
2.1 Définition.....	74
2.2 Indication	74
2.3 Transplantation fécale et dépression	75
3. UTILISATION DE PSYCHOBIOTIQUES : EFFETS BÉNÉFIQUES POUR L'HOMME.....	75
3.1 Définitions : probiotiques, prébiotiques et psychobiotiques.....	75
3.2 Effets des psychobiotiques dans la dépression	76
IV. AUTRES ASSOCIATIONS.....	79
1. PLANTES MÉDICINALES.....	79
1.1 Plantes anxiolytiques.....	79
1.1.1 La Valériane (Valeriana officinalis).....	79
1.1.2 La Passiflore (Passiflora incarnata)	80
1.1.3 L'aubépine (Crataegus monogyna).....	80
1.1.4 Le Houblon (Humulus lupulus).....	80
1.2 Plantes adaptogènes	80

1.2.1 Le Ginseng (<i>Panax ginseng</i>).....	80
1.2.2 L'Eleuthérocoque (<i>Eleutherococcus senticosus</i>)	81
1.2.3 L'Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>)	81
1.2.4 La Rhodiola (<i>Sedum roseum</i>)	81
1.2.5 Le Safran (<i>Crocus sativus</i>)	81
1.3 Plante de lutte contre la dépression.....	82
1.3.1 Le Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	82
2. MICRONUTRITION	82
2.1 Définition.....	82
2.2 Vitamine B6 et dépression	83
V. LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....	83
1. DANS LE MAINTIEN DU BON FONCTIONNEMENT DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	83
1.1 Conseils hygiéno-diététiques	84
1.2 Les psychobiotiques à l'officine.....	86
1.2.1 Conseils généraux	86
1.2.2 Exemple de psychobiotiques	86
2. DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE DÉPRESSION.....	91
2.1 Accompagnement du patient sous traitement antidépresseur.....	91
2.2 Outils de repérage à l'officine.....	92
2.2.1 Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2).....	92
2.2.2 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).....	93
2.3 Ressources utiles	95
2.4 Lieux d'accompagnement psychologique.....	97
<u>CONCLUSION :</u>	98
<u>BIBLIOGRAPHIE :</u>.....	99

Liste des figures :

Figure 1 : Arbre phylogénétique des différentes espèces bactériennes(3).....	25
Figure 2 : Composition et concentration des espèces bactériennes du microbiote intestinal(4)	26
Figure 3 : Hétérogénéité du microbiote intestinal humain le long du tractus digestif(5)	27
Figure 4 : Facteurs modulant le microbiote intestinal de l'enfant selon les différents stades de vie(7)	28
Figure 5 : Composition du microbiote fécal au niveau du phylum chez le sujet âgé (A) et l'adulte jeune (B)(13).....	31
Figure 6 : Barrière physique et chimique de la muqueuse intestinale(16)	32
Figure 7 : Digestion microbienne des protéines(22)	35
Figure 8 : Dialogue entre microbiote intestinal et système immunitaire(32)	38
Figure 9 : Mécanismes de régulation hormonale(51)	50
Figure 10 : Structure chimique de la Clomipramine(53)	51
Figure 11 : Structure chimique de la Venlafaxine(54).....	52
Figure 12 : Structure chimique de la Sertraline(55)	52
Figure 13 : Structure chimique de l'Iproniazide(56)	53
Figure 14 : Structure chimique du Moclobémide(57)	53
Figure 15 : Structure chimique de la Miansérine(58)	54
Figure 16 : Structure chimique de l'Agomélatine(59)	55
Figure 17 : Structure chimique de la Tianéptine(60).....	55
Figure 18 : Structure chimique de la Vortioxétine(61).....	55
Figure 19 : Le rôle de l'axe cerveau-intestin-microbiote dans la dépression(67)	60
Figure 20 : Le système nerveux central(69)	61
Figure 21 : Schéma d'une synapse chimique entre deux neurones(71)	62
Figure 22 : Système nerveux sympathique et parasympathique(73).....	64
Figure 23 : L'appareil circulatoire(78)	66
Figure 24 : La communication bidirectionnelle de l'axe microbiote-intestin-cerveau est assurée par les voies immunitaires, neuroendocrines et neuronales(90)	71
Figure 25 : La pyramide du régime méditerranéen en une image(94)	73
Figure 26 : Mécanisme d'action des psychobiotiques(103)	76
Figure 27 : Melioran® Psychobiotic(135).....	88
Figure 28 : Symbiosys Serenitas®(137)	88

Figure 29 : Probiolog® Complexe Énergie(139)	89
Figure 30 : Psychobiotiques Complexe®(140)	90
Figure 31 : Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2)(147)	93
Figure 32 : Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)(149)	94

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère(48).....	48
Tableau 2 : Récapitulatif des différentes classes d'antidépresseurs.....	56
Tableau 3 : Caractéristiques des ECR inclus pour la méta-analyse(105).....	77
Tableau 4 : La liste des psychobiotiques et leurs effets psychopositifs(107).....	78
Tableau 5 : Récapitulatif des différentes gammes actuelles de psychobiotiques	87

Liste des abréviations :

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

IgA : Immunoglobulines A

TLR : Toll-like receptors

Nod2 : Nucleotide oligomerization domain 2

CO2 : Dioxyde de carbone

AGCC : Acides gras à chaîne courte

ATP : Adénosine triphosphate

ADN : Acide désoxyribonucléique

PRR : Pattern recognition receptor

IL : Interleukine

ILC : Innate lymphoid cells

NK : Natural killer

IFN γ : Interférons gamma

TNF : Tumor necrosis factor

ROR γ t : Retinoic acid related orphan receptor gamma t

LT : Lymphocytes T

Th : Lymphocyte T helper

JAM : Junctional adhesion molecules

FODMAPs : Fermentescible oligo- or di- or monosaccharides and polyols

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

EDM : Épisode dépressif majeur

CIM : Classification internationale des maladies

OMS : Organisation mondiale de la santé

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

GABA : Acide γ -aminobutyrique

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor

SERT : Transporteur de la sérotonine

NAT : Transporteur de la noradrénaline

DAT : Transporteur de la dopamine

MAO : Monoamine oxydase

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

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

NaSSA : Antagonistes noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques

CMP : Centre médico-psychologique

EMDR : Eye movement desensitization and reprocessing

TAG : Trouble anxieux généralisé

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

SNE : Système nerveux entérique

CT : Témoins

UCMS : Stress léger chronique imprévisible

GF : Germ free

SPF : Specific pathogen free

PCR : Polymerase chain reaction

ISAPP : International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

UFC : Unités formant colonies

ECR : Essais contrôlés randomisés

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

UMBE : Usage médical bien établi

PHQ : Patient health questionnaire

CATTP : Centres d'accueil thérapeutique à temps partiel

Introduction :

La dépression est un trouble mental fréquent qui touche dans le monde environ 280 millions de personnes. Cette maladie est plus courante chez les femmes (6 %) que chez les hommes (4 %). En France, elle touche 2,5 millions d'individus chaque année et on considère que 16 à 17 % des personnes auront au moins un épisode dépressif au cours de leur vie(1).

La dépression a un impact réel sur la qualité de vie des personnes qui en souffrent au quotidien que ce soit dans les relations familiales, amicales ou professionnelles.

La survenue de la dépression peut s'expliquer par l'influence des facteurs génétiques, neurobiologiques, environnementaux et sociaux qui s'exercent sur l'individu. Mais, notre intestin pourrait lui aussi avoir un rôle à jouer dans l'apparition de cette maladie.

En effet, de nombreuses études suggèrent qu'un déséquilibre de notre microbiote intestinal, composé de milliards de microorganismes qui colonisent notre intestin, serait à l'origine de la survenue de la dépression mais aussi d'autres pathologies chroniques comme le diabète, l'obésité ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Ainsi, la modulation du microbiote intestinal par l'alimentation, la transplantation fécale et l'usage de psychobiotiques peut apparaître comme une approche thérapeutique dans la prise en charge de la dépression.

L'objectif de ce travail est de comprendre comment fonctionne la communication entre le microbiote intestinal et le cerveau, les conséquences d'une dysbiose sur celle-ci et les effets bénéfiques que peut apporter la modulation du microbiote intestinal sur la santé mentale des individus.

Nous nous intéresserons également au rôle que peut avoir le pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient atteint de dépression ainsi que son rôle dans la délivrance des conseils hygiéno-diététiques afin de favoriser un bon équilibre intestinal et mental.

I. Généralités

1. Le microbiote intestinal

1.1 Définition

1.1.1 Composition du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal désigne l'ensemble des microorganismes qui colonisent l'intestin : il est considéré comme un organe à part entière.

En effet, notre microbiote intestinal est composé d'environ 10^{14} microorganismes non pathogènes, ce qui représente 10 fois le nombre de cellules eucaryotes de notre organisme. En grande majorité on retrouve des bactéries mais aussi des virus, des levures, des champignons et des parasites qui vivent en symbiose avec l'organisme. Cela représente environ 2 kg de notre masse corporelle.

Le microbiote intestinal est propre à chaque individu aussi bien sur le plan qualitatif et quantitatif. Le séquençage haut débit des génomes microbiens retrouvés dans le microbiote intestinal a permis d'identifier plus d'un millier d'espèces différentes de bactéries(2).

Certains genres de bactéries sont présents en plus grande majorité que d'autres au niveau du microbiote intestinal.

On retrouve ainsi :

- Des genres bactériens dominants du microbiote fécal comme :
 - Les *Bacteroides*
 - Les *Eubacterium*
 - Les *Bifidobacterium*
 - Les *Peptostreptococcus*
 - Les *Fusobacterium*
 - Les *Ruminococcus*
 - Les *Clostridiodes*
 - Les *Lactobacillus*

- Des espèces plus rares qui composent le microbiote sous-dominant comme :
 - *Escherichia coli*
 - *Streptococcus*

- Des espèces transitoires du tube digestif qui peuvent varier en fonction de l'alimentation ou de l'environnement comme :
 - Les levures
 - Les bactéries lactiques

Les espèces bactériennes dominantes ont pu être identifiées par une mise en culture sur boîte de Pétri en l'absence d'oxygène. Les espèces bactériennes sous-dominantes sont des bactéries anaérobies facultatives et donc plus faciles à cultiver sur boîte de Pétri.

Ces bactéries font parties d'un phylum bactérien : il s'agit du deuxième niveau dans la classification des espèces vivantes. Un phylum bactérien peut regrouper plusieurs milliers d'espèces.

Les espèces dominantes appartiennent à trois phyla bactériens principaux comme (Figure 1) :

- Les **Bacillota** (anciennement *Firmicutes*) : c'est le groupe majoritaire avec principalement des bactéries à Gram + comme par exemple les genres *Eubacterium*, *Clostridiodes*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* et *Butyrivibrio*

- Les **Bacteroidota** (anciennement *Bacteroidetes*) : c'est le second groupe majoritaire avec surtout des bactéries à Gram - représentées par les genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Parabacteroides*

- Les **Actinomycetota** (anciennement *Actinobacteria*) : on retrouve surtout les genres *Bifidobacterium* et *Atopobium*

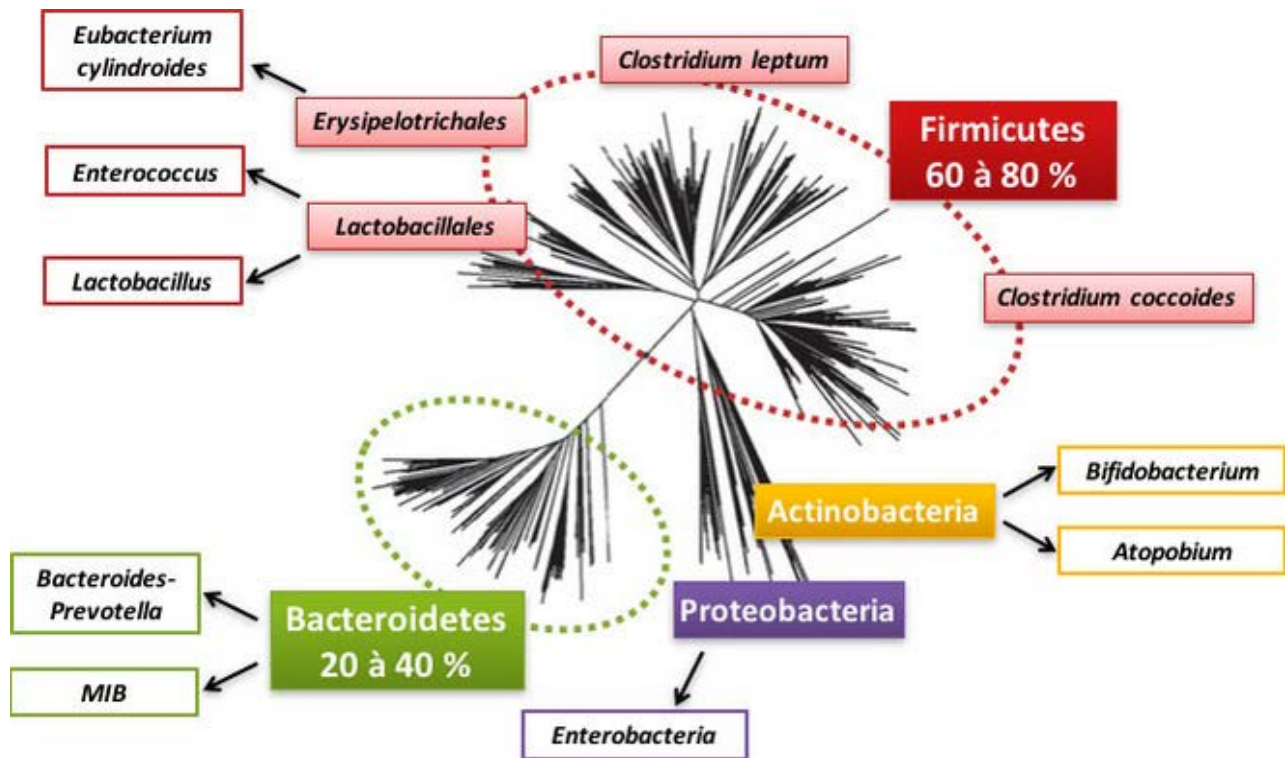


Figure 1 : Arbre phylogénétique des différentes espèces bactériennes(3)

1.1.2 Localisation des microorganismes

Ils sont principalement localisés dans l'intestin grêle et le côlon :

- 10 000 à 10 millions de bactéries dans l'intestin grêle
- 10 milliards à 10 000 milliards de bactéries dans le côlon

Le microbiote intestinal présente une répartition verticale : plus on progresse dans le tractus digestif, plus celui-ci s'enrichit et se densifie en bactéries (Figure 2). En effet, l'estomac est un milieu acide et oxygéné où l'on retrouve peu de bactéries. L'intestin grêle est un milieu où l'oxygène et l'acidité se raréfient progressivement. Le côlon est quant à lui un milieu sans oxygène ni acidité : la majorité des bactéries colonisant le côlon sont donc anaérobies strictes. Cette anaérobiose va se maintenir durant toute la vie de l'individu.

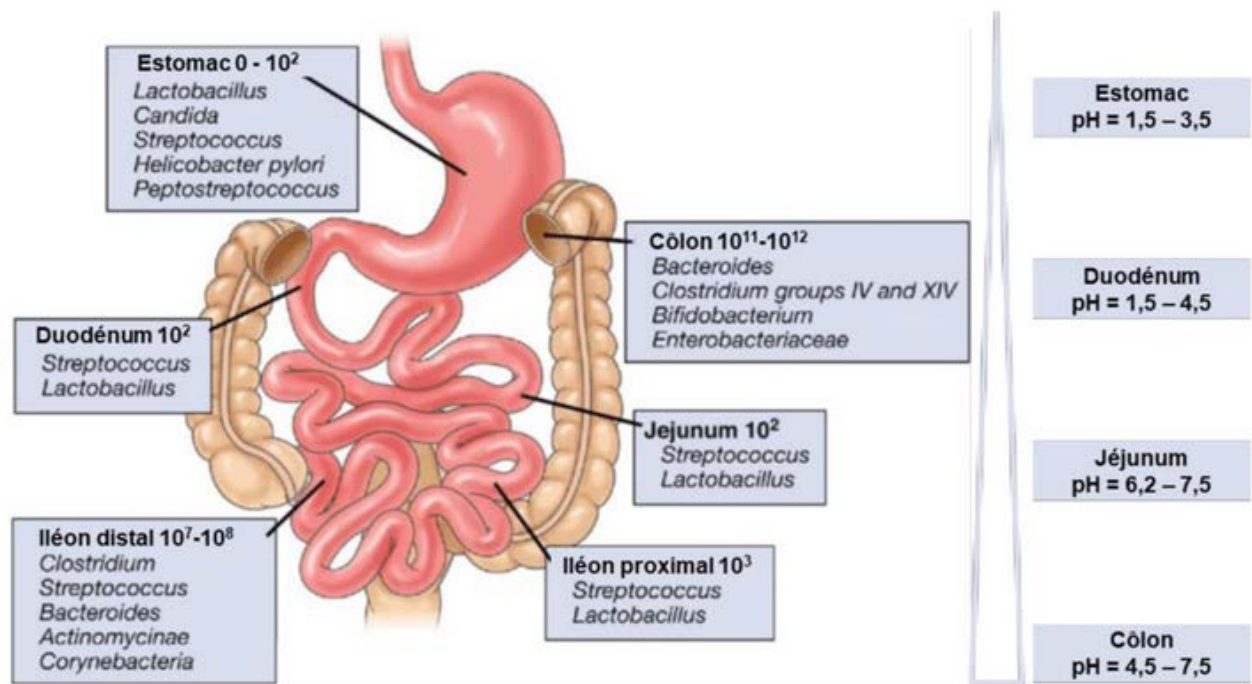


Figure 2 : Composition et concentration des espèces bactériennes du microbiote intestinal(4)

Les micro-organismes sont répartis également de manière transversale dans différentes niches écologiques (Figure 3) :

- La **lumière intestinale** du tube digestif : liquide et localisée dans le côlon proximal, celle-ci va devenir de plus en plus compacte au niveau du côlon distal,
- Le **mucus intestinal** qui est un biofilm protecteur où l'on retrouve *Clostridiodes*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* et *Bifidobacterium*,
- La **surface épithéliale** de l'intestin est composée des mêmes espèces bactériennes qu'au niveau du mucus intestinal.

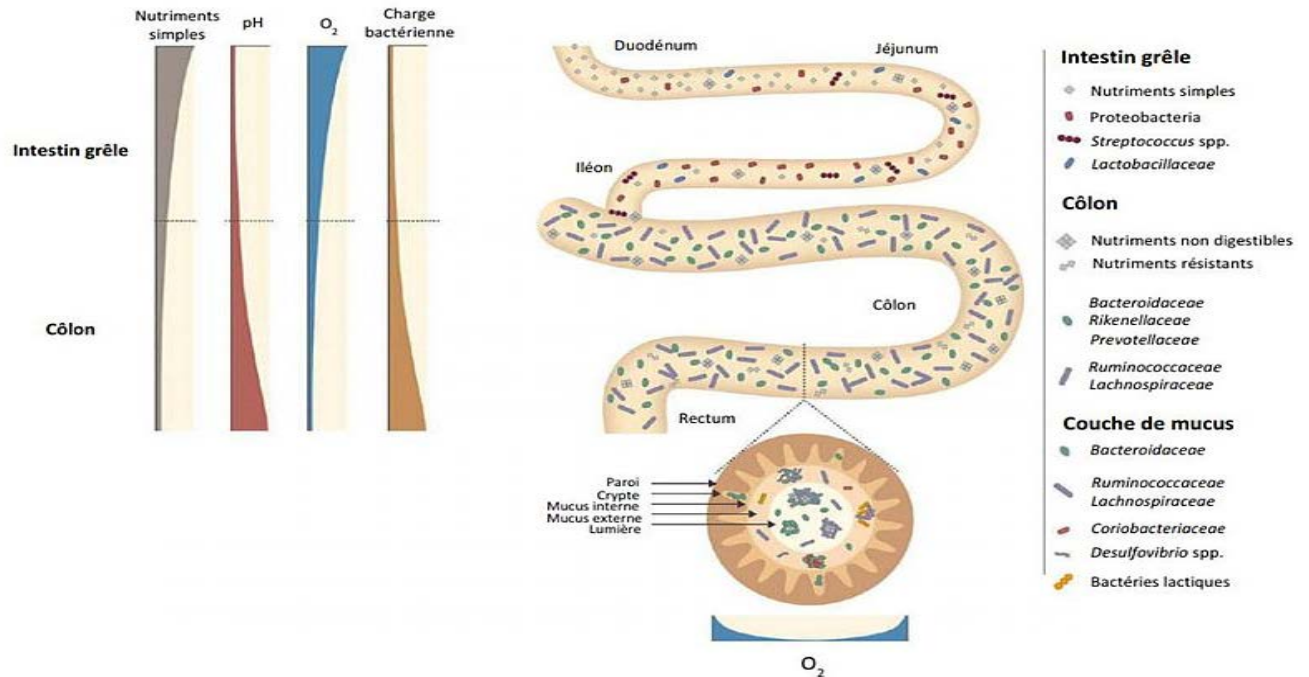


Figure 3 : Hétérogénéité du microbiote intestinal humain le long du tractus digestif(5)

1.1.3 Développement et évolution du microbiote au cours de la vie

Le nouveau-né est dans un environnement stérile *in utero*. À la naissance, il va être en contact avec un environnement bactérien important et varié comme par exemple les bactéries d'origine vaginale et fécale de la mère(6).

Le microbiote va évoluer sous l'influence de différents facteurs (Figure 4) :

- **Le mode d'accouchement** : si celui-ci est réalisé par voie basse ou par césarienne,
- **L'alimentation** : l'alimentation lactée de l'enfant favorise les bactéries lactiques. Au fur et à mesure que l'alimentation se diversifie, le microbiote va se modifier,
- **Les médicaments** : un traitement par antibiotique peut réduire la qualité du microbiote et la quantité de microorganismes de celui-ci sur plusieurs jours à plusieurs semaines,
- **L'environnement** : l'enfant va se contaminer avec les microorganismes de son environnement ce qui va lui permettre de diversifier son microbiote.

