

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 juin 2020

Par Marie Corblin

Né(e) le 23 septembre 1996 à Pessac (33)

**L'implication du microbiote intestinal dans l'apparition des
troubles dépressifs**

Thèse dirigée par Catherine Fagnère et Françoise Marre-Fournier

Examineurs :

Mme Fagnère Catherine, Professeur des Universités

Mme Marre-Fournier Françoise, Maître de conférences des Universités

Mme Moreau Jeanne, Maître de conférences des Universités

Mme Neyrat Marianne, Docteur en pharmacie diplômée d'Etat

Présidente

Directrice

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 juin 2020

Par Marie Corblin

Né(e) le 23 septembre 1996 à Pessac (33)

**L'implication du microbiote intestinal dans l'apparition des
troubles dépressifs**

Thèse dirigée par Catherine Fagnère et Françoise Marre-Fournier

Examineurs :

Mme Fagnère Catherine, Professeur des Universités

Mme Marre-Fournier Françoise, Maitre de conférences des Universités

Mme Moreau Jeanne, Maitre de conférences des Universités

Mme Neyrat Marianne, Docteur en pharmacie diplômée d'Etat

Présidente

Directrice

Juge

Juge



Liste des enseignants

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

VICE-DOYEN : Madame le Professeur Catherine **FAGNERE**

ASSESEURS :
Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ**
Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01.09.2018 au 31.08.2020)

MARCHAND Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01.09.2019 au 31.08.2020)

PROFESSEURS EMERITES :

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 31/03/2020)

Remerciements

Ce travail de thèse est l'occasion pour moi de remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnées jusqu'à son aboutissement. Je dédie cet écrit aux membres du jury et encadrants, à ma famille, mes amis et mes collègues.

À ma présidente de jury, **Catherine Fagnère**, merci pour l'honneur que vous m'avez fait, d'avoir accepté de diriger et de présider cette thèse. Votre engagement et votre implication remarquable en tant que directrice de thèse, m'ont permis de mener à bien et en confiance la réalisation de ce travail. Je vous remercie pour la pertinence de vos conseils et remarques, pour votre disponibilité et votre bienveillance dans chacun de vos messages.

À ma directrice, **Françoise Marre-Fournier**, merci d'avoir accepté de m'accompagner de la même manière dans ce travail. Vos commentaires détaillés, vos remarques constructives, vos suggestions et plus largement votre intérêt ainsi que votre dévouement à l'égard de ce travail ont contribué à enrichir ce dernier. Merci pour l'encouragement que vous m'avez témoigné lors de nos échanges.

À ma juge, **Mme Moreau**, merci de m'avoir offert votre disponibilité et votre approbation pour juger ce travail. Je suis honorée par votre présence dans les membres du jury du fait de la qualité de vos enseignements. Je vous remercie pour votre partage et votre gentillesse avec une pensée particulière aux nombreuses gourmandises que vous aviez apportées lors du dernier cours d'immunologie en deuxième année.

À ma juge et maître de stage, **Marianne**, un grand merci pour ta confiance, ta générosité et ton partage formateur. L'opportunité d'apprendre et de travailler à tes côtés a été un réel enrichissement dans ma formation et pour ma vie professionnelle future. Merci pour ton engagement, ton temps, ta patience et tes conseils qui m'ont guidés et m'ont fait évoluer. Je te remercie également d'avoir gentiment accepté de juger cette thèse.

À mes collègues, **Amélie, Magali et Stéphanie**, merci pour votre accueil, votre confiance, votre patience et votre bienveillance durant les six mois de stage à l'officine. J'ai rencontré une équipe formidable et soudée qui m'a permis d'être à l'aise et d'apprendre dans les meilleures conditions possibles. Merci de m'avoir intégrée dans votre quotidien et d'avoir partagé votre savoir et votre professionnalisme ainsi que votre gentillesse et votre bonne humeur.

Je remercie également toutes les personnes, pharmacien(ne)s et préparatrices/préparateurs en pharmacie, qui ont contribué à enrichir mes connaissances et qui ont participé à l'apprentissage de mon métier. Je pense notamment à **M. Fagot, M. et Mme Rousseau, Mme Grenier, M. Icher-Roche et leur équipe** respective.

À mes parents, **Sandrine** et **Philippe**, le plus grand merci pour votre rôle pilier dans la réalisation de mon projet professionnel et dans ma vie plus largement. Merci pour le soutien, la présence, la patience, l'implication que vous avez manifestés durant ces années d'études. Un accompagnement tel, que les mots ne seront jamais assez forts et nombreux. Je vous témoigne ma plus grande reconnaissance pour ce que vous m'avez apporté depuis toujours.

À mon frère, **Théo**, merci pour ton affection fraternelle, ultime à mes yeux. Merci pour ces moments de partage à faire du sport et manger des fast-foods... ces moments surtout de joies, de rires, de chamailleries, de complicité, de confiance et de discussions à refaire le monde. Je serai toujours là pour toi comme tu es là pour moi. Merci pour ta présence, ton obstination, ton énergie débordante, ton soutien et ton amour qui m'apportent la force d'avancer.

À mon tonton, **Jean-Claude**, merci pour ton amour et ton partage. J'admire ta soif d'aventure, ton originalité et ton envie communicatrice de profiter de la vie. Merci pour ton accueil et pour ces moments d'échange toujours joyeux et enrichissants.

Aux **membres de ma famille**, plus largement, qui m'ont apporté leur affection au cours de ces années. Une pensée particulière à ma grand-mère, **Marie-France** parmi eux qui m'a toujours suivie, coûte que coûte. Merci pour votre compréhension, votre écoute, votre intérêt et votre encouragement qui apportent du soutien, du réconfort et de la motivation.

À ma meilleure amie, **Sabrina**, merci d'être au quotidien et depuis toutes ces années ma sœur de cœur. De nos années adolescentes jusqu'à aujourd'hui, mes meilleurs souvenirs sont à tes côtés. Merci pour ta joie de vivre, ta force et ta positivité qui égayent mes journées et me rendent meilleure. Merci d'avoir autant cru en moi, pour ta présence, ta motivation, ton écoute attentive et le soutien incontournable que tu m'apportes dans toutes les épreuves.

À mes amis, **Justine, Laura, Lucie, Maxence, Chris, Jordan, Arnaud, Thibault, Rémi**, le groupe des « soirées scandaleuses » et des instants de partage les plus fous. Vous me faites vivre des moments exceptionnels, des moments réconfortants qui vident la tête et qui permettent de lâcher prise. Merci pour votre humour, votre folie, votre distraction, votre attention et votre amitié depuis déjà des années et pour beaucoup d'autres encore.

À mes amis, **Émilie, Paul** et **Emma**, mes plus belles rencontres à la fac. Vous avez rendu mes années d'études plus sereines et agréables au quotidien. Merci pour votre présence et votre réconfort lors de toutes ces heures de cours, de révisions, des moments de doutes et de stress. Merci aussi pour ces soirées « potins » autour d'un KFC, d'un verre de vin ou d'un bon pot de glace où votre bonne humeur et vos sourires étaient toujours au rendez-vous.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	14
I. Le microbiote intestinal.....	15
I.1. Généralités	15
I.1.1. Définition	15
I.1.2. Composition, développement et évolution	16
I.1.2.1. Différentes classes bactériennes.....	16
I.1.2.2. Entérotypes ou signatures bactériennes intestinales	17
I.1.2.3. Mise en place et facteurs influençant	18
I.1.3. Rôles et fonctions de la flore intestinale.....	21
I.2. Dysbiose et déséquilibre de la flore intestinale	24
I.2.1. Définition de la dysbiose intestinale	24
I.2.2. Symptômes et méthodes diagnostiques	24
I.2.3. Conséquences de la dysbiose en pathologies.....	26
I.2.3.1. Pathologies digestives.....	27
I.2.3.2. Pathologies métaboliques.....	27
I.2.3.3. Pathologies de l'immunité.....	28
I.2.3.4. Pathologies respiratoires	30
I.2.3.5. Pathologies neurologiques et psychiatriques	30
I.2.3.6. Pathologies cancéreuses.....	31
I.2.4. Conclusion	32
II. Les troubles dépressifs	33
II.1. La dépression.....	33
II.1.1. Définition	33
II.1.2. Cause et facteurs de risque	34
II.1.3. Diagnostic d'un épisode dépressif majeur	35
II.1.4. Classification des différentes formes de dépression.....	37
II.1.5. Prise en charge et stratégies thérapeutiques.....	38
II.1.5.1. Psychothérapie.....	38
II.1.5.2. Pharmacothérapie : les antidépresseurs	40
II.1.5.2.1. Les différentes classes d'antidépresseurs	41
II.1.5.2.2. Stratégie de prise en charge médicamenteuse	43
II.1.5.3. Thérapies alternatives	45
II.1.5.4. Hospitalisation	48
III. Microbiote intestinal et physiopathologie de la dépression	49
III.1. L'axe intestin-cerveau	49
III.1.1. L'innervation du tube digestif : premier grand axe	49
III.1.1.1. Le système nerveux autonome.....	49
III.1.1.2. Le système nerveux entérique.....	50
III.1.1.3. Les structures cérébrales centrales.....	51
III.1.2. La vascularisation du tube digestif : deuxième grand axe	52
III.1.3. Le dialogue microbiote-intestin-cerveau	52
III.1.4. Effets d'une dysbiose intestinale sur le SNC	55

III.2. Piste d'un dysfonctionnement neuro-endocrino-immunitaire dans la dépression	56
III.2.1. Approche neurologique via le système monoaminergique	56
III.2.2. Approche neuro-endocrinienne via l'axe corticotrope	57
III.2.3. Approche inflammatoire via les cytokines pro-inflammatoires	58
III.3. Les voies d'interaction avec le microbiote intestinal.....	60
III.3.1. Neurotransmission	61
III.3.2. Hyperperméabilité intestinale et système immunitaire	62
III.3.3. Axe corticotrope suractivé et réponse au stress	62
III.3.4. Facteurs environnementaux.....	65
IV. Prise en charge de la santé mentale via l'écosystème intestinal.....	68
IV.1. Contexte.....	68
IV.2. Alimentation	69
IV.2.1. Minéraux et oligoéléments.....	70
IV.2.2. Vitamines	72
IV.2.3. Phyto-nutriments.....	73
IV.2.4. Acides aminés	73
IV.2.5. Acides gras oméga-3.....	74
IV.2.6. Alimentation et flore intestinale	75
IV.3. Pharmacobiotique	76
IV.3.1. Prébiotiques.....	77
IV.3.2. Probiotiques.....	78
IV.3.3. Antibiotiques	81
IV.3.4. Transplantation fécale	82
IV.3.5. Charbon activé.....	83
IV.4. Activité physique	84
Conclusion.....	85
Références bibliographiques.....	90
Annexes	103
Serment De Galien.....	110

Table des illustrations

Figure 1 : Densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain (en bactéries/g de contenu digestif)	15
Figure 2 : Arbre phylogénétique des phyla bactériens composant le microbiote intestinal	16
Figure 3 : Les 3 entérotypes identifiés, leur genre bactérien majoritaire et leur fonction	17
Figure 4 : La colonisation bactérienne de la naissance à l'âge de 3 ans	18
Figure 5 : L'évolution de la composition du microbiote en fonction de l'âge	19
Figure 6 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif d'après la CIM-10 et le DSM-5	35
Figure 7 : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère....	36
Figure 8 : Évolution d'un trouble dépressif et son traitement	44
Figure 9 : Représentation du système nerveux autonome.....	49
Figure 10 : Structure des neurones du système sympathique et parasympathique	50
Figure 11 : Les 4 voies de communication de l'axe intestin-cerveau	53
Figure 12 : Les acteurs impliqués dans les interactions entre la dysbiose et la dépression ..	61
Figure 13 : Action des prébiotiques dans l'intestin	77
Figure 14 : Critères requis pour la sélection d'une souche probiotique	78
Figure 15 : Action des probiotiques au niveau intestinal	79
Figure 16 : Mécanisme d'action des psychobiotiques	80
Figure 17 : Mécanisme d'action de la transplantation fécale	82
Figure 18 : Les différents moyens de prise en charge de la dépression via la flore intestinale et le système nerveux	86
Figure 19 : Fiche conseil et guide patient de la prise en charge nutritionnelle et micro-nutritionnelle des troubles dépressifs à l'officine	89

Table des tableaux

Tableau 1 : Les symptômes d'une dysbiose intestinale	25
Tableau 2 : Gaz mesurés et nature de la dysbiose	25
Tableau 3 : Les différentes molécules antidépressives selon leur classe thérapeutique.....	41
Tableau 4 : Similitude entre la physiopathologie de la dépression et les conséquences d'une dysbiose du microbiote intestinal	60
Tableau 5 : Description de quelques tests comportements réalisés chez les souris	63
Tableau 6 : Exemple de sources alimentaires des oligo-éléments	70

Introduction

Le microbiote intestinal humain est un ensemble de microorganismes vivant à l'intérieur du tube digestif. Il est complexe et s'inscrit dans un écosystème intestinal dynamique en interaction permanente avec différentes fonctions de l'organisme. Il permet, lui-même, par son rôle et ses propres fonctions de maintenir un équilibre avec son hôte. Sa place est essentielle dans la physiologie intestinale et dans la santé humaine pour laquelle il est de plus en plus évoqué et étudié. Un microbiote intestinal équilibré et diversifié est, dans ce sens, révélateur d'un bon état de santé.

Sa composition qualitative et quantitative est évolutive dans le temps. Elle est dépendante de facteurs environnementaux, d'habitudes alimentaires, de modes de vie ou encore de la prise de traitements antibiotiques. Il est donc fragile et un déséquilibre dans sa composition est responsable de perturbations intervenant dans le déclenchement et/ou l'entretien de pathologies. Des maladies métaboliques, immunitaires, cognitives et psychiatriques pourraient être la conséquence d'une altération de cette flore et de ses fonctions.

Sur ce principe, en psychiatrie et plus précisément dans la dépression, la place de la flore intestinale est abordée et suscite de nombreuses réflexions. Le lien entre le microbiote intestinal et le cerveau est aujourd'hui reconnu par l'existence de l'axe microbiote-intestin-cerveau et fait de l'écosystème intestinal un « second cerveau » pour l'organisme humain. Les voies de communication qui constituent cet axe impliquent les systèmes neurologiques, immunitaires et endocriniens, eux-mêmes perturbés dans la physiopathologie de la dépression même si celle-ci reste encore peu connue. Des recherches sur l'influence de la flore intestinale dans le développement et/ou l'amélioration de troubles de l'humeur par l'intermédiaire de ces voies de communication révèlent des résultats de plus en plus concluants.

Les mécanismes qui interviennent méritent alors d'être approfondis afin de pouvoir élaborer des stratégies différentes dans la prise en charge préventive et curative des troubles dépressifs. L'enjeu serait alors de maintenir le microbiote en bonne santé pour prévenir l'apparition de ces troubles d'une part puis d'explorer des pistes thérapeutiques qui ciblent le microbiote pour traiter la dépression. Des études sont déjà à l'œuvre en intégrant différentes alternatives thérapeutiques qui ciblent le microbiote et pour lesquelles les résultats sont cohérents et donc prometteurs.

Le but de cette thèse est de montrer en l'état actuel des connaissances et des résultats d'études, que la flore intestinale peut être impliquée dans le développement des troubles dépressifs et qu'elle peut constituer une cible thérapeutique intéressante en santé mentale et dans leur prise en charge. Une description de la physiologie de la flore intestinale, des conséquences de sa perturbation en santé humaine et en santé mentale via la mise en évidence de l'axe intestin-cerveau évoque le rôle potentiel du microbiote intestinal dans le déclenchement ou l'entretien de troubles mentaux. Les mécanismes évoqués et recensés dans ce travail permettent de comprendre que son implication dans la physiopathologie de la dépression est discutable, probable et prometteuse pour explorer des pistes thérapeutiques. C'est d'ailleurs ce qui fera l'objet d'une dernière partie où différents moyens de prendre en charge la santé mentale via le microbiote intestinal seront évoqués et pour lesquels les résultats sont encourageants pour l'avenir.

I. Le microbiote intestinal

I.1. Généralités

I.1.1. Définition

Le microbiote intestinal, également appelé flore intestinale, se définit comme un ensemble complexe de micro-organismes, vivant à l'intérieur du tractus digestif humain et plus précisément au niveau de l'intestin. Cette communauté microbienne, non pathogène pour l'homme, recouvre la surface de la muqueuse intestinale. Elle est constituée de champignons, de virus, de levures, d'archées et surtout de bactéries présentant une densité pouvant atteindre jusqu'à 10^{14} cellules bactériennes, soit 100 fois plus que les cellules du corps humain. Le nombre de bactéries présentes est croissant depuis l'estomac jusqu'au niveau du côlon, appelé aussi le gros intestin où le microbiote est le plus dense (1,2) comme on peut le voir par la suite sur le schéma. (Figure 1)

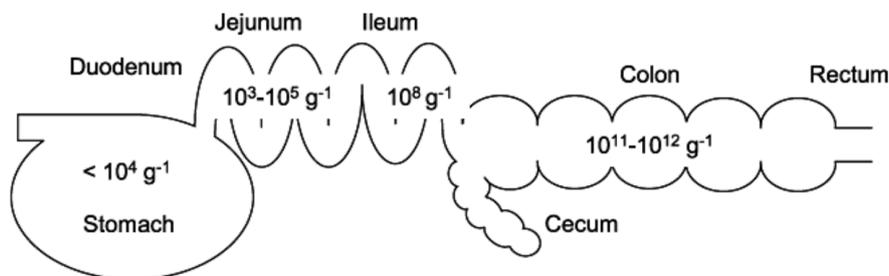


Figure 1 : Densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain (en bactéries/g de contenu digestif)

Source : <https://www6.inra.fr/ciag/content/download/5311/41293/file/Vol36-7-Mosoni.pdf>

Le corps humain est constitué de plusieurs microbiotes avec un microbiote au niveau buccal, cutané, pulmonaire ou encore vaginal. La flore intestinale constitue la principale et la plus diversifiée unité écologique parmi ces différents microbiotes. En effet, la présence de 95% des bactéries de l'organisme y est retrouvée avec une variété de 160 à 200 espèces différentes. Son poids peut atteindre jusqu'à 2 kilogrammes et les gènes bactériens représentent 150 fois le nombre de gènes présent dans le génome humain, soit environ 200 000 gènes. (3,4)

Le microbiote intestinal fait partie de ce qui est appelé l'écosystème intestinal avec la muqueuse digestive qu'il recouvre et le système immunitaire avec lequel il interagit. Il est considéré comme un organe à part entière, vivant en symbiose avec l'organisme humain et assurant diverses fonctions. (1,4) La symbiose se définit comme une « association biologique, durable et réciproquement profitable entre deux organismes vivants », par conséquent le microbiote permet le maintien d'un équilibre avec l'hôte et joue ainsi un rôle essentiel dans la physiologie intestinale ainsi que dans la santé humaine de façon plus générale.

I.1.2. Composition, développement et évolution

I.1.2.1. Différentes classes bactériennes

La composition du microbiote intestinal a pu être analysée par des techniques de séquençage d'ADN à haut débit. Ces méthodes ont permis d'identifier et de caractériser les différentes espèces bactériennes au sein d'une communauté de microorganismes telles que celles qui sont présentes dans le microbiote intestinal. (1,5)

Ce dernier est très diversifié et sa composition aussi bien quantitative que qualitative est propre à chaque individu. Il est considéré qu'un tiers du microbiote est commun à tous et que les deux tiers restants sont uniques et spécifiques à chacun, représentant une identité métagénomique. Par ailleurs, cette communauté microbienne se divise en un microbiote dominant qui contient 90% des bactéries, un microbiote sous-dominant et un microbiote de passage. (6)

L'ensemble des bactéries qui compose le microbiote dominant est réparti en phyla et notamment en 3 phyla majeurs (Figure 2) : les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes*, et les *Actinobacteria*. Ces familles de bactéries sont retrouvées chez tous les individus. Le phylum des *Firmicutes* est le plus représenté et réunit plus de la moitié des bactéries (60 à 80%), les *Bacteroidetes* sont présents à environ 15-30% des bactéries totales et les *Actinobacteria* comptent moins de 10% des bactéries totales. D'autres groupes plus rarement observés tels que des lactobacilles et des streptocoques (moins de 2%) ou encore des entérobactéries (moins de 1%), constituent le microbiote sous-dominant. Le microbiote de passage se compose quant à lui de bactéries en transit, réprimées par le tube digestif tels que des entérobactéries ou encore des levures. (2,7,8)

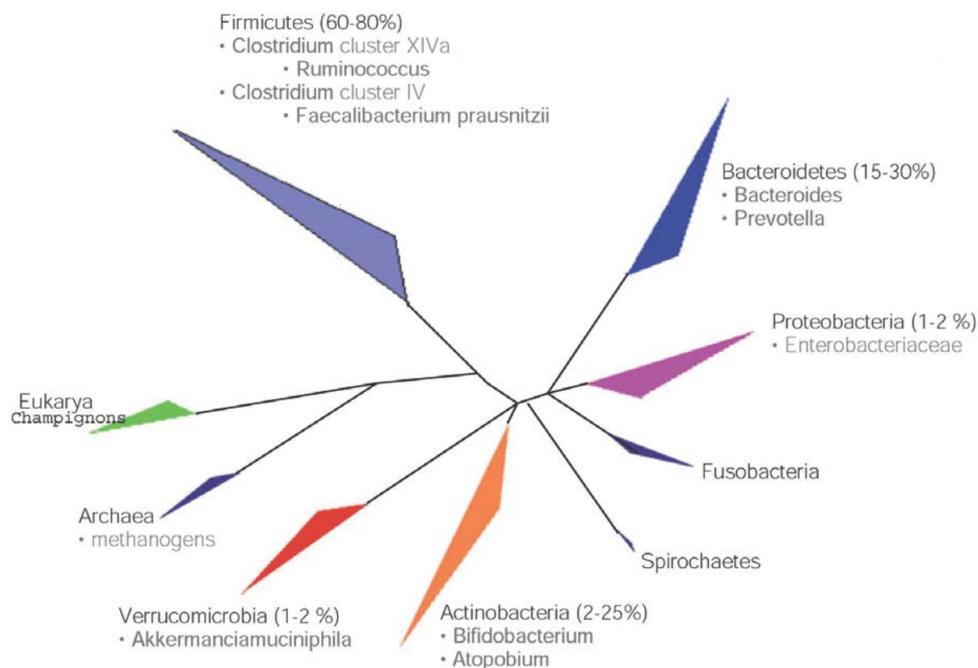


Figure 2 : Arbre phylogénétique des phyla bactériens composant le microbiote intestinal

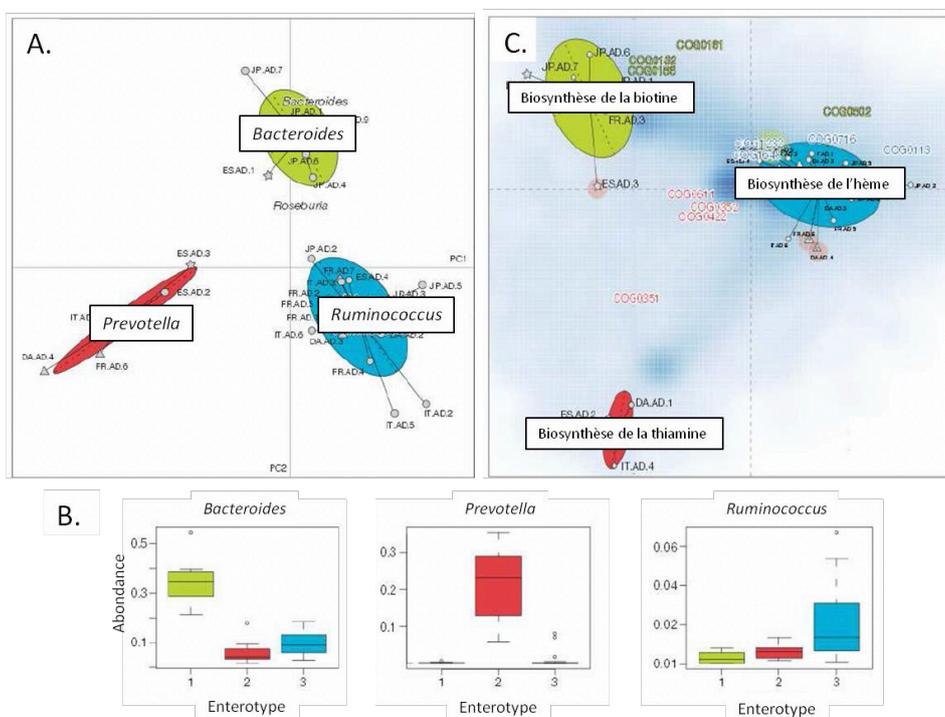
Source : Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge

I.1.2.2. Entérotypes ou signatures bactériennes intestinales

La proportion des phyla dans la composition du microbiote est conservée entre les individus, cependant il existe, parmi ces derniers, des variations inter-individuelles et indépendantes de facteurs tels que l'âge, le sexe ou encore la répartition géographique. (9)

En effet, plusieurs microbiotes distincts ont été identifiés selon une étude menée par des scientifiques du consortium européen MetaHit (*Metagenomics of Human Intestinal Tract*). Après avoir étudié le métagénome de la flore intestinale, ils ont mis en évidence 3 types de microbiotes qui se différencient selon le genre de bactéries qui les composent, leur abondance et les fonctions exprimées par les micro-organismes. Ils sont qualifiés d'«entérotypes» ou «signatures bactériennes intestinales» et permettent de répartir l'ensemble des individus en 3 groupes indépendamment des facteurs influençant la constitution de la flore intestinale.

Il en résulte que chaque entérotype est caractérisé par des espèces dominantes et par la prépondérance de certaines fonctions. (Figure 3) Ainsi, l'entérotype 1 est représenté par une grande proportion de bactéries du genre *Bacteroides* (phyla *Bacteroidetes*), mais aussi par la forte présence d'enzymes nécessaires à la synthèse de vitamine B8 ou biotine, notamment impliquée dans le métabolisme des graisses, de vitamine B2 ou riboflavine et de vitamine C ou acide ascorbique. L'entérotype 2 est riche en bactéries du genre *Prevotella* (phyla *Bacteroidetes*) et exprime en grande quantité des enzymes responsables de la synthèse de la vitamine B1 ou thiamine, nécessaire au fonctionnement du système nerveux et de la vitamine B9 ou acide folique. Enfin, l'entérotype 3, le plus représenté dans la population, se compose d'une proportion élevée de bactéries du genre *Ruminococcus* (phyla *Firmicutes*) et d'enzymes permettant la synthèse de l'hème qui participe au métabolisme du fer. (9–12)



I.1.2.3. Mise en place et facteurs influençant

La composition est également variable en fonction de divers facteurs tels que l'âge et les différentes périodes de la vie, la localisation géographique, l'environnement ou encore l'alimentation et l'hygiène.

Dans un premier temps, le tube digestif d'un nouveau-né est stérile *in utero* et se colonise à la naissance dès la rupture de la poche des eaux et le contact avec la mère. La colonisation se fait à partir des microbiotes fécal et vaginal de la mère dans le cas d'un accouchement par voie vaginale ou à partir de la peau et de l'environnement hospitalier en cas d'accouchement par césarienne. Les premières bactéries qui colonisent le tube digestif sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives avec les entérobactéries et notamment l'espèce *Escherichia coli*, les bifidobactéries d'origine fécale ainsi que quelques lactobacilles d'origine vaginale. Il est retrouvé également des entérocoques et des staphylocoques qui consomment de l'oxygène et permettent par la suite l'implantation de bactéries anaérobies stricts et des lactobacilles. La composition se complexifie ensuite selon l'environnement, l'alimentation et l'hygiène jusqu'à l'âge de 3 ans environ où il devient mature, stable et de composition identique au microbiote adulte. (Figure 4) (3,4)

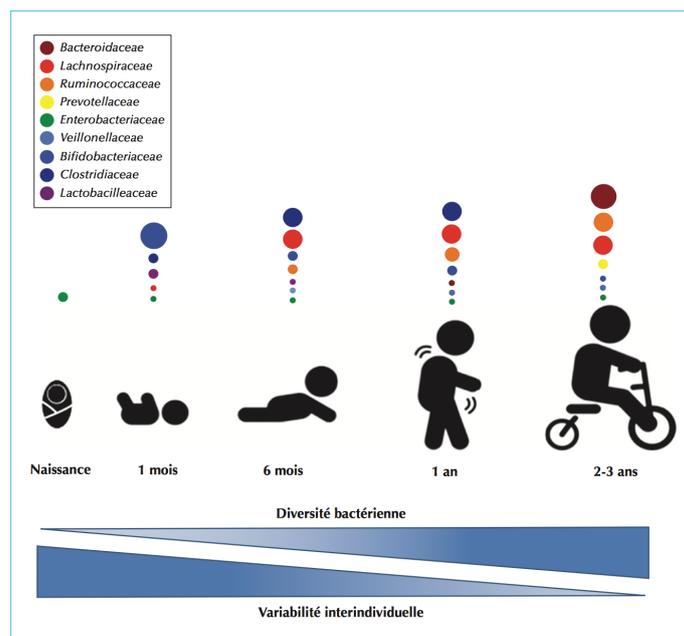


Figure 4 : La colonisation bactérienne de la naissance à l'âge de 3 ans

Source : Mise en place du microbiote intestinal de l'enfant, Brehin 2017

Le microbiote continue de s'enrichir au fil des années à partir du profil établi lors de la petite enfance. À l'âge adulte, le microbiote dominant est plutôt stable et peu de facteurs peuvent entraîner une variation notable dans sa composition. Il peut varier transitoirement selon divers facteurs extérieurs tels que l'alimentation, les infections, la prise d'antibiotiques, et l'environnement qui seront détaillés par la suite. Selon les perturbations, il peut revenir à son état initial au bout de 1 à 2 mois. (4) Il évolue pendant toute la vie et a tendance à s'appauvrir au cours du vieillissement et notamment chez la personne âgée. Cela s'explique par des changements physiologiques liés à l'âge, une diminution de l'immunité, une modification de

l'alimentation souvent moins variée, la prise de traitements médicamenteux ou encore les modifications du mode de vie telle que la sédentarité, une diminution de l'autonomie, des épisodes d'hospitalisation ou l'inclusion dans une maison de retraite. (8,13) En effet, des changements ont été identifiés au cours de plusieurs études et se traduisent par une modification notable de la composition de la flore aussi bien au niveau du nombre que de la diversité des espèces comme le montre par la suite le graphique (Figure 5). Il en résulte ainsi une modification métabolique et fonctionnelle du microbiote et du pH de l'intestin. (14)

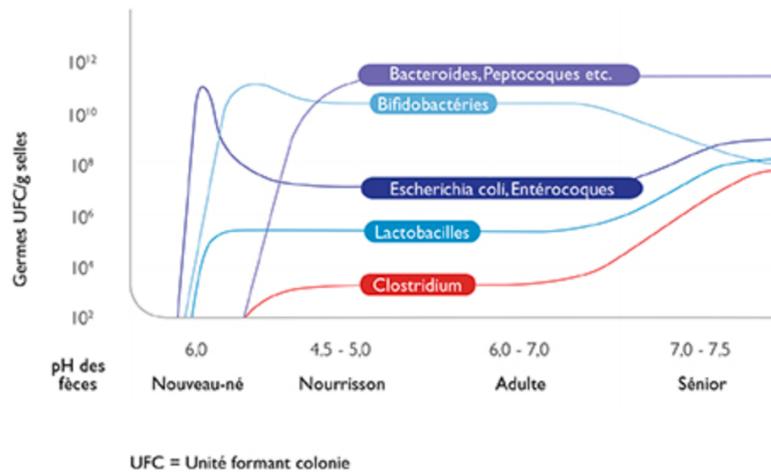


Figure 5 : L'évolution de la composition du microbiote en fonction de l'âge

Source : <https://fr.scienceforhealth.be/composition-en-fonction-de-lage/>

En dehors des changements physiologiques liés à l'âge, différents facteurs influencent la mise en place du microbiote intestinal et module sa composition.

- Le mode d'accouchement et le terme de la grossesse

Ils vont entraîner des variabilités dans la constitution du microbiote intestinal chez les nouveau-nés. Les premières bactéries implantées sont les mêmes dans les deux cas, soient les bactéries anaérobies facultatives (entérobactéries, entérocoques et staphylocoques) mais le mécanisme de colonisation naturel par les bactéries anaérobies stricts est retardé et plus lent à se mettre en place dans le cas d'un accouchement par césarienne. De plus la diversité microbienne est plus faible par rapport aux nourrissons nés par voie basse et on retrouve en plus grande quantité des bactéries d'origine environnementale. (15) De la même façon, il a été retrouvé chez l'enfant né prématuré un retard de colonisation de leur microbiote par rapport aux nourrissons nés à terme ainsi qu'une plus faible diversité d'espèces bactériennes. Les premières bactéries colonisatrices envahissent quant à elles assez rapidement le microbiote des nouveau-nés prématurés. Ainsi, le microbiote intestinal des nouveau-nés nés lors d'un accouchement par césarienne ou nés prématurément peut se retrouver fragilisé. (16,17)

- L'environnement et le lieu géographique

Ils influencent la mise en place et la constitution de la flore intestinale. Premièrement, l'environnement joue un rôle dans la diversification des espèces et dans le niveau de colonisation de la flore. Une différence a été établie entre les pays industrialisés et les pays

en voie de développement. En effet, une moins grande diversité des espèces est observée dans la flore intestinale des populations des pays industrialisés et l'implantation de certaines bactéries commensales est retardée. Par ailleurs, la colonisation est plus importante et plus fréquente dans le microbiote des populations des pays en voie de développement. Ces résultats pourraient s'expliquer par les conditions d'hygiène plus poussées et plus strictes dans les pays industrialisés. Elles réduisent l'exposition du nourrisson aux espèces bactériennes par rapport à celle des pays en voie de développement. (2,15,16) Par ailleurs, selon la localisation géographique de naissance, il n'a pas été observé de différences majeures entre les microbiotes de population provenant de divers pays européens. Cependant, un gradient nord-sud a été établi sur l'analyse de microbiotes issus de nourrissons âgés de 6 semaines. Il a été révélé que dans le nord tel qu'en Suède ou en Ecosse, le colonisateur bactérien majeur de la flore serait différent de celui du sud comme en Italie ou en Espagne. (2)

- Le mode d'alimentation

La composition du microbiote du nouveau-né diffère en fonction du mode d'alimentation. En effet, un enfant qui est allaité dispose d'une flore intestinale moins diversifiée que dans le cas d'une alimentation par lait artificiel. Ils ont également une flore plus riche en bifidobactéries et lactobacilles et moins concentrée en bactéries pathogènes. De plus, certaines espèces colonisent la flore intestinale de manière retardée chez un enfant allaité.

Ces différences s'expliquent par le fait que le lait de la mère joue un rôle dans le transfert d'espèces bactériennes dans le tube digestif de l'enfant puisqu'elles sont présentes dans le lait maternel. Ce dernier a également une concentration en protéines plus faible, une capacité tampon réduite, il est constitué de glucides, de lipides et de protéines telles que le lysozyme, la lactoferrine, les immunoglobulines qui sont des facteurs qui favorisent l'implantation de bactéries du genre bifidobactéries. (18) De plus, il est composé d'oligosaccharides en grande quantité qui ne sont pas assimilés au niveau de l'intestin grêle et qui favorisent, elles aussi, l'implantation des bactéries bifidogènes. Les bifidobactéries chez l'enfant permettent d'inhiber la croissance d'espèces pathogènes, de moduler l'effet barrière de la muqueuse intestinale, de promouvoir les réponses anti-inflammatoires et immunologiques. D'autre part, lorsqu'une alimentation mixte et solide est introduite, progressivement, le microbiote de l'enfant évolue. Les différences entre les enfants nourris au lait maternel et au lait artificiel sont moins remarquables et les compositions du microbiote redeviennent assez similaires. La diversification alimentaire va entraîner une augmentation de la quantité et de la diversité des espèces bactériennes pour à terme devenir stable et similaire à la composition d'un microbiote adulte. (16,17)

- La prise d'antibiotiques

Un traitement antibiotique visant à prévenir ou traiter une infection bactérienne entraîne des modifications dans la constitution de la flore intestinale. En effet, il n'élimine pas seulement les bactéries à l'origine de l'infection mais aussi les bactéries commensales saines qui y sont sensibles. Au-delà de quelques jours de traitement, il existe un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes, d'autant plus si l'antibiothérapie est à large spectre et de longue durée. (4) Par ailleurs, il existe un retard de colonisation dès la mise en place d'un traitement de courte durée avec une diminution de la quantité des espèces. (16) De la même façon, la prise d'antibiotiques par une femme, avant la grossesse, pendant ou après (si l'allaitement est mis en place), provoque des déséquilibres dans la constitution du

microbiote du nourrisson avec une baisse du taux de lactobacilles et de bifidobactéries et de la diversité des espèces. (17) Un appauvrissement de la flore intestinale se traduit par sa fragilisation due à une altération de l'effet barrière et par un risque plus élevé d'implantation d'espèces pathogènes et résistantes. La mise en place d'antibiothérapies à répétition peut modifier et faire évoluer le microbiote intestinal de façon progressive et définitive même si en général la perturbation provoquée par le traitement est transitoire et le microbiote peut revenir à son état initial. Par ailleurs, chaque individu possède un microbiote différent et ne réagit pas de la même façon aux perturbations provoquées par une antibiothérapie. (16) Il est donc essentiel d'utiliser les antibiotiques seulement lorsqu'ils sont nécessaires et selon les recommandations. Un diagnostic précis doit être établi en utilisant les tests rapides d'orientation diagnostic lorsqu'ils sont disponibles. La prescription doit être effectuée sur une courte durée avec un antibiotique à spectre d'action étroit en tenant compte des caractéristiques du patient (âge, poids, fonction rénale et hépatique, grossesse) et en identifiant les personnes à risque de complications. La voie orale est à privilégier ainsi que les interventions non médicamenteuses dans certains cas. De plus, la prescription d'un même antibiotique ou d'un antibiotique de la même classe est à éviter dans les 3 mois suivant une précédente prescription. (19)

- La colonisation *in utero*

De récentes études ont pu mettre en évidence l'existence d'une colonisation précoce *in utero* de l'enfant. Bien que l'environnement intra-utérin soit considéré comme stérile, il a été démontré que des bactéries étaient présentes dans le liquide amniotique, le cordon ombilical, les membranes fœtales et le placenta. (17) Plusieurs origines ont été évoquées, telles que la voie hématogène depuis la circulation sanguine où les bactéries pourraient provenir de différents sites maternels, la voie ascendante depuis le vagin ou encore la voie péritonéale par passage à travers les membranes.