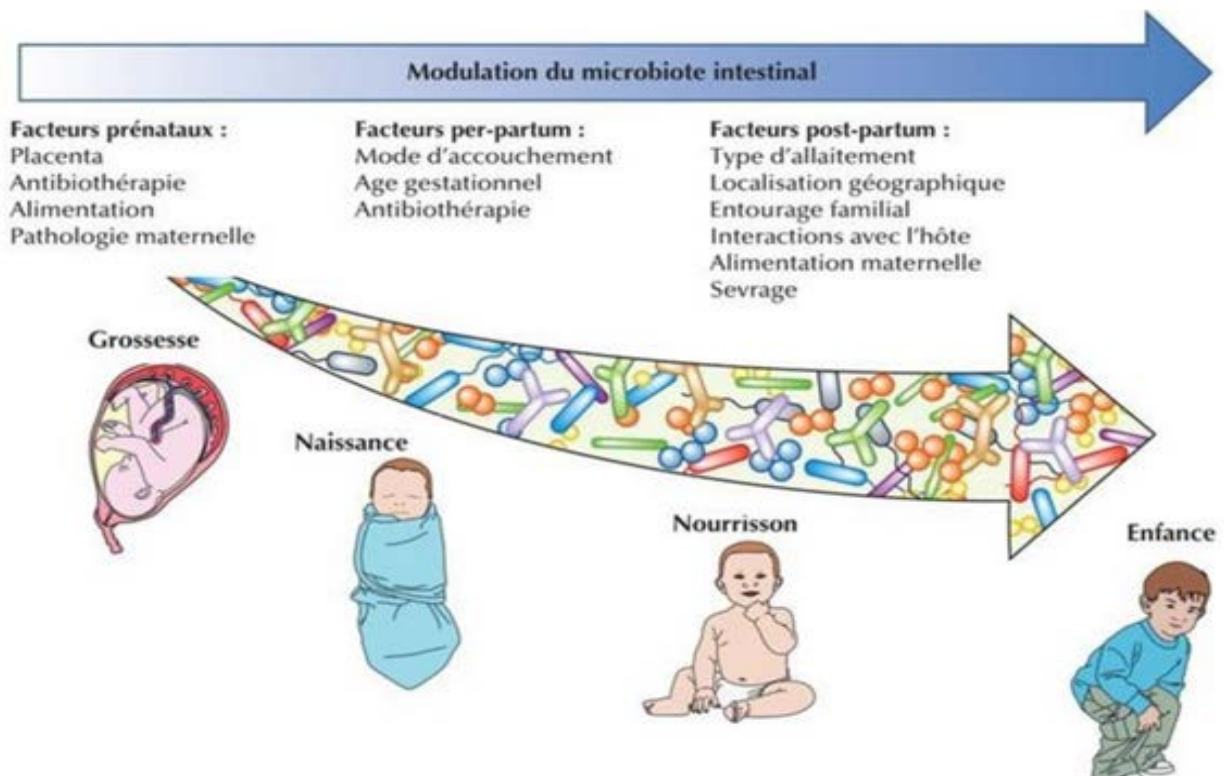


Figure 4 : Facteurs modulant le microbiote intestinal de l'enfant selon les différents stades de vie(7)

Les premières bactéries implantées chez le nouveau-né sont aéro-anaérobies facultatives (Staphylocoques, Entérocoques, Entérobactéries) : elles vont consommer de l'oxygène et donc favoriser l'apparition des bactéries anaérobies strictes comme *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridiodes*.

Le microbiote du nouveau-né va ensuite se diversifier et se stabiliser sur une période qui peut durer environ 3 ans, il se forme donc progressivement. Nous allons nous intéresser aux différents facteurs influençant la colonisation du microbiote intestinal chez le nouveau-né.

1.1.3.1 Le mode d'accouchement

Tout d'abord, pour un accouchement par voie basse, l'enfant sera contaminé par le microbiote vaginal et fécal de la mère : on aura d'abord des bactéries anaérobies facultatives puis les bactéries anaérobies strictes qui vont s'implanter plus tardivement.

Pour un accouchement qui a lieu par césarienne, la contamination de l'enfant se fera par les bactéries de l'environnement via le personnel soignant et l'air. L'implantation

du microbiote est donc différente de celle des enfants nés par voie basse avec un retard de colonisation par les microorganismes de la mère.

1.1.3.2 L'alimentation

Le mode d'alimentation de l'enfant va également contribuer à moduler le microbiote. Le lait maternel est composé de nombreux macronutriments et micronutriments ainsi que des enzymes, des facteurs de croissance, des composés antimicrobiens, des immunoglobulines et des leucocytes. L'allaitement favorise l'implantation d'un microbiote dominant chez le nouveau-né surtout pour le genre *Bifidobacterium*(8). A l'inverse, les bactéries du genre *Clostridiodes* et *Bacteroides* ont une implantation qui sera retardée. Le lait maternel contient des oligosaccharides responsables de l'implantation des *Bifidobacterium* : ils ne vont pas être dégradés par les enzymes du tube digestif et vont servir de substrats pour la croissance des bactéries du microbiote intestinal. De plus, ces oligosaccharides ont des propriétés antimicrobiennes et immunostimulantes.

Le lait infantile est quant à lui supplémenté en oligosaccharides pour favoriser l'implantation des *Bifidobacterium* chez l'enfant mais leur structure est moins complexe et ils n'auront pas les mêmes propriétés que le lait maternel.

1.1.3.3 L'antibiothérapie

Concernant l'antibiothérapie, une étude de *Fouhy et al. (2012)*(9) a montré qu'un traitement antibiotique diminuait la quantité de micro-organismes du microbiote. L'étude a comparé le microbiote chez 9 nourrissons traités par Ampicilline et Gentamicine par voie parentérale par rapport à 9 nourrissons témoins. Quatre semaines après l'arrêt du traitement antibiotique, ils ont remarqué une diminution des bactéries du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* chez les nourrissons traités par antibiotiques par rapport aux témoins. A la huitième semaine, les taux de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* se sont rétablis mais ils ont remarqué une diminution du nombre d'espèces de *Bifidobacterium*. On remarque à travers cette étude que l'usage d'antibiotique chez les nourrissons peut avoir un impact sur le microbiote intestinal de ces nourrissons.

1.1.3.4 L'environnement

L'environnement va aussi influencer la colonisation du microbiote intestinal. L'étude de *Fallani et al. (2010)*(10) a montré que l'origine géographique influençait la composition du microbiote fécal. Cette étude a été réalisée chez des nourrissons européens (Suède, Écosse, Allemagne, Italie, Espagne) âgés de 6 semaines : ils ont analysé 606 échantillons fécaux de nourrissons. Les enfants des pays du Sud ont une prédominance des *Bacteroidetes* contrairement aux enfants des pays du Nord qui ont plutôt une prédominance des *Bifidobacterium*. Il faut aussi prendre en compte le mode de vie, l'alimentation, le mode d'accouchement et un éventuel traitement antibiotique par la mère dans le développement du microbiote intestinal chez ces nourrissons.

La composition du microbiote va rester stable par la suite mais peut évoluer au cours de la vie. Le microbiote va subir des modifications à la période de la puberté, de la grossesse et de la ménopause chez la femme : cela serait corrélé à une modification des taux d'hormones sexuelles(11).

1.1.4 Évolution du microbiote intestinal chez le sujet âgé

Après 65 ans, le microbiote perd en diversité et on remarque une variabilité entre les personnes âgées. Cela peut être dû à l'alimentation, la dénutrition, l'état de santé, le mode de vie par exemple en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), à l'hôpital, à domicile ou encore les traitements antibiotiques par exemple(12).

L'étude de *Claesson et al. (2011)*(13) a comparé le microbiote fécal de 187 personnes de 65 ans et plus à celui de 9 personnes de 28 à 46 ans (Figure 5). Ils ont constaté que chez les personnes plus âgées, il y avait une proportion plus importante de *Bacteroides* (57%) par rapport aux *Firmicutes* (40%) avec une stabilité du microbiote dans le temps. Chez les sujets plus jeunes, les *Firmicutes* dominaient par rapport aux *Bacteroides*. Les *Proteobacteria* étaient cependant minoritaires dans les deux groupes de sujets.

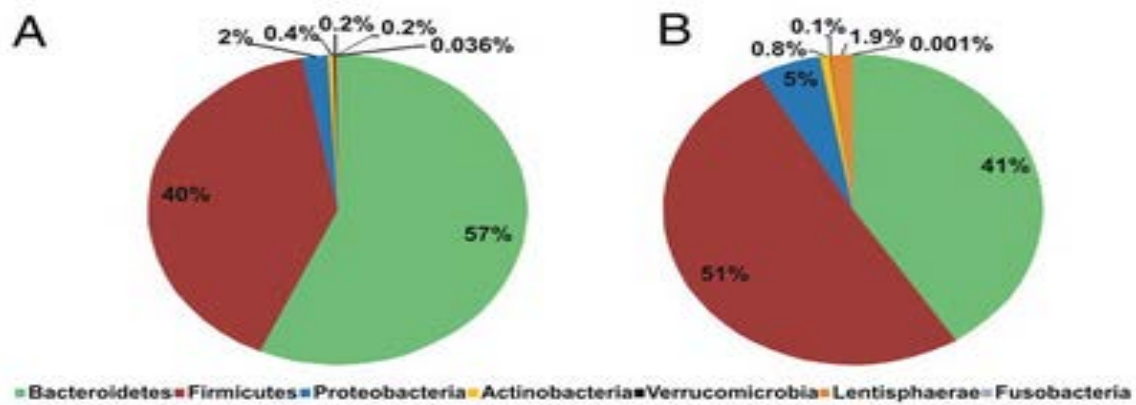


Figure 5 : Composition du microbiote fécal au niveau du phylum chez le sujet âgé (A) et l'adulte jeune (B)(13)

Le mode de vie et l'environnement de ces personnes âgées influencent le microbiote intestinal. Des personnes âgées en bonne santé et vivant à leur domicile ont un microbiote plus diversifié que celui de personnes âgées vivant en maison de retraite(14). Le microbiote intestinal des personnes âgées vivant à domicile présente une grande proportion de *Firmicutes* par rapport aux personnes âgées vivant en maison de retraite qui ont une augmentation des *Bacteroidetes*. Ces différences sont à mettre en relation avec l'état de santé, l'alimentation et la fragilité de ces personnes âgées car l'âge seul ne suffit pas pour expliquer ces changements.

1.2 Rôles du microbiote intestinal

1.2.1 Rôle de barrière

Le microbiote intestinal peut être en contact avec des bactéries pathogènes de l'environnement mais aussi des bactéries arrivant dans l'intestin via l'alimentation. Différents mécanismes peuvent se mettre en place afin d'avoir un rôle barrière sur les potentielles bactéries pathogènes qui pourraient adhérer à l'épithélium intestinal(15).

L'épithélium intestinal est composé (Figure 6) :

- De la **lumière intestinale**,
- D'une **couche externe de mucus** qui contient des bactéries,
- D'une **couche interne de mucus** composée de peptides antimicrobiens, d'IgA (immunoglobulines A) et de mucines sécrétées par les cellules caliciformes,

- Des **entérocytes** reliés entre eux par des jonctions serrées,
- D'une **lamina propria** contenant des cellules immunitaires (macrophages, plasmocytes, cellules dendritiques).

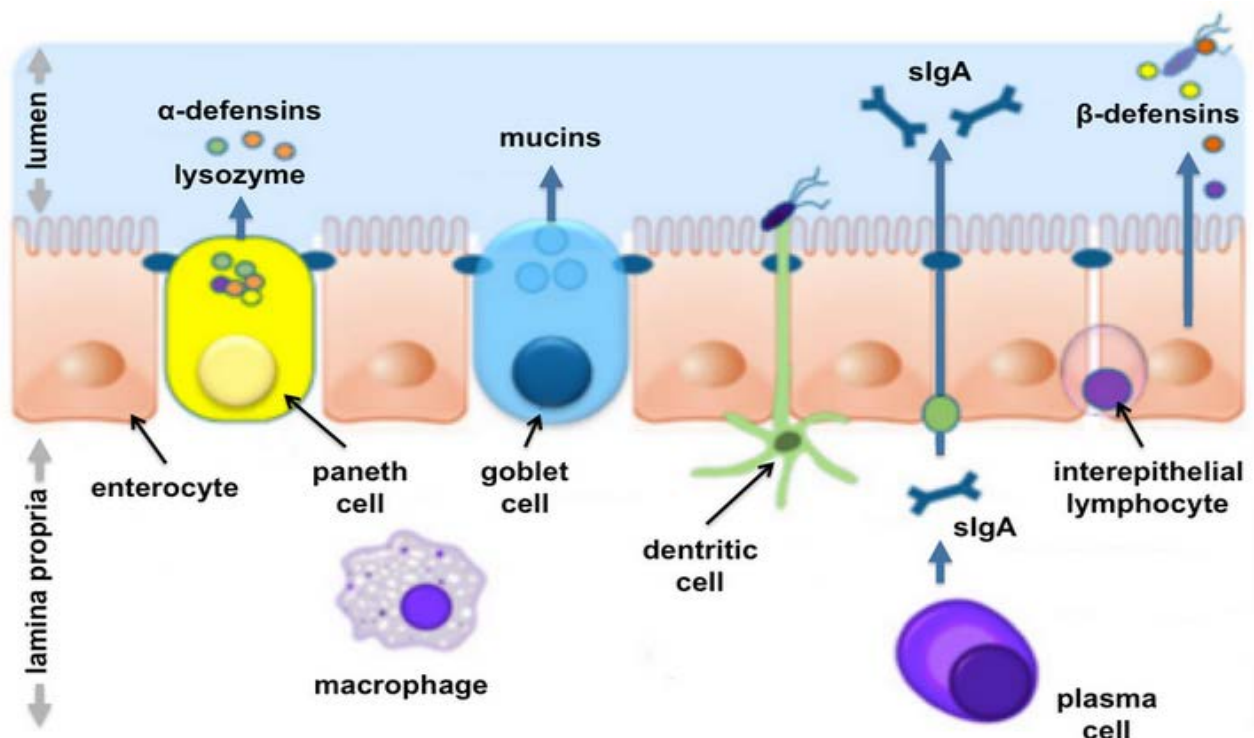


Figure 6 : Barrière physique et chimique de la muqueuse intestinale(16)

Dans cet environnement, le microbiote intestinal va exercer différents rôles lui permettant d'interagir avec d'autres microorganismes.

1.2.1.1 Compétition pour les sites d'adhésion

En effet, le microbiote intestinal peut s'opposer à la colonisation des bactéries pathogènes en rentrant en compétition pour les nutriments et les différents sites d'adhésion sachant que les bactéries commensales de l'intestin occupent des niches écologiques et sont plus adaptées à l'environnement intestinal.

En cas de perturbation du microbiote intestinal, les bactéries commensales sont moins nombreuses et les sites d'adhérences sont libres permettant aux bactéries pathogènes de s'y loger et de se développer. Ce phénomène est bien connu lors d'infections à *Clostridioides difficile* survenant suite à un traitement antibiotique(17).

1.2.1.2 Les bactériocines

Les bactériocines jouent un rôle dans l'effet barrière : ce sont des toxines produites par des bactéries de l'intestin pour tuer ou empêcher la croissance d'autres bactéries d'espèces proches ou non. Elles pourraient ainsi empêcher le développement de bactéries pathogènes pour l'hôte. Par exemple, des chercheurs ont isolé dans les selles humaines la Ruminococcine A : elle a une activité antibactérienne contre les clostridies comme *Clostridium perfringens*(18).

1.2.1.3 Les peptides antimicrobiens

Pour se protéger, des peptides antimicrobiens comme les défensines, les cathélicidines et les lectines de type C vont être produites par les entérocytes, les cellules caliciformes et les cellules de Paneth (Figure 6). La stimulation des TLR (toll-like receptors) sur les cellules épithéliales va permettre la production des peptides antimicrobiens, en particulier des lectines de type C. La protéine Nod2 (nucleotide oligomerization domain 2) présente dans les cellules de Paneth va permettre la production d' α -défensines qui ont une activité bactéricide(19). Ces peptides antimicrobiens vont rester dans le mucus et ainsi permettre d'avoir un effet bactéricide au niveau de l'épithélium intestinal.

1.2.1.4 Les immunoglobulines A

Les immunoglobulines A sont impliquées dans le rôle barrière de l'épithélium intestinal. Elles sont produites par les plasmocytes et sont spécifiques d'un antigène. Il y aura un phénomène de transcytose pour libérer les immunoglobulines A au niveau du pôle apical des cellules épithéliales (Figure 6). Ces immunoglobulines A permettent de limiter la pénétration des bactéries potentiellement pathogènes(20).

1.2.2 Rôle métabolique et énergétique

Les principales sources d'énergie de notre microbiote intestinal sont les glucides et les protéines. Ces glucides et protéines vont être digérés pour ensuite permettre la production d'autres métabolites nécessaires à notre organisme(21).

1.2.2.1 Le métabolisme des glucides

Les glucides de notre alimentation sont retrouvés dans les céréales, les fruits, les légumes qui sont riches en fibres : ces glucides sont représentés par les polysides. On retrouve surtout de l'amidon, des polysides de la paroi des végétaux comme la cellulose, l'hémicellulose et des pectines.

Ces polysides vont ensuite être dégradés par différentes espèces microbiennes comme les *Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Roseburia* ou encore *Prevotella* qui vont transformer les polysides de notre alimentation en métabolites assimilables par l'organisme. Les *Bacteroides* vont dégrader un grand nombre de polysides différents ce qui leur permet d'être adaptés à des régimes alimentaires variés, contrairement aux autres espèces qui seront plus sensibles aux changements alimentaires.

Les espèces utilisent surtout la glycolyse pour transformer les glucides en pyruvate, qui servira ensuite à la synthèse d'acétate, de butyrate et de gaz comme l'hydrogène, le CO₂ (dioxyde de carbone) et le méthane. D'autres espèces vont produire du succinate et du lactate qui seront métabolisés par d'autres espèces bactériennes en acides gras à chaîne courte (AGCC) comme le **propionate**, le **butyrate** ou l'**acétate**. Le butyrate sera produit surtout par les *Firmicutes*, le propionate par les *Bacteroides* et l'acétate par les espèces dominantes du microbiote. Le lactate est produit en particulier par les *Bifidobacterium* et les *Lactobacillus* et sera ensuite transformé en propionate, en butyrate et en acétate pour être absorbés par l'épithélium intestinal.

1.2.2.2 Le métabolisme des protéines

Les protéines retrouvées au niveau du microbiote intestinal peuvent provenir de notre alimentation ou de notre organisme lui-même. C'est la principale source d'azote et de carbone pour le microbiote.

Beaucoup d'espèces bactériennes sont capables de dégrader ces protéines : les *Bacteroides*, *Clostridiodes*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. La dégradation des protéines va permettre de libérer des peptides et des acides aminés qui seront ensuite utilisés par d'autres bactéries.

La dégradation des acides aminés passe par deux réactions (Figure 7) :

- La **désamination** : permet la production d'ammoniaque source d'azote pour les bactéries de l'intestin et d'acides gras à chaîne courte, du phénol, des sulfures, ...
- La **décarboxylation** : permet la production d'amines pour la synthèse de nitrosamine.

La dégradation des protéines peut donc libérer des composés toxiques pour l'organisme. La dégradation des glucides permet de diminuer ces composés toxiques en activant la protéosynthèse bactérienne.

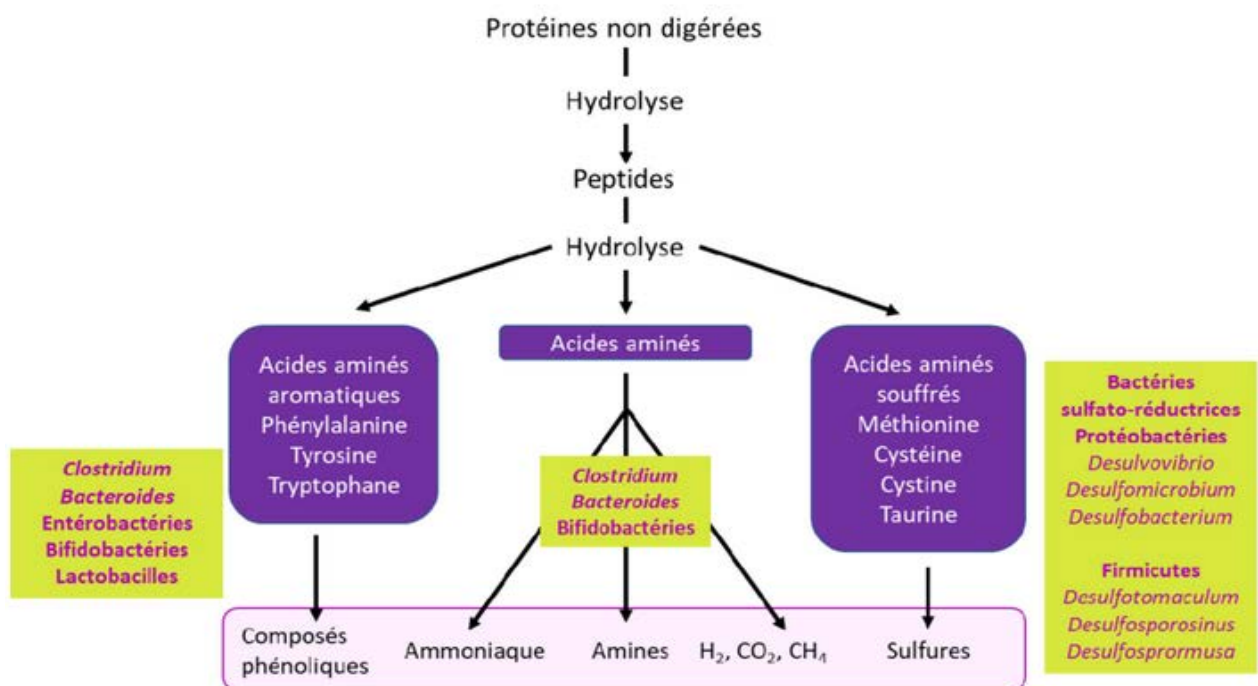


Figure 7 : Digestion microbienne des protéines(22)

1.2.2.3 Le métabolisme des lipides

Concernant les lipides, ils sont absorbés par l'intestin grêle : la quantité de lipides va varier en fonction du régime alimentaire de l'individu(23). Les triglycérides à chaîne longue vont être hydrolysés par des lipases produites par des bactéries. Les lipides vont être transformés en acides biliaires primaires avant d'être convertis au niveau du microbiote en acides biliaires secondaires : on retrouvera surtout l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique.

1.2.2.4 *Le métabolisme des gaz*

Lors de la métabolisation des glucides, on a un mécanisme de fermentation qui se met en place permettant la production de gaz comme l'hydrogène(24). L'hydrogène va être utilisé par les bactéries hydrogénotrophes pour la synthèse d'acétate, de méthane et de sulfure d'hydrogène. Celles-ci permettent d'avoir une oxydation des substrats avec une augmentation de la synthèse d'ATP (adénosine triphosphate) pour le microbiote intestinal.

1.2.2.5 *Les acides gras à chaîne courte*

Ces métabolites produits vont être absorbés au niveau de l'intestin et transportés vers d'autres organes. C'est le cas des acides gras à chaîne courte qui sont une source d'énergie importante :

- L'**acétate** permet la production de cholestérol et d'acides gras à chaîne longue au niveau du foie et aurait un rôle dans la régulation de l'appétit(25),
- Le **propionate** permettrait la diminution de la lipogenèse et de la synthèse du cholestérol en plus des effets anti-inflammatoires(26),
- Le **butyrate** a des effets anticancéreux en stimulant l'apoptose des cellules anormales et améliorerait la barrière intestinale(27).

1.2.2.6 *Le lactate et le sulfure d'hydrogène*

Le lactate est produit par les bactéries du microbiote intestinal. Il s'agit d'un substrat pour les bactéries sulfato-réductrices : une production de lactate peut augmenter la production de sulfures pouvant être délétères pour l'organisme.

En effet, les sulfures pourraient créer des dommages à l'ADN (acide désoxyribonucléique) des cellules de l'intestin(28). Ils auraient un rôle dans le contrôle de la motricité iléale.

1.2.2.7 *L'ammoniaque*

Lors du métabolisme des protéines, il y a une production d'ammoniaque qui peut empêcher la synthèse d'acides nucléiques, de modifier la forme et le métabolisme des cellules de l'intestin et de réduire leur durée de vie(29).

1.2.2.8 *Les composés phénoliques*

Il y a une production de phénol suite au métabolisme protéique : les composés phénoliques diminueraient la perméabilité cellulaire ce qui augmenterait le passage de microorganismes au travers de l'épithélium(30).

1.2.2.9 *La production de vitamines*

Notre microbiote intestinal a la capacité de produire des vitamines en quantité importante comme la vitamine K2 (ménaquinone), la vitamine B12 (cobalamine) et la vitamine B8 (biotine). Les autres vitamines comme la vitamine B1, B2, B6 et B9 doivent être apportés par l'alimentation car la production par le microbiote intestinal est trop faible.

1.2.3 *Rôle de défense*

Le microbiote intestinal se met en place dans les 2 à 3 premières années de vie de l'enfant tout comme le système immunitaire : c'est pour cette raison que les enfants de moins de 2 à 3 ans sont plus fragiles face aux infections. Les interactions entre l'hôte et son microbiote sont essentielles au développement du système immunitaire intestinal et systémique(31).

Le premier niveau de défense est celui des barrières qui protègent l'hôte des pathogènes par la présence de bactéries. Le second niveau de défense est celui du développement des structures lymphoïdes secondaires où ont lieu les réponses immunitaires innée et adaptative de l'intestin (Figure 8).

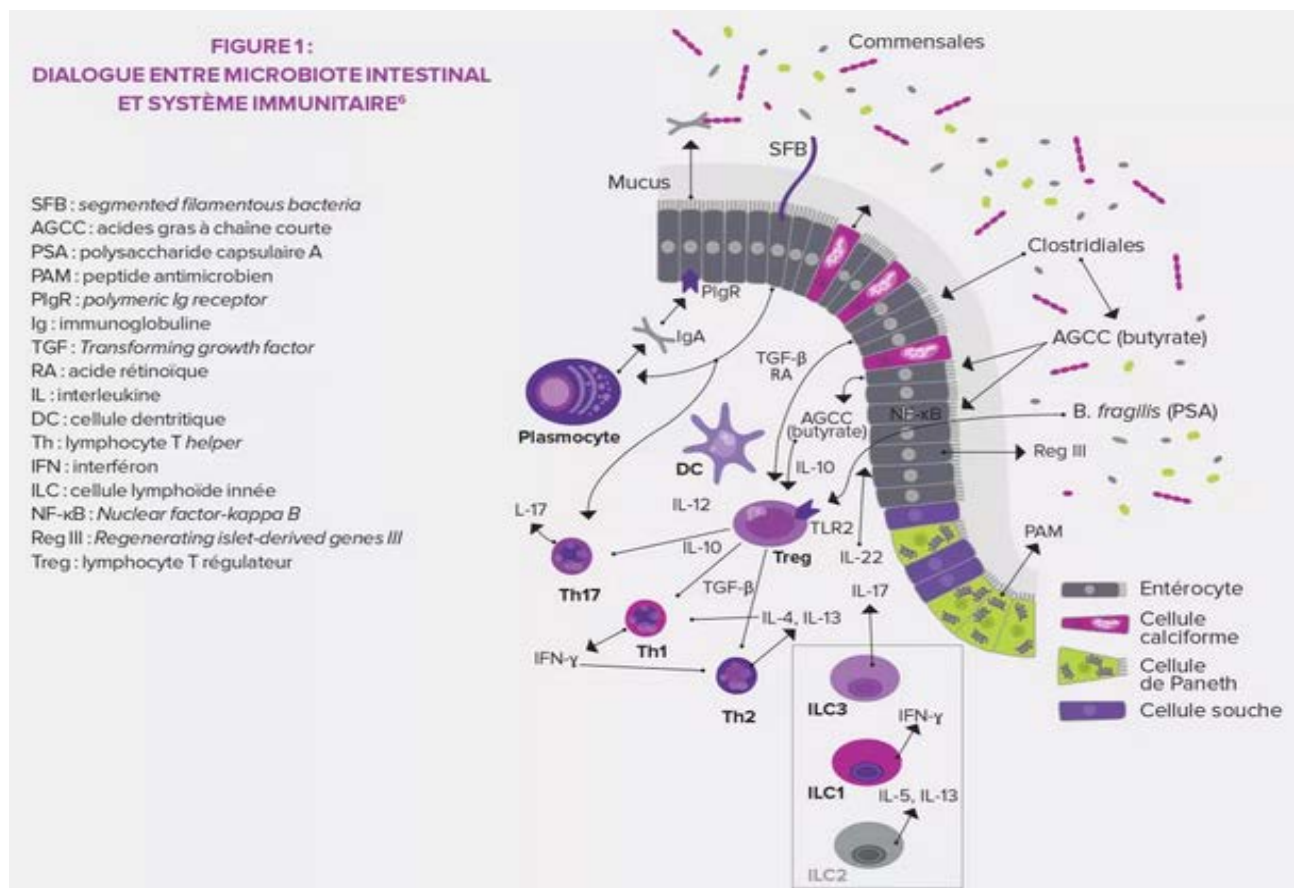


Figure 8 : Dialogue entre microbiote intestinal et système immunitaire(32)

1.2.3.1 Immunité innée

Les cellules immunitaires et les cellules épithéliales de l'intestin possèdent des récepteurs PRR (pattern recognition receptor) permettant la reconnaissance des bactéries et induisant une réponse cellulaire ou humorale par la production d'anticorps.

1.2.3.1.1 Les macrophages

Les macrophages sont des cellules phagocytaires capables d'ingérer et de détruire des cellules endommagées ainsi que des agents pathogènes : on parle de phagocytose. En se différenciant à partir des monocytes, ils deviennent capables de fabriquer de l'interleukine 10 (IL-10). C'est une protéine qui a une activité anti-inflammatoire permettant l'équilibre de la barrière intestinale : les macrophages peuvent détruire les pathogènes qui franchissent cette barrière tout en étant tolérants vis-à-vis des éléments qui composent notre microbiote intestinal.

1.2.3.1.2 Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées sont localisées au niveau des muqueuses et permettent une production rapide de cytokines inflammatoires.

Il existe trois sous-populations(33) :

- **ILC (innate lymphoid cells) de type 1** avec les cellules NK (natural killer) permettant une réponse antivirale et antitumorale par la production de l'IFN γ (interférons gamma) et du TNF (tumor necrosis factor),
- **ILC de type 2** responsable de la réponse antiparasitaire intestinale par la production de l'IL-13, l'IL-5 et l'IL-4 grâce à la sécrétion du mucus et le recrutement des éosinophiles,
- **ILC de type 3** permettant l'expression du facteur de transcription ROR γ t (retinoic acid related orphan receptor gamma t) responsable du développement des organes lymphoïdes secondaires et de la production de l'IL-22 ayant un rôle de protection de la barrière intestinale par la production de mucus et de peptides antimicrobiens. L'activité de ces cellules est contrôlée par l'IL-25 afin d'éviter une activation trop importante pouvant entraîner une inflammation anormale.

1.2.3.1.3 Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques ont la compétence de capter et de présenter des antigènes du soi ou du non soi au niveau des organes lymphoïdes permettant ainsi d'activer les cellules du système immunitaire pour lutter contre un pathogène par exemple.

Elles peuvent se déplacer vers les ganglions lymphatiques mésentériques grâce au réseau lymphatique : elles peuvent alors activer des lymphocytes naïfs et leur donner la capacité de « homing », c'est-à-dire la possibilité pour ces cellules de résider dans la muqueuse intestinale.

1.2.3.2 Immunité adaptative

Les cellules dendritiques et les macrophages au niveau de l'intestin vont avoir un rôle important dans la mise en place de la réponse immunitaire adaptative.

1.2.3.2.1 Les lymphocytes T

Il existe deux types de lymphocytes T (LT) :

- Les **lymphocytes T CD8+ cytotoxiques** permettent d'éliminer les cellules infectées ou anormales,
- Les **lymphocytes T CD4+ auxiliaires**, encore appelé lymphocyte T helper 17 (Th17) permettent de coordonner la réponse immunitaire adaptative en stimulant la différenciation des LT CD8+ en LT cytotoxiques et les lymphocytes B en plasmocytes. Les Th17 libèrent de l'IL-17, une cytokine pro-inflammatoire qui induit la production de peptides antimicrobiens et le recrutement des cellules neutrophiles.

On retrouve aussi des sous-populations de lymphocytes T comme par exemple :

- les **lymphocytes Th1** qui fabriquent de l'IFN γ qui permet la phagocytose des pathogènes par les macrophages,
- les **lymphocytes T régulateurs** qui libèrent de l'IL-10 et sont impliqués dans les phénomènes de tolérance immunitaire ce qui permet le maintien de l'homéostasie intestinale.

1.2.3.2.2 Les lymphocytes B

Les bactéries qui arrivent à franchir la barrière intestinale sont reconnues et ingérées par les cellules dendritiques qui les présentent aux lymphocytes T naïfs qui s'activent permettant aux lymphocytes B de se transformer en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines de type A(34). Les IgA sont les seuls types d'anticorps capables de traverser la barrière épithéliale de l'intestin pour se retrouver dans la lumière et ainsi se fixer sur les bactéries pour les neutraliser.

1.2.4 Rôle de maintenance

Le microbiote intestinal agit sur le fonctionnement global du tube digestif : le péristaltisme, la vascularisation, la production de mucus, l'entretien de l'épithélium intestinal ou encore les activités enzymatiques par exemple(15).

1.2.4.1 *La motricité intestinale et la vascularisation*

Selon l'Inserm(35), des animaux axéniques (c'est-à-dire sans microbiote intestinal) présentent une motricité du tube digestif ralentie : la différenciation des cellules de la paroi intestinale est incomplète et les vaisseaux sanguins qui vascularisent le tube digestif ainsi que les cellules immunitaires sont moins nombreuses par rapport aux animaux avec un microbiote intestinal. La vascularisation du tube digestif a un rôle important pour apporter les nutriments, les hormones et les cellules immunitaires au niveau de la paroi intestinale.

1.2.4.2 *Le mucus*

Le mucus gastro-intestinal a un rôle important dans la protection de l'épithélium intestinal(36).

Le mucus est divisé en deux parties :

- La couche de mucus **interne** dense qui recouvre l'épithélium pour empêcher la pénétration des bactéries,
- La couche de mucus **externe** lâche faisant face à la lumière intestinale et qui contient de nombreuses bactéries.

Pour maintenir la couche de mucus, il y a deux types de sécrétion nécessaires :

- La sécrétion **constitutive**, dite de base,
- La sécrétion **inductible** qui réagit à des stimuli (tels que des bactéries, des cytokines) et induit ainsi la libération de mucines dans la lumière intestinale.

Les bactéries peuvent réguler les gènes des mucines qui forment le mucus modifiant ainsi la quantité de mucus qui sera sécrétée. Ces bactéries peuvent aussi produire du butyrate qui stimule la production de mucines et ainsi la production de mucus.

1.2.4.3 *Les jonctions serrées*

Les jonctions serrées présentent un rôle important : ce sont des protéines présentes entre les cellules de l'épithélium permettant l'adhérence des cellules entre elles.

On retrouve par exemple :

- la **claudine**,
- l'**occludine**,
- **JAM** (junctional adhesion molecules).

Ces jonctions serrées permettent de protéger l'épithélium intestinal face à des bactéries commensales ou pathogènes qui pourraient franchir cette barrière(37). En effet, les jonctions serrées sont en liens avec le cytosquelette des cellules entérocytaires ; ce dernier peut se contracter sous l'effet de différents facteurs. Cette contraction du cytosquelette des cellules va ouvrir les jonctions serrées et ainsi permettre le passage d'ions, d'eau mais aussi le passage d'antigènes et de bactéries à travers l'épithélium intestinal. Cela va provoquer la stimulation du système immunitaire par activation des cellules de l'immunité (macrophages, cellules dendritiques, ...).

1.2.4.4 Le renouvellement

Le microbiote intestinal assure le renouvellement, tous les 3 à 5 jours, des cellules épithéliales de l'intestin en éliminant les pathogènes tout en préservant les bactéries commensales. En effet, certains pathogènes comme *Escherichia coli Shiga-toxinogène* diminuent la prolifération cellulaire ce qui empêche leur élimination et favorise leur passage à travers la muqueuse intestinale(38). La prolifération cellulaire est nécessaire pour renouveler l'épithélium intestinal mais aussi pour faire face aux infections et lésions que peut subir l'épithélium. Le microbiote intestinal assure un équilibre entre la prolifération, la différenciation et l'élimination cellulaire : cela contribue au maintien de la barrière intestinale.

1.2.4.5 L'activité enzymatique

Le microbiote a un rôle dans la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires par une réaction de 7 α -déshydroxylation. Certains de ces acides biliaires ont un rôle de protection comme par exemple l'acide désoxycholique qui inhibe la croissance de *Clostridiodes difficile*(39).

1.3 La dysbiose

1.3.1 Définition

La dysbiose peut se définir comme une rupture de l'équilibre entre le microbiote intestinal et l'hôte(40).

Il existe trois types de dysbiose :

- L'excès de pathogènes potentiellement délétères,
- Le manque de microorganismes protecteurs,
- La perte de diversité microbienne.

Une réduction des microorganismes protecteurs au sein du microbiote est un facteur de risque de développer des maladies.

Il existe différents moyens pour corriger la rupture d'équilibre entre le microbiote et l'hôte comme par exemple :

- La transplantation fécale et les probiotiques par l'apport de microorganismes,
- Les prébiotiques et les fibres par l'apport de substrats.

La correction de ce déséquilibre pourra conduire à une eubiose, c'est-à-dire un état d'équilibre du microbiote intestinal dans sa composition.

1.3.2 Causes

1.3.2.1 Infections

Les infections peuvent perturber le microbiote intestinal par la présence d'un ou plusieurs pathogènes(41). L'étude de *Balamurugan et al. (2008)*(42) a déterminé les changements dans la composition du microbiote de certaines bactéries anaérobies commensales pendant et après une diarrhée aiguë chez les enfants. Des échantillons fécaux ont été prélevés sur 46 enfants atteints de diarrhée aiguë pendant un épisode de diarrhée aiguë, immédiatement après la guérison et trois mois après la guérison de la diarrhée. Ils ont remarqué que les bactéries appartenant aux groupes *Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas*, *Eubacterium rectale*, *Lactobacillus acidophilus* et *Faecalibacterium prauznitzii* étaient diminués pendant la diarrhée aiguë par rapport à

leurs niveaux après la guérison de la diarrhée. Les résultats étaient similaires pour les diarrhées à Rotavirus et les diarrhées sans Rotavirus. Il y a donc bien une perturbation du microbiote fécal suite à une infection par un pathogène à travers cette étude.

1.3.2.2 Antibiotiques

La prise d'antibiotique par l'individu peut aussi perturber le microbiote intestinal et causer des diarrhées. En effet, l'antibiotique agit sur le pathogène que l'on veut détruire mais aussi sur les micro-organismes constituant le microbiote intestinal. Il y a deux mécanismes qui peuvent participer à l'apparition d'une diarrhée :

- Une diminution de la capacité fermentaire avec un risque de diarrhée osmotique,
- Une diminution de l'effet barrière de l'intestin avec un risque d'infection.

Le microbiote intestinal peut réaliser une fermentation pour transformer les sucres (fibres, oligosaccharides) aussi appelés FODMAPs (fermentescible oligo- or di- or monosaccharides and polyols) en acides gras à chaîne courte ce qui permet de réduire la charge osmotique et l'apparition de diarrhées. L'antibiotique va diminuer la flore de fermentation et donc augmenter le risque de diarrhées : c'est pourquoi on recommande un régime pauvre en lactose et autres FODMAPs (fructose, polyols, fructanes, galactanes) pendant le traitement antibiotique.

L'antibiothérapie peut altérer l'effet barrière en diminuant les bactéries protectrices de la barrière intestinale : le risque est de voir traverser des pathogènes au travers de cette barrière comme *Clostridiodes difficile* ou *Klebsiella oxytoca*.

Les troubles digestifs surviennent quelques jours après le début du traitement antibiotique mais peuvent aussi survenir jusqu'à 6 semaines après l'arrêt de l'antibiotique. Il est donc important de respecter les règles hygiéno-diététiques pour éviter la déshydratation et de diminuer sa consommation de FODMAPs qui peuvent causer des diarrhées.

1.3.3 Conséquences

Les conséquences d'un déséquilibre du microbiote intestinal sont nombreuses :

- Diarrhées provoquées par une infection aiguë ou par la prise d'antibiotique,

- Infections par passage des pathogènes à travers la barrière épithéliale fragilisée,
- Septicémie suite à la dissémination des pathogènes dans le sang,
- Syndrome de l'intestin irritable.

La dysbiose serait à l'origine de différentes pathologies telles que :

- Le diabète,
- L'obésité,
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique,
- La dépression,
- L'autisme,
- La maladie de Parkinson.

Nous allons nous intéresser plus particulièrement au rôle du microbiote intestinal dans la survenue de la dépression.

2. La dépression

2.1 Définition

La dépression est un trouble psychiatrique fréquent caractérisé par un état de tristesse permanent ou par une perte d'intérêt, de motivation ou de plaisir pour certaines activités de la vie quotidienne. On parle d'**épisode dépressif majeur** (EDM) quand l'état dépressif persiste plus de 15 jours(43).

La dépression touche environ 5 à 15% de la population française à tous les âges : enfants, adolescents, personnes âgées. On estime qu'une personne sur dix connaîtra un épisode dépressif au cours de sa vie. Les femmes sont souvent plus touchées que les hommes.

2.2 Étiologies

Les causes de la dépression ne sont pas connues et il n'y a pas une seule cause responsable des troubles dépressifs.

Il existe différents facteurs de risque pouvant provoquer une dépression(44) :

- Des **facteurs génétiques** : antécédents familiaux de dépression
- Des **facteurs psychologiques** : émotions, relations, stress, ...
- Des **facteurs physiologiques** : déséquilibre des neurotransmetteurs
- Des **facteurs sociaux** : isolement, précarité, ...
- Des **facteurs environnementaux** : sommeil, alimentation, médicaments, alcool, drogues, ...

La dépression peut aussi émaner de :

- Douleurs chroniques,
- Diverses maladies (cancer, hypothyroïdie, maladie de Parkinson),
- Évènement traumatisant.

Un individu exposé à ces différents facteurs ne développe pas forcément une dépression : l'origine est **multifactorielle**.

2.3 Symptômes

Les symptômes de la dépression diffèrent d'une personne à l'autre et auront un impact sur la vie professionnelle, familiale et sociale de la personne(45).

Les principaux symptômes sont :

- Une tristesse permanente
- Une perte d'intérêt et de plaisir
- Des troubles de l'appétit (prise ou perte de poids)
- Des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie)
- Une hyperactivité ou un ralentissement moteur
- Une fatigue anormale
- Une perte de l'estime de soi, une dévalorisation et un sentiment de culpabilité, d'inutilité
- Des idées suicidaires

2.4 Diagnostic

Le diagnostic de la dépression est principalement clinique et sera posé par un médecin. Ce dernier peut utiliser des outils d'évaluation sous forme de questionnaire(46).

Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé est posé si :

- Les symptômes sont présents presque tous les jours et persistent au-delà de 15 jours
- Un changement dans la vie professionnelle, familiale et sociale (perte de motivation, d'intérêt, ...)
- L'humeur dépressive est associée à différents symptômes de la dépression

2.5 Classifications

Différentes classifications peuvent être utilisées pour évaluer la sévérité de l'épisode dépressif : la **CIM-11** et le **DSM-5** (Tableau 1).

La classification internationale des maladies (CIM) a été créée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)(47). La 11^{ème} révision (CIM-11) est la classification de référence : elle est entrée en vigueur le 1^{er} Janvier 2022. Suite à cette révision, il y a 4 nouveaux chapitres qui ont été ajoutés par rapport à la CIM-10.

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) a été élaboré par l'Association américaine de psychiatrie. Il classe les maladies mentales en se basant sur les symptômes de la maladie et son évolution.

La CIM-11 et le DSM-5 sont similaires.

Tableau 1 : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère(48)

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-10	DSM-5	
Léger	2 symptômes dépressifs principaux et 2 autres symptômes dépressifs	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic	Retentissement léger sur le fonctionnement (perturbé par les symptômes) Quelques difficultés à poursuivre les activités ordinaires et les activités sociales, mais celles-ci peuvent être réalisées avec un effort supplémentaire
Modéré	2 symptômes dépressifs principaux et 3 à 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est compris entre « léger » et « grave »	Le dysfonctionnement pour les activités se situe entre ceux précisés pour l'épisode léger et l'épisode sévère
Sévère	3 symptômes dépressifs principaux et au moins 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic	Les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres : par exemple difficultés considérables voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales

2.6 Mécanisme neurobiologique

Le syndrome dépressif peut être dû à une perte de neurotransmetteurs au niveau cérébral tels que(44) :

- La **sérotonine** (rôle dans l'humeur, le sommeil et l'appétit),
- La **dopamine** (joue sur l'humeur et la motivation),
- La **noradrénaline** (rôle sur le sommeil et l'attention).

D'autres neurotransmetteurs peuvent être impliqués comme le **glutamate** et le **GABA** (acide γ-aminobutyrique). Une perturbation entre ces deux neurotransmetteurs entraîne un déficit en brain-derived neurotrophic factor (BDNF ou facteur neurotrophique dérivé du cerveau) : celui-ci a pour rôle la multiplication et la survie des neurones.

Ainsi, un patient souffrant de dépression présente des difficultés à produire de nouveaux neurones.

Nous allons dans un premier temps expliquer comment se fait la transmission neuronale habituellement puis nous reviendront sur les aspects d'une transmission neuronale pathologique.

2.6.1 Transmission neuronale physiologique

La transmission d'information se fait au niveau de la fente synaptique entre deux neurones(49) : il y a un échange d'information entre le neurone présynaptique vers le neurone postsynaptique par l'intermédiaire des neurotransmetteurs. Ces neurotransmetteurs seront libérés de l'extrémité de l'axone : ils vont pouvoir se fixer sur les récepteurs du neurone postsynaptique pour les activer et ainsi transférer l'information au niveau postsynaptique.

Au niveau de la fente synaptique, il y a des systèmes qui permettent la recapture des neurotransmetteurs comme par exemple :

- Le **SERT** (transporteur de la sérotonine),
- Le **NAT** (transporteur de la noradrénaline),
- Le **DAT** (transporteur de la dopamine).

Il existe deux possibilités suite à la recapture de ces neurotransmetteurs :

- Soit ils sont stockés dans des vésicules au niveau du neurone présynaptique pour être de nouveau libérés en cas de stimulus axonal,
- Soit ils sont dégradés par la monoamine oxydase de type A (MAO-A), enzyme qui dégrade la sérotonine et la noradrénaline ou la monoamine oxydase de type B (MAO-B), enzyme qui dégrade la dopamine.

2.6.2 Transmission neuronale pathologique

Comme dit précédemment, le syndrome dépressif est dû à un déficit en neurotransmetteurs en particulier de la sérotonine et de la noradrénaline. Ceci a pour conséquence une faible concentration et libération de ces neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique.

Au niveau du neurone postsynaptique, le nombre de récepteurs va être augmenté pour capter le maximum de neurotransmetteurs et permettre le transfert d'information entre les deux neurones : on parle de « **up-regulation** »(50).

A l'inverse, si l'on augmente le nombre de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, le nombre de récepteurs postsynaptique va redevenir normal : on parle de « **down-regulation** » (Figure 9). C'est notamment le mécanisme d'action des médicaments antidépresseurs.