L'analyse du méconium, premières selles du nouveau-né et reflet des excréments accumulés lors de la grossesse, a montré que la composition de son microbiote était similaire à celle du liquide amniotique. Ce résultat serait révélateur d'une colonisation intra-utérine car l'enfant ingère ce liquide de façon importante dans le dernier trimestre de la grossesse. (15)

L'existence d'un microbiote intra-utérin pourrait jouer un rôle dans le bon déroulement de la grossesse, la prévention d'infections et ainsi dans l'état de santé du futur enfant. Par conséquent, l'environnement et le comportement de la mère pendant la grossesse peuvent avoir une influence sur le microbiote intra-utérin et donc sur l'exposition de l'enfant aux bactéries. Un déséquilibre de ce microbiote pourrait être à l'origine de pathologies lors de la grossesse et chez l'enfant. Cependant, ces études sont à approfondir car le microbiote analysé et très pauvre en éléments bactériens, les techniques de prélèvement restent très sensibles aux contaminations et ne sont pas uniformes pour l'ensemble des échantillons selon le moment de prélèvement ou encore la technique utilisée. (20)

I.1.3. Rôles et fonctions de la flore intestinale

Le microbiote intestinal vit en symbiose avec l'organisme humain et interagit donc avec de nombreuses fonctions de l'organisme telles que des fonctions protectrices, structurales, immunitaires ou encore métaboliques et de neuromodulation. Toutes ces fonctions permettent à la flore intestinale lorsqu'elle est stable, d'assurer l'homéostasie intestinale, c'est-à-dire un état d'équilibre avec l'organisme.

- Fonctions protectrices

Tout d'abord, il assure une fonction de défense de l'organisme de part divers mécanismes. Il exerce un « effet barrière » ou encore appelé « résistance à la colonisation », c'est-à-dire qu'il permet de lutter contre la pénétration et la multiplication d'agents pathogènes et de substances étrangères.(1) Les éléments qui constituent cette défense sont l'épithélium du côlon en constant renouvellement et à l'interface entre le milieu intérieur et la lumière intestinale, la couche de mucus le recouvrant, gel visqueux constitué de glycoprotéines, qui éloigne physiquement les bactéries indésirables ainsi que la flore commensale qui exerce une compétition entre les bactéries de l'hôte présentes de façon physiologique et les micro-organismes pathogènes. On retrouve également des composés chimiques antimicrobiens produits par les cellules intestinales qui vont jouer un rôle de protection et empêcher les bactéries pathogènes d'interagir avec l'épithélium intestinal. (4)

- Fonctions structurales

Il participe à la structuration de l'épithélium intestinal en augmentant les cryptes, en définissant la taille des villosités et de la bordure en brosse et en consolidant le système des jonctions cellulaires, notamment les jonctions serrées. Il intervient également dans la maturation de la barrière intestinale par différenciation et prolifération des cellules intestinales, par développement de l'angiogénèse et renforcement du système vasculaire de la muqueuse intestinale. Il assure ainsi le maintien de son intégrité et son étanchéité. (1,21)

- Fonctions immunitaires

L'intestin renferme 70% du système immunitaire de l'organisme avec tout un ensemble de structures et notamment le GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) qui tapisse la muqueuse intestinale et qui contient la majorité des lymphocytes de l'organisme. Le microbiote se situe à l'interface de toutes les cellules immunitaires et va pouvoir interagir avec elles.

En effet, il permet l'éducation et la maturation du système immunitaire.(1) Il est capable de reconnaître les bactéries étrangères et pathogènes et de les différencier des bactéries commensales qui colonisent notre tube digestif. Le microbiote intestinal acquiert une tolérance à la présence de bactéries commensales dans notre tube digestif ne nécessitant pas de déclencher de réponse immunitaire. En contrepartie, il est capable de déclencher une réponse immunitaire face aux bactéries pathogènes qui entrent en contact avec lui. Il joue ainsi un rôle important dans le maintien de l'équilibre entre activation et inhibition des réactions immunitaires face aux bactéries commensales, aux aliments et aux micro-organismes pathogènes. Par ailleurs, il assure une activité anti-inflammatoire grâce à la présence de bactéries qui produisent des cytokines anti-inflammatoires. (22,23)

- Fonctions métaboliques

Par ailleurs, le microbiote assure son propre métabolisme à partir des aliments ingérés. Il s'agit des fibres alimentaires qui n'ont pas été digérées plus haut dans le tube digestif et qui parviennent jusque dans le côlon, aussi appelées prébiotiques. Il possède une grande fonction métabolique de par ses capacités de biotransformation. (1) Cette dernière permet aux bactéries d'acquérir l'énergie nécessaire à leur développement et leur croissance ainsi que de produire des métabolites qui seront utilisés par l'hôte. Ainsi, le microbiote intestinal assure le

métabolisme des lipides, des protéines, des glucides et des gaz et sa principale source d'énergie provient notamment des glucides et des protéines. Tout cela contribue également pour l'hôte à une régulation de son métabolisme énergétique.

En ce qui concerne les lipides, il régule et permet leur stockage et donc joue un rôle dans le métabolisme des graisses. Il permet l'augmentation de la masse de graisse corporelle ou encore la diminution de la quantité de nourriture absorbée. Les lipides concernés sont plus précisément le cholestérol et les acides biliaires.

À partir des glucides, il permet leur fermentation qui commence par la dégradation des polymères en fragments plus petits. Ils deviennent ensuite source d'acides gras à courtes chaînes ou AGCC (propionate, acétate et butyrate). Ce sont les produits finaux de la fermentation et ils apportent des effets bénéfiques pour l'organisme. (24)

Par ailleurs, il assure la digestion des protéines et permet la libération d'acides aminés et de peptides qui sont source d'énergie pour les bactéries coliques. La fermentation des acides aminés produits entre autres, des acides gras à chaînes courtes comme pour les glucides et de l'ammoniac. Celui-ci représente une source d'azote pour la production d'acides aminés essentiels tels que le tryptophane, l'histidine ou encore la tyrosine.

Il joue un rôle dans le métabolisme des gaz et notamment dans l'élimination de l'hydrogène car il s'agit du gaz majoritairement produit lors des fermentations. Il peut être rejeté par l'émission de gaz rectaux ou pulmonaires mais la plus grande partie de l'hydrogène est transformé par des bactéries du microbiote. (5,25)

Le microbiote intestinal participe également à la digestion en facilitant l'assimilation des nutriments grâce à des enzymes non présentes dans le reste de l'organisme. Il intervient aussi dans la production de vitamines, notamment du groupe B telles que les vitamines B8, B9, et B12 jouant un rôle respectivement dans le métabolisme des protéines, glucides et lipides, dans la division cellulaire, le fonctionnement du système nerveux et immunitaire, la synthèse de globules rouges et le transport d'oxygène ainsi que la production de vitamine K, nécessaire au processus de coagulation de l'organisme. Il est aussi capable d'absorber des électrolytes tels que le calcium, le magnésium et le fer ainsi que d'assurer le métabolisme des xénobiotiques ou encore de réguler l'appétit. (22,26)

- Fonctions de neuromodulation

Le microbiote est en relation directe avec le système nerveux central et joue un rôle sur le développement, la maturation et le fonctionnement du cerveau. Il produit également des neuromédiateurs identiques à ceux produits dans le cerveau. La modulation se fait par voie neuronale via le nerf vague, au niveau endocrine par l'intermédiaire du cortisol et de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou encore au niveau immunologique par la production de cytokines. Cette relation évoque un système de communication bidirectionnel entre l'intestin et le système nerveux central pouvant influencer un large spectre de maladies telles que le syndrome de l'intestin irritable, certains désordres psychiatriques et des pathologies démyélinisantes comme la sclérose en plaque. (1,21)

I.2. Dysbiose et déséquilibre de la flore intestinale

I.2.1. Définition de la dysbiose intestinale

La dysbiose intestinale se définit comme un état de « déséquilibre de la flore intestinale résultant de modifications de sa composition et pouvant être associées à certaines maladies ». (27) Dans ce cas, la composition du microbiote se traduit par une proportion trop élevée d'espèces bactériennes pathogènes appelées pathobiontes et/ou par une insuffisante quantité de bactéries bénéfiques pour l'hôte nommées symbiontes. (28) Le microbiote ne peut donc plus exercer ses fonctions de manière physiologique entraînant une rupture de la symbiose avec l'hôte. (29)

Les éléments qui peuvent perturber l'équilibre de la flore intestinale sont notamment les médicaments et surtout les antibiotiques, les infections virales, bactériennes ou parasitaires, un déficit immunitaire, des pathologies diverses, un changement brutal d'alimentation et/ou d'environnement ou encore le stress qu'il soit psychique ou physique, le tabac, l'alcool, les températures extrêmes, les irradiations. (27)

Deux cas de figure peuvent être identifiés dans le cas d'une dysbiose intestinale en fonction de la perturbation subie par le microbiote intestinal. En effet, celle-ci est en général transitoire et la modification de la flore intestinale n'est pas durable dans le temps permettant au microbiote de retrouver son état initial. On parle dans ce cas-là de capacité de « résilience » pour le microbiote intestinal qui retrouve une structure proche de celle qu'il avait avant.

En revanche, certaines perturbations peuvent entraîner quant à elles des modifications durables et définitives et l'état d'équilibre de la flore intestinale est par conséquent altéré. Cette situation est retrouvée dans le cas d'agressions répétées où l'état de dysbiose persiste dans le temps. Le microbiote ne résiste plus face à l'agression et ne revient pas à son état premier. Ainsi, sa composition est modifiée et les bactéries ne fonctionnent plus en harmonie avec les cellules intestinales qui ne peuvent plus apporter de réponse appropriée. Les bactéries commensales qui produisent notamment des acides gras à courtes chaînes se retrouvent diminuées et ne peuvent plus exercer leur effet bénéfique de renforcement de la barrière intestinale et du système immunitaire. En parallèle, une augmentation des bactéries pathogènes, constituées de lipopolysaccharides dans leur paroi aux propriétés pro-inflammatoires, déclenchent une inflammation locale. Il est retrouvé également des micro-organismes résistant à l'oxygène qui peuvent avoir un effet délétère sur les cellules épithéliales. Les conséquences peuvent donc être considérables avec une inflammation de la muqueuse, une augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale, une modification du mouvement intestinal ou encore une hypersensibilité viscérale. Le microbiote est donc fragilisé, ce qui devient propice au développement d'inflammations et de pathologies. (29)

I.2.2. Symptômes et méthodes diagnostiques

Les patients souffrant de dysbiose intestinale présentent des symptômes divers et variés. Ils sont non spécifiques, ce qui rend le diagnostic moins évident, et incitent à investiguer la piste d'une origine intestinale. Ces symptômes sont cités et détaillés dans le tableau suivant. (Tableau 1) (27)

Tableau 1 : Les symptômes d'une dysbiose intestinale

Troubles digestifs	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées, constipations • Ballonnements, flatulences, douleurs abdominales • Reflux gastro-œsophagiens, brûlures d'estomac • Mauvaise haleine
Troubles psychiques	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression, anxiété, stress • Troubles du sommeil • Confusion mentale, troubles de la concentration • Troubles obsessionnels compulsifs
Troubles cutanés	<ul style="list-style-type: none"> • Acné, eczéma, psoriasis, allergies
Troubles immunologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Infections chroniques et à répétition des voies digestives et respiratoires
Carences en vitamines et minéraux	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamines D, K et B • Magnésium, calcium, fer
Désordres hormonaux	<ul style="list-style-type: none"> • Chez les femmes, infections vaginales à répétition

Il est possible d'établir un diagnostic à l'aide de plusieurs méthodes pour définir l'état de la dysbiose intestinale. Elles sont complémentaires pour confirmer et préciser les résultats.

- Test respiratoire

Premièrement, un test respiratoire peut être réalisé afin d'analyser la nature des gaz expirés. En effet, les bactéries anaérobies du microbiote intestinal produisent différents gaz par fermentation des sucres rapides. La détection de ces gaz et la mesure de leur taux permet d'établir un diagnostic de dysbiose intestinale. La quantité de gaz détectée est proportionnelle à la charge intestinale de bactéries anaérobies. De plus, le délai de survenue du pic de gaz indique le lieu de fermentation et le type de gaz détectés donnent des précisions sur la nature de la dysbiose. Le test s'effectue après une période de jeûne de 12 heures où une première mesure est effectuée et après ingestion de sucres (lactose ou fructose). Les mesures se font ensuite toutes les 30 minutes pendant 2 heures. Les gaz mesurés sont présentés dans le tableau suivant. (Tableau 2) (30,31)

Tableau 2 : Gaz mesurés et nature de la dysbiose

Hydrogène	↗	<ul style="list-style-type: none"> • Porosité intestinale + composante inflammatoire
Méthane	↗	<ul style="list-style-type: none"> • Porosité intestinale + composante inflammatoire • Dysbiose ancienne et prolongée avec transit ralenti • Baisse du taux de sérotonine (destruction du tryptophane par les bactéries méthanogènes)
Méthylacétate	↘	<ul style="list-style-type: none"> • Vidange gastrique ralentie • Altération de l'intestin grêle avec malabsorption • Flore peu riche et troubles du métabolisme des graisses
Hydrogène sulfureux	↘	<ul style="list-style-type: none"> • Taux inversement proportionnel au diméthylcyclopropane au risque cancérigène notable
Oxyde nitrique	↘	<ul style="list-style-type: none"> • Flore intestinale et système nerveux altérés • Ralentissement de la vidange gastrique

- Analyse d'urine

Une deuxième méthode diagnostique consiste à réaliser une analyse d'urine afin de détecter les Métabolites Organiques Urinaires ou MOU. Ils sont le reflet des produits de dégradation de la flore intestinale et plus précisément de la flore bactérienne et mycosique. Leur dosage permet de mettre en évidence une éventuelle dysbiose intestinale et notamment dans le cas où les taux se retrouvent augmentés, ce qui sera significatif d'une prolifération ou d'une présence bactérienne et/ou fongique anormale. Il permet également de préciser le diagnostic, de l'orienter et de quantifier le degré de dysbiose afin de mieux la prendre en charge. Cette technique est nommée Dysbiose Mycose Intestinal ou DMI. Les concentrations mesurées sont rapportées à la valeur de la créatininurie car les résultats dépendent des capacités d'excrétion. Les urines du matin sont recueillies dans un flacon spécifique pour ensuite être analysées. Les résultats seront classés selon un module bactérien et fongique en fonction des métabolites mesurés correspondant. (32,33)

- Analyse des selles

Elle constitue une troisième méthode très complète appelée « bilan du microbiote intestinal ». Il se fait en complément de l'analyse d'urine. Deux sortes de test diagnostique sont retrouvés à partir d'échantillons de selles : le bilan total du microbiote intestinal et le 1test1^M.

D'une part, le bilan total du microbiote intestinal comprend une partie quantitative afin d'identifier les micro-organismes pour distinguer ce qui est pathogène de ce qui est sain et une partie qualitative qui permet la recherche d'une inflammation, de statuer l'immunité et d'identifier les éléments agressifs dans la flore transitoire. Ainsi, il associe la recherche de parasites et l'analyse de plusieurs paramètres qui constituent le profil micro-écologique : pH, couleur et consistance des selles, recherche de macronutriments non digérés pour évaluer l'état de la digestion, composition de la flore résidente et transitoire ainsi que l'identification des levures et champignons présents. Le bilan permet également la recherche de 5 facteurs virulents de la flore intestinale qui sont des enzymes sécrétées par les bactéries pathogènes. De plus, est effectuée la mesure de l'IgA sécrétoire et de la β -défensine 2 qui permettent respectivement l'élimination et la lutte contre les germes, de l' α 1 antitrypsine qui est le témoin d'une inflammation aiguë et de la protéine éosinophile X (EPX) qui est un marqueur de réaction allergique ou de parasitose.(34)

Le 1test1^M est un test diagnostique qui permet d'évaluer la perte de diversité du microbiote intestinal. Il fonctionne selon la technique de métagénomique ciblée basée sur le séquençage de gènes et notamment de l'ARN 16s permettant d'identifier les bactéries présentes dans l'échantillon de selles prélevé. Les valeurs obtenues sont comparées à des valeurs références de groupes d'individus sélectionnés et considérés comme sains. (35)

I.2.3. Conséquences de la dysbiose en pathologies

Une modification notable et durable de l'équilibre du microbiote est associée au développement de nombreuses pathologies comme des inflammations de l'intestin, des désordres métaboliques, des troubles immunitaires ou encore neurologiques ainsi qu'à une plus grande fragilité aux infections.

I.2.3.1. Pathologies digestives

Parmi les différentes pathologies digestives, le rôle du microbiote intestinal a été étudié dans le syndrome de l'intestin irritable. Il s'agit d'un trouble fonctionnel intestinal qui se caractérise par des douleurs abdominales associées à des perturbations du transit avec soit des diarrhées chroniques, soit une constipation chronique, soit l'alternance des deux. Au niveau physiologique, une sensibilité viscérale, des troubles de la motricité, des perturbations des voies qui connectent l'intestin au système nerveux central et de l'immunité digestive sont retrouvés ainsi qu'une inflammation locale avec perméabilité de la muqueuse altérée. La flore intestinale joue sur ces différents paramètres et notamment sur la sensibilité et la motricité digestive par la production d'enzymes, la synthèse de protéines musculaires ou encore la production de gaz et d'acides gras à chaînes courtes. Ces composés affectent également le fonctionnement des cellules épithéliales et immunitaires. Par ailleurs, des modifications de la composition de la flore sont retrouvées en comparant le microbiote de patients malades et sains. Une prolifération abondante de bactéries est observée entraînant une production accrue de gaz et de produits de fermentation et favorisant l'installation d'une inflammation locale.

D'autre part, dans les diarrhées aiguës infectieuses, une modification de la flore est remarquée avec une augmentation des bactéries aérobies et une diminution des anaérobies strictes. De plus, les fonctions protectrices ne sont plus assurées correctement facilitant l'implantation et la colonisation par des pathogènes telles que le Rotavirus ou *Escherichia coli*. Un déséquilibre va également entraîner une perturbation de la motricité digestive et de l'absorption des électrolytes et de l'eau. (36)

I.2.3.2. Pathologies métaboliques

La dysbiose intestinale pourrait intervenir dans l'apparition de pathologies métaboliques et leurs complications. Elles concernent l'obésité définie par une « accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle » ainsi que le diabète de type II souvent associé à l'obésité, caractérisé par une hyperglycémie due à un défaut de sécrétion d'insuline par l'organisme et une insulino-résistance, et enfin des troubles cardiovasculaires.

Dans le cas de l'obésité, une diminution de la diversité bactérienne et des gènes bactériens dans le microbiote intestinal ainsi qu'une perturbation de la barrière intestinale sont constatées. Des études réalisées sur des souris minces, dépourvues de microbiote et soumises à un régime hypercalorique auxquelles a été transféré un microbiote de souris obèses, sont devenues obèses alors qu'elles n'ont montré aucune réaction face à ce régime avant le transfert de microbiote. Ces résultats ont pu montrer que la flore intestinale était impliquée dans l'apparition de désordres métaboliques. Dans le cas d'une dysbiose, le métabolisme énergétique du microbiote (fermentation des lipides, glucides et protéines) se retrouve perturbé de la même façon que la régulation de l'appétit. Une composante inflammatoire est également démontrée par ces études puisqu'une augmentation de l'absorption de lipopolysaccharides bactériens pro-inflammatoires est retrouvée. Elle résulte de la présence d'une hyperperméabilité intestinale. Les conséquences de cette absorption sont une prise de poids, une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline et un stockage de lipides dans le foie. (22)

Chez les patients ayant un diabète de type II, les bactéries de leur microbiote ayant des effets bénéfiques et jouant un rôle dans l'insulino-résistance sont en faible nombre avec notamment la bactérie *Akkermansia Muciniphila*. (4)

Enfin, en ce qui concerne les complications cardiovasculaires associées à ces désordres métaboliques, les bactéries intestinales favorisent l'apparition de plaques d'athérome ainsi que leur rupture. Certaines bactéries influencent la production de triméthylamine ou TMA à partir d'aliments consommés qui contiennent des phospholipides. Ce composé possède une action inflammatoire impliquée dans la formation de la plaque d'athérome et donc dans l'apparition de complications cardiovasculaires. (4,37)

I.2.3.3. Pathologies de l'immunité

Les maladies auto-immunes se définissent par des situations pathologiques consécutives à une dérégulation du système immunitaire et qui correspondent à une rupture de la tolérance du soi. Le système immunitaire se retrouve en hyperactivité et ces mécanismes s'accompagnent de manifestations cliniques diverses. Plusieurs facteurs sont à l'origine des maladies auto-immunes avec notamment une composante génétique ou encore environnementale. (38) La présence de facteurs endogènes est également en cause et l'implication du microbiote intestinal est aujourd'hui étudiée. Il interagit de façon notable avec le système immunitaire de l'hôte puisque 70% de ses composants se trouve dans l'intestin. Une modification qualitative et quantitative de la flore intestinale et des particularités à chacune des pathologies auto-immunes sont retrouvées.

- Maladies digestives

Dans un premier temps, le lien s'établit avec des pathologies de la sphère digestive et notamment les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales ou MICI telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Elles sont caractérisées par une inflammation de la paroi du tube digestif allant de la bouche à l'anus pour la maladie de Crohn et localisée au niveau du rectum et du côlon pour la rectocolite hémorragique. Chez les personnes souffrant de ces affections, le système immunitaire hyperactif n'est plus capable de distinguer les bactéries pathogènes des bactéries commensales. Les motifs bactériens reconnaissables par le système immunitaire sont identiques entre ces deux types de bactéries et le microbiote perd sa capacité de tolérance vis-à-vis de la flore commensale. Plusieurs mécanismes sont à l'origine de cette perte de tolérance tels qu'une mauvaise sécrétion de peptides antibactériens, une augmentation de la perméabilité intestinale avec rupture de la barrière intestinale et une augmentation de la réponse immunitaire. Ainsi, le microbiote induit des réactions inflammatoires récurrentes et néfastes pour l'intestin. (39) De plus, la composition de la flore est perturbée puisqu'il est constaté une augmentation d'espèces bactériennes pro-inflammatoires ainsi qu'une diminution des bactéries du phylum des Firmicutes et particulièrement de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires permettant avec les métabolites qu'elle produit de réduire les crises. (22,37,40) Cette composition du microbiote est ainsi en faveur d'une apparition de lésions, de l'installation et de l'entretien d'une inflammation. Par conséquent, l'ensemble de ces phénomènes pourrait être impliqué dans l'apparition des pathologies intestinales inflammatoires.

- Maladies cutanées

Un déséquilibre de la flore intestinale peut être impliqué dans l'apparition de désordres cutanés tels que des réactions allergiques type eczéma ou encore du psoriasis. Une étude a été menée sur des souris dépourvus du gène MAV. Ce gène code pour une protéine antivirale impliquée dans la détection des virus par le système immunitaire. L'absence de ce gène a entraîné chez ces souris une altération du microbiote intestinal et l'apparition d'une réaction allergique importante. Ce microbiote déséquilibré a été transféré chez des souris saines qui ont développé une réaction allergique du même type montrant ainsi une origine probable de la flore intestinale modifiée et transplantée. Ils ont également précisé que la modification du microbiote avait entraîné une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui permet à des bactéries intestinales de passer à travers la barrière intestinale et de migrer vers la rate et les ganglions. Ce phénomène est responsable d'une augmentation de la réaction allergique cutanée.(41) Dans le cas du psoriasis, le microbiote déséquilibré pourrait entretenir un état d'inflammation au niveau cutané par altération de la réponse immunitaire. La présence de bactéries pro-inflammatoires en grande quantité en serait révélatrice. (42)

- Maladies articulaires

La flore intestinale a aussi été évoquée dans l'apparition de pathologies articulaires telles que la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde. Une étude menée sur des groupes de patients avec un groupe atteint de la polyarthrite rhumatoïde, l'autre atteint de spondylarthrite ankylosante et un dernier constitué de patients sains, a révélé une diminution de la diversité des espèces bactériennes chez les patients atteints de pathologies articulaires. De plus, une quantité importante d'une bactérie en particulier, nommée *Ruminococcus gnavus*, a été retrouvée chez les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante. Cette bactérie commensale détruit le mucus intestinal qui protège l'épithélium des microorganismes pathogènes. Il se produit alors une dégradation trop importante de ce mucus dans le cas où la bactérie se retrouve en forte proportion, à l'origine d'une inflammation au niveau de l'épithélium. Cet état inflammatoire où la perméabilité du microbiote serait plus importante, permet un transfert facilité de composants bactériens au niveau des articulations. Une autre hypothèse est basée sur les médiateurs inflammatoires produits qui agiraient au niveau des articulations par passage dans la circulation sanguine. De plus, un lien avec la présence du gène HLA-B27 a été établi où les différences dans la composition de la flore serait plus importante dans le cas où le patient est porteur de ce gène. Une expérience réalisée chez des rats porteurs de ce gène a montré qu'ils développaient la pathologie articulaire en présence de ce gène mais pas dans le cas où ils étaient élevés dans un environnement stérile. (43,44)

Par ailleurs, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les espèces bactériennes du genre *Prevotella* sont retrouvées en abondance et notamment la bactérie *Prevotella copri*. En contrepartie une diminution des bactéries du genre *Bacterioides* est aussi retrouvée. Cette composition entraîne une inflammation locale pour laquelle le système immunitaire réagit, devenant moins tolérant et suractivé. Il en résulte une production d'auto-anticorps dirigés contre les composants bactériens. De plus, des composants des protéines de bactéries seraient similaires à deux auto-antigènes retrouvés dans les articulations enflammées chez plus de 50% des patients atteints de la pathologie. Les patients réactifs à ces auto-antigènes le seraient aussi aux peptides bactériens et ceci avec une corrélation aux taux d'anticorps anti-*Prevotella copri* ayant été révélés chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. (44,45)

- Maladies neurologiques

En ce qui concerne la sphère neurologique et notamment le cas de la sclérose en plaque, une relation entre les infections intestinales, la flore commensale et le système immunitaire a été mise en évidence. En effet, les infections intestinales provoqueraient un dysfonctionnement du système immunitaire favorisant l'apparition de cette pathologie puisqu'il s'agit d'une maladie auto-immune évoluant par poussées alternant avec des phases de rémissions et caractérisée par une destruction progressive de la gaine de myéline. La flore intestinale serait d'autre part constituée d'une quantité trop élevée des bactéries *Methanobrevibacter* et *Akkermansia* et d'une diminution de la quantité de bactéries *Butyricimonas*. Cette composition est associée à des variations dans l'expression de gènes intervenant dans la maturation des cellules dendritiques et dans certaines voies de signalisation immunitaire. La présence de certaines bactéries serait aussi responsable de la production de lymphocytes pro-inflammatoires au niveau du cerveau impliqués dans le développement de la sclérose en plaque. (46)

I.2.3.4. Pathologies respiratoires

Un déséquilibre du microbiote pourrait jouer un rôle dans l'apparition de pathologies respiratoires puisque ses fonctions et son rôle protecteur contre les agents pathogènes se retrouvent fragilisés. Les défenses immunitaires sont affectées et moins efficaces, permettant aux virus et aux bactéries responsables d'infections respiratoires de s'installer et de proliférer. De plus, un lien entre le microbiote intestinal et pulmonaire a été mis en évidence. (47)

I.2.3.5. Pathologies neurologiques et psychiatriques

Un lien entre le microbiote intestinal et la sphère neuropsychiatrique a été évoqué dans l'apparition de nombreux troubles. En effet, des voies d'interaction existent entre le cerveau et l'intestin à partir de métabolites produits au niveau intestinal par les bactéries commensales. Le microbiote joue aussi un rôle dans la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique empêchant certaines substances de passer à ce niveau. Une dysbiose intestinale va donc être à l'origine d'un dysfonctionnement des voies de communication entre l'intestin et le cerveau, d'une accumulation éventuelle de métabolites produits par les bactéries devenant toxique pour le fonctionnement neuronal et donc de troubles au niveau du système nerveux. (37)

Premièrement, la composition du microbiote intestinal peut avoir un effet sur la réponse au stress et l'état d'anxiété ainsi que dans les troubles de l'humeur. (4) Plusieurs voies d'interaction sont à l'œuvre et seront détaillées ultérieurement.

Deuxièmement, les troubles du comportement comme la schizophrénie interrogent en ce qui concerne une origine intestinale. Dans cette pathologie, un dérèglement du système immunitaire et un état inflammatoire sont de plus en plus mis en cause. Chez des patients souffrant de ces troubles, une modification de la composition bactérienne intestinale est retrouvée ainsi qu'une hyperperméabilité intestinale avec une augmentation des témoins d'une translocation bactérienne. (48)

Le même constat est réalisé dans le cas de l'autisme ou trouble du spectre autistique (TSA) détectés en général dans l'enfance. Chez plus de 50% des enfants, des troubles digestifs chroniques sont recensés (douleurs abdominales, diarrhées ou constipation). La flore intestinale quant à elle est moins dense avec une prépondérance des bactéries du phylum des *Bacteroidetes* par rapport à celui des *Firmicutes*.(49–51) De plus, certaines bactéries sont retrouvées en quantité plus abondante et entraîne une production de propionate excessive. Celle-ci provoque des troubles fonctionnels du système nerveux central au sujet de la production et la libération de neurotransmetteurs, du maintien du pH cellulaire, de la régulation du calcium, du fonctionnement des mitochondries ou encore sur certaines fonctions immunitaires et sur la régulation de l'expression de gènes. De plus, l'administration de cet acide gras chez des rats lors d'une étude expérimentale, a montré une apparition de symptômes liés à l'autisme (déficits intellectuels, diminution des interactions sociale ou troubles comportementaux). (52) Une autre étude réalisée chez des souris ayant des troubles autistiques, a montré que l'administration d'une bactérie commensale bénéfique pour la cohésion de la paroi intestinale, nommée *Bacterioides fragilis*, entraînait une réduction de leurs symptômes et notamment de l'anxiété, des troubles psychomoteurs et comportementaux au bout de quelques semaines. (53) Ainsi, en faveur de ces résultats, un lien entre le microbiote intestinal et l'apparition de troubles autistiques est probable.

D'autre part, le microbiote intestinal est reconnu pour son implication dans les pathologies neurodégénératives telles la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. (4) Il serait possible que des bactéries intestinales produisent des peptides amyloïdes proches de ceux présents dans le cerveau des patients souffrant d'Alzheimer.(54) Enfin dans la maladie de Parkinson où les voies dopaminergiques dysfonctionnent, une dysbiose intestinale est observée chez les patients avec une présence majoritaire de bactéries pro-inflammatoires par rapport aux bactéries anti-inflammatoires. (55)

I.2.3.6. Pathologies cancéreuses

L'implication du microbiote en oncologie et notamment la présence de certaines bactéries est évoquée dans plusieurs travaux et recherches. Ceux-ci sont encore à poursuivre car les mécanismes ne sont pas encore tous définis. Ils ne permettent pas d'affirmer avec certitude les hypothèses évoquées dans le cas du cancer colorectal ou hépatique.

Dans un premier temps, il a été mis en évidence que certaines espèces du genre *Fusobacterium* et en particulier *Fusobacterium nucleatum*, jouaient un rôle dans l'apparition du cancer colorectal chez l'homme de par leur quantité abondante. De plus, une augmentation d'autres espèces telles que *Bacterioides fragilis* ou encore *Escherichia coli* est retrouvée ainsi qu'une diminution globale des bactéries du phylum des *Bacteroidetes* et des *Firmicutes* avec pour ce dernier notamment une bactérie aux propriétés anti-inflammatoires, *Faecalibacterium prausnitzii*. Les espèces bactériennes pathogènes citées précédemment sont impliquées dans la carcinogénèse colique par l'intermédiaire de toxines qu'elles produisent. Elles jouent un rôle dans les phénomènes inflammatoires et l'activation de voie de signalisation qui cible l'ADN. Ces dernières concernent l'angiogenèse, l'inflammation ainsi que la prolifération cellulaire, pouvant favoriser l'initiation et le développement de tumeurs et donc du cancer. (56)

Dans le cas du cancer hépatique, les lésions hépatocellulaires peuvent être dues au passage des lipopolysaccharides bactériens, ayant pour cible les cellules hépatocytaires et les cellules étoilées, à travers la barrière intestinale. Une modification de la flore et l'augmentation de la perméabilité intestinale retrouvée contribuent à ce phénomène. L'activation de plusieurs voies de signalisation impliquant ces lipopolysaccharides entraînent la prolifération cellulaire et la sécrétion de cytokines inflammatoires favorisant le développement d'un hépatocarcinome. Il est alors possible qu'une interaction entre la dysbiose intestinale, le terrain inflammatoire et l'altération de la perméabilité intestinale soient à l'origine de lésions cancérigènes et de leur développement au niveau du foie. (22)

I.2.4. Conclusion

On peut donc en conclure que la dysbiose intestinale est impliquée dans de nombreux processus pathologiques. En plus de ceux cités précédemment, des recherches sur des liens avec la maladie cœliaque, la tuberculose, le cancer du sein, le lupus érythémateux disséminé, le diabète de type I sont aussi évoqués mais peu de données dans certains cas permettent d'interpréter les résultats. En fonction de la composition du microbiote intestinal et de la nature de la dysbiose, il est alors envisageable de déterminer un profil évolutif en ce qui concerne l'apparition et l'évolution de différentes pathologies. Le microbiote pourrait alors constituer une cible en thérapeutique pour le traitement de ces maladies et même pour en prévenir leur apparition ou encore pour les diagnostiquer. La dysbiose est causée par des interactions avec l'environnement, l'alimentation, la génétique donc la prise en compte de ces éléments dans la prise en charge prend également tout son intérêt. Cependant, les liens établis dans les résultats d'études ne sont pas tous reconnus. Tous n'ont pas encore été établis et tous les mécanismes ne sont pas non plus définis en termes de physiopathologie donc les recherches continuent d'être menées et précisées. La question de cause ou de conséquence se pose également car la dysbiose est aussi la conséquence de pathologies sous-jacentes dans d'autres cas. (29) Il est donc difficile de se prononcer sur le lien de cause à effet même si les études tendent à montrer que la dysbiose intestinale peut faire partie des causes de ces pathologies.

II. Les troubles dépressifs

II.1. La dépression

II.1.1. Définition

La dépression ou trouble dépressif majeur se définit comme un trouble de l'humeur qui résulte d'interaction entre des facteurs biologiques, sociaux, personnels et psychologiques. (57) Il s'agit de l'une des affections psychiatriques la plus fréquente qui correspond à un état psychique pathologique associant une modification de l'humeur ainsi qu'un ralentissement de l'activité intellectuelle et motrice.

Elle est mise en évidence par la présence de divers symptômes dont deux spécifiques et présents systématiquement, la perte d'intérêt et l'humeur triste, pendant une durée d'au minimum quinze jours. La dépression sera alors qualifiée d'épisode dépressif caractérisé. Celui-ci peut être léger, modéré ou sévère en fonction de la nature, de l'intensité, de la quantité et de la répercussion des symptômes d'où la nécessité d'évaluer la sévérité du trouble.

La dépression se présente sous différentes formes en fonction des individus et de l'âge mais les caractéristiques de base sont toujours présentes. Les critères diagnostiques sont définis selon deux classifications, la CIM-10, Classification Internationale des Maladies - 10^{ème} révision, et le DSM-V, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition*, qui seront détaillés par la suite.

Elle peut se manifester à n'importe quel moment de la vie, le plus souvent elle apparaît autour d'une trentaine d'années. Cette apparition dépend de la présence de facteurs prédisposant telles que les influences environnementales, l'hérédité, un terrain de prédisposition génétique ainsi que la personnalité et sera souvent causée par un facteur déclenchant, c'est-à-dire un facteur associé au début des symptômes (deuil, perte de travail, etc...). Elle se caractérise également par des facteurs dits « perpétuant » à l'origine de la persistance de la dépression puisque l'épisode dépressif dure en générale plusieurs mois ainsi que par la récurrence des épisodes au cours de la vie. (58)

En général, une personne ayant développé un trouble dépressif majeur a un risque important de connaître à nouvel épisode dépressif par la suite et ce risque augmente en fonction du nombre d'épisodes développés. La dépression peut être une maladie grave lorsqu'elle perdure et qu'elle devient chronique avec un retentissement sur la vie sociale, familiale et professionnelle qui est conséquent nécessitant parfois une hospitalisation en unité psychiatrique spécifique. Cette pathologie peut dans les cas les plus sévères conduire au suicide d'où la nécessité d'une prise en charge adéquate et multiple à mettre en place qui repose sur l'association d'une pharmacothérapie et d'une psychothérapie. La stratégie de prise en charge qui sera élaborée doit être réévaluée régulièrement en fonction de l'évolution du trouble et du patient. (59–61)

Par ailleurs, il s'agit d'une pathologie mal connue, sous-diagnostiquée et sous-traitée puisqu'on considère que 35% des malades dans les pays développés sont correctement soignés seulement. En France, les personnes souffrant d'épisodes dépressifs majeurs consultent en majorité leur médecin généraliste, seulement la moitié environ seront diagnostiqués et très peu d'entre eux seront orientés vers un spécialiste. Parmi les patients

détectés et diagnostiqués, la moitié feront l'objet d'un traitement médicamenteux et pour la plupart à visée plutôt anxiolytique et hypnotique plutôt qu'antidépresseur. (59) En effet, les personnes déprimées souffrent pour un grand nombre d'anxiété ou encore de troubles du sommeil qui sont des symptômes non spécifiques de la dépression. L'association d'un grand nombre de symptômes en plus de ceux cités précédemment la rend difficile à diagnostiquer car ils ne sont pas exclusifs à cette pathologie.

II.1.2. Cause et facteurs de risque

La physiopathologie et l'origine des troubles dépressifs ne sont pas précisément élucidés. Cependant différents facteurs de risques, des facteurs génétiques, psychosociaux, environnementaux ou encore biologiques et ont été identifiés.

Dans un premier temps, il a été reconnu que des facteurs génétiques pouvaient entraîner une prédisposition à l'apparition d'épisode dépressif. Des gènes ont été identifiés et sont transmissibles par hérédité. De plus, l'apparition de troubles dépressifs est plus fréquente chez des patients apparentés au premier degré de parents ayant souffert de dépression.