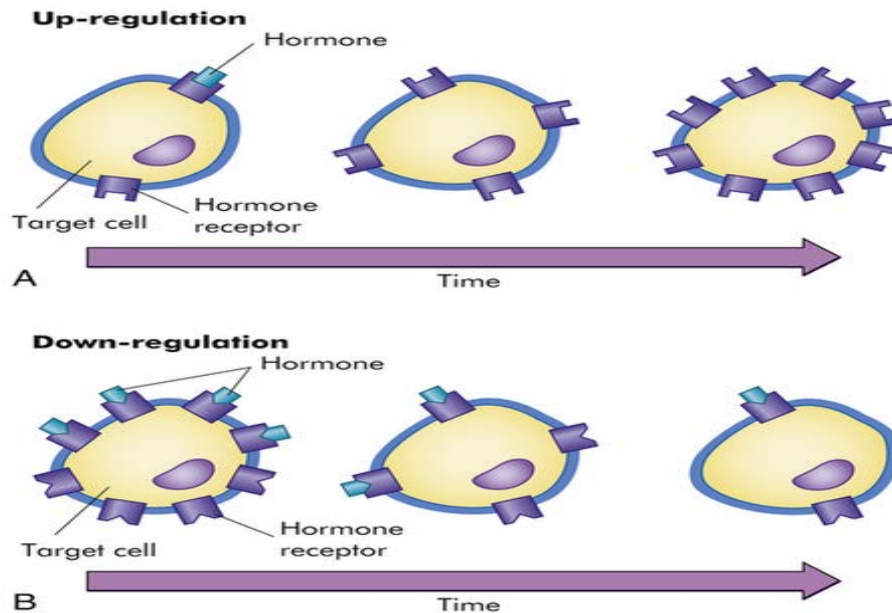


Figure 9 : Mécanismes de régulation hormonale(51)

2.7 Traitements de la dépression

La prise en charge de la dépression relève du domaine médical. Je reviendrai dans une seconde partie sur le rôle du pharmacien d'officine dans cette prise en charge.

2.7.1 Traitements pharmacologiques

Les différentes classes d'antidépresseurs et leurs mécanismes d'action seront résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

2.7.1.1 Inhibition de la recapture des neurotransmetteurs

Ils vont agir en inhibant les transporteurs permettant la recapture des neurotransmetteurs(52) : ceux-ci seront en plus grande quantité au niveau de la fente synaptique et leur recapture sera limitée.

2.7.1.1.1 Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Parmi les antidépresseurs tricycliques, on retrouve :

- Amitriptyline
- Clomipramine
- Imipramine
- Trimipramine
- Maprotiline
- Dosulépine
- Doxépine
- Amoxapine
- Désipramine

Ces molécules sont peu sélectives et provoquent beaucoup d'effets indésirables pour le patient comme par exemple une sédation, de la sécheresse buccale, une constipation ou encore de la tachycardie.

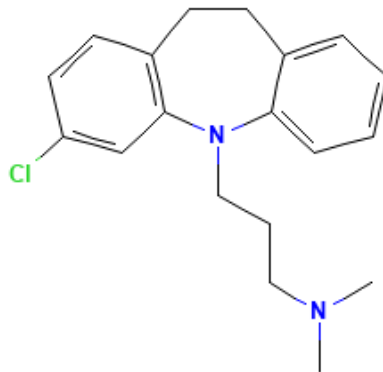


Figure 10 : Structure chimique de la Clomipramine(53)

2.7.1.1.2 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

Dans cette classe d'antidépresseurs, il y a 3 molécules :

- Venlafaxine
- Duloxétine
- Milnacipran

Ils vont venir inhiber les transporteurs SERT et NAT de façon plus sélective ce qui améliore leur tolérance.

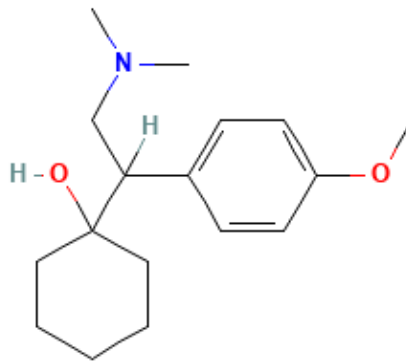


Figure 11 : Structure chimique de la Venlafaxine(54)

2.7.1.1.3 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRS vont inhiber le transporteur SERT de manière très sélective :

- **Fluoxétine**
- **Sertraline**
- **Fluvoxamine**
- **Escitalopram**
- **Citalopram**
- **Paroxétine**

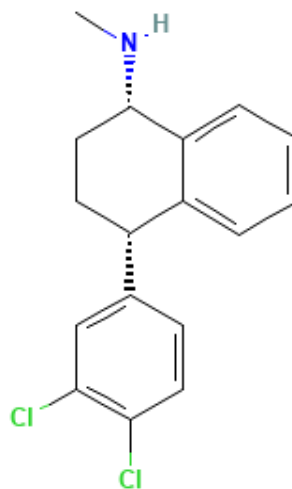


Figure 12 : Structure chimique de la Sertraline(55)

2.7.1.2 Inhibition de la dégradation des neurotransmetteurs

La monoamine oxydase a pour but d'éliminer les neurotransmetteurs présents dans la fente synaptique. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) empêchent leur dégradation et prolongent leur action.

2.7.1.2.1 IMAO non sélectif

Dans cette classe d'antidépresseurs, on a l'**l'iproniazide** qui va venir inhiber la monoamine oxydase de type A et B de manière irréversible. Elle est utilisée en dernière intention.

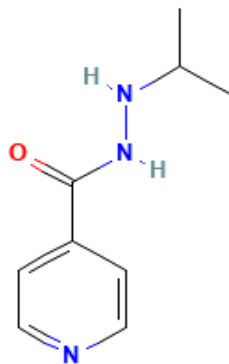


Figure 13 : Structure chimique de l'Iproniazide(56)

2.7.1.2.2 IMAO-A

On retrouve le **Moclobémide** qui agit de manière plus spécifique, elle sera ainsi mieux tolérée.

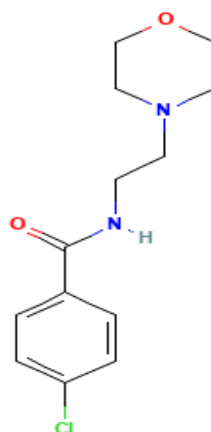


Figure 14 : Structure chimique du Moclobémide(57)



2.7.1.5 Autres antidépresseurs

Dans cette catégorie, on retrouve :

- La **Tianeptine** : augmente le taux de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe



- La **Vortioxétine** : empêche la recapture de la sérotonine



Tableau 2 : Récapitulatif des différentes classes d'antidépresseurs

Classes	Molécules	Mécanisme d'action
Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques	<ul style="list-style-type: none"> - Amitriptyline (LAROXYL®) - Clomipramine (ANAFRANIL®) - Imipramine (TOFRANIL®) - Trimipramine (SURMONTIL®) - Maprotiline (LUDIOMIL®) - Dosulépine (PROTHIADEN®) - Doxépine (QUITAXON®) - Amoxapine (DEFANYL®) - Désipramine (PERTOFRAN®) 	Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IRSNa	<ul style="list-style-type: none"> - Venlafaxine (EFFEXOR®) - Duloxétine (CYMBALTA®) - Milnacipran (IXEL®) 	Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> - Fluoxétine (PROZAC®) - Sertraline (ZOLOFT®) - Fluvoxamine (FLOXYFRAL®) - Escitalopram (SEROPLEX®) - Citalopram (SEROPRAM®) - Paroxétine (DEROXAT®) 	Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine
IMAO A et B	Iproniazide (MARSILID®)	Inhibition de la dégradation de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine
IMAO-A	Moclobémide (MOCLAMINE®)	Inhibition de la dégradation de la

		sérotonine et de la noradrénaline
Antidépresseurs tétracycliques	<ul style="list-style-type: none"> - Miansérine (ATHYMIL®) - Mirtazapine (NORSET®) 	Antagonisme des récepteurs α -2 présynaptiques adrénergiques et des récepteurs postsynaptiques sérotoninergiques
Mélatoninergique	<ul style="list-style-type: none"> - Agomélatine (VALDOXAN®) 	Augmentation de la libération de noradrénaline et de dopamine
Autres antidépresseurs	<ul style="list-style-type: none"> - Tianeptine (STABLON®) - Vortioxétine (BRINTELLIX®) 	Activité pro-sérotoninergique

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

2.7.2 Traitement non pharmacologique

Un professionnel de santé (psychologue, psychiatre) peut accompagner et proposer au patient de suivre une psychothérapie. Celle-ci peut être associée à un traitement antidépresseur dans les formes graves d'épisode dépressif ou seule pour les formes plus légères de dépression(62).

La psychothérapie reste préconisée dans tous les types de dépression : elle permet de diminuer les symptômes, les récives et amène à une guérison stable. Elle peut se réaliser dans un établissement de soins, en libéral ou dans un centre médico-psychologique (CMP).

Il existe différents types de psychothérapies qui ont prouvé scientifiquement leur efficacité(63) :

- **La thérapie cognitivo-comportementale** : le patient va prendre conscience que ses sentiments et ses émotions influencent son comportement face à un évènement ou une situation. Le but est d'aider le patient à modifier son comportement et trouver des solutions.
- **La thérapie interpersonnelle** : l'humeur du patient est directement liée aux relations interpersonnelles qu'il entretient. Le but est d'aider le patient à gérer ces relations afin d'améliorer sa santé mentale.
- **EMDR** (eye movement desensitization and reprocessing) : le but est de retraiter le traumatisme vécu par le patient par un rappel mental combiné à des mouvements oculaires afin de surmonter ce traumatisme.
- **La thérapie systémique** : les difficultés rencontrées par le patient doivent être interprétées en prenant compte de l'environnement et des relations avec les personnes qui entourent le patient afin de les aider à gérer leur relation.

Le choix de la thérapie relève du professionnel de santé en fonction des symptômes du patient.

2.8 Différences avec l'anxiété

Il convient à ce stade de bien distinguer la dépression de l'anxiété. L'anxiété se définit comme un trouble émotionnel passager avec un sentiment d'insécurité et d'inquiétude forte ressentie par le patient à différents moments de la vie(64).

L'anxiété peut devenir pathologique quand ces sentiments restent forts et persistants sans danger avec une perturbation de la vie quotidienne du patient : on parle alors de troubles anxieux. Ceux-ci peuvent conduire le patient à éviter certaines situations ou activités et nécessite une consultation médicale.

Il existe différentes formes de troubles anxieux comme par exemple :

- Le trouble anxieux généralisé (TAG)
- Le trouble de panique
- La phobie sociale
- La phobie spécifique
- Le trouble obsessionnel compulsif (TOC)
- L'état de stress post-traumatique

L'anxiété et la dépression sont donc deux troubles psychiques différents. Je vais maintenant axer mon propos sur les liens entre le microbiote intestinal et la dépression.

II. L'axe intestin-cerveau

1. Communication entre l'intestin et le cerveau

1.1 Définition

L'axe intestin-cerveau peut se définir comme la communication entre l'intestin et le cerveau. Le microbiote intestinal joue un rôle important dans ce dialogue : on peut le désigner comme l'axe microbiote-intestin-cerveau(65).

Cette communication est **bidirectionnelle** : le microbiote intestinal peut influencer le fonctionnement du cerveau et inversement, de manière directe ou indirecte (Figure 19).

La perturbation de cet axe microbiote-intestin-cerveau serait à l'origine de différentes pathologies comme les maladies neuropsychiatriques (dépression, anxiété), neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer), métaboliques (diabète, obésité) et gastro-intestinales (syndrome de l'intestin irritable, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)(66).

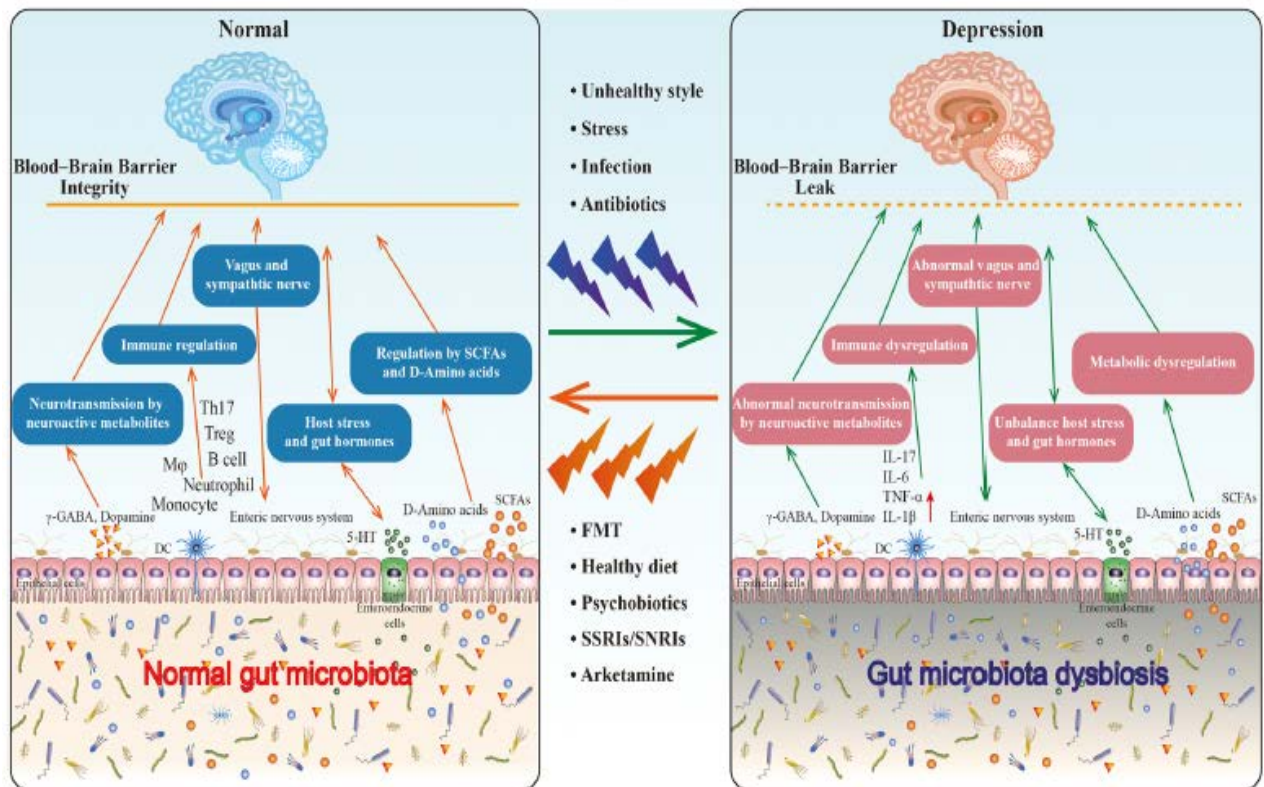


Figure 19 : Le rôle de l'axe cerveau-intestin-microbiote dans la dépression(67)

1.2 Le système nerveux

Le système nerveux est composé du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP). Il est constitué de nerfs et de cellules nerveuses appelées neurones permettant la diffusion d'informations du cerveau vers la périphérie du corps et inversement(68).

1.2.1 Le système nerveux central

1.2.1.1 Définition

Le système nerveux central est composé de :

- **L'encéphale** : centre de contrôle de la perception, des émotions, du mouvement, la réflexion, du langage et de la mémoire,
- **La moelle épinière (ou moelle spinale)** : reliée à l'encéphale au niveau du tronc cérébral, elle permet de faire circuler les informations nerveuses, par

l'intermédiaire des nerfs, entre l'encéphale et les nerfs périphériques de manière bidirectionnelle (Figure 20).

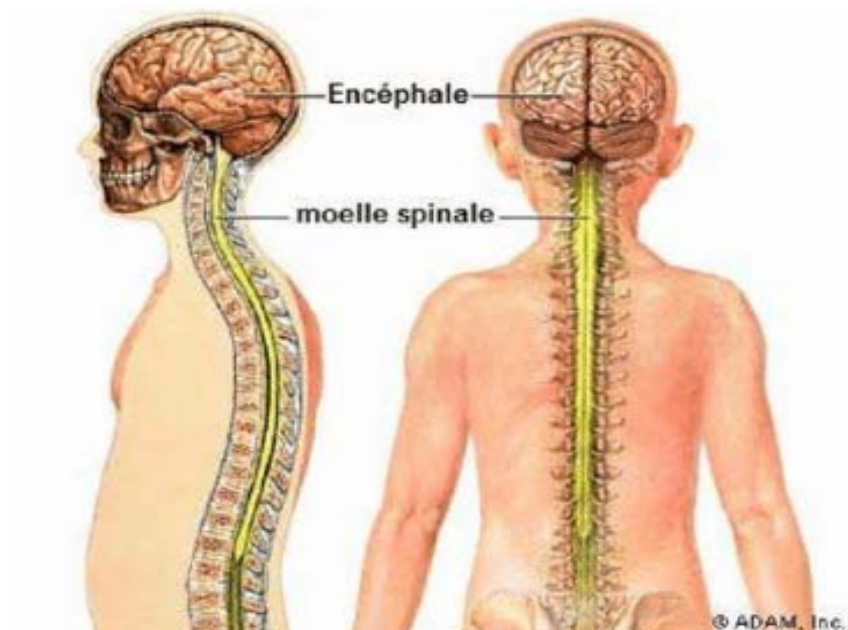


Figure 20 : Le système nerveux central(69)

1.2.1.2 Relais d'information entre le système nerveux central et la périphérie

Le SNC traite les informations sensorielles qu'il reçoit et est capable en retour d'émettre des informations motrices aux muscles, organes ou glandes en réponse aux stimuli.

La diffusion d'information se fait sous forme d'un message électrique appelé influx nerveux : celui-ci se propage de neurone en neurone par l'intermédiaire d'un axone (prolongement d'un neurone). L'axone se termine par une synapse qui correspond à une zone de connexion entre deux neurones : c'est à ce niveau que se fait la transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre(70).

L'influx nerveux peut se transmettre via deux types de synapses :

- Les synapses **chimiques** (Figure 21) : l'influx nerveux va permettre la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique et ceux-ci vont se fixer aux récepteurs du deuxième neurone assurant ainsi la transmission de l'influx nerveux,

- Les synapses **électriques** : permettent la transmission de l'influx nerveux entre les deux neurones par des impulsions électriques.

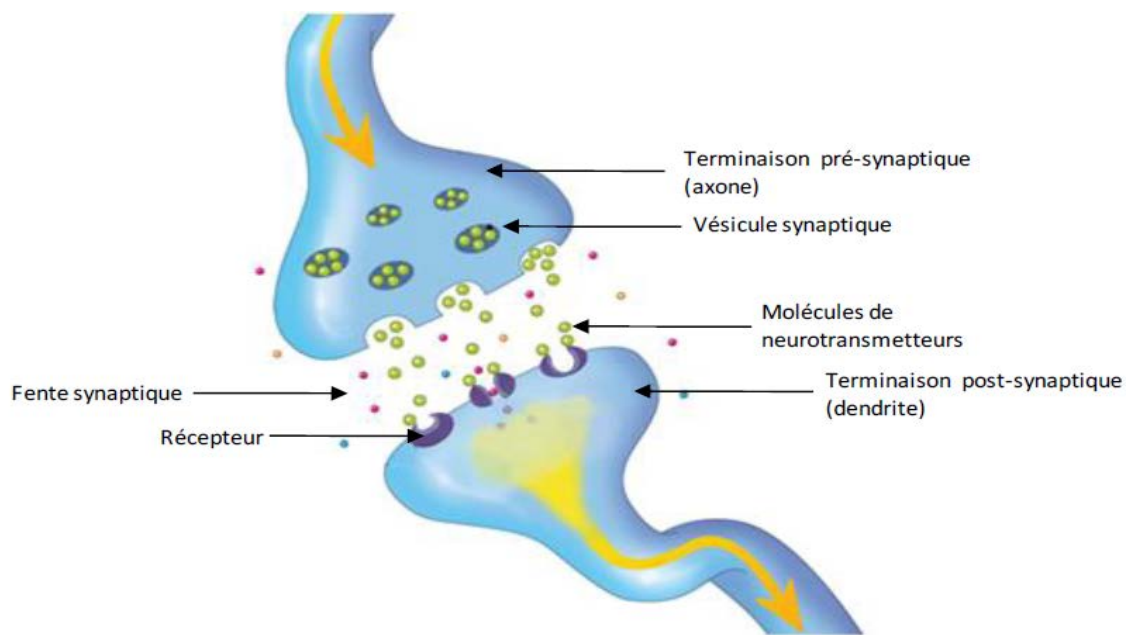


Figure 21 : Schéma d'une synapse chimique entre deux neurones(71)

1.2.2 Le système nerveux périphérique

Le SNP est constitué des nerfs situés à l'extérieur du SNC. Il reçoit des informations du SNC et envoie lui aussi des informations à ce dernier(72). Les nerfs afférents transmettent des informations sensibles vers le SNC et les nerfs efférents transmettent des informations motrices qui partent du SNC vers les muscles en réaction aux informations sensibles reçues. Il existe aussi des nerfs végétatifs dont le rôle est de diffuser des informations du SNC vers la périphérie pour maintenir les fonctions de l'organisme.

Le système nerveux périphérique est composé du :

- Système nerveux **somatique** : contrôle les mouvements volontaires de notre corps comme la marche et la position du corps,
- Système nerveux **autonome** : contrôle les activités involontaires de notre corps comme la respiration, la digestion, la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

Le système nerveux autonome est lui-même divisé en deux parties : le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique.

1.2.2.1 Le système nerveux sympathique

Le système nerveux sympathique prépare le corps à faire face à une situation de stress ou d'urgence en augmentant les fonctions de l'organisme : accélération du rythme cardiaque, dilatation des voies respiratoires et des pupilles.

1.2.2.2 Le système nerveux parasympathique

Le système nerveux parasympathique va, à l'inverse du système nerveux sympathique, ralentir les fonctions de l'organisme : ralentissement du rythme cardiaque, de la pression artérielle et de la respiration. Il va aussi stimuler la digestion et garder l'énergie produite pour restaurer l'organisme.

Ces deux systèmes opposés permettent à l'organisme de s'adapter en permanence aux différentes situations auxquelles il doit faire face : effort intense, repos, digestion, ... (Figure 22).

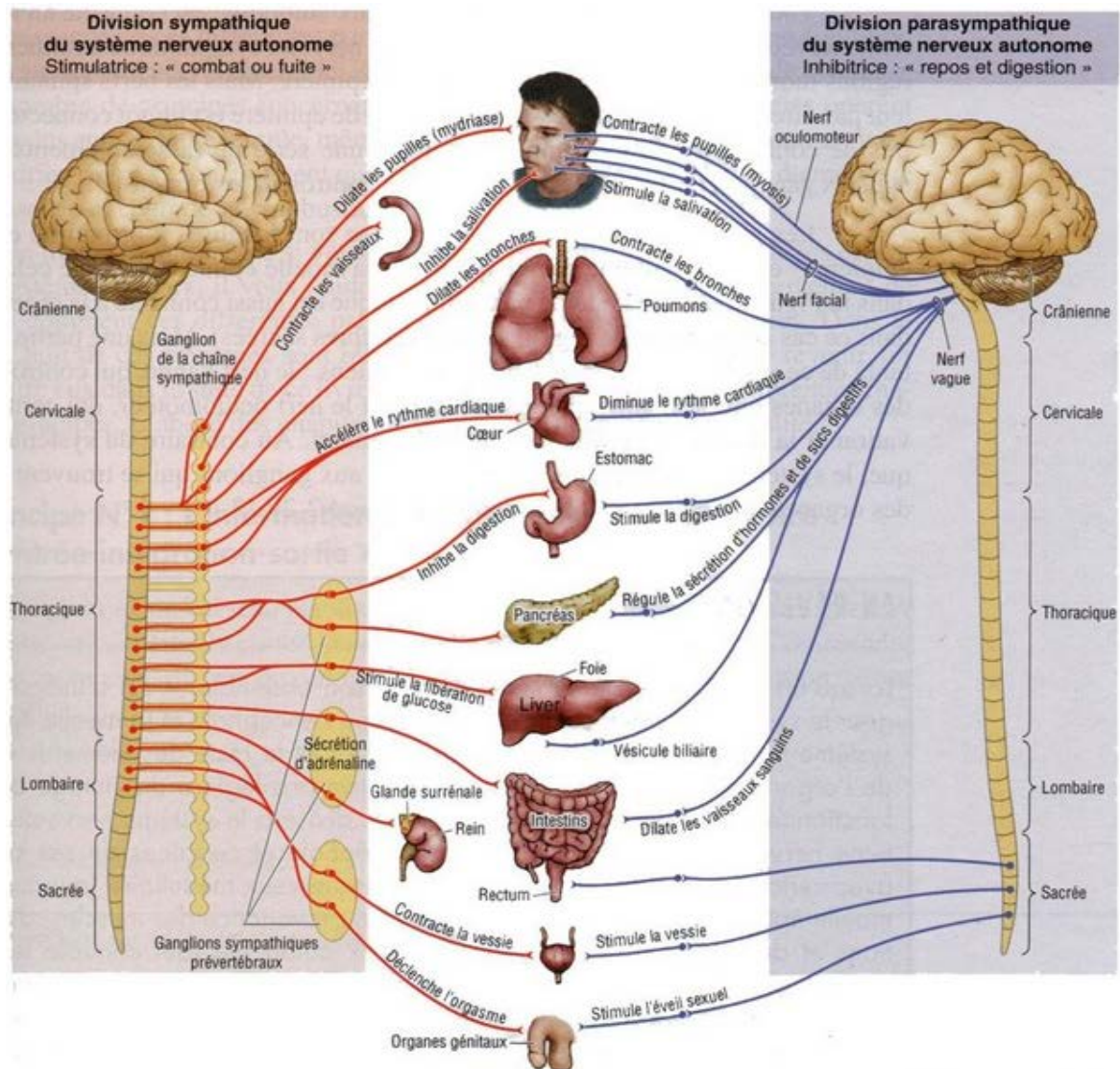


Figure 22 : Système nerveux sympathique et parasympathique(73)

1.2.3 Le système nerveux entérique

1.2.3.1 Définition

Le système nerveux entérique (SNE) fait partie du système nerveux autonome(74). Le SNE contient localement des réseaux de neurones interconnectés, appelés ganglions, qui le rend autonome. On retrouve principalement le plexus mésentérique et le plexus sous-muqueux. Le plexus mésentérique s'étend de l'œsophage à l'anus tandis que le plexus sous-muqueux est localisé au niveau de l'intestin grêle et du côlon.

1.2.3.2 Fonctions

Il contrôle ainsi la motricité intestinale, la barrière épithéliale intestinale, l'absorption des nutriments ou encore la sécrétion de substances nécessaires à la digestion des aliments(75).

Celui-ci va communiquer avec le SNC par l'intermédiaire du nerf vague pour répondre aux besoins du système digestif. Le SNC reçoit des informations du tube digestif grâce aux neurones afférents comme la douleur, la faim, la satiété ou encore la glycémie. Le SNC est capable en réponse d'émettre des signaux via les neurones efférents vers le tube digestif pour par exemple provoquer la salivation, la sécrétion d'acide dans l'estomac ou la défécation.

1.2.3.3 Pourquoi l'appelle-t-on « notre deuxième cerveau » ?

Le système nerveux entérique comporte environ 200 à 600 millions de neurones répartis le long du tube digestif(76). Il s'agit d'un système autonome capable de communiquer avec les neurones du système nerveux central. Ceci a contribué à son surnom de « deuxième cerveau » mais cette désignation est limitée car en comparaison, notre cerveau est composé d'environ 100 milliards de cellules nerveuses.

Aussi, plus de 95 % de la sérotonine, neurotransmetteur qui participe à la régulation de l'humeur et la sensation de bien-être, est produite par l'intestin. Ceci pourrait expliquer le développement de troubles de l'humeur comme la dépression en cas de déficit de production de sérotonine par l'intestin.

2. Différentes voies de signalisation entre le système nerveux entérique et le système nerveux central

2.1 Voie sanguine

La circulation sanguine est un système très vaste de communication entre les différents organes du corps (Figure 23). Celle-ci est organisée en un réseau artériel et veineux : les artères transportent le sang (riche en oxygène) du cœur vers la périphérie et les veines amènent le sang (riche en CO₂) de la périphérie vers le cœur(77).

Les artères et les veines mésentériques irriguent l'intestin grêle. Le sang est un véhicule de substances comme des hormones, des molécules ou encore des éléments produits par le système immunitaire.

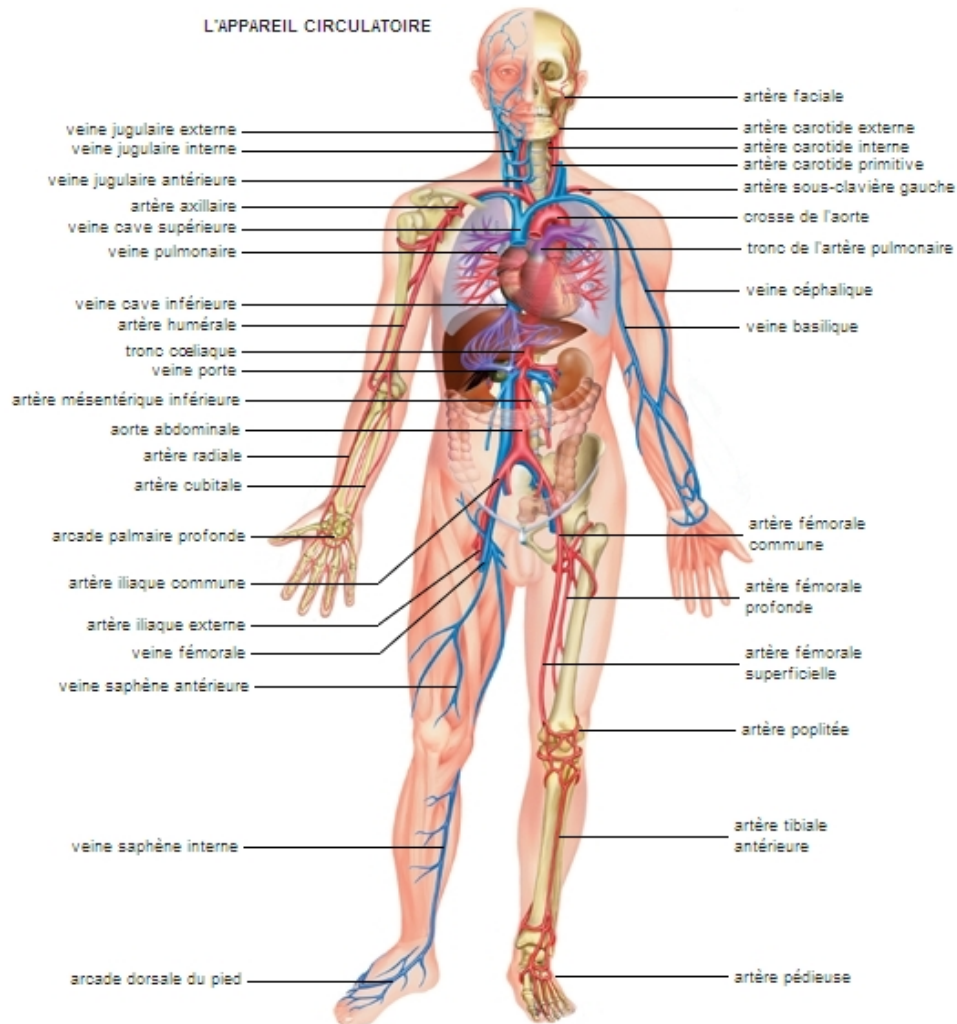


Figure 23 : L'appareil circulatoire(78)

2.2 Voie nerveuse : l'importance du nerf vague

2.2.1 Définition

Le nerf vague, aussi appelé nerf parasympathique ou pneumogastrique, appartient à la Xème paire des nerfs crâniens du système parasympathique (système nerveux autonome)(79). C'est un nerf mixte, à la fois moteur et sensitif : il transmet les

informations motrices aux organes innervés par celui-ci et les informations sensibles des organes vers le système nerveux central.

Il part du tronc cérébral pour innerver le cou, le thorax et l'abdomen. Le nerf vague va se diviser pour former le nerf vague droit et le nerf vague gauche qui se terminent tous les deux au niveau de l'abdomen(80).

Le nerf vague est composé de :

- Fibres nerveuses **afférentes** (sensitives) : transmission d'information des viscères au SNC,
- Fibres nerveuses **efférentes** (motrices) : transmission d'information du SNC aux viscères.

2.2.2 Rôles du nerf vague

Le nerf vague va venir innerver la muqueuse et les muscles du tube digestif pour identifier les signaux par l'activation de récepteurs et ainsi les transmettre au système nerveux central (Figure 24).

Grâce aux ramifications nerveuses du nerf vague, celui-ci peut agir sur différents organes comme par exemple le tube digestif en ralentissant le transit intestinal ou le cœur en ralentissant le rythme cardiaque : il a un rôle régulateur(81).

Le nerf vague serait aussi impliqué dans la faim, le rassasiement, le stress, l'anxiété et dans le contrôle de l'inflammation.

2.2.3 Nerf vague et troubles de l'humeur

L'étude de *Siopi, E., Galerne, M., Rivagorda, M. et al. (2023)*(82) a été réalisée chez 280 souris. Parmi elles, des souris témoins (CT) et des souris ayant subi un stress léger chronique imprévisible (UCMS) pendant 8 semaines.

Le but de cette étude était de savoir si les perturbations du microbiote intestinal des souris UCMS nécessitaient le nerf vague pour induire un comportement de type dépressif chez les souris saines.

À la fin du protocole UCMS, les chercheurs ont récupéré le microbiote fécal des souris ayant un stress chronique et l'ont transféré aux souris saines. Les souris receveuses

ont développé un comportement dépressif : diminution de la consommation de saccharose, latence pour se nourrir, inactivité, ...

Le microbiote des souris dépressives stimule le nerf vague et provoque des déficits en neurotransmetteurs comme la sérotonine et de la dopamine au niveau du système nerveux central avec une inflammation et des déficits dans la neurogénèse associés à la dépression.

Pour savoir si le nerf vague a une action dans la transmission de cet état dépressif, les chercheurs ont réalisé une vagotomie subdiaphragmatique (c'est-à-dire une section du nerf vague) chez des souris ayant reçu un microbiote perturbé venant de souris dépressives. Ils ont remarqué que ces souris ne développaient plus de comportement dépressif provoqué par le microbiote perturbé.

Les résultats de cette étude montrent que le nerf vague est essentiel dans la transmission d'un état dépressif après le transfert d'un microbiote fécal perturbé. Sans le nerf vague, toute communication ne serait pas possible entre le cerveau et l'intestin.

2.3 Voie endocrinienne : signalisation chimique entre l'intestin et le cerveau

2.3.1 Signalisation directe

2.3.1.1 Exemple des acides gras à chaîne courte

Le microbiote intestinal est capable de produire des **acides gras à chaîne courte** comme par exemple le propionate, le butyrate ou l'acétate par fermentation des fibres provenant de notre alimentation.

L'étude de *Schroeder et al. (2006)*(83) a montré que l'on pouvait moduler le comportement de type dépressif grâce aux AGCC. Les chercheurs ont administré à des souris du butyrate de sodium (inhibiteur de l'histone désacétylase) pendant 28 jours de façon aiguë ou chronique et ont ensuite évalué l'anxiété et le comportement dépressif de ces souris en contrôlant l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau, associé à la dépression, et l'acétylation des histones. Ainsi, l'administration aiguë de butyrate de sodium a entraîné une hyperacétylation des histones et donc une augmentation de l'expression du BDNF. L'administration chronique de butyrate de

sodium a montré une réduction des comportements anxieux et dépressifs chez ces souris.

Ces acides gras à chaîne courte jouent le rôle de messagers moléculaires entre l'intestin et le cerveau. Ainsi, notre alimentation aurait une influence sur le développement d'un comportement dépressif mais celle-ci pourrait aussi servir à corriger ce comportement dépressif par l'intermédiaire des AGCC.

2.3.2 Signalisation indirecte

2.3.2.1 Les neurotransmetteurs : exemple de la sérotonine

La sérotonine, aussi appelée 5-hydroxytryptamine, est un neurotransmetteur permettant la communication entre les neurones (Figure 24). La sérotonine est fabriquée à partir d'un acide aminé retrouvé dans notre alimentation (riz complet, produits laitiers, œufs, viande, poisson, amandes, ...) : le tryptophane(84).

La sérotonine est impliquée dans la régulation de notre humeur, de l'appétit, du sommeil, de la motilité intestinale ou encore la perception de la douleur.

Les cellules entérochromaffines de l'intestin sont des cellules du tube digestif qui produisent des neurotransmetteurs tels que la sérotonine(85). Cette production peut être influencée par les métabolites produits par les bactéries du microbiote intestinal comme l'indole, les acides biliaires secondaires ou la tyramine.

L'étude de *Yano et al. (2015)*(86) a été réalisée chez des souris GF (sans microbiote intestinal) et des souris SPF (colonisées par un microbiote) pour savoir si les bactéries de l'intestin influencent la production de sérotonine. Les souris GF ont des taux de sérotonine dans le côlon et le sang plus faibles par rapport aux souris SPF. Cependant, il n'y a pas de différence concernant le nombre de cellules entérochromaffines : la diminution des taux de sérotonine serait plutôt due à une anomalie de production qu'à un déficit de cellules entérochromaffines. Pour montrer cela, les chercheurs ont inoculé le microbiote des souris SPF aux souris GF. Les souris GF ont des taux de sérotonine dans le côlon et le sang restaurés : le microbiote intestinal joue un rôle dans la production de sérotonine.

Dans la même étude, les souris SPF ont été traitées par différents antibiotiques pour détruire les bactéries du microbiote intestinal. Ces souris ont un déficit en sérotonine

comme retrouvé chez les souris GF : un traitement antibiotique peut moduler les taux de sérotonine et le microbiote intestinal a un rôle important dans la production de sérotonine par les cellules entérochromaffines.

2.4 Voie immunitaire

2.4.1 Exemple de la microglie

Le microbiote intestinal a un rôle important dans la maturation et le développement du système immunitaire comme la microglie. Les cellules microgliales sont les macrophages du SNC permettant de lutter contre les pathogènes, de réguler l'inflammation ou encore de réparer les tissus(87). Elles sont capables de surveiller leur environnement et de s'activer en cas d'infection ou de lésion pour maintenir l'homéostasie au sein du SNC (Figure 24).

L'étude d'*Erny et al. (2015)*(88) a été réalisée chez des souris colonisées par un microbiote intestinal (SPF) et des souris sans microbiote intestinal (GF). Les chercheurs ont voulu savoir si les cellules microgliales des souris SPF ont besoin d'un apport constant de bactéries résidentes du microbiote. Pour cela, ils ont traité les souris SPF avec une antibiothérapie large spectre pendant 4 semaines : les souris ont présenté une hypertrophie du caecum et une immaturité des microglies comme retrouvé chez les souris GF. L'antibiothérapie n'a pas modifié le nombre de microglies mais leurs morphologies comme la longueur des dendrites, le nombre de ramification ou leur volume. Les résultats de cette étude montrent le rôle important du microbiote intestinal dans le développement normal des cellules microgliales.

Les chercheurs ont voulu savoir si le microbiote intestinal était capable de restaurer les cellules microgliales altérées. Les souris GF ont cohabité pendant 6 semaines avec des souris SPF ayant un microbiote complexe et ont ensuite été examinées. La taille du caecum des souris GF est similaire à celui des souris SPF et la morphologie des microglies a été restaurée (longueur des dendrites, ramifications, segments) mais de façon incomplète. Pour avoir une idée de la colonisation bactérienne, une PCR (polymerase chain reaction) quantitative a été réalisée et a montré une augmentation du nombre de groupes bactériens chez les souris ayant cohabité ensemble : la complexité du microbiote fécal est nécessaire au maintien de la microglie.

2.4.2 Les cytokines

En réponse à un élément étranger dans l'organisme, les cellules du système immunitaire sont capables de sécréter de petites molécules appelées cytokines. Celles-ci permettent aux cellules immunitaires de communiquer entre elles à distance et de déclencher la réponse immunitaire.

Une méta-analyse comportant 24 études chez des patients atteints de dépression majeure et mesurant la concentration de différentes cytokines chez ces derniers comme le $\text{TNF}\alpha$, l'IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-2, IL-8, IL-10 et l'IFN(89). Les résultats ont montré des concentrations plus élevées chez les patients atteints de dépression majeure par rapport aux personnes témoins pour le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL-6 qui sont des cytokines pro-inflammatoires. Il n'y a pas eu de différences pour ce qui est des autres cytokines. Cette méta-analyse suggère que la dépression serait associée à une activation de la réponse immunitaire.

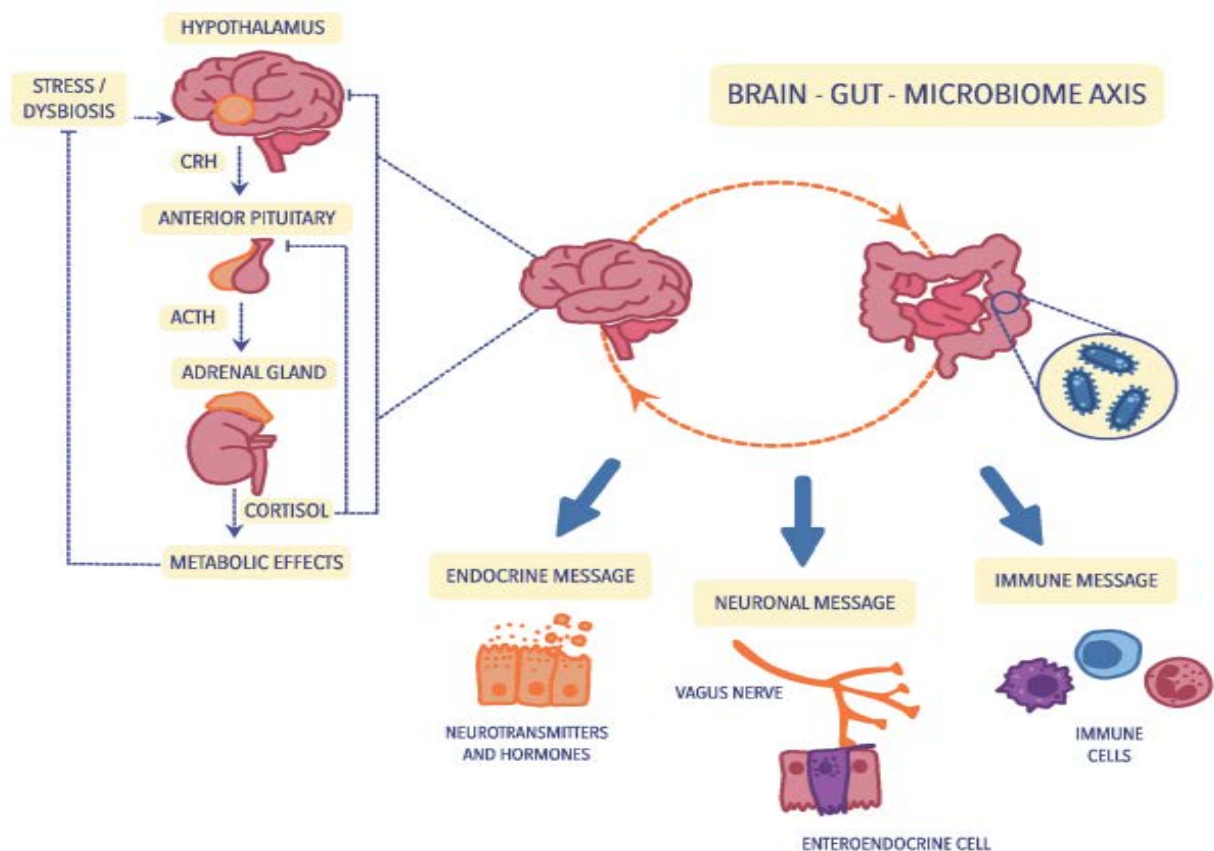


Figure 24 : La communication bidirectionnelle de l'axe microbiote-intestin-cerveau est assurée par les voies immunitaires, neuroendocrines et neuronales(90)

III. Prise en charge de la dépression par modulation du microbiote intestinal

Il existe trois principales voies dans la modulation du microbiote intestinal : l'alimentation, la transplantation fécale et l'usage de psychobiotiques. Nous allons nous intéresser plus en détail sur l'influence que peuvent avoir ces trois voies sur le microbiote intestinal et la survenue de dépression.

1. Alimentation

1.1 Régime occidental

Le régime de type occidental se compose essentiellement d'aliments riches en sucres, en graisses saturées, de divers aliments transformés et il se caractérise par un déficit d'apport en fibres(91).

Ce type d'alimentation est à l'origine d'une dysbiose intestinale entraînant une **inflammation chronique de l'intestin** avec pour conséquence la survenue de maladies telles que l'obésité, le diabète et les MICI.

1.2 Régime méditerranéen

Le régime de type méditerranéen correspond à une alimentation riche en légumes, fruits, légumineuses, céréales complètes, poissons, fruits de mer, viande blanche et huile d'olive(92). Celui-ci limite la consommation de viande rouge, charcuterie, produits laitiers (beurre, crème), produits transformés et repose aussi sur une consommation modérée d'alcool (Figure 25).

Le régime méditerranéen permet de réduire le risque de maladies cardiovasculaires (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et aussi les facteurs de risques cardiovasculaires (cholestérol, diabète, hypertension artérielle, surpoids). Il apporterait ainsi des effets bénéfiques sur la santé mentale.

En effet, une méta-analyse a été élaborée dans le but de démontrer le lien entre l'alimentation et la survenue de dépression(93). Les chercheurs ont montré que les personnes ayant une bonne adhésion au régime de type méditerranéen avait moins

de risque de développer une dépression (diminution de 33 % de ce risque) par rapport aux personnes ayant une faible adhésion pour ce régime. Au contraire, l'étude a montré que les personnes ayant suivi un régime alimentaire pro-inflammatoire étaient plus à risque de dépression. Ainsi, une alimentation anti-inflammatoire permettrait de prévenir la survenue de troubles dépressifs.