Des facteurs personnels et environnementaux sont aussi impliqués dans l'apparition d'un trouble dépressif majeur comme le trait de la personnalité. Certaines personnes sont plus sensibles au stress et sont d'autant plus prédisposés à développer une dépression. De la même façon, l'existence d'antécédents familiaux et personnels majore le risque ainsi que le sexe puisque les femmes sont plus à risque de développer une dépression que les hommes. Le statut marital lui aussi, aurait une influence sur l'apparition d'une dépression puisque chez les personnes séparées ou divorcées, la prévalence annuelle de la dépression est deux fois plus élevée. L'exposition à des situations de stress de façon récurrente, une enfance difficile, une situation socio-économique compliquée ainsi que la prise de médicaments tels que les corticostéroïdes, les interférons ou encore certains β -bloquants favorisent l'apparition des troubles. Les personnes souffrant de troubles mentaux et de co-morbidités, les personnes soumises à des addictions et consommant des substances de façon abusive tels que l'alcool par exemple seront plus sujettes à présenter des troubles de l'humeur. (62)

D'autres part, des facteurs biologiques tels que des taux de neurotransmetteurs diminués impliquant la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline, un dysfonctionnement des systèmes de neurotransmission ou encore un défaut de neuroplasticité sont retrouvés et pourraient être à l'origine de troubles dépressifs. Il a été également mis en évidence des perturbations du système endocrinien par suractivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi qu'une composante inflammatoire dans l'apparition des troubles. (63–65)

L'origine de la dépression serait ainsi multifactorielle avec un dysfonctionnement de tout un ensemble de facteurs qui interagissent ensemble en passant de la composante génétique aux facteurs environnementaux, sociaux, psychiques ainsi qu'aux facteurs biologiques. Ainsi, cela explique l'importance et la nécessité d'une prise en charge multiple en associant des traitements médicamenteux, notamment les antidépresseurs, à des traitements non médicamenteux tels que la psychothérapie.

II.1.3. Diagnostic d'un épisode dépressif majeur

Il est basé sur des éléments cliniques et les critères diagnostiques regroupent un ensemble de nombreux symptômes. Ils sont répertoriés selon la CIM-10, Classification Internationale des Maladies - 10^{ème} révision, considérée comme la classification de référence ou le DSM-V, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition*, utilisée en clinique et à des fins de recherche. Ces différents critères diagnostiques et symptômes associés sont indiqués dans la figure suivante. (Figure 6)

Critères diagnostiques de la CIM-10	Critères diagnostiques du DSM-5
<p>Symptômes principaux</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humeur dépressive 2. Perte d'intérêt, absence de joie 3. Elan vital réduit, fatigabilité élevée <p>Symptômes secondaires</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentration et attention diminuées 2. Estime de soi et confiance en soi réduits 3. Sentiments de culpabilité ou dévalorisation 4. Perspectives d'avenir négatives et pessimistes 5. Pensées suicidaires ou actes suicidaires 6. Troubles du sommeil 7. Appétit réduit 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Humeur dépressive 2. Perte d'intérêt, absence de joie <p>} un des deux symptômes obligatoire</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Fatigue ou perte d'énergie 4. Réduction de la capacité à penser, à se concentrer ou à prendre des décisions 5. Sentiments de nullité ou sentiments de culpabilité démesurés 6. Pensées de mort ou de suicide, tentative de suicide ou planification de suicide 7. Perte de sommeil ou sommeil accru 8. Importante perte ou prise de poids, perte ou augmentation de l'appétit 9. Agitation psychomotrice ou ralentissement
Au moins deux symptômes principaux et deux symptômes secondaires présents pendant au moins deux semaines	Au moins cinq des symptômes listés (incluant un symptôme obligatoire) présents pendant au moins deux semaines

Figure 6 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif d'après la CIM-10 et le DSM-5

Source : Fatigue et dépression, Daniel Hell 2015

Pour conclure sur le diagnostic d'épisode dépressif majeur, en ce qui concerne la CIM-10, deux symptômes principaux et deux symptômes secondaires doivent être présents pendant au moins deux semaines. Le DSM-5, quant à lui, revendique la présence d'au moins cinq symptômes parmi ceux listés dont au moins la présence d'une humeur dépressive ou de perte d'intérêt et de plaisir pendant au moins deux semaines durant quasiment toute la journée et perçue par le patient et/ou par l'entourage. La présence de ces symptômes doit représenter un changement par rapport au fonctionnement personnel, professionnel, familial et social antérieur et induire une détresse significative.

De plus, le diagnostic repose sur l'établissement d'un bilan initial lors de l'examen clinique. Il permettra d'évaluer l'épisode dépressif actuel, les antécédents personnels et familiaux ainsi que la sévérité du trouble. Il existe des échelles d'hétéro- et d'auto-évaluation qui sont des outils d'aide au diagnostic mis à disposition respectivement des médecins et des patients.

L'évaluation de l'épisode actuel consiste dans un premier temps à rechercher différents éléments tels que le risque suicidaire, l'existence de troubles psychiatriques associés, d'auto ou hétéro-agressivité, une diminution des fonctions sensorielles, cognitives et/ou physiques, des troubles de la sexualité, des manifestations somatiques comme des douleurs, l'existence de facteurs environnementaux comme de la maltraitance et de facteurs psychosociaux.

Ensuite, la présence d'antécédents personnels ou familiaux permettra de statuer sur le pronostic de l'épisode et de mieux le contextualiser. Les personnes ayant des antécédents d'épisodes dépressifs sont plus à risque de développer une dépression, de rechuter et de présenter des symptômes plutôt sévères. Des informations complémentaires peuvent être recueillies par la famille ou des amis selon l'autorisation du patient. A cette occasion, il est recommandé d'évaluer le contexte socio-économique dans lequel le patient se situe, les ressources et les aides pouvant lui être bénéfiques.

La sévérité du trouble est indispensable à évaluer lors du bilan diagnostique. Elle se base sur des critères définis par la CIM-10 et par le DSM-V regroupés en trois niveaux : léger, modéré et sévère. Ils sont établis selon le nombre et l'intensité des symptômes ainsi que sur leur retentissement dans la vie sociale et professionnelle du patient tels que présentés dans la figure suivante. (Figure 7) (66)

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

Figure 7 : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère

Source : Épisode dépressif caractérisé de l'adulte, HAS 2017

Par ailleurs, un bilan biologique est recommandé et sera nécessaire pour exclure du diagnostic des pathologies somatiques sous-jacentes responsables de troubles dépressifs. Sur le bilan sera réalisé notamment la NFS (numération formule sanguine), le taux de TSH (hormone thyroïdienne), un ionogramme, un dosage sérique de la vitamine B12 et des folates. Un dépistage de la prise de drogues peut être effectué dans certains cas également. (65)

Une fois le bilan initial réalisé et le diagnostic établi, une prise en charge adaptée sera définie avec mise en place d'un soutien psychologique, d'un traitement médicamenteux, suivi et réévaluation ultérieure par le médecin, orientation vers un spécialiste et parfois lorsque le cas l'exige et/ou en fonction de son évolution, l'hospitalisation dans un service approprié.

II.1.4. Classification des différentes formes de dépression

Les épisodes dépressifs majeurs se présentent sous différentes formes et sont regroupés selon plusieurs classifications basées sur la sévérité, l'étiologie, l'état mental, l'évolution, l'existence de caractéristiques mélancoliques, atypiques ou psychotiques.

L'évaluation de la sévérité du trouble dépressif lors du bilan initial conduit à classer les troubles en épisode léger, modéré et sévère comme décrit précédemment.

Selon l'étiologie, on peut différencier les dépressions endogènes associées à des dépressions sévères survenant sans obligation de causes ou de facteurs identifiés, les dépressions exogènes qui regroupent les dépressions réactionnelles, psychogènes, d'épuisement et névrotiques faisant suite à un événement et les dépressions somatiques dues à des atteintes organiques neurologiques, endocriniennes, cancéreuses ou à des causes iatrogènes comme la maladie de Parkinson avec la dégénérescence des noyaux dopaminergiques.

La classification qui repose sur l'état mental distingue les dépressions primaires, sans antécédents psychiatriques et les dépressions secondaires avec antécédents psychiatriques.

L'évolution du trouble dépressif majeur permet de définir la dépression unipolaire qui est caractérisée de phases de dépressions entrecoupées de phases de rémission avec une humeur normale ainsi que la dépression bipolaire se traduisant par des épisodes de dépression alternant avec des épisodes maniaques. Dans ce dernier cas, le traitement sera orienté sur des médicaments plutôt normothymiques ou thymorégulateurs.

Enfin, on peut regrouper plusieurs formes de dépression selon des caractéristiques symptomatiques particulières. La classification est basée selon l'existence d'un caractère mélancolique, de caractéristiques atypiques ou encore psychotiques. La dépression mélancolique est caractérisée selon l'intensité des symptômes de l'humeur dépressive avec prédominance de culpabilité, dévalorisation, pessimisme, douleur morale ou encore ralentissement psychomoteur ou plutôt agitation anxieuse. Les dépressions dites « atypiques » se présentent avec des symptômes d'hyperréactivité à l'environnement, d'hyperphagie, d'hypersomnie, de prise de poids, de fatigue importante ou encore de sensibilité au rejet. Les dépressions à caractère « psychotique » sont sévères et présentent des idées délirantes, des hallucinations, des ralentissements psychomoteurs, un risque suicidaire plus important ou encore un état de dénutrition. (67)

On peut aussi distinguer dans les classifications, les dépressions dites de l'adolescent, du sujet âgé, saisonnière ou encore du post-partum. En effet, l'adolescence est une période de grand changement où le travail psychique est important exposant à un risque de développer notamment des épisodes dépressifs sous des formes masquées. Chez le sujet âgé, la dépression se manifeste par des plaintes de douleurs somatiques et des changements de comportement. La dépression saisonnière est un trouble dépressif survenant à la période de l'automne-hiver du fait du changement de saison et résultant d'une modification hormonale en réponse à la baisse de luminosité. La dépression du post-partum chez la femme fait suite à un accouchement dans une période de quelques semaines à quelques mois en raison de changements hormonaux brutaux et de facteurs émotionnels. Elle se manifeste par des craintes d'être seule ou encore de mal s'occuper de son enfant. (65,67,68)

II.1.5. Prise en charge et stratégies thérapeutiques

La prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé diffère selon le tableau clinique et la sévérité du trouble. L'objectif est de soulager la souffrance du patient et de diminuer les conséquences physiques, psychologiques et sociales avec une rémission complète de symptômes. Elle est longue, multiple et repose sur des traitements médicamenteux, de la psychothérapie, parfois sur une hospitalisation et sur des techniques alternatives spécifiques.

Une fois la dépression dépistée et diagnostiquée selon les critères du DSM-V et de la CIM-10, une évaluation de la sévérité, du risque suicidaire et de la présence d'autres symptômes associés est réalisée lors du bilan initial comme décrits précédemment. Par la suite, les options thérapeutiques seront abordées avec mise en place d'un plan de suivi personnalisé du patient en associant psychothérapie et pharmacothérapie. Il comprendra également une réévaluation clinique régulière et une adaptation du traitement si nécessaire selon l'évolution. En cas d'amélioration, un suivi et un traitement dit « d'entretien » ou de consolidation seront maintenus avec pour objectif, la prévention des rechutes. En cas d'échec, une réévaluation de l'adhésion au traitement par le patient est effectuée, la mise en place d'un autre traitement peut être envisagé et l'avis d'un psychiatre est recommandé. (60)

La stratégie thérapeutique ne sera pas tout à fait identique selon la sévérité du trouble dépressif. En cas d'épisodes dépressifs considérés comme « légers », la psychothérapie est recommandée en première intention. Dans les épisodes dépressifs modérés et sévères, ce sont les traitements médicamenteux associés à la psychothérapie et une hospitalisation peut être envisagée dans les cas sévères. Cependant, les mêmes objectifs sont visés et sont basés sur l'obtention d'une rémission complète ainsi que sur la prévention des rechutes à long terme. Avant de la mettre en place, il est fondamental d'informer le patient et son entourage sur le diagnostic, la pathologie en elle-même, ses traitements et leur importance. C'est ce qu'on appelle la psychoéducation. Elle consiste à fournir des explications simplifiées sur les mécanismes impliqués dans l'apparition du trouble dépressif, aussi bien au niveau biologique qu'environnemental au sujet des événements de la vie du patient responsables du stress et du déclenchement du trouble. Elle permet aussi d'informer et de rassurer sur les moyens de traitement disponibles, leur rôle, leur mécanisme d'action et leur efficacité. Elle insiste sur l'importance de l'adhérence et de l'observance du patient au traitement d'autant plus que ce dernier est de longue durée. (60,66,67) (cf Annexe 1.)

II.1.5.1. Psychothérapie

La psychothérapie se définit selon l'OMS comme une méthode qui concerne des « interventions planifiées et structurées qui visent à modifier le comportement, l'humeur et les modes de réaction à différents stimuli par des moyens psychologiques verbaux et non verbaux n'englobant pas l'utilisation de substances biochimiques ou de moyens biologiques ». (69)

Elle est toujours indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs, en monothérapie dans le cas de troubles légers à modérés et en association aux traitements médicamenteux pour les troubles dépressifs modérés à sévères. Le rythme des séances doit être régulier et adapté au patient. Sa mise en place se fait de façon limitée dans le temps et s'intéresse au trouble dépressif actuel. Elle vise à faire acquérir des compétences au patient pour diminuer ses symptômes et améliorer son état de santé ainsi que diminuer le risque de rechute.

Plusieurs types de pharmacothérapies existent. Le choix dépendra en partie des préférences du patient et de son fonctionnement psychique, de ses symptômes, de la situation, des difficultés psychosociales, environnementales, interpersonnelles rencontrées, de l'efficacité de techniques thérapeutiques précédentes et de l'implication du patient dans son traitement. Parmi les plus utilisées et les plus efficaces dans les troubles dépressifs sont retrouvées les psychothérapies suivantes.

- La psychothérapie de soutien

Cette méthode est la plus simple, basée sur la relation médecin-patient pour former une alliance thérapeutique. Elle n'est pas considérée comme une thérapie structurée mais plutôt comme une thérapie non codifiée. Elle permet au patient de bénéficier d'une écoute et de pouvoir s'exprimer sur ses émotions sans jugement dans un cadre sécurisant et de confiance avec le professionnel de santé. Elle aide à verbaliser le ressenti, développer ses propres ressources et accroître l'espoir et les idées positives. Elle permet de guider le patient, de le soutenir et de lui donner des conseils pour résoudre ses difficultés ainsi que d'améliorer son fonctionnement psychique.(66)

- La thérapie cognitivo-comportementale

Elle a pour objectif d'expliquer au patient la situation dans laquelle il se trouve et son fonctionnement pathologique afin qu'il en prenne conscience et qu'il puisse modifier les pensées, les croyances négatives et les comportements associés à l'état dépressif. Elle vise à faire comprendre au patient les relations qui existent entre les situations décrites, les émotions, les croyances et les comportements qui en découlent. Ainsi, le patient prend conscience de tous ces éléments, de sa situation, les analyse pour pouvoir les modifier. Le patient réalise ainsi des exercices comportementaux, cognitifs, émotionnels et corporels pour apprendre à changer ses comportements, ses façons de penser, sa manière de réguler ses émotions et d'avoir une attitude physique et psychique plus détendue. (62,70,71)

- La psychothérapie d'orientation systémique ou familiale

Elle intègre l'environnement dans lequel se trouve le patient, notamment la famille et l'entourage afin de les faire participer à la thérapie et à l'accompagnement du patient. Elle est mise en place dans des contextes de conflits et/ou d'évènements familiaux, que la dépression du patient en soit la cause ou la conséquence. Elle permet à la famille de prendre conscience pour chacun de ses comportements, de les évaluer et de les modifier afin d'apporter des améliorations relationnelles positives au sein de l'entourage et de permettre à chacun de retrouver sa place.(62)

- La psychothérapie interpersonnelle

Elle se base sur le fait que la dépression du patient provient de problèmes et de difficultés rencontrées au niveau relationnel. Elle permet de travailler sur les rapports et les relations à autrui, d'analyser les comportements, la façon de penser, les situations qui posent problème afin de les modifier et de les améliorer. Elle vise au développement de nouvelles capacités relationnelles puisque la tendance est plutôt à l'isolement. (62,71)

- La thérapie d'orientation psychodynamique

Elle se rapproche de la psychanalyse et consiste à travailler sur le passé du patient, notamment sur les causes de son mal-être et sur leurs influences dans le comportement actuel du patient ainsi que sa façon de penser, de réagir et de prendre des décisions. En général, elle s'appuie sur des causes qui ne sont pas conscientes et permettra donc de les faire connaître au patient. Il pourra mieux se comprendre et apporter des modifications dans ses comportements qui lui seront bénéfiques. (71,72)

II.1.5.2. Pharmacothérapie : les antidépresseurs

Le traitement antidépresseur est indiqué en cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère avec diminution significative du fonctionnement et/ou de la qualité de vie du patient. Son efficacité repose sur l'éducation du patient à bien suivre son traitement, la durée de celui-ci, sa tolérance puisqu'il aura une réponse variable d'un sujet à l'autre. Certains essaieront plusieurs molécules avant de trouver celles qui leur conviennent.

Les antidépresseurs sont des psychotropes thymoanaleptiques, c'est-à-dire qu'ils vont stimuler et améliorer l'humeur dépressive ainsi que soulager la symptomatologie associée.(73) Ils sont très largement prescrits en France bien que la dépression soit une pathologie sous-diagnostiquée et sous-traitée d'une manière générale. Ce constat est révélateur d'une sur-prescription d'antidépresseurs n'étant pas toujours en adéquation avec le diagnostic puisque des personnes non déprimées seraient diagnostiquées à tort.

Plusieurs classes d'antidépresseurs sont disponibles et leur mécanisme d'action repose sur les données biochimiques de la théorie monoaminergique. Ils augmentent pour la plupart les taux de monoamines cérébrales dans les circuits neuronaux concernés. Ce sont pour la majorité des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et/ou sérotonine ou de la dopamine. Ce mécanisme d'action explique notamment la latence d'action des antidépresseurs puisque les effets sont longs à apparaître, environ 3 à 5 semaines, car on retrouve un phénomène de plasticité cérébrale et un rétrocontrôle négatif. En effet, les neurotransmetteurs dont le taux sera augmenté dans la fente par l'inhibition de leur recapture, vont aller stimuler le rétrocontrôle au niveau pré-synaptique pour freiner la libération des neurotransmetteurs en réponse, ce qui est un phénomène physiologique. Ce dernier finira par être atténué avec la désensibilisation progressive des récepteurs pré-synaptiques due au taux de neurotransmetteurs présent de façon constante après administration des antidépresseurs. De ce fait, une normalisation des transmissions sera rétablie au bout de quelques semaines, temps de latence de l'effet. De plus, lors d'administrations répétées d'antidépresseurs, un phénomène d'adaptation survient avec une internalisation des récepteurs hyperstimulés.

Pour compenser ce délai d'action, un traitement anxiolytique d'action rapide est en général prescrit en début de traitement puis sera progressivement arrêté dès que l'antidépresseur sera effectif. L'association de cet anxiolytique permet d'éviter la levée d'inhibition qui survient rapidement chez un patient déprimé amenant à un passage à l'acte. L'antidépresseur va progressivement améliorer le fonctionnement psychomoteur de l'individu qui sera de plus en plus « désinhibé » mais en parallèle, la symptomatologie dépressive sera toujours présente. Le patient passera plus facilement à l'acte du fait de cet effet « désinhibiteur » qu'exercera l'antidépresseur avant de faire complètement effet au bout de quelques semaines. (73,74)

II.1.5.2.1. Les différentes classes d'antidépresseurs

Les antidépresseurs actuels sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSNa), les antidépresseurs tricycliques (ADT) ou imipraminiques, les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO), les « autres » antidépresseurs et les mélatoninergiques. (67,73) Ils sont ainsi répartis selon leur mécanisme d'actions dans différentes classes thérapeutiques parmi lesquelles on identifie plusieurs molécules présentées dans le tableau suivant. (Tableau 3)

Tableau 3 : Les différentes molécules antidépresseives selon leur classe thérapeutique

ISRS		IRSNa		ADT	
Fluoxétine	PROZAC®			Amitriptyline	LAROXYL®
Citalopram	SEROPRAM®			Doxépine	QUITAXON®
Escitalopram	SEROPLEX®	Milnacipran	IXEL®	Amoxapine	DEFANYL®
Fluvoxamine	FLOXYFRAL®	Venlafaxine	EFFEXOR®	Imipramine	TOFRANIL®
Paroxétine	DEROXAT®	Duloxétine	CYMBALTA®	Clomipramine	ANAFRANIL®
Sertraline	ZOLOFT®			Désipramine	PERTOFRAN®
				Maprotiline	LUDIOMIL®
				Dosulépine	PROTHIADEN®
				Trimipramine	SURMONTIL®
IMAO		Autres		Mélatoninergique	
Iproniazide	MARSILID®	Miansérine	ATHYMIL®		Agomélatine
Moclobémide	MOCLAMINE®	Mirtazapine	NORSET®		VALDOXAN®
		Tianeptine	STABLON®		
		Vortioxétine	BRINTELLIX®		

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

Les ISRS entraînent un blocage sélectif de forte affinité du transporteur de la sérotonine. Les IRSNa sont des médicaments plus récents et ont une action centrale en bloquant les récepteurs de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils sont prescrits en première intention car ils sont plutôt bien tolérés et présentent moins d'effets indésirables cardiaques que les antidépresseurs de première génération.

Ils peuvent entraîner en début de traitement des troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) car la sérotonine est impliquée dans la mobilité intestinale. Ils sont à l'origine d'agitation, d'anxiété, de troubles du sommeil et de vertiges ou encore d'hyponatémie, d'hémorragies, de troubles sexuels, de prise de poids (perte de poids pour la fluoxétine) et de troubles extrapyramidaux. Plus spécifiquement, les IRSNa entraînent des tachycardies et de l'hypertension artérielle et certains ISRS sont torsadogènes (fluoxétine et majoritairement le citalopram et l'escitalopram qui entraînent des contre-indications). De plus, les propriétés de ces molécules peuvent être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique caractérisé par des symptômes brutaux avec des nausées, des tremblements, une agitation, une confusion, de l'hyperthermie ou de la tachycardie. Il faut donc être vigilant lors d'associations de molécules sérotoninergiques et arrêter le traitement en cas d'apparition de ce syndrome. (60,73,75,76)

- Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Ils sont très puissants et sont utilisés en seconde intention du fait de leur nombreux effets indésirables et d'un risque de toxicité. Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition du transport de la recapture présynaptique de la noradrénaline et/ou de la sérotonine. Ils sont non sélectifs et inhibent en général les deux types de transporteurs. Ils auront ainsi aussi des effets sur les récepteurs à l'histamine, à l'acétylcholine et à l'adrénaline expliquant leurs nombreux effets secondaires. Ce sont des antidépresseurs qui entraînent une amélioration de l'humeur avec selon les molécules une action plutôt sédative utile chez les patients agités, anxieux et insomniaques ou des actions psychomotrices chez les sujets plutôt ralentis.

Parmi les effets indésirables sont retrouvés des effets associés aux blocages des différents récepteurs notamment des effets antihistaminiques (sédation, prise de poids) ou encore des effets anticholinergiques (confusion, constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, tachycardie) ainsi que des effets adrénolytiques (hypotension orthostatique, vertiges, troubles sexuels). D'autres symptômes tels que des insomnies, des tremblements, une baisse du seuil épileptogène peuvent également être retrouvés. Ils exercent un effet « quinidine-like » avec action sur la propagation du potentiel d'action cardiaque à l'origine de troubles du rythme cardiaque. Ces molécules peuvent aussi être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique comme décrit pour les ISRS et IRSNa si elles sont associées à d'autres molécules sérotoninergiques. (60,73,76)

- Les inhibiteurs de monoamines oxydases

Les monoamines oxydases sont des enzymes qui provoquent la destruction des neurotransmetteurs. Les inhibiteurs de ces enzymes entraînent ainsi un ralentissement de leur dégradation et donc une augmentation de leur disponibilité au niveau synaptique. Ces inhibiteurs sont soit non sélectifs et irréversibles (difficiles à utiliser et l'effet va persister à l'arrêt du traitement), soit sélectifs de la monoamine oxydase de type A et réversibles.

Cette classe a un effet sur la composante psychomotrice de la dépression mais les effets indésirables sont importants malgré leur efficacité. Ils peuvent entraîner des effets neuropsychiques avec anxiété, agitation et insomnie, des effets sympathomimétiques périphériques avec des nausées, constipation ou encore sécheresse buccale ainsi que des effets sympathomimétiques au niveau cardiovasculaire avec risque de crise hypertensive. Par ailleurs ils peuvent entraîner un syndrome sérotoninergique. (73,76)

- Autres antidépresseurs

Dans cette catégorie, on retrouve les apparentés aux tricycliques qui sont, d'une part des antagonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques centraux appelés aussi antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (NaSSA). Ils ont des effets plutôt sédatifs, et peuvent entraîner une prise de poids. D'autre part, on retrouve des pro-sérotoninergiques pour lesquels il existe un risque d'abus et de pharmacodépendance. Les autres antidépresseurs peuvent également provoquer un syndrome sérotoninergique, des troubles digestifs, une hyponatrémie et des troubles cardiovasculaires avec une augmentation de l'intervalle QT pour la mirtazapine. (60,73,76)

- Agoniste mélatoninergique

Il permet une resynchronisation cycle veille-sommeil, une augmentation de la noradrénaline et de la dopamine au niveau du cortex préfrontal et une diminution des besoins de synthèse endogène de sérotonine par amélioration de sa biodisponibilité. (73)

II.1.5.2.2. Stratégie de prise en charge médicamenteuse

Le traitement choisi devra être le mieux toléré possible, le moins toxique et le plus simple à prescrire, à dose efficace. En première intention, le traitement qui sera prescrit est un ISRS, un IRSNa ou un « autre » antidépresseur (miansérine, mirtazapine, vortioxétine) puisque les molécules sont mieux tolérées et entraînent moins d'effets indésirables avec une efficacité comparable aux autres antidépresseurs. Les antidépresseurs tricycliques sont prescrits en seconde intention car ils présentent un risque de toxicité cardiovasculaire. Enfin la tianeptine et l'agomélatine sont prescrits en troisième intention du fait du risque d'abus et de dépendance de la tianeptine et de la toxicité hépatique de l'agomélatine. Les IMAO ne sont prescrits qu'en dernier recours et en cas d'échec des autres traitements car ils entraînent de nombreux effets secondaires et font l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses. Le traitement antidépresseur ne doit pas être interrompu avant 4 semaines de prises régulières afin d'évaluer la réponse au traitement. Il doit ensuite être poursuivi au moins 6 à 12 mois après un épisode afin de prévenir une éventuelle rechute.(66,76,77)

Certaines molécules nécessitent la réalisation d'un bilan dit « pré-thérapeutique » avant l'introduction du traitement. En effet, un bilan cardiologique avec ECG et mesure de l'intervalle QT, un bilan urologique, ophtalmologique et neurologique doivent être effectués avant la prise d'antidépresseurs tricycliques. Les ISRS, les IRSNa et les « autres antidépresseurs » ne nécessitent pas de bilan particulier à l'exception de la fluoxétine, du citalopram et de l'escitalopram dans les ISRS ainsi que de la mirtazapine dans les « autres antidépresseurs » pour lesquels il faudra réaliser un bilan cardiologique en raison de leur effet torsadogène. La mesure de la tension artérielle sera également à réaliser pour la venlafaxine qui est un IRSNa. Enfin, un bilan hépatique est nécessaire avant l'introduction d'un agoniste mélatoninergique car il existe un risque d'atteintes hépatiques avec cette classe.(67)

Par ailleurs, certaines spécificités sont à prendre en compte lors de la prescription d'un antidépresseur en fonction du terrain de la personne. Chez la personne âgée, l'insuffisant rénal ou hépatique, une diminution de la posologie est à préconiser. Chez la femme enceinte, le traitement sera mis en place seulement s'il est strictement nécessaire en privilégiant les ISRS (sauf la paroxétine) ou les antidépresseurs imipraminiques. (76) Chez l'enfant et l'adolescent, la psychothérapie est recommandée en première intention avec au moins 4 à 6 séances à effectuer. Si un antidépresseur doit être prescrit, la fluoxétine dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'épisode dépressif majeur chez l'enfant de 8 à 18 ans en complément de la psychothérapie. Une vigilance particulière est à assurer notamment chez l'adolescent où le risque suicidaire est majoré. (78)

D'une manière générale, le traitement repose sur trois phases avec des objectifs différents (Figure 8). On retrouve premièrement une phase de traitement aigu qui vise une rémission complète avec reprise du fonctionnement personnel, social et professionnel. En général, l'amélioration des symptômes est visible au bout de 3 à 5 semaines après l'introduction du

traitement et on considère que la guérison est obtenue au bout de 3 à 6 mois de traitement. Ensuite, on parle de traitement de continuation ou d'entretien ayant pour objectif de conserver et de renforcer l'état de santé du patient afin d'éviter une rechute de l'épisode dépressif. Ce traitement dure en général 6 à 9 mois après le traitement aigu et l'obtention de la rémission complète des symptômes. Enfin, la dernière phase comprend le traitement de maintien ou traitement préventif qui vise à prévenir l'apparition d'un nouvel épisode. Il est indiqué après deux et surtout trois épisodes dépressifs et notamment dans le cas où une rémission complète n'a pas été obtenue ou si le trouble a évolué de manière chronique sur plus de deux ans. Le traitement de maintien devra être poursuivi plusieurs années. (76)

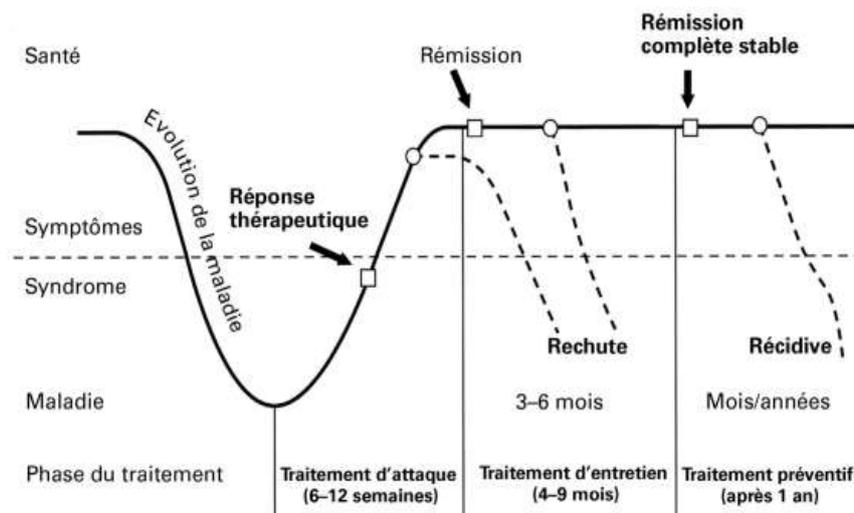


Figure 8 : Évolution d'un trouble dépressif et son traitement

Source : Traitement aigu des épisodes dépressifs, Holsboer-Traschler et al. 2016

Au cours de ces trois phases, une réévaluation régulière du traitement doit être réalisée pouvant aboutir à une adaptation de celui-ci selon l'évolution du trouble dépressif. Il est nécessaire de suivre le patient rigoureusement car il s'agit d'un traitement quotidien de longue durée faisant l'objet souvent d'une mauvaise observance. Cette dernière est considérée comme étant l'une des premières causes d'inefficacité du traitement. Les patients dans un état de souffrance psychique, rencontrent des difficultés à accepter le diagnostic et le traitement d'où l'importance de l'alliance thérapeutique et du soutien psychologique qui doit être apporté. Ils ont également tendance à arrêter leur traitement dès l'amélioration de la symptomatologie sans prendre l'avis de leur médecin traitant ou de leur psychiatre puisqu'ils considèrent qu'ils sont guéris. Il est donc indispensable que le patient soit informé et comprenne la stratégie de prise en charge qui a été mise en place. (67)

En cas d'arrêt brutal, il existe un risque majeur de rechute et d'effet rebond de la dépression ainsi qu'une apparition d'un syndrome de sevrage. Ainsi, lorsqu'un arrêt de traitement est envisagé, il doit se faire progressivement sur plusieurs semaines voire plusieurs mois. De plus, il est recommandé de choisir une période de stabilité dans la vie du patient pour commencer à diminuer le traitement et à terme l'arrêter afin d'appréhender ces phénomènes et de les éviter. En cas de survenue d'un syndrome de sevrage, il faut informer le patient sur son caractère temporaire et envisager de revenir à une posologie précédemment prescrite pour reprendre un arrêt plus progressif par la suite. (76)

En cas de réponse insuffisante ou de non-réponse à un traitement antidépresseur, il convient d'adapter la stratégie thérapeutique. Un échec de traitement est considéré comme tel au-delà de 4 à 8 semaines après réévaluation du diagnostic et évaluation de l'observance. Dans ce cas, plusieurs ajustements pourront être envisagés avec soit une augmentation de la posologie de l'antidépresseur qui se fera sous surveillance de la tolérance, soit un changement d'antidépresseurs d'une classe différente, soit l'association d'une psychothérapie si elle n'a pas déjà été instaurée, soit le recours à l'électroconvulsivothérapie dans des cas sévères (*voir paragraphe suivant*). Il est possible d'associer des antidépresseurs en tenant compte des interactions médicamenteuses. Cette stratégie est plutôt envisagée en dernier recours. (60,67)

L'électro-convulsivothérapie constitue une autre stratégie de prise en charge dans le cas de dépressions sévères et résistantes. La présence de symptômes mélancoliques et/ou psychotiques avec ou non des idées suicidaires indique cette méthode en première intention. Elle peut être utilisée dans des situations d'urgence car elle agit rapidement et elle est bien tolérée. Il s'agit d'un traitement par chocs électriques appliqués à la surface du cerveau. L'application se fait sous anesthésie générale courte et sous curarisation via des myorelaxants. Elle consiste à positionner des électrodes au niveau de la zone frontale du cerveau de manière à envoyer un stimulus électrique et de déclencher une crise comitiale généralisée. La curarisation diminue les convulsions provoquées et leur conséquences traumatiques. L'anesthésie évite l'angoisse du patient engendrée par cette curarisation qui paralyse les muscles respiratoires. Elle est réalisée deux à trois fois par semaine avec une planification de douze séances en général. L'amélioration des symptômes est rapidement visible mais le risque de rechute est élevé donc il est recommandé d'instaurer un traitement médicamenteux préventif ou de programmer des séances de maintien. (60,79)

II.1.5.3. Thérapies alternatives

D'autres moyens de prise en charge de la dépression existent et constituent des thérapies alternatives. On retrouve parmi elles :

- La phytothérapie

Elle concerne notamment les troubles dépressifs légers à modérés et transitoires, c'est-à-dire à court terme. Le millepertuis, espèce *Hypericum perforatum*, possède une activité antidépressive avec l'utilisation de ses sommités fleuries. Il limite la production de cortisol et empêche la dégradation des neurotransmetteurs. Cependant, il cause de nombreuses interactions médicamenteuses car il s'agit d'un inducteur enzymatique. Il faudra être vigilant lors d'associations médicamenteuses. (62,80) De plus, la rhodiola est une plante utilisée pour ses propriétés adaptogènes, stimulantes psychiques et physiques avec l'espèce *Rhodiola rosea*. Elle permet à l'organisme de s'adapter et de résister à différents stress en interagissant avec des récepteurs endocriniens et des neurotransmetteurs. Un essai clinique a montré une amélioration de la dépression globale, de l'insomnie, de l'instabilité émotionnelle et de la somatisation chez les patients recevant des extraits (versus placebo) après 6 semaines. (81,82) Ces effets sont aussi remarquables avec le safran, espèce *Crocus sativus*, pour laquelle des études ont révélé son efficacité. Il est doté de propriétés anti-inflammatoires, neuroprotectrices et augmente l'activité sérotoninergique. L'association rhodiola-safran peut aussi présenter un intérêt comme le montre une étude réalisée chez des patients recevant une supplémentation fixe quotidienne pendant 6 semaines. (83)

- La chronothérapie

Elle correspond à l'exposition contrôlée de stimuli extérieurs sur les rythmes biologiques pour obtenir des effets thérapeutiques. Elle comprend la privation de sommeil et l'avance de phase pour le sommeil, la neurostimulation et la luminothérapie. Associée aux traitements médicamenteux, elle prolongerait la réponse antidépressive.

La privation de sommeil et l'avance de phase pour le sommeil permet une amélioration marquée de l'humeur puisqu'une dérégularisation des rythmes circadiens et des cycles veille/sommeil est présente chez les personnes souffrant de troubles dépressifs. Le fait d'interagir avec ces cycles et d'instaurer des protocoles a montré des effets antidépresseurs.

De plus, la neurostimulation est une méthode d'application locale de stimulation magnétique et électrique au niveau de cible cérébrale. Elle comprend la stimulation magnétique transcrânienne, la stimulation du nerf vague et la stimulation cérébrale profonde. Ces trois méthodes ne font pas toutes l'objet d'indications reconnues pour les épisodes dépressifs majeurs dans l'Union Européenne à l'exception de la stimulation du nerf vague. Celle-ci est indiquée pour le traitement de la dépression chronique ou récurrente lors d'un épisode résistant ou d'intolérance au traitement.

Enfin, la luminothérapie consiste à appliquer un rayonnement lumineux de longueurs d'ondes situées dans le spectre du visible avec une luminosité proche de la lumière du jour, sur les yeux pendant trente minutes par jour. Il s'agit du traitement de choix des dépressions dites « saisonnières » induites par les changements de saisons et de luminosité. (60,84)

- L'activité physique adaptée

Elle est reconnue comme faisant partie des traitements non médicamenteux des épisodes dépressifs. L'exercice physique pratiqué de manière régulière, environ 30 à 60 minutes 3 fois par semaine, contribue à réduire les symptômes dépressifs et à améliorer l'humeur. Il permet de redonner confiance aux personnes, de restaurer une condition physique et peut contribuer à rompre l'isolement social. Le médecin traitant peut prescrire de l'activité physique adaptée par exemple en précisant des objectifs. Le patient peut lui-même, de manière autonome, pratiquer son activité physique régulière. De plus, des techniques comme le yoga participent à la réduction des symptômes en complément des stratégies. (85)

- La méditation et l'hypnose

La méditation aurait un pouvoir thérapeutique dans la prise en charge d'une dépression légère à modérée et notamment pour en prévenir les rechutes. Les épisodes dépressifs sont caractérisés par des symptômes tels que la présence de pensées négatives, la rumination mentale, la dévalorisation de soi ou encore des émotions de tristesse sur lesquels la méditation pourrait agir de manière bénéfique. Elle permet de faire prendre conscience au patient de ses pensées, de les accueillir afin de s'en détacher. Le but étant de se concentrer intégralement sur le moment présent pour échapper aux préoccupations passées et celles à venir. Ce principe contribue à terme à une amélioration de l'humeur et à une meilleure gestion des émotions. La méditation repose sur le fait de prendre conscience de sa respiration, de la ralentir en apportant une sensation de bien-être, d'apaisement permettant d'autant plus au

patient de prendre conscience du moment présent. En pratique, la méditation en thérapie est une méditation de pleine conscience basée sur deux techniques, le MBSR (*Mindfulness-Based Stress Reduction*) qui consiste à réduire le stress et le MBCT (*Mindfulness-Based Cognitive Therapy*) qui est une thérapie basée sur le cognitif. Cette dernière est notamment retenue dans le cas de la dépression et a montré son efficacité dans la prévention des récurrences. Des séances régulières modifient l'activité cérébrale et jouent un rôle protecteur vis-à-vis de celui-ci en développant la plasticité cérébrale et le tissu du cortex préfrontal gauche qui intervient dans les processus cognitifs et émotionnels (sentiment de bien-être). (86–89)

L'hypnose se définit comme un état de conscience modifié où l'attention du sujet est plus sélective et orientée. Elle peut être indiquée en complément de traitement dans la prise en charge de la dépression chez des patients motivés et engagés dans cette méthode. Elle utilise les ressources inconscientes du patient afin de changer sa réalité et ses perceptions en les modulant autrement. Elle agit sur l'affirmation du soi, la relaxation, les douleurs, les éléments du passé qui perturbent le patient, les comportements du patient et le renforcement des idées de guérison, de changements et de gestion des émotions. L'objectif est de déterminer le moment de l'apparition de la dépression et de trouver des voies de guérison. Il s'agit d'une thérapie courte qui se déroule sur 3 à 4 séances en général pour un accompagnement ponctuel. Dans le cas de dépression plus sévère et ancienne, le nombre de séances est plus long. Le protocole est à adapter en fonction du patient et de son besoin de continuer ou non. L'hypnose ne sera pas forcément efficace pour toutes les formes de dépression, elle est plutôt recommandée en cas de présence d'un mal-être faisant suite à un choc émotionnel. (90–92)

- L'acupuncture

Elle correspond à l'application, sur le corps, de petites aiguilles au niveau de points spécifiques dits « points d'acupuncture » ou encore « méridiens ». Ces méridiens sont des points clés du corps qui influencent l'énergie qui y circule. Ainsi cette technique permet de retrouver une certaine harmonie. En accompagnement de traitements habituels, elle améliore la symptomatologie dépressive. Une étude britannique a mis en évidence une amélioration plus rapide de la dépression dans les trois premiers mois chez des patients qui bénéficiaient de séances d'acupuncture en complément de leur traitement habituel en comparaison à un groupe de patients qui ne suivaient que leur traitement seul. Cette amélioration de symptômes s'est néanmoins estompée au bout de 9 mois de traitement, ce qui justifie que l'acupuncture reste une méthode d'accompagnement et non une thérapie de substitution. (93,94)

- L'ostéopathie

Les troubles dépressifs sont à l'origine de symptômes physiques. On retrouve entre autres, une prise ou perte de poids causée par des troubles alimentaires, des troubles du sommeil, des céphalées, des troubles digestifs ou encore des douleurs musculaires marquées (notamment au niveau du dos). L'ostéopathie peut agir sur la libération des tensions musculaires, rend le corps plus souple et mobile, réduit les douleurs et lève les restrictions au niveau de l'axe crânio-sacré. L'objectif étant pour le patient de se sentir mieux dans son corps, ce qui agira également sur les désordres psychiques de la dépression souvent liés aux troubles physiques. Elle va cibler le bon fonctionnement du système digestif, du diaphragme abdominal et pelvien, la colonne vertébrale et le tendon central du corps allant de la gorge au pubis contenant les éléments ayant un impact émotionnel sur le patient. (95,96)

II.1.5.4. Hospitalisation

La prise en charge d'un patient souffrant de troubles dépressifs nécessite dans des cas particuliers et notamment sévères une hospitalisation dans des services de soins psychiatriques spécialisés. Elle est envisagée plus précisément chez les patients qui présentent un danger pour eux-mêmes avec risque suicidaire élevé ou envers autrui et en présence de symptômes psychotiques. Elle est également recommandée dans des situations où l'entourage du patient aussi bien au niveau familial que social n'est pas propice à un accompagnement adéquat, en cas d'agitation anxieuse incontrôlée ou d'impulsivité ainsi qu'en cas de conduites addictives et de sevrage associé.

L'hospitalisation permet une prise en charge particulière et une surveillance accrue du patient lui permettant d'être correctement et rigoureusement encadré. Elle permettra de faire un bilan approfondi des troubles dépressifs dont souffre le patient, d'établir un diagnostic précis, de réaliser une psychoéducation du patient et de l'accompagner dans ses traitements. Une fois que le patient est stable et qu'une amélioration de la symptomatologie est notable, il sera possible d'envisager une éventuelle sortie avec la famille et l'entourage.

L'hospitalisation ne peut être mise en place qu'avec le consentement du patient. Toutefois, l'hospitalisation dite « sous contrainte » est possible dans le cas où le patient souffre de troubles mentaux ne permettant pas l'obtention du consentement ou dans le cas où l'état mental exige des soins immédiats. Il existe trois modes d'admissions permettant ce type d'hospitalisation, chacun ayant recours à des procédures spécifiques, et elle se fait uniquement dans les établissements autorisés en psychiatrie. Après l'admission, plusieurs étapes se succèdent pour justifier la continuité ou non de l'hospitalisation sans consentement. Cette dernière peut être stoppée à tout moment et la prise en charge se poursuit soit en hospitalisation partielle, totale ou en soins ambulatoires. (60,97)

III. Microbiote intestinal et physiopathologie de la dépression

III.1. L'axe intestin-cerveau

Une communication entre l'intestin et le cerveau à travers un axe « intestin-cerveau » ou « gut-brain axis » a été mise en évidence. Elle a été définie comme étant bidirectionnelle et assure un fonctionnement correct des fonctions digestives et neurologiques dans des conditions physiologiques. (98) Le microbiote intestinal exerce de nombreuses actions sur les fonctions de l'organisme par la production de métabolites et son implication dans de nombreuses voies de signalisation. Les molécules impliquées interagissent avec des structures intestinales qui participent à la communication intestin-cerveau. On peut donc s'intéresser à l'implication du microbiote dans ce dialogue qui se fait notamment par l'intermédiaire du système nerveux autonome et de la circulation sanguine selon quatre voies d'interaction principales.

III.1.1. L'innervation du tube digestif : premier grand axe

Le système nerveux est constitué du système nerveux central et du système nerveux périphérique. En ce qui concerne le système nerveux central, il se compose du cerveau et de la moelle épinière et pour le système nerveux périphérique, on retrouve le système nerveux autonome, les nerfs périphériques et le système nerveux entérique. (99) L'ensemble du système nerveux autonome relie le système nerveux central au système nerveux entérique localisé au niveau du tube digestif.

III.1.1.1. Le système nerveux autonome

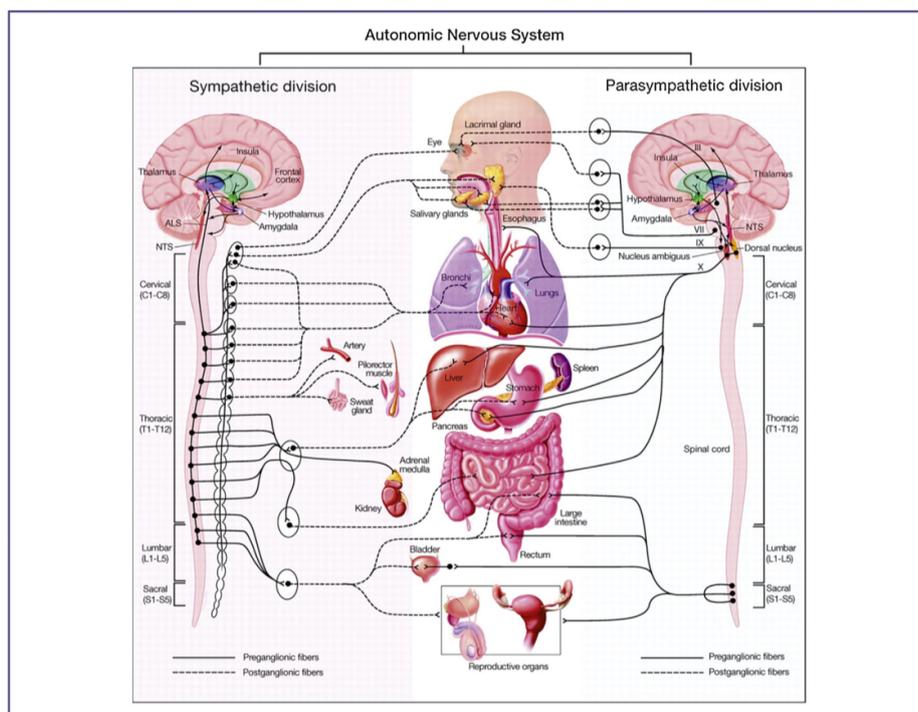


Figure 9 : Représentation du système nerveux autonome

Source : Mon cerveau et mon intestin communiquent parfois mal ! – Bonaz B. et al. 2016

Le système nerveux autonome est constitué du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique qui ont des fonctions antagonistes les unes envers les autres. Il assure toutes les commandes automatiques réflexes de l'organisme, c'est-à-dire non volontaires, avec notamment les commandes des muscles lisses, viscéraux ou vasculaires ainsi que les sécrétions endocrines. Il comprend dans sa structure, des enchainements de deux neurones avec un neurone pré-ganglionnaire et un neurone post-ganglionnaire faisant synapses et relais au niveau d'un ganglion où se situe un récepteur. Le neurone post-ganglionnaire se termine au niveau de l'organe effecteur pour exercer son action (Figure 10).

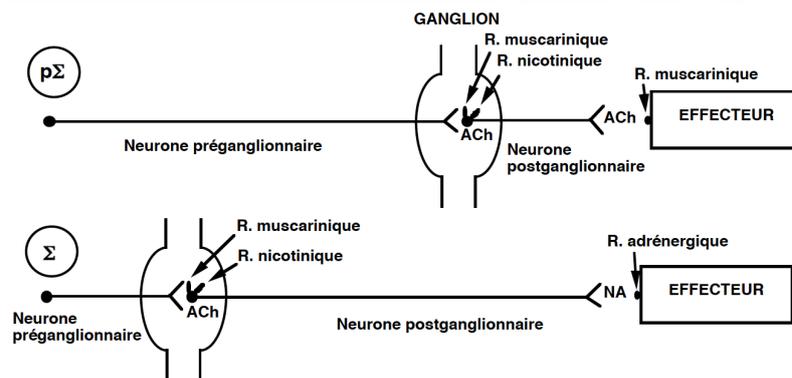


Figure 10 : Structure des neurones du système sympathique et parasympathique

Source : Rappels que le système nerveux autonome – Picard 2017

Le système parasympathique régule les fonctions correspondant aux situations de « repos », il va jouer un rôle dans le ralentissement des fonctions et va produire de l'énergie. Les neurotransmetteurs associés à ce système sont la noradrénaline en majorité et l'adrénaline. Le système sympathique, lui, régule toutes les fonctions de l'organisme corrélées au stress ou aux situations dites « urgentes » et sera plutôt consommateur d'énergie. Son neurotransmetteur principal au niveau synaptique est l'acétylcholine. Ces deux systèmes sont constitués de fibres afférentes sensibles à partir de récepteurs sensoriels au niveau d'un organe cible envoyant des informations jusqu'au niveau central. Ils sont également constitués de fibres efférentes motrices qui participent à l'innervation musculaire via des motoneurones à partir des structures centrales faisant relais au niveau de la moelle épinière, pour ensuite envoyer l'information jusqu'à l'organe cible. (100–102)

III.1.1.2. Le système nerveux entérique

Au niveau digestif d'une manière générale, on retrouve cette double innervation, sympathique et parasympathique avec des fibres afférentes et efférentes qui agissent par l'intermédiaire du système nerveux entérique où sont retrouvées les terminaisons nerveuses. Celui-ci se situe plus précisément au niveau de la paroi du tube digestif. Il est formé de réseaux de neurones, le plexus myentérique ou d'Auerbach localisé entre les couches musculaires et le plexus sous-muqueux ou de Meissner, capables d'assurer le contrôle des fonctions motrices, sensibles et sécrétrices du tube digestif. Le nombre de neurones qu'il renferme est estimé au nombre de 200 millions et ces cellules nerveuses sont interconnectées les unes avec les autres permettant à ce système d'agir en autonomie et de manière indépendante. Ainsi, le système nerveux entérique est nommé le « second cerveau ». Il est cependant

connecté au système nerveux central par l'intermédiaire du système nerveux autonome comme décrit précédemment. Cette connexion s'établit grâce à des nerfs du système nerveux sympathique et parasympathique qui propagent des messages permanents entre le cerveau et l'intestin. En effet, l'innervation sympathique se fait par l'intermédiaire des nerfs splanchniques et provient principalement des fibres post-ganglionnaires adrénergiques. Certaines fibres de ce système innervent directement des vaisseaux sanguins sous-muqueux et certaines structures glandulaires du tube digestif mais la plupart ont une action indirecte par l'intermédiaire des plexus. Les fibres efférentes exercent notamment un effet inhibiteur sur les transmissions synaptiques des plexus et sur l'activité motrice des couches musculaires. Ces actions entraînent une vasoconstriction au niveau des vaisseaux sanguins ainsi qu'une baisse de la contraction des muscles et donc du péristaltisme. Les fibres afférentes sensibles, quant à elles, vont véhiculer les voies de la douleur viscérale. D'autre part, l'innervation parasympathique provient des branches du nerf vague jusqu'au côlon transverse et du nerf pelvien pour la partie basse du côlon et du rectum. Les fibres efférentes sont cholinergiques et stimulent l'activité motrice et sécrétoire, soit le péristaltisme intestinal à l'inverse du système sympathique. Les fibres afférentes propagent les sensations digestives non douloureuses, telles que la satiété et les sensations de distension non douloureuses. (98,99)

En résumé, l'information perçue au niveau d'un récepteur en périphérie est intégrée au niveau des structures centrales du SNA et en retour, celui-ci va envoyer des réponses motrices, comportementales, cognitives, émotionnelles et endocriniennes.

III.1.1.3. Les structures cérébrales centrales

Les structures cérébrales centrales concernées par l'intégration des informations digestives sont organisées en partie autour du système limbique avec notamment l'hypothalamus et les cortex insulaire, préfrontal et cingulaire. (98) Elles sont impliquées dans les émotions, l'apprentissage, la mémoire, le contrôle du système endocrinien, les comportements alimentaires, l'appétit ainsi que le contrôle des fonctions respiratoires, digestives et cardiovasculaires. (103) Suite à l'intégration des signaux qu'elles reçoivent, elles vont apporter des modifications en retour par le système nerveux autonome et par l'activation de l'axe corticotrope dans le cadre de boucles physiologiques. (104)

En ce qui concerne cet axe, il se retrouve impliqué dans les voies de communication avec l'intestin. Il se nomme plus précisément axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien ou axe corticotrope. Il fait partie du système endocrinien de l'organisme et permet la régulation de toute la production hormonale en fonction des situations physiopathologiques qu'il rencontre. Il comprend l'hypothalamus, centre d'intégration cérébrale, l'hypophyse et les glandes surrénales qui communiquent ensemble. L'activation des neurones de l'hypothalamus va entraîner une production d'hormones au niveau de l'hypophyse qui rejoindront la circulation sanguine pour stimuler les glandes corticosurrénales situées au-dessus des reins. Ces dernières vont ainsi produire des hormones et notamment des corticostéroïdes aux effets multiples sur l'organisme. (105,106) L'interaction se fait soit par le système nerveux et notamment par le nerf vague qui active des neurones de l'hypothalamus, soit par l'intermédiaire de la circulation sanguine qui sera décrite par la suite. Dans les deux cas, il en résulte une activation de l'axe corticotrope qui va apporter une réponse adaptée aux informations intégrées pour maintenir un état d'équilibre. (98)

III.1.2. La vascularisation du tube digestif : deuxième grand axe

Le tube digestif est vascularisé par trois artères principales qui sont le tronc cœliaque, première branche majeure de l'aorte, l'artère mésentérique supérieure et l'artère mésentérique inférieure qui sont également des branches de l'aorte abdominale. Elle joue un rôle important dans la vascularisation de tout l'organisme. Le système veineux en parallèle correspond à la réunion de différentes veines, notamment les veines mésentériques supérieures et inférieures, au niveau de la veine porte hépatique. La vascularisation du tube digestif est donc importante et permet la circulation de nombreux métabolites dans tout l'organisme. (107) Elle permet à ces derniers de rejoindre le cerveau et les structures cérébrales après avoir franchis la barrière hémato-encéphalique. Celle-ci est constituée de cellules endothéliales aux jonctions serrées et a pour fonction de séparer la circulation sanguine du cerveau. Elle protège les structures cérébrales de certaines substances qui peuvent être perturbantes en empêchant leur passage et laisse passer celles qui sont indispensables. Ainsi, elle permet aux structures cérébrales d'assurer de façon permanente leurs fonctions de transmissions des influx nerveux. Le passage à travers cette barrière peut se faire simplement par diffusion depuis le compartiment sanguin ou par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques. (108)

III.1.3. Le dialogue microbiote-intestin-cerveau

La communication entre le microbiote, l'intestin et le cerveau est complexe et s'établit de manière importante via le système nerveux et notamment le nerf vague ainsi que par la circulation sanguine après passage de métabolites à travers la barrière intestinale puis la barrière hémato-encéphalique. Elle est bidirectionnelle, c'est-à-dire que dans un sens le système nerveux central envoie des signaux à l'écosystème intestinal qui modulent la composition de la flore intestinale et dans l'autre sens les composants du système nerveux périphérique relaient les signaux au système nerveux central. (109,110)

Plusieurs facteurs et éléments locaux sont impliqués dans ce dialogue complexe.

Premièrement, le microbiote intestinal se situe à l'interface de l'épithélium intestinal, lui permettant d'échanger avec celui-ci. Les bactéries qui entrent dans sa composition interagissent avec l'environnement intestinal et les cellules intestinales par deux types de facteurs. Il s'agit, d'une part, des produits bactériens issus de la paroi cellulaire tels que les lipopolysaccharides, le peptidoglycane et la flagelline et d'autre part, des métabolites issus de leur processus de fermentation à partir d'aliments ingérés tels que les acides gras à courtes chaînes, excrétés dans la lumière intestinale et ensuite absorbés par les cellules épithéliales intestinales. (111) Certaines bactéries sont également capables de synthétiser d'autres métabolites aux propriétés neuro-actives, des neuromédiateurs comme la sérotonine, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), la dopamine, l'adrénaline, l'acétylcholine ou encore des composés opioïdes. L'ensemble de ces composés neuro-actifs interagit ensuite avec les structures cérébrales à travers les axes de communication intestin-cerveau. (110,112,113)

Deuxièmement, les cellules intestinales impliquées dans cet échange et qui seront stimulées par les métabolites bactériens sont les cellules immunitaires et les cellules entéro-endocrines. Elles sécrètent respectivement des cytokines anti/pro-inflammatoires et des neuro-hormones. Les cellules épithéliales seront, elles aussi, concernées puisqu'elles absorbent certains métabolites excrétés ensuite dans la circulation sanguine. Les cellules intestinales constituent

alors des médiateurs utilisés par les métabolites bactériens pour interagir avec les structures cérébrales. Sur ce principe, soit ils activent localement les neurones de la paroi du tube digestif et donc le nerf vague, soit ils rejoignent la circulation sanguine. (4,113)

Dans ce cas, quatre voies de communication se distinguent avec la voie neuronale, la voie sanguine, la voie immunitaire et la voie endocrinienne en sachant que les voies immunitaires et endocrines utilisent la voie neuronale et/ou sanguine pour interagir. (Figure 11) (111)

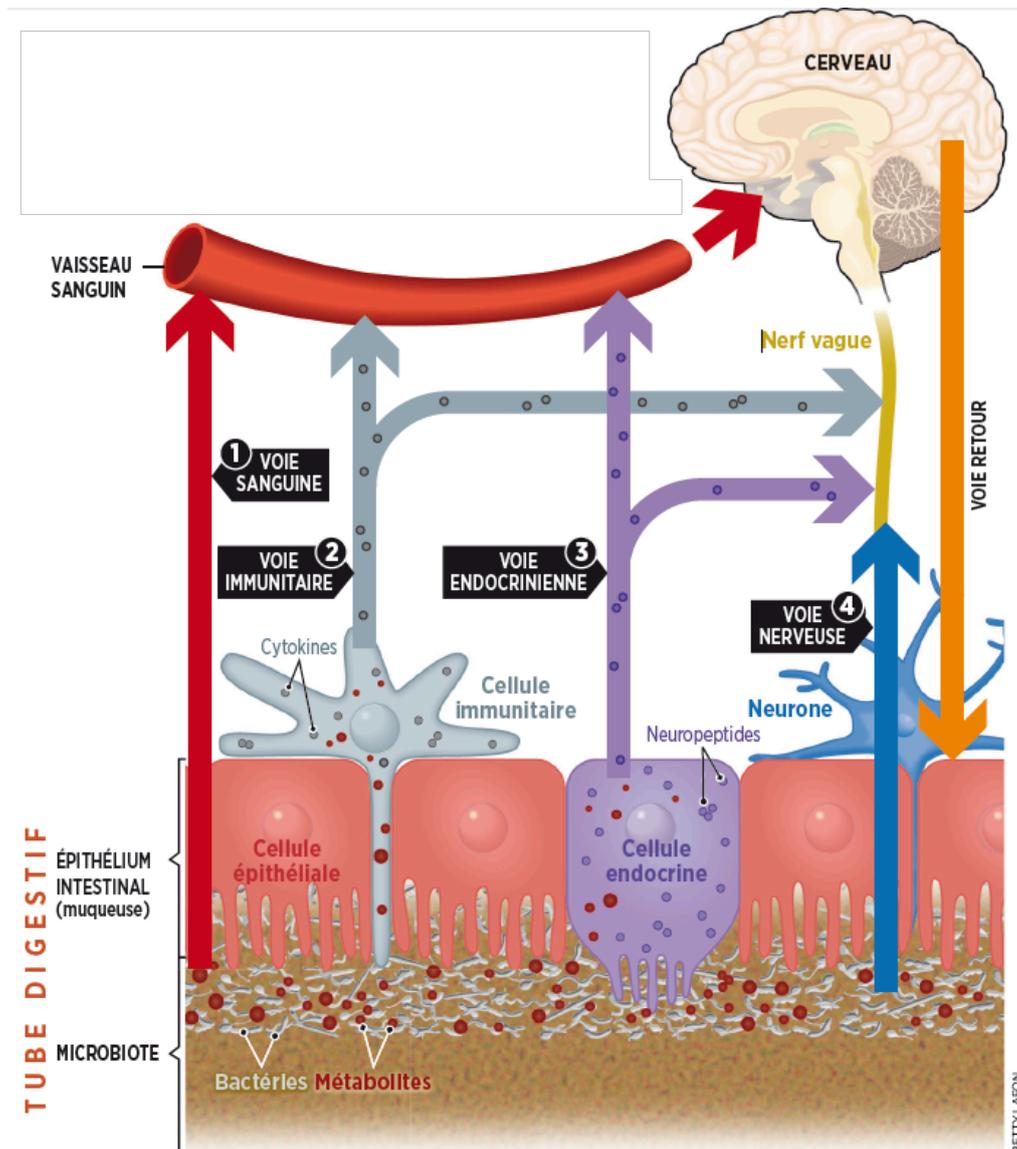


Figure 11 : Les 4 voies de communication de l'axe intestin-cerveau

Source : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-microbiote-allie-de-notre-cerveau_105135

- La voie sanguine

Elle s'établit par le passage des métabolites bactériens à travers l'épithélium intestinal pour rejoindre la circulation sanguine. Ils iront ensuite au contact de la barrière hémato-encéphalique pour la franchir et interagir avec les structures cérébrales. (114)

- La voie immunitaire

Elle implique le système immunitaire présent localement au niveau de l'intestin. Les métabolites, en contact avec les cellules immunitaires, vont être reconnus par celles-ci en tant qu'antigènes et déclencher une réaction immunitaire avec production de cytokines pro/anti-inflammatoires. (114) Elles vont passer dans la circulation sanguine et/ou interagir avec le système nerveux via le nerf vague ou via les organes circumventriculaires et notamment par des neurones situés à proximité. Il s'agit de plusieurs structures cérébrales ne possédant pas de barrière hémato-encéphalique et qui comprennent notamment la neurohypophyse impliquée dans l'axe neuroendocrinien de l'organisme. Ainsi, les cytokines vont informer ces structures de l'état inflammatoire digestif pour qu'elles puissent agir en conséquence. Elles vont agir sur l'axe corticotrope et entraîner la libération de corticostéroïdes aux propriétés anti-inflammatoires dans le but de moduler l'inflammation et de rétablir un état d'homéostasie. (98)

- La voie endocrine

Elle concerne la libération de neuropeptides par les cellules entéro-endocrines. Elle va être stimulée par la production des métabolites bactériens puisqu'ils peuvent interagir avec ces cellules. Les neuropeptides rejoindront ensuite la circulation sanguine ou les neurones présents localement pour déclencher un influx nerveux et ainsi aller agir au niveau des structures cérébrales. (114) C'est le cas par exemple de l'hormone PYY sécrétée après chaque repas et libérée dans le sang en quantité proportionnelle au nombre de calories ingérées. Cette hormone va réguler la sensation de faim au niveau cérébral. (115) Il est aussi intéressant de citer parmi ces cellules, les cellules entérochromaffines qui contiennent et sécrètent des monoamines. Elles produisent des neurotransmetteurs telles que la sérotonine à partir du tryptophane et de l'histamine aux effets sur la signalisation cérébrale. (113) En effet, 95% de la sérotonine est produite à ce niveau et interagit avec le nerf vague ou passe dans la circulation sanguine pour participer aux échanges avec le cerveau et agir sur les structures cérébrales. C'est un neurotransmetteur impliqué en partie dans la régulation de l'humeur et des comportements. (28,116)

- La voie neuronale

Elle fait intervenir le système nerveux entérique et notamment les afférences du nerf vague situées au niveau de la paroi intestinale pourvue de nombreux récepteurs. Il permet une communication à double sens entre l'intestin et le cerveau bien que 90% de la communication s'effectue dans le sens intestin vers le cerveau. (28) Ainsi, les métabolites et les signaux émis par la flore vont activer les récepteurs et déclencher un influx nerveux le long des nerfs. Il transmettra l'information de la périphérie vers les structures du système nerveux central. (114)

Le microbiote a donc des effets au niveau local par interaction avec le système intestinal en général mais aussi à distance du fait de la vascularisation et de l'innervation du tube digestif. Il reçoit des informations en continu qui lui permettent de connaître les états émotionnels, le niveau de stress, les conditions environnementales dans lesquelles il est exposé. En réponse, la flore intestinale ainsi que les structures cérébrales vont entraîner des modifications dans la production de métabolites et de signaux afin d'assurer une homéostasie des fonctions de l'organisme dans lesquelles elles sont impliquées. (28)

III.1.4. Effets d'une dysbiose intestinale sur le SNC

La mise en évidence de l'axe microbiote-intestin-cerveau laisse supposer qu'en situation de dysbiose intestinale, c'est-à-dire de déséquilibre de la flore intestinale, des effets sur le système nerveux central sont observables.

Parmi les diverses voies de communication évoquées, une modification structurelle, un état inflammatoire ou un défaut de production de métabolites vont avoir des conséquences au niveau des structures cérébrales et sur leur réponse en retour.

D'une part, une modification de la perméabilité intestinale va entraîner une augmentation du passage des métabolites bactériens dans la circulation sanguine. Les lipopolysaccharides (LPS), composants de la paroi des bactéries, sont souvent mis en cause car ils possèdent des propriétés pro-inflammatoires. Ils peuvent altérer les fonctions du système limbique en augmentant l'activité de l'amygdale, activer les cellules de la microglie et participer à une inflammation du système nerveux central. Chez l'animal, il a été montré qu'une exposition à un stress physique et psychologique augmentait les effets du LPS sur l'inflammation du système nerveux central. (52)

De plus, une inflammation locale, entretenue par le déséquilibre du microbiote intestinal va entraîner une augmentation de la production de cytokines par les cellules immunitaires locales et une suractivation de l'axe corticotrope. L'état inflammatoire s'installe et persiste en réponse aux perturbations qualitatives et quantitatives de la population microbienne intestinale. Certaines espèces s'adaptent mieux que d'autres à ces conditions et une diminution des espèces productrices d'acides gras à courtes chaînes ayant des propriétés anti-inflammatoires par exemple, peut être impliquée dans l'état inflammatoire présent. Dans ce cas le système nerveux central est informé de la situation pathologique par les diverses voies de communication évoquées précédemment et apportera des modifications et des réponses en retour. Des composantes inflammatoires ont été mises en évidence dans diverses pathologies comme dans les maladies psychiatriques impliquant un lien avec l'état inflammatoire intestinal provoqué par le microbiote intestinal. (52)

Par ailleurs, la nature du microbiote intestinal peut également avoir un impact plus directement sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière permet de protéger les neurones et les structures cérébrales ainsi que d'isoler la circulation sanguine du cerveau. Des études ont montré chez des souris dépourvues de microbiote, une augmentation de cette perméabilité avec une altération de la maturation des cellules microgliales (cellules immunitaires du cerveau). (111,117) Ainsi, en cas de déséquilibre du microbiote, les cytokines inflammatoires produites de manière excessive vont passer cette barrière hémato-encéphalique plus perméable. Elles peuvent alors atteindre des cellules du cerveau et agir sur des récepteurs exprimés par les neurones et les cellules gliales. Les réseaux cérébraux impliqués dans diverses fonctions de l'organisme (mémoire, apprentissage, émotion, humeur) se retrouvent affectés et peuvent être à l'origine de conséquences sur la signalisation neuronale et la santé mentale. (118)

D'autre part, la dysbiose va être à l'origine de perturbations dans l'absorption des nutriments, aux conséquences sur les fonctions métaboliques du microbiote ou encore dans la production de métabolites. Il peut y avoir une augmentation de la production de composés néfastes qui

vont interagir avec les cellules intestinales, le système nerveux et/ou passer dans la circulation sanguine. (52) Une diminution de la production de métabolites peut également être responsable de perturbations dans la signalisation neuronale. Ainsi des signaux sont envoyés aux structures cérébrales et des effets négatifs sur le système nerveux peuvent apparaître avec notamment une apoptose des cellules, une perte de neuroplasticité dans les régions cibles du cerveau telles que celles associées à l'humeur, au comportement ou encore à la mémoire.

L'axe corticotrope peut également se retrouver dans ces cas-là, perturbé. Il peut en résulter une modification de la réponse émotionnelle au stress par l'organisme par la production de corticoïdes ayant des effets multiples sur les organes et en partie la production de cortisol, appelée hormone du stress. (110,113) De plus en plus d'études s'intéressent à l'implication du microbiote dans la modulation de cet axe.

Pour conclure, une altération qualitative et/ou quantitative de la flore intestinale entraîne des conséquences locales avec un état inflammatoire intestinal. Celui-ci est à l'origine d'une cascade d'évènements impliquant les voies de communication intestin-cerveau. Les structures cérébrales centrales peuvent ainsi se retrouver affectées, ce qui entraîne des dysfonctionnements sur les voies de signalisation neuronale impliquées dans l'apparition potentielle de pathologies mentales. À l'inverse, une altération au niveau des structures cérébrales centrales peut avoir des conséquences néfastes sur l'intégrité de l'environnement intestinal, son fonctionnement et sur l'équilibre de la flore intestinale. De cette façon, un cercle vicieux peut s'installer avec la présence d'un état inflammatoire intestinal ayant des conséquences sur les structures cérébrales centrales et vice versa. Le microbiote constitue ainsi un acteur essentiel dans la communication intestin-cerveau ainsi qu'une cible potentielle en thérapeutique pour la prise en charge de certaines pathologies. (110)

III.2. Piste d'un dysfonctionnement neuro-endocrino-immunitaire dans la dépression

III.2.1. Approche neurologique via le système monoaminergique

Sur le plan biochimique, un dysfonctionnement de plusieurs voies de neurotransmission est impliqué dans la physiopathologie de la dépression avec notamment une diminution du taux de plusieurs neurotransmetteurs. Cela entraîne un défaut de transmission nerveuse au niveau synaptique par des anomalies de fabrication et de régulation de ces neuromédiateurs. (68,73)

Les neurotransmetteurs impliqués sont la dopamine, intervenant dans le contrôle de l'humeur et des émotions, la noradrénaline responsable de la perte d'initiatives motrices et la sérotonine impliquée dans la régulation de l'humeur et des comportements. Les conséquences observées sont à l'origine des symptômes retrouvés dans la dépression tels qu'une perte d'intérêt et de plaisir, un ralentissement cérébral avec diminution du tonus vital, des troubles de la concentration, des difficultés à prendre des décisions, de l'anxiété, des troubles de l'appétit, du sommeil, la sérotonine étant un précurseur de l'hormone du sommeil ou encore de la rumination mentale avec des idées négatives. (73)

Le système sérotoninergique est le plus évoqué et étudié dans le cas de la dépression pour lequel il est retrouvé des perturbations de synthèse, de recapture et de catabolisme de la sérotonine ainsi que de transduction du signal au niveau des récepteurs concernés. (119) La sérotonine est synthétisée à partir du tryptophane qui est un acide aminé dont les apports sont essentiellement alimentaires. Elle est aussi le précurseur de la mélatonine, hormone du sommeil, qui se retrouve à des taux très bas chez le patient déprimé avec un pic de sécrétion normalement observé vers trois heures du matin pratiquement aboli. Ceci explique que 40 à 60% des déprimés ont des troubles du sommeil avec un dérèglement de l'horloge biologique interne. Chez un patient normal le pic de sécrétion permet de prolonger le sommeil et de bien dormir donc chez le patient déprimé, des réveils précoces en fin de nuit seront observés. (73)

D'autres neuromédiateurs pourraient être impliqués puisqu'une diminution du nombre de neurones gabaergiques et une diminution du taux de GABA dans le liquide céphalo-rachidien sont retrouvées chez les personnes atteintes de troubles dépressifs et plus particulièrement à composante mélancolique. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur au niveau du système nerveux central, il freine la neurotransmission et joue un rôle majeur dans le contrôle de l'anxiété. Une diminution de l'activité inhibitrice sur la production de CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) au niveau de l'axe corticotrope peut être à l'origine d'une suractivité de cet axe identifiée dans le cas de l'anxiété et de la dépression. (120) De plus, le glutamate, neurotransmetteur excitateur, s'est révélé être augmenté dans les structures cérébrales (hippocampe et amygdale) de patients déprimés et pourrait être impliqué dans la survenue et l'entretien de la dépression. (73)

De plus, sur le plan anatomique, des perturbations de la neuroplasticité cérébrale sont retrouvées dans cette pathologie. La neuroplasticité consiste en la capacité du cerveau à développer des nouvelles synapses, elle est affectée dans les épisodes dépressifs et jouent un rôle dans le contrôle de l'humeur et des capacités psychomotrices. En effet, chez le sujet déprimé, il y a une diminution de cette capacité dans trois structures cérébrales, le cortex préfrontal impliqué dans l'initiative, la gestion des tâches et la concentration, l'hippocampe impliqué dans les processus de mémorisation et l'amygdale qui participe à la gestion des émotions et de l'anxiété. Les anomalies anatomiques se traduisent par une atrophie de ces structures cérébrales et sont liées à une diminution de la neurogénèse, de la plasticité, des facteurs neurotrophiques comme le BDNF, *Brain Derived Neurotrophic Factor*, ayant un rôle protecteur des neurones ainsi qu'une augmentation de l'apoptose neuronale. (73) Les causes proviendraient de facteurs environnementaux endogènes (taux de glucocorticoïdes élevé ou encore diminution du taux de sérotonine impliquée dans la plasticité cérébrale) et exogènes (exposition au stress, à l'alcool, etc...). (121)

III.2.2. Approche neuro-endocrinienne via l'axe corticotrope

On retrouve également dans la dépression, une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien avec une augmentation du taux de cortisol et une altération du feedback inhibiteur car cet axe fonctionne sur un système de rétrocontrôle. L'hyperactivation est similaire à celle qui se produit en réponse à un stress physique ou psychologique et participe au développement de symptômes dépressifs. La dépression peut être une conséquence de l'exposition à des situations de stress pour l'organisme et notamment lorsqu'elles deviennent récurrentes.

De manière physiologique, l'activation de l'hypothalamus entraîne la sécrétion d'une hormone, la corticotropine ou Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) qui rejoint le système capillaire sanguin porte-hypophysaire pour parvenir à l'hypophyse et stimuler la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Celle-ci va rejoindre la circulation sanguine pour atteindre les glandes surrénales situées au-dessus du rein et notamment la corticosurrénale. Elle va entraîner à ce niveau la libération d'hormones corticoïdes et plus spécifiquement du cortisol en majorité. Il possède des effets multiples sur plusieurs cibles dans l'organisme afin de réguler en partie les métabolismes, le système immunitaire, les processus inflammatoires ou encore les fonctions nerveuses et la réponse au stress. Par rétrocontrôle négatif, ces corticoïdes vont bloquer leur propre sécrétion en agissant au niveau de récepteurs cérébraux et sur la libération de CRH et d'ACTH. Cette boucle de régulation assure un équilibre de la production hormonale.

Dans le cas de la dépression, un dysfonctionnement de ce rétrocontrôle est retrouvé et entraîne en résultante un emballement de l'axe et donc une augmentation du taux de cortisol, d'ACTH et de CRH.

Cette suractivité pourrait être provoquée par une diminution de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes ou encore l'induction d'une « résistance aux glucocorticoïdes ». Une composante inflammatoire, détaillée par la suite, a été révélée dans la dépression et pourrait aussi être à l'origine de la suractivité de l'axe (*cf partie suivante*). (122,123)

Le cortisol, ainsi retrouvé en concentration environ deux fois plus importante chez les patients dépressifs, serait capable d'interagir avec des récepteurs sérotoninergiques au niveau cérébral et expliquerait le lien avec l'apparition de troubles dépressifs. Une augmentation des récepteurs corticaux 5-HT₂ et une diminution des récepteurs 5-HT₁ dans l'hippocampe ont été rapportées chez des rats exposés à un stress chronique et/ou à un taux élevé de glucocorticoïdes. L'administration d'antidépresseurs a également montré des effets inverses sur ces récepteurs et a entraîné une normalisation de la sécrétion de cortisol. De plus, des récepteurs aux glucocorticoïdes sont retrouvés au niveau cérébral dans l'hippocampe et l'hypothalamus qui sont des structures impliquées dans la régulation de fonctions telles que l'humeur, les émotions, le plaisir ou encore la cognition. Une suractivation de ces récepteurs va donc être à l'origine de réponse comportementale perturbée. Il est remarqué également que l'apparition de symptômes dépressifs est fréquente dans la maladie de Cushing où un excès de cortisol est produit, ce qui permet d'appuyer l'hypothèse d'une implication de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans l'apparition de la dépression. (105,123) D'autre part, ces résultats coïncident avec les modifications structurales retrouvées chez les patients déprimés au niveau anatomique. L'augmentation du volume des glandes surrénales et de l'hypophyse témoigne de la suractivité de l'axe corticotrope et une atrophie de l'hippocampe résulte de l'effet néfaste des glucocorticoïdes en excès.(105)

III.2.3. Approche inflammatoire via les cytokines pro-inflammatoires

Un état dépressif pourrait également se caractériser par une composante inflammatoire. Le développement d'une inflammation au niveau périphérique perturbe le fonctionnement cérébral et les systèmes neuronaux jouant un rôle dans la régulation de l'humeur. De plus, des études réalisées sur ce principe, tendent à conclure sur l'interaction possible entre l'existence d'un état inflammatoire et l'apparition d'une dépression. Cette hypothèse est notamment fondée sur les trois critères suivants.