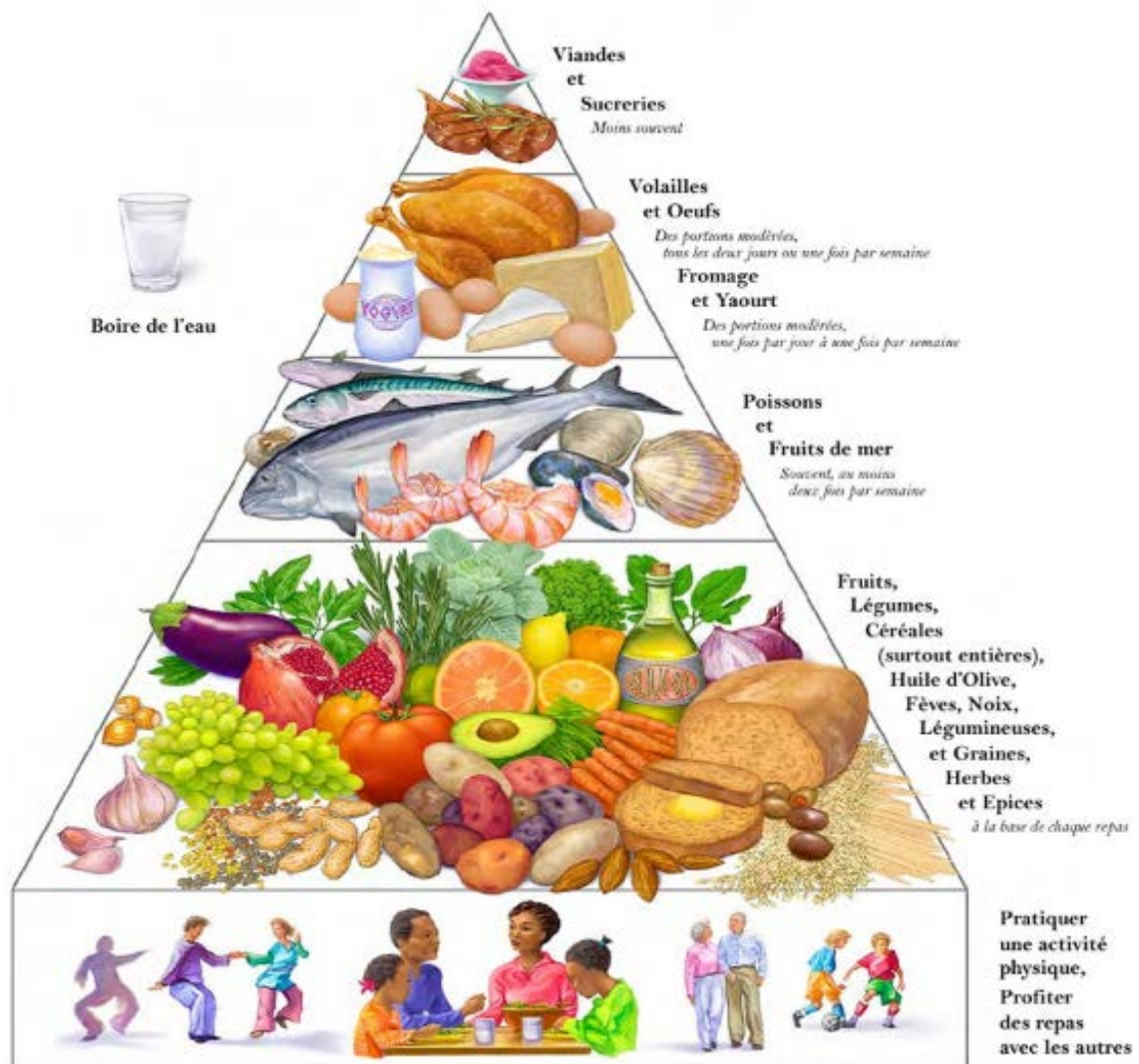


Figure 25 : La pyramide du régime méditerranéen en une image(94)

1.3 Influence du régime alimentaire sur la survenue de dépression

Une récente étude a comparé le régime méditerranéen et d'autres régimes sains et le risque de survenue de troubles dépressifs. L'étude *REGICOR*(95) a montré que, après 6 ans de suivi, les participants ayant maintenu un régime de type méditerranéen avaient 16 % de risques en moins de développer des symptômes dépressifs. De plus,

ceux qui suivaient les recommandations diététiques de l'OMS ont présenté 19 % de risques en moins de développer des troubles dépressifs après 12 ans de suivi.

Cette étude suggère que l'alimentation méditerranéenne pourrait être une stratégie complémentaire dans la prévention du risque de survenue de dépression. Des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer l'intérêt du régime méditerranéen dans la réduction des symptômes de la dépression.

2. Transplantation de microbiote fécal

2.1 Définition

La transplantation fécale consiste à transférer le microbiote fécal contenu dans les selles d'un donneur sain à un receveur présentant une perturbation de son microbiote intestinal en vue d'un effet thérapeutique(96).

2.2 Indication

Actuellement, il y a une seule indication à la transplantation fécale : l'infection à ***Clostridiodes difficile* multi-récidivante**(97). La transplantation de microbiote fécal peut être proposée chez un patient qui a fait au moins deux récurrences, c'est-à-dire au moins trois épisodes d'infections à *Clostridiodes difficile*. Avec la transplantation fécale, on peut espérer jusqu'à 90% de guérison contre 30% de guérison avec une antibiothérapie : le but est de restaurer un microbiote intestinal équilibré chez le patient.

La transplantation fécale fait également l'objet de recherches dans l'optique d'une utilisation orientée vers d'autres pathologies comme par exemple la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, les maladies métaboliques ou encore les maladies neuropsychiatriques.

Aussi, la transplantation de microbiote fécal pourrait faire évoluer la prise en charge de la dépression : en transférant un microbiote intestinal sain à un patient souffrant de dépression, cela pourrait permettre de rétablir le microbiote intestinal du patient et ainsi améliorer les symptômes de la dépression.

2.3 Transplantation fécale et dépression

Une méta-analyse comportant 21 études a été réalisée afin de montrer l'efficacité de la transplantation fécale dans la survenue de dépression(98). Les chercheurs ont observé une réduction des symptômes dépressifs suite à la transplantation de microbiote fécal de sujets sains. De plus, la transplantation de microbiote fécal de sujets atteints de dépression à des receveurs sains a montré un transfert des symptômes dépressifs chez ces derniers. La transplantation fécale est une technique médicale encadrée avec des critères stricts de sélection des donneurs (données cliniques et tests de laboratoire). Cependant, malgré la sélection des donneurs, il existe un risque de transmission d'une infection ou d'une maladie chez le receveur qui n'est pas à exclure.

La transplantation fécale pourrait ainsi avoir un intérêt dans le traitement de la dépression. Des recherches supplémentaires avec des tailles d'échantillons plus importantes sont néanmoins nécessaires pour évaluer l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal comme traitement éventuel de la dépression.

3. Utilisation de psychobiotiques : effets bénéfiques pour l'Homme

3.1 Définitions : probiotiques, prébiotiques et psychobiotiques

Les termes probiotiques et prébiotiques sont utiles à définir afin de comprendre ce qu'est un psychobiotique.

Selon l'International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), les probiotiques sont « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte »(99).

Les prébiotiques sont définis comme « un substrat qui est utilisé sélectivement par les microorganismes hôtes conférant un bénéfice pour la santé »(100).

Les probiotiques sont donc des microorganismes vivants qui vont coloniser le microbiote intestinal ; tandis que les prébiotiques serviront de « nourriture » aux microorganismes présents dans le microbiote intestinal du patient.

Les psychobiotiques sont eux définis comme « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, produisent un avantage pour la sante chez les patients souffrant de maladies psychiatriques »(101).

Cette définition sous-entend des effets positifs sur l'anxiété et la dépression par la relation entre les bactéries du microbiote intestinal et le système nerveux central(102). Les principales souches bactériennes utilisées contre la dépression sont les *Lactobacilles* et les *Bifidobactéries*. Au niveau de l'intestin, les psychobiotiques permettent de renforcer la barrière intestinale afin d'empêcher le passage des pathogènes qui provoqueraient une réaction inflammatoire localement. De plus, les psychobiotiques entraînent la production de neurotransmetteurs qui auront des effets sur le système nerveux central par le biais du nerf vague (Figure 26).

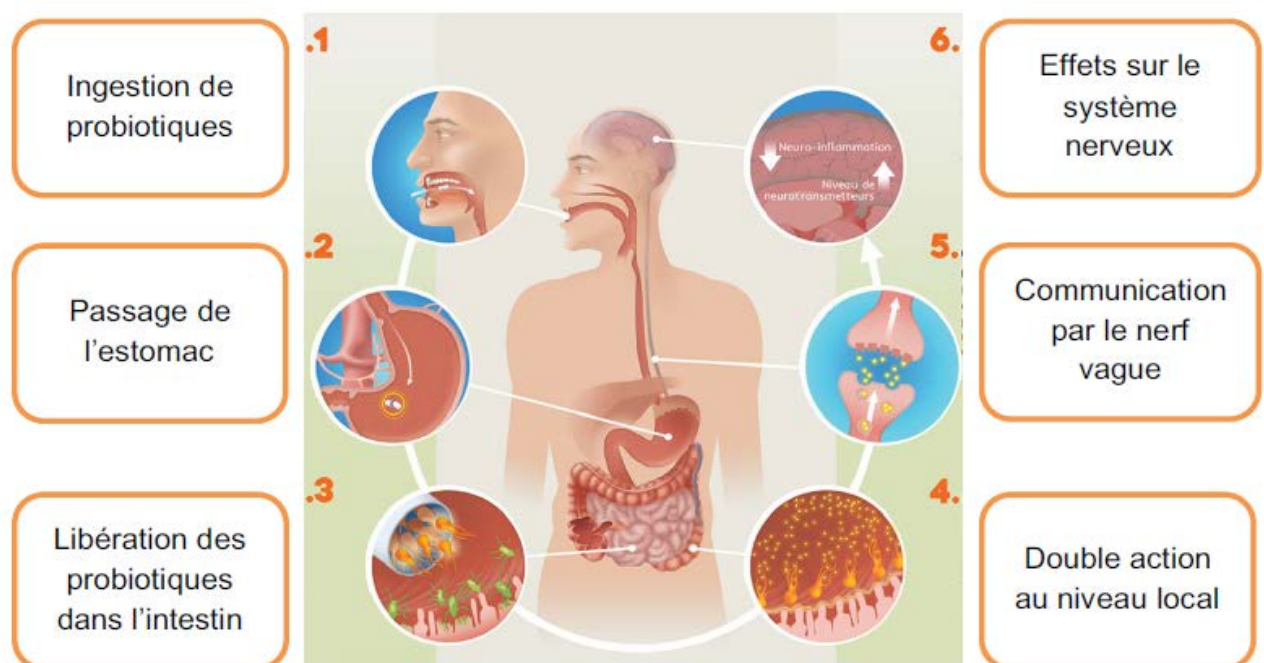


Figure 26 : Mécanisme d'action des psychobiotiques(103)

3.2 Effets des psychobiotiques dans la dépression

Une méta-analyse regroupant 38 études a été réalisée à la fois sur l'animal et chez l'Homme(104). Dans ces études, les chercheurs ont utilisé *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, et *B. infantis*) et *Lactobacillus* (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* et *L. casei*) à des doses comprises entre 10^8 et 10^{10} unités formant colonies (UFC) pendant 2 semaines chez l'animal et 4 semaines chez l'Homme. Les résultats ont

montré une amélioration des comportements et symptômes d'anxiété et de dépression chez les deux espèces.

Une autre méta-analyse a inclus des essais contrôlés randomisés (ECR)(105) avec des patients présentant une dépression et des volontaires sains (Tableau 3). Celle-ci a montré que les probiotiques utilisés diminuaient les symptômes de la dépression chez les patients qui en sont atteints. Les probiotiques ont aussi eu un effet sur les volontaires sains. Cependant, le régime alimentaire, les médicaments et la petite taille d'échantillons de certaines études auraient pu affecter les résultats de cette méta-analyse.

Tableau 3 : Caractéristiques des ECR inclus pour la méta-analyse(105)

Étude, année, pays	Sujets, nombre total de cas	Prenez des médicaments ; Durée	Espèce, posologie	Échelle de la dépression
Mohammadi, 2015, Iran	Travailleurs pétrochimiques sains âgés de 20 à 60 ans, 45 (20/25)	6 semaines	<i>Actobacillus casei</i> 3 x 10 ³ UFC/g, <i>L. acidophilus</i> 3 x 10 ⁷ UFC/g, <i>L. rhamnosus</i> 7 x 10 ⁹ UFC/g, <i>L. bulgaricus</i> 5 x 10 ⁸ UFC/g, <i>Bifidobacterium breve</i> 2 x 10 ¹⁰ UFC/g, <i>B. longum</i> 1 x 10 ⁹ UFC/g, <i>S. thermophilus</i> ⁸ .	Échelle d'anxiété et de stress de dépression (DASS)
Akkasheh, 2015, Iran	Patients âgés de 20 à 55 ans atteints de TNM, 40 (20/20)	Une gélule par jour ; 8 semaines	<i>L. acidophilus</i> 2 x 10 ⁹ UFC/g, <i>L. casei</i> 2 x 10 ⁹ UFC/g, <i>Bifidobacterium bifidum</i> 2 x 10 ⁹ UFC/g.	Inventaire de la dépression de Beck (BDI)
Steenbergen, 2015, Pays-Bas	Environ 20 ans; jeunes adultes en bonne santé, 40 (20/20)	Un sachet par jour ; 4 semaines	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> (W19 et W58), 2,5 x 10 ⁹ UFC/g.	BDI
Messaoudi, 2011, France	Volontiers sains de 30 à 60 ans, 55 (29/26)	1,5 g/jour; 30 jours	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175, 3 et 10 ⁹ UFC.	Anxiété et dépression des hôpitaux (HADS-D)
Shinkai, 2013, Japon	Adultes âgés de 65 ans et plus, 278 (93/92/93)	Une gélule par jour; 20 semaines	<i>Lactobacillus pentosus</i> souche souche b240, Faible dose de groupe 2 x 10 ⁹ cellules, Groupe à forte dose 2 x 10 ¹⁰ cellules.	Profil des États de l'humeur (POMS): Dépression-déjection

Plusieurs études ont été réalisées sur des animaux et des humains (hommes et femmes)(106) pour comprendre l'intérêt des différentes souches de psychobiotiques dans la prise en charge de la dépression (Tableau 4).

Tableau 4 : La liste des psychobiotiques et leurs effets psychopositifs(107)

B.adolescentis	Réduction significative de la dépression et de l'anxiété mesurées par des questionnaires validés par la réduction de l'IL-6
L.rhamnosus	Antidépresseur par augmentation des concentrations du GABA
B.longum	Diminution de la dépression par augmentation des concentrations du GABA, augmentation des interactions sociales
L.plantarum	Diminution de l'anxiété liée au stress provoquée par les examens universitaires par réduction du cortisol salivaire
L.helveticus	Effets anxiolytiques et antidépresseurs par augmentation des concentrations de sérotonine, du BDNF Diminution de l'ACTH et du cortisol
L.paracasei	Réduction du stress, de l'anxiété et des traits dépressifs par augmentation des concentrations de sérotonine et dopamine

Les références des principales souches utilisées ici sont : *B. adolescentis* TBRC 7154, *L. rhamnosus* (JB-1), *B. longum* 1714, *L. plantarum* 90sk et *L. plantarum* SK321, *L. helveticus* IDCC3801 et *L. paracasei* W20.

Les psychobiotiques auraient un rôle dans la réduction et la prévention des troubles anxieux et dépressifs : les études sur ce sujet sont de plus en plus nombreuses et prometteuses mais des recherches supplémentaires sont indispensables pour déterminer les bénéfices réels des psychobiotiques.

Il est à noter que depuis 2012, l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) a indiquée qu'il fallait prouver qu'un probiotique possède un effet bénéfique sur la santé pour obtenir une allégation de santé. Depuis 2012, l'EFSA n'a délivrée aucune allégation de santé concernant les probiotiques(108). Il existe une seule exception concernant la vente de yaourts fermentés qui ont une allégation de santé pour l'intolérance au lactose : c'est la seule allégation autorisée.

IV. Autres associations

Après avoir développé mon propos sur le microbiote intestinal et la dépression, nous allons nous intéresser à la prise en charge de l'anxiété et/ou du stress par la phytothérapie et la micronutrition, deux domaines que le pharmacien d'officine pourra conseiller au patient.

1. Plantes médicinales

Une plante médicinale est une « plante dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses »(109). En France, pour qu'une plante soit médicinale, il faut qu'elle soit inscrite sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française ou européenne.

Notre microbiote intestinal est en capacité de métaboliser certains composés que l'on peut retrouver dans les plantes utilisées en phytothérapie afin de les rendre actifs comme par exemple les flavonoïdes aux propriétés antioxydantes, les polysaccharides, les terpènes ou encore les alcaloïdes(110). Ces plantes peuvent avoir un impact sur le microbiote intestinal comme nous le verrons ci-dessous avec l'exemple du Millepertuis.

1.1 Plantes anxiolytiques

Les plantes anxiolytiques ont des propriétés sédatives. Elles sont principalement utilisées pour soulager une anxiété légère(111). Il faut au minimum 2 semaines de traitement pour voir apparaître les effets. S'il n'y a pas d'amélioration des symptômes, un avis médical sera nécessaire.

1.1.1 La Valériane (*Valeriana officinalis*)

Elle a un usage médical bien établi (UMBE) dans les troubles mineurs du sommeil et les tensions nerveuses légères. Elle peut être utilisée pour 2 à 4 semaines sans dépasser 6 semaines de traitement(112).

- Déconseillé : avant l'âge de 12 ans, femme enceinte, femme allaitante
- Effets indésirables : insomnie, troubles digestifs

- Contre-indications : hypersensibilité aux composés de la Valériane

1.1.2 La Passiflore (*Passiflora incarnata*)

Elle est utilisée dans les troubles mineurs du sommeil, les symptômes légers de stress ainsi que dans l'éréthisme cardiaque(113).

- Déconseillé : femme enceinte, femme allaitante, avant l'âge de 12 ans
- Contre-indications : hypersensibilité aux composés de la Passiflore

1.1.3 L'aubépine (*Crataegus monogyna*)

C'est une plante utilisée dans les troubles mineurs du sommeil (à partir de 12 ans) et dans les troubles temporaires de l'éréthisme cardiaque chez l'adulte en bonne santé (pas avant l'âge de 18 ans). Il faudra exclure une pathologie cardiaque avant son utilisation(114).

- Déconseillé : femme enceinte, femme allaitante, avant l'âge de 12 ans (ou 18 ans)
- Contre-indications : hypersensibilité aux composés de l'Aubépine

1.1.4 Le Houblon (*Humulus lupulus*)

Le Houblon peut être utilisé pour soulager les symptômes légers du stress, les troubles du sommeil ainsi que la perte temporaire de l'appétit(115).

- Déconseillé : femme enceinte, femme allaitante, avant l'âge de 12 ans
- Contre-indications : hypersensibilité aux composés du Houblon

1.2 Plantes adaptogènes

Les plantes adaptogènes sont définies comme des plantes qui augmentent la capacité de notre corps à s'adapter aux différents stress, quelle qu'en soit l'origine(116).

1.2.1 Le Ginseng (*Panax ginseng*)

Il possède des propriétés immunostimulantes et psychostimulantes : on peut l'utiliser pour prendre en charge la fatigue chronique (sera utilisé sur une plus longue période), la faiblesse, l'épuisement. Il ne faudra pas dépasser 3 mois de traitement(117).

- Effets indésirables : insomnie, troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhées, constipation)
- Déconseillé : femme enceinte, femme allaitante, avant l'âge de 18 ans
- Contre-indications : hypersensibilité aux composés du Ginseng

1.2.2 L'Eleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*)

Aussi appelé Ginseng de Sibérie, il appartient à la même famille que le Ginseng possède des compositions chimiques très différentes de ce dernier. Il est utilisable dès l'âge de 12 ans pour la fatigue chronique. Il ne faut pas dépasser 2 mois de traitement pour cette plante(118).

- Effets indésirables : insomnie, tachycardie, céphalées
- Déconseillé : femme enceinte, femme allaitante, avant l'âge de 12 ans
- Contre-indications : hypersensibilité aux composés de l'Eleuthérocoque

1.2.3 L'Ashwagandha (*Withania somnifera*)

Elle est utilisée pour ses propriétés immunostimulante et tonique(119).

- Déconseillé : avant l'âge de 18 ans, femme enceinte, femme allaitante
- Contre-indications : hypersensibilité aux composés de l'Ashwagandha

1.2.4 La Rhodiola (*Sedum roseum*)

Elle est utilisée pour lutter contre le stress, la fatigue et la sensation de faiblesse. Elle peut aussi être utilisée pour son activité contre la dépression mineure mais il n'y a pas d'indication officielle(120).

- Déconseillé : avant l'âge de 18 ans, femme enceinte, femme allaitante
- Contre-indications : hypersensibilité aux composés de la Rhodiola

1.2.5 Le Safran (*Crocus sativus*)

Le Safran est utilisé pour améliorer les problèmes d'insomnies, de stress, d'anxiété et lutter contre les sensations de déprime(121). À 30 mg/jour, il a été démontré que le Safran améliore les troubles de l'humeur et réduit le stress et l'anxiété.

- Déconseillé : femme enceinte, femme allaitante
- Contre-indications : hypersensibilité aux composés du Safran

1.3 Plante de lutte contre la dépression

1.3.1 Le Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Le Millepertuis possède un UMBE dans les troubles dépressifs légers à modérés. Il peut aussi être utilisé dans l'épuisement mental temporaire(122). Le Millepertuis étant un inducteur enzymatique du cytochrome P450, les interactions médicamenteuses sont nombreuses.

- Effets indésirables : photosensibilisation, troubles digestifs
- Déconseillé : femme enceinte, femme allaitante, avant l'âge de 18 ans
- Contre-indications : hypersensibilité aux composés du Millepertuis, immunosuppresseurs, antirétroviraux, anticoagulants oraux, anticancéreux, contraceptifs oraux

Une étude sur des souris a montré l'impact que peut avoir le Millepertuis sur le microbiote intestinal(123). Les chercheurs ont observé que les souris présentant une anhédonie (symptôme de la dépression) et traitées par l'hyperforine (substance active du Millepertuis) permet de réduire l'anhédonie et modifie la composition du microbiote intestinal par rapport aux souris témoins. En effet, il y a eu une augmentation significative d'*Akkermansia muciniphila* et de *Muribaculum intestinale*. Cette étude suggère que ces deux espèces bactériennes pourraient potentiellement avoir un effet antidépresseur via l'administration d'hyperforine. Cela donne la perspective de pouvoir découvrir et développer de nouveaux psychobiotiques dans la prise en charge des symptômes dépressifs.

2. Micronutrition

2.1 Définition

Les micronutriments comprennent « des vitamines et des minéraux dont l'organisme a besoin en très petites quantités »(124). Certains ont un rôle important dans la

synthèse des neurotransmetteurs. On peut citer par exemple le magnésium, le zinc, la vitamine C, la vitamine E et les vitamines du groupe B.

On retrouve aussi les acides aminés comme le L-Tryptophane et la L-Tyrosine. Le L-Tryptophane est précurseur dans la synthèse de la sérotonine qui elle-même conduit à la synthèse de la mélatonine surnommée « l'hormone du sommeil »(125). La L-Tyrosine est précurseur dans la synthèse de la noradrénaline et de la dopamine(126).

Ainsi, un déficit en micronutriments pourrait entraîner des troubles de l'humeur, des troubles du sommeil ou encore une fatigue mentale.

2.2 Vitamine B6 et dépression

Une étude a rassemblé 478 patients atteints d'une dépression et/ou d'anxiété : ils ont été randomisés dans un groupe recevant de la vitamine B6 (pyridoxine), un groupe recevant de la vitamine B12 et un dernier groupe recevant un placebo pendant 1 mois(127).

Les chercheurs ont découvert que la vitamine B6 a un rôle sur la production de sérotonine et de GABA avec des taux de GABA plus élevé chez les patients ayant été supplémentés en vitamine B6. À la fin de l'étude, ces patients ont déclaré se sentir moins stressés et anxieux. Les groupes supplémentés en vitamine B12 et en placebo ont connu une amélioration mineure des troubles de l'humeur.

Cette étude suggère que la supplémentation en vitamine B6 pourrait aider à améliorer les symptômes liés au stress, à l'anxiété et la dépression.

Néanmoins, des études supplémentaires seront nécessaires afin de confirmer la place de la micronutrition dans l'amélioration de la santé mentale des individus.

À l'avenir, on peut imaginer que la nutrition fera partie de la prise en charge des patients atteints de troubles de l'humeur en complément des thérapies déjà existantes (médicamenteuses ou non) afin d'améliorer leur efficacité sur le long terme pour le patient.