Une augmentation des marqueurs de l'inflammation est mise en évidence chez les personnes souffrant de dépression.

Premièrement, une augmentation des taux de CRP, Protéine C Réactive et de cytokines tels que l'IL-6 et le TNF- α a été retrouvée au cours d'épisodes dépressifs. Cette augmentation est corrélée à l'entretien de la réponse inflammatoire mise en place par l'organisme avec des perturbations des fonctions immunitaires et aurait un impact sur la sévérité des troubles dépressifs. Par ailleurs, au cours d'une étude, l'introduction d'un traitement antidépresseur a entraîné une diminution du taux de cytokines au niveau cérébral évoquant l'existence d'un lien entre les cytokines et les symptômes dépressifs.

Une forte prévalence de troubles dépressifs existe chez les personnes atteintes de pathologies inflammatoires.

Deuxièmement, les processus inflammatoires identifiés au cours de la dépression seraient aussi retrouvés dans des pathologies telles que le psoriasis, la sclérose en plaque ou encore des pathologies néoplasiques. Il est également reconnu que les personnes souffrant de ces pathologies présentent un risque accru de développer des troubles dépressifs. De plus, le traitement des maladies inflammatoires par des inhibiteurs du TNF- α ou par des anti-inflammatoires entraîne une amélioration des symptômes dépressifs. À l'inverse, un traitement par interféron utilisé chez des personnes atteintes d'hépatites virales entraîne des effets secondaires tels que des manifestations psychiatriques et notamment un risque de dépression d'autant plus sévère que la dose d'administration d'IFN est élevé.

Une induction d'épisodes dépressifs est observée sous traitement par cytokines qui interagissent avec le métabolisme des neurotransmetteurs, l'axe hypothalamo-hypophysaire et la plasticité synaptique.

Enfin, des patients atteints de cancer traités par IL-2 ont développé des symptômes dépressifs consécutifs à l'administration du traitement. Ces résultats interrogent sur l'existence d'un lien entre un état inflammatoire et l'apparition de troubles dépressifs. De plus, une autre étude a montré que l'administration d'un traitement par cytokines entraînait l'apparition d'une dépression chez plus de 50% des patients traités. Ainsi, les cytokines inflammatoires seraient impliquées dans les causes de la dépression. Leurs effets sur la neurotransmission, la neurogénèse et l'axe hypothalamo-hypophysaire seraient notamment impliqués. Les cytokines pro-inflammatoires pourraient entraîner une diminution de la quantité de tryptophane en activant une enzyme de dégradation, l'indoamine 2,3-déoxigénase. Elle favoriserait la dégradation de ce tryptophane en kinurénine et non en sérotonine, métabolisée en dérivés induisant possiblement des lésions neuronales. Il s'en suit également une diminution du taux de sérotonine retrouvé dans la pathologie. Ces cytokines peuvent également agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, stimuler la boucle physiologique et la sécrétion des hormones. Il en résulte une hyperactivation de cet axe identique à ce qui est retrouvé chez les personnes souffrant de troubles dépressifs. Par ailleurs, la forte proportion des cytokines peut être à l'origine de processus de neurodégénérescence par la neurotoxicité de la kinurénine, l'augmentation de la libération de glutamate et la diminution de sa recapture pouvant induire une diminution de la production de facteurs trophiques et une augmentation des processus de stress oxydant. (122–124)

III.3. Les voies d'interaction avec le microbiote intestinal

On constate avec les différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dépression, un parallèle avec les voies de dialogue du microbiote intestinal et du système nerveux central. Dans les deux cas sont retrouvés une intervention de neurotransmetteurs, du système immunitaire et du système endocrinien. De plus, les structures cérébrales qui intègrent les informations d'origine digestive sont également impliquées dans la régulation des émotions et de l'humeur. (Tableau 4)

Tableau 4 : Similitude entre la physiopathologie de la dépression et les conséquences d'une dysbiose du microbiote intestinal

DÉPRESSION	DYSBIOSE DU MICROBIOTE
Neurotransmission	
Taux de neurotransmetteurs diminués	Production de neurotransmetteurs perturbée
Inflammation	
Composante inflammatoire Taux de cytokines augmentés	État inflammatoire et activation du système immunitaire local avec production de cytokines pro-inflammatoires
Axe endocrinien	
Axe corticotrope suractivé	Production de neuro-hormones perturbée Production de cytokines pro-inflammatoires
Structures cérébrales	
Système limbique	Système limbique

L'hypothèse d'un lien entre un dysfonctionnement du microbiote intestinal et l'apparition de troubles de l'humeur pourrait de ce fait être envisagée et étudiée. D'autant plus qu'une dysbiose intestinale est souvent retrouvée chez les patients atteints de dépression ainsi que dans des expériences réalisées chez des rats dépressifs avec modification de la composition des bactéries. De plus, des études ont montré qu'il était possible d'induire un comportement dépressif par transplantation de la flore intestinale d'un modèle de souris dépressives à des souris axéniques. Les voies de communication entre le microbiote et le cerveau pourraient donc interférer avec les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la dépression.

Plus précisément, les différents acteurs qui peuvent être impliqués dans la dysbiose et l'apparition de la dépression sont regroupés dans la figure ci-dessous. On peut mettre en évidence notamment 4 facteurs majoritaires qui sont :

- la perturbation de la neurotransmission ;
- l'hyperperméabilité intestinale ;
- l'hyperactivité de l'axe corticotrope ;
- les facteurs environnementaux.

Tous ces éléments interviennent dans la boucle qui lie la dysbiose intestinale à l'état inflammatoire et la dépression. (Figure 12)

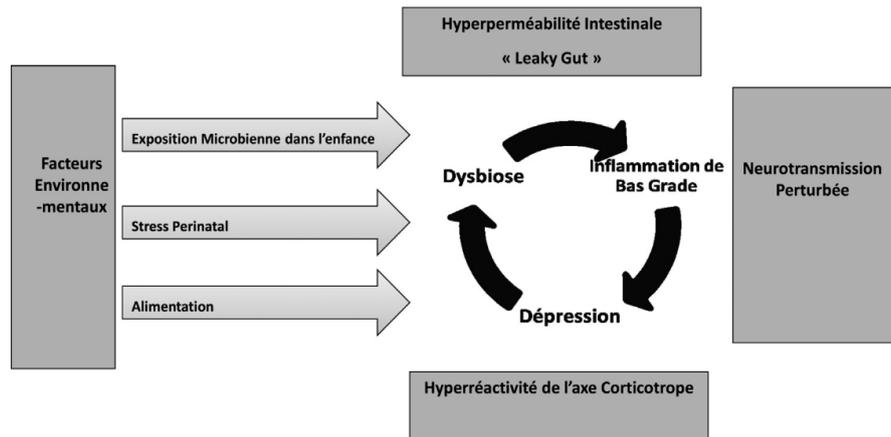


Figure 12 : Les acteurs impliqués dans les interactions entre la dysbiose et la dépression

Source : Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la dépression – Meyrel et al. 2018

III.3.1. Neurotransmission

Premièrement, le microbiote intestinal serait impliqué dans la neurotransmission car des études ont montré que certaines bactéries intestinales étaient capables de synthétiser des neurotransmetteurs et notamment ceux impliqués dans la physiopathologie de la dépression.

En effet, la production de l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur qui intervient dans les phénomènes d'anxiété et de dépression, est effectuée par les espèces bactériennes du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Plusieurs études sur des souris saines ont également démontré que le microbiote pouvait être impliqué dans la régulation du système GABAergique au niveau des régions cérébrales liées à la gestion du stress et des émotions. De plus, les genres *Escherichia*, *Bacillus* et *Saccharomyces* sont capables de produire de la noradrénaline, les genres *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Enterococcus* synthétisent de la sérotonine et enfin les genres *Bacillus* et *Serratia* peuvent produire de la dopamine. (52)

Une étude ayant comparée des souris axéniques, dépourvues de microbiote, à des témoins colonisés, a montré des différences dans les taux de tryptophane, de sérotonine et de son métabolite. Ces résultats pourraient traduire l'existence d'une influence de la flore sur la synthèse des neurotransmetteurs et notamment de la sérotonine. De plus, d'un point de vue génétique, il a été révélé une modulation de l'expression des récepteurs sérotoninergiques du système nerveux central par le microbiote car une diminution de récepteurs sérotoninergiques a été identifiée dans l'hippocampe de souris axéniques.

Une autre étude menée en comparant 37 personnes atteintes de troubles dépressifs à un groupe témoin de 18 personnes a montré une diminution de la proportion de *Bacteroidetes* ayant comme propriétés d'activer la libération de la sérotonine et une forte quantité de bactéries du genre *Alistipes* qui augmentent la libération de glucocorticoïdes. (125)

De plus, une supplémentation en *Bifidobacterium infantis* chez des rats a augmenté le taux de tryptophane, précurseur de la sérotonine, retrouvé en quantité insuffisante en cas de troubles dépressifs. Par conséquent, le microbiote intestinal exercerait une influence sur le taux de neurotransmetteurs impliqués dans la physiopathologie de la dépression. (52)

III.3.2. Hyperperméabilité intestinale et système immunitaire

Une diminution de l'acidité gastrique a été mise en évidence chez les patients atteints de troubles dépressifs corrélée à une croissance du microbiote au niveau intestinal, une augmentation de la perméabilité intestinale, des phénomènes de malabsorption et des épisodes de diarrhée ou de constipation. Ces phénomènes évoquent l'existence d'un lien entre l'écosystème intestinal avec la dépression. (52)

L'hyperperméabilité intestinale peut résulter d'une perte des jonctions serrées de la barrière épithéliale intestinale causées par des molécules appelées les zonulines. Elles sont retrouvées en excès chez certaines personnes atteintes de dépression. De plus, cette hyperperméabilité pourrait entraîner le développement d'une inflammation locale puis systémique avec un passage augmentée de peptides produits par les bactéries de la flore intestinale au niveau de l'épithélium intestinal et production de cytokines inflammatoires pouvant potentiellement être délétères. (125)

Par ailleurs, l'administration expérimentale de lipopolysaccharides bactériens chez des sujets sains a entraîné une augmentation du taux de cortisol, d'adrénaline et de cytokines pro-inflammatoires ainsi qu'une modulation des émotions avec une augmentation des niveaux d'anxiété et de dépression. (52) On retrouve donc une interaction entre dysbiose, hyperperméabilité et inflammation. L'activation du système immunitaire qui en découle peut déclencher par la suite une neuro-inflammation et une hyperactivation de l'axe corticotrope pouvant être à l'origine de troubles dépressifs puisque ces phénomènes sont identiques à ceux identifiés dans la physiopathologie de la dépression.

Chez des souris soumises à un stress social durant 10 jours et ayant développé des symptômes de dépression, une modification de la composition de leur microbiote intestinal dans leurs matières fécales a été observée. Un traitement intraveineux à base d'anticorps anti-récepteur de l'IL-6 (cytokines inflammatoires) a normalisé le comportement dépressif ainsi que la composition de la flore intestinale. Ces résultats permettent de révéler un lien entre le système immunitaire, la flore intestinale et la dépression.

À l'échelle humaine, même si peu d'études explorent cette interaction, une modification de la diversité microbienne intestinale a été remarquée chez les patients souffrant de la maladie de Crohn après arrêt de leur traitement par un anticorps monoclonal et rechute de la maladie. La diminution des espèces bactériennes des *Firmicutes* observée, a été associée en parallèle, à des symptômes dépressifs. Près de 26% des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin estiment avoir souffert de dépression. L'interaction entre dysfonctionnement du système immunitaire et symptomatologie dépressive peut être évoquée bien que des études précises sont à réaliser pour affirmer ces résultats. (109)

III.3.3. Axe corticotrope suractivé et réponse au stress

L'effet du microbiote sur la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire est aujourd'hui reconnu. Plusieurs études et tests ont permis de souligner que le microbiote intestinal avait une influence sur la réponse au stress de l'organisme par ses interactions avec l'axe corticotrope. Sur ce principe, un microbiote altéré aux fonctions perturbées va donc avoir des conséquences sur l'axe corticotrope qui se retrouve ainsi déséquilibré. Cet axe étant

impliqué dans la physiopathologie de la dépression, il est alors envisageable d'explorer la piste d'un lien entre dysbiose de la flore intestinale et apparition de troubles de l'humeur tels que l'anxiété et la dépression.

Dans un premier temps, des tests, comme décrits dans le tableau 5, ont été réalisés pour étudier le comportement anxieux et dépressifs des souris soumises à des situations de stress. Ils sont réalisés chez des souris conventionnelles possédant un microbiote intestinal et des souris axéniques dépourvues de microbiote intestinal. De cette façon, les différences observées entre les deux groupes seront liées à la présence ou non d'un microbiote intestinal et démontreront l'influence potentielle qu'il exerce sur les comportements. Chaque test révèle des comportements différents entre les deux groupes avec des effets et une influence sur la réactivité de l'axe corticotrope.

Les comportements anxieux sont évalués selon l'activité exploratrice et le temps passé dans une zone éclairée/sombre et une zone ouverte/fermée. Pour les comportements de type dépressif, l'animal est exposé à une situation physique inconfortable qu'il ne pourra pas fuir mais pour laquelle il va tenter de s'échapper. Le temps d'immobilité de l'animal sera mesuré et correspond au temps de résignation face à la situation.

Tableau 5 : Description de quelques tests comportements réalisés chez les souris

Test « open field »
L'animal est placé dans un compartiment fortement éclairé en son centre et sombre en périphérie pendant une durée de 6 minutes. <i>Plus la souris passe de temps dans le compartiment lumineux, moins elle est anxieuse.</i>
Test « clair/obscur »
La souris est placée dans un compartiment sombre d'une boîte qui communique avec un compartiment éclairé pendant 10 minutes. <i>Plus la souris va dans le compartiment lumineux, moins elle est anxieuse.</i>
Test « labyrinthe en croix surélevé »
La souris est placée au centre d'une croix grecque formée de deux branches sombres encadrées par des parois et de deux branches illuminées, ouvertes et sans paroi. Ce dispositif est positionné à 70 cm du sol pour renforcer le côté anxiogène de la situation et notamment au niveau des bras ouverts. <i>La souris est moins anxieuse en explorant les bras ouverts plutôt que les bras fermés.</i>
Test de « step down »
La souris est positionnée pendant 5 minutes sur une plateforme située à 5 cm au-dessus du sol de laquelle elle doit descendre selon un temps dit de latence. <i>Plus celui-ci est long, plus le comportement de la souris est considéré comme anxieux.</i>
Test « nage forcée »
L'animal est placé dans un cylindre étroit à parois lisses, rempli d'eau à une hauteur empêchant sa queue de toucher le fond pendant 6 minutes. Il est décrit immobile lorsqu'il flotte et fait uniquement les mouvements lui permettant de garder la tête hors de l'eau. <i>Plus longtemps l'animal demeure immobile, plus il est considéré comme résigné.</i>

Dans le test de l'open-field, les souris choisies sont définies comme appartenant à une lignée dite « sensible » au stress. L'absence de microbiote intestinal va provoquer un effet anxiogène chez les souris axéniques par rapport aux souris conventionnelles. Le comportement anxieux est majoré avec une tendance à éviter le compartiment lumineux pour se réfugier plutôt dans les zones sombres. En parallèle, sur le plan biologique, le taux de cortisol est deux à trois fois supérieur chez les souris axéniques par rapport aux souris conventionnelles. En plus de cette élévation, une surexpression du gène codant pour la corticolibérine est révélée au niveau de l'hypothalamus ainsi qu'une diminution de l'expression du gène codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe. Ces résultats coïncident avec une suractivité de l'axe corticotrope induite probablement par l'absence du microbiote et perturbant plusieurs niveaux de régulation au niveau de cet axe. Les mêmes résultats ont été obtenus en soumettant des souris axéniques à un stress d'immobilisation d'une durée d'une heure. De manière identique, un autre groupe qui avait fait subir un stress de nouveauté à des souris a obtenu ces résultats. Il consistait à placer ces dernières isolément pendant trente minutes dans une cage qui leur était inconnue. Ces expériences ont montré chez les souris axéniques dite « sensibles » au stress, des résultats similaires à ce qui est retrouvé en cas de troubles anxieux et dépressifs.

De plus, dans le test clair/obscur, le test de labyrinthe en croix surélevée et le test de nage forcée, l'absence de microbiote a provoqué une diminution des comportements anxieux et dépressifs chez les souris axéniques par rapport aux souris conventionnelles. Cet effet inverse aux résultats du test précédent s'explique par le fait que les souris choisies dans ces tests appartiennent à des lignées dites « peu sensibles » au stress. Ainsi, ces résultats permettent d'évoquer l'existence d'une implication potentiellement génétique sur la prédisposition à développer des troubles anxio-dépressifs cohérente avec les facteurs physiopathologiques et surtout le rôle régulateur qu'exerce le microbiote sur la réponse émotionnelle au stress. La présence du microbiote entraîne un effet anxiolytique chez des souris sensibles et par défaut génétiquement prédisposées au stress tandis qu'il entraîne un effet inverse, soit anxiogène, chez des souris peu sensibles.

D'autres expériences impliquant des antibiotiques ou encore des probiotiques sur le comportement anxieux et dépressifs de souris permet de conclure sur le rôle de la flore intestinale dans la régulation du niveau d'anxiété, de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des troubles dépressifs. Il s'agit dans ce cas, en administrant ces différents éléments, de modifier la composition du microbiote intestinal chez des souris conventionnelles et d'induire des perturbations de la flore qui sont alors plus réalistes. L'analyse des comportements qui s'en suit est réalisée selon les mêmes tests que décrits dans le tableau 5.

Plus précisément, une étude réalisée selon le test « clair-obscur » et le test de « step-down » chez la souris a montré que l'administration d'un traitement antibiotique entraîne une diminution de l'anxiété chez des souris sensibles au stress. Ce même traitement appliqué à des souris axéniques n'apporte en revanche aucun résultat sur le niveau d'anxiété révélant bien un lien avec le microbiote intestinal. Le type d'antibiotique choisi influence la réponse de l'organisme car l'administration d'un antibiotique différent a entraîné une augmentation des effets anxio-dépressifs dans le test de labyrinthe en croix et le test de nage forcée.

Par ailleurs, l'administration de certaines souches probiotiques chez l'homme et l'animal serait responsable d'une diminution des troubles anxio-dépressifs et des taux de glucocorticoïdes. Une expérience avec des souches de *Lactobacillus rhamnosus* administrées à des souris sensibles au stress a provoqué une atténuation de l'anxiété lors de la réalisation du test du labyrinthe en croix surélevée. Il a été révélé au niveau biologique dans ce cas, une diminution du taux de corticoïdes plasmatiques corrélée à une atténuation de la réponse de l'axe corticotrope et de la réponse émotionnelle au stress. L'administration d'un mélange de probiotiques dans d'autres études a diminué des comportements de type dépressifs dans le test de nage forcée et des comportements anxieux dans le test clair/obscur. (111,125,126)

III.3.4. Facteurs environnementaux

Premièrement, lors de la période post-natale, le microbiote intestinal s'établit progressivement tout comme le cerveau se développe. Le système de réponse au stress, soit l'axe hypothalamo-hypophysaire, est immature à la naissance et se développe lui aussi pendant cette période en parallèle de la colonisation microbienne intestinale.

Il a été révélé que la flore intestinale était impliquée dans la programmation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et l'établissement de la réponse au stress notamment au cours d'étapes précoces du développement.

D'une part, un stress infligé à des souris durant la période périnatale a été associé à des modifications de la composition et de la diversité du microbiote intestinal sur le long terme. Elles sont corrélées au développement d'un axe corticotrope dysfonctionnel et suractivé ainsi qu'une altération de la réponse au stress. Cette cascade réactionnelle pourrait favoriser les comportements anxio-dépressifs à l'âge adulte si aucune correction n'est apportée au stade précoce du développement.

De plus, les mêmes résultats sont décrits dans une étude où des souris ont été soumises à une séparation maternelle précoce de plus de 3 heures par jour. Le rôle central du microbiote dans ces phénomènes a été souligné car un protocole équivalent a été réalisé chez des souris axéniques pour lesquelles aucune modification comportementale et physiologique concernant l'axe corticotrope n'a été mise en évidence. (125)

Une autre étude a permis de montrer que le jeune âge était une période clé dans le développement d'un microbiote intestinal de qualité et dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet, des souris axéniques ont été colonisées à différents âges de leur vie par des microbiotes fécaux de souris conventionnelles, ce qui a montré une correction de l'hyperréactivité de l'axe corticotrope à un facteur de stress par reconstitution du microbiote intestinal et notamment par l'administration d'une souche bactérienne précise au cours de l'adolescence, contrairement à son administration à l'âge adulte. Ces résultats mettent en avant l'importance d'une colonisation intestinale précoce de qualité. (111,126) Un défaut de cette colonisation microbienne, non corrigée, présente un facteur de vulnérabilité sur le développement de la symptomatologie anxio-dépressive à l'âge adulte.

Quelques études évoquent l'implication potentielle de l'alimentation dans la perturbation de la composition de la flore intestinale et l'apparition en conséquence de troubles dépressifs.

Chez des souris adultes par exemple, nourries selon un régime alimentaire normal, une transplantation de microbiote de souris soumises à un régime riche en graisses, a entraîné l'apparition de comportements anxieux de la même manière que ceux observés par ces souris avant transplantation. Elles ont également présenté une altération de la perméabilité intestinale et une augmentation de la neuro-inflammation similaires à ce qui avait été observé chez les souris soumises au régime alimentaire riche en graisses. (125)

De plus, un régime alimentaire pro-inflammatoire riche en acides gras saturés, en sucres et en produits transformés a été associé à un risque plus élevé de développer une dépression du fait de l'inflammation chronique que peut induire ce type d'alimentation. Ce phénomène peut être directement être liée à la survenue de la dépression ou passer par l'intermédiaire du fonctionnement et de la composition du microbiote intestinal qui se retrouve perturbé. Étant donné le lien de plus en plus évoqué entre l'intestin et le cerveau, le rôle central du microbiote intestinal peut être souligné quant à l'impact d'une alimentation déséquilibrée sur celui-ci et ses fonctions métaboliques dans l'apparition de la symptomatologie dépressive. (127)

Par ailleurs, une étude plus précise a été réalisée concernant la consommation d'aliments ultratransformés de plus en plus présents dans l'alimentation des pays occidentalisés. L'association entre la proportion de ces aliments dans l'alimentation et les symptômes dépressifs a été étudiée. Premièrement les aliments ultratransformés correspondent à des produits alimentaires fabriqués qui contiennent des ingrédients et des additifs (brioches, céréales, collations sucrées ou salées emballées etc...). D'une façon générale, le pourcentage d'aliments transformés dans l'alimentation est corrélé positivement au risque de développer des symptômes dépressifs. D'autant plus lorsque cette consommation est associée à une faible consommation de fruits et de légumes et une forte consommation de produits sucrés ou de boissons gazeuses. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'induction de modifications potentielles du microbiote à l'origine une dysbiose intestinale et d'une inflammation locale. De manière similaire, des résultats sur des études animales mettent en évidence l'implication de certains additifs alimentaires dans les symptômes d'anxiété et de dépression. (128) Le lien entre l'alimentation, le microbiote intestinal et l'apparition d'une dépression n'est pas démontré précisément. Il mérite cependant d'être exploré afin de déterminer s'il peut potentiellement constituer une cible en thérapeutique de manière à établir un régime alimentaire spécifique à associer aux traitements médicamenteux de la dépression.

Enfin, les conditions de colonisation microbienne dans l'enfance pourraient être impliquées dans l'apparition de symptômes dépressifs.

Une exposition microbienne réduite dans l'enfance pourrait favoriser l'apparition de maladies inflammatoires car elle serait liée au développement d'un système immunitaire fragilisé et d'une inflammation. La physiopathologie de la dépression intègre une composante inflammatoire et peut donc faire partie des maladies concernées par cette hypothèse. A l'inverse, une exposition microbienne forte pendant l'enfance, diversifiée et enrichie le microbiote intestinal, ce qui permet le développement d'un système immunitaire efficace et résistant.

La théorie hygiéniste repose sur le fait que la survenue de certains types de dépression est en partie liée à la présence d'une inflammation du fait d'une dérégulation du système immunitaire potentiellement provoquée par un défaut de colonisation du microbiote intestinal dans l'enfance. La prévalence de la dépression est plus élevée dans les pays développés où les conditions d'hygiène plus strictes dans ces pays sont à l'origine d'une plus faible exposition microbienne durant la colonisation de la flore intestinale dans l'enfance. Ainsi, le système immunitaire serait moins efficace et moins résistant favorisant l'installation d'une inflammation propice par la suite à l'apparition de symptômes dépressifs. Une exposition microbienne forte pendant l'enfance au contraire, permettrait de résister à l'apparition d'une inflammation provoquée par des facteurs de stress pendant l'enfance et à l'âge adulte et donc de lutter contre l'installation de troubles dépressifs. (125)

Ces résultats évoquent l'implication potentielle des conditions de colonisation microbienne dans l'enfance dans l'apparition de symptômes dépressifs. On peut parler de terrain favorisant plutôt que de cause réelle et unique car plusieurs causes interviennent dans la physiopathologie de la dépression.

IV. Prise en charge de la santé mentale via l'écosystème intestinal

IV.1. Contexte

Un microbiote intestinal équilibré et diversifié est synonyme et révélateur d'un bon état de santé. Les bactéries commensales du tube digestif contribuent au bon fonctionnement de l'organisme en interagissant de façon symbiotique avec l'hôte. Comme nous l'avons vu précédemment, un déséquilibre dans la composition de la flore intestinale est responsable de perturbations notables intervenant dans le déclenchement et/ou l'entretien de pathologies. La flore intestinale peut alors potentiellement constituer une cible en thérapeutique sur laquelle il serait intéressant d'agir.

Actuellement, dans les pays occidentaux, les habitudes alimentaires et les modes de vie entraînent un appauvrissement de la flore intestinale aussi bien au niveau de la variété des espèces que de leur quantité. En effet, le mode de vie occidental associe stress, régime alimentaire plutôt déséquilibré, notamment riche en matière grasse, avec de fortes proportions en protéines par rapport aux glucides, sans fibres ainsi que des coutumes souvent sédentaires ou encore des conditions d'hygiène plus strictes. Ceci ne permet pas d'enrichir le microbiote intestinal en espèces bactériennes et entraîne plutôt une disparition de certaines d'entre-elles. Il a été constaté que le microbiote s'amenuisait en bactéries indispensables aux fonctions protectrices, métaboliques, immunitaires et nerveuses de celui-ci telles que des lactobacilles ou encore des bifidobactéries. Par conséquent, le microbiote s'en retrouve altéré traduisant ce phénomène par une augmentation des maladies métaboliques, immunitaires et cognitives. Il est donc important de maintenir le microbiote en équilibre et de prendre en considération l'évolution de celui-ci dans les cultures. Les premiers résultats indiquent une tendance plutôt péjorative sur le déclin de la qualité du microbiote et l'augmentation de l'incidence des maladies pouvant être associées. L'enjeu est donc d'inverser cette tendance, de maintenir le microbiote en bonne santé et de prévenir l'apparition de pathologies d'une part ainsi que d'explorer des pistes thérapeutiques dans le traitement de pathologies dans lequel il peut intervenir. (129,130)

Dans un premier temps, afin de promouvoir et préserver une flore intestinale saine, plusieurs paramètres peuvent être relevés. Comme décrit dans la première partie, des facteurs environnementaux sur lesquelles l'homme peut agir influencent la composition du microbiote intestinal. Il est recommandé d'utiliser les antibiotiques à bon escient et de façon limitée, de réduire le nombre de césariennes si possible, d'encourager l'allaitement maternel, de favoriser la diversité des aliments dans l'alimentation, de réduire les produits antimicrobiens dans l'environnement et le recours à une hygiène trop stricte ainsi que de consommer des aliments fonctionnels qui contiennent des prébiotiques et des probiotiques.

D'autre part, sur le plan thérapeutique, une dysbiose intestinale peut être prise en charge par différents moyens afin d'agir sur les maladies pouvant être associées. Dans le cas notamment de la dépression, plusieurs études révèlent des effets positifs sur le traitement de la pathologie par action sur la flore intestinale constituant ainsi une cible en thérapeutique psychiatrique. Les pistes élaborées concernent l'alimentation qui peut intervenir sur le développement de bactéries bénéfiques pour l'écosystème intestinal, les antibiotiques ciblant les espèces bactériennes pathogènes sur une courte durée, l'administration de prébiotiques ou encore de probiotiques ainsi que la transplantation fécale. (3,22)

IV.2. Alimentation

Il est reconnu à l'heure actuelle et de façon scientifique que la qualité de l'alimentation affecte l'équilibre de la flore intestinale ainsi que la santé mentale. L'alimentation apporte les micronutriments essentiels au bon fonctionnement de l'organisme en général et leur déficit peut donc avoir des conséquences directes sur l'état de santé. Elle affecte directement la composition du microbiote intestinal, la production de neuropeptides, de neurotransmetteurs, et d'hormones intestinales. Elle constitue alors une cible modulable et pertinente pour préserver l'équilibre de l'écosystème intestinal et de l'axe intestin-cerveau. Le rôle central du microbiote intestinal peut être souligné quant à l'impact d'une alimentation déséquilibrée sur celui-ci et sur ses fonctions métaboliques dans l'apparition de la symptomatologie dépressive puisqu'un lien existe entre l'intestin et le cerveau. De plus, certains micronutriments sont associés à un bon fonctionnement du système neuronal et une bonne régulation des comportements, des émotions et des humeurs. Ainsi l'alimentation peut intervenir directement dans la santé mentale, la prévention des troubles de l'humeur et leur prise en charge. (131)

On retrouve dans la physiopathologie de la dépression des composantes neurologiques, endocriniennes et inflammatoires sur lesquelles l'alimentation peut intervenir directement. De la même façon, elle peut modifier la composition de la flore intestinale qui, elle, interagit avec toutes les composantes physiopathologiques et avec le cerveau via l'axe intestin-cerveau. Une alimentation de mauvaise qualité peut donc entretenir une inflammation cérébrale, un mauvais fonctionnement des systèmes neuronaux avec défaut de neurotransmission, une hyperactivité de l'axe neuroendocrinien ainsi qu'une dysbiose intestinale. La qualité de l'alimentation est ainsi corrélée à la symptomatologie anxieuse et dépressive. D'autant plus que la flore intestinale est souvent déséquilibrée chez les personnes souffrant de troubles dépressifs. Il leur est donc recommandé de modifier leur alimentation et/ou de le compléter par des compléments alimentaires. Le but est de fournir les micronutriments dont ils ont besoin et de rétablir l'équilibre de leur flore intestinale pour favoriser une bonne communication intestin-cerveau et une bonne santé mentale. (132)

Des études ont révélé l'impact positif qu'apporte l'alimentation et notamment certains micronutriments dans l'amélioration de troubles de l'humeur et de la dépression. Plus spécifiquement, des chercheurs ont montré que la mise en place d'un régime méditerranéen (*cf Annexe 3.*) associant une alimentation riche en fruits, légumes, poisson et céréales a permis de diminuer le risque de dépression de 33% parmi des données recueillies sur plus de 30 000 adultes. Une réduction notamment de l'anxiété pathologique a été observée. L'éviction d'un régime alimentaire pro-inflammatoire, riche en graisses et en sucres permet en plus de protéger et de prévenir le risque dépression selon d'autres études citées précédemment où la consommation d'aliments ultra-transformés est corrélée à un risque plus important de développer des troubles. L'inflammation chronique que peut induire ce type d'alimentation peut engendrer une inflammation cérébrale. Elle peut être directement être liée à la survenue de la dépression et/ou passer par l'intermédiaire du microbiote intestinal qui se retrouve perturbé.

Un régime alimentaire favorable et de qualité, riche en fruits et en légumes aux composants anti-inflammatoires et antioxydants, permettrait alors de préserver et d'améliorer la santé mentale et la symptomatologie psychiatrique en complément des stratégies thérapeutiques et médicamenteuses. Il pourrait également prévenir la survenue de rechutes qui est un facteur important à prendre en compte. (127,133) (*cf Annexe 4. et Annexe 5.*)

Des nutriments spécifiques ayant une action sur la fonction cérébrale ou des aliments aux propriétés antioxydantes ou encore anti-inflammatoires ont été identifiés et les apports alimentaires en micronutriments essentiels sont primordiaux dans la régulation de la réponse anxieuse, sur les émotions et le fonctionnement neuronal. Les micronutriments associés aux troubles dépressifs et anxieux sont notamment les minéraux, les oligo-éléments, les vitamines, les acides aminés, les omégas 3 ainsi que les phyto-nutriments exerçant un rôle sur plusieurs composantes de la physiopathologie de la dépression. (131,134)

IV.2.1. Minéraux et oligoéléments

Les minéraux et oligoéléments peuvent jouer un rôle dans l'apparition de troubles dépressifs lorsqu'ils sont en état de carence. Leur apport se fait par l'alimentation (Tableau 6) (135,136) ainsi que par la prise de compléments alimentaires. Leur supplémentation peut avoir un impact sur l'amélioration de la symptomatologie selon certaines études. Les éléments les plus étudiés sont le zinc et le magnésium dont les mécanismes biologiques pourraient influencer la dépression. Le sélénium, le potassium, le fer ou encore le manganèse sont aussi évoqués selon des résultats plus récents qui méritent d'être plus approfondis.

Tableau 6 : Exemple de sources alimentaires des oligo-éléments

Magnésium	Céréales complètes, légumineuses (haricots, pois), fruits (banane), noix, graines, grains entiers, chocolat, cacao
Zinc	Poissons, crustacés, huitres, coquillages, produits laitiers, oeufs, viande rouge, grains entiers, noix, céréales
Sélénium	Fruits de mer, céréales, légumes, fromage, viande, volaille, poisson, œufs
Fer	Céréales, légumineuses, noix, jaune d'œuf, poissons et viandes rouges
Potassium	Grains complets, fruits, légumes, viandes, poissons, chocolat, céréales
Manganèse	Oléagineux (amande, noix, colza), céréales complètes, algues, fruits, chocolat noir

- Le magnésium

Premièrement, le magnésium est un micronutriment qui permet de réguler l'activité de la cellule nerveuse. Il est important dans le fonctionnement du système nerveux et ses effets sur certaines régions cérébrales du système limbique l'impliquent dans l'étiologie et l'évolution potentielle de la dépression. Des études ont montré qu'une alimentation déficiente en magnésium favorisait le développement de troubles de l'humeur et à l'inverse qu'une supplémentation en magnésium entraînait une diminution des symptômes dépressifs.

Il intervient dans la propagation de l'influx nerveux et provoque, en cas de déficit, une hyperexcitabilité, une augmentation du flux de calcium perturbant la fonction neuronale, une plus grande vulnérabilité au stress car il joue un rôle protecteur par modulation de l'axe corticotrope et une augmentation de la réponse inflammatoire. Le magnésium joue également

un rôle dans le stockage et la libération des neuromédiateurs dans la fente synaptique et donc dans la neurotransmission sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique qui est perturbée dans la dépression. Il est évoqué aussi pour son effet sur le microbiote intestinal puisqu'une carence en magnésium est capable d'induire des modifications de la flore. Elle a été associée à des modifications de la réponse inflammatoire et à l'induction de symptômes dépressifs selon une étude. L'apport de magnésium permet par ailleurs, une augmentation de l'expression du facteur neurotrophique BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), retrouvé à des taux diminués chez les patients déprimés. Il joue un rôle sur le développement et la croissance des neurones ainsi que sur la neurotransmission. (137)

Différents sels de magnésium sont commercialisés tels que les sels organiques (citrate, gluconate, lactate de magnésium), les sels inorganiques (chlorure, sulfate, oxyde, hydroxyde de magnésium) et les sels complexés (hydrolysats de protéines associés, bisglycinate de magnésium). Les différences sont observées au niveau de leur activité, de leur tolérance et de leur biodisponibilité dans l'organisme. Les sels organiques et complexés sont mieux assimilés et tolérés que les sels inorganiques pour leur effet laxatif moindre. De plus, le magnésium peut être associé à la vitamine D, la taurine ou encore la vitamine B6 pour favoriser son assimilation par les cellules de l'organisme et potentialiser ses effets.(138,139)

- Le zinc

Le zinc est un oligo-élément essentiel qui intervient dans la croissance, le fonctionnement cérébral et le métabolisme cellulaire. Les niveaux cellulaires de zinc sont importants pour garantir un équilibre dans les régions cérébrales impliquées dans la dépression. Il a été montré en santé mentale qu'un déficit en zinc est observé chez les personnes présentant des troubles de l'humeur avec l'existence d'une corrélation entre intensité de la dépression et faible taux en zinc. Une supplémentation a entraîné sur ce principe une amélioration des symptômes et une potentialisation des effets antidépresseurs des traitements chez les personnes souffrant de dépression. Il est doté de propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires qui vont ralentir l'inflammation trouvée dans la physiopathologie de la dépression. Sa carence va provoquer une augmentation du taux de cortisol l'impliquant dans la voie endocrinienne de la dépression. Elle va également entraîner une diminution de la neuroplasticité et de la neurogénèse car il régule la transmission synaptique. Elle va aussi agir sur la transmission glutamatergique et perturber son équilibre comme retrouvé dans la dépression. Son apport permet, lui aussi, d'augmenter l'expression du BDNF. (137)

- Le sélénium

Le sélénium est un oligo-élément impliqué dans les effets protecteurs antioxydants du cerveau et du système nerveux. Il a été étudié dans la dépression car il possède un rôle neuro-modulateur dans le fonctionnement cérébral. Une carence serait à l'origine d'une diminution du facteur BDNF retrouvée dans la dépression et sa supplémentation aurait des effets antidépresseurs potentiels selon une étude réalisée chez des souris. D'autres études ont montré qu'un niveau élevé de sélénium entraînait une augmentation des troubles et à l'inverse qu'une baisse de l'apport en sélénium était aussi associée à un risque de dépression plus élevé. (140,141) Ces résultats peuvent se traduire par le fait qu'il existe probablement des seuils précis dans les taux de sélénium. Des taux trop faibles ou trop élevés peuvent être néfastes en santé mentale et peuvent influencer le développement de troubles dépressifs. (142)

Une carence en sélénium peut entraîner un dysfonctionnement et une dérégulation thyroïdienne associée à des manifestations neuropsychiatriques et des troubles de l'humeur. Elle peut également être la cause d'une dérégulation des voies oxydatives et inflammatoires et réduire l'effet protecteur contre l'oxydation et les dommages cellulaires dans la dépression. De plus, le sélénium exerce un effet modulateur sur les systèmes de neurotransmetteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques qui sont perturbés dans la dépression. (137)

- Autres

Par ailleurs, le fer joue un rôle dans la réponse anxieuse de l'organisme et la régulation nerveuse en psychiatrie. Il est impliqué dans la synthèse des neurotransmetteurs à partir des précurseurs. Un déficit est observé chez les personnes présentant des troubles de l'humeur avec l'existence d'une corrélation entre intensité de la dépression et faible taux en fer.

Le potassium fait partie également des minéraux qui, à faible taux, est associé entre autres, à l'apparition de symptômes anxieux notamment chez la personne âgée, de fatigue, de faible niveau d'énergie et de dépression.

Enfin, une carence en manganèse peut aussi entraîner des déséquilibres dans les niveaux de neurotransmetteurs, notamment de sérotonine et de noradrénaline, qui peuvent être à l'origine des premiers symptômes dépressifs.(134)

IV.2.2. Vitamines

Les vitamines majoritairement impliquées dans le fonctionnement du système nerveux central et dans la régulation des humeurs sont les vitamines du groupe B. Elles interviennent dans de nombreux processus cellulaires et permettent la production de molécules cérébrales. Elles sont de façon similaire, liées par leur déficit à l'apparition de troubles anxieux et dépressifs. Elles sont présentes dans la viande non transformée, les œufs, le poisson, les légumes, les fruits, les céréales et les produits laitiers. On peut citer :

- la vitamine B1 ou thiamine qui permet la transformation des glucides en énergie et qui peut être à l'origine de fatigue, d'irritabilité, d'anxiété et de dépression en cas de déficit ;
- la vitamine B3 qui entraîne en cas de carence du stress, de l'agitation et de l'anxiété ;
- la vitamine B5 qui participe à la formation d'hormones et au fonctionnement neuronal ;
- la vitamine B6 qui est notamment impliquée dans la synthèse de sérotonine, de mélatonine et de dopamine dont les taux sont bas en cas de troubles dépressifs ;
- la vitamine B9 ou folate qui est associée à des troubles de l'humeur ainsi qu'une mauvaise réponse aux antidépresseurs lorsque les taux sont faibles et la vitamine B12 responsable de changements d'humeur et d'irritabilité en cas de taux faibles. Ces deux dernières vitamines représentent deux cofacteurs importants de la synthèse des neurotransmetteurs.

Par ailleurs, la vitamine C et la vitamine E, aux propriétés anti-oxydantes, peuvent jouer un rôle dans la diminution du stress oxydant et des lésions cellulaires provoquées qui sont retrouvées en augmentation en cas de troubles dépressifs. La vitamine C est présente dans les fruits et les légumes et la vitamine E se retrouve dans l'huile d'olive, de colza, les amandes, les noisettes, les cacahuètes ou encore l'avocat.

Enfin, la vitamine D est de plus en plus étudiée dans le domaine psychiatrique et sa carence pourrait aussi être associée au développement d'une dépression et notamment la dépression saisonnière. Elle joue un rôle régulateur de l'inflammation et peut être bénéfique en santé mentale pour diminuer l'inflammation cérébrale. Elle est synthétisée par l'organisme lors d'une exposition solaire d'environ une quinzaine de minute sur la peau par jour. Un apport alimentaire se fait grâce à la consommation de poissons gras (truite, saumon, hareng, maquereaux), de lait riche, d'œufs et de chocolat noir. (134,143)

IV.2.3. Phyto-nutriments

Les phyto-nutriments concernés sont surtout les polyphénols, les caroténoïdes ainsi que les fibres qui sont impliqués dans le fonctionnement neuronal et dans les troubles psychiatriques. Ils ont également des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires contribuant à l'amélioration des symptômes. Une alimentation déséquilibrée pourrait induire une inflammation au niveau de l'organisme et au niveau cérébral ayant un effet sur la santé mentale. L'action anti-oxydante des phyto-nutriments va permettre d'éliminer les radicaux libres et d'empêcher les lésions cellulaires neuronales. Ils favorisent en plus la libération du GABA et son activité leur conférant des propriétés anxiolytiques importantes.

En ce qui concerne la composante endocrinienne mise en cause dans la dépression, les phyto-nutriments vont pouvoir agir sur les taux élevés de cortisol à l'origine de symptômes anxieux. En effet, leur apport par l'intermédiaire de plantes aux propriétés adaptogènes permet de réduire les taux de cortisol en excès. Il permet également de réguler la réponse au stress de l'organisme en augmentant la capacité de résistance au stress tout en respectant l'activité biologique physiologique. Les plantes dites « adaptogènes » sont par exemple la rhodiole ou encore l'éleuthérocoque. (134)

IV.2.4. Acides aminés

Ils permettent de constituer des protéines et de participer à la synthèse de neurotransmetteurs. L'alimentation va apporter leurs précurseurs qui vont passer la barrière hémato-encéphalique pour ensuite être synthétisés. De cette façon, l'alimentation agit sur la neurotransmission et notamment les neurotransmetteurs impliqués dans la physiopathologie de la dépression. La qualité de cette alimentation est aussi importante dans la production et peut avoir un effet sur la sensibilité des récepteurs et sur les transporteurs de ces neurotransmetteurs.

Dans un premier temps, des études ont montré que le système dopaminergique pouvait être modifié par l'alimentation. En effet, une alimentation riche en graisse et en sucres a entraîné une réduction de la signalisation de certains récepteurs dopaminergiques et une diminution du nombre de ces récepteurs a été constatée lors d'un régime alimentaire pauvre en protéines et riche en glucides sur une longue durée. De plus, les taux de dopamine ont été augmentés

chez des rats supplémentés en fraise, épinard ou vitamine E selon une autre étude. Ces résultats permettent de conclure que l'alimentation peut influencer la neurotransmission dopaminergique. La compréhension et la modification des habitudes alimentaires pourraient alors jouer un rôle dans la correction des troubles dépressifs où les taux de neurotransmetteurs sont perturbés. Par ailleurs, la synthèse de dopamine est effectuée à partir de la L-tyrosine, son précurseur, dont l'apport est essentiellement alimentaire. Ce précurseur permet également la synthèse de la noradrénaline dont les taux peuvent être modulés sur le même principe par l'alimentation. (134,144)

D'autre part, le système sérotoninergique peut lui aussi être influencé par l'alimentation. Des études chez l'animal ont mis en évidence qu'un régime riche en glucides ou en protéines pouvait affecter le renouvellement de la sérotonine cérébrale. De plus, un apport de glucides supplémentaire de façon ponctuelle a influencé la sensibilité de certains récepteurs sérotoninergiques, augmenté les taux de tryptophane et de sérotonine au niveau cérébral. En revanche sur le long terme, un régime riche en glucides et en graisses a entraîné une diminution de la libération de sérotonine cérébrale. La synthèse de sérotonine est effectuée grâce à l'apport alimentaire de L-tryptophane dont il est le précurseur. Une alimentation pauvre en tryptophane a entraîné des troubles dépressifs transitoires notamment chez des patients vulnérables ou ayant des antécédents de troubles dépressifs. De plus, chez des patients traités par antidépresseurs, une amélioration des symptômes et une augmentation de l'efficacité du traitement est observée lorsqu'il est associé quotidiennement à une dose de 2 grammes de tryptophane lors de la première semaine de traitement. On peut donc dire que les apports alimentaires en acides-aminés peuvent influencer la santé mentale et la symptomatologie dépressive. (134,144)

On retrouve la L-tyrosine et le L-tryptophane dans les protéines animales telles que la viande, le poisson et l'œuf ainsi que les protéines végétales telles que les légumineuses et les céréales. Le L-tryptophane peut également être apporté par la consommation de produits laitiers. Ces apports permettent de maintenir des taux de neurotransmetteurs suffisant pour l'équilibre des humeurs, réduire l'anxiété et augmenter les capacités cognitives.

Une supplémentation est possible à l'aide de compléments alimentaires dont l'administration devra être réalisée à distance de la consommation d'aliments riches en protéines pour empêcher le phénomène de compétition. (134,143)

IV.2.5. Acides gras oméga-3

Les acides gras oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés essentiels indispensables à l'organisme. Ils jouent un rôle dans le maintien d'une structure et d'une fonction neuronale adaptée en facilitant la neurotransmission et en intervenant dans la neuroplasticité. Ils contribuent également à la synthèse de molécules anti-inflammatoires. Ils ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation. Les oméga-3 incluent plus précisément l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Ils sont présents dans les noix, le soja, les graines et surtout dans les poissons gras tels que le saumon, les sardines, les anchois et les maquereaux. (134)

En santé mentale, plusieurs études ont mis en évidence que les niveaux d'oméga-3 étaient plus faibles chez les patients atteints de dépression par rapport à des patients sains. D'autres études ont montré le bénéfice de leur apport avec une amélioration de l'humeur et des comportements. À l'inverse, une carence en acides gras oméga-3 pourrait influencer l'apparition de ces troubles du fait de la diminution de la communication neuronale que la carence provoque et d'une moindre régulation de la production de glucocorticoïdes. L'apport en acides gras essentiels permet ainsi d'agir sur la composante neuronale et de réguler la composante inflammatoire retrouvée dans la dépression. (143,144)

Les acide gras oméga-3 peuvent aussi avoir un effet préventif sur les troubles dépressifs. Un accroissement de la prévalence de la dépression sur les cinquante dernières années peut être associé aux modifications des régimes alimentaires où est retrouvée une diminution de la consommation des aliments riches en oméga-3. Des études ont également montré que dans les pays où le régime alimentaire est riche en poisson, la prévalence des patients atteints de dépression diminue. Les oméga-3 ont donc potentiellement un rôle protecteur sur la santé mentale et les troubles de l'humeur. (145–147)

IV.2.6. Alimentation et flore intestinale

L'alimentation joue un rôle majoritaire sur la composition de la flore intestinale. En effet, certaines espèces bactériennes vont être associées à différents régimes alimentaires comme les *Bacterioides* révélatrices d'un régime riche en protéines et en graisses et les *Prevotella* associées à un régime plutôt sucré. De plus, une étude a démontré que la consommation d'un régime occidental riche en graisses et pauvres en fibres pendant une durée de 30 jours a entraîné une augmentation d'endotoxines plasmatiques de plus de 70% favorisant ainsi l'installation d'un état inflammatoire. À l'inverse un régime riche en fibres et pauvres en graisses réalisé chez d'autres sujets a entraîné une diminution des endotoxines de près de 40% chez les adultes sains. En conséquence, la composition de la flore intestinale des patients s'est retrouvée modifiée et différente entre les deux groupes. Par ailleurs, certains aliments tels que les antioxydants comme le café, le thé, les myrtilles ou encore la curcumine peuvent provoquer la croissance de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*. (132) Enfin, le zinc et le magnésium ont une montré leur influence sur la composition de la flore intestinale, la mobilité ainsi que la perméabilité intestinale en plus de leur implication dans la fonction cérébrale. Ils interagissent avec une enzyme spécifique impliquée dans le maintien de la diversité du microbiote intestinal et diminuent également les effets de la libération de LPS. Chez les sujets dépressifs, les niveaux de ces deux éléments sont diminués et vont donc avoir des conséquences sur la flore intestinale des patients.(134,148)

Ces résultats permettent de montrer l'impact de l'alimentation sur le développement d'une espèce bactérienne par rapport à une autre et donc sur la diversité de la flore intestinale. Ainsi une alimentation déséquilibrée et de mauvaise qualité peut altérer la composition du microbiote, favoriser l'installation d'un état inflammatoire potentiel pouvant altérer le fonctionnement de la flore intestinale. Plus largement, il perturbe celui de l'écosystème intestinal ainsi que de l'axe intestin-cerveau avec lequel le microbiote interagit. L'inflammation et toutes les perturbations au niveau de la flore peuvent alors déclencher et/ou entretenir des pathologies psychiatriques telles que la dépression du fait des voies de communications existantes entre l'intestin et le cerveau. C'est ce qui pourrait également expliquer les résultats de certaines études sur la présence ou l'absence de certaines bactéries spécifiques dans la

flore intestinale de patients souffrant de troubles dépressifs par rapport à des patients sains ou encore qu'administrer certaines souches bactériennes peut améliorer ou au contraire déclencher des troubles.

Le microbiote intestinal peut jouer un rôle central dans la santé mentale et constitue une cible sur laquelle l'alimentation peut agir pour retrouver un équilibre dans sa composition et toutes les fonctions auxquelles il est lié. En effet, *a contrario*, une alimentation saine et équilibrée va favoriser le développement de bactéries saines et variées. L'équilibre de l'écosystème intestinal et de l'axe intestin-cerveau est ainsi restauré et permet l'amélioration de la symptomatologie dépressive comme le montre d'autres études. L'alimentation est un des principaux facteurs qui influencent le microbiote et la diversité des aliments est déterminante dans sa composition. Le microbiote constitue ainsi l'intermédiaire entre la nourriture et le cerveau. Le bien être mental est alors tributaire d'une flore intestinale en bonne santé elle-même dépendante d'une alimentation saine, variée et de qualité. (149)

La modification des habitudes alimentaires et l'élaboration de régimes alimentaires personnalisés sont des pistes à explorer pour agir sur la composition de la flore intestinale en plus de l'effet des micronutriments sur les fonctions neuronales et les composantes physiopathologiques de la dépression. L'apport de prébiotiques et de probiotiques présents dans les aliments notamment sont à favoriser pour l'équilibre et la diversité du microbiote intestinal. Ils permettent l'implantation et le développement de bactéries saines et bénéfiques (*cf partie suivante*). L'analyse du microbiote d'un individu permettrait d'identifier les bactéries qui le composent et de définir ses besoins, les modifications à apporter et le régime alimentaire qui lui correspondrait le mieux de façon à prévenir ou corriger les déséquilibres éventuels et l'apparition de troubles. La micronutrition pourraient faire partie d'une nouvelle approche préventive et curative sur l'apparition et la prise en charge des pathologies mentales. Les études sont alors à approfondir sur les mécanismes d'action impliqués et restent pour l'instant encourageantes sur les résultats observés. (133,150)

IV.3. Pharmacobiotique

Les études menées sur le microbiote intestinal et son lien avec la santé mentale lui confère un potentiel pour permettre le diagnostic et le traitement de pathologies liées au cerveau telles que la dépression en agissant sur sa composition, ses fonctions et ses voies d'interaction. En thérapeutique, la pharmacobiotique regroupe les différents moyens pharmacologiques qui permettent de modifier et de moduler le microbiote intestinal. Elle inclut :

- les prébiotiques ;
- les probiotiques ;
- les antibiotiques ;
- la transplantation fécale ;
- le charbon activé.

IV.3.1. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des molécules qui favorisent la croissance et l'activité des bactéries intestinales présentes dans le tube digestif et qui constituent la flore intestinale. Ils modifient ainsi la composition quantitative du microbiote et son fonctionnement de façon bénéfique. Ce sont des éléments non digérés par l'homme, fermentescibles qui fournissent une source d'énergie utilisable par la flore intestinale. Il s'agit essentiellement de glucides (inuline, galacto-oligosaccharides et fructo-oligosaccharides) qui sont fermentés dans le côlon par les bactéries en acides gras à courtes chaînes produisant des effets bénéfiques pour l'organisme. (132,148) L'apport des prébiotiques se fait par l'alimentation avec les fruits et les légumes notamment ou par la prise de compléments alimentaires généralement associés à des probiotiques. Les effets dépendent d'une prise régulière et continue. (22)

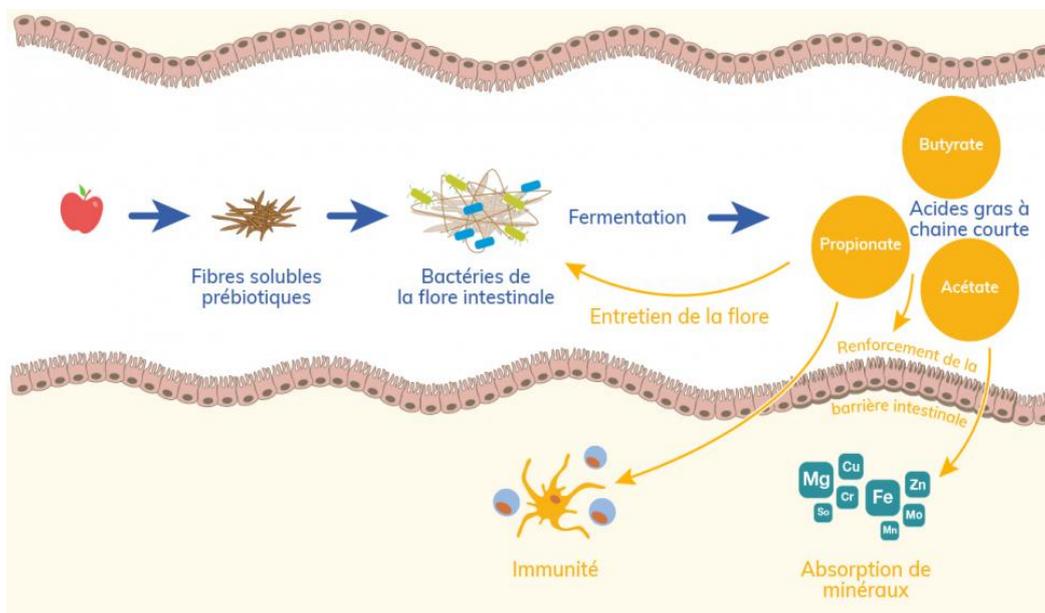


Figure 13 : Action des prébiotiques dans l'intestin

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

Une étude a montré que l'administration de prébiotiques chez des adultes sains avait entraîné une régulation du taux de cortisol matinal, hormone du stress impliqué dans l'anxiété et la dépression, après comparaison à l'administration de placebo. Ces résultats montrent qu'ils peuvent avoir une influence sur la réponse et l'adaptation de l'organisme au stress. (134) De plus, une supplémentation par des prébiotiques galacto-oligosaccharides pendant 3 semaines a provoqué, parallèlement à la réduction du taux de cortisol, une stimulation de la croissance de bifidobactéries. De ce fait, les prébiotiques ont également modifié la composition de la flore intestinale. Ils vont donc agir sur les comportements des patients par l'intermédiaire de la modification du microbiote intestinal corrélée à la régulation du taux de cortisol. De plus, les régimes riches en fibres ont été associés à une diminution des symptômes dépressifs. Plus précisément, les régimes riches en fibres totales et en fibres de légumes et de pains/céréales sont associés à une probabilité réduite de plus de 40% de développer des symptômes dépressifs. Les prébiotiques ont donc un effet sur l'amélioration de la symptomatologie dépressive. (126,151) (cf Annexe 2.)

IV.3.2. Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui ont des effets bénéfiques pour la santé. Ils modifient et restaurent la flore intestinale afin de préserver les bactéries saines et de favoriser le maintien d'un équilibre dans l'écosystème intestinal. (22) Ils peuvent être apportés par l'alimentation ou ajoutés par la prise de compléments alimentaires.

Les probiotiques majoritairement retrouvés dans les préparations de compléments sont les bactéries lactiques avec les bifidobactéries (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*) et les lactobacilles (*L. casei*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*) qui sont retrouvées naturellement dans la flore intestinale.(52,132) Ils font partie de la catégorie des compléments alimentaires qui sont définis comme étant des « *denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés* ». Leur prise se fait par voie orale sous forme de doses telles que des comprimés, gélules, sachets ou ampoules par exemple. Ils sont soumis à une réglementation spécifique concernant leur fabrication et leur commercialisation afin de garantir leur efficacité et leur sécurité d'utilisation. (152)

Les souches sélectionnées doivent répondre à plusieurs critères pour pouvoir atteindre leur site d'action et exercer leur action de façon bénéfique et sans effets indésirables (Figure 13). Elles doivent être identifiées, stables, résistantes, adhérentes à l'épithélium intestinal, sans effets délétères pour l'organisme et sans développement de résistance aux antibiotiques.(153)

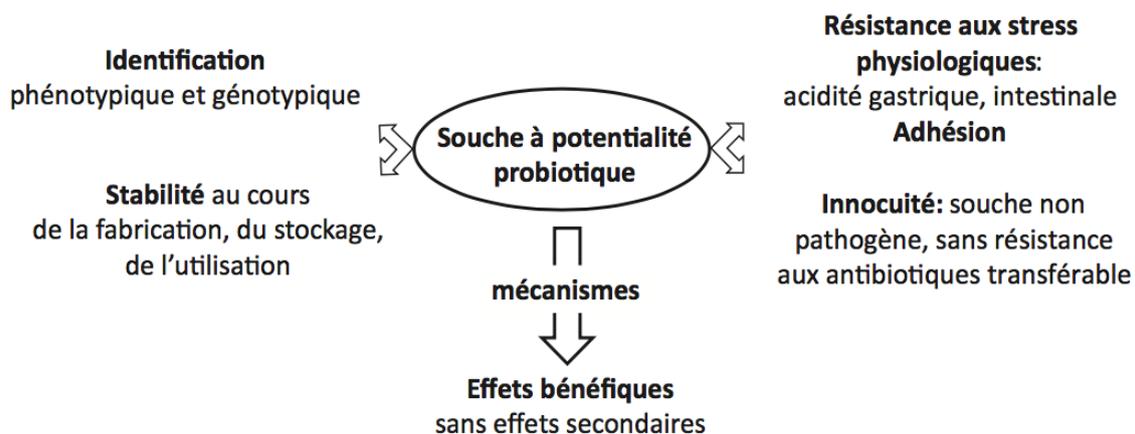


Figure 14 : Critères requis pour la sélection d'une souche probiotique

Source : Les probiotiques et leur place en médecine humaine – Butel (2014)

Les probiotiques interagissent avec les bactéries pathogènes, avec les cellules immunitaires, avec les cellules de l'épithélium intestinal et de la muqueuse colique. (Figure 16) Ils agissent en apportant des enzymes, en exerçant une compétition pour des sites d'attachement, en produisant des acides gras à chaînes courtes et des métabolites qui modulent le microbiote. Ils permettent de stabiliser la barrière de la muqueuse intestinale, de réduire la prolifération bactérienne, de modifier la perméabilité intestinale, de diminuer le nombre de microorganismes pathogènes, l'inconfort intestinal (flatulences, ballonnements), d'améliorer la régularité intestinale et de renforcer l'immunité. Ils garantissent également de maintenir un microbiote intestinal sain et protégé lors de la prise d'un traitement antibiotique. (52,153,154)

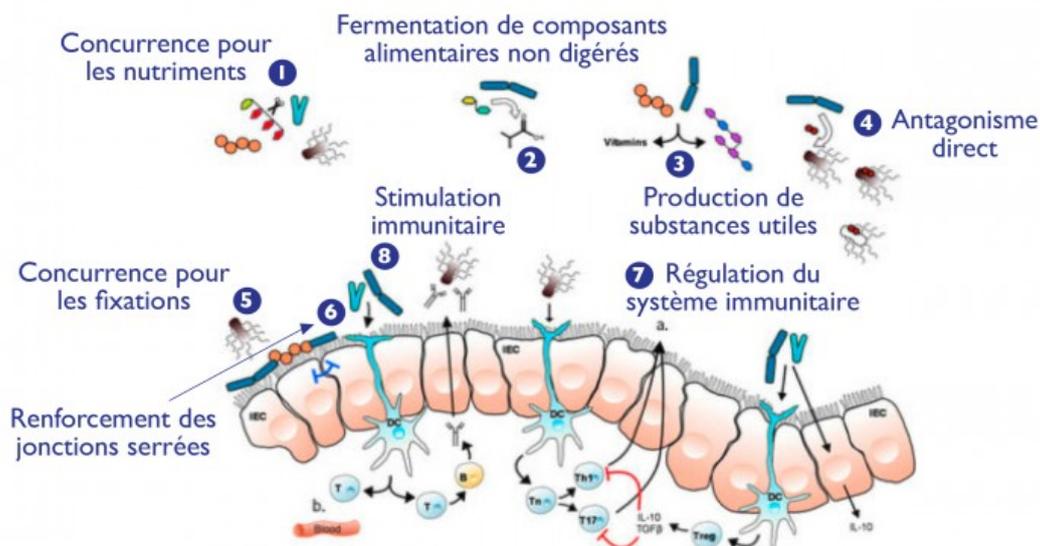


Figure 15 : Action des probiotiques au niveau intestinal

Source : <https://fr/scienceforhealth.be/mecanismes-daction/>

Plus précisément, dans le cadre des troubles psychiatriques et notamment des troubles dépressifs, certains probiotiques pourraient constituer une stratégie médicamenteuse à explorer. Ils entraînent des effets bénéfiques sur la symptomatologie selon les études et du fait du rôle de la flore intestinale dans la communication bidirectionnelle intestin-cerveau. Ces probiotiques sont d'ailleurs nommés « psychobiotiques ». Ils se définissent comme étant une classe micro-nutritionnelle voire pharmacologique qui exercent une influence favorable sur la réponse comportementale d'un individu et qui apportent des effets positifs sur la santé mentale notamment chez des patients atteints de troubles psychiatriques. (155,156) Les psychobiotiques incluent également dans leur définition les prébiotiques cités précédemment.

Les probiotiques concernés sont des bifidobactéries et des lactobacilles ayant la capacité de produire des substances neuro-actives tels que l'acide gamma-aminobutyrique ou encore la sérotonine, retrouvés à des taux anormalement diminués chez les personnes atteintes de troubles dépressifs.(153) Ils peuvent aussi diminuer l'inflammation présente au niveau des régions cérébrales à l'origine de troubles de la mémoire, des humeurs, des émotions et des comportements. Le mécanisme d'action des psychobiotiques repose alors potentiellement sur une diminution de l'inflammation et une augmentation du taux de neurotransmetteurs. Plus explicitement, les psychobiotiques exercent une double action au niveau local. D'une part, ils stabilisent la barrière intestinale en empêchant la translocation de peptides bactériens aux propriétés inflammatoires. D'autre part, ils permettent la production de neurotransmetteurs, qui, par action sur le nerf vague peuvent aller agir à distance au niveau du système nerveux. Ainsi, ils diminuent l'inflammation et augmentent les taux de neurotransmetteurs. (Figure 17) Ces deux composantes peuvent alors contribuer à améliorer l'état psychique et les troubles dépressifs puisque la présence d'un état inflammatoire et des taux diminués de neurotransmetteurs sont évoqués dans leur physiopathologie. (156–158)

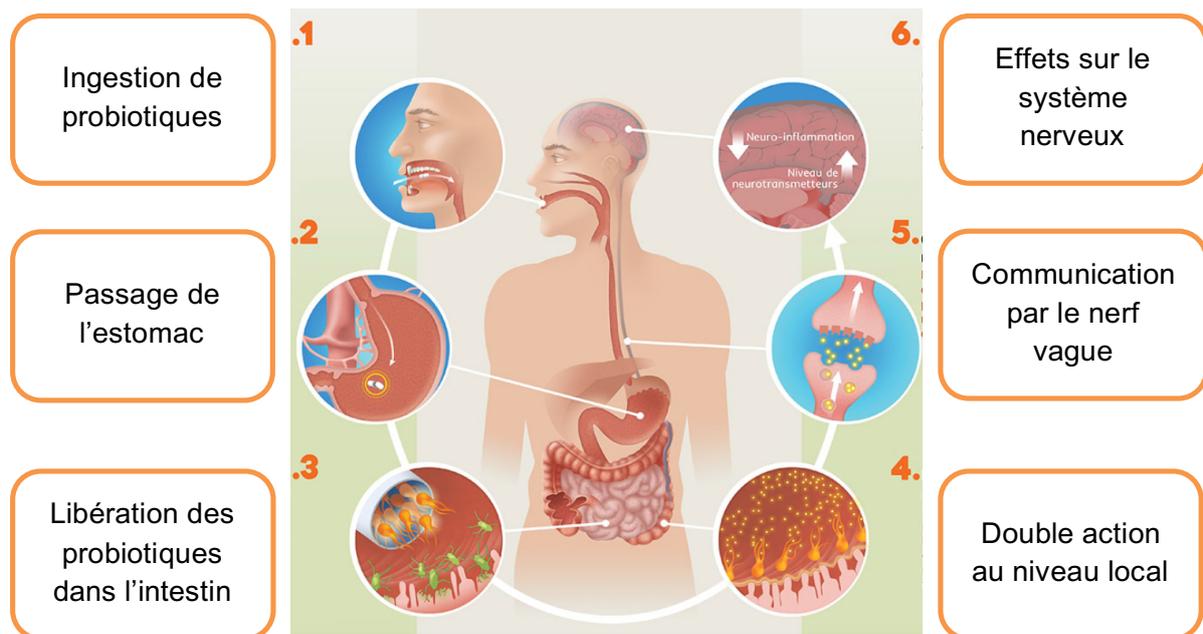


Figure 16 : Mécanisme d'action des psychobiotiques

Source : <https://www.supersmart.com/fr>

Une autre composante dans le mécanisme d'action des probiotiques peut être citée avec l'implication de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les probiotiques sont capables de réduire l'activité de cet axe et de diminuer le taux de cortisol comme le montrent certaines études réalisées chez l'animal et chez l'homme. Le mécanisme exact, cependant, nécessite d'être approfondi pour déterminer s'il s'agit d'une composante à part entière par action directe des probiotiques ou si la diminution de l'activité de l'axe corticotrope est une conséquence de la double action des probiotiques citée précédemment. (109,156,157)

Des études ont été menées pour explorer les effets de certaines souches probiotiques dans ce contexte. Chez des rongeurs, une diminution de l'état inflammatoire périphérique a été constatée après supplémentation en probiotiques corrélée à une diminution des comportements dépressifs. Les bifidobactéries notamment ont provoqué une augmentation des cytokines anti-inflammatoires par rapport aux cytokines pro-inflammatoires inversant ainsi l'équilibre de la réponse inflammatoire. Les mêmes résultats ont été obtenus avec l'administration de la souche *Lactobacillus acidophilus*. (151) Une ingestion de *Bifidobacterium infantis* chez des rats, souches productrices de tryptophane a permis, en parallèle, d'augmenter les taux de sérotonine à l'origine d'un effet antidépresseur. (153)

De la même façon, d'autres études ont mis en évidence une amélioration des troubles de l'humeur et de l'anxiété chez les personnes souffrant de dépression et soumises à la prise de probiotiques. Dans un groupe de 55 patients sains, une supplémentation de probiotiques *Bifidobacterium longum* et de *Lactobacillus helveticus* a été réalisée chez 29 patients pendant 30 jours versus placebo chez les 26 autres patients. Les patients du groupe ayant ingéré les probiotiques ont présenté une diminution des scores aux échelles d'anxiété et de dépression ainsi qu'une diminution du taux de cortisol urinaire par rapport au groupe de patients ayant ingéré des placebos. Les probiotiques ont alors également un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et diminuent son activité. (158,159)

Par ailleurs, des recherches ont mis en évidence un lien entre la présence et/ou l'absence de bactéries spécifiques dans le microbiote intestinal et la dépression chez des patients. Il s'agit par exemple des bactéries *Faecalibacterium* présentes à des taux augmentés ou encore *Dialister* et *Coprococcus* en quantité réduite chez les patients souffrant de dépression. D'autant plus que deux d'entre elles produisent du butyrate, un acide gras à courte chaîne, présent à des niveaux diminués chez les patients souffrant de dépression. Ces bactéries pourraient alors constituer des potentiels psychobiotiques. (160)

Les probiotiques constituent donc une piste à explorer dans les traitements des troubles psychiatriques par leur action sur la flore intestinale et les voies de communication entre le cerveau et l'intestin. Un déséquilibre de la flore est souvent remarqué dans ces troubles dont la prise en charge peut modifier la réponse comportementale. L'apport de souches probiotiques permet de rétablir l'équilibre de la flore intestinale, l'équilibre de l'écosystème intestinal et plus largement celui de l'axe intestin-cerveau. Ainsi, un effet bénéfique sur le fonctionnement du système nerveux central et les axes de communication entre l'intestin et le cerveau pourrait être observé avec un impact positif sur la santé mentale. (cf Annexe 2.)

Ils sont intéressants également pour leur tolérance car ils entraînent très peu d'effets secondaires par rapport aux antidépresseurs classiques. Les patients pourraient être moins réfractaires à ingérer des psychobiotiques, ce qui favoriserait une meilleure observance du traitement. En association aux traitements médicamenteux, ils pourraient présenter un intérêt pour augmenter l'efficacité thérapeutique. Ils pourraient également constituer une alternative aux traitements conventionnels chez des patients en rémission et qui présentent encore quelques symptômes résiduels. D'autres recherches sont à effectuer pour confirmer ces résultats, identifier les souches bactériennes les plus adaptées, le profil des patients pouvant en bénéficier et pour explorer plus en détails les mécanismes d'action.

IV.3.3. Antibiotiques

Les antibiotiques vont avoir une influence sur la composition du microbiote intestinal comme décrit dans la première partie. En psychiatrie, ils pourraient être impliqués, pour certains d'entre eux, dans l'amélioration de symptômes selon certaines études en complément de traitements antidépresseurs.

Les antibiotiques à spectre gram négatif réduiraient les taux cérébraux de composés pro-inflammatoires, de corticostéroïdes, de lipopolysaccharides et augmenteraient ceux des composés anti-inflammatoires. Les bêtalactamines par exemple pourraient favoriser l'expression du transporteur de glutamate et présenteraient ainsi des propriétés neuroprotectrices dans les troubles dépressifs dans lesquels la transmission glutamatergique est exacerbée. De plus, certaines tétracyclines ont révélé des propriétés immuno-modulatrices et psychotropes sans lien avec le mécanisme d'action antibiotique, par une inhibition du stress oxydatif et une régulation de la neurotransmission glutamatergique. La doxycycline notamment, a montré des effets antidépresseurs chez la souris par action sur les lipopolysaccharides bactériens en prévenant et en inversant les altérations neuro-inflammatoires qu'ils peuvent provoquer. Plus directement, en prenant en compte la dysbiose intestinale observée en cas de dépression, les antibiotiques pourraient restaurer l'équilibre de la flore intestinale. Ainsi ils peuvent rétablir la communication entre le cerveau et l'intestin et potentialiser l'efficacité des antidépresseurs. (161,162)

Les antibiotiques entraînent une perturbation du microbiote de façon transitoire en général même si des modifications peuvent être durables et peuvent laisser penser, sur les résultats de ces études, que des effets positifs peuvent perdurer. Des inconvénients sont tout de même notables car ils vont cibler les bactéries pathogènes mais aussi les bactéries saines de la flore intestinale qui se retrouve alors fragilisée. Ils peuvent également entraîner une sélection de souches bactériennes résistantes qui rend les antibiotiques inefficaces. Les études sont encore à approfondir sur une utilisation à court, moyen et long terme en complément de traitements antidépresseurs avec une évaluation du rapport bénéfice/risque sur leur utilisation dans le cadre de troubles dépressifs. (161,162)

IV.3.4. Transplantation fécale

La transplantation fécale est une technique qui repose sur l'administration d'une suspension bactérienne obtenue à partir des selles d'un individu donneur sain, dans le tractus intestinal d'un patient atteint d'une dysbiose intestinale. Le but est de restaurer la composition du microbiote qui sera similaire à celle du donneur sélectionné par implantation d'un microbiote intestinal sain. Cette technique a montré son efficacité pour le traitement d'infections intestinales sévères à *Clostridium difficile* consécutives à la prise d'antibiothérapies et qui altèrent la flore intestinale de façon importante. (162,163)

Premièrement, les donneurs font l'objet d'une sélection et doivent répondre à plusieurs critères concernant l'absence de pathologies chroniques, de traitements médicamenteux à long terme, d'antibiothérapie récente et le dépistage négatif d'agents infectieux. Les selles sont ensuite recueillies, conservées et traitées de manière à obtenir une préparation qui sera administrée au patient. L'introduction se fait par sonde nasogastrique ou lors d'une coloscopie. (164,165) Dans l'intestin, les microorganismes qui sont implantés vont agir selon quatre mécanismes différents pour restaurer l'équilibre du microbiote et son fonctionnement. (Figure 17)

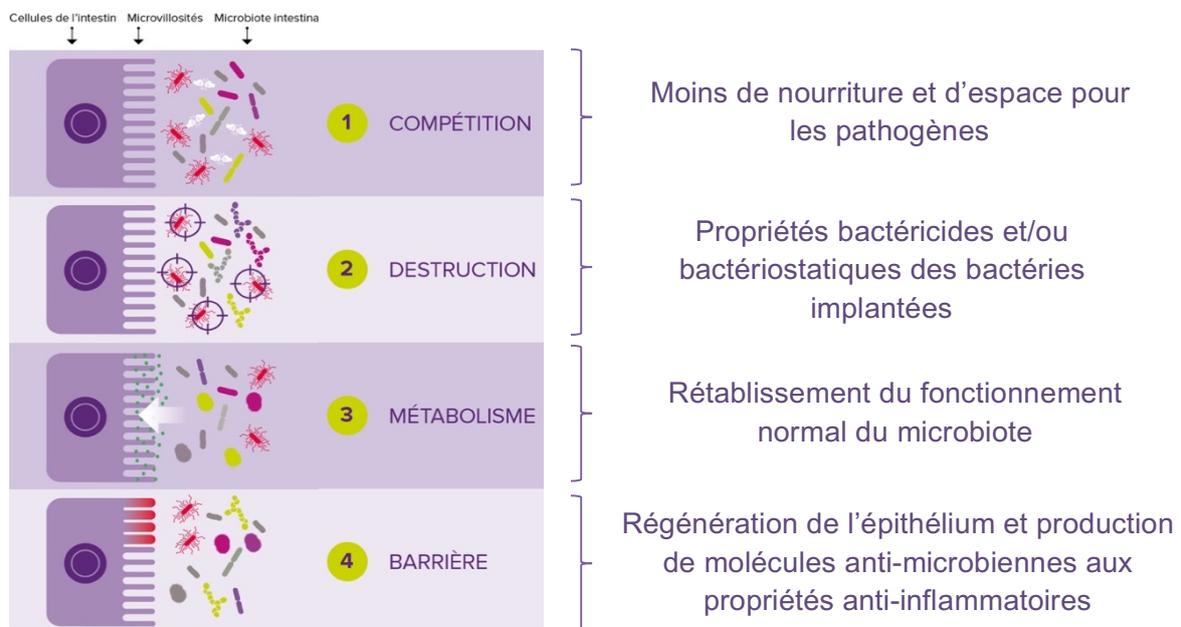


Figure 17 : Mécanisme d'action de la transplantation fécale

Source : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com>

Le lien entre l'intestin et le cerveau ainsi que la modification de la flore intestinale constatée chez les patients atteints de dépression permettent alors d'évoquer l'idée d'utiliser la transplantation fécale en thérapeutique. Elle pourrait corriger la dysbiose intestinale et ainsi améliorer les symptômes dépressifs. Des études ont déjà révélé sur ce principe que le transfert du microbiote intestinal de souris dépressives à des souris axéniques avait induit un comportement dépressif. À l'inverse, l'introduction d'un microbiote chez des souris axéniques, anxieuses et déprimées a entraîné une amélioration de leur comportement. (162,166)

Cette méthode, cependant, entraîne un risque de transmission d'agents infectieux chez le receveur. De plus, elle suscite des interrogations sur son acceptabilité et sur les critères de sélection des donneurs et des receveurs de matière fécale. L'obtention de résultats et de données sur l'identification des donneurs et des receveurs ainsi que des mécanismes d'action exacts permettront de préciser cette méthode et de l'appliquer en pratique. Au Canada, des études chez l'homme sont en cours et sont réalisées par deux groupes de recherche. Un premier groupe utilise la coloscopie pour implanter la flore intestinale et le deuxième utilise des gélules contenant de la matière fécale à administrer par voie orale. (162,167)

IV.3.5. Charbon activé

Le charbon activé est un adsorbant intestinal. Il est utilisé pour le traitement des troubles digestifs et intestinaux tels que les diarrhées, flatulences, ballonnements et/ou dyspepsies. Il est aussi utilisé en urgence dans la prise en charge d'intoxications et de surdosages médicamenteux. (168) Il possède la propriété de se lier aux molécules toxiques et d'empêcher leur absorption. Il permet la formation de complexes inactifs charbon-toxiques et accélèrent l'élimination des toxiques. Il pourrait alors être intéressant pour neutraliser les molécules toxiques et/ou inflammatoires libérées en cas de dysbiose intestinale et pour ainsi empêcher leurs conséquences. (162)

Une étude a montré que le charbon actif pouvait être évoqué dans le domaine de la psychiatrie. L'état général d'une patiente souffrant d'un épisode maniaque faisant suite à une chirurgie bariatrique, s'est amélioré puis normalisé au bout de 15 jours de traitement exclusif au charbon actif. La chirurgie bariatrique aurait entraîné une grave perturbation de l'équilibre de la flore commensale au niveau local à l'origine d'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines, par passage dans la circulation sanguine, auraient rejoint le cerveau et auraient été responsables d'une inflammation cérébrale déclenchant les symptômes psychiatriques d'un épisode maniaque. Le charbon actif, lui, agit en absorbant les médiateurs inflammatoires dans l'intestin, ce qui réduit le passage des cytokines dans la circulation sanguine et leur transfert vers le cerveau. Par conséquent, il permet de freiner l'inflammation présente au niveau cérébral et d'améliorer la symptomatologie jusqu'à revenir à un état normal. (169)

Le charbon activé pourrait donc venir compléter les moyens de prise en charge de la dysbiose intestinale et ses conséquences. Il pourrait limiter les effets entraînés sur l'axe intestin-cerveau et ainsi influencer et améliorer, voire préserver la santé mentale.