V. Le rôle du Pharmacien d'officine

1. Dans le maintien du bon fonctionnement du microbiote intestinal

1.1 Conseils hygiéno-diététiques

Le pharmacien d'officine peut dispenser des conseils en matière de nutrition en se basant notamment sur le régime méditerranéen (Figure 25) résumé dans le tableau ci-dessous(92) :

Aliments à éviter ou à limiter	Aliments à privilégier
<ul style="list-style-type: none">- Plats préparés, produits transformés et ultra transformés- Sucre (pâtisserie, viennoiserie, bonbons, soda)- Viandes rouges et charcuteries :<ul style="list-style-type: none">• 150 g / semaine pour la charcuterie• 500 g / semaine pour la viande rouge- Matières grasses d'origine animale (beurre, crème, saindoux)- Sel (5 g/j selon l'OMS)- L'alcool	<ul style="list-style-type: none">- Fruits et légumes de saison à volonté- Féculents et céréales complètes (pain, riz, pâtes, blé, quinoa, maïs)- Légumineuses (lentille, flageolet, fève, pois chiches, haricot)- Produits de la mer (maquereau, sardine, saumon, fruits de mer)- Protéines animales de qualité (viandes blanches, œufs) sans excès- Produits laitiers à base de lait de chèvre et de brebis- Matières grasses d'origine végétale :<ul style="list-style-type: none">• Huile d'olive (pour la cuisson ou l'assaisonnement) riche en oméga-9• Huile de colza et de lin (uniquement en

	assaisonnement) riche en oméga-3 • Huile de noix riche en oméga-6 - Utiliser des épices et des aromates (ail, oignons, échalote, herbes)
--	--

Le régime méditerranéen permet d'apporter à l'organisme :

- Des **vitamines** comme la vitamine D et les vitamines du groupe B et certaines aux propriétés anti-oxydantes (vitamine C et vitamine E),
- Des **minéraux** (magnésium, zinc, fer),
- Des **fibres** qui sont bonnes pour le transit intestinal,
- Des **acides gras insaturés** (oméga 3, 6 et 9) aux propriétés anti-inflammatoires.

En plus des conseils nutritionnels, le pharmacien d'officine peut apporter les recommandations suivantes :

- La pratique d'une **activité physique adaptée** et régulière est bénéfique pour la santé mentale : 30 min d'activité physique par jour (marche, vélo, natation, Pilates)(128),
- L'arrêt de la consommation de **tabac** est indispensable(129) : cela fait partie des missions du pharmacien d'officine,
- Limiter la consommation d'**alcool** au quotidien : « maximum deux verres par jour et pas tous les jours »(130),
- Avoir une bonne qualité et un bon rythme de **sommeil** : éviter les écrans et les excitants (café, thé) le soir, avoir des heures de levé et de couché fixes, un environnement propice au sommeil (dans le calme et le noir avec une température de la pièce entre 18 et 19°C)(131),

- Gérer le **stress** au quotidien en pratiquant des exercices de relaxation (yoga, méditation) et de respiration qui permettent de stimuler le nerf vague. On peut utiliser la méthode du 3-6-5 c'est-à-dire pratiquer 3 fois par jour avec une fréquence respiratoire de 6 cycles par minute pendant 5 minutes. On conseille un temps d'inspiration (par le nez) de 3-4 secondes et un temps d'expiration (par la bouche) de 6-7 secondes(132).

1.2 Les psychobiotiques à l'officine

1.2.1 Conseils généraux

Lors de la délivrance de produit contenant des probiotiques, le pharmacien d'officine peut donner quelques conseils concernant le bon usage de ces derniers(133) :

- Prise à jeun (30 min avant un repas) ou à distance des repas (au moins 2h après un repas) pour ne pas interférer avec le bol alimentaire et éviter l'acidité gastrique qui pourrait nuire à la survie des souches,
- Éviter la prise avec un aliment chaud ou une boisson chaude qui pourrait détruire les probiotiques,
- Quelques effets indésirables sont possibles (constipation, flatulence, douleurs abdominales)(134).

Il convient de demander un avis médical pour les patients immunodéprimés, les patients sous traitements immunosuppresseurs ainsi que les femmes enceintes et allaitantes.

De plus, il existe des contre-indications à l'usage de probiotique notamment chez les patients portant un cathéter intraveineux central ou encore les patients ayant des antécédents cardiaques et ceux porteurs de valves cardiaques en raison d'un possible risque de septicémie(135).

1.2.2 Exemple de psychobiotiques

Les différentes gammes de psychobiotiques sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).

Tableau 5 : Récapitulatif des différentes gammes actuelles de psychobiotiques

Noms commerciaux	Melioran® Psychobiotic	Symbiosys Serenitas®	Probiolog® Complexe Énergie	Psychobiotiques Complexe®
Indications	Stress régulier avec anxiété	Stress passager	Fatigue physique et émotionnelle	Équilibre nerveux et psychologique
Composition	<i>Lactacaseibacillus paracasei</i> LA903, <i>Lactacaseibacillus casei</i> LA205, Vitamine B6	<i>Bifidobacterium longum</i> 1714®, Safran, Vitamine B6	Cuivre, Vitamines B1, B6, B9, <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell® - 52, Bifidobacterium longum Rosell® - 175	Vitamine B6, Vitamine B9, <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>
Dosage	18 milliards d'UFC/gélule	1 milliard de <i>Bifidobacterium longum</i> 1714®/gélule	3 milliards de souches/gélule	20 milliards d'UFC/gélule
Posologie	1 gélule/jour le matin à jeun	1 gélule/jour	1 gélule/jour au petit-déjeuner	1 gélule/jour en dehors du repas

Le laboratoire PiLeJe a conçu **Melioran® Psychobiotic** (Figure 27) qui est composé de(136) :

- *Lactacaseibacillus paracasei* LA903,
- *Lactacaseibacillus casei* LA205,
- Vitamine B6 qui « contribue à des fonctions psychologiques normales ».

Ces deux souches probiotiques auraient des effets positifs sur la santé mentale(137) : elles sont dosées à 18 milliards d'UFC par gélules. Le laboratoire indique que ce produit est « destiné aux personnes en cas de situations de stress régulier avec anxiété » et recommande la prise d'une gélule par jour de préférence le matin à jeun sur une durée de 30 jours.



Figure 27 : Melioran® Psychobiotic(136)

Le complément alimentaire **Symbiosys Serenitas®** (Figure 28) est issu du laboratoire Biocodex et est composé de(138) :

- *Bifidobacterium longum* 1714® qui permettrait de moduler l'activité neuronale afin de réduire le stress et les émotions négatives(139),
- Safran qui « contribue à l'équilibre émotionnel et aide à favoriser la relaxation »,
- Vitamine B6 qui « contribue à la fonction cognitive et au bien-être mental ».

Ce produit est indiqué en cas de « stress passager ». Chaque gélule est dosée à 1 milliard de *Bifidobacterium longum* 1714®. Il est conseillé de prendre une gélule par jour pendant au moins 4 semaines. Le laboratoire précise que ce produit « n'est pas recommandé pendant la grossesse, l'allaitement ou pour les personnes sous antidépresseur ».



Figure 28 : Symbiosys Serenitas®(138)

On peut également citer **Probiolog® Complexe Énergie** (Figure 29) qui est composé de(140) :

- Cuivre,
- Vitamines B1, B6, B9,
- *Lactobacillus helveticus* Rosell® - 52,
- *Bifidobacterium longum* Rosell® - 175.

Ce produit est indiqué en cas de « fatigue physique et émotionnelle ». Il y a 3 milliards de souches/gélule. Il est recommandé de prendre 1 gélule par jour à prendre au moment du petit-déjeuner pendant 30 jours. Le laboratoire indique que ce complément alimentaire est « déconseillé chez les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées et au cours de l'allaitement ».



Figure 29 : Probiolog® Complexe Énergie(140)

Le laboratoire Vit'All+ a conçu **Psychobiotiques Complexe®** (Figure 30) qui est un complément alimentaire composé de(141) :

- Vitamine B6 qui « contribue au bon fonctionnement du système nerveux »,
- Vitamine B9 qui « contribue à des fonctions psychologiques optimales »,
- *Bifidobacterium infantis* (5 milliards UFC),
- *Lactobacillus helveticus* (5 milliards UFC),
- *Lactobacillus rhamnosus* (5 milliards UFC),
- *Lactobacillus acidophilus* (5 milliards UFC).

Le laboratoire indique qu'il contribue à « l'équilibre nerveux et psychologique ». Chaque gélule contient 20 milliards d'UFC mais les références des souches utilisées ici ne sont pas précisées. Il est conseillé de prendre 1 gélule par jour en dehors du repas.

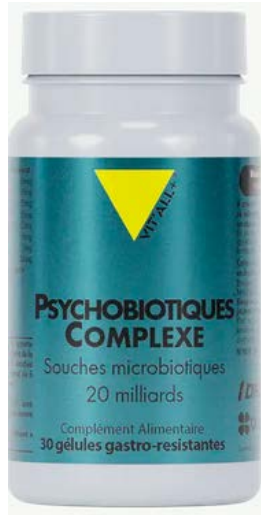


Figure 30 : Psychobiotiques Complexe®(141)

Actuellement, l'usage de psychobiotiques semble plutôt dédié à la prise en charge du stress et/ou de l'anxiété. Ils ne sont pas utilisés comme traitement de la dépression. Ils peuvent être utiles pour améliorer l'état du patient mais ne permettent pas de soigner. Ils peuvent néanmoins être complémentaires aux thérapeutiques existantes.

L'efficacité des probiotiques va dépendre de chaque individu : le mode de vie, les habitudes alimentaires et l'âge influencent la diversité du microbiote intestinal. Ainsi, certains individus répondront mieux que d'autres à certains probiotiques(142).

L'efficacité va dépendre aussi de la souche utilisée : la souche probiotique doit être clairement identifiée et son efficacité doit être démontrée(143).

Aussi, l'effet des psychobiotiques n'est pas toujours durable dans le temps. Si le patient observe une réduction de ses symptômes, des cures pourront être réalisées régulièrement afin d'entretenir leurs effets favorables pour le patient.

2. Dans l'accompagnement des patients atteints de dépression

La dépression est un enjeu de santé publique et sa prise en charge est **pluriprofessionnelle** (médecins généralistes, psychiatres, psychologues, pharmaciens, infirmiers, ...). Le pharmacien d'officine étant un professionnel de santé de proximité, il joue un rôle très important dans l'écoute, l'accompagnement et le suivi du patient dépressif(144).

2.1 Accompagnement du patient sous traitement antidépresseur

Lors de la dispensation d'un traitement antidépresseur, le pharmacien d'officine devra être vigilant sur les points suivants(145) :

- Les **interactions médicamenteuses** avec par exemple le risque de syndrome sérotoninergique (c'est-à-dire un excès de sérotonine au niveau du système nerveux central) si l'antidépresseur est associé avec d'autres traitements (Tryptans, Tramadol, Bupropion, Ephédrine),
- Le **suivi de l'observance** du traitement de par la régularité des renouvellements de prescription et des éventuels signes de non observance du patient au traitement (effets indésirables, oublis répétés, ...),
- Les **effets indésirables** potentiels du médicament prescrit notamment une perte ou prise de poids, des troubles digestifs, une somnolence ou de l'insomnie qui peuvent être source de non observance pour le patient,
- L'**aggravation de la maladie**, l'arrêt brutal du traitement par le patient lui-même, des idées suicidaires doivent mener le pharmacien d'officine à orienter le patient vers un autre professionnel de santé (psychiatre, médecin traitant, urgence) pour une prise en charge adaptée.

Le pharmacien d'officine pourra également dispenser des conseils adaptés au patient en lien avec son traitement et sa maladie(146) :

- L'effet des antidépresseurs n'est pas immédiat, il faut attendre **2 à 4 semaines** de traitement pour s'assurer de l'efficacité car les effets indésirables apparaissent rapidement,

- Éviter l'**automédication** (Millepertuis, pamplemousse, pansements digestifs qui peuvent rendre le traitement inefficace ou augmenter les effets indésirables des médicaments),
- Éviter l'**alcool** qui peut majorer la sédation induite par certains antidépresseurs et/ou anxiolytiques qui peuvent être associés en début de traitement pour éviter la levée d'inhibition suicidaire (c'est-à-dire le risque de passage à l'acte),
- Ne pas interrompre **brutalement** le traitement sans avis médical en raison du risque de syndrome de sevrage,
- Adopter une **bonne hygiène de vie** par la pratique d'une activité physique adaptée et une alimentation de type méditerranéenne (cf. p.57-58),
- Être **bien entouré** par les membres de sa famille, de ses amis et se tourner vers les associations de patients,
- Prendre du **temps pour soi** et pratiquer des loisirs et des activités comme la musique, la lecture, le jardinage, le bricolage, la peinture, le dessin ou encore l'écriture.

2.2 Outils de repérage à l'officine

Il existe différents questionnaires utilisables à l'officine afin de repérer les patients à risque de troubles dépressifs et ainsi les orienter vers un professionnel de santé pour une prise en charge adaptée du patient.

2.2.1 Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2)

Ce questionnaire est composé de deux questions (Figure 31) que le patient peut évaluer par quatre niveaux : « jamais », « plusieurs jours », « plus de la moitié du temps » et « presque tous les jours ».

Le patient doit évaluer au cours des deux dernières semaines : « le peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses » et son état « triste, déprimé(e) ou désespéré(e) »(147).

Au cours des 2 dernières semaines , combien de fois avez-vous été gêné par les problèmes suivants?	Pas du tout	Plusieurs jours	Plus de la moitié des jours	Presque tous les jours
1. Peu d'intérêt ou de plaisir pour faire les choses	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> No 3
2. Se sentir déprimé, déprimé ou désespéré	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> No 3

***Figure 31 :** Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2)(148)*

Si le patient obtient un score supérieur à 3, cela nécessite une évaluation approfondie avec le PHQ-9.

2.2.2 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

Ce questionnaire comporte 9 questions (adaptées du DSM-IV)(149) permettant d'évaluer la sévérité de la dépression (Figure 32).

QUESTIONNAIRE SUR LA SANTÉ DU PATIENT – 9 (PHQ-9)

Au cours des 2 dernières semaines, selon quelle fréquence avez-vous été gêné(e) par les problèmes suivants ?
(Veuillez cocher (✓) votre réponse)

	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié du temps	Presque tous les jours
1. Peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses	0	1	2	3
2. Être triste, déprimé(e) ou désespéré(e)	0	1	2	3
3. Difficultés à s'endormir ou à rester endormi(e), ou dormir trop	0	1	2	3
4. Se sentir fatigué(e) ou manquer d'énergie	0	1	2	3
5. Avoir peu d'appétit ou manger trop	0	1	2	3
6. Avoir une mauvaise opinion de soi-même, ou avoir le sentiment d'être nul(le), ou d'avoir déçu sa famille ou s'être déçu(e) soi-même	0	1	2	3
7. Avoir du mal à se concentrer, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision	0	1	2	3
8. Bouger ou parler si lentement que les autres auraient pu le remarquer. Ou au contraire, être si agité(e) que vous avez eu du mal à tenir en place par rapport à d'habitude	0	1	2	3
9. Penser qu'il vaudrait mieux mourir ou envisager de vous faire du mal d'une manière ou d'une autre	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING: 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Si vous avez coché au moins un des problèmes évoqués, à quel point ce(s) problème(s) a-t-il (ont-ils) rendu votre travail, vos tâches à la maison ou votre capacité à vous entendre avec les autres difficile(s) ?

Pas du tout difficile(s) <input type="checkbox"/>	Assez difficile(s) <input type="checkbox"/>	Très difficile(s) <input type="checkbox"/>	Extrêmement difficile(s) <input type="checkbox"/>
--	--	---	--

Figure 32 : Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)(150)

Interprétation du score obtenu par le patient :

- 1-4 : dépression minimale
- 5-9 : dépression légère
- 10-14 : dépression modérée
- 15-19 : dépression modérément sévère
- 20-27 : dépression sévère

Ces deux questionnaires utilisables à l'officine ne permettent pas d'établir un diagnostic : c'est un médecin qui posera le diagnostic de dépression.

Il convient cependant d'expliquer l'utilisation de ces questionnaires et les résultats obtenus au patient(151) :

- En cas de **dépression légère à modérée** : le pharmacien d'officine pourra orienter le patient vers son médecin généraliste et lui rappeler les conseils hygiéno-diététiques (cf. p.57-58). Dans certains cas, l'utilisation de la phytothérapie peut être proposée en complément d'une psychothérapie de soutien. Le pharmacien d'officine devra être vigilant au risque d'interactions médicamenteuses si un traitement antidépresseur est prescrit par le médecin. Un suivi psychiatrique par un psychiatre ou un psychologue peut être nécessaire pour le patient.
- En cas de **dépression sévère** : le pharmacien d'officine devra proposer une consultation chez un psychiatre rapidement. Un traitement antidépresseur est souvent indispensable ainsi qu'une psychothérapie. De plus, le patient sera hospitalisé si ce dernier présente un risque suicidaire élevé : il faut alerter les secours en composant le 15, le 18 ou le 112 pour une prise en charge en urgence.

2.3 Ressources utiles

Il existe des numéros qui proposent de l'aide et de l'écoute aux personnes souffrant de dépression ou pour aider un membre de leur entourage(152) :

➤ **SOS Amitié (09 72 39 40 50)**

SOS Amitié propose une écoute anonyme, confidentielle et accessible 24h/24 tous les jours.

- Site internet : <https://www.sos-amitie.com/>

➤ **Suicide écoute (01 45 39 40 00)**

Suicide écoute propose une écoute des personnes confrontées au suicide ou dans leur entourage, disponible 24h/24 et 7j/7.

- Site internet : <http://www.suicide-ecoute.fr/>

➤ **Numéro National de Prévention du Suicide (3114)**

Ce numéro propose un soutien en cas de détresse psychologique, disponible 24h/24 et 7j/7.

➤ **SOS Suicide Phénix (0825 120 364)**

SOS Suicide Phénix accueil et écoute les personnes confrontées au suicide, disponible 7j/7 de 16h à 20h.

- Site internet : <http://www.sos-suicide-phenix.org/>

➤ **Écoute-famille (01 42 63 03 03)**

Écoute-famille est destiné aux familles ayant un proche en souffrance psychologique, ce sont des psychologues qui écoutent et conseillent les familles.

➤ **Fil Santé Jeunes (0800 235 236)**

Cette ligne d'écoute est destinée pour les enfants et les adolescents concernant la santé physique, psychologique et sociale, disponible 7j/7 de 8h à minuit.

- Site internet : <http://www.filsantejeunes.com/>

➤ **Phare Enfants-Parents (01 43 46 00 62)**

C'est une association qui a pour but de prévenir le mal-être et le suicide des jeunes. Elle accueille les parents et les enfants en souffrance psychologique, disponible du lundi au vendredi de 10h à 17h.

- Mail : cavaoupas@phare.org
- Site internet : <http://www.phare.org/>

Il y a aussi une association de patient vers laquelle le pharmacien d'officine peut orienter les patients(153) :

➤ **Association France-Dépression (07 84 96 88 28)**

C'est une association nationale qui soutient les personnes souffrant de dépression ou de troubles bipolaires ainsi que leur entourage par la mise en place de groupes de parole, une permanence téléphonique, des conférences et des activités conviviales.

Les membres de l'association sont des personnes confrontées à la maladie (des patients, des parents, des amis, ou encore des professionnels de santé).

- Accessible du lundi au vendredi de 9h à 12h et de 14h à 20h, le samedi de 14h à 20h et le dimanche de 16h à 20h
- Mail : contact@francedepression.fr
- Site internet : <https://francedepression.fr/>.

2.4 Lieux d'accompagnement psychologique

Il existe des lieux dédiés à l'accompagnement psychologique vers lesquels le pharmacien d'officine pourra orienter les patients qui en ont besoin(154) :

➤ Le centre médico-psychologique (CMP)

Le CMP réunit des psychiatres, des psychologues, des infirmières, des assistantes sociales ainsi que d'autres professionnels de santé comme des ergothérapeutes, des psychomotriciens ou encore des éducateurs spécialisés. C'est un établissement qui accueille les personnes en souffrance psychologique (enfants et adultes) ainsi que leurs familles.

➤ Les centres d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP)

Les CATTP sont des lieux d'écoute et de rencontres (enfants et adultes) permettant de favoriser la communication et les approches relationnelles entre les personnes via des activités comme la musique, la peinture, l'expression corporelle ou des groupes de parole par exemple.

➤ Les structures hospitalières

Les services de psychiatrie sont composés d'hôpitaux de jour permettant un accompagnement et une prise en charge pour les patients nécessitant des soins la journée et de services d'hospitalisation.

Conclusion :

La dépression est un véritable enjeu de santé publique. C'est une maladie souvent sous-diagnostiquée et donc sous-traitée : difficulté à reconnaître les symptômes, maladie stigmatisante, tabous, idées reçues, sentiment de culpabilité ou de honte...

La prise en charge des troubles dépressifs est pluriprofessionnelle. Le pharmacien d'officine, de par sa proximité et son accessibilité, a un rôle très important à jouer dans le parcours de soins du patient : écoute, dépistage, orientation vers d'autres professionnels de santé, délivrance du traitement, conseils et accompagnement du patient, ...

La modulation du microbiote intestinal offre de nouvelles perspectives en complément des thérapeutiques déjà utilisées. Le microbiote intestinal étant directement influencé par l'alimentation, il s'agit du premier élément à mettre en place pour maintenir un bon équilibre du microbiote intestinal.

La recherche sur la transplantation de microbiote fécal est porteuse d'espoir avec peut être une future indication dans la correction des troubles dépressifs.

L'usage des psychobiotiques a montré une efficacité dans la réduction des symptômes de stress et d'anxiété. À l'avenir, il serait intéressant d'analyser les bactéries présentes au niveau du microbiote intestinal de personne souffrant de dépression afin de définir les souches bactériennes qui pourraient être utilisées comme psychobiotiques pour corriger la dysbiose et ainsi les symptômes liés à la pathologie.

Le pharmacien d'officine a un rôle très important de conseils concernant les mesures hygiéno-diététiques qui sont essentielles pour favoriser l'efficacité de ces différentes thérapeutiques mais aussi pour promouvoir une bonne santé auprès de chaque patient.

Devant l'espoir suscité par ces nouvelles approches, il sera nécessaire de continuer les études dans ces différents domaines (tailles d'échantillons plus importantes, en population cible, sélection, identification et effets des souches bactériennes utilisées, ...) afin de conclure à l'efficacité de celles-ci dans la prise en charge de la dépression.

Bibliographie :

1. Principaux repères sur la dépression [Internet]. 2023 [cité 11 août 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Philippe Marteau, Joel Doré. Composition du microbiote intestinal. In: Le microbiote intestinal : un organe à part entière. John Libbey eurotext. 2017.
3. Cassard et Thomas. ResearchGate. 2019 [cité 12 août 2025]. Arbre phylogénétique des différentes espèces bactériennes. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Arbre-phylogenetique-des-differentes-especes-bacteriennes-Cassard-et-Thomas-2019-Les_fig8_357269723
4. Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 1 févr 2008;134(2):577-94.
5. Pereira FC, Berry D. Microbial nutrient niches in the gut. *Environ Microbiol*. avr 2017;19(4):1366-78.
6. Philippe Marteau, Joel Doré. Etablissement du microbiote : de la période in utero aux premières années de la vie. In: Le microbiote intestinal : un organe à part entière. John Libbey eurotext. 2017.
7. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. 8 nov 2017;81(4):e00036-17.
8. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev*. juill 2015;73(7):426-37.
9. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2012;56(11):5811-20.
10. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. juill 2010;51(1):77-84.
11. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, 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.
12. Philippe Marteau, Joel Doré. Evolution du microbiote intestinal jusqu'à la sénescence. In: Le microbiote intestinal : un organe à part entière. John Libbey eurotext. 2017.

13. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4586-91.
14. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 9 août 2012;488(7410):178-84.
15. Philippe Marteau, Joel Doré. Microbiote et effet de barrière. In: *Le microbiote intestinal : un organe à part entière*. John Libbey eurotext. 2017.
16. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 18 nov 2014;14:189.
17. Liubakka A, Vaughn BP. Clostridium difficile Infection and Fecal Microbiota Transplant. *AACN Adv Crit Care*. juill 2016;27(3):324-37.
18. Dabard J, Bridonneau C, Phillippe C, Anglade P, Molle D, Nardi M, et al. Ruminococcin A, a New Lantibiotic Produced by a Ruminococcus gnavus Strain Isolated from Human Feces. *Appl Environ Microbiol*. sept 2001;67(9):4111-8.
19. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*. 4 févr 2005;307(5710):731-4.
20. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 févr 2004;101(7):1981-6.
21. Philippe Marteau, Joel Doré. Microbiote intestinal et capacités métaboliques. In: *Le microbiote intestinal : un organe à part entière*. John Libbey eurotext. 2017.
22. Philippe Marteau, Joel Doré. ResearchGate. 2017 [cité 12 août 2025]. Digestion microbienne des protéines. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Digestion-microbienne-des-proteines-Marteau-et-Dore-2017-Lhydrolyse-bacterienne-des_fig12_357269723
23. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res*. mars 2013;69(1):52-60.
24. Macfarlane S, Macfarlane GT. Composition and Metabolic Activities of Bacterial Biofilms Colonizing Food Residues in the Human Gut. *Appl Environ Microbiol*. sept 2006;72(9):6204-11.
25. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 29 avr 2014;5:3611.
26. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut

- hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PloS One*. 2012;7(4):e35240.
27. Sauer J, Richter KK, Pool-Zobel BL. Physiological concentrations of butyrate favorably modulate genes of oxidative and metabolic stress in primary human colon cells. *J Nutr Biochem*. nov 2007;18(11):736-45.
28. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Mol Cancer Res MCR*. janv 2006;4(1):9-14.
29. Vissek WJ. Diet and cell growth modulation by ammonia. *Am J Clin Nutr*. oct 1978;31(10 Suppl):S216-20.
30. McCall IC, Betanzos A, Weber DA, Nava P, Miller GW, Parkos CA. Effects of phenol on barrier function of a human intestinal epithelial cell line correlate with altered tight junction protein localization. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 nov 2009;241(1):61-70.
31. Philippe Marteau, Joel Doré. Microbiote intestinal et système immunitaire. In: *Le microbiote intestinal : un organe à part entière*. John Libbey eurotext. 2017.
32. Biocodexmicrobiotainstitute. Microbiote intestinal et défenses immunitaires [Internet]. 2019 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/sites/default/files/2021-08/BiocodexDefenses_FR0411.pdf
33. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):961-7.
34. Pascal V, Hiblot M, Wehbi B, Aldigier JC, Cogné M. Homéostasie de la réponse IgA et microbiote. *médecine/sciences*. 1 janv 2021;37(1):35-40.
35. Dominique Gauguier, Michel Neunlist, Harry Sokol, Laurence Zitvogel. Inserm. 2021 [cité 13 août 2025]. Microbiote intestinal (flore intestinale). Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
36. Zouiten-Mekki L, Serghini M, Fekih M, Kallel L, Matri S, Mustapha NB, et al. Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*. 1 déc 2013;29(12):1145-50.
37. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. mai 2011;141(5):769-76.
38. Morinaga N, Yahiro K, Matsuura G, Moss J, Noda M. Subtilase cytotoxin, produced by Shiga-toxigenic *Escherichia coli*, transiently inhibits protein synthesis of Vero cells via degradation of BiP and induces cell cycle arrest at G1 by downregulation of cyclin D1. *Cell Microbiol*. avr 2008;10(4):921-9.
39. Sorg JA, Sonenshein AL. Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. *J Bacteriol*. avr 2008;190(7):2505-12.

40. Philippe Marteau, Joel Doré. Dysbiose. In: Le microbiote intestinal : un organe à part entière. John Libbey eurotext. 2017.
41. Philippe Marteau, Joel Doré. Diarrhées infectieuses et diarrhées dues aux antibiotiques. In: Le microbiote intestinal : un organe à part entière. John Libbey eurotext. 2017.
42. Balamurugan R, Janardhan HP, George S, Raghava MV, Muliyl J, Ramakrishna BS. Molecular studies of fecal anaerobic commensal bacteria in acute diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. mai 2008;46(5):514-9.
43. Institut du cerveau. Qu'est ce que la dépression ? [Internet]. 2022 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: https://institutducerveau.org/fiches-maladies/depression?gad_campaignid=22667443842&gad_source=1
44. Alain Gardier, Emmanuelle Corruble. Inserm. 2017 [cité 13 août 2025]. Dépression : mieux la comprendre pour la guérir durablement. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
45. l'Assurance Maladie. Dépression : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. 2025 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/symptomes-diagnostic-evolution>
46. Institut du cerveau. Quel est le diagnostic de la dépression ? [Internet]. 2025 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: https://institutducerveau.org/fiches-maladies/depression/diagnostic-depression?gad_source=1&gad_campaignid=22667443842
47. Michael B. First. Manuels MSD. 2024 [cité 13 août 2025]. Présentation des maladies mentales - Troubles mentaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/présentation-des-soins-de-santé-mentale/présentation-des-maladies-mentales>
48. HAS. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours [Internet]. 2017 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2800512
49. Institut du cerveau. Qu'est-ce qu'un neurotransmetteur ? [Internet]. 2025 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: https://institutducerveau.org/lexique/neurotransmetteur?utm_source-chatgpt_com=
50. Mark Freedman. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2025 [cité 13 août 2025]. Neurotransmission - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/prise-en-charge-du-patient-souffrant-de-troubles-neurologiques/neurotransmission>
51. Valentina L. Brashers, Robert E. Jones, Sue E. Huether. Basicmedical Key. 2016 [cité 13 août 2025]. Mechanisms of Hormonal Regulation. Disponible sur: <https://basicmedicalkey.com/mechanisms-of-hormonal-regulation/>

52. VIDAL [Internet]. 2022 [cité 13 août 2025]. Les médicaments antidépresseurs. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>
53. PubChem. Clomipramine [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2801>
54. PubChem. Venlafaxine [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5656>
55. PubChem. Sertraline [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68617>
56. PubChem. Iproniazid [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3748>
57. PubChem. Moclobemide [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4235>
58. PubChem. Mianserin [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4184>
59. PubChem. Agomelatine [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/82148>
60. PubChem. Tianeptine [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68870>
61. PubChem. Vortioxetine [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9966051>
62. l'Assurance Maladie. Traitement de la dépression [Internet]. 2025 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/traitement>
63. Dr Neveux Nicolas. Références en psychiatrie et santé mentale. 2010 [cité 13 août 2025]. Psychothérapie : connaître les différences pour bien choisir. Disponible sur: <https://e-psychiatrie.fr/sante-mentale-paris-psy-psychiatre/psychotherapie-psychanalyse-tcc-therapie-familiale-gestalt-paris/>
64. l'Assurance Maladie. Angoisse, anxiété et troubles anxieux graves de l'adulte [Internet]. 2025 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sante-mentale-de-l-adulte/angoisse-anxiete-et-troubles-anxieux-graves-de-l-adulte>
65. Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. Annu Rev Med. 27 janv 2022;73:439-53.
66. Vong O. Société Française de Microbiologie. 2020 [cité 21 août 2025]. MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL : VERS UNE MEDECINE PERSONNALISEE. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/10/28/modulation-du-microbiote-intestinal-vers-une-medecine-personnalisee/>

67. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull.* 1 mai 2022;182:44-56.
68. CHUV. Cerveau et moelle épinière [Internet]. 2025 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fr/offre-en-soins/maladies-et-parcours-de-soins/organe/web_org_8/cerveau-et-moelle-epiniere
69. Mourad Benoussaad. ResearchGate. 2009 [cité 13 août 2025]. Le système nerveux central. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Le-systeme-nerveux-central_fig2_41185461
70. Sangnier C. Neuralia. 2022 [cité 13 août 2025]. La transmission synaptique. Disponible sur: <https://neuralia.life/la-transmission-synaptique/>
71. Anne Meunier. ResearchGate. 2011 [cité 13 août 2025]. Schéma d'une synapse chimique entre deux neurones. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Figure-A-4-Schema-dune-synapse-chimique-entre-deux-neurones_fig3_256442942
72. Canadian Cancer Society. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 13 août 2025]. Anatomie et physiologie du système nerveux. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroblastoma/what-is-neuroblastoma/the-nervous-system>
73. Kevin Mandrick. ResearchGate. 2013 [cité 13 août 2025]. Système nerveux autonome. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Systeme-nerveux-autonome-Schema-montrant-les-deux-parties-et-les-deux-voies-du-SNA-A_fig4_267507690
74. Inserm. Une info à digérer : c'est quoi le système nerveux entérique ? [Internet]. 2023 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/une-info-a-digerer-cest-quoi-le-systeme-nerveux-enterique/>
75. Aquaportail. Le système nerveux entérique [Internet]. 2021 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/encyclopedie/systeme-nerveux-enterique>
76. Alexandra Gros. CNRS Le journal. 2017 [cité 13 août 2025]. Le ventre, notre deuxième cerveau. Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/nos-blogs/aux-frontieres-du-cerveau/limage-de-la-semaine-le-ventre-notre-deuxieme-cerveau>
77. James D. Douketis. Manuels MSD. 2023 [cité 21 août 2025]. Présentation du système veineux. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/maladies-veineuses/présentation-du-système-veineux>
78. Michel Saemann. Larousse. [cité 13 août 2025]. Appareil circulatoire. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Appareil_circulatoire/1001632
79. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. 2019 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=nerf%20vague>

80. Dr Djalel Lounis Khodja. Nerf vague (X) [Internet]. 2024 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.kenhub.com/fr/library/anatomie/nerf-vague>
81. Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus.... *Neuron*. 20 mars 2019;101(6):998-1002.
82. 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.
83. Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry*. 1 juill 2007;62(1):55-64.
84. Institut du cerveau [Internet]. 2025 [cité 14 août 2025]. Qu'est-ce que la sérotonine ? Disponible sur: <https://institutducerveau.org/lexique/serotonine>
85. Campbell K. Gut Microbiota for Health. 2017 [cité 21 août 2025]. Mieux connaître la sérotonine. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/mieux-connaître-la-serotonine-interview-avec-elaine-hsiao-specialiste-de-laxe-intestin-cerveau/>
86. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 9 avr 2015;161(2):264-76.
87. Simone P. Zehntner, Barry J. Bedell. Biospective. 2025 [cité 21 août 2025]. Microglie, astrocytes et protéine tau dans les maladies neurodégénératives. Disponible sur: <https://biospective.com/fr/ressources/microglie-astrocytes-tau-maladies-neurodegeneratives>
88. Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. juill 2015;18(7):965-77.
89. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2010;67(5):446-57.
90. Góralczyk-Bińkowska A, Szmałda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. janv 2022;23(19):11245.
91. Dr Larissa Celiberto. L'impact de l'alimentation occidentale sur la couche de mucus [Internet]. 2021 [cité 14 août 2025]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/limpact-de-lalimentation-occidentale-sur-la-couche-de-mucus>
92. Santé publique France. Manger Bouger. 2021 [cité 14 août 2025]. Qu'est-ce que le régime méditerranéen ? Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/se-faire-plaisir-en-mangeant-equilibre/s-informer-sur-les-differentes-pratiques-alimentaires/qu-est-ce-que-le-regime-mediterraneen>

93. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. juill 2019;24(7):965-86.
94. Nathalie Lehmann. La Pyramide du Régime Méditerranéen en une image [Internet]. 2022 [cité 14 août 2025]. Disponible sur: <https://www.dietetique.eu/blog/la-pyramide-du-regime-mediterraneen-en-une-image>
95. Lugon G, Hernáez Á, Jacka FN, Marrugat J, Ramos R, Garre-Olmo J, et al. Association between different diet quality scores and depression risk: the REGICOR population-based cohort study. *Eur J Nutr*. 1 déc 2024;63(8):2885-95.
96. Biocodexmicrobiotainstitute. Le mécanisme de la greffe fécale : transplanter pour rééquilibrer [Internet]. 2019 [cité 14 août 2025]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/le-mecanisme-de-la-greffe-fecale-transplanter-pour-reequilibrer>
97. CHUV. Transfert de Microbiote Fécal (TMF) [Internet]. 2025 [cité 14 août 2025]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/min/min-home/patients-et-familles/consultation-ambulatoire/transplantation-de-microbiote-fecal-tmf>
98. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 15 juin 2020;20(1):299.
99. Probiotics - International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) [Internet]. 2018 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://isappscience.org/for-scientists/resources/probiotics/>
100. Prebiotics - International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) [Internet]. 2018 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://isappscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/>
101. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends Neurosci*. nov 2016;39(11):763-81.
102. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *Explore N Y N* [Internet]. 20 févr 2023 [cité 16 août 2025]; Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9940471/>
103. Corblin M. L'implication du microbiote intestinal dans l'apparition des troubles dépressifs [Internet] [Thèse d'exercice]. [Université de Limoges]: Limoges; 2020 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-111212>
104. Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 oct 2016;22(4):589-605.

105. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 6 août 2016;8(8):483.
106. Oroojzadeh P, Bostanabad SY, Lotfi H. Psychobiotics: the Influence of Gut Microbiota on the Gut-Brain Axis in Neurological Disorders. *J Mol Neurosci*. 2022;72(9):1952-64.
107. Boyer M. Impact du microbiote intestinal dans la dépression et proposition d'accompagnement micro-nutritionnel à l'officine [Internet]. Aix-Marseille Université - Faculté de pharmacie; 2024. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04818186v1>
108. EFSA. Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. 2024 [cité 18 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/health-claims>
109. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=plante%20m%C3%A9dicinale>
110. Peterson CT. Gut Microbiota-Mediated Biotransformation of Medicinal Herb-Derived Natural Products: A Narrative Review of New Frontiers in Drug Discovery. *J*. 4 sept 2024;7(3):351-72.
111. VIDAL. La phytothérapie dans le traitement de l'anxiété [Internet]. 2021 [cité 21 août 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete/phytotherapie-plantes.html>
112. European Medicines Agency (EMA). Valerianae radix - herbal medicinal product [Internet]. 2009 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/valerianae-radix>
113. European Medicines Agency (EMA). Passiflorae herba - herbal medicinal product [Internet]. 2009 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/passiflorae-herba>
114. European Medicines Agency (EMA). Crataegi folium cum flore - herbal medicinal product [Internet]. 2009 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/crataegi-folium-cum-flore>
115. European Medicines Agency (EMA). Lupuli flos - herbal medicinal product [Internet]. 2009 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/lupuli-flos>
116. Laura Shane-McWhorter. Manuels MSD pour le grand public. 2024 [cité 16 août 2025]. Adaptogènes. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/sujets-particuliers/compléments-alimentaires-et-vitamines/adaptogènes>
117. European Medicines Agency (EMA). Ginseng radix - herbal medicinal product [Internet]. 2009 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/ginseng-radix>

118. European Medicines Agency (EMA). Eleutherococci radix - herbal medicinal product [Internet]. 2009 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/eleutherococci-radix>
119. European Medicines Agency (EMA). Withaniae somniferae radix - herbal medicinal product [Internet]. 2011 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/withaniae-somniferae-radix>
120. European Medicines Agency (EMA). Rhodiolae roseae rhizoma et radix - herbal medicinal product [Internet]. 2009 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/rhodiolae-roseae-rhizoma-et-radix>
121. Laboratoire Lescuyer. Safran : Bienfaits et propriétés [Internet]. 2024 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: https://www.laboratoire-lecuyer.com/nos-actifs/safran?srsId=AfmBOorbthBATzPRxOsBm91C_rZhWzsXg8jEaQXEr0hq_n_a1uLkrS0Q3#effets-indesirables-safran
122. European Medicines Agency (EMA). Combination: Hyperici herba - herbal medicinal product [Internet]. 2021 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hyperici-herba>
123. Zhang Z, Yao C, Li M, Wang LC, Huang W, Chen QJ. Prophylactic effects of hyperforin on anhedonia-like phenotype in chronic restrain stress model: A role of gut microbiota. Lett Appl Microbiol. nov 2022;75(5):1103-10.
124. Organisation Mondiale de la Santé. Micronutriments [Internet]. [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/micronutrients>
125. Nutrixeal Info [Internet]. [cité 19 août 2025]. 5-hydroxytryptophane [5-HTP]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/5-http-hydroxytryptophane/>
126. Nutrixeal [Internet]. [cité 19 août 2025]. L-Tyrosine. Disponible sur: <https://www.nutrixeal.fr/lexique-nutraceutique/l-tyrosine>
127. Durrani D, Idrees R, Idrees H, Ellahi A. Vitamin B6: A new approach to lowering anxiety, and depression? Ann Med Surg. 15 sept 2022;82:104663.
128. Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles. Activité physique et sportive : bouger pour une bonne santé mentale [Internet]. 2024 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/activite-physique-et-sportive-bouger-pour-une-bonne-sante-mentale>
129. Taylor GM, Lindson N, Farley A, Leinberger-Jabari A, Sawyer K, Te Water Naudé R, et al. Smoking cessation for improving mental health. Cochrane Database Syst Rev. 9 mars 2021;3(3):CD013522.
130. Marques Chloé, Quatremère Guillemette, Andler Raphaël, Nguyen-Thanh Viêt. De nouveaux repères de consommation d'alcool pour limiter les risques sur sa santé. [Internet]. 2020 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/de-nouveaux-reperes-de-consommation-d-alcool-pour-limiter-les-risques-sur-sa-sante>

131. CHUV. L'hygiène du sommeil [Internet]. 2018 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/sommeil/cirs-home/patients-et-familles/bien-dormir/lhygiene-du-sommeil>
132. Santé Respiratoire France. Tout savoir sur la cohérence cardiaque [Internet]. 2023 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://sante-respiratoire.com/tout-savoir-sur-la-coherence-cardiaque/>
133. Nutripure. Probiotique [Internet]. [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.nutripure.fr/fr/info/519-probiotique-combien-de-temps-avant-de-manger>
134. VIDAL. Probiotiques - Complément alimentaire [Internet]. 2014 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>
135. Graf C, Sarasin F. Probiotiques : efficacité et dangerosité. Rev Med Suisse. 17 oct 2007;129:2350-4.
136. PiLeJe. Melioran® Psychobiotic [Internet]. [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.pileje.be/fr/produit/melioran-psychobiotic>
137. Letenneur V, Monnoye M, Philippe C, Holowacz S, Rabot S, Lepage P, et al. Effects of a Lacticaseibacillus Mix on Behavioural, Biochemical, and Gut Microbial Outcomes of Male Mice following Chronic Restraint Stress. Nutrients. 31 oct 2023;15(21):4635.
138. Biocodexmicrobiotainstitute. SYMBIOSYS® Serenitas [Internet]. 2025 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.fr/symbiosys-serenitas-59035.html>
139. Wang H, Braun C, Murphy EF, Enck P. Bifidobacterium longum 1714™ Strain Modulates Brain Activity of Healthy Volunteers During Social Stress. Am J Gastroenterol. juill 2019;114(7):1152-62.
140. Mayoly Consumer Healthcare. Probiolog. 2024 [cité 16 sept 2025]. Probiolog Complexe Energie. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-complexe-energie/>
141. VIT'ALL+. PSYCHOBOTIQUES COMPLEXE [Internet]. [cité 16 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.vitalplus.com/catalogue/memoire-concentration-nutrition-cerebrale/psychobiotiques-complexe/>
142. Biocodexmicrobiotainstitute. Les probiotiques [Internet]. 2021 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/les-probiotiques>
143. PiLeJe. Probiotiques : comment bien les choisir ? [Internet]. [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>
144. Ordre National des Pharmaciens. Santé mentale : le rôle des pharmaciens [Internet]. 2025 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/la-revue/tous-pharmaciens-la-revue-n-27-avril-2025/sante-mentale-le-role-des-pharmaciens>

145. OMEDIT Normandie. Dispensation des antidépresseurs à l'officine [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.omedit-normandie.fr/media-files/41017/2024-02-01-fiche-reflexe-dispensation-des-antidépresseurs-a-l-officine.pdf&ved=2ahUKEwiTraPr0pePAxVhSaQEHdEAHI0QFnoECBwQAQ&usg=AOvVaw2abKtFks-aTapenKXOovIK>
146. l'Assurance Maladie. Prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) chez le sujet âgé de 65 à 75 ans [Internet]. 2025 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/bon-usage-antidépresseurs-patients-ages>
147. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. Med Care. nov 2003;41(11):1284-92.
148. National HIV Curriculum. Questionnaire sur la santé des patients-2 (PHQ-2) [Internet]. 2025 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.hiv.uw.edu/page/mental-health-screening/phq-2>
149. Katie Marvin. Patient Health Questionnaire (PHQ-9) [Internet]. 2011 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://strokengine.ca/fr/assessments/patient-health-questionnaire-phq-9/>
150. Patient Health Questionnaire (PHQ) [Internet]. [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.phqscreeners.com/select-screener/>
151. Haute Autorité de Santé. Dépression de l'adulte – Repérage et prise en charge initiale [Internet]. 2017 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974237/fr/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale
152. Dépression ou état dépressif : Les numéros d'appel à l'aide utiles [Internet]. 2025 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/numeros-dappels-utiles/>
153. Psycom. Les associations d'entraide - Psycom - Santé Mentale Info [Internet]. 2025 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.psycom.org/sorienter/les-associations-dentraide/>
154. l'Assurance Maladie. Santé mentale de l'adulte : comment être aidé et à qui s'adresser ? [Internet]. 2025 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sante-mentale-de-l-adulte/sante-mentale-de-l-adulte-comment-etre-aide>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : MASCLET
Prénom : Joséphine

Titre de la thèse : Impact du microbiote intestinal dans la dépression : conseils à l'officine

Mots-clés : Dépression, microbiote intestinal, intestin, dysbiose, anxiété, stress, cerveau, neurotransmetteurs, antidépresseurs, santé mentale, alimentation, transplantation fécale, psychobiotiques, conseils hygiéno-diététiques, phytothérapie, plantes anxiolytiques, plantes adaptogènes, plante de lutte contre la dépression, micronutrition, psychothérapie, association de patient

Résumé :

La dépression est une maladie fréquente se caractérisant par une humeur dépressive ou une perte durable de la capacité à ressentir du plaisir ou de l'intérêt dans la vie quotidienne. Cette pathologie peut toucher tout le monde au cours de sa vie. Dans le monde, on estime que 5 % des adultes souffrent de trouble dépressif.

C'est dans ce contexte que le pharmacien d'officine a une place importante dans le parcours de soins du patient atteint de dépression : écoute, dépistage, accompagnement thérapeutique, gestion des effets indésirables, conseils hygiéno-diététiques, orientation vers d'autres professionnels de santé, ...

Face à l'émergence de potentielles nouvelles perspectives thérapeutiques (transplantation fécale, psychobiotiques, ...), il est important de s'intéresser à leur efficacité et leur intérêt dans la prise en charge de la dépression afin de permettre, à l'avenir, aux patients atteints de cette pathologie de pouvoir en bénéficier.

Membres du jury :

Présidente : Mme Rivière Céline, Professeure en Pharmacognosie, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Mme Singer Elisabeth, Maître de conférences des Universités, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme Verbeke-Basile Alexandra, Docteur en Pharmacie, Lambres-Lez-Douai