IV.4. Activité physique

L'activité physique est reconnue pour favoriser le bien-être, la santé et améliorer l'humeur en agissant sur le système nerveux central, le système immunitaire et le système endocrinien. Son association à un régime alimentaire équilibré a entraîné des améliorations encore plus marquées des symptômes d'anxiété et de dépression.

Les effets observés de l'exercice au niveau du système nerveux concernent notamment les niveaux d'endorphines. Après un exercice, une sensation de bien-être est souvent ressentie et serait liée aux effets des endorphines dont la sécrétion est stimulée par l'activité. Il s'agit de neuropeptides opioïdes endogènes sécrétés par l'hypophyse qui interviennent dans le circuit de la récompense et du plaisir. Ils ont une action analgésique, anxiolytique et sédatrice. D'après une étude, ils pourraient potentiellement améliorer les symptômes dépressifs. (170)

Des études ont montré en parallèle que l'activité physique et l'exercice pouvaient modifier et accroître positivement la diversité microbienne intestinale. Les microbiotes d'athlètes professionnels ont été comparés à ceux d'individus plus sédentaires. Leur analyse a montré des différences importantes dans leur composition et dans la diversité des espèces bactériennes. De plus, des études chez des patients dépressifs ont permis de conclure qu'une activité physique régulière était liée à une diminution du risque de développer des troubles dépressifs et à une amélioration des symptômes. (170–172)

Le mécanisme mis en cause serait notamment dû à des effets anti-inflammatoires car une diminution des métabolites inflammatoires est retrouvée (cytokines et lipopolysaccharides). D'autres facteurs sont observables lors d'un exercice physique et peuvent également influencer la composante inflammatoire et la composition du microbiote. Il est constaté par exemple, une augmentation de la production des acides gras à chaînes courtes, une diminution du temps de transit intestinal et de la perméabilité intestinale avec une translocation bactérienne diminuée et des métabolites antimicrobiens augmentés. (172,173)

Une augmentation du tonus vagal est aussi remarquée avec pour conséquence une modification du réflexe anticholinergique anti-inflammatoire, une réduction de l'inflammation intestinale et systémique. Le nerf vague est principalement impliqué dans la communication entre l'intestin et le système nerveux central. Il permet un échange permanent d'informations et lie l'équilibre du système nerveux central à celui de l'intestin. L'activité physique va donc avoir un effet positif sur la stimulation vagale et son effet sur la diminution de la cascade inflammatoire. En santé mentale, la composante inflammatoire est impliquée dans la physiopathologie de la dépression et dans l'anxiété. Une diminution de l'inflammation chez les personnes sensibles par l'activité physique peut alors contribuer à améliorer les symptômes des patients. (170,174)

L'activité physique modérée et régulière pourrait alors être un moyen supplémentaire d'agir sur l'équilibre de la flore intestinale et sur l'axe intestin-cerveau dans le traitement de la dépression. En association à l'alimentation, elle permet de maintenir l'équilibre intestinal, de réduire l'inflammation et de diversifier la composition de la flore intestinale.

Conclusion

La dépression est une pathologie psychiatrique courante et multifactorielle qui intègre plusieurs composantes dans sa physiopathologie. Une perturbation du système nerveux, du système endocrinien et du système immunitaire avec la présence d'un état inflammatoire est notamment impliquée. Le déséquilibre de ces trois systèmes interroge sur le rôle que peut jouer le microbiote intestinal dans le développement des troubles dépressifs par la mise en évidence de l'axe microbiote-intestin-cerveau. En effet, de nombreuses études ont pu confirmer que le microbiote intestinal interférait avec le cerveau par des voies de communication impliquant en parallèle le système nerveux, le système endocrinien et le système immunitaire de l'organisme.

Une dysbiose intestinale peut alors impacter l'ensemble de l'écosystème intestinal et des voies de communications avec le cerveau. Le déséquilibre de l'axe microbiote-intestin-cerveau peut donc être à l'origine d'un dysfonctionnement des trois systèmes évoqués dans la physiopathologie de la dépression. Ces perturbations peuvent, par conséquent, favoriser l'apparition de troubles dépressifs et impliquent la flore intestinale dans le développement de la dépression.

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe, individuel et aux multiples fonctions qui vit à l'intérieur du tube digestif. Il se constitue progressivement au cours de l'enfance et sous l'influence de divers facteurs qui le rendent riche, diversifié, unique et propre à chacun. Ses différentes fonctions protectrices, structurales, immunitaires, métaboliques et de neuromodulation garantissent le maintien d'un équilibre avec l'organisme humain.

Lorsque cet équilibre est rompu, la perturbation de la flore intestinale et de ses fonctions de façon durable et importante favorise le développement de pathologies. Elles peuvent concerner des maladies digestives, métaboliques, immunitaires ou encore neurologiques et psychiatriques. Dans ce sens, les résultats sont de plus en plus concluants sur l'implication de la flore intestinale dans le fonctionnement et le comportement du cerveau en santé mentale comme dans le cas de la dépression.

En thérapeutique, il constitue une piste prometteuse à explorer car restaurer l'équilibre de la flore contribuerait à améliorer la symptomatologie dépressive. La dépression est une pathologie mal connue, sous diagnostiquée et sous-traitée au risque de rechute important. Son traitement est multiple, long et difficile à appliquer. Agir sur la flore intestinale donne la possibilité de cibler l'ensemble des voies déséquilibrées, ce qui peut apporter un bénéfice intéressant et optimal pour améliorer et compléter la prise en charge. Des études évoquent l'alimentation, les compléments alimentaires, les prébiotiques, les probiotiques, les antibiotiques, la transplantation fécale ou encore le charbon activé ainsi que l'activité physique pour leurs effets sur la flore intestinale et sur la symptomatologie dépressive. Ces différents moyens pourraient constituer des alternatives thérapeutiques, seules ou associées, qui doivent être approfondis pour pouvoir élaborer à l'avenir des schémas de prise en charge. (Figure 18)

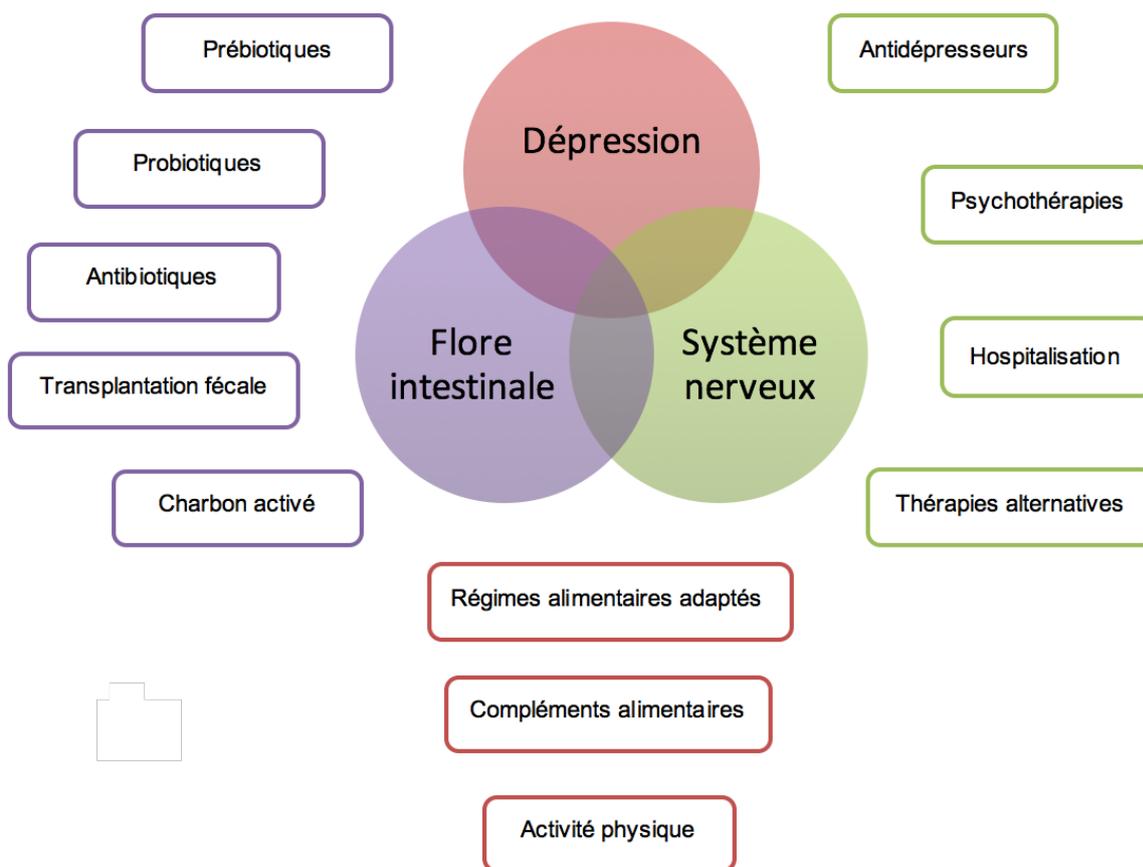


Figure 18 : Les différents moyens de prise en charge de la dépression via la flore intestinale et le système nerveux

Les mécanismes qui interviennent ne sont pas complètement identifiés et méritent donc d'être davantage étudiés. Cela permettrait de mieux comprendre l'implication de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans la physiopathologie de la dépression et de développer des moyens thérapeutiques complémentaires précis et applicables. Il est essentiel sur ce principe, d'identifier des souches bactériennes spécifiques, de comprendre comment elles agissent sur le système nerveux et sur les différentes voies de communication impliquées dans la physiopathologie de la dépression. Il est également primordial d'identifier les profils de microbiote et d'individus sur lesquels ces alternatives sont bénéfiques et efficaces.

Une nouvelle approche pour traiter la dépression pourrait voir le jour et permettrait de compléter la stratégie thérapeutique déjà connue et limitée. Elle pourrait apporter un souffle nouveau avec une prise en charge étiologique et personnalisée de cette pathologie. A l'officine, le pharmacien peut conseiller et orienter le patient souffrant de troubles dépressifs sur son régime alimentaire. Des compléments alimentaires sont également disponibles et peuvent être délivrés dans l'intérêt du patient et selon ses besoins. (Figure 19)

REPAS

ENTREE : aliments crus, crus

Huile/Matières grasses
(huile d'olive vierge, de colza, de noix)



Herbes, épices, aromates
(basilic, coriandre, curcuma, ail, persil)

DESSERT : laitage, fruits

BOISSONS : eau minérale (1,5L/j), boissons fermentées (kéfir), tisane (tilleul, camomille)

TOUS LES JOURS

PREBIOTIQUES

Fruits (2 à 3/j)
Légumes (3 portions/j)
Céréales (80g crues, 240g cuits)

PROBIOTIQUES

Produits laitiers (1 à 2 yaourt, 30 à 80g de fromage)
Légumes et fruits lacto-fermentés jusqu'à 2 fois/j

MATIERES GRASSES

Oléagineux et graines (10 à 20 unités)
Huile d'olive vierge, de colza (1 à 2 c. à soupe)

VITAMINES

B, C, D et E

MINERAUX-OLIGOELEMENTS

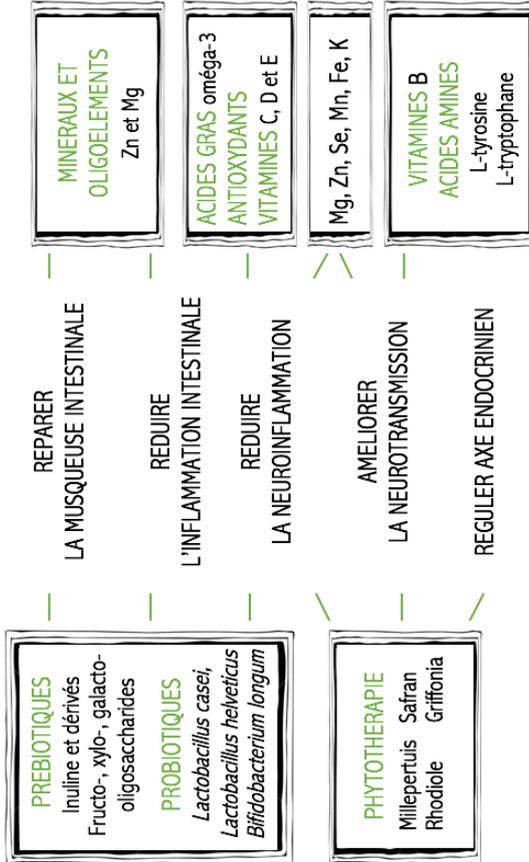
Magnésium (Mg), Zinc (Zn), Sélénium (Se), Manganèse (Mn), Fer (Fe), Potassium (K)

ACIDES AMINES

L-tyrosine : matin et midi (précurseur de la dopamine)
L-tryptophane : le soir (précurseur de la sérotonine)

COMPLEMENTES ALIMENTAIRES

A adapter au patient selon ses habitudes alimentaires et ses besoins



CONSEILS

- Repas régulier, bien mastiquer et ralentir le rythme des repas
- Manger au calme sans stress, sans TV, sans écran
- Mettre le système digestif au repos : pas de grignotage
- Manger des aliments peu transformés, bios (sans additifs, pesticides, etc.)
- Cuisson et préparation douce (à l'eau ou à la vapeur, au four ou à la poêle) pour préserver la qualité des aliments et éviter la formation de toxiques
- Pratiquer une activité physique modérée régulière (30 min par jour)

EVITER

- Le café et les fruits frais en fin de repas
- Les boissons gazeuses, l'alcool, les aliments riches en gluten, les médicaments (AINS, aspirine, antibiotiques, IPP), les aliments ultra-transformés, les graisses saturées, les sucres, le sel, les charcuteries, la viande en excès
- Les régimes exclusifs qui appauvrissent la diversité de la flore intestinale

TOUTES LES SEMAINES

VIANDES : viande blanche jusqu'à 2-3 fois/semaine ; viande rouge 1 fois/semaine

POISSONS ou crustacés ou coquillages jusqu'à 3 fois (sardine, saumon, hareng, maquereau)

ŒUFS jusqu'à 5 fois (1 à 3 unités à chaque fois)

VITAMINES		MINÉRAUX ET OLIGOÉLÉMENTS		PREBIOTIQUES	PROBIOTIQUES
Vitamines B <i>Femme : 30mg/j - Homme : 34mg/j</i> Œuf Poulet, bœuf, foie Poissons gras Noix, noisette Produits laitiers Légumineuses (haricots) Céréales complètes (germe de blé) Légumes à feuilles vertes Epinards, avocat Banane	Magnésium (Mg) <i>300 à 500 mg/j</i> Noix et graines, amandes Céréales Pois, haricots blancs Pomme de terre Epinards, avocat Banane, abricot sec, figue sèche, cassis Fruits de mer, algues Chocolat noir Eaux minérales	Zinc (Zn) <i>10 à 15 mg/j</i> Graines de courge, de sésame, noix de cajou Ortie Fruits de mer, huîtres, algues Céréales complètes Quinoa Légumes secs Germe de blé Cacao	Ail, oignon Banane, pomme, fruits rouges, raisin Topinambours Chicorée Endive, salade Salsifis Poireau, artichaut, asperge Avoine Algues Chocolat et cacao Amande Champignon	Yaourts Fromages frais Laits fermentés Kéfir Petits pois crus Légumes et fruits lacto-fermentés Olives	
Vitamine C <i>Femme : 60mg/j - Homme : 80mg/j</i> Brocolis, chou, poivron Ciboulette, persil, aneth Litchi, citron, orange, raisin rouge, acérola, goyave, kiwi	Potassium (K) <i>1500 mg/j</i> Céréales complètes Oléagineux Oignon, ail	Manganèse (Mn) <i>2mg/j</i> Ortie Oléagineux Céréales complètes Légumineuses Algues	ACIDES GRAS OMEGA-3 <i>500 mg/j minimum</i> Poissons gras : sardines, maquereaux, harengs, saumon Huile de colza, de noix Graines		
Vitamine D <i>10 µg/j</i> Saumon, truite, maquereau, sardine, thon Lait entier, de soja Jaune d'œuf Champignon	ACIDES-AMINES L-tyrosine <i>30mg/kg/j</i> Fromage Œufs Viandes rouges et blanche Cabillaud Céréales Légumineuses (haricots) Noix, amande Banane Avocat	Sélénium (Se) <i>5 µg/j</i> Poissons, fruits de mer (crevettes, crabes) Viande et abats Œufs Légumineuse (lentille, pois chiche)	ANTIOXYDANTS Epices Ail, basilic, coriandre, menthe, romarin, thym, curcuma, cannelle		
Vitamine E <i>Femme : 12mg/j - Homme : 15mg/j</i> Noisette, cacahuète, amande Huile de colza, d'olive Margarine Moule, sardine, algues Pêche, abricot sec Avocat, asperge	L-tryptophane <i>5mg/kg/j</i> Viande blanche Spiruline Œuf Légumineuses Noix de cajou, amande Graines de tournesol, de courge, de soja Sésame Banane Avocat Chocolat noir	Aliments Artichauts, betterave, brocoli, chocolat noir, épinards, noix, thé vert, spiruline	Fruits Agrumes, fraises, cerises, mûres, myrtilles, raisin, prune, grenade, framboises		

	PREBIOTIQUES	PROBIOTIQUES	VITAMINES	MINÉRAUX ET OLIGOÉLÉMENTS	ACIDES AMINÉS	ACIDES GRAS OMEGA 3
P I L E J E	BIOFILM® inuline + oligo-fructose	LACTIBIANE REFERENCE® <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> (+inuline)	D3 BIANE® (vit D + acide gras oméga 3) MULTIBIANE® 11 vitamines (vit A, B, C, E) et 5 minéraux (Mg, Mn, Cu, Fe, Zn)	FORMAG® (Mg + vit B6 + taurine) OXYBIANE® Vit A, B2, C, E, Se, Zn (effet antioxydant)		OMEGABIANE DHA® Huile de poissons (acide gras oméga 3, DHA et EPA) D3 BIANE® (vit D + acide gras oméga 3)
	TRANSITBIANE® fibres solubles (fructo-oligosaccharides, fibre d'acacia et de xanthane) + fibres insolubles (fibres de soja) + poudre de jus de pruneau	LACTIBIANE TOLERANCE® <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salivarius</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> (+fructo-oligosaccharide)	NEUROBIANE® Tryptophane + Vit B6 + Mg marin (synthèse de sérotonine, prise le soir)		DYNABIANE® Tyrosine + vit B et C + ginseng + guarana (synthèse de dopamine, prise le matin)	
N U T E R G I A	ERGYPROTECT PLUS® inuline de chicorée, fibres et oligosaccharides de pommes + glutamine + vit B2 + peptide de caroube + extrait de curcuma, raisin, camomille	ERGYPHILUS CONFORT® <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>B. bifidum</i> (+vit B3) ERGYPHILUS PLUS® <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> (+vit C)	ACEROL C® (vit C) ERGY D® (vit D) BIOCEBE® 11 vitamines (A, B, C, D, E), Zn, chrome ERGY MAG® Mg + Zn + vitamines B ERGYSTRESS ACTIV® L-tyrosine + schizandra + vit B et C + Mg + Zn Mn + Cu + taurine	OLIGOMAX MAGNESIUM® OLIGOMAX SELENIUM® OLIGOMAX ZINC® ERGYCARE® Curcuma, poivre noir, brocoli, vit B3, zinc, acétylcystéine		ERGY 3® Huile de poissons (acide gras oméga 3, DHA et EPA) + vit E
	INULIVANCE® Inuline + extrait de camomille et mélisse + hydrolysats de protéines de riz TRANSIT® fibres de fruits + fructo-oligosaccharides PROBIOVANCE D10® (+manganèse + oligo-fructose) <i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	PROBIOVANCE I 10® PROBIOVANCE I 15® <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> (+manganèse)	ERGYSTRESS SEREN® L-tryptophane + rhodiola + vit B et C + Mg + Zn + chrome	VITA C® + (vit c) VITA D3® + (vit D) MAGNESIUM® (Mg + vit B6 + taurine) VITAMINIUM® Vit A, B, C, E, Zn, Mg, Mn, acides gras, levure de bière, hydrolysats de protéines de riz		
Y S O N U T			DYNATONE® L-tryptophane + vit B, C, E + Mg + zinc (synthèse de sérotonine, prise le soir)	SEROTONE® L-tyrosine + Vit B, C, E + Mg + hydrolysats de protéine de riz (synthèse de dopamine, prise le matin)		
		Probiotiques <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Bifidobacterium longum</i>	PROBIOVANCE S3® + Extrait de safran (crocines, safranal) antioxydant, réduit inflammation augmente neurotransmetteurs	+ vit B6 + Mg marin équilibre du système nerveux Cofacteur de croissance microbiotique		

Figure 19 : Fiche conseil et guide patient de la prise en charge nutritionnelle et micro-nutritionnelle des troubles dépressifs à l'officine

Références bibliographiques

1. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr.* janv 2014;72(1):15- 21.
2. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clin Biol.* sept 2010;34(4):7- 16.
3. Burcelin R, Zitvogel L, Fond G, Sokol H. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2016 [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
4. Cassard A-M, Thomas M. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
5. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne.* juin 2016;37(6):418- 23.
6. Marteau P. Le microbiote intestinal.pdf [Internet]. John Libbey Eurotext; 2016. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/themes/biocodex/files/20q.pdf>
7. Gérard P. Le microbiote intestinal : composition et fonctions. *Phytothérapie.* avr 2011;9(2):72- 5.
8. Cherbuy C, Thomas M, Langella P. Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge. *Innov Agron.* 2013;33(4):37- 46.
9. Fond G. Le microbiote intestinal gouverne-t-il notre cerveau ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* oct 2018;176(8):824- 30.
10. INRA. La flore intestinale permet de différencier les individus [Internet]. 2013 [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.alimh.inra.fr%2FLes-recherches%2FMicrobiote-et-sante%2Fenterotypes>
11. Salthun-Lassalle B. Flore intestinale : trois groupes bactériens [Internet]. Purlascience.fr. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.purlascience.fr/sd/genetique/flore-intestinale-trois-groupes-bacteriens-10926.php>
12. Gérard P. Trois types de flore intestinale différencient les individus. */data/revues/17667305/00070028/4/.* 24 nov 2011;7(28):4.
13. Biocodex Microbiote Institut. Microbiote intestinal | Biocodex Microbiote Institut [Internet]. Biocodex Microbiote Institut. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/intestinal>
14. Evolution du microbiote avec l'âge | Science for health [Internet]. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://fr.scienceforhealth.be/composition-en-fonction-de-lage/>
15. Gottrand PF, Turck PD. *Gastroentérologie pédiatrique.* Doin - John Libbey Eurotext; 2016. 392 p.

16. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. /data/revues/03998320/00310005/533/ [Internet]. 26 mars 2008 [cité 8 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/130208>
17. Brehin C. Mise en place du microbiote intestinal de l'enfant. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 2017;20(3):167- 72.
18. Thirion M. Lait maternel et défenses immunitaires [Internet]. SAM, Santé et Allaitement Maternel. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: https://www.santeallaitementmaternel.com/se_former/comprendre_lactation/qu_est_ce_que_lait/defenses_immunitaires.php
19. Locquet C. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours [Internet]. 2014 févr [cité 1 déc 2019] p. 26. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf
20. Gschwind R, Fournier T, Butel M-J, Wydau-Dematteis S. Établissement du microbiote - Une colonisation in utero déterminante pour la santé future ? Médecine Sci Paris. 16 avr 2018;34(4):331- 7.
21. Dupieux-Chabert C. Le microbiote intestinal [Internet]. [cité 1 déc 2019]; Lyon. Disponible sur: http://www.crioac-lyon.fr/Documents/Enseignement/DIU_IOA/2018-19/DIU_IOA2018-19_Session1_le-microbiote-intestinal.pdf
22. Debré P, Le Gall J-Y. Le microbiote intestinal. Bull Académie Natl Médecine. déc 2014;198(9):1667- 84.
23. Bouladoux N, Hand TW, Naik S, Belkaid Y. Microbiote et lymphocytes T: les meilleurs ennemis. Med Sci MS [Internet]. avr 2013 [cité 15 déc 2019];29(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3845019/>
24. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Implication du microbiote intestinal dans l'obésité et les pathologies associées : quelles perspectives thérapeutiques et nutritionnelles ? Obésité. déc 2012;7(4):234- 9.
25. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cah Nutr Diét. avr 2007;42:28- 36.
26. Seyed R. Microbiote intestinal humain et nutrition. Muséum Natl Hist Nat. 20 déc 2018;4.
27. D. C. Dysbiose - Déséquilibre intestinale, niveau microflore intestinale [Internet]. Santé sur le net. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hepato-gastro/dysbiose/>
28. Mayer EA. La connexion cerveau-intestin: agir avec efficacité sur cette relation essentielle qui gouverne notre humeur, notre comportement et notre santé dans sa globalité : c'est possible! [Internet]. Guy Trédaniel éditeur. Paris; 2017 [cité 3 janv 2020]. 291 p. Disponible sur: <http://banq.prenumerique.ca/accueil/isbn/9782813215031>
29. Guarner F. Les dysbioses : causes, conséquences, traitement [Internet]. 2016 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/wp-content/uploads/2016/02/20160217_Guarner_dysbiosis-fr.pdf

30. Donatini B. Pullulation bactérienne du grêle. Intérêt des nouvelles technologies ambulatoires : test respiratoire couplé à l'élastométrie hépatique, à la recherche des herpès virus dans la salive ou de l'échographie gastro-intestinale. Principes thérapeutiques. HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale [Internet]. 2015 [cité 15 déc 2019];(2). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/56632>
31. Sébastien. Mesure des gaz expirés et dysbiose [Internet]. Sante En Main. 2017 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://sante-en-main.fr/gaz-dysbiose/>
32. Dognin S. Les métabolites organiques urinaires [Internet]. Calmeva. 2018 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.calmeva.com/metabolites-organiques-urinaires/>
33. Henry JY. Métabolites organiques urinaires [Internet]. Médecine Intégrée. 2013. Disponible sur: <https://medecine-integree.com/metabolites-organiques-urinaires/>
34. Biopredix. Bilan du microbiote intestinal + [Internet]. Biopredix. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.biopredix.com/fr/bilan-biologie-medicale/bilan-du-microbiote-intestinal>
35. Cervino A. 1test1TM - Diagnostic de perte de diversité du microbiote intestinal [Internet]. 2018 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.luxia-scientific.com/uploads/2019/08/02/communiquedepresse-sante.pdf?MGUxNDA2NTYxZDg4ZmZhMmQ2NzYwNjQy>
36. Biose. Trouble du transit et microbiote intestinal | biose® [Internet]. biose® | La santé par le microbiote. 2017 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.biose.com/fr/dysbiose-du-microbiote/trouble-du-transit/>
37. Bertholom C. Le microbiote intestinal : implication en pathologie. Option/Bio. sept 2017;28(567- 568):16- 7.
38. Boyer O, Candon S. Maladies auto-immunes [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
39. Zirah S. Microbiote intestinal humain et immunité [Internet]. Muséum moodle. 2019. Disponible sur: <http://edu.mnhn.fr/mod/page/view.php?id=8033>
40. Seirafi M, Cunningham S, Hadengue A. Le microbiote dans les maladies du foie et du tube digestif : la révolution annoncée. Rev Médicale Suisse. 2011;7:1696- 700.
41. Plantamura E, Dzutsev A, Chamailard M, Djebali S, Moudombi L, Boucinha L, et al. MAVS deficiency induces gut dysbiotic microbiota conferring a proallergic phenotype. Proc Natl Acad Sci. 9 oct 2018;115(41):10404- 9.
42. Biocodex Microbiote Institut. Psoriasis [Internet]. Biocodex Microbiote Institut. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/peau/psoriasis>
43. Breban M. Le microbiote intestinal en cause dans les spondyloarthrites [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2017 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/microbiote-intestinal-en-cause-dans-spondyloarthrites>
44. Breban M. Microbiote intestinal et rhumatismes inflammatoires. Rev Rhum Monogr. sept 2016;83(4):233- 7.

45. Nguyen V. Polyarthrite rhumatoïde : une auto-immunité liée à des bactéries intestinales [Internet]. Le Quotidien du médecin. 2017 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/recherche-science/polyarthrite-rhumatoide-une-auto-immunite-liee-des-bacteries-intestinales>
46. Biocodex Microbiote Institut. Sclérose en plaques | Biocodex Microbiote Institut [Internet]. Biocodex Microbiote Institut. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/pathologies-psychiatriques-et-neurodegeneratives/sclerose-en-plaques>
47. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat Rev Microbiol*. janv 2017;15(1):55- 63.
48. Biocodex Microbiote Institut. Schizophrénie [Internet]. Biocodex Microbiote Institut. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: [/pro/pathologies-psychiatriques-et-neurodegeneratives/schizophrenie](https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/pathologies-psychiatriques-et-neurodegeneratives/schizophrenie)
49. Perino L. L'intestin et le microbiote joue un rôle dans l'autisme [Internet]. LucPerino.com. 2016. Disponible sur: <https://lucperino.com/448/l-intestin-et-le-microbiote-jouent-un-role-dans-l-autisme.html>
50. Coretti L, Paparo L, Riccio MP, Amato F, Cuomo M, Natale A, et al. Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [cité 14 mai 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.03146/full>
51. Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Froli A, Iardino P, et al. Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. oct 2010;51(4):418- 24.
52. Fond G, Chevalier G, Eberl G, Leboyer M. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. *Presse Médicale*. janv 2016;45(1):7- 19.
53. GMFH Editing Team. Le microbiote intestinal jouerait un rôle dans l'autisme [Internet]. *Gut Microbiota for Health*. 2015 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/le-microbiote-intestinal-jouerait-un-role-dans-lautisme/>
54. Biocodex Microbiote Institut. Maladie d'Alzheimer | Biocodex Microbiote Institut [Internet]. Biocodex Microbiote Institut. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/cerveau/maladie-dalzheimer>
55. Biocodex Microbiote Institut. Maladie de Parkinson [Internet]. Biocodex Microbiote Institut. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/cerveau/maladie-de-parkinson>
56. Bruneau A, Baylatry M-T, Joly AC, Sokol H. Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal? *Bull Cancer (Paris)*. janv 2018;105(1):70- 80.
57. OMS. Principaux repères sur la dépression [Internet]. Organisation mondiale de la Santé. 2020 [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>

58. Goulet J, Ngô TL, Chaloult L. Thérapie cognitivo-comportementale du trouble dépressif majeur (TDM), manuel d'information destiné aux patients. [Internet]. 2015 [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://tccmontreal.files.wordpress.com/2015/08/guide-de-pratique-dc3a9pression-manuel-patient-juil2015-final1.pdf>
59. Magalon-Bingenheimer K, Magalon D, Zendjidjian X, Boyer L, Griguer Y, Lançon C. Dépression en médecine générale. Presse Médicale. avr 2013;42(4):419- 28.
60. Kosel M, Perroud N, Bondolfi G. Dépression : analyse décisionnelle pour la prise en charge par le médecin de premier recours. Rev Médicale Suisse. 5 déc 2012;8:18.
61. Corruble E. Dépression : concepts actuels. L'Encéphale. déc 2010;36:S104- 7.
62. Oberle L, Broers B. La dépression [Internet]. 2017 [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_depression.pdf
63. Gardier A, Corruble E. Dépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
64. Olié E, Courtet P. Dépression récurrente : facteurs de risque, facteurs de vulnérabilité. L'Encéphale. déc 2010;36:S117- 22.
65. Coryell W. Troubles dépressifs - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2018 [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/troubles-d%C3%A9pressifs>
66. Cowppli-Bony P, Wielgo-Polanin R, Favre-Bonté J. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours [Internet]. 2017 p. 45. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf
67. ANSM. Bon usage des antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et anxieux de l'adulte [Internet]. 2006. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf
68. Jeanneau A. Chapitre 31. États dépressifs et mélancoliques. In: Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte [Internet]. Presses Universitaires de France; 2012 [cité 7 oct 2019]. p. 557. Disponible sur: <http://www.cairn.info/manuel-de-psychiatrie-clinique-et-psychopathologi--9782130572107-page-557.htm>
69. Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé dans le monde 2001 La santé mentale: nouvelle conception, nouveaux espoirs [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2001. Disponible sur: https://www.who.int/whr/2001/en/whr01_fr.pdf?ua=1
70. Zenadocchio S. Psychothérapies Comportementales et Cognitives | Centre de la dépression [Internet]. [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.centredeladepression.org/psychotherapies-comportementales-et-cognitives/>

71. Psychomedia. Quelles sont les différentes approches en psychothérapie ? [Internet]. Psychomédia. 2008 [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/psychotherapie/2008-02-04/quelles-sont-les-differentes-approches-en-psychotherapie>
72. Roussillon R. Psychothérapie psychodynamique : quelques principes et analyseurs - Société Psychanalytique de Paris [Internet]. Société Psychanalytique de Paris. 2001 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.spp.asso.fr/textes/textes-et-conferences/introduction-psychanalyse/2000-2001-le-face-a-face-psychanalytique/psychotherapie-psychodynamique-quelques-principes-et-analyseurs/>
73. Picard N. Cours : Les antidépresseurs. 2016 nov; Faculté de Pharmacie, Limoges.
74. Vidal. Les médicaments antidépresseurs [Internet]. EurekaSanté Vidal. 2018 [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte.html>
75. Dusouchet T, Bret M-C, Bret P. Antidépresseurs: caractéristiques et modalités d'utilisation des IRSS, IRSNa et NaSSA. Pharm Hosp. mars 2006;41(164):25- 31.
76. Agbokou C, Fossati P. Traitements médicamenteux de la dépression. Presse Médicale. mai 2008;37(5):867- 75.
77. Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler JA, Beck J, Brand S, Hemmeter UM, Keck ME, et al. Traitement aigu des épisodes dépressifs. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum [Internet]. 30 août 2016 [cité 7 oct 2019];16(35). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2016.02704>
78. Fagnère C. Cours : Médicaments des pathologies psychiatriques. 2016; Faculté de Pharmacie, Limoges.
79. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France). Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie: avril 1997 : recommandations professionnelles [Internet]. Paris: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé; 1998. 88 p. Disponible sur: <http://elaneo-conseil.fr/wp-content/uploads/2017/02/Document-1-ECT.pdf>
80. Vidal. Millepertuis [Internet]. EurekaSanté Vidal. 2019 [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/millepertuis-hypericum-perforatum.html>
81. Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A. Clinical trial of Rhodiola rosea L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. Nord J Psychiatry. 1 janv 2007;61(5):343- 8.
82. Ross SM. Rhodiola rosea (SHR-5), Part 2: A Standardized Extract of Rhodiola rosea Is Shown to Be Effective in the Treatment of Mild to Moderate Depression. Holist Nurs Pract. juin 2014;28(3):217–221.
83. Bangratz M, Ait Abdellah S, Berlin A, Blondeau C, Guilbot A, Dubourdeaux M, et al. A preliminary assessment of a combination of rhodiola and saffron in the management of mild–moderate depression. Neuropsychiatr Dis Treat. 13 juill 2018;14:1821- 9.
84. Kosel M, Bondolfi G, Aubry J-M. Psychiatrie. Rev Médicale Suisse. 20 janv 2010;6(232):137- 40.

85. Vidal. L'activité physique adaptée à la dépression [Internet]. EurekaSanté Vidal. 2018 [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte.html>
86. Sciences et Avenir. Yoga, acupuncture, méditation, hypnose... 9 pratiques face à la science [Internet]. Sciences et Avenir. 2018 [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/yoga-acupuncture-meditation-hypnose-face-a-la-science_130240
87. Villa C. Comment la méditation peut soigner la dépression ? [Internet]. Techniques de Méditation. 2013 [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.techniquesdemeditation.com/meditation-aide-depression/>
88. Mindfulness Paris. Deux programmes Mindfulness: MBSR et MBCT [Internet]. Mindfulness Paris. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.mindfulness-paris.fr/mindfulness-plein-conscience/mbsr-mbct/>
89. Garnoussi N. Le Mindfulness ou la méditation pour la guérison et la croissance personnelle : des bricolages psychospirituels dans la médecine mentale. Sociologie. 2011;Vol. 2(3):259- 75.
90. Bioy A. Chapitre II. Qu'est-ce que l'hypnose ? Que Sais-Je. 18 oct 2017;25- 78.
91. Experts Ooreka. L'hypnose contre la dépression - Ooreka [Internet]. Ooreka.fr. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: [//depression.ooreka.fr/comprendre/depression-et-hypnose](http://depression.ooreka.fr/comprendre/depression-et-hypnose)
92. AFEHM. Soigner une dépression [Internet]. AFEHM. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.hypnose-medicale.com/soigner-la-depression/>
93. Le Breton M. L'acupuncture serait efficace pour lutter contre la dépression [Internet]. Le Huffington Post. 2013 [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: https://www.huffingtonpost.fr/2013/09/25/acupuncture-soin-depression_n_3975204.html
94. Chaput J. L'acupuncture aiderait à diminuer la sévérité de la dépression [Internet]. Futura santé. 2013 [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-acupuncture-aiderait-diminuer-severite-depression-49209/>
95. Ooreka. Dépression et ostéopathie : tout sur l'ostéopathie et la dépression [Internet]. Ooreka.fr. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: [//osteopathie.ooreka.fr/comprendre/depression-osteopathie](http://osteopathie.ooreka.fr/comprendre/depression-osteopathie)
96. Olivier A-C. Dépression : symptômes, traitement et ostéopathie - REFLEX OSTEO [Internet]. 2019 [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.reflexosteo.com/actualites/depression-comment-l-osteopathie-peut-vous-aider-180>
97. VIDAL - Dépression - Prise en charge [Internet]. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise_en_charge/
98. Bonaz B, Pellissier S. Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal ! Prat Neurol - FMC. déc 2013;4(4):240- 57.
99. Simonetto I. Le système nerveux entérique ou deuxième cerveau [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.nellyclauzel.com/pdf/articles/ventre_deuxieme_cerveau.pdf

100. Billet F. Cours : Le système nerveux autonome. 2017 janv; Faculté de Pharmacie, Limoges.
101. Picard N. Cours : Rappels sur le système nerveux autonome. 2017; Faculté de Pharmacie, Limoges.
102. Serratrice G, Verschueren A. Système nerveux autonome. EMC - Neurol. 1 févr 2005;2(1):55- 80.
103. Neuromedia. Le système limbique [Internet]. Neuromedia. 2019 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.neuromedia.ca/le-systeme-limbique/>
104. Bonaz B. Communication entre cerveau et intestin. /data/revues/02488663/v31i8/S0248866310004984/ [Internet]. 5 août 2010 [cité 5 janv 2020];31(8). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/261427#N100DE>
105. Pariente CM. Dépression, stress et axe corticotrope [Internet]. Société de Neuroendocrinologie. 2011 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.societe-neuroendocrinologie.fr/Breves/19-Depression-stress-et-axe-corticotrope>
106. Moley JE. Revue générale du système endocrinien - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2016 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/principes-d-endocrinologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-endocrinien>
107. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, Beaugerie L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive: enseignement intégré, appareil digestif [Internet]. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. 288 p. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-17sansillust_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
108. Buclin T, Biollaz J. Regards récents sur la barrière hémato-encéphalique [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2005 [cité 4 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-14/30272>
109. Flux MC, Lowry CA. Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience. Neurobiol Dis. août 2019;36.
110. ITMO Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie. Le cerveau et le corps : interaction cerveau/intestin [Internet]. 2013 avr 4 [cité 22 déc 2019]; Paris. Disponible sur: <https://itneuro.aviesan.fr/Local/itneuro/files/156/abstrack.book.2.pdf>
111. Rabot S. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. Bull Académie Vét Fr. 2015;(3):267.
112. Biocodex Microbiote Institut. Comment notre intestin dialogue en permanence avec notre cerveau? [Internet]. Biocodex Microbiote Institut. 2019 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/publications/thematic-folder/sante-mentale-et-microbiote-intestinal-vers-de-nouveaux-espoirs-0>
113. Lallemand Solutions Santé. L'axe cerveau-intestin [Internet]. Lallemand Solutions Santé. 2014 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://lallemand-health-solutions.com/fr/emotional-physical-stress/>

114. Sender E. Le microbiote allié de notre cerveau [Internet]. Sciences et Avenir. 2016 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-microbiote-allie-de-notre-cerveau_105135
115. Castan I, Valet P, Lafontan M. Le récepteur du PYY : un élément important du système antilipolytique de l'adipocyte. *Médecine Sci Paris*. 1994;10(2):196.
116. Zimmer AC. Microbiote : les intestins, une véritable usine à humeurs [Internet]. L'Humanité. 2019 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.humanite.fr/article-sans-titre-668070>
117. Jacquemont G. Quand l'intestin protège le cerveau [Internet]. Purlascience.fr. 2018 [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.purlascience.fr/theme/microbiote/quand-lintestin-protège-le-cerveau-13485.php>
118. Psychiatry Advisor. Gut Microbiota Can Drive Neuroinflammation in Major Depressive Disorder [Internet]. Psychiatry Advisor. 2019 [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.psychiatryadvisor.com/home/depression-advisor/gut-microbiota-can-drive-neuroinflammation-in-major-depressive-disorder/>
119. Jacques D. De l'intestin aux maladies psy: bactéries, cellules, aliments, émotions : une extraordinaire communication. Quintessence. Aubagne: Editions quintessence; 2017. 231 p.
120. Mongeau R, Hamon M, Lanfumey L. Des effets neurobiologiques aux mécanismes d'action : hier, aujourd'hui et demain. In: Les antidépresseurs [Internet]. Paris: Lavoisier; 2013 [cité 5 janv 2020]. p. 24. (Psychiatrie). Disponible sur: https://books.google.com/books/about/Les_antid%C3%A9presseurs.html?hl=fr&id=vWmkAgAAQBAJ
121. INICEA. La dépression - La neurobiologie [Internet]. INICEA. 2018 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inicea.fr/la-depression-la-neurobiologie>
122. Guilbaud O, Corcos M, Hjalmarsson L, Loas G, Jeammet P. Modèles psycho-neuro-immunologiques de la dépression : une revue critique. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. mars 2002;160(2):179- 85.
123. Gouzien C, Doumy O, Aouizerate B. Approches pharmacologique et physiopathologique de la dépression majeure : un aller-retour paradigmatique. 2015;50.
124. Bennabi D, Haffen E. Inflammation et dépression : revue de la littérature. 2015;13(2):9.
125. Meyrel M, Varin L, Detaint B, Mouaffak F. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la dépression ? *L'Encéphale*. févr 2018;44(1):67- 74.
126. Rabot S, Naudon L, Daugé V. Liens entre microbiote intestinal et comportement de type anxiodépressif chez le rongeur. *Phytothérapie*. déc 2018;16(6):306- 14.
127. Akbaraly T. Améliorer son alimentation pourrait protéger de la dépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 3 janv 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/ameliorer-son-alimentation-pourrait-protéger-de-la-depression/32671/>
128. Adjibade M, Julia C, Allès B, Touvier M, Lemogne C, Srour B, et al. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Med*. 15 avr 2019;17(1):78.

129. GMFH Editing Team. Le mode de vie occidental appauvrirait la composition du microbiote intestinal [Internet]. Gut Microbiota for Health. 2015 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/le-mode-de-vie-occidental-appauvrirait-la-composition-du-microbiote-intestinal/>
130. Kaplun K. Diversité du microbiote intestinal : que pouvons-nous faire pour le préserver ? [Internet]. Gut Microbiota for Health. 2019 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/diversite-du-microbiote-intestinal-que-pouvons-nous-faire-pour-le-preserver/>
131. Willem DJ-P. Stress, Dépression et Troubles du comportement: Une nouvelle approche sans produits chimiques. Guy Trédaniel; 2014. 217 p.
132. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. Pathol Biol. févr 2015;63(1):35- 42.
133. 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.
134. Coudron O. Rôle de la nutrition et de la micronutrition dans la lutte contre les troubles de l’humeur. Actual Pharm. nov 2019;58(590):33- 8.
135. ANSES. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. Ciqual : table de composition nutritionnelle des aliments. 2017 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
136. Ooreka. Micronutriments : fonction et source - Ooreka [Internet]. Ooreka.fr. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: [//alimentation.ooreka.fr/comprendre/micronutriments](http://alimentation.ooreka.fr/comprendre/micronutriments)
137. Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. Nutrients [Internet]. 9 mai 2018 [cité 8 mars 2020];10(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986464/>
138. Badran AM, Crenn P. Les sels de magnésium oraux. Nutr Clin Métabolisme. 1 mars 2009;23(1):9- 15.
139. Pileje Laboratoire. Comment bien choisir son magnésium ? [Internet]. Pileje Laboratoire. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/quel-magnesium-choisir>
140. Benton D, Cook R. The impact of selenium supplementation on mood. Biol Psychiatry. 1 juin 1991;29(11):1092- 8.
141. Conner TS, Richardson AC, Miller JC. Optimal Serum Selenium Concentrations Are Associated with Lower Depressive Symptoms and Negative Mood among Young Adults. J Nutr. 1 janv 2015;145(1):59- 65.
142. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Evans-Cleverdon M, Brennan SL, Kotowicz MA, et al. Dietary selenium and major depression: a nested case-control study. Complement Ther Med. 1 juin 2012;20(3):119- 23.

143. Psychomedia. Dépression, santé mentale : 7 nutriments essentiels et les aliments dans lesquels ils se trouvent [Internet]. Psychomédia. 2018 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/sante-mentale/2018-03-11/psychiatrie-nutritionnelle-nutriments-essentiels>
144. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*. 15 mai 2013;148(1):12- 27.
145. Hoppenot I. Des oméga-3 contre le stress et la dépression ? [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. 2016 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/02/01/des-omega-3-contre-le-stress-et-la-depression-_231821
146. Peltier C. Des oméga-3 aux allures d'antidépresseurs [Internet]. Futura santé. 2011 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-omega-3-allures-antidepresseurs-27673/>
147. Bourre J-M. Acides gras ω -3 et troubles psychiatriques. *Médecine Sci Paris*. 1 févr 2005;21(2):216- 21.
148. Fond G. Microbiote intestinal : le chaînon manquant pour soigner les maladies mentales ? Une revue systématique. nov 2016;12(6):6.
149. Hitier R. Comment notre alimentation influence notre santé mentale [Internet]. Arte. France; 2018 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=IM-Yhqnybjm>
150. Dodet B. Les enjeux médicaux et sociétaux du microbiote. *Med Sci Paris*. 1 nov 2016;32(11):1003- 8.
151. Dinan TG, Stanton C, Long-Smith C, Kennedy P, Cryan JF, Cowan CSM, et al. Feeding melancholic microbes: MyNewGut recommendations on diet and mood. *Clin Nutr*. 1 oct 2019;38(5):1995- 2001.
152. Vidal. Qu'appelle-t-on complément alimentaire ? [Internet]. EurekaSanté Vidal. 2011 [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-quoi.html>
153. Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *J Anti-Infect*. juin 2014;16(2):33- 43.
154. Schneider SM. Probiotiques. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 sept 2008;2(4):363- 7.
155. Cepeda MS, Katz EG, Blacketer C. Microbiome-Gut-Brain Axis: Probiotics and Their Association With Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. janv 2017;29(1):39- 44.
156. Burnet PWJ, Cowen PJ. Psychobiotics Highlight the Pathways to Happiness. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2013;74(10):708- 9.
157. Lavaud S. Des probiotiques contre les maladies psychiatriques ? [Internet]. 2013 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://français.medscape.com/voirarticle/3599141>
158. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol Psychiatry*. nov 2013;74(10):720- 6.

159. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* [Internet]. 6 août 2016 [cité 15 mars 2020];8(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997396/>
160. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* avr 2019;4(4):623- 32.
161. Macedo D, Filho AJMC, Soares de Sousa CN, Quevedo J, Barichello T, Júnior HVN, et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *J Affect Disord.* janv 2017;208:22- 32.
162. Fond G, Chevalier G. Les traitements ciblant le microbiote intestinal et leurs applications en psychiatrie. *Inf Psychiatr.* 2016;Volume 93(10):825- 30.
163. ANSM. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2015 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-Information2>
164. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Scanzi J, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection : guidelines for clinical practice. *Hépatogastro Oncol Dig.* 4 avr 2015;22(4):13.
165. Nau J-Y. Transplantation de microbiote fécal : le détail des premiers essais français - *Revue Médicale Suisse.* Rev Médicale Suisse. 14 mai 2014;10:1094- 5.
166. Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making Sense of the Microbiome in Psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 janv 2019;22(1):37- 52.
167. Tappie R. Dépression : la greffe fécale, le futur des antidépresseurs? [Internet]. www.pourquoidocteur.fr. 2019 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/30484-Depression-greffe-fecale-futur-antidépresseurs>
168. VIDAL - Charbon [Internet]. Vidal. 2013 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/6726/charbon/>
169. Hamdani N, Boukouaci W, Hallouche MR, Charron D, Krishnamoorthy R, Leboyer M, et al. Resolution of a manic episode treated with activated charcoal: Evidence for a brain-gut axis in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* déc 2015;49(12):1221- 3.
170. Mikkelsen K, Stojanovska L, Polenakovic M, Bosevski M, Apostolopoulos V. Exercise and mental health. *Maturitas.* 1 déc 2017;106:48- 56.
171. Barton W, Penney NC, Cronin O, Garcia-Perez I, Molloy MG, Holmes E, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut.* 1 avr 2018;67(4):625- 33.

172. Codella R, Luzi L, Terruzzi I. Exercise has the guts: How physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases. *Dig Liver Dis.* 1 avr 2018;50(4):331- 41.
173. O'Sullivan O, Cronin O, Siobhan F Clarke, Murphy EF, Molloy MG, Shanahan F, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes.* 24 mars 2015;6(2):131- 6.
174. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci [Internet].* 7 févr 2018 [cité 15 mars 2020];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808284/>

Annexes

Annexe 1. Stratégie thérapeutique selon l'intensité de l'épisode dépressif caractérisé	104
Annexe 1.1. Arbre décisionnel : épisode dépressif caractérisé d'intensité légère	104
Annexe 1.2. Arbre décisionnel : épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée	105
Annexe 1.3. Arbre décisionnel : épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère	106
Annexe 2. Représentation schématique des voies d'interaction entre microbiote intestinal, dépression et effets pré-probiotiques	107
Annexe 3. La pyramide du régime méditerranéen	108
Annexe 4. Programme alimentaire pour prendre soin de son microbiote	109

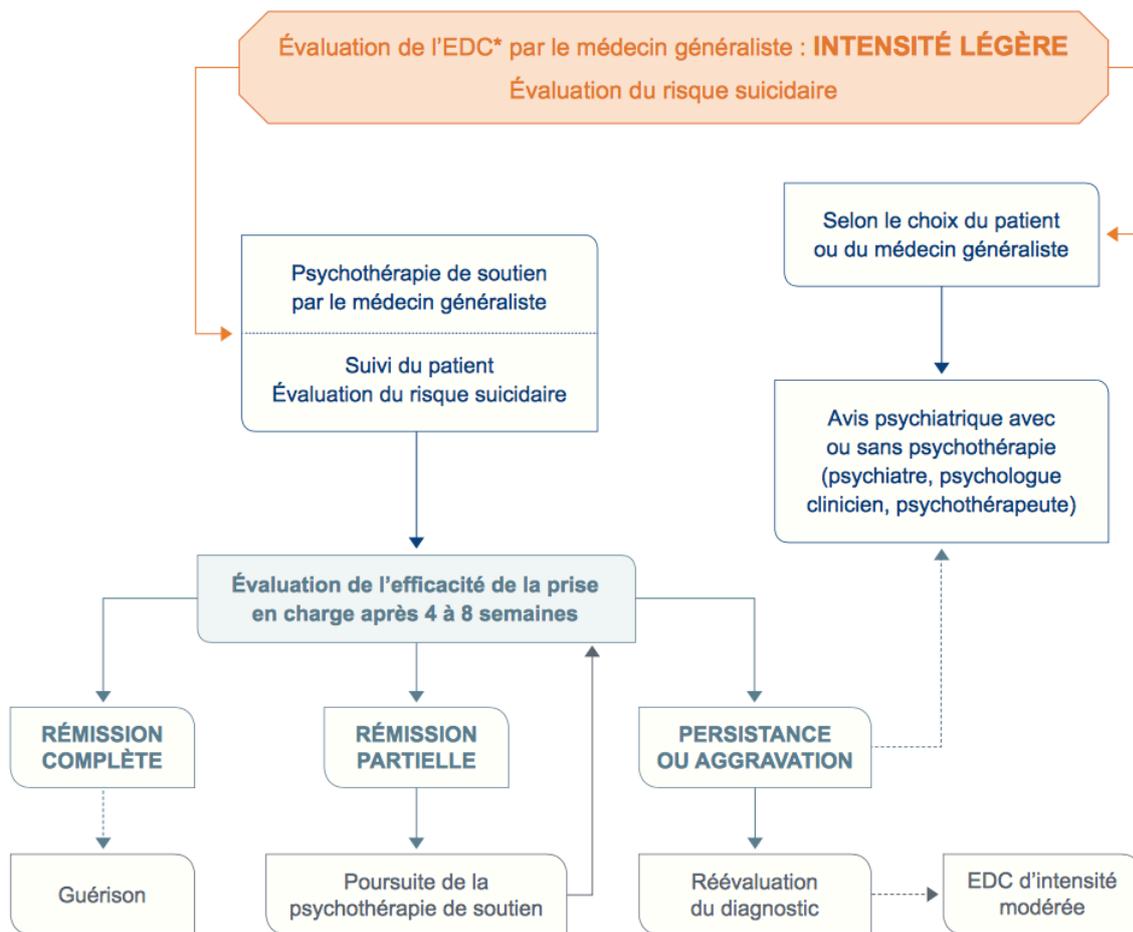
Annexe 1. Stratégie thérapeutique selon l'intensité de l'épisode dépressif caractérisé

Elle est différente selon la sévérité de l'épisode. Elle est spécifique aux diagnostics suivants :

- épisode dépressif caractérisé d'intensité légère ;
- épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ;
- épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère.

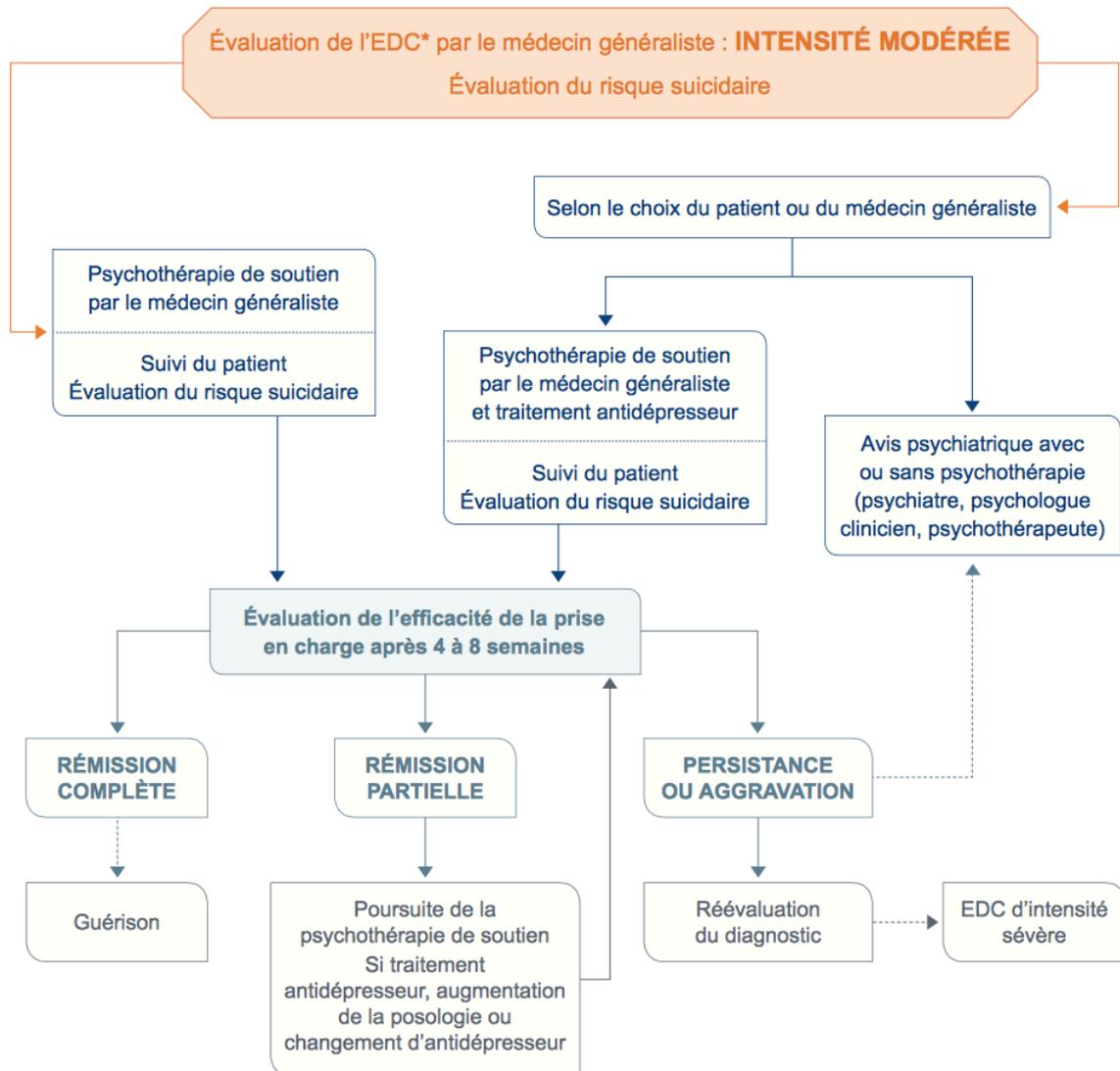
Les organigrammes présentés ont été élaborés par la Haute Autorité de Santé ou HAS.

Annexe 1.1. Arbre décisionnel : épisode dépressif caractérisé d'intensité légère



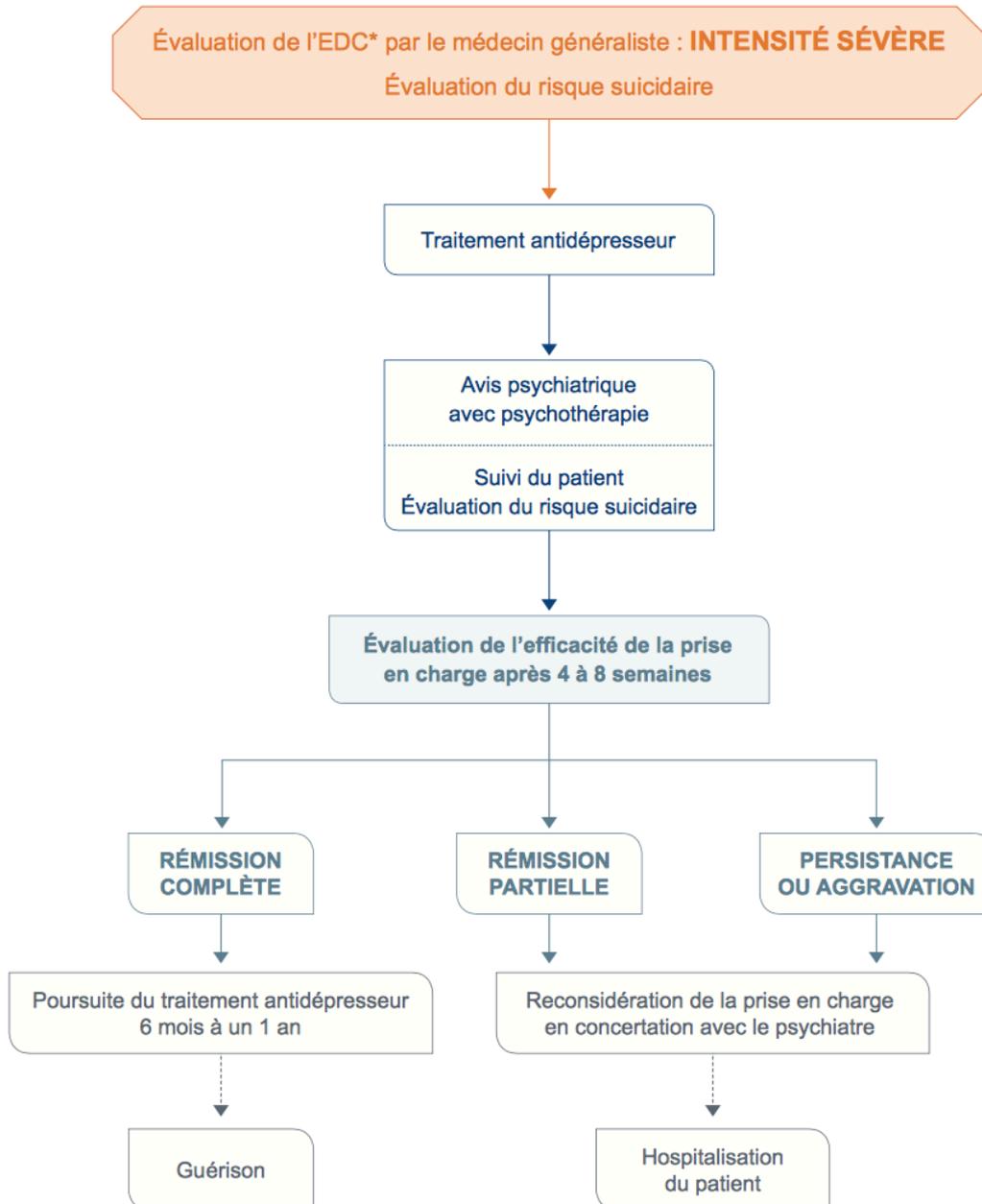
* EDC : épisode dépressif caractérisé

Annexe 1.2. Arbre décisionnel : épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée



* EDC : épisode dépressif caractérisé

Annexe 1.3. Arbre décisionnel : épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère

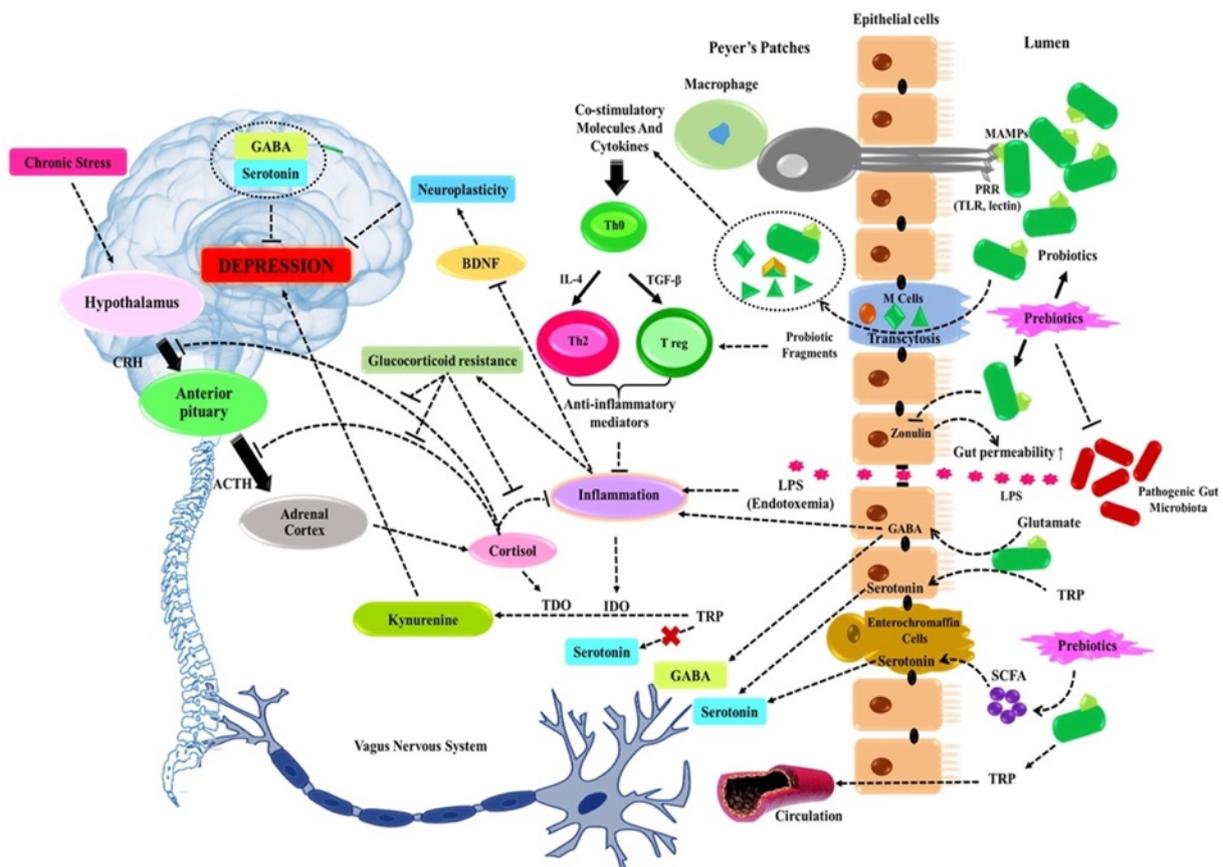


* EDC : épisode dépressif caractérisé

Annexe 2. Représentation schématique des voies d'interaction entre microbiote intestinal, dépression et effets pré-probiotiques

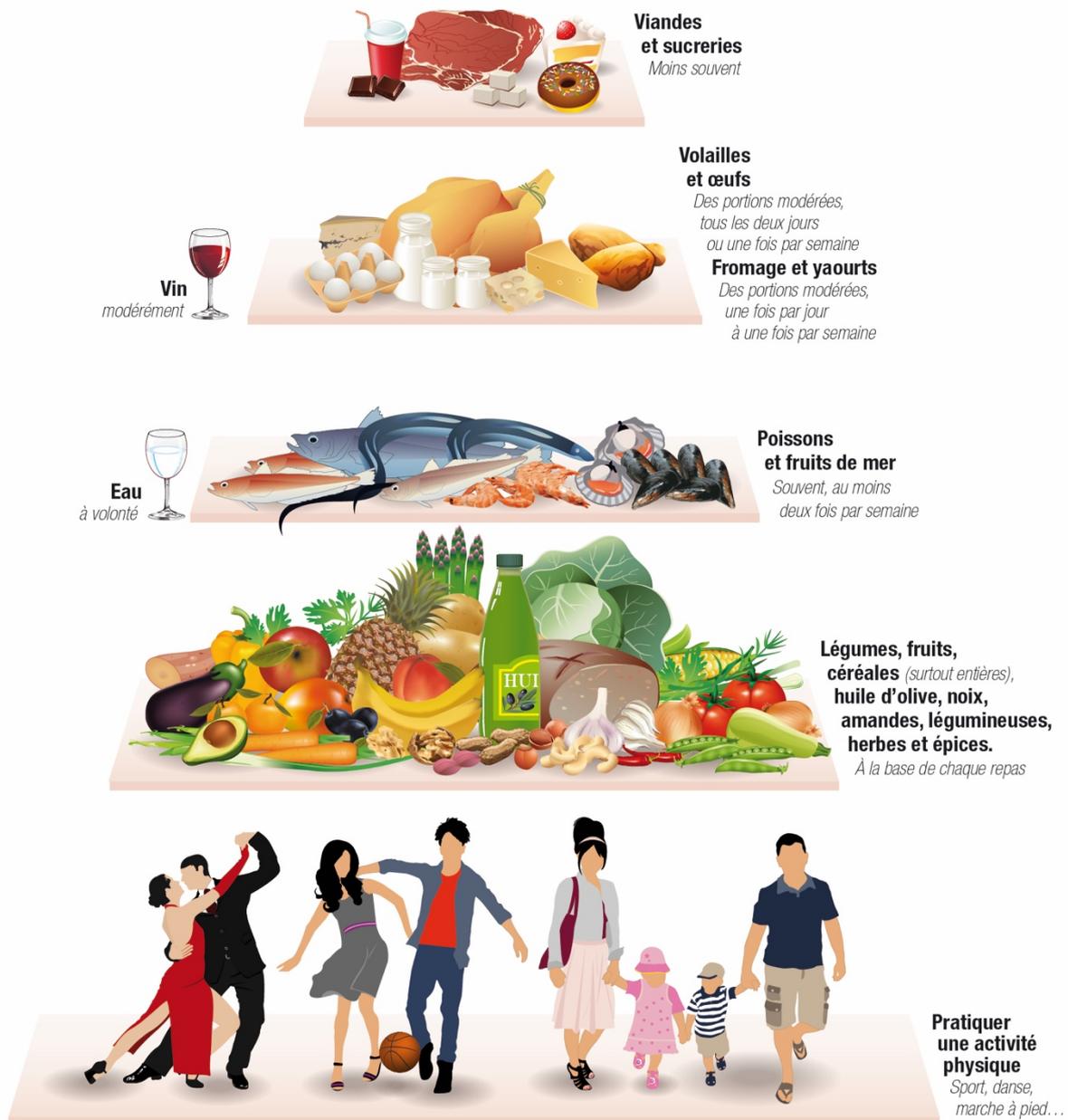
Cette figure est extraite du volume 39, numéro 5 du *Clinical Nutrition* (2020) et notamment d'une méta-analyse intitulée « *Can psychobiotics "mood" ify gut ? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics* » réalisée par Elnaz Vaghef-Mehrabany et al.

L'ensemble des mécanismes schématisés ci-dessous intègre le système nerveux, le système immunitaire et le système endocrinien dans les voies d'interaction. Ils sont interconnectés entre eux et lient l'environnement intestinal au système nerveux central. L'apport de prébiotiques et de probiotiques est illustré sur ce schéma avec leurs actions possibles sur les mécanismes pathologiques, leur conférant potentiellement des effets antidépresseurs.



Annexe 3. La pyramide du régime méditerranéen

Ce schéma est extrait de l'article « Le régime méditerranéen en pratique » rédigé par Marie Charlotte Rivet Bonjean (2017).



Annexe 4. Programme alimentaire pour prendre soin de son microbiote

Extrait du livre « Le nouveau guide des probiotiques » par Daniel Sincholle (2018) et l'article « Le régime méditerranéen en pratique » rédigé par Marie Charlotte Rivet Bonjean (2017).

Aliments	Fréquence	Quantité par repas	Exemples
Fruits	Tous les jours à chaque repas	1 fruit (ou 2 s'ils sont petits)	1 pomme ou 2 clémentines
Légumes	Tous les jours à chaque repas	La moitié d'une grande assiette	Poêlée de légumes verts
Légumes secs	2 à 3 fois par semaine	50 g crus	1 tasse de pois chiches dans un plat
Féculents (céréales complètes ou tubercules)	Tous les jours ou selon l'activité physique	80 g crus ou 240 g cuits	1/4 d'une assiette de pâtes ou 1/4 de baguette
Huile d'olive	Tous les jours à chaque repas	20 à 30 ml	2 à 3 cuillères à soupe
Produits laitiers	0 à 2 fois par jour	30-40 g de fromage ou 1 yaourt, fromage blanc...)	1 morceau de fromage 1 yaourt
Viande	Viande blanche : 0 à 2 fois par semaine viande rouge : pas plus de 500 g par semaine	100 g (1 filet, 1 escalope, 1 steak...)	1 filet de dinde ou 1 steak haché
Oeuf	Jusqu'à 5 fois par semaine	1 à 3 unités	2 oeufs au plat
Poisson	0 à 3 fois par semaine	100 à 150 g	1 filet de cabillaud
Boisson (eau, thé, infusions, café...)*	Tous les jours à tout moment	À volonté	1 tasse de café sans sucre ajouté
Alcool type vin rouge **	Tous les jours au cours du repas	16 cl (un verre standard)	

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

L'implication du microbiote intestinal dans l'apparition des troubles dépressifs

Le microbiote intestinal est un écosystème constitué de microorganismes vivants. Il est complexe, dynamique et vit en symbiose avec l'organisme humain. Sa composition qualitative et quantitative s'établit au cours du temps et selon des facteurs extérieurs qui le rendent unique et propre à chacun. Il intervient dans différentes fonctions de l'organisme et joue un rôle essentiel dans l'équilibre de la physiologie intestinale et dans la santé humaine. Une perturbation de sa composition va avoir des conséquences fonctionnelles qui peuvent entraîner et entretenir des pathologies. Son implication en santé mentale est aujourd'hui reconnue et étudiée car il est lié au cerveau par différentes voies de communication qui constituent l'axe microbiote-intestin-cerveau. Plus spécifiquement, la dépression est une pathologie psychiatrique où le rôle de la flore intestinale dans sa physiopathologie, est évoqué. Une dysbiose intestinale est associée à l'apparition et l'accentuation de troubles dépressifs dans plusieurs études. En thérapeutique, le microbiote intestinal peut alors être une cible intéressante dans la prise en charge des troubles dépressifs. Des pistes sont évoquées et étudiées avec l'alimentation, la pharmacobiotique, la transplantation fécale ou encore l'activité physique. Chacune d'entre-elles sont de plus en plus concluantes sur l'amélioration des troubles dépressifs et méritent d'être approfondies pour intégrer une nouvelle approche thérapeutique dans la stratégie de prise en charge de la dépression à l'avenir.

Mots-clés : microbiote intestinal, santé mentale, axe microbiote-intestin-cerveau, dépression

The involvement of the intestinal microbiota in the onset of depressive disorders

The gut microbiota is a complex and dynamic ecosystem of living microorganisms that lives in symbiosis with the human organism. Its qualitative and quantitative composition is established over time and according to external factors that make it unique and specific to each individual. It is involved in different functions of the organism and plays an essential role in the balance of intestinal physiology and in human health. A disturbance in its composition will have functional consequences that can lead to and maintain pathologies. Its involvement in mental health is today recognized and studied because it is linked to the brain by different communication pathways that constitutes the microbiota-gut-brain axis. More specifically, depression is a psychiatric pathology where the role of the intestinal flora in its pathophysiology is mentioned. Intestinal dysbiosis is associated with the appearance and worsening of depressive disorders in several studies. In therapy, the intestinal microbiota can then be an attractive target in the management of depressive disorders. Several avenues are discussed and studied with diet, probiotics, fecal transplantation or physical activity. Each of them is increasingly conclusive on the improvement of depressive disorders and deserves to be deepened to integrate a new therapeutic approach in the strategy for the management of depression in the future.

Keywords : gut microbiota, mental health, microbiota-gut-brain axis, depression

